

# **KLİNİK ARAŞTIRMA NASIL PLANLANIR? GEREKSİNİMLER NELERDİR?**

Kaan Kavaklı

Ege Üniversitesi Çocuk Hst Hematoloji

# ANLATIM PLANI

- Bilimsel sorunun sorulması ve Hipotez oluşturulması
- Çalışmanın tasarımı
- BGO formunun hazırlanması
- Çalışma bütçesinin bulunması için çabalar
- Etik Kurulu onayının alınması
- (Gerekliyse) Sağlık Bakanlığı izninin alınması
- (Gerekliyse) Kurum izninin alınması

# Klinik Araştırma nedir?

- Bir klinik durumda uygulanan girişimin etkisini ve değerini, kontrol grubu ile karşılaştırmak amacıyla yapılan prospektif çalışmaya KLİNİK ARAŞTIRMA adı verilir.
- ***Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL: Fundamentals of Clinical Trials (2nd edition). St. Louis, Mosby 1985.***

# KLİNİK ARAŞTIRMA NASIL PLANLANIR?

- Öncelikle; gözlemler ve bilgi birikiminden sonra;
- “**Bilimsel sorunun**” **sorulması** ile başlanır.
- “**Serum IL-6 düzeyi ile sepsis ilişkisi**”
- Sorunun formülize edilmesi yani **HİPOTEZ’e dönüşmesi** gerekir. Yani **AMAÇ** belirlenmelidir.
- “**IL-6 düzeyi sepsiste prognozu tayin eden faktör müdür? Sepsis’ten kurtulularda IL-6 düşük beklenir.**”
- Daha sonra ise çalışmaya başlanarak hipotez test edilir. Veriler toplanır ve analiz edilir.

# Sonlanım noktası (end-point)

- Çalışmanın amacından farklı bir kavram
- Amacı ne olursa olsun; hedeflenen sonlanım noktası belirlenmelidir.
- Örnekler:
- Sepsisli yoğun bakım hastalarında 10. gün ve 3. aydaki hayatta kalma durumu
- Yeni geliştirilen rFVIII ilacı ile inhibitör gelişmesi

# ARAŞTIRMA ÇEŐİTLERİ

## A- TANIMLAYICI ARAŞTIRMALAR

- a. Olgu sunumları / Olgu serileri
- b. Sürveyans alıŐmaları

- \* Gözlenen olay olduğu gibi kaydedilir. Müdahale yoktur.
- \* İncelenen faktörler kontrol dışındadır.
- \* Gözlenen olay aynı koŐullarda tekrarlanamaz.
- \* Neden-sonuç ilişkisi kesin olarak saptanamayabilir.
- \* Neden”den çok “iliŐki” saptanır.

## B- ANALİTİK ARAŞTIRMALAR (ölçün, hesaplayın; bildirin)

- \* alıŐma süresince bir tasarım söz konusudur.
- \* İncelenen faktörler kontrol altındadır.
- \* alıŐmayı her zaman tekrarlamak olanaklıdır.
- \* İncelenen faktörler dışındaki faktörler sabit tutulabilir.
- \* Neden-sonuç ilişkisi kesin olarak saptanabilir.

# ANALİTİK ARAŞTIRMALAR

- **A. Gözlemsel**

- **Kesitsel**

*Bir hasta grubunda sınırlı bir sürede ölçüm yaparak veri elde etmek  
(Örneğin diyabetli hastalardaki IL-13 düzeylerinin tek bir seferde ölçülmesi)*

- **Olgu-kontrol**

- **Kohort**

- **B. Girişimsel (Müdahaleli) Klinik araştırma**

# GÖZLEMSEL ÇALIŞMALAR

## OLGU-KONTROL ÇALIŞMASI

- Sigara içmek / Akciğer Kanseri
- **Olgu:** Sigara (+)
- **Kanser Gelişenler**
- **Kontrol:** Sigara (+)
- **Sağlıklı bireyler**

## KOHORT ÇALIŞMASI

Uzun süreli, longitudinal çalışmalar

- 2000-2010 yılları arasında 500 kişilik gönüllü grubu takibe alınıyor.
- **Risk:** sigara içmek
- **Hastalık:** Akciğer Kanseri
- Sigara (+) / Kanser (+) grup
- Sigara (-) / Kanser (+) grup



# Gözlemsel / Girişimsel farkları

\*

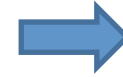
**GÖZLEMSEL ÇALIŞMA**

**GİRİŞİMSEL ÇALIŞMA**

MARUZ KALMA  
(sigara)



HASTALIK  
(Akciğer  
Kanseri)



SONUÇ

# ARAŐTIRMADA ZAMANLAMA

- **Retrospektif** (geriye dönük)
- **Prospektif** (ileriye yönelik)
- Çalışmanın ileriye ya da geriye dönük yapılması “tasarım” değildir.

