

KLİNİK ARAŞTIRMA TASARIMLARI



Prof. Dr.Şule Oktay

KAPPA Eğitim Danışmanlık Araştırma

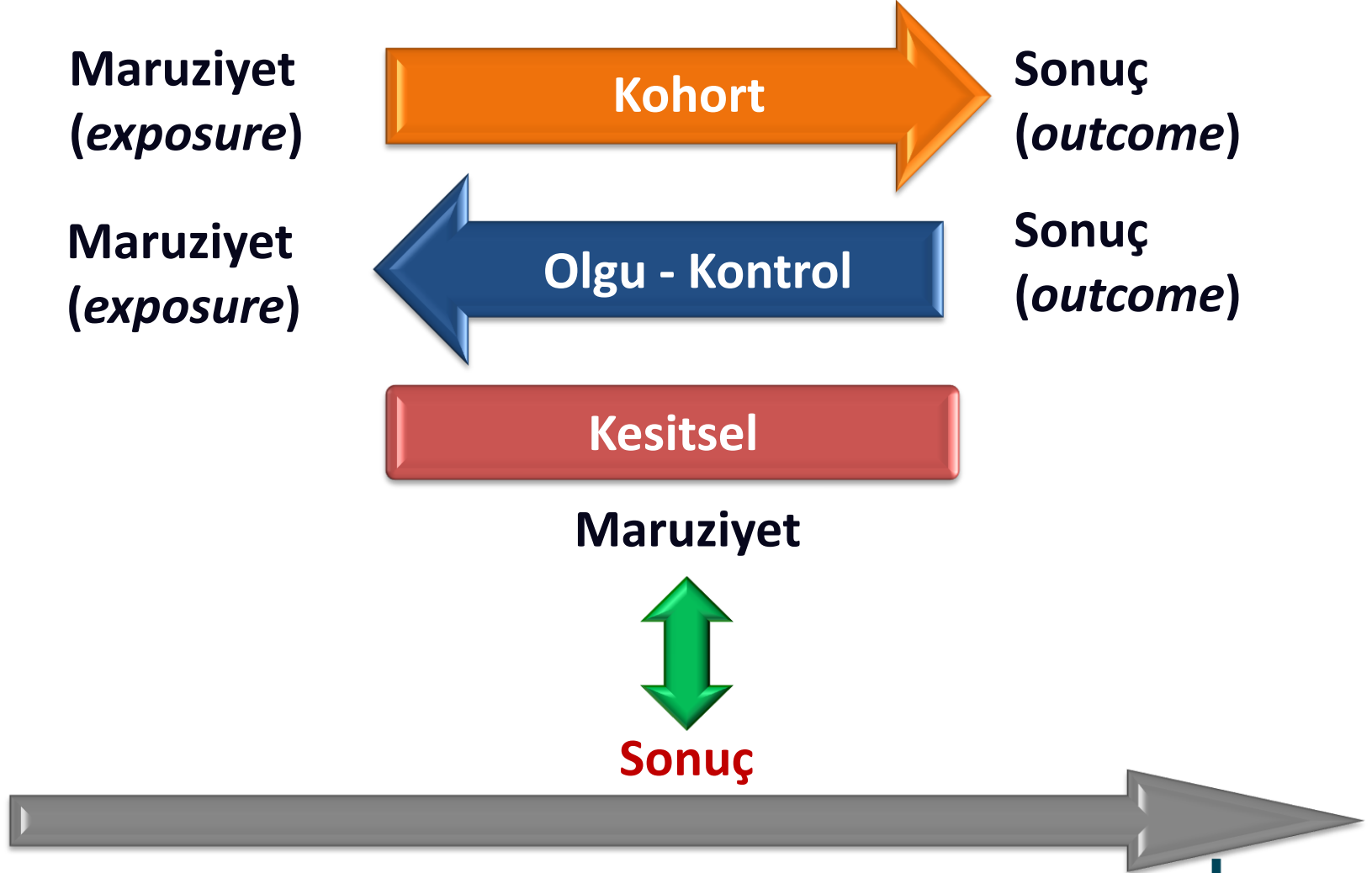
Araştırma tasarımları



Girişimsel Olmayan Araştırmalar

