

# Klinik Araştırma Tasarımı

Prof Dr Ayőe Gelal  
Dokuz Eylöl Üniversitesi Tıp Faköltesi  
Tıbbi Farmakoloji Ab Dalı  
Klinik Farmakoloji Bilim Dalı  
Mart, 2015

# Sunum hedefleri

- ✓ Klinik araştırma tasarımları
- ✓ Klinik araştırmada yanlılığın önlenmesi
- ✓ Yeni ilaç geliştirme süreci

## Sağlık araştırmalarında kullanılan iki ayrı çalışma tasarımı vardır:

- **Deneysel çalışmalar** (müdahaleli çalışmalar)
  - Klinik çalışmalar
- **Gözlemsel çalışmalar** (girişimsel olmayan çalışmalar)
  - Kohort (insidans, longitudinal)
  - Olgu-Kontrol
  - Kesitsel (prevalans)
  - Tanımlayıcı çalışmalar
    - Olgu serileri
    - Olgu raporları
    - Sürveyans çalışmaları

# Müdahale / Girişim

- ilaçlar ile
- biyolojik ürünler ile
- bitkisel ürünler ile
- tıbbi/dental cihazlar ile
- cerrahi yöntem ile
- diyet ile
- eğitim ile
- .....

# Çalışma tasarımı

## Gözlemsel çalışmalar

### Tanımlayıcı çalışmalar

Olgu raporları

Olgu serileri

Jordan WM. Pulmonary embolism. *Lancet*. 1961; 2: 1146–1147

Oral contraceptive use was first associated with thrombosis in 1961, with a report of pulmonary embolism in a nurse, who had just begun taking an oral contraceptive containing 100 µg mestranol for the treatment of endometriosis

# Çalışma tasarımı

## Gözlemsel çalışmalar

### Analitik çalışmalar

Kohort  
(insidans,  
longitudinal)

Olgu-kontrol

Kesitsel  
(prevalans)

# Gözlemsel çalışmalar

**A. Kohort çalışmalar** (insidans veya prospektif araştırmalar olarak da isimlendirilmektedir)

**etken**  
**(maruziyet)**



**sonuç**

bir risk etkeninin varlığında bir hastalığın ortaya çıkması izlenir.

# Gözlemsel çalışmalar

## A. Kohort çalışmaları

Çalışmanın yönü

Hasta

Etken +

Sağlam

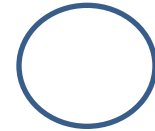
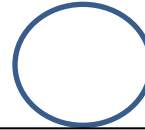
**relatif risk**

$(\text{risk + bireylerdeki hastalık sıklığı} / \text{risk - bireylerdeki hastalık sıklığı})$

Hasta

Etken -

Sağlam



Kontrol





# Gözlemsel çalışmalar

## A. Kohort çalışmaları

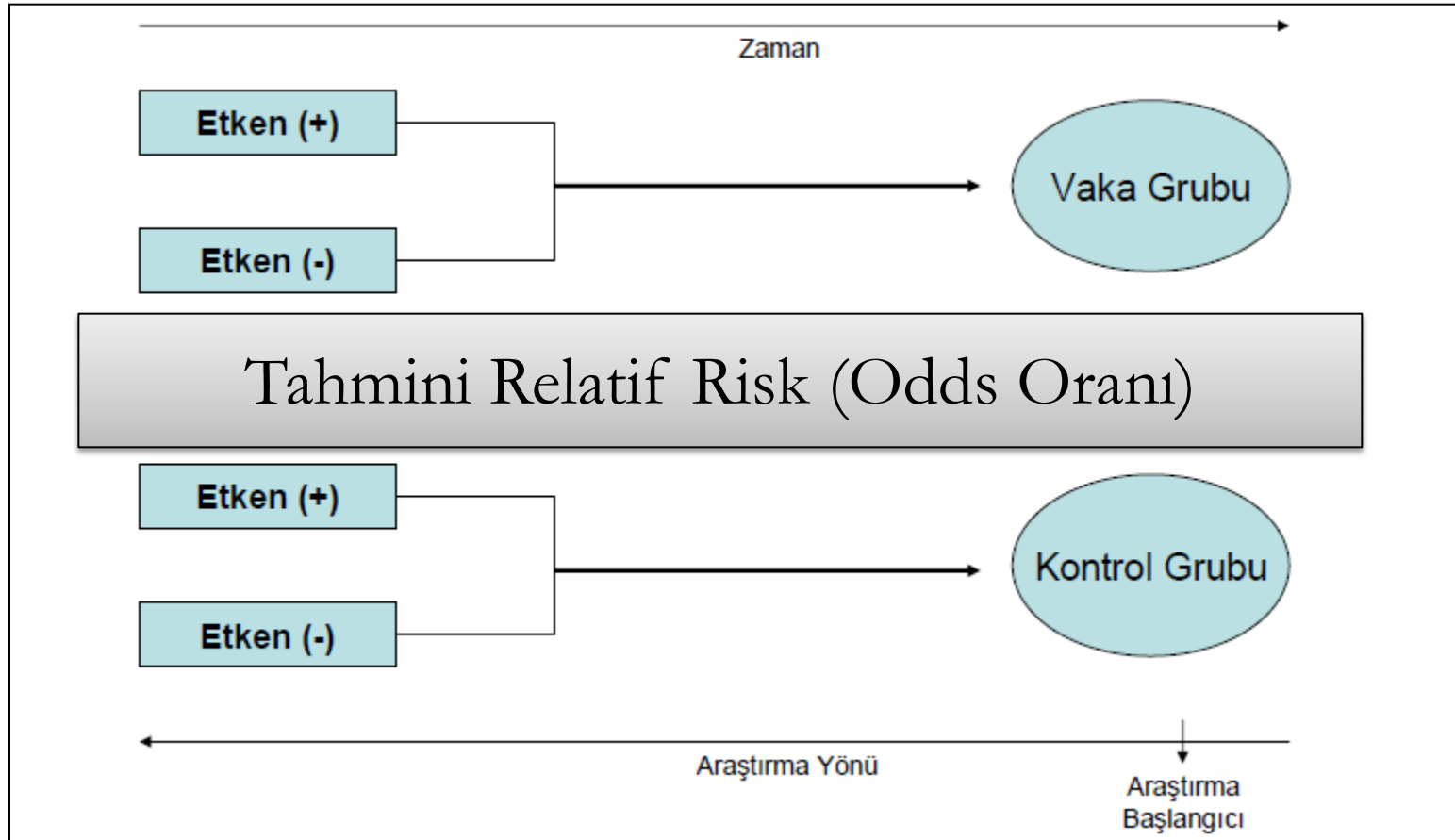
- ❑ Neden-sonuç ilişkisini belirlemede en güvenilir
- ❑ Gruplardaki bireyler ileriye dönük olarak izlendiklerinden yanlış bilgi alma gibi hafıza faktörünün etkisi en az düzeyde kalmaktadır.
- ❑ Özellikle latent dönemi kısa ve insidansı yüksek olan sağlık problemlerinin etiyolojilerinin araştırılması için en uygun yöntemdir.