# GİRİŞİMSEL = Müdahaleli çalışmalar

- Çalışma grubunun doğal ve gözlemsel halde bırakılmayıp farklı tedavi gruplarına ayrılması veya bir grubun tedavisiz izlenmesi
- Hayatın akışına müdahale edilerek çalışma grubundaki hastaların farklı ilaçları alarak izlenmesi

# Çalışma Metodları

- 1- Gönüllü sayısı
- 2- Çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri
- 3- Kontrol grubu seçimi
- 4- Randomizasyon
- 5- Körleme yöntemleri
- 6- Plasebo kullanımı
- 7- Uygulanacak tedavi yöntemleri
- 8- İstatistiksel yöntemler

# Alınması gereken Gönüllü Sayısı

- Çalışma sonucunda bilimsel veri elde edilebilecek sayıda kişide çalışma yapılması gerekir.
- Gereğinden fazla hasta alınması hem çalışma süresini hem de maliyetini arttırır. Etik sorun da yaratır.
- Temel istatistikî kavramlardan yararlanarak **“gerek en az hasta sayısı”** belirlenir.
- Hazır bilgisayar programları yardımcı olabilir.

# Çalışmaya alma ve dışlama kriterleri

- Çalışmaya özgü hasta grupları dahil edilir.
- Hastalık tanısı için önceden belirlenen kriterlere tüm hasta gönüllülerin uyması gerekir.
- Hastalığın şiddeti, süresi, diğer tedavilere yanıtızsızlık durumu belirlenmelidir.
- Ayaktan hasta / Yatan hasta ayırımları önemlidir.
- Mümkünse çocuk, gebe, ağır hastalar dışarıda bırakılır.
- Sadece çocuk ve gebeye özgü çalışmalarda bu gruplar çalışmaya alınır.
- Çalışma ilacı ile ilgili ilaç etkileşimleri varsa bu ilaçları kullanan hastalar dışlanır.
- Çalışma her 2 cinste yapılacaksa eşit sayıda alınmalıdır.

# KISITLI GRUPLARDA ÇALIŞMA

- **ÇOCUKLARDA**
- **MENTAL RETARDE**
- **MAHKUMLARDA**
- **GEBELERDE ...**
- **«Bilimsel araştırma yapılamaz»** görüşü doğru değildir...Ancak;
- Gerçekten bu grubu ilgilendiren ve yalnızca bu grupta yapılabilecek çalışmaların yapılması mümkündür (örneğin bebeklerde aşular, gestasyonel diyabet çalışmaları...)

# ÇOCUKLARA ÖZGÜ ÇALIŞMALAR

- Çocuklarda yapılması planlanan bir çalışmada öncelikle;
- Söz konusu araştırma öncelikle erişkinlerde yapılmış mı?
- Yapılmış bile olsa çocuklarda yapılması gerçekten fayda sağlayacak mı?
- Çocuğun anne-babasından usulüne uygun izin alınmış mı?  
“CONSENT” “onay formu”
- Kendisinin rızası sorulmuş mu? “ASSENT” “OLUR FORMU”:  
9-18 yaş arası çocuklar ve gençlerde
- Hatta çocuk anlayabilecek kapasitedeyse: ilkokuldan yani 6 yaşından itibaren...
- ETİK KURULDA ÇOCUK HEKİMİ olmalı veya dosya çocuk hekimi tarafından da onaylanmalı...



