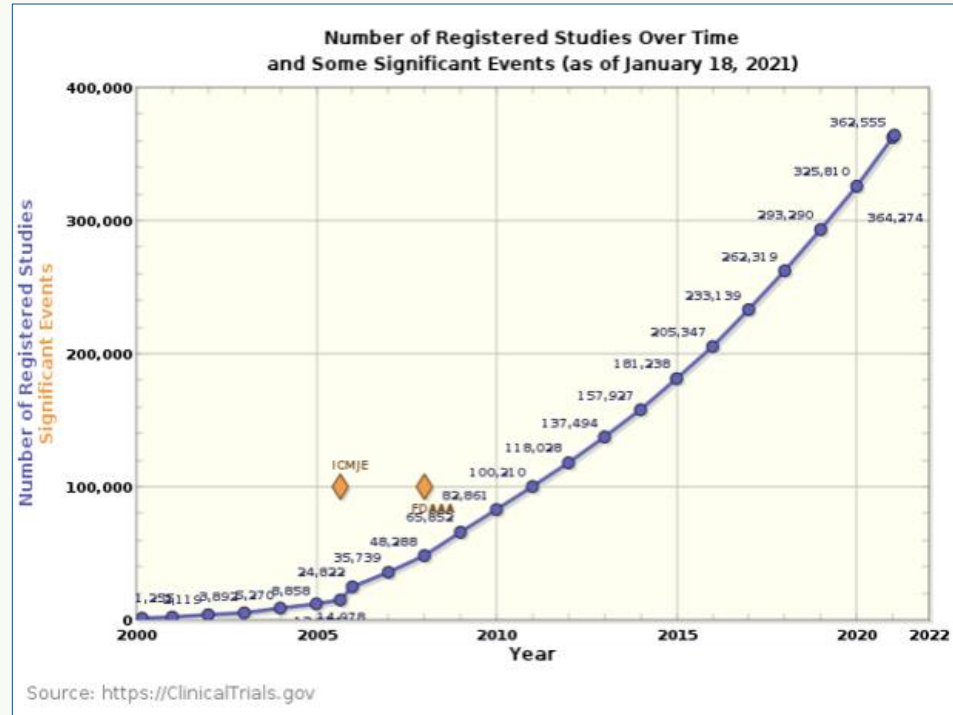


# Klinikinių tyrimų organizavimas, fazės ir vykdymas

**dr. Justinas Ivaška**  
BIOMAPAS Group & BIO1

# Klinikinių tyrimų statistika

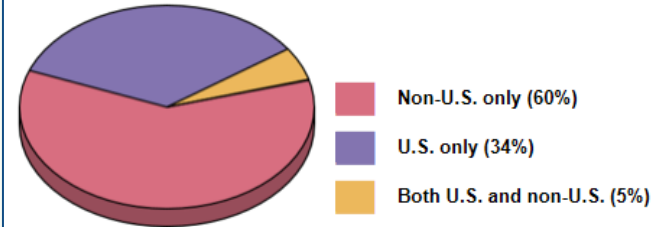


# Klinikinių tyrimų geografinis pasiskirtymas



**Percentage of Recruiting Studies by Location (as of January 18, 2021)**

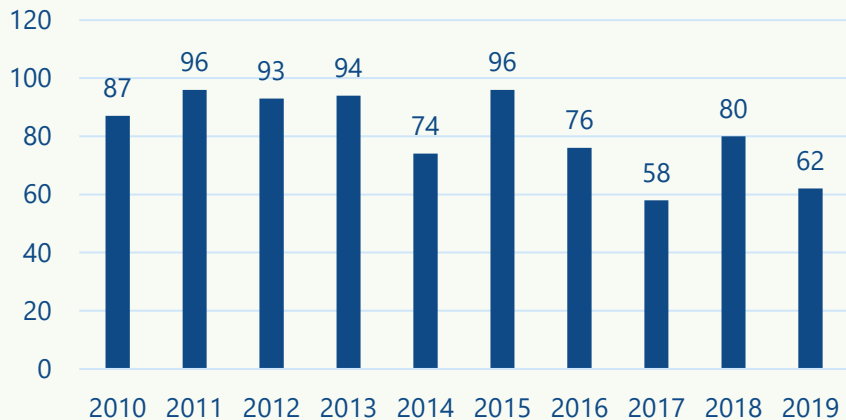
Total of 55,366 recruiting studies



| Location               | Number of Recruiting Studies and Percentage of Total (as of January 18, 2021) |
|------------------------|---|
| Non-U.S. only          | 33,209 (60%)  |
| U.S. only              | 19,009 (34%)  |
| Both U.S. and non-U.S. | 3,000 (5%)  |
| Not provided           | 148 (0%)  |
| Total                  | 55,366 (100%)   |