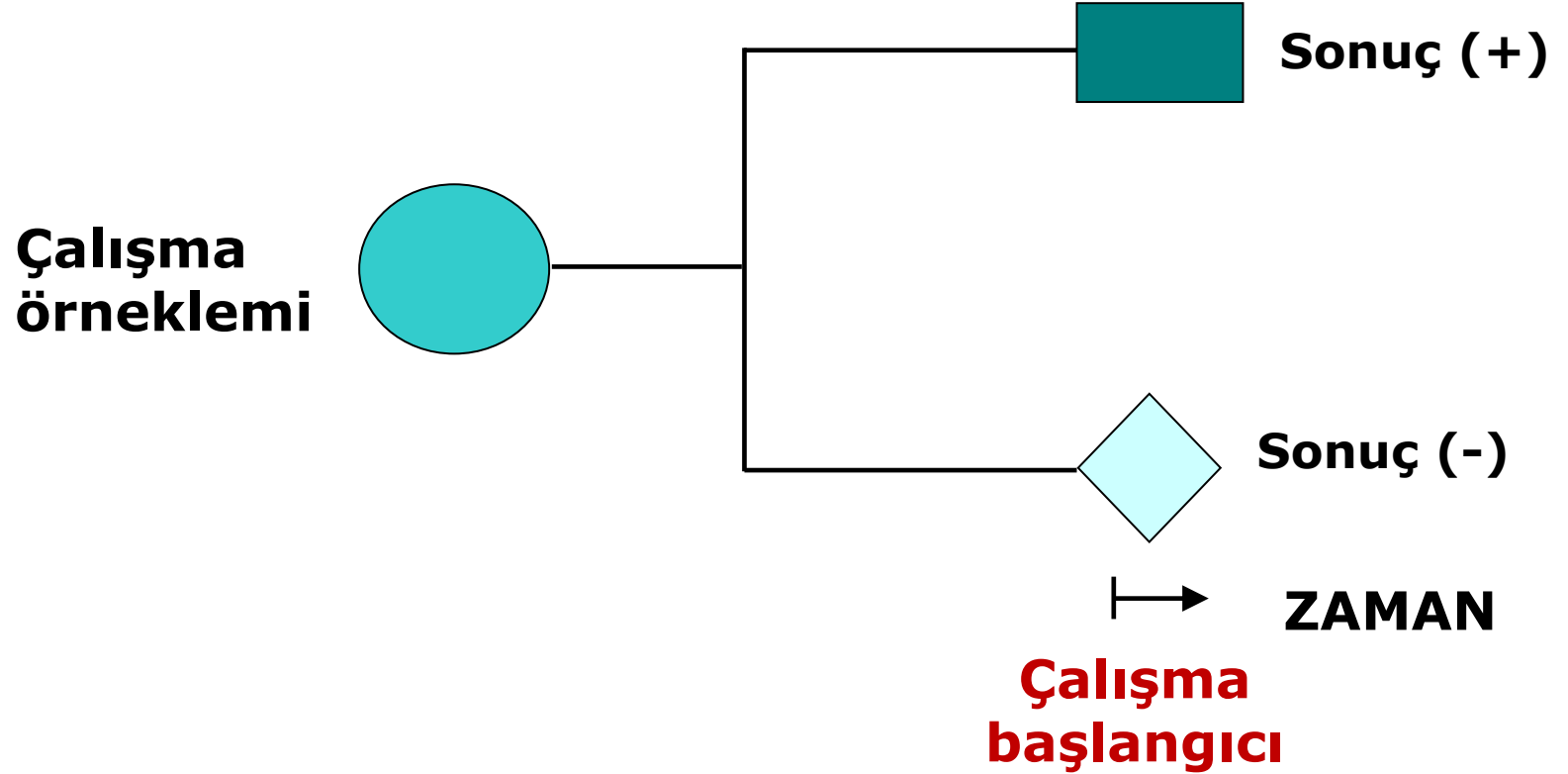


Çalışma tasarımları: Analitik çalışma



Kesitsel Araştırma

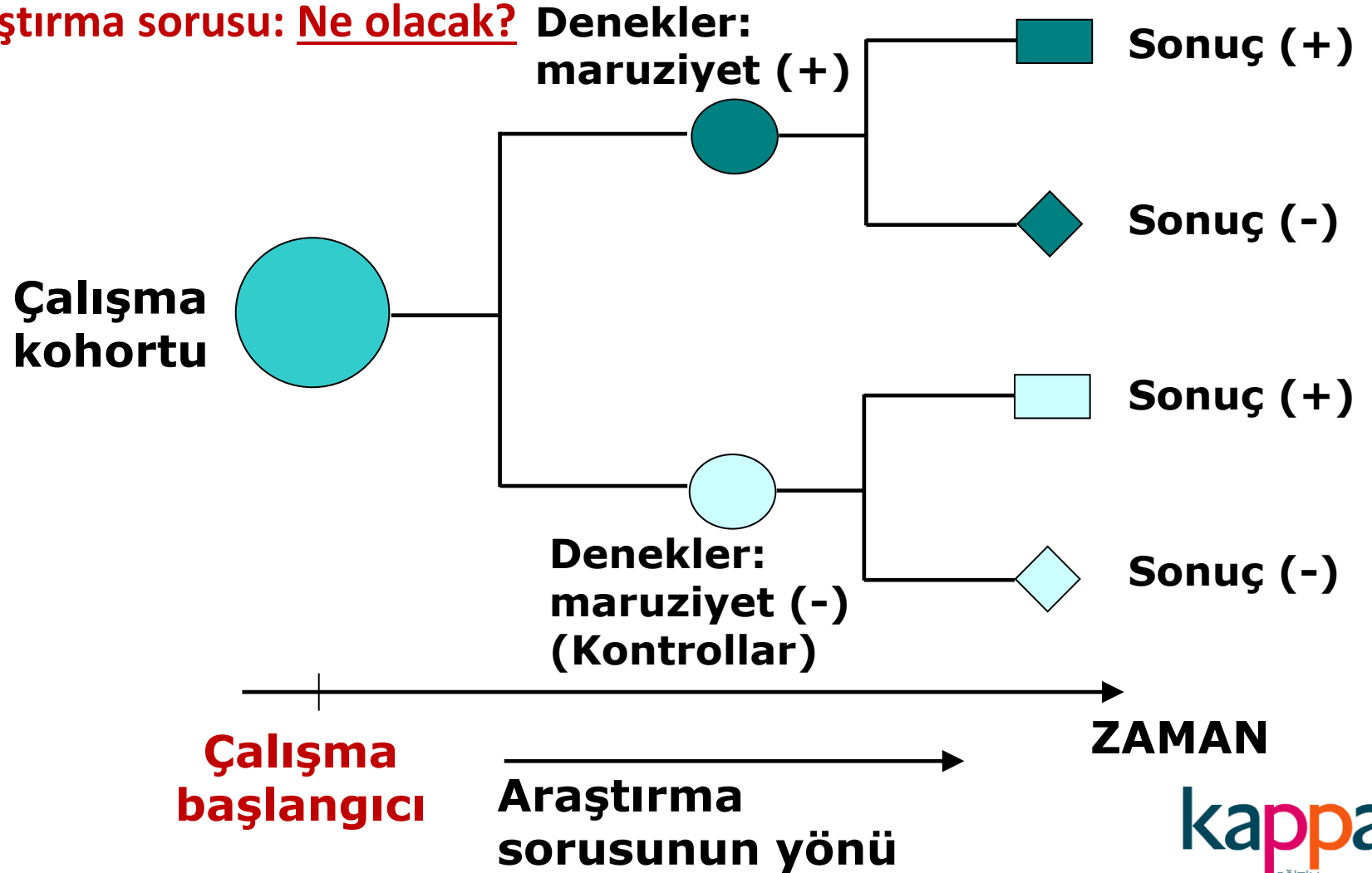
Araştırma sorusu: Ne oluyor?