# 13 Nisan 2013 tarihli son yönetmeliğe göre Etik Kurul değerlendirme süreci

- **TÜM İLAÇ ARAŞTIRMALARI, Tıbbi Cihaz Çalışmaları ve Kozmetik&Bitkisel ürünlerle yapılan klinik çalışmalarda Etik Kurul onayı sonrası Sağlık Bakanlığı izni gerekiyor.**
- **Yönetmeliğin tabi olduğu “İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMALAR”** tanımlandı (madde: 4-R);
- **1- Kök hücre araştırmaları**
- **2- Yeni Cerrahi metot çalışmaları**
- **3- Doku ve Organ Nakli çalışmaları**

*\*Diğer ilaç dışı çalışmalarda Etik Kurul onayı yeterlidir.*

# Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar

- Tüm **gözlemsel araştırmalar (hekim müdahalesi olmayan)**
- Anket çalışmaları / Gıda katkı maddeleriyle diyet çlş.
- Dosya ve görüntü kayıtlarıyla **retrospektif arşiv taraması**
- **Kan, idrar, doku ve radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji materyelleriyle veya rutin muayene tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyellerle yapılacak çalışmalar**
- Hücre ve doku kültürü çalışmaları
- **Genetik materyal çalışmaları** (gen tedavisi hariç)
- Hemşirelik çalışmaları
- Egzersiz çalışmaları /Diyet çalışmaları/Antropometrik çlş.

# Etik Kurul Başvurusu

- **ETİK KURUL İNCELEME SÜRELERİ;**
- Sadece TEK ETİK KURUL incelemesi yeterlidir.
- Biyoeşdeğerlik Etik Kurulu için **7 GÜN**
- Klinik Araştırmalar Etik Kurulu için **15 GÜN**
- Sağlık Bakanlığı için **30 GÜN** olarak
- Araştırmacı kurumundaki veya kurumu dışında **istediği Etik Kurula** başvurabilecek.

# Etik Kurulun Temel Görevi

- Bilimsel araştırmalara katılan
- sağlıklı veya hasta “gönüllülerin”;
- HAKLARINI
- GÜVENLİĞİNİ
- SAĞLIĞINI
- ESENLİĞİNİ
- Korumak ve garanti altına almaktır.
- **ETİK KURULLAR TIP KAMUOYUNUN VİCDANIDIR.**

# Etik Kurulların Sorumluluğu

- Araştırmacı ve destekleyiciden bağımsız olarak incelemeler yapmak suretiyle;
- alışmaları daha başlamadan denetleyerek
- İnsan onuruna aykırı ve insan sağlığına risk getirebilecek çalışmaların önlenmesi
- Hasta hakları ve güvenliğinin sağlanması
- Bilimsel yeterliliği olan çalışmalara izin verilmesi
- (Bilimsel olmayan Etik de olamaz...)

## **Helsinki Bildirgesi**; BİREY'İN SAĞLIĞI

HER ZAMAN BİLİM VE TOPLUM ÇIKARLARINDAN ÜSTÜN OLMALIDIR.

- **“Bağımsız” Etik Kurulların gerekliliği**
- **Konusunda «uzman» olan hekimler yapmalı**
- **«Gönüllüler» aydınlatılıp, yazılı onayları alınmalı**
- **«Bilimsel geçerliliği» olan protokoller hazırlanmalı**
- **Çocuklar ve özörlöölere ayrı bir özen gösterilmeli**

# Etik Kurul hem etik hem de bilimsel yeterlilik açısından dosyanızı inceler

- BİLİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMA PROTOKOLUNUN ETİK OLMASI MÜMKÜN DEĞİLDİR.
- Etik Kurul gerektiğinde bilirkişi veya danışman aracılığı ile “bilimsel yönden” değerlendirme yapar.
- Bilimsel olup da etik olmayan çalışmalara dikkat (randomize plasebo kontrollü çlş)

# Klinik Araştırmalarda Sigorta

- **Yönetmelik kapsamındaki klinik çalışmalarda sigorta zorunludur.**
- Faz 1 / 2 / 3 alışmalarda
- Biyodeşdeğerlik / Biyoyararlanım veya Biyobenzer ürün çalışmalarında
- Geleneksel yolla kullanılmayan bitkisel ürün çalışmalarında
- Kök hücre / Organ Nakli / Yeni Cerrahi metod çalışmalarında
- **İSTİSNALAR (SİGORTA'NIN GEREKLİ OLMADIĞI ÇALIŞMALAR)**
- Girişimsel olmayan tüm çalışmalarda
- Gözlemsel araştırmalarda
- Gözlemsel ilaç araştırmalarında
- Faz-4 ilaç araştırmalarında
- CE- belgeli ve kılavuzundaki gibi kullanılan Tıbbi Cihaz araştırmaları
- «Geleneksel» bitkisel ürün çalışmalarında
- **ÇOCUK ÇALIŐMALARINA ÖZGÜ NOKTA:**
- Çalışma bitiminden sonraki 5 yılı da kapsaması zorunludur.



