

UNIVERZA V LJUBLJANI  
EKONOMSKA FAKULTETA

DIPLOMSKA NALOGA

**NADZOR STROŠKOV KLINIČNIH RAZISKAV**

Ljubljana, marec 2020

TINA ŽIVANIČ

## IZJAVA O AVTORSTVU

Podpisana Tina Živanič, študent/-ka Ekonomske fakultete Univerze v Ljubljani, avtorica predloženega dela z naslovom Stroški kliničnih raziskav, pripravljenega v sodelovanju s svetovalcem red. prof. dr. Smonom Čadežem.

### IZJAVLJAM

1. da sem predloženo delo pripravila samostojno;
2. da je tiskana oblika predloženega dela istovetna njegovemu elektronski obliki;
3. da je besedilo predloženega dela jezikovno korektno in tehnično pripravljeno v skladu z Navodili za izdelavo zaključnih nalog Ekonomske fakultete Univerze v Ljubljani, kar pomeni, da sem poskrbel/-a, da so dela in mnenja drugih avtorjev oziroma avtoric, ki jih uporabljam oziroma navajam v besedilu, citirana oziroma povzeta v skladu z Navodili za izdelavo zaključnih nalog Ekonomske fakultete Univerze v Ljubljani;
4. da se zavedam, da je plagiatstvo – predstavljanje tujih del (v pisni ali grafični obliki) kot mojih lastnih – kaznivo po Kazenskem zakoniku Republike Slovenije;
5. da se zavedam posledic, ki bi jih na osnovi predloženega dela dokazano plagiatstvo lahko predstavljalo za moj status na Ekonomski fakulteti Univerze v Ljubljani v skladu z relevantnim pravilnikom;
6. da sem pridobil/-a vsa potrebna dovoljenja za uporabo podatkov in avtorskih del v predloženem delu in jih v njem jasno označil/-a;
7. da sem pri pripravi predloženega dela ravnal/-a v skladu z etičnimi načeli in, kjer je to potrebno, za raziskavo pridobil/-a soglasje etične komisije;
8. da soglašam, da se elektronska oblika predloženega dela uporabi za preverjanje podobnosti vsebine z drugimi deli s programsko opremo za preverjanje podobnosti vsebine, ki je povezana s študijskim informacijskim sistemom članice;
9. da na Univerzo v Ljubljani neodplačno, neizključno, prostorsko in časovno neomejeno prenašam pravico shranitve predloženega dela v elektronski obliki, pravico reproduciranja ter pravico dajanja predloženega dela na voljo javnosti na svetovnem spletu preko Repozitorija Univerze v Ljubljani;
10. da hkrati z objavo predloženega dela dovoljujem objavo svojih osebnih podatkov, ki so navedeni v njem in v tej izjavi.

V Ljubljani, dne 3.3.2020

Podpis študentke: \_\_\_\_\_

# KAZALO

|                                                                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>UVOD.....</b>                                                                                                 | <b>1</b>  |
| <b>1 KLINIČNE RAZISKAVE .....</b>                                                                                | <b>2</b>  |
| <b>1.1 Vrste kliničnih raziskav .....</b>                                                                        | <b>3</b>  |
| 1.1.1 Opazovalne klinične študije .....                                                                          | 3         |
| 1.1.2 Eksperimentalne klinične študije .....                                                                     | 3         |
| <b>1.2 Izvajanje kliničnih raziskav .....</b>                                                                    | <b>4</b>  |
| <b>1.3 Faze kliničnih raziskav .....</b>                                                                         | <b>6</b>  |
| <b>2 STROŠKI KLINIČNIH RAZISKAV .....</b>                                                                        | <b>8</b>  |
| <b>2.1 Trendi gibanja izdatkov v zdravstvu po svetu in umestitev kliničnih raziskav v samo problematiko.....</b> | <b>8</b>  |
| <b>2.2 Analiza stroškov kliničnih raziskav.....</b>                                                              | <b>10</b> |
| <b>2.3 Analiza stroškov po fazah izvedbe.....</b>                                                                | <b>10</b> |
| 2.3.1 Metodologija .....                                                                                         | 11        |
| 2.3.2 Izvlečki analize stroškov po fazah preučevanja glede na terapevtsko področje                               | 11        |
| 2.3.3 Izvlečki analize stroškov po fazah preučevanja glede na komponente stroškov po posameznih fazah.....       | 12        |
| <b>2.4 Ocena stroškov kliničnih raziskav odobrenih terapevtskih sredstev v letih 2015 in 2016 .....</b>          | <b>15</b> |
| 2.4.1 Metodologija .....                                                                                         | 16        |
| 2.4.2 Izsledki analize.....                                                                                      | 17        |
| 2.4.2.1 Skupne ocene stroškov.....                                                                               | 17        |
| 2.4.2.2 Stroški glede na vrsto nadzora raziskav.....                                                             | 18        |
| 2.4.2.3 Stroški kliničnih raziskav glede na vključevanje udeležencev v proces .....                              | 18        |
| 2.4.2.4 Stroški kliničnih raziskav glede na trajanje zdravljenja .....                                           | 18        |
| 2.4.2.5 Stroški kliničnih raziskav glede na končna izhodišča opazovanja.....                                     | 19        |
| <b>3 NADZOR STROŠKOV V KLINIČNIH RAZISKAVAH IN SMERNICE ZA DOLGOROČNO VZDRŽNOST .....</b>                        | <b>20</b> |
| <b>3.1 Ključni dejavniki stroškov kliničnih raziskav .....</b>                                                   | <b>20</b> |
| <b>3.2 Pregled smernic za nadzor stroškov kliničnih raziskav ter dolgoročno vzdržnost .....</b>                  | <b>21</b> |
| <b>SKLEP .....</b>                                                                                               | <b>24</b> |

|                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| <b>LITERATURA IN VIRI.....</b> | <b>25</b> |
|--------------------------------|-----------|

## **KAZALO TABEL**

|                                                                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1: Stroški kliničnih raziskav po posameznih komponentah skozi faze izvedbe .....                                                                        | 14 |
| Tabela 2: Ocenjeni stroški ključnih kliničnih raziskav odobrenih terapevtskih sredstev glede na karakteristike raziskav v letih 2015 in 2016 s strani FDA..... | 19 |

## **KAZALO SLIK**

|                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Slika 1: Faze kliničnih raziskav .....                                                                                       | 6  |
| Slika 2: Stroški kliničnih raziskav glede na terapevtsko področje med posameznimi fazami izvedbe med leti 2004 in 2012 ..... | 12 |

## **SEZNAM KRATIC**

ang. - angleško

**CT** – (ang. Clinical trial); Klinične raziskave ali raziskave

**CRO** – (ang. Clinical Research Organization); Pogodbene raziskovalne organizacije, ki vodijo in koordinirajo klinične raziskave

**EMA** – (ang. European Medicines Agency); Evropska agencija za zdravila

**FDA** – (ang. Food and Drug Administration); Ameriška agencija za hrano in zdravila

**GCP** – (ang. Good Clinical Practice); Principi dobre klinične prakse

**ICH** – (ang. International Conference on Harmonization – Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use); Mednarodna konferenca za uskladitev tehničnih zahtev ter registracijo zdravil za uporabo na osebah

**IRB** – (ang. Institutional Review Board); Istitucionalni odbor za pregled skladnosti s predpisi ali komisija za etiko

**IRT** – (and. Interactive Response Technology); Tehnologija interaktivnega odzivanja.

**IWRS** – (ang. Interactive Web Response System); tehnologije, ki jih uporabljajo lokacije na katerih se izvajajo klinične raziskave za izvedbo randomizacije, registracijo obiskov ter upravljanje z zalogami zdravil

**NIH** – (ang. National Institute of Health); Naciaonalni zdravstveni inštitut

**Placebo** – neaktivna substance, ki predstavlja neaktivno zdravilo v obliki tablete, tekoče substance ali praha, ki se uporablja v randomiziranih kliničnih raziskavah za ugotavljanje učinkov dejanskega zdravila

**RCT** – (ang. Randomized controlled clinical trial); Randomizirana kontrolirana klinična raziskava

**Screening** – preseganje udeležencev raziskave, glede na primernost vključitve v določen način zdravljenja

**WHO** – (ang. World Health Organization); Svetovna zdravstvena organizacija

## UVOD

Razvoj v medicini je izjemnega pomena in danes ponazarja nepredstavljivo hiter proces in vpliv na družbo. Družbena ekonomija zelo težko sledi hitremu razvoju novih zdravil in načinov zdravljenja, ki prihajajo na tržišča, kajti stroški razvoja in raziskav novih terapevtskih sredstev so izjemno visoki.

V zadnjih tridesetih letih so se izdatki v javnem zdravstvu dramatično povečali, zlasti v razvitih državah. Kot odziv na ta povečanja države po celem svetu preiskujejo metode za nadzor stroškov v zdravstvu. Eden izmed ključnih virov informacij, ki odloča o vrednosti stroškov v zdravstvu, izhaja iz kliničnih raziskav. Namreč s pomočjo teh se ugotavlja učinkovitost in zanesljivost inovativnih medicinskih terapij.

Eno izmed ključnih vlog v samem procesu razvoja novih zdravil in metod zdravljenja imajo farmacevtske družbe, ki namenjajo veliko sredstev za raziskave in razvoj. Farmacevtska družbe izvajajo klinične raziskave iz več razlogov. Najočitnejši cilj kliničnih raziskav je pokazati varnost in učinkovitost novih zdravil ali medicinskih pristopov, ki so odobreni s strani vladnih agencij, kot je Uprava za živila in zdravila v Združenih državah Amerike (*angl.* Food and Drug Administration, v nadaljevanju FDA). FDA razvijalcem ponuja smernice o tem, kaj predstavlja sprejemljiva klinična raziskava in s tem pogojene rezultate, ter smernice za izboljšanje procesa razvoja zdravil, zlasti z učinkovitejšim izvajanjem. To pomeni vključevanje več informacij o varnosti ali učinkovitosti inovativnih pristopov ter hitrejšimi procesi kliničnih raziskav, lahko spodbudi inovacije v razvoju medicinskih izdelkov (Wong, Jessup, Sertkaya & Birkenbach, 2014, str.7).

Naraščajoči stroški kliničnih raziskav imajo pomembne posledice za javno zdravje, saj vplivajo na pripravljenost farmacevtskih družb za izvajanje kliničnih raziskav, kar bolnikom omeji dostop do novih zdravljenj in posledično vpliva na kakovost življenja prebivalcev. Temu posledično me je skozi nalogo zanimalo ali so za stroške razvoja novih zdravil odgovorni visoki stroški kliničnih raziskav, kot pogosto navajajo farmacevtske družbe. Kot mnogi strokovnjaki poudarjajo je razumevanje ključnih dejavnikov stroškov kliničnih raziskav zelo pomembno.

Temu posledično je namen diplomske naloge analizirati pomen stroškov kliničnega raziskovanja v strukturi stroškov razvoja novih zdravil ter podati smernice za nadzor in dolgoročno vzdržnost teh stroškov. Glede na dejstvo, da danes največjo oviro pri izvajanju kliničnih raziskav predstavljajo visoki finančni izdatki ter dolgotrajen proces izvedbe je moj cilj naloge analizirati stroške kliničnega raziskovanja po fazah izvedbe kliničnih raziskav ter vplive različnih dejavnikov na stroške raziskovanja. To nameravam doseči s pomočjo pregleda dveh primarnih študij, ki sta analizirali te stroške na večjem vzorcu kliničnih raziskav.

Diplomsko delo je sestavljeno iz treh poglavij. V prvem poglavju se bom osredotočila na splošno opredelitev področja kliničnih raziskav, predstavila vrste raziskav ter faze izvedbe, kajti kot zgoraj omenjeno ti dejavniki vplivajo na celotne skupne stroške raziskav in predstavljajo pomembno vlogo pri določanju smernic razvoja in posledično tudi izdatkov v zdravstvu.

V drugem delu naloge bom predstavila problematiko nevzdržnega naraščanja stroškov v zdravstvenem sektorju ter podrobneje opredelila stroške kliničnih raziskav, kot pomembne komponente za določanje bodočih smernic v zdravstvu. V tem delu sem s pomočjo dveh primarnih analiz stroškov kliničnih raziskav analizirala ključne dejavnike, ki vplivajo na stroške kliničnih raziskav.

V zadnjem delu sem namenila primerjavi dveh primarnih analiz stroškov kliničnih raziskav ter podala nekaj smernic za nadzor in vzdržnost stroškov v kliničnih raziskavah.

## **1 KLINIČNE RAZISKAVE**

Klinične raziskave (angl. clinical trial – CT) so raziskovalne študije, ki vsebujejo niz postopkov na podlagi katerih generične farmacevtske in bioklinične družbe raziskujejo učinkovitost in varnost novih načinov zdravljenja ter diagnostike bolezenskih stanj, tako akutnih, kot kroničnih in nenazadnje še vedno veliko neozdravljivih bolezni.

Preden se nov način zdravljenja razišče in odobri za uporabo na širši populaciji je pomembno oceniti vpliv, ki ga bo imel nov način zdravljenja na splošno zdravstveno stanje prebivalstva. To je moč doseči s previdno izvedeno klinično raziskavo, kot najhitrejši in najvarnejši pristop k reševanju ključnih življenjskih vprašanj s tega področja (Salmon & Spring, 2010).