Ancak;

- ❑ Zaman, maliyet ve personel açısından pahalı
- ❑ Kohortta meydana gelen değişiklikler (göç, araştırmayı terk, vb.)

# Gözlemsel çalışma tasarımları

## B. Olgu-Kontrol



# The New England Journal of Medicine

© Copyright, 2000, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 343

DECEMBER 21, 2000

NUMBER 25



## PHENYLPROPANOLAMINE AND THE RISK OF HEMORRHAGIC STROKE

WALTER N. KERNAN, M.D., CATHERINE M. VISCOLI, Ph.D., LAWRENCE M. BRASS, M.D., JOSEPH P. BRODERICK, M.D.,  
THOMAS BROTT, M.D., EDWARD FELDMANN, M.D., LEWIS B. MORGENSTERN, M.D., JANET LEE WILTERDINK, M.D.,  
AND RALPH I. HORWITZ, M.D.

### ABSTRACT

**Background** Phenylpropanolamine is commonly found in appetite suppressants and cough or cold remedies. Case reports have linked the use of products containing phenylpropanolamine to hemorrhagic stroke, often after the first use of these products. To study the association, we designed a case-control study.

**Methods** Men and women 18 to 49 years of age were recruited from 42 U.S. hospitals. Eligibility criteria

**P**HENYLPROPANOLAMINE is a synthetic sympathomimetic amine commonly found in appetite suppressants and cough and cold remedies. Each month, millions of Americans use products containing phenylpropanolamine. Since 1979, more than 30 case reports have been published that describe the occurrence of intracranial hemorrhage after the ingestion of phenylpropanolamine.<sup>1-9</sup> Affected patients were most commonly adolescent girls

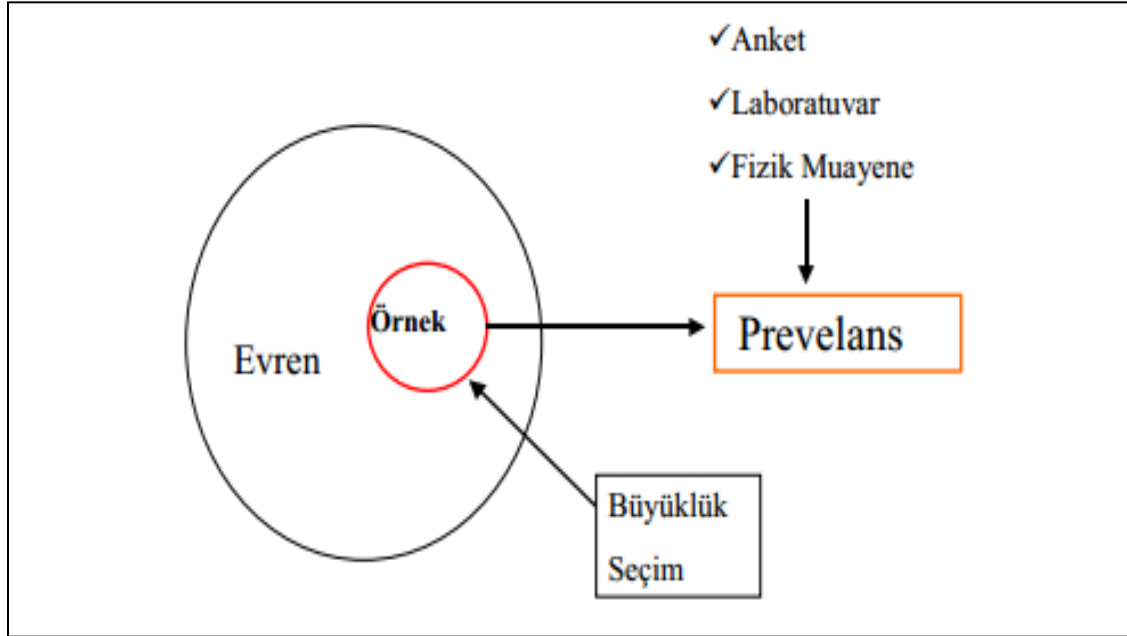
# Gözlemsel çalışma tasarımları

## B. Olgu-Kontrol

- ❑ Zaman ve maliyet açısından ucuz, uygulanması kolay araştırmalardır.
- ❑ Ancak; kontrol seçiminin doğru yapılması zordur
- ❑ Geriye dönük olarak yapıldığı için kayıtlardaki bilgilerin eksikliği, kişilerin geçmişe dönük yanlış bilgi vermeleri veya istenilen bilgileri hatırlamama, hastalık tanılarının farklı kriterlere göre konması, ..... yüksek bulunmaktadır.