# Kontrol grubu

- Kontrol grubu deneysel gözlemlerin değerlendirildiği / karşılaştırıldığı standarttır.
- Çoğu klinik çalışmada hastaların bir grubu **deneysel ilaç ya da tedavi** alırken, kontrol grubu o hastalık için **standart tedaviyi** ya da **plasebo** alır.
- Genelde **Plasebo** kullanılması tavsiye edilir.
- Ancak plasebo uygulaması etik olmayan durumlarda kullanılmamalıdır. Bu durumda hasta grubu yeni denenen ürünü alırken kontrol grubuna **mevcut standart tedavi** şekli verilir.

# Araştıracının yan tutması (bias) nasıl engellenebilir?

- Hasta seçiminde yanlılığın önlenmesi – **RANDOMİZASYON**
- İlaç etkisinin önceden varsayılmasını önleme – **PLASEBO KULLANIMI**
- İlaç etkisinin önceden varsayılmasını önleme – **KÖRLEME (MASKELEME)**

# Randomizasyon

- Araştırıcının taraf tutmasının (Bias) engellenmesi için hastalar **rastgele** alınmalıdır.
- RANDOMİZASYON HER ZAMAN GEREKMEZ;
- Yeni ve denenmemiş tedaviler
- Standart tedavinin nispeten etkisiz olduğu erken faz alışmaları
- Gerçekten dramatik yanıt beklenen tedaviler

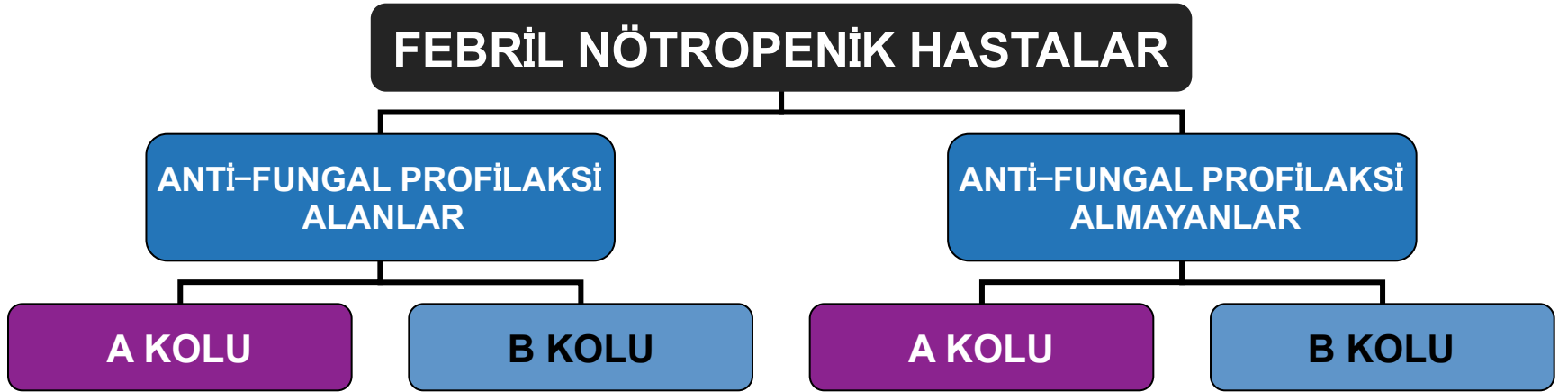
# Körleme (Maskeleye)

- Kör ya da maskelenmiş çalışmada, çalışmaya katılan denekler;
  - \* **Çalışma ilacı alıp almadıklarını**
  - \* **Kontrol grubunda olup olmadıklarını bilemezler.**
- **Açık çalışma (open label)** *Çalışmada kullanılan ilaçlar denek, araştırmacı ve değerlendiren tarafından bilinir.*
- **Tek kör (Single-blind)** *Araştırmacı ya da hasta ilaçları bilir.*
- **Çift kör (Double-blind)** *Hem hastanın hem de çalışmacıların hangi hastanın tedavi grubunda, hangi hastanın kontrol grubunda olup olmadığını bilmedikleri çalışmadır.*
- **Çift maskeli (Double-dummy)** *Eğer çalışma ilaçları renk ya da başka özellikleri nedeni ile aynı şekilde verilemiyorsa yani tanınma riski varsa çift plasebo ile verilir.*
- **Üçlü kör (Triple-blind)** *Araştırmacı, hasta ve verileri değerlendiren ilaçları bilmez.*