Namen kliničnega raziskovanja je uporabiti znanstveni pristop k raziskovanju inovativnega izdelka ali načina zdravljenja, ki se testira na ljudeh, da bi določili varnost in učinkovitost njegove predvidene uporabe. Klinične raziskave so biomedicinske ali z zdravjem povezane raziskave, ki sledijo vnaprej določenemu protokolu. Uporabljajo se za raziskave zdravil, cepiv ali drugih medicinskih posegov, preden jih splošna javnost odobri za uporabo. Inovativni znanstveni postopki določajo ali so eksperimentalni načini zdravljenja, oziroma novi načini uporabe znanih terapij varni in učinkoviti v nadzorovanem okolju. Pomembno je poudariti, da se klinične raziskave izvajajo v naravnih okoljih posameznikov, v različno velikih vzorcih, v eni ali več državah, odvisno od bolezenskega stanja, ki je predmet raziskave (Wong, Jessup, Sertkaya & Birkenbach, 2014, str.7).

S pomočjo kliničnega raziskovanja strokovnjaki poskušajo najti odgovore na specifična pereča zdravstvena vprašanja prostovoljno vključenih posameznikov. Cilj kliničnih raziskav je predvsem izmeriti terapevtsko učinkovitost, kot pomemben sestavni del visoko specializirane oblike biološkega testiranja. Pogosto se uporablja kot postopek ugotavljanja ali je novo zdravljenje učinkovitejše, oziroma ali ima manj škodljivih stranskih učinkov kot običajen način

zdravljenja. Pravtako je eden izmed ključnih ciljev kliničnih raziskav raziskovati načine za zgodnje odkrivanje bolezni, včasih še preden se pojavijo simptomi dejanskih bolezenskih stanj (Peace, Chen & Chow, 2010, str. 1). Če so te raziskave skrbno izvedene, predstavlja najvarnejši in najhitrejši način iskanja novih načinov zdravljenja in načinov za izboljšanje zdravja prebivalstva na sploh.

## 1.1 Vrste kliničnih raziskav

Sistematično izvedena raziskava temelji na vključevanju človeških prostovoljcev (*angl.* participants, subjects), z namenom razviti znanje ter nove načine zdravljenja in s tem posledično izboljšati kakovost življenja prebivalcev, kar zahteva dolgotrajen in kompleksen proces razvoja (Friedman, Furberg, DeMets & Reboussin, 2015, str. 3).

Kot navaja Nacionalni Inštitut za staranje NIH (*angl.* National Institute of Aging), raziskovalci uporabljajo različne pristope k odkrivanju učinkov novih metod zdravljenja ter razvoja novih tehnologij in pristopov v medicini, ki so predvsem odvisne od okoliščin obravnavane problematike. Obstajata dve poglavitni vrsti kliničnih raziskav. To so tako imenovane klinične raziskave ali interventne (eksperimentalne) študije ter na drugi strani opazovalne študije.

V zadnjih dveh desetletjih kliničnega raziskovanja so se kriteriji in zahtevnost dizajna raziskav poosttrili, kar daje večjo noto randomiziranim (naključnemu izboru) kontroliranim kliničnim raziskavam (*angl.* Randomized controlled clinical trial – RCT) (Faraoni & Schaefer, 2016, str. 1).

### 1.1.1 Opazovalne klinične študije

Opazovalne študije se osredotočajo na opazovanje udeležencev raziskovalnega procesa v njihovih naravnih okoljih. Raziskovalci opazujejo učinek dejavnika tveganja, diagnostičnega testiranja, zdravljenja ali drugih posegov, ne da bi poskušali spremeniti način rutinskega zdravljenja izpostavljenih udeležencev. Zbirajo informacije, združujejo prostovoljce glede na predmet opazovanja in zbirajo izsledke o spremembah ter jih kasneje primerjajo. Raziskovalci ne izvajajo eksperimentov in ne raziskujejo nove načine zdravljenja. S pomočjo opazovalne metodologije poskušajo razumeti trenutno sliko izsledkov in postaviti hipoteze, ki jih je moč doseči v kliničnih raziskavah (Faraoni & Schaefer, 2016, str. 3).

### 1.1.2 Eksperimentalne klinične študije

Klinične raziskave so raziskovalne (interventne) ali eksperimentalne študije opravljene na ljudeh, katerih namen je oceniti inovativen način zdravljenja, kirurškega ali vedejskega posega. Posamezne klinične študije so zasnovane tako, da se odzivajo na znantsvena izhodišča z namenom poiskati najboljše načine za preprečevanje, odkrivanje in zdravljenje bolezenskih (Chavez-MacGregor & Giordano, 2016).

### *Vrste eksperimentalnih kliničnih raziskav:*

**Randomiziran** (naključen izbor) kontroliran način kliničnega raziskovanja je ena izmed metod, ki zagotavlja najbolj prepričljive medicinske dokaze in velja za najbolj zanesljiv način ugotavljanja ali določen test, oziroma zdravljenje deluje (Schultz, Saville, Marsh & Snelling, 2019, str. 30). Naključno pomeni, da se vsakemu udeležencu dodeli nov način zdravljenja ali doza aktivnega zdravila, ki je predmet raziskave ali pa se dodeli placebo (sladkorna tableta), kar ponazarja bodisi navidezno zdravljenje z neaktivno substanco, z namenom pridobiti primerjalne indikatorje za nadaljno analizo učinkovitosti zdravljenja. Ti udeleženci s placebo doziranjem služijo kot kontrolna skupina, ki raziskovalcem omogoča, da izolirajo in proučijo učinek zdravljenja, ki ga je prejela skupina z aktivnim zdravilom (Schultz, Saville, Marsh & Snelling, 2019, str. 32). Pomembno je poudariti etičnost pristopa, namreč navidezno zdravilo se lahko uporabi le pri udeležencih, katerih zdravje ni ogroženo.

**Presejalni** (*angl.* screening) način kliničnega raziskovanja na osnovi katerega se ocenjujejo rezultati pridobljeni z laboratorijsko analizo, rentgenom, genetskim testiranjem, kjer se s pomočjo genetskih markerjev ugotavlja povezanost ali predispozicija za določeno bolezensko stanje, kot so bolezni raka. Je ključnega pomena pri ugotavljanju, v kolikšni meri presejalne metode dejansko zmanjšujejo umrljivost.

Randomizirane kontrolirane raziskave veljajo za zlati standard (*angl.* gold standard) in imajo visok vpliv na smernice kliničnega raziskovanja, kot tudi na vsakodnevno oskrbo bolnikov vključenih v raziskovalni proces (Faraoni & Schaefer, 2016, str. 3).

## **1.2 Izvajanje kliničnih raziskav**

V današnji medicini, ki temelji na raziskovanju s podprtimi in utemeljenimi dokazi, imajo randomizirana klinična raziskovanja položaj primata pri obveščanju zdravnikov in drugih odločevalnih akterjev o primerljivi učinkovitosti in varnosti načina zdravljenja. Informacije, pridobljene s kliničnim raziskovanjem so lahko uporabne le v primeru dobro zasnovanega modela klinične raziskave. Ta zahteva dobro artikulirana raziskovalna vprašanja in ustrezne opredelitve upravičenih udeležencev, rezultatov in strukture študije, s ciljem minimizirati standardiran odklon in pristranskost v raziskavi. Enotnega modela klinične raziskave ni, zato morajo raziskovalci pretehtati prednosti in slabosti različno zasnovanih študij (Schultz, Saville, Marsh & Snelling, 2019, str. 30).

Klinične raziskave se razlikujejo glede na njihov poglavitni cilj ali končno iztočnico (*angl.* endpoint), glede na število vključenih bolnikov, posebnosti zasnove ali strukture raziskave, velikost, ki lahko vključuje enega udeleženca v eni bolnišnici ali ima celo mednarodno razsežnost v obliki multinacionalne raziskave s stotinami sodelujočih udeležencev. Ti dejavniki imajo poglavitno vlogo pri končni oceni stroškov raziskave.

Skupno vsem študijam je izvedba v skladu z dobro klinično prakso (*angl.* Good Clinical Practice, v nadeljevanju GCP) in smernicami, ki jih je določila Mednarodna konferenca o usklajevanju (*angl.* International Conference of Harmonization, v nadeljevanju ICH) in strogim sklopom kriterijev, opisanih v protokolu raziskave, ki je delo strokovne skupine farmacevtske ali bioklinične družbe. Načela ICH, so ključna smernica izvajanja kliničnih raziskav v Evropi, ki izhajajo iz Helsinške Dekleracije, ki jo je izdala Svetovna zdravstvena organizacija (*angl.* World Health Organization, v nadeljevanju WHO) leta 1964 in temelji na etičnosti raziskovanja v biomedicini. ICH načela in podobni referenčni standardi so pravtako prevedeni v pravno zakonodajo tudi na Japonskem in Združenih državah Amerike (v nadeljevanju ZDA), ki jo regulira Ameriška agencija za hrano in zdravila (*angl.* U.S Food and Drug Administration, v nadeljevanju FDA) (PhRMA, 2014, str. 1).

Farmacevtske družbe v glavnem same financirajo klinične raziskave, vendar jih izvajajo s pomočjo neodvisnih organizacij in strokovnjakov po vzorcu in protokolu s katerim se strinjajo vsi akterji študije ter etične revizijske komisije. Ti posamezniki, prispevajo k varnemu in usklajenemu izvajanju raziskav, ki vključuje sponzorja ali farmacevtsko družbo, regulativne agencije, preiskovalno osebje, kot tudi klinične preiskovalce, bolnišnice in druge inštitucije, oziroma lokacije (*angl.* Site), kjer se raziskave izvajajo na udeležencih, kot tudi neodvisni institucionalni in etični odbori. Pri samem izjanzu raziskave farmacevtska podjetja tako v razvitem, kot tudi nerazvitem svetu sledijo smernicam ICH. Poleg tega protokole kliničnega raziskovanja pregleda neodvisni odbor za etičnost IRB/IEC (PhRMA, 2014, str. 7). V ZDA preden se raziskava prične izvajati, mora neodvisni odbor zdravnikov, statistikov in članov skupnosti, imenovan institucionalen odbor za pregled ali komisija za etičnost (IRB), odobriti in nadzorovati akcijski načrt. Ta načrt mora zajemati smernice, ki varujejo pravice, varnost in počutje vseh udeležencev, katerih bolezensko stanje je predmet raziskave. Posebno pozornost je potrebno posvetiti raziskavam, ki vključujejo ranljive skupine bolnikov (U.S. Department of Health and Human Services, 2017, str. 12).

Vsako klinično raziskavo vodi glavni preiskovalec (*angl.* investigator), ki je pogosto zdravnik. Klinične raziskave imajo tudi raziskovalno skupino, ki lahko vključuje zdravnike, medicinske sestre, socialne delavce in druge zdravstvene delavce. Vsi akterji procesa, sledijo protokolu raziskave, kot skrbno zasnovanem dokumentu, ki opisuje, kako se bo klinično raziskovanje izvajalo. V samem protokolu natančno pojasnjuje raziskovalno zasnovo ali metodologijo, ki jo je potrebno uporabiti, raziskovalne eksperimentalne postopke zahteve za upravičenost udeležencev za sodelovanje v raziskavi, oziroma merila za izbiro populacije bolnikov, način nadzora, predvideno uporabo raziskave, način zdravljenja, končna izhodišča in cilje raziskave, kronološki spored obiskov bolnikov na lokacijah (Abdel-aleem, 2009, str. 17).

Pomembno je tudi omeniti, da je v samem procesu izvajanja klinične raziskave tehnologija interaktivnega odzivanja (*angl.* Interactive Resoinse Technology – v nadeljevanju IRT) nepogrešljivo orodje za zagotavljanje izvedbe raziskave v skladu s smernicami, določenimi v skrbno zasnovanem protokolu raziskave. IRT vzajemno z drugimi e-kliničnimi orodji zagotavlja tudi optimizacijo procesov znotraj raziskave, s čimer prispevajo k optimizacijo

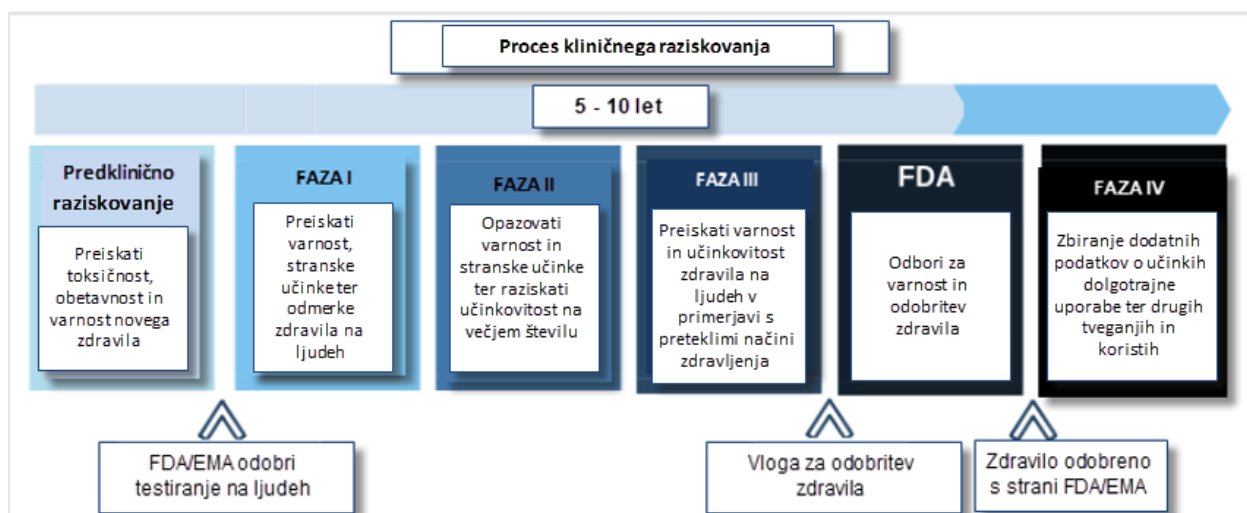
proizvodnje zdravil, logistike in drugih operacij, ki vplivajo na ekonomsko učinkovitost raziskav (Shanley, 2019, str. 47).