# Klinikiniai tyrimai Lietuvoje

## Klinikinių tyrimų paraiškų skaičius



| KT fazė             | Pateiktų KT paraiškų sk. |
|---------------------|--------------------------|
| I fazė              | 3                        |
| I/II fazė           | 3                        |
| II fazė             | 11                       |
| II/III fazė         | 1                        |
| III fazė            | 38                       |
| III/IV fazė         | 1                        |
| IV fazė             | 5                        |
| Iš viso KT paraiškų | 62                       |

| Duomenys apie KT  | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| KT užsakovų sk.   | 38   | 42   | 52   | 51   | 49   | 51   | 52   | 41   | 46   | 46   |
| Tyrimų centrų sk. | 278  | 278  | 301  | 342  | 233  | 291  | 249  | 194  | 245  | 161  |

# Klinikiniai vaistinių preparatų tyrimai

**Klinikinis vaistinio preparato tyrimas** – bet koks su žmonėmis atliekamas biomedicininis tyrimas, skirtas nustatyti, patikrinti ir patvirtinti vieno arba kelių tiriamųjų vaistinių preparatų klinikinį, farmakologinį ir (ar) kitokį farmakodinaminį poveikį, ir (ar) nustatyti nepageidaujamas reakcijas į vieną ar kelis tiriamuosius vaistinius preparatus, ir (ar) ištirti vieno ar kelių tiriamųjų preparatų rezorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą ir išskyrimą, siekiant nustatyti tiriamojo vaistinio preparato saugumą ir (ar) veiksmingumą.

*ICH E6 (R2) GCP 1.12.*

# Klinikiniai medicinos priemonių tyrimai

**Medicinos priemonės klinikinis tyrimas** – tai sisteminis tyrimas su vienu arba daugiau žmonių, skirtas įvertinti priemonės saugumą arba veiksmingumą.

**Medicinos priemonė** – instrumentas, aparatas, įtaisas, programinė įranga, implantas, reagentas, medžiaga arba kitas gaminys, gamintojo numatytas naudoti pats vienas arba suderintas su kitomis priemonėmis ir skirtas žmogui vienu arba keliais toliau išdėstytais konkrečiais mediciniais tikslais:

- Diagnozuoti, vykdyti profilaktiką, stebėti, numatyti, prognozuoti, gydyti ar palengvinti ligą;
- Diagnozuoti, stebėti, gydyti traumą ar negalią, jas palengvinti arba kompensuoti;
- Tirti, visiškai pakeisti arba modifikuoti anatomiją arba fiziologinį ar patologinį procesą ar būklę;
- Suteikti informacijos atliekant iš žmogaus organizmo paimtų mėginių, įskaitant donorų organus, kraują ir audinius, in vitro tyrimus.

# Vaistų ir medicinos priemonių klinikinių tyrimų panašumai

- ▶ **Tikslas** – saugus ir veiksmingas gaminy per optimaliai trumpiausią laiką;
- ▶ **Griežti reikalavimai** duomenų patikimimui ir tiriamųjų saugumui;
- ▶ **Būtinai leidimai** iš reguliuojančios institucijos ir etikos komiteto;
- ▶ **Tyrimo vykdymas** pagal planą ir protokolą;
- ▶ **Tyrimo užsakovas ir tyrėjas** turi numatytas atsakomybes;
- ▶ **Tiriamasis turi būti išsamiai informuotas ir pasirašyti sutikimo formą** prieš bet kokią su tyrimu susijusią procedūrą;
- ▶ **Tyrimo metu turi būti renkama saugumo informacija bei teikiamos ataskaitos** reguliuojančioms institucijoms;

# Vaistų ir medicinos priemonių klinikinių tyrimų skirtumai

- ▶ **Reglamentuojantys tarptautiniai teisės aktai:** ICH GCP (R2) Geros klinikinės praktikos taisyklės reguliuoja vaistinių preparatų klinikinius tyrimus ir ISO 14155 – medicinos priemonių tyrimus;
- ▶ **Didelė medicinos priemonių įvairovė** – tiek tiriamasis, tiek tyrėjas turi būti išsamiai apmokyti, kaip naudoti medicinos priemonę;
- ▶ **Sudėtingesnis rizikos valdymas bei nepageidaujamų reiškinių reglamentavimas** medicinos priemonių tyrimuose;
- ▶ **Labai retai taikomi koduoti tyrimo metodai ar placebo** medicinos priemonių tyrimuose;
- ▶ **Skirtingi tyrimų dizainai ir fazės.**



# Klinikiniai vaistinių preparatų tyrimai

**Vaistinių preparatų klininių tyrimų dizaino „auksinis standartas“** (atsitiktinės atrankos, placebo kontroliuojamas dvigubai koduotas klininis tyrimas) **negali būti pilnai pritaikomas medicinos priemonėms**, nes:

- Kaip užtikrinti kodavimą lyginant du gydymo metodus?
- Kaip parinkti tinkamą kontrolinę grupę?
- Kaip kontroliuoti naudotojo skirtingus įgūdžius ir patirtį?