# Plasebo

- PLASEBO tedavi edici etkisi olmayan, inaktif hap, sıvı veya tozdur.
- Klinik araştırmalarda **deneysel tedaviler genellikle plasebo ile karşılaştırılır** yani bir grup hasta plasebo alır. Ancak eğer karşılaştırılabilecek etkin bir tedavi var ise plasebo verilemez.
- Plasebo verilen hastada, çalışma ilacından beklenen etkinin gözlenmesine “**PLASEBO ETKİSİ**” denir.
- Etkin olmayan bir maddenin etkisiz olması gerekirken olumsuz etki göstermesine “**NOSEBO ETKİSİ**” denir.

## TABAKALANDIRMA (STRAFİKASYON)



Farklı katmanlar: Cinsiyet (2), Yaş (4), Hastalık evresi (3) = 24 tabaka

# Tedavi planlaması

**Tek kollu** çalışma *(tüm hastalar aynı ilacı alır)*

**Paralel** çalışma *(hastalar 2 ayrı ilacı kullanırlar)*

**Çapraz (crossover)** çalışma

*(2 farklı ilacı kullanan hastalar belli bir süre sonra ilaçları değiştirerek kullanmaya başlarlar. Kronik hastalıklarda mümkün. Hasta kendi kendisinin kontrolü olur. 2 ilaç arasında arınma dönemi bırakılması gerekir.)*