### 1.3 Faze kliničnih raziskav

Klinično raziskovanje je zaradi visokih stroškov, dolgotrajnosti procesa in nizke stopnje uspešnosti razvoja novih načinov zdravljenja oziroma zdravil, pomemben korak pri udejanjanju razvojne strategije. Inovativen način zdravljenja ali novo zdravilo se testira na ljudeh zaradi ugotavljanja varnosti, učinkovitosti in samega odmerjanja. Zdravilo oziroma eksperimentalen način zdravljenja lahko dobi dovoljenje nadzornih organov, kar je v ZDA Ameriška agencija za hrano in zdravila, v Evropi pa Evropska agencija za zdravila (*angl.* European Medicines Agency, v nadeljevanju EMA) in vstopi na tržišče če prestane tri faze kliničnega raziskovanja (Zhao, Huang, Dou & Wu, 2019, str. 24).

Farmacevtske ali bioklinične družbe poskušajo s pomočjo inovativnih možnosti ugotoviti ali so ti načini zdravljenja, preprečevanja nastanka bolezenskih stanj in vedenja varni in učinkoviti. Ideja posamične klinične raziskave se prične v laboratoriju, kjer se testirajo novi načini zdravljenja ali postopki, ki se izvajajo na živalih. Če je sam postopek obetaven, se premakne v fazo kliničnega raziskovanja, kjer postane del klinične raziskave. Izsledki predkliničnega raziskovanja morajo vsebovati podrobne informacije o odmerjanju in ravni toksičnosti, na podlagi katerih preiskovalci odločijo ali je zdravilo dovolj varno za raziskovanje na ljudeh (Mahan, 2014, str. 1375).

Slika 1: Faze kliničnih raziskav



Vir: Hepatitis B Foundation (2019).

Kot je prikazano v sliki 1, ko je zdravilo prestalo fazo predkliničnega raziskovanja in ko je odobreno s strani regulativnega organa, se klinična raziskava lahko prične. Klinične raziskave potekajo v vrsti zaporednih korakov, tako imenovanih faz za določitev varnosti in učinkovitost načina zdravljenja bolnikov (Wright, 2017, str. 11). Pomembno je poudariti, da tekom faz

kliničnega testiranja veliko zdravil ne uspe priti na tržišče. Po ugotovitvah Drug Discovery Today, je mogoče predvideti prehod med fazami kliničnih raziskav s povprečno natančnostjo 80 %. Prepoznavanje teh indikatorjev omogoča sponzorjem presoditi v težkih okoliščinah o tem ali spremeniti raziskava z visokim tveganjem ali jih opustiti in ustaviti proces testiranja na ljudeh. Najbolj kritične prelomnice se zgodijo v poznejših fazah raziskovanja. Kar 60-70 % raziskav faze II in 30-40 % faze III je neuspešnih, kar pomeni, da je verjetnost, da več kot polovica zdravil, ki preidejo v drugo fazo raziskovanja ne prestane testiranje in ne zagotovi merila za prehod v tretjo fazo. Po zadnjih analizah le 11-19 % zdravil oziroma inovativnih načinov zdravljenja prestane stopenjsko testiranje od faze I do končne regulativne odobritve za splošno uporabo pri bolnikih (Feijoo, Palopoli, Bernstein, Siddiqu & Albright, 2020, str. 1).

Vsaka faza je zasnovana tako, da odgovori na ločeno raziskovalno vprašanje in predstavlja ločeno klinično raziskavo. Klinična raziskava so običajno razvrščena v faze od I do IV:

Faza I predstavlja eksperimentalno testiranje na majhni skupini, pogosto zdravih ljudi, od 20 do 80 udeležencev, s ciljem presoditi varnost in stranske učinke inovativnega zdravila ter najti pravilne, oziroma dopustne odmerke za doseganje optimalne učinkovitosti zdravljenja preučevanega bolezenskega stanja. Pri terapevtskih področjih, kot so bolezni raka, je potrebno vključiti udeležence, ki so diagnosticirani s preučevano boleznijo. Tako v prvi fazi, kot tudi v nadaljnjih stopnjah preučevanja se spremlja, oziroma prepozna tudi pojav nezaželenih učinkov (Wright, 2017, str. 12).

Če ni pomislekov glede varnosti, klinična raziskava lahko preide v fazo II. V to stopnjo raziskovanja je vključeno večje število udeležencev, ki imajo preučevano bolezensko stanje, in sicer med 100 in 300 le teh. Poudarek faze II je na učinkovitosti zdravila. Ta faza je namenjena pridobivanju podatkov o možni učinkovitosti in prednostih zdravljenja bolezni na prepričljiv način (Mahan, 2014, str. 1377). Poglavitni cilj je določiti ali zdravilo deluje pri ljudeh, ki imajo določeno bolezen ali stanje ter poleg tega nadaljevati z opazovanjem varnost zdravila, vključno s kratkoročnimi neželenimi učinki ter nenazadnje tudi oceniti intervale med odmerki. V tej fazi se terapevtska zdravila testirajo na bolnikih, zaradi ocene aktivnosti ter same izvedljivosti zdravljenja, kot tudi učinka toksičnosti. Cepiva se ponavadi testirajo na zdravih udeležencih, z namenom pridobiti oceno imunogenosti. Ta faza lahko traja več let (Wright, 2017, str. 12).

Tekom klinične raziskave v fazi III raziskovalci vrednotijo zdravljenje. S pomočjo izsledkov le teh primerjajo učinkovitost novega s standardnim pristopom zdravljenja, ki je trenutno na razpolago bolnikom. Gre za najstrožjo in najbolj obsežno vrsto znanstvene klinične raziskave inovativnega načina zdravljenja. To je tako imenovana "pred-tržna faza" kliničnih raziskav. Na tej stopnji se z raziskovanjem načina zdravljenja zbira več informacij o varnosti in učinkovitosti, raziskuje različne populacije in različne odmerke, z uporabo zdravil v kombinaciji z drugimi zdravili. Število preiskovancev se običajno giblje od več sto do približno 3.000 ljudi. Vsi preiskovanci imajo bolezen ali stanje, na katerega je usmerjeno zdravljenje. Raziskeve v tej stopnji veljajo za najdalgotrajnejše, saj trajajo nekaj let in terjajo najvišje stroške raziskovalnega procesa. Ko je raziskava zaključena se podatki, ki so podprti z dokazi

predložijo regulativnim agencijam v odobritev za trženje zdravljenja in splošno uporabo (Mahan, 2014, str. 1378).

Po odobritvi terapije ali novega zdravila s strani regulativnega organ (FDA v ZDA) je zdravilo ali nov pristop na voljo za predpisovanje bolnikom. FDA zahteva nadaljno oceno varnosti in učinkovitosti odobrenega postopka, kar se izvaja v fazi IV kliničnega raziskovanja. Raziskave pomagajo oceniti dolgoročne neželene učinke zdravljenja ter njihovo dolgoročno učinkovitost v klinični praksi in s tem morebitne nove načine uporabe za drugo populacijo bolnikov ali skupino bolezni. Napredek intervencije v teh poskusnih fazah je namenjen določitvi klinične učinkovitosti intervencije, ki je varen, metodičen in uporaben način zdravljenja (Minnecci & Deans, 2018, str. 335).

## **2 STROŠKI KLINIČNIH RAZISKAV**

V prvem delu sem predstavila poglobitve značilnosti kliničnih raziskav, med drugim tudi kompleksnost zasnove študij. V tem delu naloge se bom osredotočila na raziskovano vprašanje, in sicer ali so za visoke stroške razvoja novih zdravil odgovorni visoki stroški kliničnih raziskav, kot pogosto navajajo farmacevtske družbe, oziroma vpliv visokih stroškov kliničnih raziskav na visoke cene odobrenih zdravil. S pregledom dveh primarnih študij, ki sta analizirali stroške po posameznih komponentah na večjem številu kliničnih raziskav bom analizirala stroške kliničnih raziskav po posameznih fazah kliničnega raziskovanja ter vplive različnih dejavnikov na skupne stroške raziskav. Na podlagi izsledkov dveh primarnih študij, bom v zadnjem delu naloge podala smernice za nadzor in dolgoročno vzdržnost na področju kliničnih raziskav.

Po navedbah strokovnjakov stroški za proizvodnjo zdravila, kar pomeni od odkritja, nato kliničnih raziskav do same odobritve terjajo povprečne ocenjene stroške 2,87 milijarde dolarjev in sam razvojni proces lahko trajajo vsaj deset let. Torej v nadeljevanju me zanima kakšno umestitev, oziroma pomen imajo stroški kliničnih raziskav glede na njihovo strukturo v celotnem razvojnem procesu, kajti predstavljajo ključni del procesa za odobritev terapevtskega sredstva (Price, 2019).

### **2.1 Trendi gibanja izdatkov v zdravstvu po svetu in umestitev kliničnih raziskav v samo problematiko**

Pomembno je poudariti, da so se izdatki za zdravstvo v zadnjih tridesetih letih po vsem svetu dramatično povečali. V ZDA so se skupni nacionalni izdatki v zdravstvenem sektorju glede na delež bruto domačega proizvoda (v nadaljevanju BDP) povečali s 7,4 %, kar predstavlja 436 USD na prebivalca leta 1972 na 17,7 %, kar predstavlja 8.564 USD na prebivalca v letu 2011, leta 2016 po navedbah Svetovne Banke (World Bank, v nadaljevanju WHO) 9.884 USD na prebivalca (17,07 % BDP). Dramatična povečanja so se zgodila tudi v mnogih drugih razvitih državah. V tem istem obdobju so se skupni izdatki v odstotku glede na BDP v Veliki Britaniji povečali s 4,6 % na 9,4 %. Leta 2016 so ti izdatki predstavljali 9,76 % delež BDP, kar

predstavlja 4.191 USD na prebivalca. V Sloveniji po podatkih Statističnega Urada Slovenije se je leta 2016 v povprečju 8,47 % sredstev BDP namenilo izdatkom za zdravstvo, kar predstavlja 1.831 USD na prebivalca Slovenije. Pravtako v nekaterih drugih razvitih deželah, kot je Francija, so ti izdatki leta 1972 predstavljali 6,2 % BDP in leta 2011 kar 11,6. V Nemčiji se je zgodil podoben preobrat. Porast iz 7,1 % leta 1972 na 11,3 ter na Japonskem iz 4,8 % na 10,0 v enakem primerjalnem obdobju. Kot odziv na ta povečanja države po vsem svetu raziskujejo metode za nadzor stroškov zdravstva. Metode na makro ravni vključujejo večjo porazdelitev tveganja med plačniki, ponudniki in bolniki, pa tudi večje zanašanje na tržno usmerjene spodbude. Metode na mikro ravni zajemajo odločitve o uporabi določenih medicinskih terapij s strani vladnih regulatorjev, zdravstvenih izvajalcev, članov odborov za formulacijo, plačnikov in pacientov na podlagi ocene vrednosti stroškov teh inovativnih terapij (Glick, Doshi, Sonnad & Polsky, 2014, str. 1).

Eden izmed korenitih virov informacij za določitev vrednosti stroškov izhaja iz kliničnih raziskav. V zadnjih 25 letih narašča trend izkoriščanja tega potencialnega vira informacij z zbiranjem podatkov o uporabi, stroških in učinkih medicinskih storitev v kliničnih raziskavah. Najpogostejše je ekonomsko vrednotenje vključeno v postopek razvoja zdravil, in sicer v fazi III, v kateri se varnost in učinkovitost zdravila oceni pred samo odobritvijo zdravila za vstop na trg. Če obstaja velika verjetnost, da je zdravilo obetavno že v zgodnjih stopnjah razvoja, se ekonomsko vrednotenje izvaja tudi v fazi II. Pravtako se vrednotenje ekonomske učinkovitosti nadaljuje tudi v stopnji IV, ki nastopi po uporabi zdravila na tržišču. Ekonomske ocene se vedno pogostejše izvajajo tudi v kliničnih raziskavah drugih medicinskih terapij, kot so kirurški posegi, vedenjski posegi itd. Regulativni organ za odobritev zdravil v Veliki Britaniji (Medical Research Council) in ameriški nacionalni inštitut za zdravje (FDA) redno zahtevata vključitev ekonomskih ocen pred financiranjem obsežnih večcentričnih kliničnih raziskav. Mnoge druge države zahtevajo dokaze o gospodarski vrednosti kot del odločanja o povračilu stroškov, klinične raziskave pa so ena prvih možnosti za pridobivanje ekonomskih podatkov, ki jih je mogoče uporabiti v ta namen (Glick, Doshi, Sonnad & Polsky, 2014, str. 2).