# Gözlemsel çalışma tasarımları

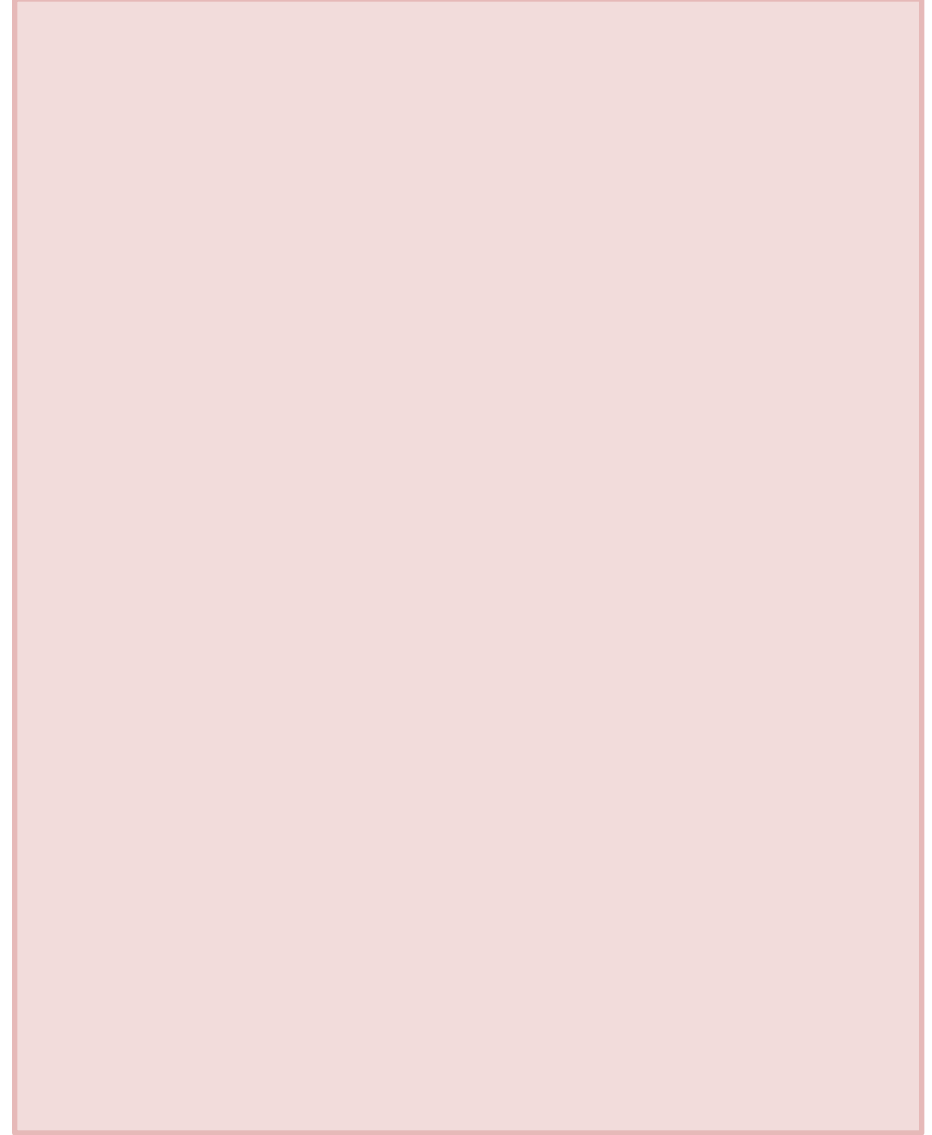
## C. Kesitsel çalışmalar



# Çalışma tasarımı

## Deneysel çalışmalar

Klinik çalışmalar



## Klinik araştırma

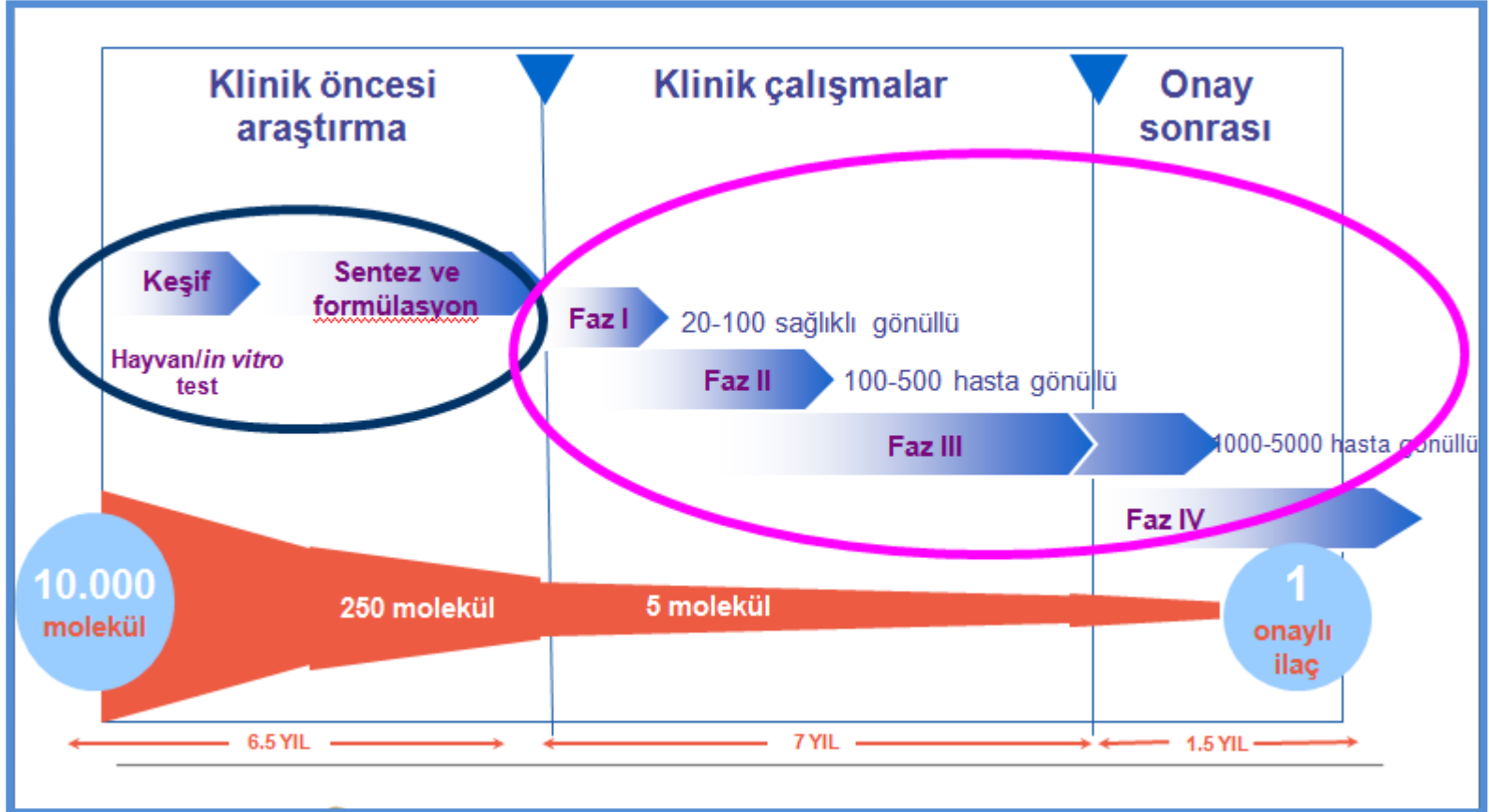
Bir veya birden fazla **araştırma ürününün**

- klinik, farmakolojik veya diğer farmakodinamik etkilerini ortaya çıkarmak ya da doğrulamak;
- emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını tespit etmek;
- güvenliğini ve etkililiğini araştırmak

amacıyla **insanlar üzerinde** yürütülen çalışmaları,

İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, 2014

# İlaç geliştirme süresince yapılan klinik araştırmalar 4 ana faza ayrılır.





# FAZ I ÇALIŞMALAR

AYİ'nin insana ilk uygulandığı dönem

AYİ: Araştırılan yeni ilaç

# FAZ I ÇALIŞMALAR

Amaç;

- İnsanın ilaca karşı dayancını saptamak, MTD' yi belirlemek
- İlacın PK özelliklerini saptamak
- İstenmeyen akut etkilerini ortaya çıkarmak
- 20-100 sağlıklı gönüllü. Ancak.....

PK: farmakokinetik

MTD: maksimum tolare edilebilen doz

## FAZ II ÇALIŞMALARI

- Faz IIa: Hedef hastalığı olan **kısıtlı sayıdaki hasta** üzerinde yapılan pilot **etkililik, güvenlik** araştırmalardır.

Amaç;

- Doz-yanıt ilişkisinin araştırılması