**Sağkalım çalışması**

*(Çalışma, ölüm ya da relaps gibi tanımlanmış bir olaya kadar devam eder)*

## Kanıtı dayalı tıp açısından Bilimsel Araştırmalar

**Randomize kontrollü çift kör alışmalar**

**Randomize kontrollü alışmalar**

**Kohort alışmalar**

**Olgu-kontrol alışmaları**

**Olgu serileri**

**Olgu sunuları**

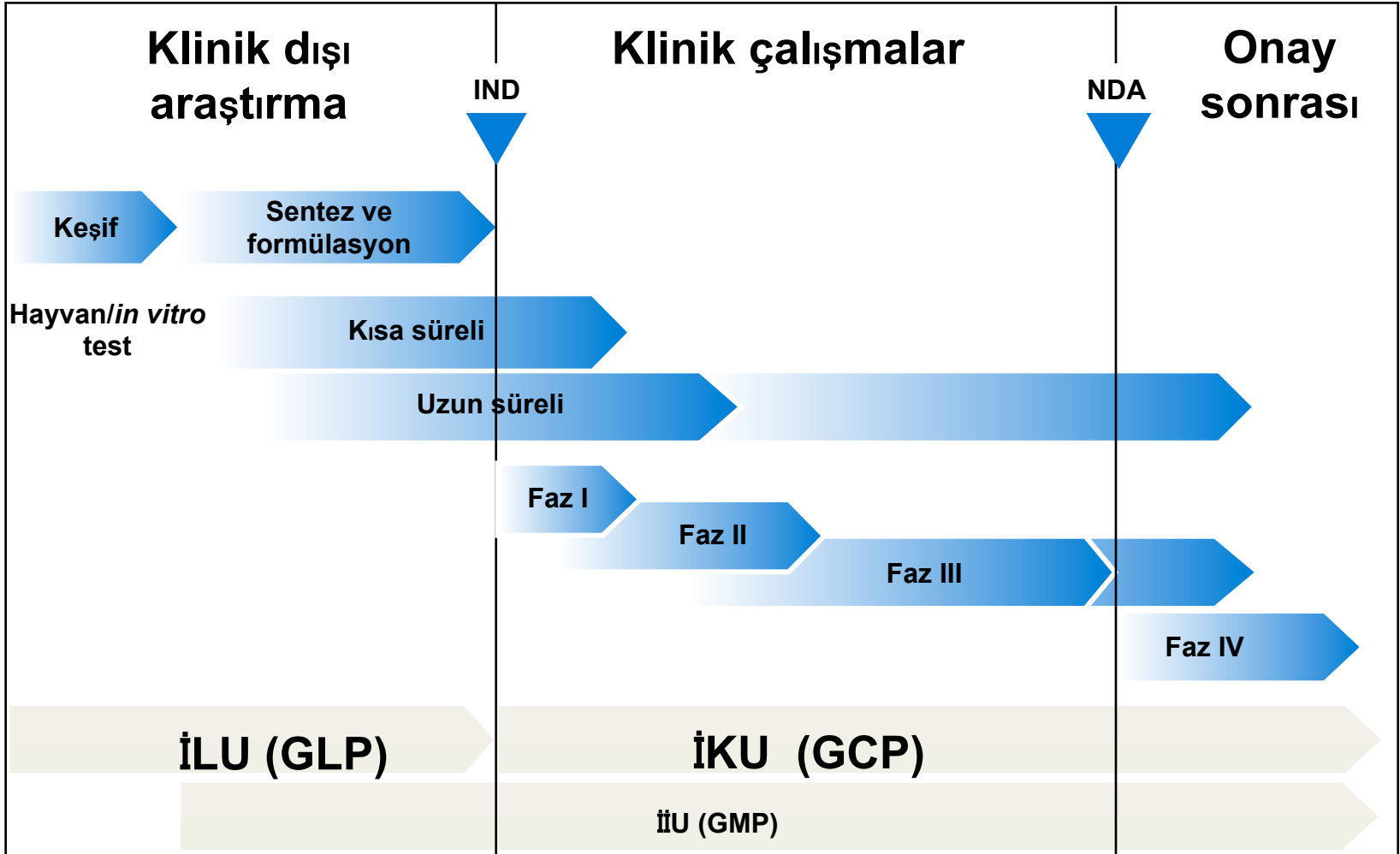
**Fikirler, düşünceler, editoryaller**

**Hayvan Araştırmaları**

**İnvitro Araştırmalar**



# İlaç geliştirme süreci



# Bir İlacın Geliştirilme Aşamaları



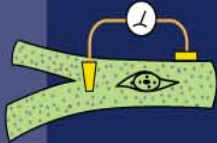
10.000 madde



Doku homejenatı

## Klinik öncesi test

vücut fonksiyonları üzerine etkiler, etki mekanizması, toksisite



Hücreler



İzole organlar



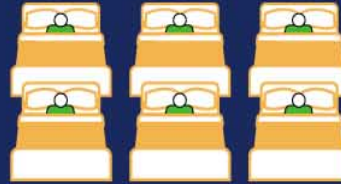
Hayvanlar



10 madde

**FAZ 3** Hasta grupları:  
standart tedaviyle karşılaştırma

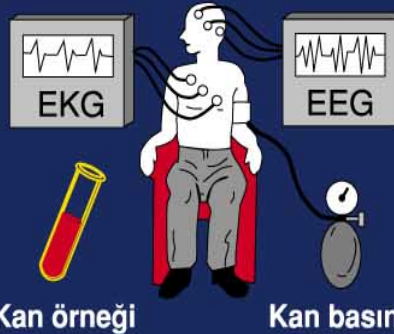
1 madde



**FAZ 2** Seçilmiş hastalar:  
hastalık üzerindeki etkiler; emniyet, etkinlik, doz, farmakokinetik



**FAZ 1** Sağlıklı bireyler:  
vücut fonksiyonları üzerine etkiler, doz tanımı, farmakokinetik



Kan örneği

Kan basıncı

**ONAY**



**KLİNİK ÇALIŞMA**

**FAZ 4**



Genel kullanım  
Uzun dönem yarar-risk değerlendirmeleri

# Klinik Faz Çalışmaları

- **Faz-I** **KLİNİK FARMAKOLOJİK** ÇALIŞMA
- **Faz-II** **ERKEN FAZ TEDAVİ** ÇALIŞMASI
- **Faz-III** **ANA FAZ TEDAVİ** ÇALIŞMASI
- **Faz-IV** **RUHSAT SONRASI** ÇALIŞMASI