Izboljšave v zdravstvu zagotovijo možnosti za bolj kakovostno življenje populacije. Vendar je potrebno nadzorovati proces razvoja, kajti stopnja izdatkov za zdravstveno varstvo se iz leta v leto povečuje, kar lahko v prihodnjih letih ovira gospodarsko rast. Nevzdržna stopnja rasti izdatkov v zdravstvenem sektorju je eden ključnih dejavnikov, ki spodkopava dolgoročno fiskalno stanje gospodarstev. Zaradi vse večjega pritiska za nadzor stroškov zdravstvene oskrbe, je potrebno omejiti sredstva ter zagotoviti razumno in učinkovito razporeditev le teh. Izdatki v zdravstvu morajo biti v prihodnje razporejeni po principu, ki zagotavlja visoko kakovost in učinkovitost pri zagotavljanju storitev s ciljem izboljšati kakovost življenja populacije. To zahteva razumevanje prednosti in učinkovitosti kliničnih postopkov, prepoznavanje gonilnih stroškov zdravstvenega varstva in določanje možnih metod za optimiziranje stroškov (American College of Physicians, 2009, str. 1). Posledično naraščajoči stroški kliničnih raziskav nosijo pomembne vplive na javno zdravje, saj vplivajo na pripravljenost farmacevtskih in biokliničnih družb za izvajanje kliničnih raziskav, kar omejuje

dostop do novih načinov zdravljenja prizadetih skupin. Zato je boljše razumevanje ključnih komponent stroškov kliničnih raziskav po posameznih fazah izvedbe zelo pomembno.

## **2.2 Analiza stroškov kliničnih raziskav**

Celotni stroški zasnove in razvoja novega zdravila (2-3 milijarde USD) so sestavljeni iz parametrov, kot so stroški zasebnega sektorja, javnofinančnih izdatkov in odhodkov neprofitnih organizacij vpletenih v razvoj zdravila in med drugim tudi stroškov kliničnih raziskav, ki predstavljajo le en % skupnih izdatkov z ocenjeno povprečno vrednostjo 19 milijonov dolarjev med leti 2015 in 2016 za odobrena sredstva s terapevtsko učinkovitostjo. Farmacevtske družbe pogosto navajajo, da so visoke cene zdravil odraz visokih stroškov razvoja, vključno s stroški "ključnih" kliničnih raziskav, ki so osnova za odobritev novih zdravil (Hopkins Bloomberg Magazine, 2018).

Če vzamemo za primerjavo v začetnem obdobju kliničnega raziskovanja, torej v osemdesetih ter devetdesetih letih preteklega stoletja so se ti stroški kliničnega raziskovanja povečali 5-krat hitreje v primerjavi z gibanjem stroškov predkliničnih raziskav. Leta 2003 so nekateri ekonomisti v Združenih državah Amerike ocenili, da povprečni stroški odobritve zdravila na tržišče znašajo 802 milijonov ameriških dolarjev (Collier, 2009, str. 277). Danes so te ocene mnogo višje (kot zgoraj omenjeno celotni stroški znašajo 2-3 milijarde USD ) in sicer v povpečju znašajo 1,4 milijarde v neposrednih stroških ter 1,2 milijarde dolarjev v stroških pričakovanih donosov, ki jih vlagatelji opustijo med »dolgotrajnim in pogosto neuspešnim« razvojem zdravila (Sullivan, 2019).

Torej več kot očitno je, da zdravila, ki jih danes uporabljamo terjajo globoke žepe. Na globalnem nivoju po napovedih strokovnjakov, naj bi izdatki za klinične raziskave do leta 2025 dosegli 68,9 milijarde dolarjev na leto v primerjavi z zadnjo povprečno ocenjeno vrednostjo 19 milijonov leta 2016. Posledično države z največjim deležem vlaganj v raziskave in razvoj novih zdravil težijo k zniževanju stroškov z uvedbo metod, ki bi pripomogle k zmanjševanju teh stroškov na globalni ravni, kar bom natančneje opredelila v tretjem poglavju (May, 2019). Razumevanje teh komponent je zato izjemnega pomena za dolgoročno vzdržnost razvoja novih komponent zdravil s terapevtsko vrednostjo.

## **2.3 Analiza stroškov po fazah izvedbe**

Da bi prišli do boljšega razumevanja strukture stroškov in ocene skupnih stroškov kliničnih raziskav je potrebno opredeliti stroške skozi posamezne faze raziskovanja. Farmacevtske družbe pri načrtovanju in izvedbi kliničnih raziskav morajo dobro prepoznati dejavnike, ki zavlačujejo, zavirajo proces razvoja ter vodijo do neuspešno zaključenih raziskav in s pomočjo tega razviti operativen model za nadzor stroškov in povečanja kakovosti raziskav (Wong, Jessup, Sertkaya & Birkenbach, 2014). Namreč po navedbah strokovnjakov v povprečju le 12 % inovativnih zdravil prestane vse faze kliničnega raziskovanja, ki zadovoljijo zahteve za

odobritev zdravila. Posledično temu, je kakovost izvedbe kliničnih raziskav pomembna pri zagotavljanju pozitivnih rezultatov testiranj na ljudeh (DiMasi, 2019).

### 2.3.1 Metodologija

Na osnovi študije, ki jo je izvedla skupina raziskovalcev Eastern Research Group in Ministrstva za zdravje v ZDA (HHS) sem preučila ocene gibanja stroškov skozi faze kliničnega raziskovanja, ki zajemajo ključne komponente prikazane v tabeli 1 skozi različna terapevtska področja. Študija je uporabila zbirne podatke iz treh lastniških zbirk podatkov Menidata (enega največjih svetovnih ponudnikov programskih rešitev na področju kliničnih raziskav) o stroških kliničnih raziskav. Podatke so analizirali za preučevano obdobje med leti 2004 in 2012. V analizo je bilo vključenih 31.000 pogodb (Sertkaya, Wong, Jessup & Beleche, 2016, str. 119).

### 2.3.2 Izvlečki analize stroškov po fazah preučevanja glede na terapevtsko področje

Terapevtsko področje je bil pomemben dejavnik določanja stroškov kliničnih raziskav po fazah. Na sliki 2 spodaj so prikazani skupni stroški glede na terapevtsko področje po fazah I, II in III kliničnega raziskovanja ob predpostavki, da je bila ena raziskava izvedena glede na posamezno fazo in neuspele raziskave niso zajete v oceno. Torej vse raziskave so prestale vse tri faze kliničnih raziskav, vendar nam avtorji ne podajo informacijo o odobrenih raziskavah, kar nam naslednja primarna analiza stroškov poda.

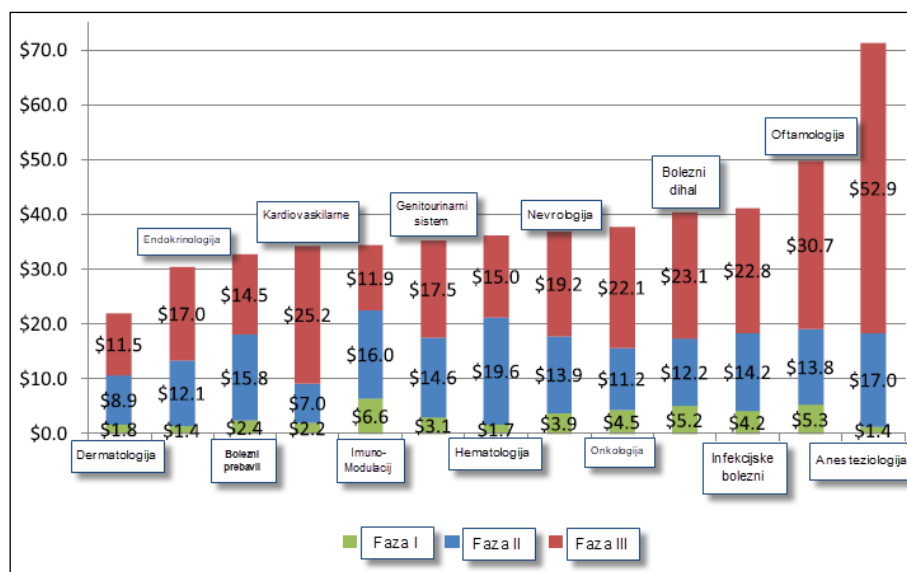
Iz slike 2 je razvidno, da so bili stroški raziskav na področju imuno-modulacije (odziva imunskega sistema) na raziskavo (6,6 milijonov dolarjev) najvišji v fazi I, nato sledijo stroški na področju oftalmologije ali področje funkcionalnih sprememb vidnih poti (5,3 milijona dolarjev) in bolezni dihal (5,2 milijona dolarjev). V fazi II so ocenili najvišje stroške na področju hematologije ali redkih krvnih bolezni (19,6 milijonov dolarjev), nato sledi področje anesteziologije (17,0 milijonov dolarjev) ter področje imuno-modulacije (16,0 milijonov dolarjev). Najbolj drage raziskave faze III so bile na področju anesteziologije (kar 52,9 milijonov dolarjev), nato sledijo raziskave na področju oftalmologije (30,7 milijonov dolarjev) in bolezni kardiovaskularnega sistema (25,2 dolarja) (Sertkaya, Wong, Jessup & Beleche, 2016, str. 121).

Na splošno je terapevtsko področje z največjo obremenitvijo kliničnih raziskav v vseh fazah na področju anesteziologije (71,3 milijonov dolarjev), ki mu sledijo raziskave na področju oftamologije (49,8 milijonov dolarjev) ter raziskovanja na področju infekcijskih bolezni (41,2 milijonov dolarjev). Nasprotno so raziskave inovativnih terapevtskih sredstev na področju bolezni centralnega živčnega sistema, dermatologije in genitourinarnega sistema na splošno najcenejše (Sertkaya, Birkenbach, Berlind & Eyraud, 2014).

Stroški kiliničnih raziskav zajetih v analizo glede na terapevtsko področje so bili močno odvisni od skupnega števila načrtovanih bolnikov (= število načrtovanih bolnikov na lokacijo \* število

lokacij), ki je bilo zelo spremenljivo med terapevtskimi področji. Na področju hematologije je bilo najmanj bolnikov v fazi I (11) in tu so bili stroški najnižji (1,7 milijona dolarjev). Največ bolnikov v tej fazi so zabeležili na področju oftamologije (170), ki je tudi imelo ocenjene povprečne stroške med višjimi (5,3 milijona dolarjev), kar lahko sklepamo je rezultat večjega števila bolnikov. V fazi II so zabeležili najmanj bolnikov na področju onkologije (148), kjer so bili stroški med nižjimi (11,2 milijonov dolarjev). Navečje število bolnikov v fazi II so zabeležili na področju bolezni prebavil (389), kjer so bili stroški dokaj visoki (15,8 milijonov dolarjev). Iz slednjega lahko sklepamo, da na tej stopnji izvajanja kliničnih raziskav poleg števila bolnikov na velikost stroškov vplivajo dodatni dejavniki (stroški klinični postopkov, administrativnega osebja na lokaciji,...), ki ji bom predstavila v naslednjem podpoglavju. Namreč v tej fazi so prednjačili stroški na področju hemtologije (19,6 milijonov dolarjev), vendar avtorji študije ne omenjajo števila udeležencev znotraj intervala med minimalnim in maksimalnim številom bolnikov. V fazi III je bilo najmanj bolnikov na področju hematologije (216), kjer so bili ocenjeni stroški v tej fazi med nižjimi (15,0 milijonov dolarjev). Največ udeležencev je bilo na področju anesteziologije (1431), kjer so dejansko zabeležili najvišje skupne stroške v tej fazi raziskav in tudi skupne stroške skozi vse tri faze raziskovanja (71,3 milijonov dolarjev) (Sertkaya, Wong, Jessup & Beleche, 2016, str. 121).

*Slika 2: Stroški kliničnih raziskav glede na terapevtsko področje med posameznimi fazami izvedbe med leti 2004 in 2012*



Vir: Sertkaya, Wong, Jessup & Beleche (2016).