**Medicinos priemonėms dažniau atliekami stebėjimo klininiai tyrimai.**

# Klinikiniai medicinos priemonių tyrimai

## Pilotinė fazė

- ▶ 10-30 tiriamųjų
- ▶ Preliminarūs saugumo ir veikimo duomenys
- ▶ Poreikis MP pakeitimams

## Pagrindinė fazė

- ▶ > 100 tiriamųjų
- ▶ Didelės apimties klinikinis tyrimas
- ▶ Patvirtinamas veiksmingumas, saugumas ir galimos rizikas

## Sekimo fazė

- ▶ > 1000 tiriamųjų
- ▶ Stebimas ilgalaikis veiksmingumas ir saugumas bendroje populiacijoje

# Sponsor: Užsakovas

**Asmuo, bendrovė, institucija arba organizacija, kuri priiima galutinę atsakomybę už klinikinio bandymo inicijavimą, vadybą ir / arba finansavimą.**



61% – komerciniai

31% – nekomerciniai

ICH E6 (R2) GCP 1.53.

# Sutartinių Mokslinių Tyrimų Organizacija SMTO (angl. CRO)

**Asmuo arba organizacija (komercinė, akademinė ar kita), su kuria užsakovas sudaro sutartį dėl vieno ar kelių užsakovo įsipareigojimų ir veiksmų, susijusių su tyrimu, vykdymo.**

Pagrindinės SMTO funkcijos:

- Monitoravimas;
- Kiti veiksmai, užtikrinant tyrimo centro priežiūrą ir kokybės kontrolę.

ICH E6 (R2) GCP 1.20.

# Institucija / Tyrimo centras

Bet kuri viešoji ar privačioji įstaiga, tarnyba, medicinos arba odontologijos centras, kur atliekami klinikiniai tyrimai.

## *Tyrėjas (pagrindinis, jaunesnysis) / Principal Investigator, Sub-Investigator*

- **Asmuo, atsakingas už klinikinį tyrimą, atliekamą tyrimo vietoje.** Jeigu tyrimą atlieka asmenų grupė tyrimo centre, tyrėjas yra atsakingas grupės vadovas ir gali būti vadinamas pagrindiniu tyrėju. Pagrindinis tyrėjas privalo turėti mokslinio bendradarbiavimo ir finansavimo sutartį su SMTO arba sponsoriumi.
- **Bet kuris tyrėjo skiriamas klinikinių tyrimų grupės narys** (pvz., jaunesnysis narys, rezidentas, mokslinis bendradarbis), kuris tyrėjo prižiūrimas atlieka tyrimo vietoje svarbias su tyrimu susijusias procedūras ir/arba priima svarbius tyrimo eigai sprendimus yra vadinamas jaunesniuoju tyrėju.

# TH GKP taisyklės

***Gera klinikinė praktika (GKP)*** – tai medicininių tyrimų, kuriuose, kaip tiriamieji, dalyvauja žmonės, planavimo, vykdymo, aprašymo ir skelbimo tarptautinis etinės ir mokslinės kokybės standartas.

Šio standarto laikymasis užtikrina, kad tyrimuose dalyvaujančių asmenų teisės, saugumas bei gerovė bus ginamos pagal Helsinkio Deklaracijos principus ir klinikinių tyrimų duomenys bus pakankamai patikimi.

# Nepriklausomas Etikos Komitetas

**Nepriklausoma grupė (veikianti medicinos įstaigos, regiono, šalių arba valstybių bendrijos lygiu)** sudaryta iš medikų, mokslininkų, taip pat ir kitų specialybių darbuotojų, kurie privalo užtikrinti dalyvaujančių tyrime žmonių teisių, saugumo bei sveikatos apsaugą ir ją iki tyrimo pradžios viešai patvirtinti.



ICH E6 (R2) GCP 1.27.