- Doz aralığının saptanması
- Güvenlilik ve etkililiğinin saptanması
- Kontrollü tasarım şart değildir

## FAZ II ÇALIŞMALARI

- Faz IIb: Hedef hastalığı olan hasta gruplarında **etkililik, güvenliliğin** araştırılması için yapılan kontrollü çalışmalardır.
- Etkililiğin mutlak olarak gösterilmesi beklenir.

## FAZ III ÇALIŞMALARI

- Bu faz denemeler ile AYİ' ın **etkililiği** ve **güvenliliği** daha geniş popülasyonda saptanır
- Bu çalışmalar ile AYİ' ın ruhsatlandırılması için gerekli bilgiler sağlanır.
- Çok merkezli - çok uluslu çalışmalar
- Kontrollü çalışmalardır.

# FAZ IV ÇALIŞMALARI



**Ruhsatlı ilaç ile yapılan klinik araştırmalardır**

## FAZ IV ÇALIŞMALARI

- etkililiğinin çok daha fazla hasta üzerinde gösterilmesi
- ruhsatlandırma öncesi yapılan çalışmalar ile saptanamayan ve nadir görülen yan etkilerin ortaya çıkarılması;
- piyasada bulunan diğer ilaçlar ile karşılaştırılması;
- yeni endikasyonlar için ipuçları elde edilmesi.

# Ruhsatlı ilaçlar ile yapılan;

- yeni bir endikasyon araştırması,
- farklı doz araştırması,
- yeni farmasötik şekil /veriliş yolları ve yöntemi araştırması
- yeni bir hasta popülasyonunda araştırma ve

çalışmaları da FAZ III (bazen FAZ II) çalışmalar olarak değerlendirilir.