### 2.3.3 Izvlečki analize stroškov po fazah preučevanja glede na komponente stroškov po posameznih fazah

Torej skupno število bolnikov močno vpliva na povprečne stroške na posameznih terapevtskih področjih skozi faze kliničnih raziskav, vendar obstaja več dodatnih komponent, ki prispevajo

k proračunu kliničnega raziskovanja in so zajete v tabeli 1 spodaj. Za oceno skupnih stroškov so upoštevati veliko komponent, ki so zajete v nadeljevanju v tabeli 1, ki prikazuje vzorec različnih sestavnih delov stroškov. Te komponente uporabljajo farmacevtske družbe, pogodbene raziskovalne organizacije (*angl.* Clinical Research Organization, v nadeljevanju CRO) in akademski raziskovalci, da ugotovijo prevladujoče stopnje sestavnih delov stroškov kliničnih raziskav po posameznih fazah izvedbe. Ta model uporabljajo pri načrtovanju, razvoju proračuna in pogajanja o možnih virih financiranja raziskav. Model prikazan v tabeli 1 predstavlja široko paleto elementov neposrednih stroškov v kliničnih raziskavah po študijskih fazah in zajema vsa terapevtskem področja, stroške, ki nastanejo na ravni klinične raziskave na vseh lokacijah izvedbe (kot so odobritve IRB in stroški preverjanja podatkov na), ki nastanejo stroški na ravni pacienta (kot so stroški zaposlovanja bolnikov in stroški kliničnih postopkov, oziroma postopkov zdravljenja) ter stroški na ravni lokacije (kot je spremljanje in upravljanje projektov na posamezni lokaciji izvedbe). Poleg tega se v skupne stroške vključi število načrtovanih pacientov na lokaciji izvedbe raziskave ter število samih lokacij na raziskavo (Sertkaya, Wong, Jessup & Beleche, 2016, str. 119).

V spodnji tabeli so predstavljeni povprečni tehtani stroški na klinično raziskavo glede na stroškovno komponento po fazah izvedbe kliničnih raziskav na vseh terapevtskih področjih. Če izključimo ocenjene vse ostale stroške in režijske stroške (*angl.* Site Overhead Cost) glede na posamezne komponente so bili stroški kliničnih postopkov pri pacientih v fazi I najvišji na klinično raziskavo in predstavljajo 22,32 % skupnih neposrednih stroškov v tej fazi. V povprečju so znašali 475.667 USD na klinično raziskavo v tej fazi izvedbe. Ti predstavljajo stroške kliničnih posegov pri bolnikih, kot so postopki zdravljenja, medicinskih vprašalnikov in kliničnih ocen in v te stroške niso vključeni režijski stroški ter drugi neposredni obrobni stroški, kot so zdravniški honorarji, plače, stroški nastanitve, vodenja klinične raziskave, stroški oglaševanja, stroški zaposlovanja pacientov, pristojbine za lekarne in stroški upravljanja baze podatkov. Temu so sledijo stroški preverjanja podatkov (izdatki za pregled skladnosti dokumentacije in poročil z regulativnimi zahtevami, pregled skladnosti postopka uničevanja neuporabnih zdravil) na ravni celotne klinične raziskave na vseh lokacijah. Ti so znašali v povprečju 326.437 USD na klinično raziskavo v fazi I, kar predstavlja 15,32 % skupnih neposrednih stroškov faze I. Nato sledijo stroški laboratorijskih preiskav pacientov, ki predstavljajo 11,83 % (252.163 USD) vseh stroškov v fazi I in te se ponavadi izvajajo na sami lokaciji izvedbe, vendar le v fazi I, v kasnejših fazah se laboratorijske raziskave izvajajo v centraliziranih laboratorijih.

V fazi II kliničnih raziskav, so ponovno prednjačili stroški kliničnih postopkov pri pacientih, ki so prispevali najvišji delež odhodkov, in sicer 19,43 % (1.476.368 USD) vseh skupnih neposrednih stroškov v fazi II na klinično raziskavo. Temu so sledijo administrativni stroški osebja na lokaciji, ki so znašali 1.347.390 USD (17,73 % vseh neposrednih skupnih stroškov) na klinično raziskavo. Tem sledijo stroški zadrževanja pacientov na lokaciji, ki so znašali 1.127.005 USD (14,83 % vseh neposrednih skupnih stroškov) na klinično raziskavo. Približno enak delež skupnih neposrednih stroškov so imeli dnevni stroški nadzora procesov na lokaciji

izvedbe (14,25 %), ki so znašali 1.083.186 USD v povprečju na klinično raziskavo. Ti stroški nadzora na lokaciji, predstavljajo izdatke spremljanja obiskov, zbiranja obrazcev, spremljanja poročil, ter vzdrževanje regulativnih zahtev v procesih in so v fazah II in III predstavljali približno enak delež skupnih neposrednih stroškov v fazi izvedbe na klinično raziskavo.

*Tabela 1: Stroški kliničnih raziskav po posameznih komponentah skozi faze izvedbe*

|                                                                                                 | Faza I (v USD)        | % SKUPNIH NEPOSR. STROŠKOV | Faza II (v USD)        | % SKUPNIH NEPOSR. STROŠKOV | Faza III (v USD)       | % SKUPNIH NEPOSR. STROŠKOV |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|
| <b>Glede na pacienta</b>                                                                        |                       |                            |                        |                            |                        |                            |
| <i>Izobraževanje pacientov</i>                                                                  | 37.050                | 1,74                       | 161.140                | 2,12                       | 308.672                | 2,71                       |
| <i>Zadrževanje pacientov</i>                                                                    | 6.145                 | 0,29                       | 15.439                 | 0,20                       | 24.727                 | 0,22                       |
| <i>Stroški medicinskega/raziskovalnega osebja na lokaciji izvedbe</i>                           | 178.237               | 8,36                       | 441.053                | 5,80                       | 939.540                | 8,25                       |
| <i>Stroški kliničnih postopkov</i>                                                              | 475.667               | 22,32                      | 1.476.368              | 19,43                      | 2.252.208              | 19,79                      |
| <i>Stroški laboratorijskih preiskav</i>                                                         | 252.163               | 11,83                      | 804.821                | 10,59                      | 849.180                | 7,46                       |
| <i>Stroški zdravnika</i>                                                                        | 109.681               | 5,15                       | 381.968                | 5,03                       | 805.508                | 7,08                       |
| <b>Glede na lokacijo</b>                                                                        |                       |                            |                        |                            |                        |                            |
| <i>Stroški izobraževanje udeležencev na lokaciji</i>                                            | 51.904                | 2,44                       | 233.729                | 3,08                       | 395.182                | 3,47                       |
| <i>Stroški zadrževanje udeležencev na lokaciji (na mesec)*število mesecev vodenja raziskave</i> | 193.615               | 9,09                       | 1.127.005              | 14,58                      | 1.305.361              | 11,47                      |
| <i>Administrativni stroški (na mesec)*število mesecev vodenja raziskave</i>                     | 237.869               | 11,16                      | 1.347.390              | 17,73                      | 2.321.628              | 20,40                      |
| <i>Dnevni stroški nadzora izvedbe*število dni nadzora</i>                                       | 198.896               | 9,33                       | 1.083.186              | 14,25                      | 1.624.874              | 14,28                      |
| <b>Glede na celotno klinično raziskavo</b>                                                      |                       |                            |                        |                            |                        |                            |
| <i>Zbiranje podatkov, vodenje in analiza stroškov</i>                                           | 50.331                | 2,36                       | 59.934                 | 0,79                       | 39.047                 | 0,34                       |
| <i>Strošek odobritev sprememb s strani regulativnega organa (IRB)*število odobritev</i>         | 11.962                | 0,56                       | 60.188                 | 0,79                       | 114.118                | 1,00                       |
| <i>Strošek glede na vlogo po spremembi za odobritev a strani organa (IRB)*število vlog</i>      | 1.094                 | 0,05                       | 1.698                  | 0,02                       | 1.919                  | 0,02                       |
| <i>Stroški validacije podatkov (na podatkovno področje)*število podatkovnih baz</i>             | 326.437               | 15,32                      | 406.038                | 5,34                       | 400.173                | 3,52                       |
| <b>SKUPNI NEPOSREDNI STROŠKI</b>                                                                | <b>2,13 (mio USD)</b> | <b>100</b>                 | <b>7,60 (mio USD)</b>  | <b>100</b>                 | <b>11,38 (mio USD)</b> | <b>100</b>                 |
| <i>Posredni stroški po lokaciji/režijski (angl. Site Overhead Cost)</i>                         | 528.685               | /                          | 1.741.811              | /                          | 2.541.313              | /                          |
| <i>Drugi Stroški</i>                                                                            | 1.139.887             | /                          | 4.003.615              | /                          | 5.967.193              | /                          |
| <b>Celotni Stroški</b>                                                                          | <b>3,80 (mio USD)</b> | <b>/</b>                   | <b>13,35 (mio USD)</b> | <b>/</b>                   | <b>19,89 (mio USD)</b> | <b>/</b>                   |

Vir: Sertkaya, Wong, Jessup & Beleche (2016).

V fazi II kliničnih raziskav, so ponovno prednjačili stroški kliničnih postopkov pri pacientih, ki so prispevali najvišji delež odhodkov, in sicer 19,43 % (1.476.368 USD) vseh skupnih neposrednih stroškov v fazi II na klinično raziskavo. Temu so sledijo administrativni stroški osebja na lokaciji, ki so znašali 1.347.390 USD (17,73 % vseh neposrednih skupnih stroškov) na klinično raziskavo. Tem sledijo stroški zadrževanja pacientov na lokaciji, ki so znašali

1.127.005 USD (14,83 % vseh neposrednih skupnih stroškov) na klinično raziskavo. Približno enak delež skupnih neposrednih stroškov so imeli dnevni stroški nadzora procesov na lokaciji izvedbe (14,25 %), ki so znašali 1.083.186 USD v povprečju na klinično raziskavo. Ti stroški nadzora na lokaciji, predstavljajo izdatke spremljanja obiskov, zbiranja obrazcev, spremljanja poročil, ter vzdrževanje regulativnih zahtev v procesih in so v fazah II in III predstavljali približno enak delež skupnih neposrednih stroškov v fazi izvedbe na klinično raziskavo.

Podobno kot pri fazi II, stroški kliničnih postopkov pri pacientih so predstavljali visok delež (19,79 %) skupnih neposrednih stroškov v fazi III na posamezno klinično raziskavo v povprečju. Njihova ocenjena vrednost je bila 2.252.208 USD. Največji delež (20,40 %) vseh neposrednih skupnih stroškov na klinično raziskavo v fazi III so predstavljali stroški administrativnega osebja s ocenjeno povprečno vrednostjo 2.321.628 USD.

Po ocenah analize so bili najvišji gonilni stroški kliničnih raziskav glede na različne dejavnike, oziroma komponente stroškov skozi vse faze raziskav ob predpostavki, da izključimo režijske stroške in druge stroške, kot so odhodki za nadzor kliničnih raziskav s strani sponzorja, so prednjačili stroški kliničnih postopkov pri pacientih na lokaciji (15-22 % vseh neposrednih skupnih stroškov) na klinično raziskavo v posamezni fazi izvedbe. Sledijo stroški administrativnega osebja na lokaciji (11-29 % vseh neposrednih skupnih stroškov) ter dnevni stroški nadzora procesov na lokaciji (9-14 % vseh neposrednih skupnih stroškov) na klinično raziskavo po posameznih fazah izvedbe. Raziskave kažejo, da obstajajo strategije za zniževanje cen kliničnih raziskav. Predvsem visoke stroške kliničnih postopkov skozi vse faze posamezne klinične raziskave bi bilo po navedbah analitikov možno optimizirati s poenostavitvijo protokolov, kjer bi se lahko s skrbno zasnovano raziskavo izognili dodatnim stroškom sprememb protokola tekom poteka kliničnih raziskav. Tu bi se izognili dodatnim kliničnim postopkom, potrebnim za vključitev pacientov v raziskavo po uvedbi spremembe, ter zmanjšali obseg medicinskih postopkov, medicinskih vprašalnikov in kliničnih ocen. Številne farmacevtske ter bioklinične družbe so ustanovile interne odbore za upravljanje, nadzor in racionalizacijo protokolov, kar se je pokazalo kot spodbudljiv ukrep. Pravtako nadaljevanje sodelovanja z institucionalnimi odbori, raziskovalci, univerzami ter regulativnimi organi pripomore k preredničnem ocenjevanju varnosti procesov skozi proces raziskava in temu posledično znižajo stroške sprememb tekom raziskav (Sertkaya, Wong, Jessup & Beleche, 2016, str. 125).

## **2.4 Ocena stroškov kliničnih raziskav odobrenih terapevtskih sredstev v letih 2015 in 2016**

Po opredelitvi ključnih dejavnikov gonilnih stroškov kliničnih raziskav po posameznih fazah, me je v nadeljevanju analize zanimal vpliv dejavnikov na stroške kliničnih raziskav z mednarodno razsežnostjo za odobrena terapevtska sredstva. Namreč v predhodni analizi ni podatka o odobrenih terapevtskih sredstvih po zaključku kliničnih raziskavah. Nenazadnje so klinične raziskave precej bolj kompleksno zasnovane in razpon znotraj posameznih komponent

je bil precejšen v analizi vrednotenja stroškov po fazah za opazovano obdobje med leti 2004 in 2012.