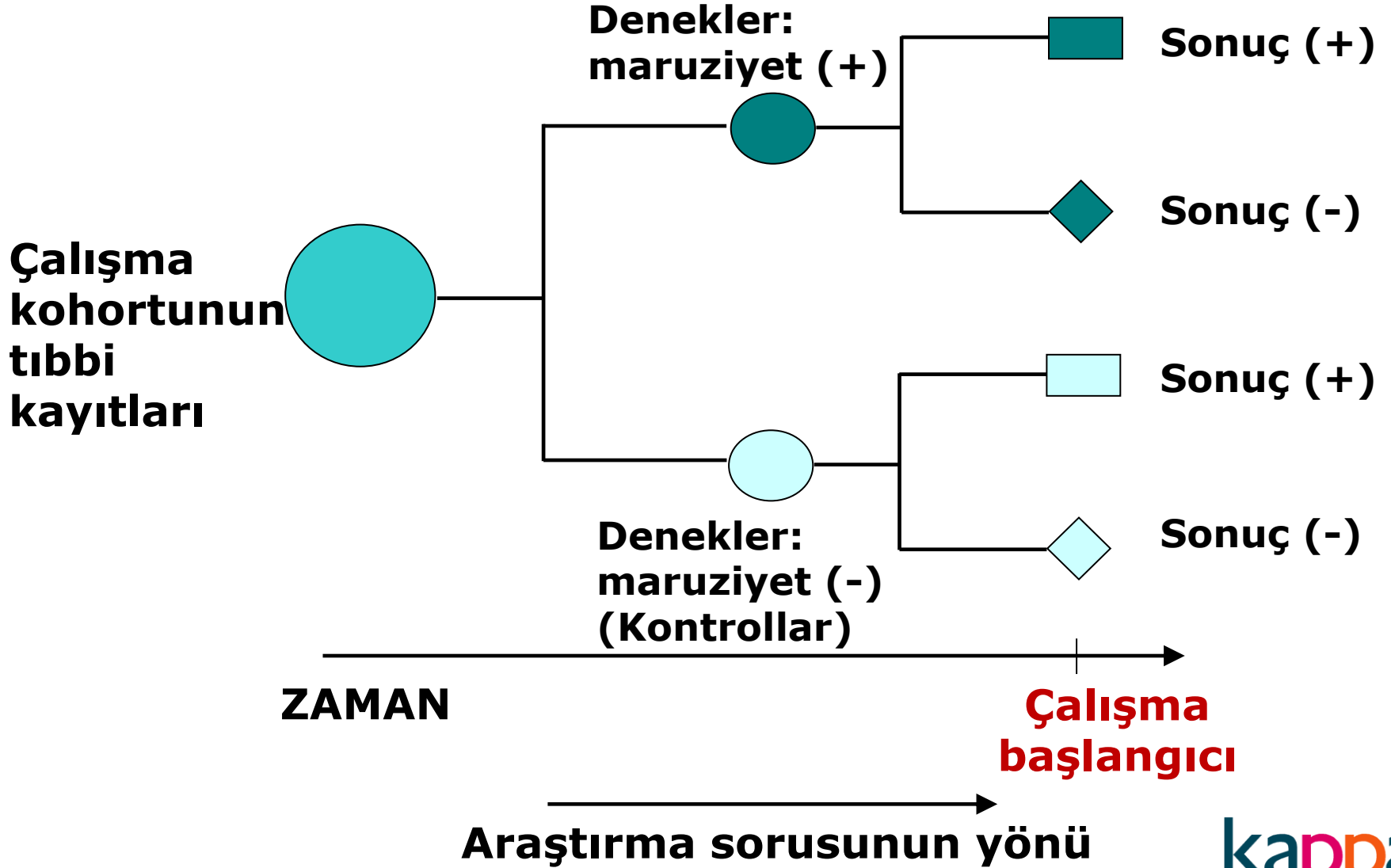
Araştırma sorusunun bir yönü yok

Kohort Araştırması

Araştırma sorusu: Ne olacak?