## **Klinik araştırma tasarımı:**

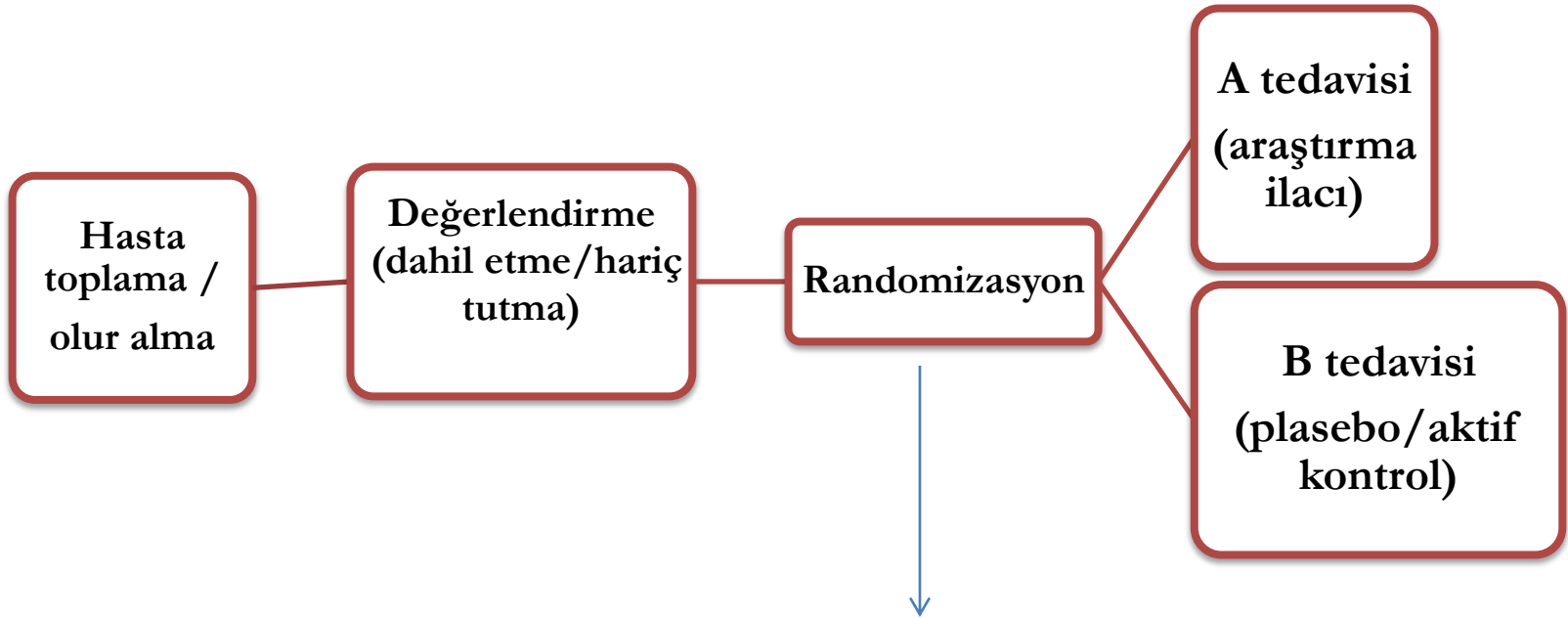
- ✓ Tedavinin planlaması
- ✓ Yanlılığın önlenmesi
  - ❖ Maskeleme
  - ❖ Kontrol grubu seçimi
  - ❖ Randomizasyon

# Klinik çalışmalarda tedavi planlanması

- A. Paralel alışma
- B. Çapraz alışma
- C. Faktoriyel alışma
- D. Withdrawal (geriekme) alışma
- E. Tek kollu alışma
- F. Sağkalım alışması