V nadeljevanju analiza temelji na pregledu najboljše primarne študije ključnih stroškov kliničnih raziskav do sedaj, objavljene 24. septembra leta 2018 v reviji JAMA Internal Medicine. Raziskovalna skupina šole javnega zdravja Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health je analizirala ključne klinične raziskave, ki so prestale vse faze kliničnih raziskav in pišle do odobritvene stopnje. V tej študiji so ocenili stroške ključnih kliničnih raziskav za vsa nova terapevtska zdravila, ki jih je odobrila FDA v letih 2015 in 2016. Poleg tega so preučili, kako so ključne značilnosti kliničnih raziskav povezane s temi stroški. Raziskovalci so analizirali 138 kliničnih raziskav, ki so raziskovale 59 različnih zdravil, od katerih so bila nekatera testirana v več raziskavah za preučevanje učinkovitosti različnih bolezenskih indikacij. Za vsako klinično raziskavo je skupina izračunala stroške s standardno programsko opremo za oceno stroškov, ki jo uporabljajo pogodbeni raziskovalne organizacije (CRO) in drugi v farmacevtski industriji. Podatke o stroških in karakteristikah posameznih študij so pridobili preko podatkovne baze Nacionalnega zdravstvenega inštituta v ZDA (*angl.* National Institutes of Health, v nadeljevanju NIH) Clinicaltrials.gov in baze podatkov Ameriške agencije za hrano in zdravila (Moore, Zhang, Anderson & Alexander, 2018, str. 1452).

#### 2.4.1 Metodologija

Raziskovalna skupina je ocenjevala povprečne stroške s pomočjo intervala zapanja (s 95 % intervalom zaupanja), kot primarno oceno stroškov glede na industrijske referenčne podatke iz 60-tih držav. Spremenljivke stroškov kliničnih raziskav so vključevale različne karakteristike kliničnih raziskav. Na eni strani modele kliničnih raziskav (tiste brez kontrolne skupine, kontrolirane s placebo ali z aktivnim zdravilom) kot tudi modele glede na končna izhodišča opazovanja. To so raziskave z nadomestnin končnim izidom (*angl.* surrogate outcome), kjer s pomočjo meritev predvidijo bodoči rezultat klinične raziskave, ki nima neposredne povezave z dejanskim izidom predmeta raziskovanja. Na drugi strani so raziskave, ki temeljijo na rezultatih zdravljenja (*angl.* clinical outcome) ali posega, ki se uporablja za objektivno določitev izhodiščne funkcije bolnika na začetku klinične raziskave. Ko se zdravljenje ali poseg začne, se lahko enaka metoda uporabi za določitev napredka in učinkovitosti (Moore, Zhang, Anderson & Alexander, 2018, str. 1453).

Analiza zajema 2000 pogodbenih kliničnih raziskav izvedenih na osmih terapevtskih področjih, z največjim deležem kliničnih raziskav na terapevtskem področju onkologije (18 %) in najmanjšim deležem izvedenih študij na področju dermatologije s 3 % deležem. Klinične raziskave vključene v analizo stroškov so se izvajale na lokacijah v osmih geografskih področjih sveta, z največjim deležem lokacij v Severni Ameriki (kar 59 %) ter najmanjšim deležem izvedenih raziskav v Oceaniji (2 %) (Moore, Zhang, Anderson & Alexander, 2018a, str. 2).

Za opis vsake klinične raziskave so zbrali 52 posebnih elementov, ki zajemajo 49 spremenljivk za podporo ocene stroškov ter 3 dodatne spremenljivke za oceno znanstvenih karakteristik posamezne raziskave (Moore, Zhang, Anderson & Alexander, 2018, str. 1452).

Analiza pravtako vključuje predpostavke, da so vse klinične raziskave potekale po principih široko dostopne tehnologije (angl. Interactive Web Response System, v nadeljevanju IWRS), kar pripomore k zniževanju stroškov izvedbe. Pravtako so skupne stroške glede na posamezne karakteristike raziskav (terapevtsko področje, model klinične raziskave, značilnosti končnega vrednotenja raziskave, števila pacientov in trajanje klinične raziskave v mesecih) ocenjevali na podlagi modela komponent stroškov omenjenega v prejšnjem poglavju v tabeli 1 (Moore, Zhang, Anderson & Alexander, 2018a, str. 6). To je ena izmed dotičnih točk med obema primarnima študijama analize kliničnih stroškov.

## 2.4.2 Izsledki analize

Izsledki študije prikazujejo, da je skozi 138 ključnih kliničnih raziskav 59 novih zdravil za terapevtsko uporabo prejelo odobritev FDA v letih 2015 in 2016. Med 59 odobrenih zdravil so bili najpogostejši cilji bolezni raka (18 zdravil, oziroma 30,5 % odobrenih entitet), nato sledijo bolezni endokrinih in presnovnih bolezni (9 zdravil, oziroma 15,2 % odobrenih entitet) in bolezni centralnega živčnega sistema (8 zdravil, oziroma 13,6 % odobrenih entitet) (Moore, Zhang, Anderson & Alexander, 2018, str. 1453).

### 2.4.2.1 Skupne ocene stroškov

Na splošno je 138 kliničnih raziskav imelo ocenjeno srednjo vrednost stroškov 19,0 milijonov dolarjev, kjer so ocenjeni stroški gibali v razponu med 12,2 in 33,1 milijonov dolarjev. Porazdelitev stroškov kliničnih raziskav je prikazana v tabeli 2. Razlike v stroških so bile ekstremno porazdeljene, kjer je razpon med skrajno porazdelitvijo več kot 100-kraten glede na minimalno in maksimalno ocenjeno vrednost v posamezni kategoriji. Najnižja povprečna ocena stroškov je bila 2,1 milijona dolarjev z 95 % zbirno funkcijo verjetnosti (med 1,8 in 2,5 milijona dolarjev) za ključno klinično raziskavo, ki je vključevala le 4 bolnike, kjer so testirali zelo redko dedno bolezen na področju bolezni prebavnega sistema. Najvišji ocenjeni stroški kliničnih raziskav s povprečno vrednostjo 346,8 milijonov dolarjev z 95 % zbirno funkcijo verjetnosti (med 252,0 in 441,5 milijoni dolarjev), kjer so ocenjevali učinkovitost hospitalizacije in kardiovaskularne umrljivost pri novi kombinaciji kardiovaskularnega zdravila za kronično srčno bolezen.

Poleg tega so prišli do ugotovitve, da je povprečen strošek (klinične raziskave na bolnika znašal 41.117 dolarjev, z razponom med 31.802 in 82.362 dolarjev. Ocenjena povprečna vrednost stroškov na obisk posameznega pacienta tekom klinične raziskave je znašala 3.562, z razponom med minimalno oceno 2.583 ter navišjo ocenjeno vrednost 4.682 dolarjev (Moore, Zhang, Anderson & Alexander, 2018, str. 1454).

#### *2.4.2.2 Stroški glede na vrsto nadzora raziskav*

Izvečki kažejo, da je k razliki med stroški botroval tudi način nadzora v zasnovi klinične raziskave. Tiste, ki niso bile nadzorovane s kontrolno skupino, kot merilo za primerjavo vrednosti med standardnim zdravljenjem in preučevanim zdravljenjem so imele ocenjene povprečne stroške v vrednosti 13,5 milijonov dolarjev in predstavljale so 18,8 % vseh kliničnih raziskav. Največji delež, kar 55,8 % raziskav je bilo nadzorovanih s placebo zasnovanim modelom. Povprečni stroški teh 77-tih kliničnih raziskav so znašali 28,8 milijonov dolarjev. Raziskave, ki so bile nadzorovane z aktivnim zdravilom so terjale največji strošek, in sicer s povprečno ocenjeno vrednostjo 48,9 milijonov dolarjev. Skupno je bilo 112 (81,2 %) kontroliranih raziskav s povprečnimi stroški 35,1 milijonov dolarjev (Moore, Zhang, Anderson & Alexander, 2018, str. 1455).

Iz slednjega lahko zaključimo, da so bili najnižji stroški raziskav odobrenih s strani FDA tistih raziskav, zasnovanih na izvajanju brez kontrolne skupine. Te raziskave ne vključujejo orodja za preprečevanje pristranskosti, randomizacijo in procese slepljenja vpletenih v izvedbo študije, kar zgotavlja nižje stroške izvedbe.

#### *2.4.2.3 Stroški kliničnih raziskav glede na vključevanje udeležencev v proces*

Klinične raziskave, zajete v analizo so v povprečju vključevale 488 bolnikov (v povprečju med (230 – 740 udeležencev). Le nekaj raziskav je vključevalo manj kot 15 udeležencev, v katerih so raziskovali tri zdravila (*angl.* orphan drug) za preprečevanje zelo redkih bolezni, s katerimi se sooča manj kot 200.000 ljudi v ZDA. V povprečju so raziskave z manj kot 100 udeleženci imele ocenjene povprečne stroške 5,9 milijona dolarjev, kar predstavlja le 8 kliničnih raziskav. Povprečni stroški 21 ključnih raziskav za raziskovanje 16 zdravil je vključevalo več kot 1000 bolnikov. Ocenjeni stroški teh kliničnih raziskav so bili ocenjeni na kar 77,2 milijonov dolarjev v povprečju (Moore, Zhang, Anderson & Alexander, 2018, str. 1455).

#### *2.4.2.4 Stroški kliničnih raziskav glede na trajanje zdravljenja*

Stroški so se znatno povečali za klinične raziskave z daljšim trajanjem zdravljenja. Daljši proces izvedbe je potreben predvsem zaradi zagotavljanja varnosti ter zagotavljanja dokazov o učinkih zdravljenja. Raziskave, ki so trajale v povprečju 26 tednov ali manj (64,5 % vseh raziskav) so imele ocenjeno vrednost povprečnih stroškov 19,7 milijonov dolarjev v primerjavi s preostankom raziskav, ki so trajale več kot 26 tednov s povprečnimi stroški v višini 51,7 milijonov dolarjev (Moore, Zhang, Anderson & Alexander, 2018, str. 1455).

*Tabela 2: Ocenjeni stroški ključnih kliničnih raziskav odobrenih terapevtskih sredstev glede na karakteristike raziskav v letih 2015 in 2016 s strani FDA*

| Karakteristike raziskave                                          | Število raziskav (%)<br>(n=138) | Povprečni stroški (95% CI), v<br>milijonih USD |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Terapevtsko področje</b>                                       |                                 |                                                |
| Kardiovaskularne bolezni                                          | 5 (3.6)                         | 157.2 (113.5-200.9)                            |
| Nevrologija (Centralni živčni sistem)                             | 21 (15.2)                       | 25.7 (18.4-33.1)                               |
| Dermatologija                                                     | 9 (6.5)                         | 24.5 (17.0-31.9)                               |
| Bolezni prebavnega sistema                                        | 7 (5.1)                         | 29.4 (22.2-36.5)                               |
| Endokrine ali presnovne bolezni                                   | 39 (28.3)                       | 20.8 (15.8-25.9)                               |
| Nalezljive bolezni                                                | 19 (13.8)                       | 22.1 (16.7-27.6)                               |
| Onkologija                                                        | 24 (17.4)                       | 45.4 (31.5-59.3)                               |
| Drugo                                                             | 7 (5.1)                         | 8.8 (6.4-11.2)                                 |
| Bolezni dihalnega sistema                                         | 7 (5.1)                         | 20.8 (15.7-25.9)                               |
| <b>Značilnosti končnega vrednotenja raziskave</b>                 |                                 |                                                |
| Raziskave z nadomestno končno točko                               | 73 (52.9)                       | 24.0 (17.7-30.4)                               |
| Raziskave glede na končno počutje udeležencev (klinične lestvice) | 38 (7.5)                        | 20.5 (14.7-26.3)                               |
| Raziskave na osnovi rezultatov zdravljenja                        | 27 (19.6)                       | 64.7 (46.6-82.9)                               |
| <b>Model raziskave</b>                                            |                                 |                                                |
| Brez kontrolne skupine                                            | 26 (18.8)                       | 13.5 (10.1-16.9)                               |
| Nadzoravana s placebo                                             | 77 (55.8)                       | 28.8 (21.0-36.7)                               |
| Aktivno zdravilo                                                  | 32 (25.4)                       | 48.9 (35.0 -62.7)                              |
| <b>Število pacientov</b>                                          |                                 |                                                |
| 1-100                                                             | 8 (5.8)                         | 5.9 (4.8-7.0)                                  |
| 101-250                                                           | 32 (23.2)                       | 16.2 (12.2-20.3)                               |
| 251-500                                                           | 33 (23.9)                       | 18.6 (14.1-23.2)                               |
| 501-1000                                                          | 44 (31.9)                       | 33.6 (23.6-43.6)                               |
| >1000                                                             | 21 (15.2)                       | 77.2 (55.8-98.6)                               |
| <b>Trajanje klinične raziskave v mesecih</b>                      |                                 |                                                |
| ≤ 26                                                              | 89 (64.5)                       | 19.7 (14.6-24.7)                               |
| > 26                                                              | 49 (35.5)                       | 51.7 (36.9-66.4)                               |

Vir: Moore, Zhang, Anderson & Alexander (2018).

#### 2.4.2.5 Stroški kliničnih raziskav glede na končna izhodišča opazovanja

Stroški kliničnih raziskav, ki vrednotijo učinkovitost inovativnih metod in sredstev s terapevtsko učinkovitostjo na osnovi rezultatov zdravljenja so se več kot podvojili v preimerjavi s stroški raziskav z uporabo nadomestnih rezultatov (20,5 milijonov dolarjev v povprečju) ali tistih, ki ocenjujejo rezultate na osnovi kliničnih lestvic (24,0 milijonov dolarjev v povprečju). Povprečni stroški teh raziskav, ki temeljijo na rezultatih zdravljenja so znašali kar 64,7 milijonov dolarjev v povprečju.