# Valstybinės tarnybos

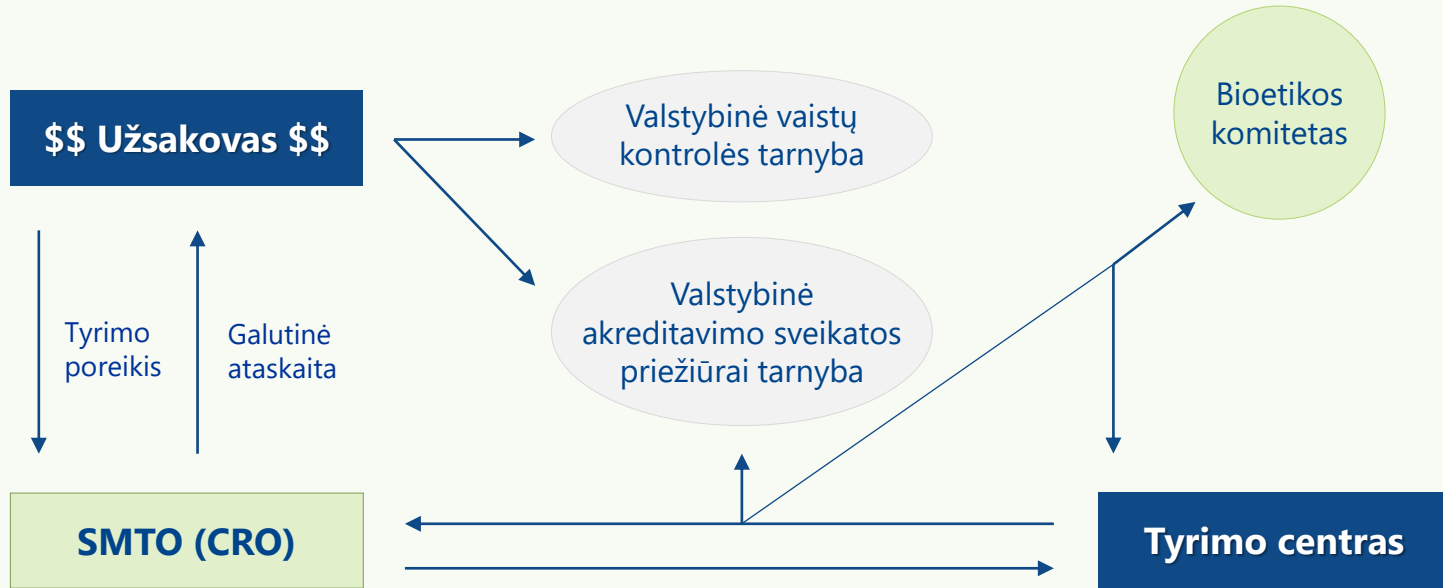
**Institucijos, kurios turi reguliavimo ir kontroliavimo galią.** THK GKP taisyklėse pasakymas valstybinės tarnybos – tai tarnybos, kurios peržiūri pateiktus klinikinius duomenis, ir tarnybos, kurios atlieka inspekciją. Į šias institucijas kai kada kreipiamasi kaip į kompetentingą valdžią.



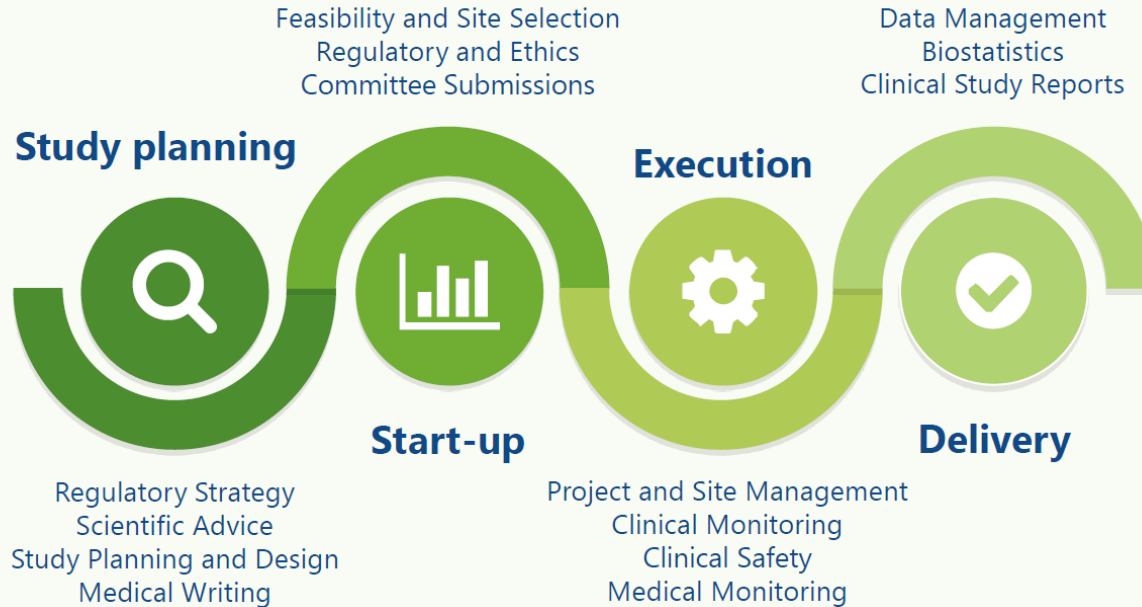
ICH E6 (R2) GCP 1.49.