# Klinik çalışmalarda tedavi planlanması

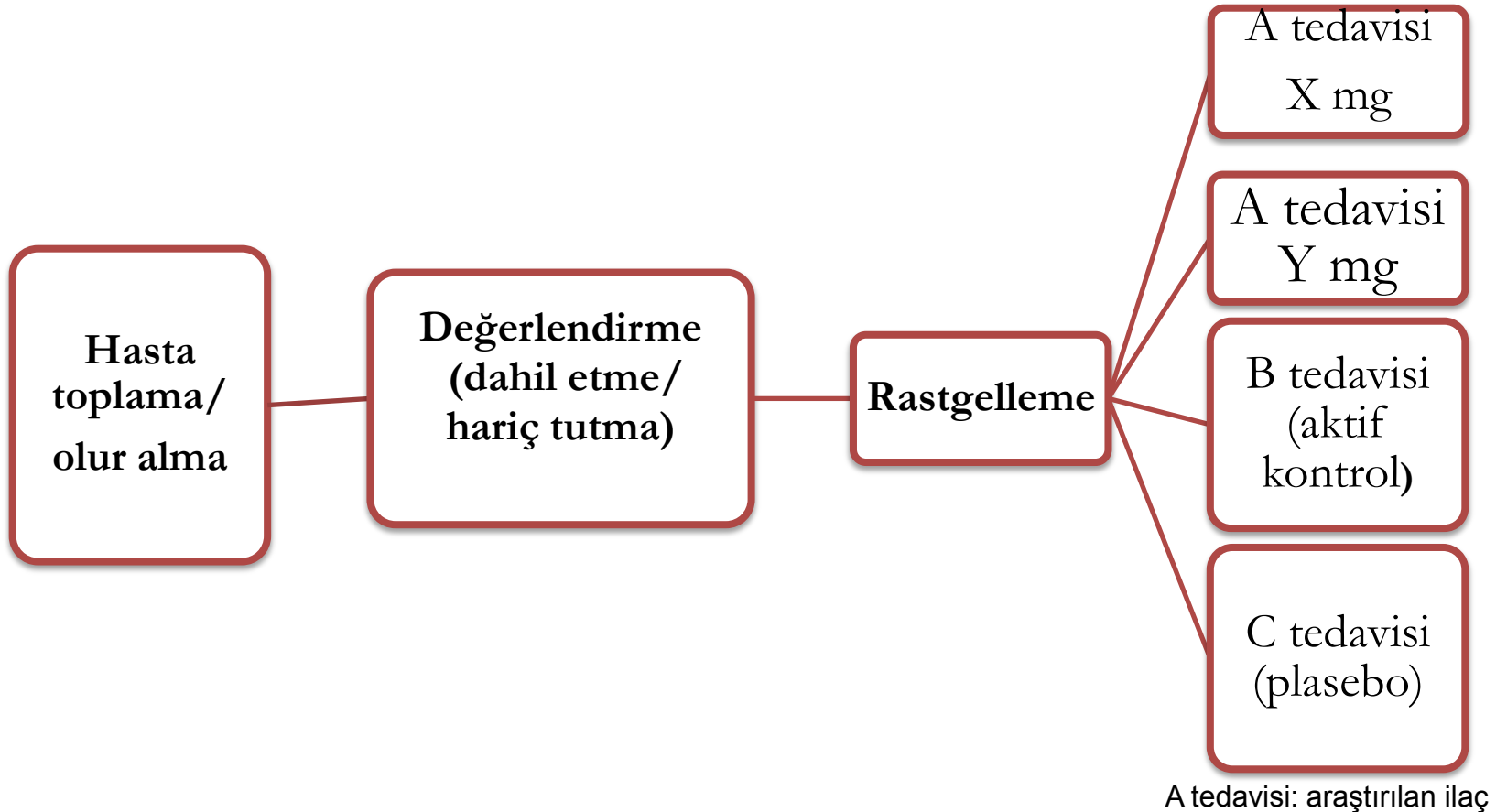
## A. Paralel denemeler



Deneklerin rastgele seçilmesidir.

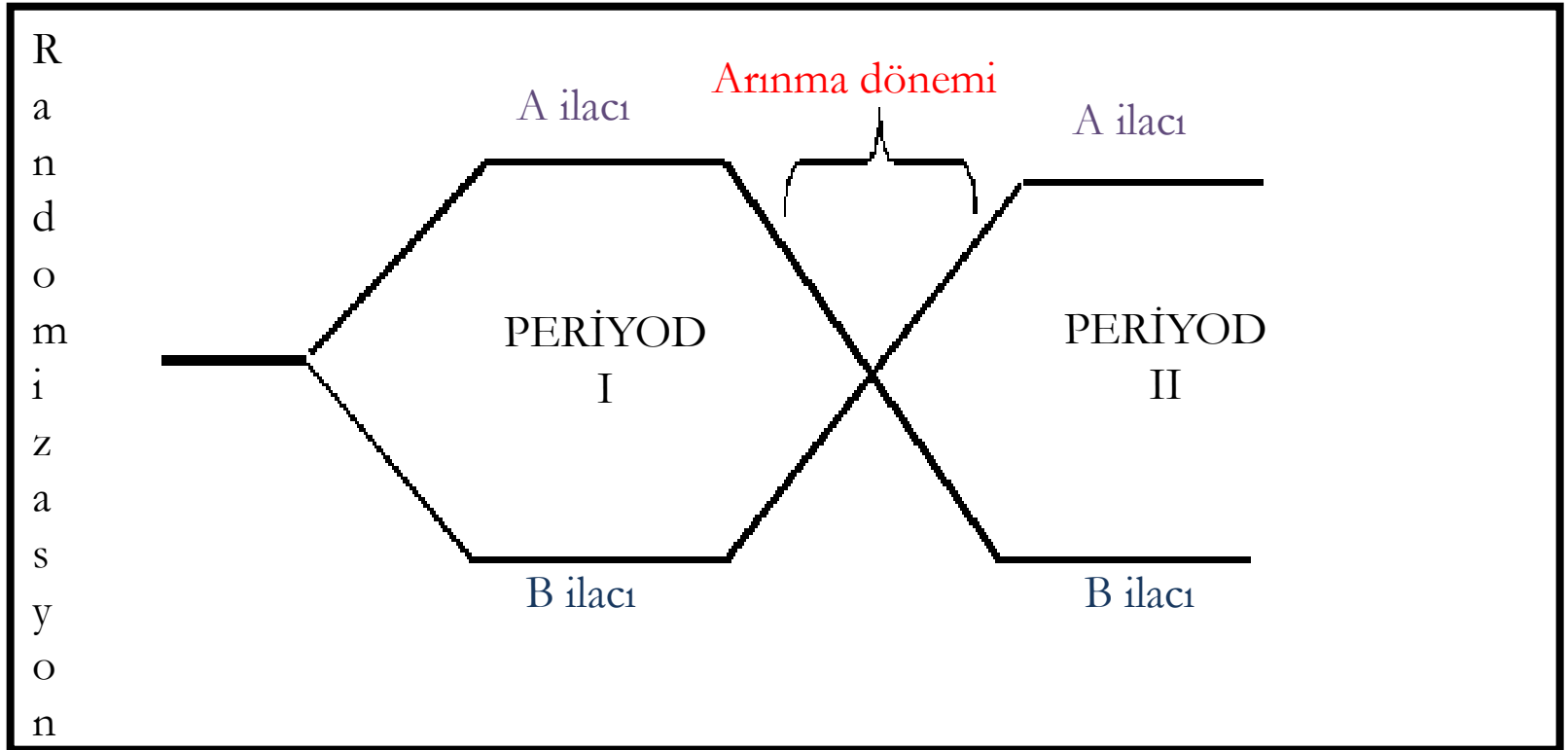
# Klinik çalışmalarda tedavi planlanması