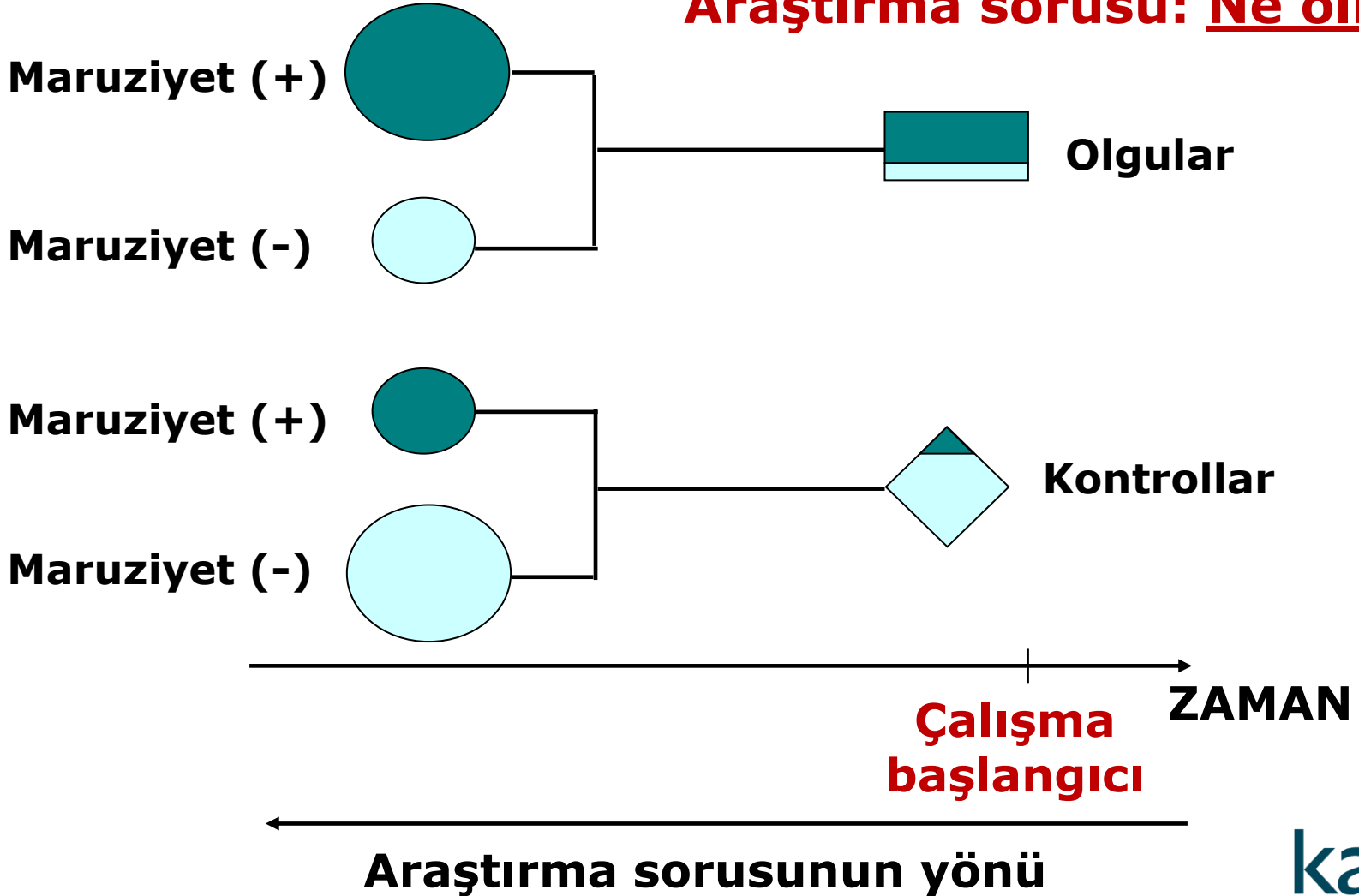


Kohort Araştırması: Retrospektif Veri Toplama



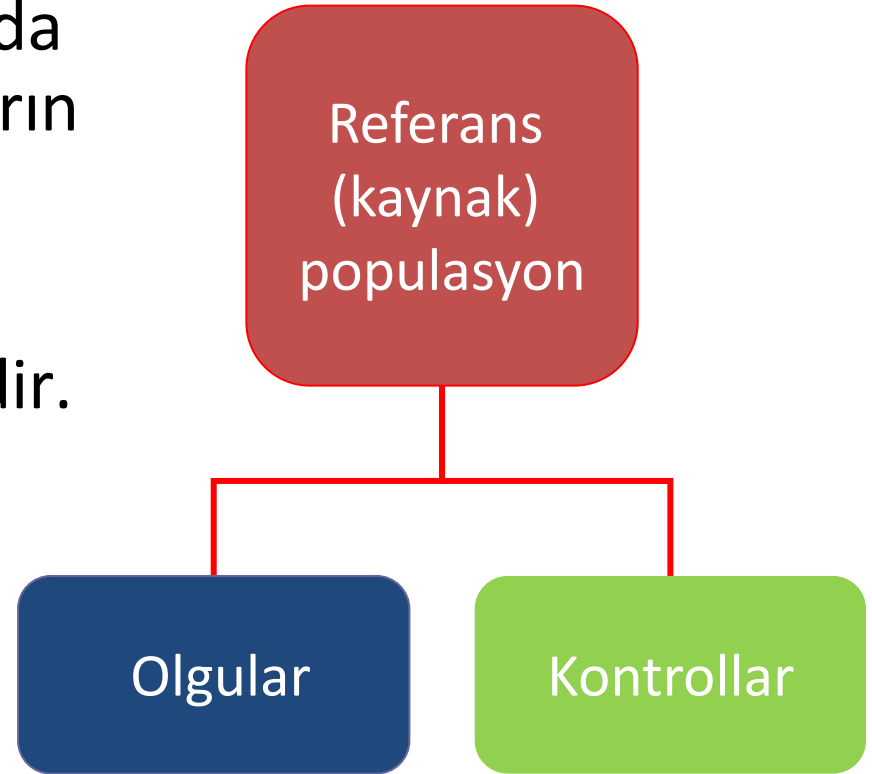
Olgu-Kontrol Araştırması

Araştırma sorusu: Ne olmuş?



Olgu - kontrol alışması

- ❑ Olgu-kontrol çalışmalarında en buyk zorluk kontrollerin seçimidir.
- ❑ Kontroller, olgularla aynı popülasyondan seçilmelidir.
- ❑ Aksi halde hata kaçınılmazdır.
- ❑ Bunun için bilgisayar programları vardır.



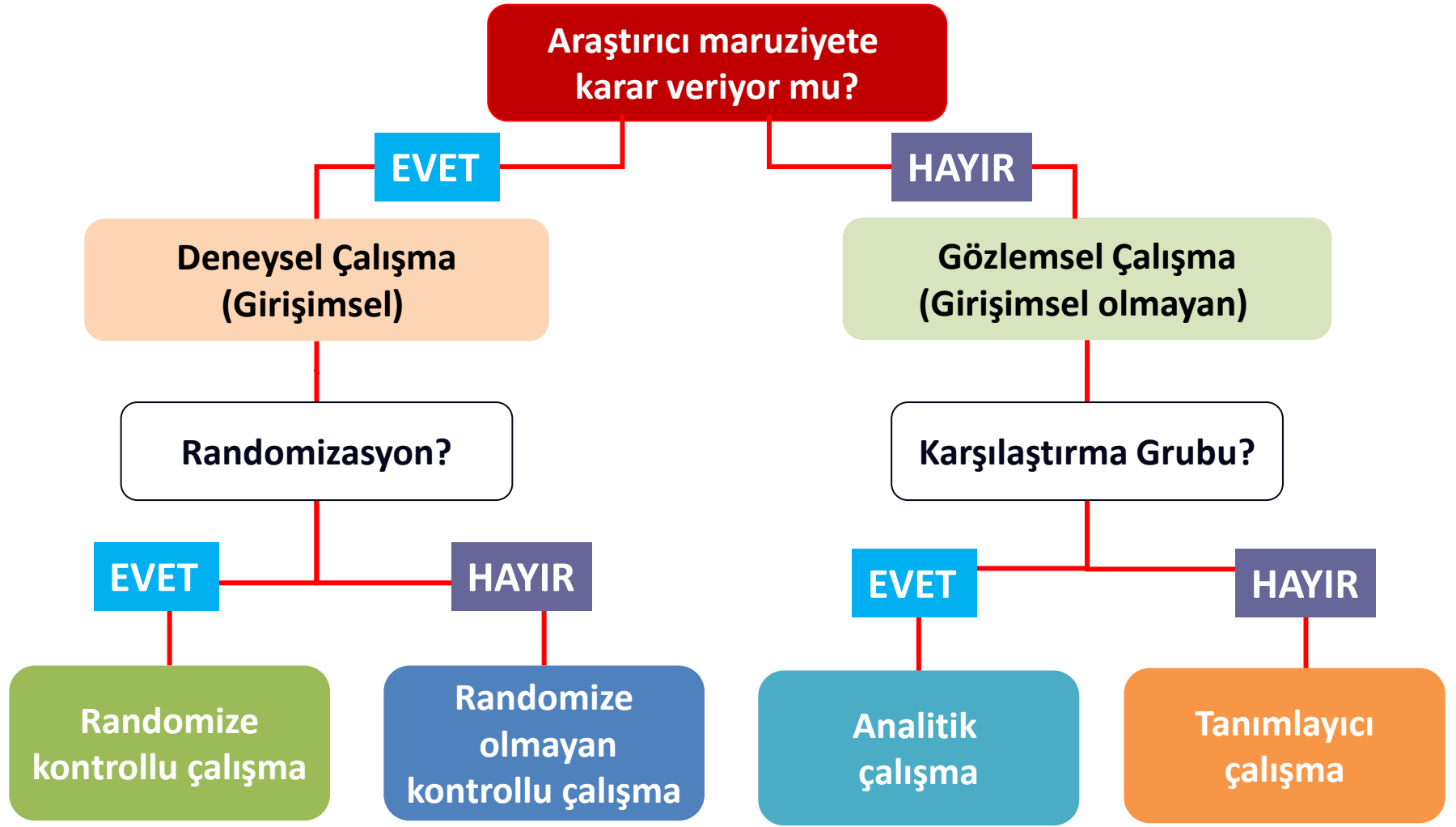
Çalışma tasarımları

	 Kohort	Olgu-Kontrol
1. Başlangıç noktası	Neden (maruz kalma)	Sonuç (vaka)
2. Çalışma süresi	Uzun	Kısa
3. Maliyet	Pahalı	Ucuz
4. Çalışmanın yönü	Etkenlerden sonuca ya da olgulara	Sonuçtan ya da olgulardan etkenlere
5. Gerçekleştirme	Zor	Kolay