# Klinikinio tyrimo dalyviai



# Klinikinio tyrimo organizavimas



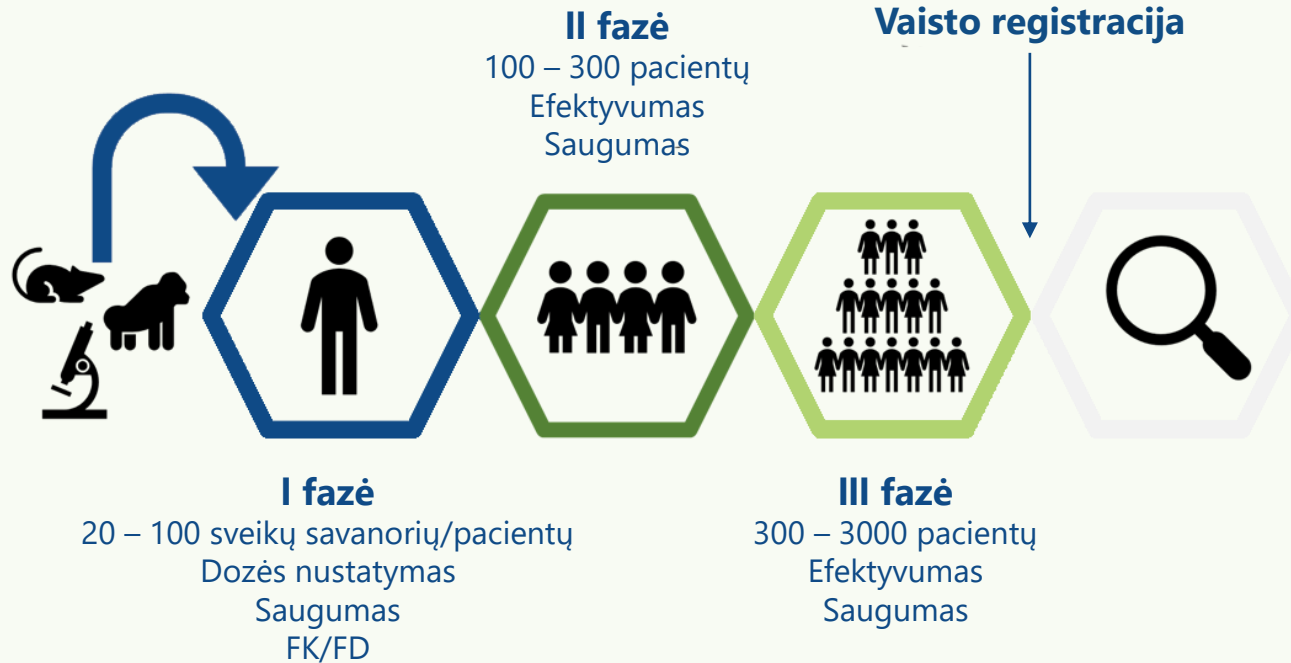
# Klinikinio tyrimo pradžia (start-up), klinikinio tyrimo dokumentacijos pridavimas atsakingoms institucijoms (EC/RA)

- Šalies galimybių atlikti klinikinį tyrimą įvertinimas;
- Klinikinio tyrimo centrų/tyrėjų paieška ir atranka;
- Reikiamų tyrimo dokumentų adaptavimas, vertimas, paruošimas pridavimui;
- Reikiamų dokumentų surinkimas iš tyrimo centrų/tyrėjų;
- Pridavimui reikiamos dokumentacijos paketų paruošimas;
- Klinikinio tyrimo dokumentacijos pridavimas (popierine arba elektronine forma);
- Leidimo, atlikti klinikinį tyrimą šalyje, gavimas;
- Kontraktų su institucijomis ir tyrėjais finalizavimas.

# Kompetetingų institucijų terminai „start-up“ fazėje

| Country   | EC (working days) | CA (working days) |
|-----------|-------------------|-------------------|
| France    | 35                | 30 – 60           |
| Spain     | 60                | 60                |
| Germany   | 60                | 60                |
| Poland    | 40                | 90                |
| Lithuania | 60                | 60                |
| Latvia    | 60                | 60                |
| Estonia   | 45                | 60                |

# Klinikinių tyrimų fazės - teorija



# I fazės klinikiniai tyrimai

## Tikslai:

- Ištirti TVP (tiriamąjį vaistinio preparato) toleravimą bei saugumą;
- Ištirti farmakologiją;
- Nustatyti maksimalią toleruojamą vaisto dozę;
- Palyginti kaip ikiklinikiniuose tyrimuose stebėtas poveikis pasireiškia žmoguje.

**Populiacija:** sveiki savanoriai arba pacientai (pvz. onkologiniai).

**Imties dydis:** 6-80 tiriamųjų.

## Renkami duomenys:

- Gyvybiniai rodikliai;
- Vaisto koncentracija kraujyje;
- Nepageidaujami reiškiniai.

## Dizaino ypatybės:

- Vienkartinių, didėjančių dozių
- Atviri;
- Be kontrolinės grupės.

**Trukmė:** apie 1 – 6 mėn.

# II fazės klinikiniai tyrimai

## Tikslai:

- Įvertinti TVP efektyvumą ir nepageidaujamus reiškinius;
- Nustatyti galimas rizikas specifinei populiacijai ir ligai, kuriai TVP bus skiriamas.