## A. Paralel denemeler



# Klinik çalışmalarda tedavi planlanması

## B. Çapraz geçişli (cross-over)



en basit şekli, iki ardışımı (AB, BA), iki periyodlu

# Klinik çalışmalarda tedavi planlanması

## C. Faktoriyel

R  
A  
N  
D  
O  
M  
İ  
Z  
A  
S  
Y  
O  
N

A + B

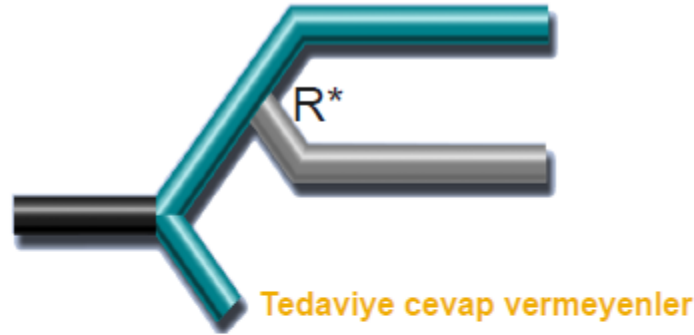
A + B plasebo

A plasebo + B

A plasebo + B plasebo

# Klinik çalışmalarda tedavi planlanması

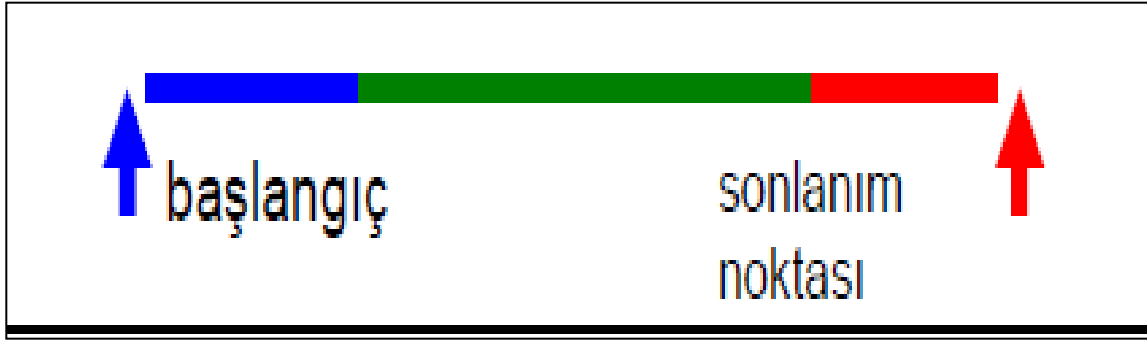
D. Withdrawal (geriekme) alışma



İlaç başlanır. Yanıt vermeyenler çalışmadan çıkartılır.  
Kalanlar 2 gruba ayrılıp paralel çalışma olarak devam eder.

# Klinik çalışmalarda tedavi planlanması

E. Tek kollu çalışma

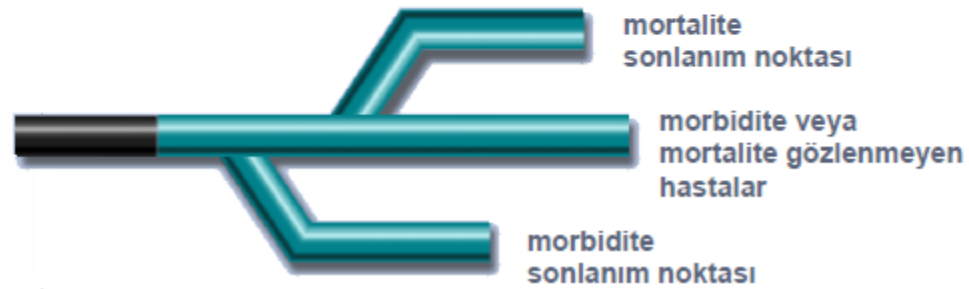




# Klinik çalışmalarda tedavi planlanması

## F. Sağkalım alışması

Çalışma, lm ya da relaps gibi tanımlanmış bir olaya kadar devam eder



# Klinik çalışmada taraf tutmayı nleme

randomizasyon

maskeleye

kontrol  
grubunun  
seçimi

## Randomizasyon (Rastgelleme)

Hastaların tedavi gruplarına seçilmesinde bilinçli ya da bilinçsiz olarak yapılan yönlendirmeleri engeller.

1. Yazı-tura
2. Randomizasyon listeleri
3. Kart ile randomizasyon
4. Telefon ile randomizasyon (Ses tanıma sistemi –IVRS)
5. İnternet ile randomizasyon

## Randomizasyon (Rastgelleme)

Bazen randomizasyon hastaların gruplara dengeli dağıtımında yeterli olmayabilir. Bu durumda randomizasyona

**Tabakalandırma**

**Bloklama**

biri ya da her ikisi birlikte eklenmelidir:

## Randomizasyon (Rastgelleme)

**Tabakalama (stratifikasyon)** çalışma sonuçlarını etkileyebilecek hasta özelliklerinin gruplara eşit dağılmasını sağlayan bir yaklaşımdır.

**Bloklama** her tabakaya baştan belirlenmiş (ve genellikle eşit) sayıda hasta olacak şekilde hastaların randomize edilmesidir.