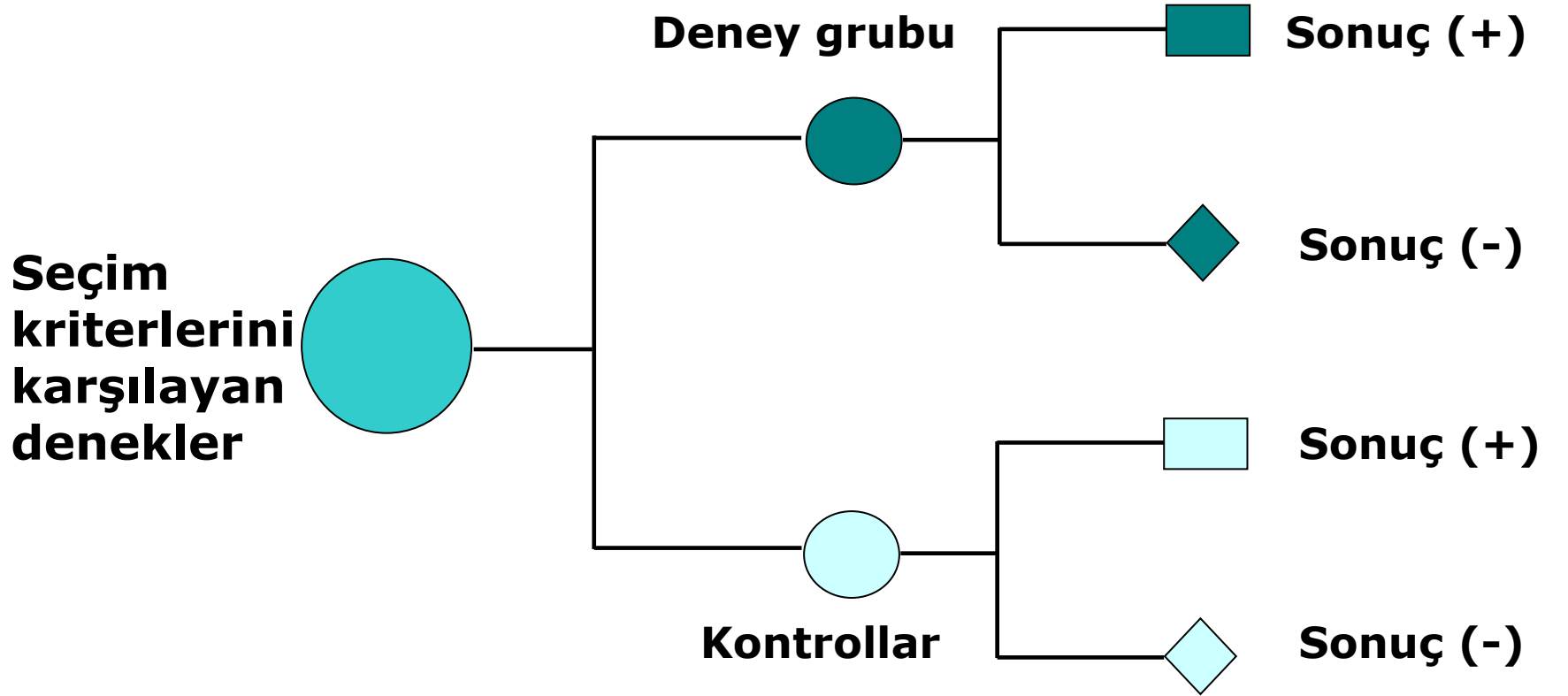
Girişimsel Araştırmalar



Çalışma tasarımları



Randomize Kontrollu Çalışma

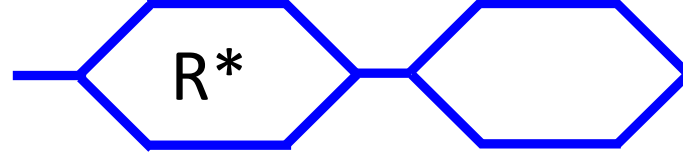


Araştırma tasarımının temel özellikleri

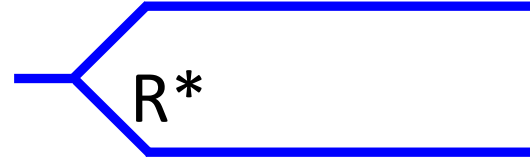
- Araştırma tasarımı araştırılan bilgiyi sağlayacak ve biası en aza indirgeyecek şekilde seçilmelidir.
- Temel tasarım öğeleri:
 - Tedavi sırası
 - Maskeleye
 - Kontrol grubu
 - Gönüllüleri gruplara atama