# KLİNİK FAZ ÇALIŞMALARI

Çalışma fazı	Amaç	Gönüllü popülasyonu	Gönüllü sayısı	Ortalama süre (yıllar)
Faz I	İnsanda ilk kez	Sağlıklı gönüllüler	50–100	1
Faz II	Kavram kanıtı Doz–yanıt	Hastalar	100–300	1-2
Faz III	Etkinlik- Emniyet	Hedef hasta popülasyonu	1,000–5,000	3-4
Faz IV	Onay sonrası	Hastalar	Değişken	Değişken

# Faz-I alışmalar

- Emniyeti değerlendirmek ilk plandadır.
  - “Maksimal tolere edilebilir dozu” belirlemek
  - İlk Farmakokinetik zellikleri belirlemek
  - Biyolojik etkileri belirlemek
- 
- Az sayıda sağlıklı gönüllü (Onkoloji ve hematoloji ilalarında doğrudan hasta gruptan başlanır)
  - Gönüllü için yarar olmayışına dikkat

# Faz-II alışmalar

- **Hastalardaki** emniyetini değerlendirmek
- İlaçla iyileştirilebilen hastalık, sendrom ve semptomları belirlemek
- **Etkin ve emniyetli uygun klinik dozları, dozlama sıklığını ve doz aralıklarını** saptamak
- Çok deneyimli araştışıcılar yapmalıdır.
- Az sayıda seçilmiş hasta (dahil etme ve etmeme kriterlerinin kesin sınırları)
- Açık alışma, Homojen hasta grubu, Yatan ve ayaktan hastaları karşılaştırabilecek düzenleme
- Çok merkezlidir.
- Doz arttırımı hasta yakından gözlenerek artan dozlarda yapılır.

# Faz-III alışmalar

- Hedef hasta popölasyonunda terapötik etkinliği gösterme
- İlacın kullanımının emniyetini belirleme
- Aynı endikasyon için mevcut tedavi (ilaçlar) ile etkinlik ve emniyet yönünden karşılaştırma
- Fazla sayıda hasta (binler)
- Çok merkezli-çok uluslu çalışma
- Kontrollü çalışmalar
- Etkinlik ve emniyet verilerinin güvenilirliğini sağlayıcı yöntemler (randomizasyon ve körleme işlemleri)
- Kompleks çalışma yönetimi
- Farklı hasta kaynaklarının kombine kullanımı

# Faz-IV alışmalar

- İlaç onay aldıktan sonra yapılır.
- Rutin kullanımda ve uzun süreçte etkinlik, emniyet ve yarar/risk oranını değerlendirmek, yerleşik diğer tedavi ve yöntemlerle karşılaştırarak ilaç hakkında daha fazla bilgi elde etmek
- Terapötik alışmalar (rutin kullanım ve diğer)
- Gözlemsel alışmalar
- **“Translational” alışmalar**
- Maliyet – etkinlik değerlendirmeleri



# ÇALIŞMANIN OLUR FORMU HAZIRLIĞI

- **Klinik araştırmalarda Etik Kurulun inceleyip onay vereceği en temel dökümanlardan biridir.**
- Etik Kurul hastalara okunup, imzalatılacak olan “final metnini” denetler gerektiğinde düzenlemeler yapabilir.
- **Araştırıcı etik onay sonrası çalışmaya başlamadan önce mutlaka hastadan yazılı onay almış olmalıdır.**

# BGO – Gerekli noktalar (I)

- **Araştırmanın başlığı ve amacı**
- Söz konusu aktivitenin “araştırma” olduğu
- **Yeni bir ilaç denenecekse olası yan etkileri**
- Evvelce saptanan yan etkileri
- **Alternatif tedavi seçenekleri**
- Alınan güvenlik önlemleri
- Araştırmadan sorumlu olan **hekime 24 saat ulaşabilme imkanı** (santrala değil !)

# BGO – Gerekli noktalar (II)

- Kimliğinin gizli tutulacağı ve bu konuda sağlanacak olan özen gösterileceği vurgulanmalı
- Yurt dışına biyolojik örnek yollanacaksa bilgi verilmeli
- Katılan gönüllü sayısı bildirilmelidir.
- **«Vatandaşın anlayabileceği uygun bir dille» kaleme alınmış olmalıdır**
- **(ARTIK YENİ ETİK KURULLARDA VATANDAŐ TEMSİLCİSİ BU AÇIDAN OKUYOR...)**
- **Ege Etik Kurulunda revizyon oranı: % 85**