V zadnjem času so klinične raziskave postale zelo zapletene pri utemeljevanju učinkovitosti inovativnih terapevtskih sredstev, zlasti za mala in srednja biotehniška podjetja. Na osnovi JAMA študije so prišli do spoznanja, da so se stroški kliničnih raziskav od leta 2008 do 2019

povečali za približno 100 %. V povprečju so se stroški gibali med 12,2 in 33,1 milijonov dolarjev.

### **3 NADZOR STROŠKOV V KLINIČNIH RAZISKAVAH IN SMERNICE ZA DOLGOROČNO VZDRŽNOST**

Da bi podali smernice za nadzor je pomembno opredeliti ključne dejavnike, ki vplivajo na stroške kliničnih raziskav. Na podlagi analiz stroškov po posameznih fazah izvedbe ter glede na ključne dejavnike, oziroma komponente lahko potrdimo, da skupine za vrednotenje stroškov morajo podrobno pristopiti k ocenjevanju stroškov po sestavnih delih. Vključitev elementov vseh stroškovnih nosilcev ter posvetovanje z operativnimi skupinami je bistvenega pomena pri izpolnjevanju kriterijev, ki jih določajo regulativni organi, s ciljem doseči celovitost podatkov in učinkovitost raziskav (Sertkaya, Birkenbach, Berlind & Eyraud, 2014).

#### **3.1 Ključni dejavniki stroškov kliničnih raziskav**

Če na kratko povzamem izsledke obeh primarnih analiz lahko sklenemo, da je veliko dejavnikov, ki vplivajo na gonilne stroške kliničnih raziskav. Skupno obema primarnima študijama je sledenje modelu za oceno skupnih stroškov prikazanemu v tabeli 1. S tem modelom analizirajo stroške nastale na vsakega bolnika na vsaki lokaciji ter tiste nastale med celotno izvedbo klinične raziskave ne glede na karakteristiko raziskave (terapevtsko področje, fazo izvedbe, značilnosti končnega vrednotenja raziskave, trajanja posamezne raziskave,...).

Razlika med obema primarnima študijama dejavnikov stroškov kliničnih raziskav je bila v pristopu analiziranja stroškov. Namreč v JAMA študiji so ocenili stroške ključnih kliničnih raziskav za vsa nova terapevtska zdravila, ki jih je odobrila FDA v letih 2015 in 2016. Poleg tega so preučili, kako so ključne značilnosti kliničnih raziskav povezane s temi stroški. Dočim v prvi primarni študiji je veliko manj podanih podatkov o karakteristikah kliničnih raziskav, ter avtorji ne omenijo koliko teh je bilo uspešnih. Kot sem omenila v poglavju 2.1 države po vsem svetu preiskujejo metode za nadzor stroškov zdravstva in kot odziv na ta povečanja so odločitve na mikro ravni pomembne. Med te med drugim sodijo ocene stroškov ter ocene terapevtske in ekonomske učinkovitosti odobrenih terapevtskih sredstev. Namreč prva študija, prikazuje le ocene povprečnih stroškov po posameznih terapevtskih področjih v fazah I, II in III kliničnega raziskovanja. Dočim JAMA študija prikaže tudi konkretne številke uspešno odobrenih terapevtskih sredstev glede na terapevtsko področje.

Na področju skupne ocene stroškov med dvema primarnima študijama lahko sklepamo, da so razlike precejšnje. Namreč JAMA študija je prišla do najnižjih stroškov kliničnih raziskav na področju bolezni prebavnega sistema (2,1 milijona dolarjev) na klinično raziskavo v povprečju, kar zajema stroške vseh treh faz in vključevala je le 4 udeležence. Predhodna primarna raziskava je ocenila povprečne stroške na področju bolezni prebavil v skupni povprečni vrednosti 32,7 milijonov dolarjev, kar je izjemna razlika. To razliko lahko pripišemo številu

udeležencev, namreč klinične raziskave na tem terapevtskem področju so imele v povprečju 389 udeležencev v fazi II in s tem lahko potrdimo trditev v poglavju 2.3.2, da skupno število bolnikov močno vpliva na povprečne stroške kliničnih raziskav. Poleg tega iz izsledkov lahko sklepamo, da so klinične raziskave na področju onkologije zelo uspešne, kot tudi na področju endokrinih bolezni ter bolezni živčnega sistema, saj so bilo največ odobrenih terapevtskih sredstev na teh terapevtskih področjih. V predhodni primarni študiji so bili stroški na teh terapevtskih področjih med srednjimi vrednostmi glede na ostala obravnavana terapevtska področja.

Poleg števila bolnikov so bili gonilni stroški skozi vse faze kliničnega raziskovanja stroški kliničnih postopkov pri pacientih na lokaciji, stroški administrativnega osebja na lokaciji, dnevni stroški nadzora procesov na lokaciji, stroški vključevanja bolnikov (kot so zaposlovanje in zadrževanje pacientov), nato stroški študijske lokacije (kot so pristojbine za preiskovalce, administrativne pristojbine osebja, pristojbine institucionalnih revizijskih odborov IRB, pristojbine za postopke) in pristojbine na študijo (npr. kot pristojbine za zbiranje podatkov, spremljanje, plače osebja farmacevtskih družb ter pogodbenih raziskovalnih organizacij CRO, pristojbine za spremembe v protokolu in stroški trženjskega osebja). Kot avtorji poudarjajo vsi ti dejavniki veliko prispevajo k kliničnim raziskavam z velikim številom bolnikov in dolgimi časovnimi okviri, kar posledično zahteva večje izdatke za zaposlovanje bolnikov, zbiranje podatkov, skladnost z administrativnimi in regulativnimi zahtevami (Sertkaya, Wong, Jessup & Beleche, 2016, str. 118).

Poleg tega je pomembno poudariti, da sledanja analiza kaže, da se pogosto pojavijo visoki stroški pri izvedbi raziskav z nizko učinkovitostjo terapevtskega sredstva ali raziskav zdravil z že preizkušeno vrednostjo učinka. Vsekakor kompleksnost protokolov raziskav poganjajo dejavniki, ki vključujejo povečan regulativni nadzor, naraščajoča potreba po zagotavljanju varnosti in učinkovitosti zdravil, kot tudi njihovo vrednost, zlasti v primerjavi z že uveljavljenimi terapevtskimi metodami, kot tudi dejavniki izvajanja raziskav, zlasti pri izbiri udeležencev za študije z indikacijo redkih bolezni (Martin, Hutchens, Hawkins & Radnov, 2017, str. 381).

### **3.2 Pregled smernic za nadzor stroškov kliničnih raziskav ter dolgoročno vzdržnost**

Kot sem omenila v predhodnem poglavju, poglobitni akterji pri izvajanju kliničnih raziskav v ZDA, ki verjetno povečujejo stroške kliničnih raziskav in podajajo smernice razvoja v farmacevtski industriji so dolgotrajni časovni okviri, kompleksnost sestavnih delov kliničnih raziskav, velikost posameznih raziskav kot tudi stopnja uspešnosti v odobritveni fazi (12 % v povprečju), kar zahteva večje število ponovitev raziskav. Ti dejavniki zahtevajo večja vlaganja za razvoj v zdravstvenem sektorju in posledično vpliva na pripravljenost farmacevtskih družb za izvajanje raziskav ter posledično vplivajo na končno ceno zdravil. Poleg tega je danes večji poudarek na raziskovanju kroničnih in degenerativnih bolezni, kar zahteva večje število udeležencev ter sprememb v oblikovanju protokola, kot tudi več prizadevanj za zbiranje

informacij o oceni terapevtskih sredstev in sam nadzor izvedbe. Na podlagi izvečkov obeh primarnih analiz lahko sklepamo, da so klinične raziskave bistveno cenejše na terapevtskih področjih, ki raziskujejo redke bolezni (5,9 milijonov dolarjev v povprečju), saj zahtevajo manjše število udeležencev.

FDA vedno bolj poudarja celovitost podatkov in po nekaterih navedbah so decembra 2018 oblikovali osnutek smernic z naslovom "Celovitost podatkov in skladnost s smernicami. Pomemben ukrep v nadzoru stroškov predstavlja tudi konsolidacija sodelovanja z velikanskimi pogodbenimi raziskovalnimi organizacijami (CRO) (Rathore, 2019a).

Eden izmed pomembnih ukrepov je lahko primenljiv na področju izbora pacientov. Strokovnjaki s tega področja vidijo možnost za bolj optimizirane izdatke v identifikaciji potencialnih pacijentov z uporabo genetskih testov in drugih molekularnih markerjev. S tem pristopom se lahko izognejo nepotrebnim obiskom pacientov in s tem posledično zmanjšajo čas izvedbe raziskav. Dodano vrednost v procesu kliničnih raziskav so metodologije za vodenje procesov, ki težijo k digitaliziji, kajti s temi sistemi poskušajo zmanjšati kompleksnost izvedbe protokola študije, tako da ustvarijo situacijo, ki zahteva manj transakcij potrebnih za pridobitev podatkov pacienta (Moore, Zhang, Anderson & Alexander, 2018, str. 1455).

Študije so tudi pokazale, da je stroške mogoče zmanjšati s poenostavljanjem protokolov, kjer so nekatere družbe uvedle odbore za nadzor in racionalizacijo protokolov in poročajo o pozitivnih učinkih le teh.

Ko razpravljamo o načinih za zmanjšanje stroškov in zapletenosti kliničnih raziskav, je zelo pomemben dejavnik ohraniti realna pričakovanja v samem procesu. Vsako klinična raziskava, ki se začne z nerealnim proračunom ali časovnim razporedom, se lahko spremeni v nepričakovane stroške in kompleksnost procesa, kar lahko dejansko privede do opustitve izvedbe in s tem povezane enormne izgube. Kajti klinične raziskave so ključne za odobritev inovativnih terapevtskih sredstev za uporabo na trgu, ki so plod dolgotrajnega razvojnega procesa in predkliničnih raziskav. Zato je potrebno v procesu načrtovanja zagotoviti doslednost, nemoten pretok komunikacij, podatkov in zalog inovativnih terapevtskih sredstev (Wong, Jessup, Sertkaya & Birkenbach, 2014).

Razvoj novih zdravil zahteva dolgotrajen in zapleten proces in predstavlja visoko tveganje za neuspeh na vsaki točki izvajanja. Proces raziskav in razvoja v ZDA od same zasnove terapevtskega sredstva, do predkliničnih raziskav in kliničnih raziskav ter nazadnje do odobritve novih načinov zdravljenja za bolnike, vključuje močan ekosistem raziskav in razvoja. Ekosistem raziskav in razvoja vključuje velike in majhne biofarmacevtske družbe, vlado, univerze, neprofitne organizacije, skupine bolnikov, zdravstvene delavce in druge, ki imajo dopolnilno vlogo pri celotnem procesu in prispevajo k razvoju novih terapevtskih sredstev za bolnikom (PhRMA, 2019).

Naložbe, ki jih biofarmacevtska podjetja vsako leto namenijo za klinične raziskave v ZDA so ključne za zagotavljanje novih terapevtskih sredstev bolnikom, ki bi v bodoče lahko izboljšale njihovo zdravje in kakovost življenja. Klinična raziskava predstavljajo enega izmed najbolj bolečih in dragih postopkov farmacevtske industrije. Veliko je področij znotraj posamezne klinične raziskave, ki lahko vplivajo na celotne skupne stroške izvedbe in jih bo v bodoče potrebno bolj temeljito nadzirati. Med te sodijo stopnje zasnove protokola, izobraževanje in zadrževanje udeležencev na katerih se izvajajo raziskave, ter zbiranje in odelava podatkov. Uporaba tehnologije je smiselno sredstvo za zmanjševanje stroškov na vsaki stopnji izvedbe. Posamezne farmacevtske družbe lahko bolj učinkovito izvajajo klinične raziskave z uporaba zunanjih izvajalcev na različnih stopnjah procesa kliničnega raziskava, kot tudi izvajanje raziskav na že uveljavljenih trgih. Pravitako je enega izmed možnih pristopov v prihodnje predstavlja uvedba adaptivno dizajniranih raziskav v katere je vključeno več faz kliničnih raziskav in omogočajo neprekinen proces izvedbe. Posledično z novimi neprekinjenimi viri podatkov o bolnikih in dostopnostjo tehnologije bo olajšalo izvedbo procesa vsem, ki so vključeni v postopek kliničnih raziskav, vendar na splošno se klinično okolje mora spremeniti, da se omogoči ta inovativen pristop (May, 2019).

Klinične raziskave, ki so zasnovane na osnovi rezultatov zdravljenja zahtevajo najvišje stroške izvedbe (64, 7 milijonov dolarjev v povprečju). Med te raziskave sodijo naključno kontrolirane raziskave (RCT) in že dolgo veljajo za zlati standard v industriji z dobrim razlogom. Zagotavljajo najbolj zanesljive rezultate in selekcijo udeležencev, vendar imajo tudi veliko pomankljivosti. So zelo drage, zamudne in dolgotrajne, vendar so pomemben akter v kliničnem raziskovanju.