Tedavi sırası

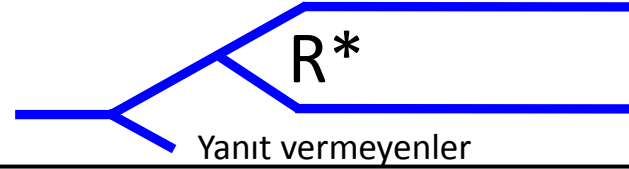
○ Çapraz



○ Paralel grup



○ *Withdrawal*



○ Tek kol

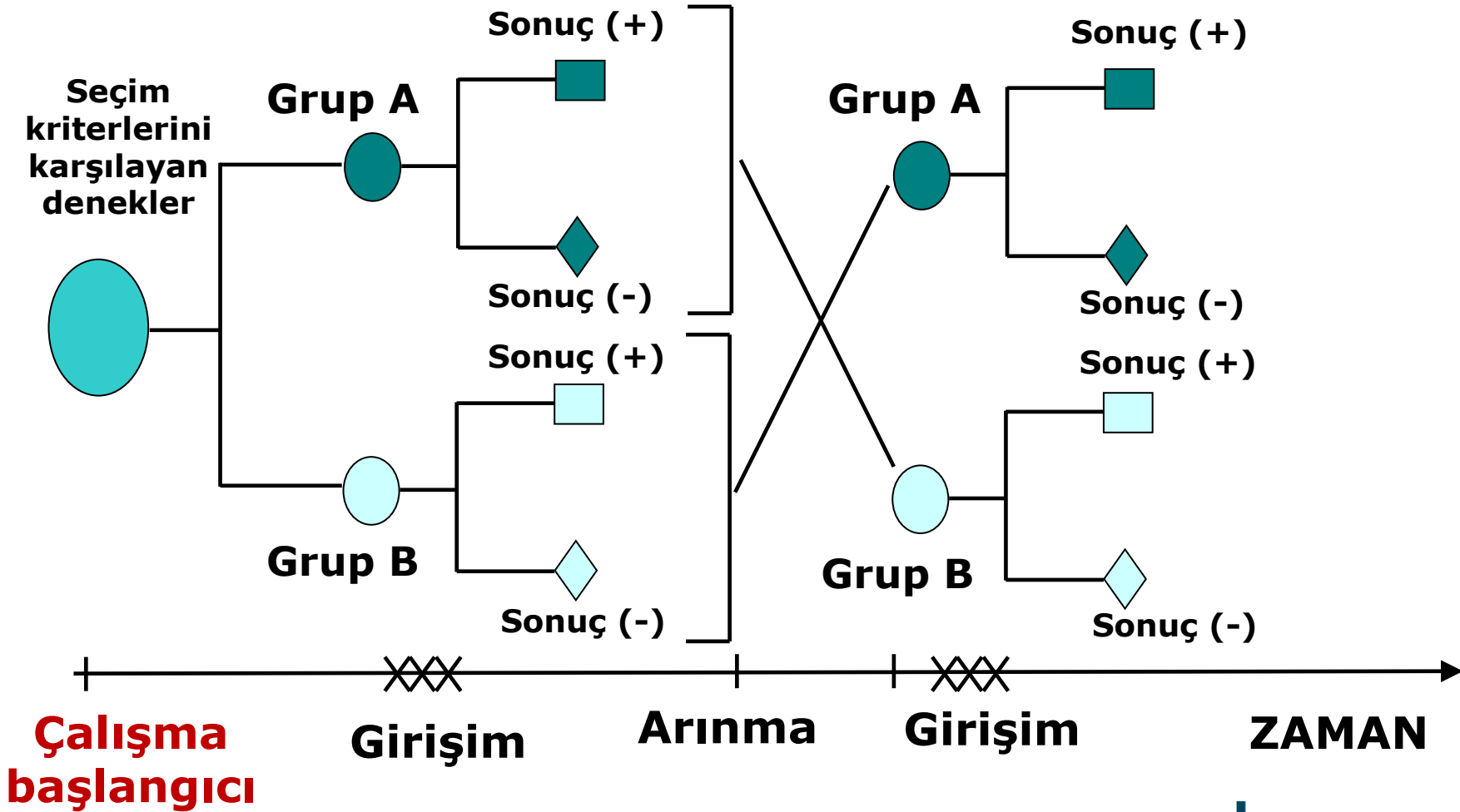


○ Faktoriyel

		Treatment I	
		Dose c	Dose d
Treatment II	Dose a	ac	ad
	Dose b	bc	bd

*R=randomizasyon

Çapraz (cross-over) Tasarım



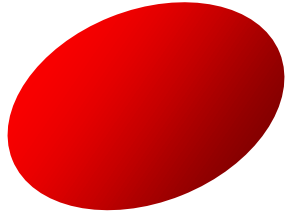
Maskeleye

- **Maskeleye 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:** Gönüllü, araştırmacı ve değerlendirici verilen tedaviyi bilmez.

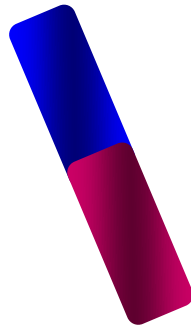
Maskeleye

Çift plasebo (*Double-dummy*)

Grup A



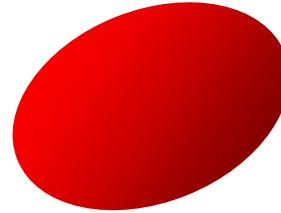
+



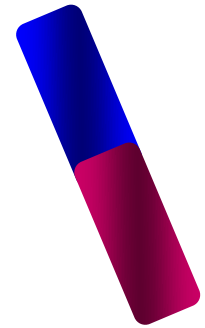
Araştırma ilacı

Plasebo

Grup B





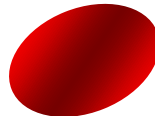



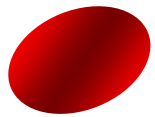
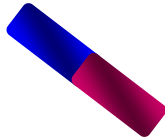


+



Plasebo

Referans ilaç
(aktif kontrol)

Kontrol grubu

• Plasebo*		VS.	
• Tedavisiz kontrol		VS.	
• Doz karşılaştırması		VS.	
• Aktif kontrol		VS.	
• Tarihi kontrol		VS.	

**Add-on tasarım*

Superiority vs non-inferiority trials

Superiority game: the winner takes it all....



Österreichische Cochrane Zweigstelle (ÖCZ) - www.cochrane.at
Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie, Donau-Universität Krems

Gerald Gartlehner

Süperiorite çalışmaları

- ❑ Süperiorite tasarımında amaç yeni ilacın karşılaştırma ilacından **anlamlı derecede daha etkili** olduğunu göstermektir
- ❑ Diğer bir deyişle, iki ilaç / tedavi arasında FARK bulmayı hedefler

Süperiorite çalışmaları

- Yeni ilacın aktif kontrolden (ve/veya plasebodan) **istatistiksel** olarak anlamlı derecede daha üstün olduğunu göstermek – **KOLAY**
- Yeni ilacın aktif kontrolden (ve/veya plasebodan) **klirik** olarak anlamlı derecede daha üstün olduğunu göstermek – **DAHA ZOR**

Süperiorite çalışmaları

- Eğer aktif kontrol çok etkili ise
 - Yeni bir ilacın daha etkili olduğunu göstermek güçtür
- Eğer aktif kontrol çok etkili değilse ve yeni ilaç hafifçe daha iyiyse
 - Büyük bir örnekleme üstünlük gösterilebilir

Non-inferiorite / eşdeğerlik çalışmaları

□ İlaç araştırmalarında non-inferiorite çalışmaları

- Yeni bir ilacın / tedavinin bilinen bir aktif karşılaştırma ilacından **daha kötü (inferior) olmadığını** göstermek,
- Bu şekilde ilacın / tedavinin etkili (plaseboda daha etkili) olduğunu dolaylı olarak göstermek için yapılır



Non-inferiorite alışmaları

- Plasebo kullanımı etik değilse, etkililiği göstermek için non-inferiorite (NI) alışması yapılır
- Yeni ilaç, karşılaştırma ilacına benzer etkililik profiline sahip ise, ama başka avantajları varsa (rn. yeni uygulama yolu, daha iyi güvenlilik profili) NI alışması tercih edilir.



Non-inferiorite alışmaları

- **Amaç:** Yeni ilacın etkililiğinin aktif karşılaştırma ilacından, önceden belirlenmiş bir miktardan* daha düşük olmadığını göstermek
 - İki ilacın eşdeğer olduğunu göstermek DEĞİL
 - Yeni ilacın aktif karşılaştırma ilacından daha zayıf (inferior) olduğunu göstermek DEĞİL

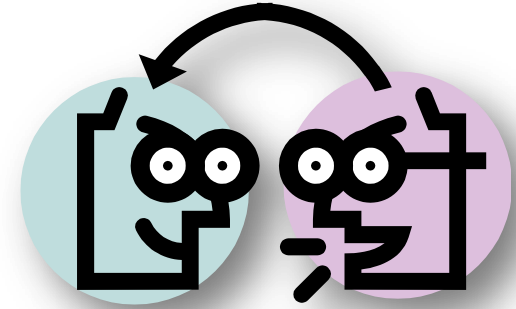
*rn. non-inferiorite sınırları, delta (Δ or δ) biyoeşdeğerlik çalışmalarında genellikle %80-125 olarak kabul edilir.

Karıştırıcı etkenleri kontrol etmek için

- Randomizasyon
- Tabakalama
- Düzeltme (*adjustment*)
 - Standardizasyon
 - Lojistik regresyon
 - Çoklu doğrusal regresyon

Tabakalama

- Bir değişken sabit tutularak, diğer değişkenin sonuca etkisine bakılır.