Tabaka	Blok	İlaç	Plasebo
Erkek	I	+	+
	II	+	+
Kadın	III	+	+
	IV	+	+
		4	4

# Klinik çalışmada taraf tutmayı nleme

randomizasyon

maskeleye

kontrol  
grubunun  
seçimi

# Maskeleye

**Kelelele yok (açık etiketli):** Gönüllü, araştırmacı ve değerlendirici verilen tedaviyi bilir.

**Tek kör:** Gönüllü, araştırmacı ve değerlendiriciden birisi verilen tedaviyi bilmez.

**Çift kör:** Gönüllü, araştırmacı ve değerlendiriciden ikisi verilen tedaviyi bilmez.

**Üçlü kör:** hasta, araştırıcı ve değerlendiren kişi verilen tedaviyi bilmez

**İ körleme (in-hause blinding):** alışma ilacı, çalışma dışından bir personel tarafından uygulanır.

**Çift plasebolu körleme (double dummy):**



Örnek;

A ilacı: tablet

B ilacı: kapsül

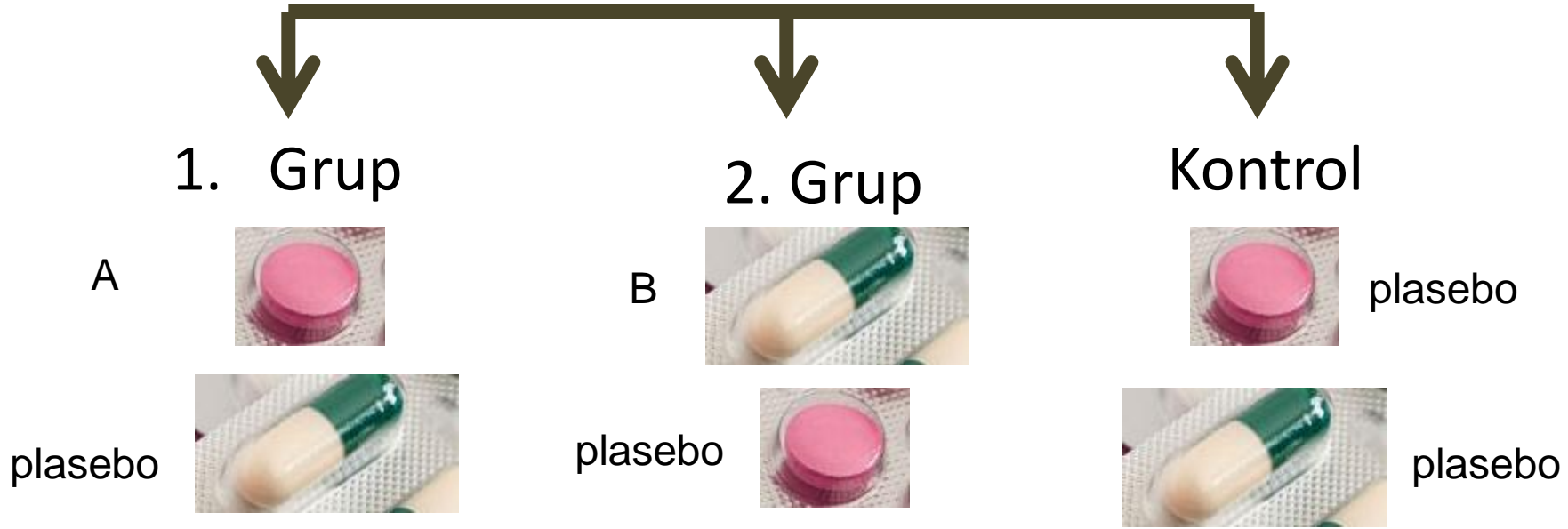
1. gruba A ilacı, 2. gruba B ilacının deneneceği randomize plasebo-kontrollü, paralel, çift- kör çalışma tasarımı

??????

Plasebo: etkinliği olmayan bir ilaç/yöntem



# Çift plasebo



iki ilacın farmasötik şekilleri farklı ise, her iki ürünün benzeri plasebo yaptırılıp, örneğin A ilacı ile B ilacının plasebosu birlikte ve B ilacı ile A ilacının plasebosu birlikte verilmelidir (“**double dummy technique**”).

# Klinik çalışmada taraf tutmayı önleme

randomizasyon

maskeleme

kontrol  
grubunun  
seçimi

# Klinik araştırmalar

Kontrol grubu +

Kontrol grubu -

## Kontrol grubu

### Kontrol grubuna;

- aktif, standart tedavi verilebilir
- araştırılan ilacın farklı dozu verilebilir (doz-etkililik çalışması)
- tedavisiz bırakılabilir
- plasebo verilebilir

### Aktif gruba;

- Araştırılan ilaç/yöntem uygulanır

Az da olsa tarihi kontroller (daha önceki çalışmalarda kullanılan denekler) kontrol grubu olarak seçilebilir

# Helsinki Bildirgesi, 2013

## Plasebo Kullanımı

33. Yeni bir girişimin; yararları, riskleri, sakınca ve etkililiği, aşağıdaki durumlar dışında, kullanılmakta olan kanıtlanmış en iyi girişim(ler)le karşılaştırılarak denenmelidir:

Mevcut kanıtlanmış yöntemin olmadığı durumlarda plasebo kullanımı veya hiçbir girişimde bulunulmaması kabul edilebilir;

veya,

Kanıtlanmış en iyi yöntemden daha az etkili bir girişimde bulunmanın veya plasebo kullanmanın veya hiçbir girişimde bulunmamanın, bir girişimin etkililiğini veya güvenliliğini saptamak için gerekli olduğuna dair reddedilemez ve bilimsel açıdan sağlam yöntemsel gerekçeler bulunduğu,

ve kanıtlanmış en iyi yöntemden daha az etkili girişim uygulanacak veya plasebo verilecek veya hiçbir girişimde bulunulmayacak hastaların, kanıtlanmış en iyi girişimin uygulanmamasına bağlı olarak, ilave ciddi veya geri dönüşsüz zarara uğramayacak olmaları halinde

Bu seçeneğin istismar edilmesinden kaçınmak için azami dikkat gösterilmelidir.

**ARAŞTIRMANIN PLANLANMASI**