Raziskovalci pogosto omenjajo smernice, ki spodbujajo posodobitve, oziroma racionalizacijo protokola, ki bi bil prilagojen posameznim raziskovalnim programom, kar bi olajšalo s tem olajšalo delo mnogim akterjem tekom raziskav. Tako institucionalnemu odboru (v nadaljevanju IBR), regulativnim organom ter posledično zmanjšalo stroške nadzora na lokaciji (v povprečju predstavljajo (9-14 % skupnih stroškov na lokaciji izvedbe). Sledeča smernica temelji na kvantitativni raziskovalni zasnovi, ki temelji na napovedni analitiki za racionalizacijo načrtovanja, izvajanja in delovanja kliničnih raziskav. Glede na dejstvo, da so raziskave z nadzorovano skupino (placebo) med najbolj številčnimi (55,8 % raziskav zajete v JAMA študijo) in veljajo za zelo uspešne, je koncept ustvarjanja orodja nadzora skupine s sintetičnim placebo ali z uporabo obstoječih podatkov o bolnikih namesto vključevanja novih udeležencev v randomizirane klinične raziskave s placebo nadzorovane skupine (Salzman, 2019, str.24).

Uspešno izvajanje kliničnih raziskav, ustvarja uspešen ekosistem, ki ne prinaša le inovacije na področju medicine, temveč ima širše razsežnosti. Poleg izboljšanja načina življenja ljudi prinaša pomembne koristi za državno in lokalno gospodarstvo. Vzdrževanje tega sistema zahteva dolgoročno planiranje in usklajenost regulativnih zahtev ter zasnove protokolov, ki so predvidljivi, usmerjeni k cilju in usmerjeni k zadovoljevanju potreb bolnikov (PhRMA, 2019).

## SKLEP

Na podlagi teh dveh primarnih analiz stroškov po ključnih dejavnikih lahko sklepamo, da obstaja širok razpon v stroških kliničnih raziskav. Na eni strani ima ključno vlogo terapevtsko področje, kajti raziskave, ki raziskujejo redke bolezni zahtevajo majhno število udeležencev in s tem posledično nižje stroške izvedbe. Trendi raziskovanja se nekako spreminjajo, in sicer so raziskave bolj osredotočene na testiranje zdravil korničnih bolezni (31,9 % kliničnih raziskav odobrenih terapevtskih sredstev), ki zahtevajo veliko število udeležencev (501-100), kar zahteva kompleksno zasnove protokolov raziskav, uporabo randomizacije, vključitev kontrolnih skupin (placebo ali aktivno zdravilo), posledično tudi večji obseg kliničnih procesov na pacienta, administranega osebja ter procesov nadzora, da bi zagotovili terapevtsko ter ekonomsko učinkovite rezultate.

Posledično tem izhodiščem naraščajoči stroški kliničnih raziskav predstavljajo perečo skrb farmacevtskih družb in vplivajo na odločitve o pripravljenosti raziskavanja novih metod zdravljenja, ki bi pustile znaten pečat na javno zdravje in bi pacientom omogočili dostop do novih sredstev s terapevtsko učinkovitostjo. Zato je razumevanje ključnih dejavnikov stroškov kliničnih raziskav zelo pomembno za farmacevtske družbe.

Glede na zastavljen cilj naloge, torej analizo stroškov po fazah kliničnih raziskav ter vplivov ključnih dejavnikov stroškov, sem prišla do zaključka, da izzivi povezani z izvajanjem in vodenjem današnjih kliničnih raziskav so precej večji danes. Predvsem se trendi raziskovanja spreminjajo, kar se odraža tudi na strukturi raziskav in tem posledično višjimi stroški. V povprečju je strošek posamezne klinične raziskave po dosedanjih analizah ocenjen na 19 milijonov dolarjev, vendar da bi pripeljali zdravilo z novo terapevtsko učinkovitostjo na trg je potrebno odšteti veliko več in ti stroški le skromno prispevajo k skupnim stroškom razvoja novih zdravil. Ti stroški predstavljajo le en % skupnih stroškov celotnega procesa od ideje do lansiranja novega zdravila na trgu.

Namreč celotni stroški odkrivanja in razvoja novih zdravil (2-3 milijarde USD) so sestavljeni iz spojin, kot so stroški zasebnega sektorja, javnofinančni izdatki in odhodki neprofitnih organizacij vpletenih v razvoj zdravila ter stroški kliničnih raziskav, ki ustvarjajo smernice, ki lahko vodijo do raziskovalnega cilja in ciljnega zdravila. V preteklosti, natančneje po ocenah iz leta 2003 so ti povprečni stroški znašali 802 milijona dolarjev, kar je znatno manj kot danes. Poleg tega farmacevtske družbe v Združenih državah rutinsko pojasnjujejo visoke cene, ki jih določajo za zdravila, navajajo visoke stroške razvoja zdravil, vključno s stroški "ključnega" kliničnih raziskav, ki je osnova za odobritev novih zdravil FDA. Glede na zastavljeno raziskovalno vprašanje v uvodu naloge lahko zaključimo, da so klinične raziskave ključen vir informacij za odobritev inovativnih medicinskih storitev, vendar niso razslog za ogromne stroške razvoja inovativnih terapevtskih sredstev. Namreč klinične raziskave predstavljajo del razvojnega procesa novega zdravila, na podlagi katerih se inovativno terapevtsko sredstvo odobri s strani regulativnih organov za uporabo na tržišču in s tem uspešno podpre dolgotrajen in izjemno drag razvojni proces.

## LITERATURA IN VIRI

1. Abdel-aleem, S. M. & Abdel-aleem, S. (2009, 9. avgust). *Design, execution, and management of medical device clinical trials* (1. izd.). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Incorporated.
2. Chavez-MacGregor, M. & Giordano, S. H. (2016, 10. marec). Randomized Clinical Trials and Observational Studies: Is There a Battle? *The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX*. 34 (8), 1713–1784.
3. Collier, R. (2009, 3. februar). Rapidly rising clinical trial costs worry researchers. *CMAJ*. 180 (3), 277–278.
4. DiMasi, J. A. (2016, maj). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*. (47), 20–33.
5. Faraoni, D. & Schaefer, S. T. (2016, 21. oktober). Randomized controlled trials vs. observational studies: why not just live together? *National Center for Biotechnology Information*. Pridobljeno 02. januarja 2020 iz <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5073487/>
6. Feijoo, F., Palopoli, M., Bernstein, J., Siddiqui, S. & Albright, T. E. (2020, januar). Key indicators of phase transition for clinical trials through machine learning. *Drug Discovery Today*. 25 (02), 414–421.
7. Friedman, L. M., Furberg, C. D., DeMets, D. L., Reboussin & D. M. & Granger, C. B. (2015). *Fundamentals of Clinical Trials* (5 izd.). North Bethesda: Springer, Cham.
8. Glick, H. A., Doshi, J. A., Sonnad, S. S. & Polsky, D. (2014, 12. januar). *Economic Evaluation in Clinical Trials* (2 izd.). New York: Oxford University Press, Incorporated.
9. Hepatitis B Foundation (2019, 21. marec). *Phase 3 Clinical Trials Opening for Hepatitis Delta Patients* [objava na blogu]. Pridobljeno 6. januarja 2020 iz <https://www.hepb.org/blog/phase-3-clinical-trials-opening-hepatitis-delta-patients/>
10. Hopkins Bloomberg Magazine. (2018, 24. september). *Cost of Clinical Trials for New Drug FDA Approval Are Fraction of Total Tab*. Pridobljeno 5. januarja 2020 iz <https://www.jhsph.edu/news/news-releases/2018/cost-of-clinical-trials-for-new-drug-fda-approval-are-fraction-of-total-tab.html>
11. Mahan, V. (2014). Clinical Trial Phases. *International Journal of Clinical Medicine*. 5, 1374–1383.
12. May, M. (2019, 6. marec). Clinical trial costs go under the microscope. *Nature Medicine*. Pridobljeno 18. januarja 2020 iz <https://www-nature-com.ezaccess.libraries.psu.edu/articles/d41591-019-00008-7>
13. Martin, L., Hutchens, M., Hawkins, C. & Radnov, A. (2017, junij). How much do clinical trial cost? *Nature Reviews: Drug Discovery*. 16 (6). 381–382.
14. Minneci, P. C. & Deans, K. J. (2018, december). Clinical trials. *Seminars in Pediatric Surgery*. 27(6), 332–337.
15. Moore, T. J., Zhang, H., Anderson, G. & Alexander, G. C. (2018, 11. november). Estimated Costs of Pivotal Trials for Novel Therapeutic Agents Approved by the US Food and Drug Administration, 2015-2016. *JAMA Intern Med*. 178(11), 1451–1457.

16. Moore, T. J., Zhang, H., Anderson, G. & Alexander, G. C. (2018a, 24. september). Estimated Costs of Pivotal Trials for Novel Therapeutic Agents Approved by the US Food and Drug Administration, 2015-2016. *JAMA Intern Med: Supplementary Online Content*. Pridobljeno 20. januarja 2020 iz <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2702287>
17. Peace, K. A., Chen, D. & Chow, S. (2010). *Clinical Trial Methodology*. Boca Raton: CRC Press LLC.
18. PhRMA. (2014, 8. april). *PhRMA Principles on Conduct of Clinical Trials*. Pridobljeno 5. januarja 2020 iz <https://www.phrma.org/en/Codes-and-guidelines/PhRMA-Principles-on-Conduct-of-Clinical-Trials>
19. PhRMA. (2019, april). Biopharmaceutical Industry-Sponsored Clinical Trials: Growing State Economies. Pridobljeno 8. februarja 2020 iz [https://www.phrma.org/-/media/TEconomy\\_PhRMA-Clinical-Trials-Impacts.pdf](https://www.phrma.org/-/media/TEconomy_PhRMA-Clinical-Trials-Impacts.pdf)
20. Price, E. (2019, 15. februar). What's Behind Rising Drug Prices and What Can Be Done To Control Them? *PCI Synthesis*. Pridobljeno 15. februarja 2020 iz <https://www.pcisynthesis.com/whats-behind-rising-drug-prices-and-what-can-be-done-to-control-them/>
21. Rathore, A. P. S. (2019, 25. april). Getting A Handle On Clinical Trial Costs. *Clinical Leader*. Pridobljeno 22. januarja iz <https://www.clinicalleader.com/doc/getting-a-handle-on-clinical-trial-costs-0001>
22. Rathore, A. (2019, 1. avgust). The Importance Of Pursuing Clinical Trial Costs. *Life Science Leader*. Pridobljeno 8. februarja iz <https://www.lifescienceleader.com/doc/the-importance-of-pursuing-clinical-trial-costs-0001>
23. Salmon, J. E. & Spring, N. (2019, 9. maj). The Importance of Clinical Research. *HHS Hospital for Special Surgery*. Pridobljeno 30. decembra 2019 iz [https://www.hss.edu/conditions\\_importance-clinical-research.asp](https://www.hss.edu/conditions_importance-clinical-research.asp)
24. Schultz, A. Saville, B. R., Marsh, J. A. & Snelling, T. L. (2019, november). An introduction to clinical trial design. *Pediatric Respiratory Reviews*. (32), 30–35.
25. Shanley, A. (2019, avgust). Optimizing Clinical Trial Performance with IRT. *Pharmaceutical Technology Europe*. 31 (8). 47.
26. Sertkaya, A., Wong, H. H., Jessup, A., & Beleche, T. (2016, 8. februar). Key cost drivers of pharmaceutical clinical trials in the United States. *Clinical Trials*. 13 (2), 117–126.
27. Sertkaya, A., Birkenbach, A., Berlind, A. & Eyraud, J. (2014, 25. julij). *Examination of clinical trial cost and barriers for drug development*. Lexington: Eastern Research Group, Inc.
28. Sullivan, T. (2019, 21. marec). A Tough Road: Cost To Develop One New Drug Is \$2.6 Billion; Approval Rate for Drugs Entering Clinical Development is Less Than 12 %. *Policy & Medicine*. Pridobljeno 15. februarja 2019 iz <https://www.policymed.com/2014/12/a-tough-road-cost-to-develop-one-new-drug-is-26-billion-approval-rate-for-drugs-entering-clinical-de.html>
29. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). (2017, marec). *E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1)*:

*Guidance for Industry.* Pridobljeno 5. januarja 2020 iz <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

30. Wong, H. H., Jessup, A., Sertkaya, A. & Birkenbach A. (2014, 25. julij). Examination of clinical trial costs and barriers for drug development. *U.S. Department of Health & Human Services*. Pridobljeno 28. decembra 2019 iz <https://aspe.hhs.gov/report/examination-clinical-trial-costs-and-barriers-drug-development>
31. Wright, B. (2017, 23. junij). *A Comprehensive and Practical Guide to Clinical Trials*. London: Elsevier Inc.
32. Zhao, H., Huang, E., Dou, R. & Wu, K. (2019, 11. januar). A multi-objective production planning problem with the consideration of time and cost in clinical trials. *Expert Systems with Applications*. (124), 25–38.
33. Salzman, S. (2019, junij). Glimpsing the Future of Clinical Trial Design. *Monmouth Junction*. 28 (6), 24–27.