Çeşitli Araştırma Tasarımlarının Avantaj ve Dezavantajları

	Avantaj	Dezavantaj
Randomize kontrollü klinik çalışma	Altın standart	Pahalı ve uzun süreli
Kohort çalışmaları	Bir durumun nedenlerinin, bir hastalığın seyrinin veya risk faktörlerinin incelenmesi için en uygun tasarım	Uzun sürer; nispeten pahalıdır; diğer etkenler tarafından karıştırılır Hasta izlemi sorunludur
Olgu-kontrol çalışmaları	Nadir hastalıklar ve olayları çalışmak için uygun En hızlı ve en ucuz tasarım	Uygun kontrol grubu bulunması güç Olası bias ve hataların en fazla görüldüğü tasarım Tamamen kayıtların kalitesi dayalı

Çeşitli Araştırma Tasarımlarının Avantaj ve Dezavantajları (devam)

	Avantaj	Dezavantaj
Kesitsel çalışmalar	Durum tespiti için en uygun tasarım Hızlı ve maliyeti düşük	Sadece anlık (snapshot) bilgi verir
Olgu serileri	Yazması kolay	Denek seçimi ve gözlemlenen özellikler açısından çok fazla bias



İL AÇ GELİŞTİRME AŞAMALARI

Prof. Dr.Şule Oktay

KAPPA Eğitim Danışmanlık Araştırma

Bir İlacın Geliştirilme Aşamaları

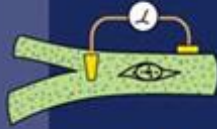


10.000 madde



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



EKG



EEG

Kan örneği

Kan basıncı

KLİNİK ÇALIŞMA

ONAY



FAZ 4



Genel kullanım
Uzun dönem yarar-risk değerlendirmeleri

Yeni ilaç geliştirmede temel strateji

- ❖ Hastalığın moleküler temellerinin anlaşılması
- ❖ Bir terapötik hedef seçilmesi
- ❖ Terapötik hedef ile tanımlanmış etki mekanizması arasında bağlantı kurulması
- ❖ Etkin ve güvenli yeni bir ilaç bulunması

Günümüzde yeni ilaç geliştirmede temel hedefler

- ❖ Daha uzun süreli etki
- ❖ Yeni bir etki mekanizması
- ❖ Daha iyi farmakokinetik özellikler
- ❖ Yeni farmasötik şekiller
- ❖ Daha seçici etki
- ❖ Daha geniş antimikrobik spektrum
- ❖ Daha

Yeni ilaç geliştirme merkezleri

- ❖ Üniversiteler, eğitim-araştırma hastaneleri
- ❖ Araştırma enstitüleri
- ❖ İlaç firmalarının araştırma-geliştirme (Ar-Ge) laboratuvarları
- ❖ Sözleşmeli araştırma laboratuvarları (kuruluşları) (*SAK; Contract Research Organization; CRO*)

Yeni ilaç geliştirme fazları

- ❖ Faz 0 – Klinik öncesi araştırmalar
- ❖ Faz I, II ve III – Ruhsatlandırma öncesi klinik araştırmalar
- ❖ Faz IV – Ruhsatlandırma sonrası klinik araştırmalar

**Kimyasal olarak sentezlenen 5-10 bin,
belki daha fazla molekülden yalnızca
biri ilaç olarak ruhsat alabilir**

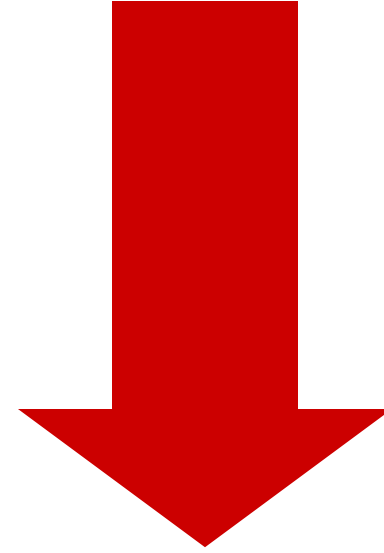
Klinik öncesi testler

❖ Biyokimyasal sentez

- Hücreler
- İzole organlar
- Deney hayvanları
- Farmakolojik ve genetik hastalık modelleri

- Vücut işlevleri üzerine etkiler
- Etki mekanizması
- Toksikite

5-10 bin madde



10 molekül

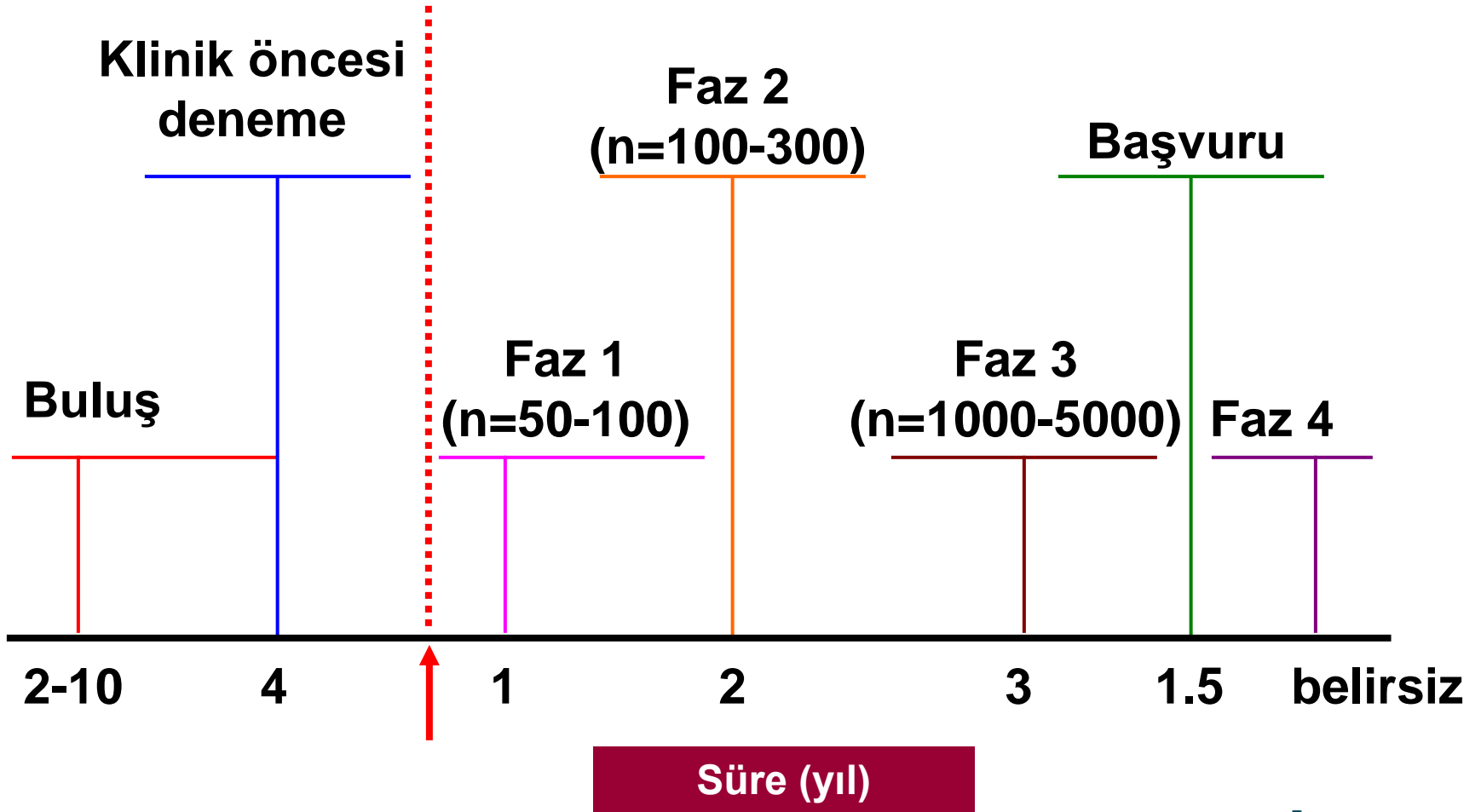
Klinik öncesi ilaç araştırmalarında elde edilen veriler