**Populiacija:** pacientai sergantys liga, kuriai TVP bus skiriamas

**Imties dydis:** nuo kelių mėnesių iki metų.

## Renkami duomenys:

- Atsakas į dozę, toleravimas;
- Nepageidaujami reiškiniai;
- Veiksmingumas.

## Dizaino ypatybės:

- Placebo kontroliuojami;
- Lyginimas su standartiniu gydymu;
- Griežtai apibrėžti įtraukimo kriterijai.

**Trukmė:** nuo kelių mėnesių iki metų.

# III fazės klinikiniai tyrimai

## Tikslai:

- Palyginti kaip ikiklinikiniuose tyrimuose stebėtas poveikis pasireiškia žmoguje;
- Surinkti patvirtinančią informaciją apie TVP klinikinį veiksmingumą;
- Įvertinti bendrą rizikos-naudos santykį didelėje pacientų sergančių konkrečia liga populiacijoje.

**Populiacija:** pacientai, sergantys konkrečia liga.

**Imties dydis:** nuo kelių šimtų iki keliolikos – keliasdešimt tūkstančių.

## Renkami duomenys:

- Veiksmingumas;
- Nepageidaujami reiškiniai;
- Laboratoriniai duomenys.

## Dizaino ypatybės:

- Atsitiktinių imčių;
- Kontroliuojami (lyginamos skirtingos grupės);
- 2-3 tyrimo šakos;
- Platesni įtraukimo kriterijai.

**Trukmė:** keleri metai.



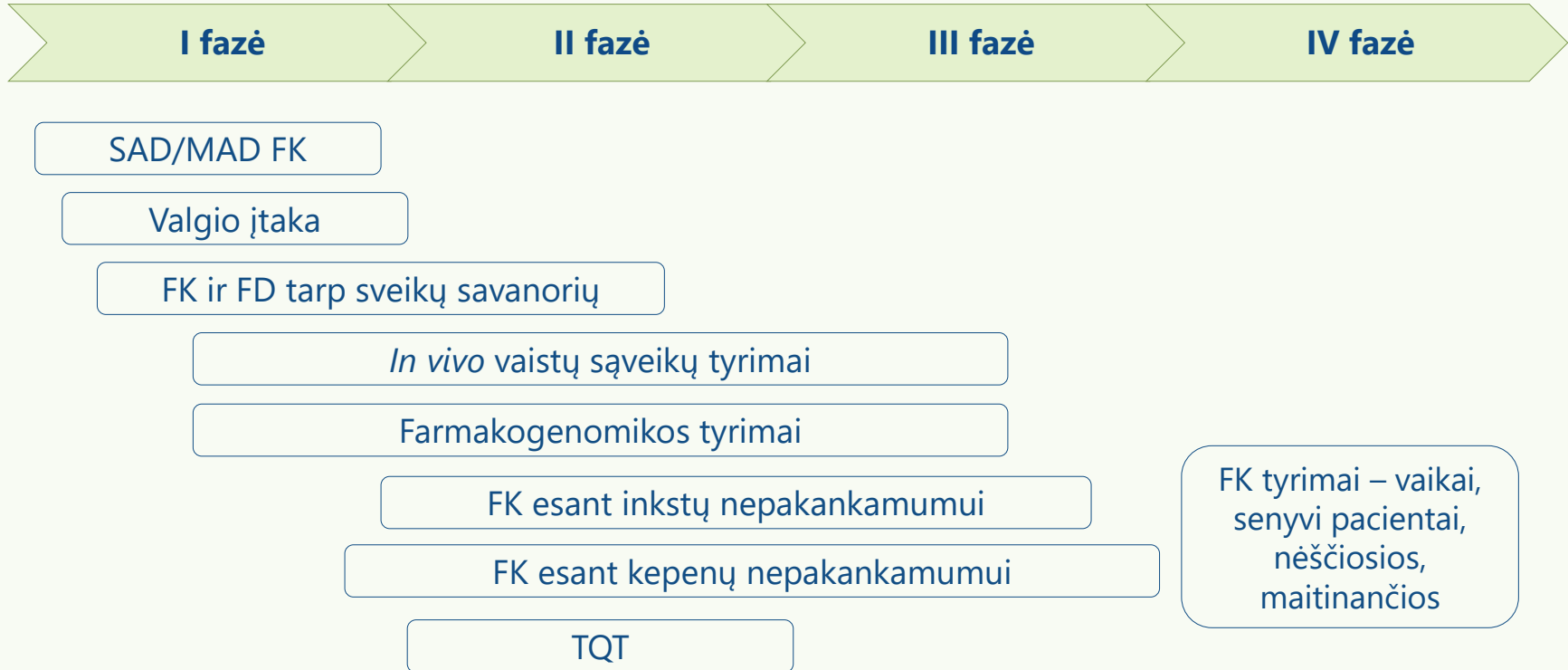
# IV fazės klinikiniai tyrimai

## **Tikslai:**

Po vaisto registracijos ir patekimo į rinką stebėti:

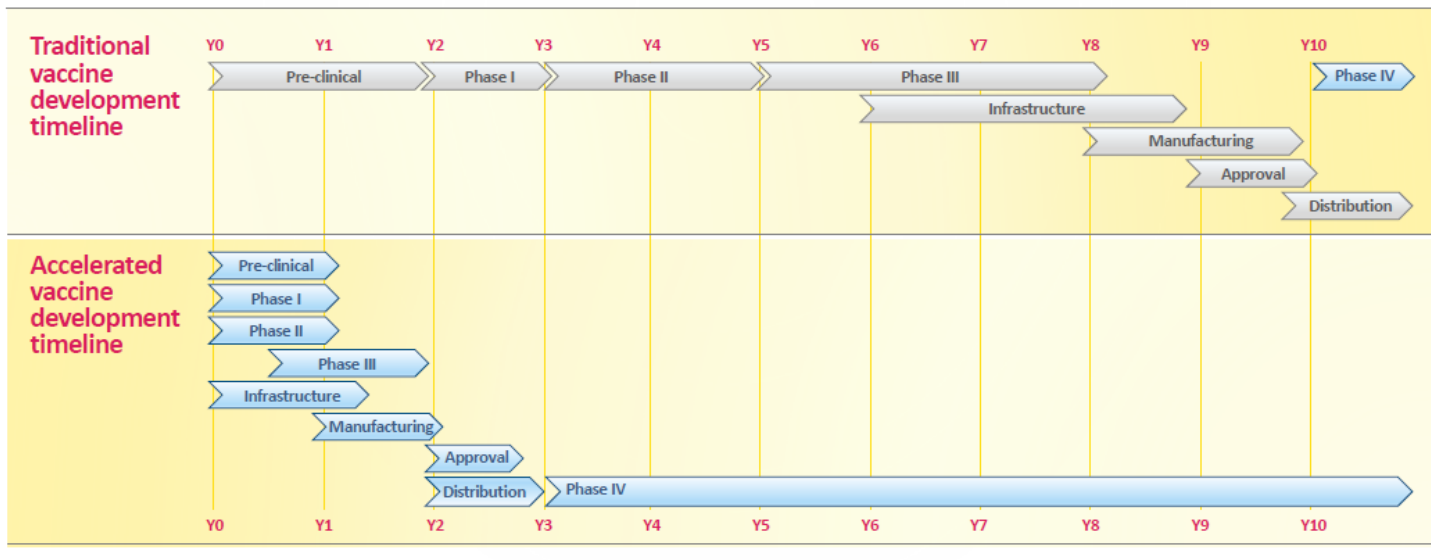
- Ilgalaiį naudingumą;
- Nepageidaujamą vaistinio preparato poveikį;
- Sąveikas su kitais vartojamais vaistais.

# Klinikinių tyrimų fazės - realybė

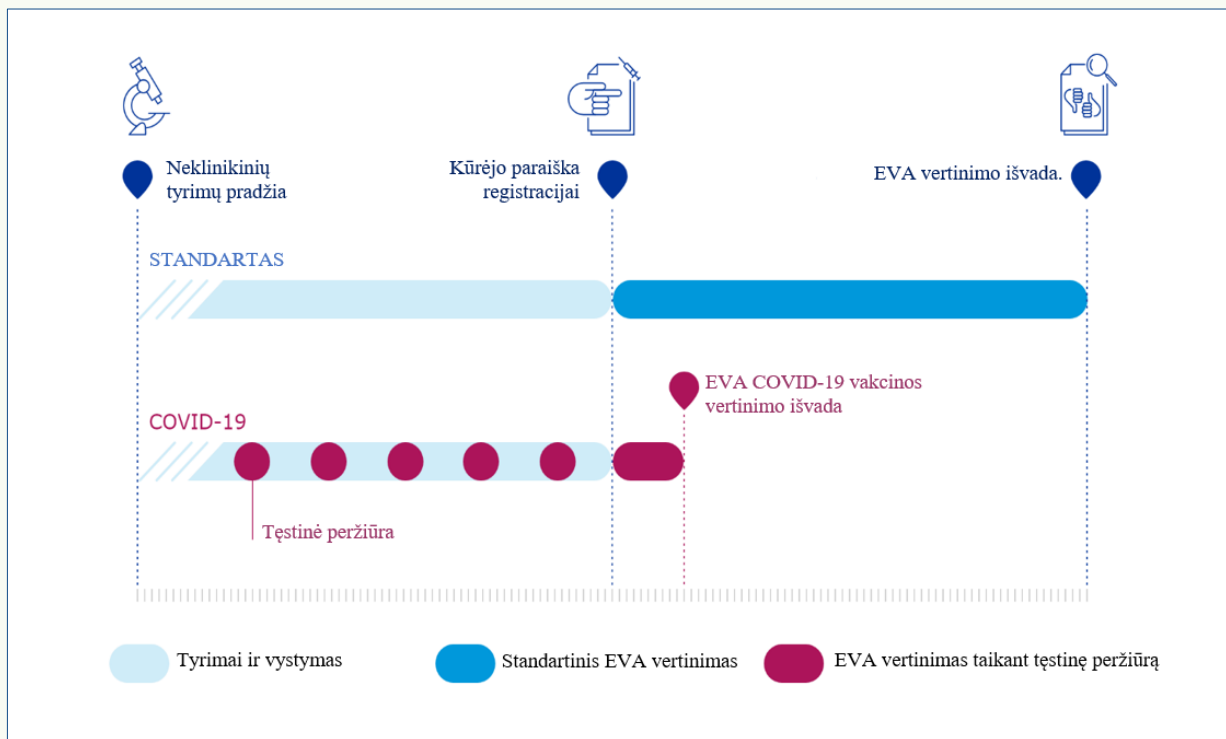


# Klinikinių tyrimų fazės (realybė COVID-19 fone)

## COVID-19 vaccine accelerated development



# Tęstinės peržiūros procesas



# COVID-19 vakcinų tyrimai



**2021m. sausio 19d. duomenys (World Health Organization)**

# Kodėl klinikiniai tyrimai nutraukiami?

**Iki 60–70% TVP pereina iš I fazės į II fazę, ir tik 10–15% patenka į rinką.**

## **Dažniausiai TVP klinikiniai tyrimai nutraukiami dėl:**

- Yra prastai toleruojami arba nėra pakankamai saugūs žmogui;
- Farmakokinetikos ir farmakodinamikos parametrai žmoguje netinkami;
- Nepasiekiamas tinkamas terapinis poveikis skiriant pacientams.

# I fazės tyrimai - sveiki savanoriai ar pacientai?

## Priimant sprendimą turi būti įvertinta:

- Ar numatomos rizikos/saugumo aspektai neprieštarauja sveikų savanorių įtraukimui;
- Pacientams stebimas didesnis farmakokinetikos, farmakodinamikos, saugumo variabilumas;
- Galimi skirtumai tarp tikslinės pacientų grupės ir sveikų savanorių;
- Tiriamojo gyvenimo būdo įtaka, pvz., rūkymas, alkoholio vartojimas;
- Kitų vaistų vartojimas bei galimybė, jog jie sukels NR/sunkumus interpretuojant rezultatus;
- Tikimybė, jog pacientas sulauks naudos iš TVP/atliekamų procedūrų;
- Numatomos terapinis TVP langas;
- Faktoriai, susiję su specialiosiomis populiacijomis (amžius, lytis, genotipas, etninė grupė).

# Rizikos mažinimo strategijos

1. TVP kokybės užtikrinimas;
2. Iki klinikiniai tyrimai tiriant vaisto poveikį gyvūnų modeliuose arba ląstelių kultūrose;
3. Įrodymais pagrįstas pradinės dozės parinkimas, dozės didinimo strategija bei MTD
4. Tinkamos rizikos valdymas renkantis klinikinio tyrimo dizainą.

**Tiriamųjų saugumas – prioritetas, būtina identifikuoti galimas rizikas ir suplanuoti jų valdymo strategijas.**



# Rizikos mažinimo strategijos

## Svarbiausi klinikinio tyrimo dizaino aspektai:

1. Tinkama tiriamųjų populiacija;
2. Pradinė dozė, maksimali dozė bei trukmė;
3. Skyrimo būdas ir dažnis;
4. Vaisto pasišalinimo laikas;
5. Tiriamųjų skaičius vienoje kohortoje;
6. Dozavimo intervalai kohortos viduje;
7. Dozės didinimo algoritmai;
8. Nutraukimo taisyklės;
9. Saugumo parametrai, stebėjimo intensyvumas;
10. Tyrimų centrai;
11. Placebo įtraukimas.

# Ankstyvųjų fazių klinikinių tyrimų centras

- Įsikūręs VUL Santaros klinikų BIO technologijų parko verslo inkubatoriuje\*;
- Atliekami I-II fazės bei bioekvivalentiškumo tyrimai su pacientais ir sveikais savanoriais;
- Glaudus bendradarbiavimas su tyrėjais;
- Informacija klinikinių tyrimų savanoriams apie dalyvimą: [www.bio1trials.com](http://www.bio1trials.com)



# Klinikinių tyrimų organizavimas, fazės ir vykdymas

**dr. Justinas Ivaška**

[justinas.ivaska@bio1trials.com](mailto:justinas.ivaska@bio1trials.com)