- ❖ Toksisite deneyleri : Toksik ve letal dozlar
- ❖ Farmakokinetik özellikler
- ❖ Farmakolojik etki profili
- ❖ Bu etkileri ortaya çıkaran ideal doz / doz aralığı

Yeni ilaç geliştirme süreci

Geliştirilen herhangi bir kimyasal maddenin sentezinden, ilaç haline getirilmesi ve ruhsatlanarak klinik kullanıma sunulmasına kadar geçen süre **10-15** yıl civarındadır.

İlaç geliştirme süreci



Klinik alışma

- ❖ Hasta ya da sağlıklı gönüllü insan deneklerde aşağıdaki amaçlarla yapılan her tür sistemik alışma:
 - Araştırılan tıbbi ürünün etkilerini keşfetmek ya da doğrulamak ve/veya onun yol açacağı istenmeyen tepkileri tanımak
 - Emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını anlamak
 - Böylece ürünün etkililik ve güvenliğini kanıtlamak

Faz I klinik çalışmalar

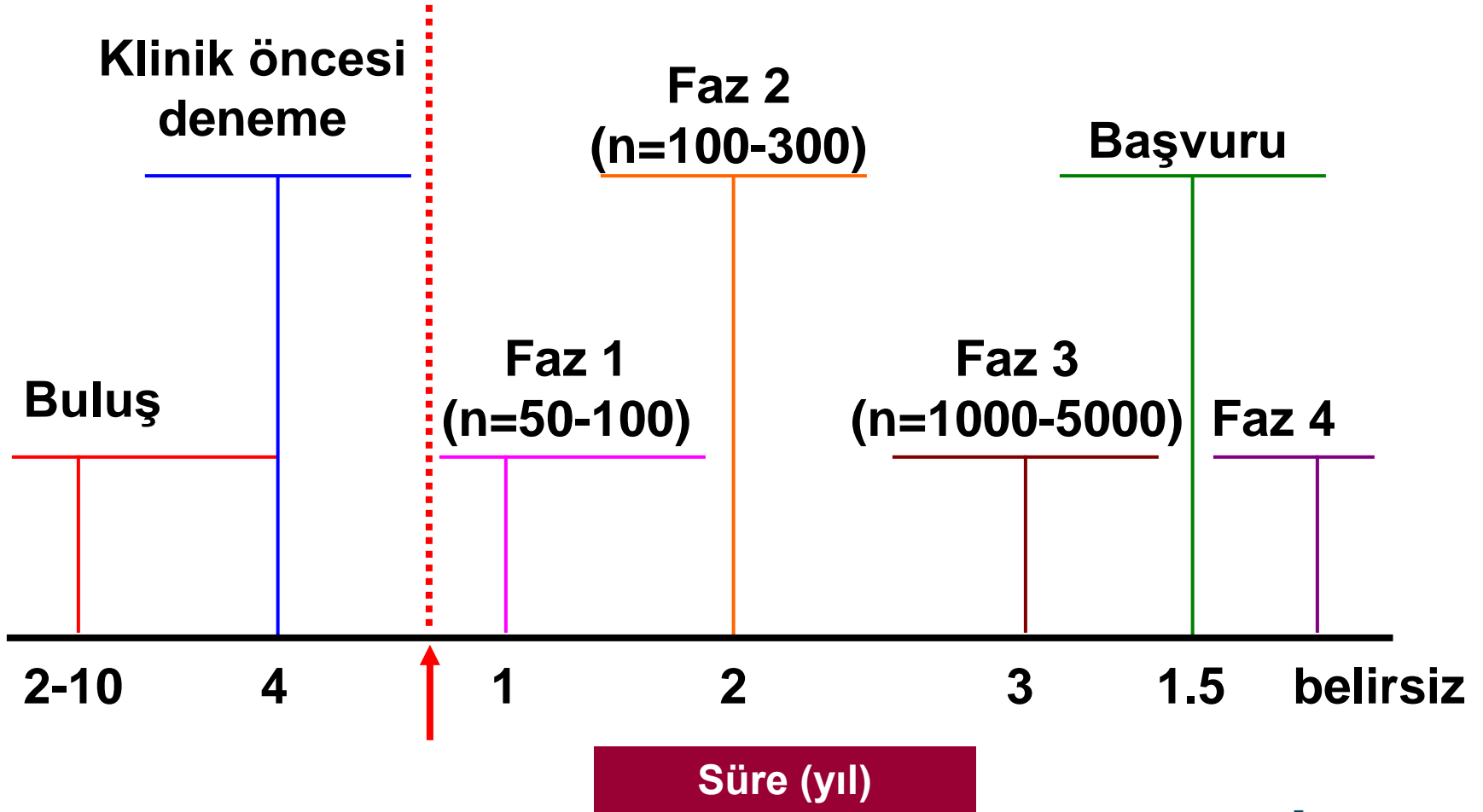
- ❖ Başarılı *in vivo* ve *in vitro* klinik öncesi deneyler sonrasında ilacın insana ilk olarak uygulanması aşaması
- ❖ Denekler genellikle sağlıklı gönüllülerdir
- ❖ Bazı durumlarda hasta gönüllülerde de yapılabilir (rn. kanser ilaçları)
- ❖ Genelde 50-100 denek yeterlidir

Faz I klinik alışmalar

❖ Amaç:

- İlacın istenmeyen akut etkilerini ortaya çıkarmak
- İnsanda etkililiğine dair ilk bulguları elde etmek
- İlacın farmakokinetik özelliklerini saptamak
- Etki mekanizmasını araştırmak
- Etki süresini, hastalara verilecek farmasötik formun ve güvenli doz aralığını belirlemek
- Tolere edilebilen en yüksek dozu belirlemek

İlaç geliştirme stratejileri



Faz II klinik çalışmalar

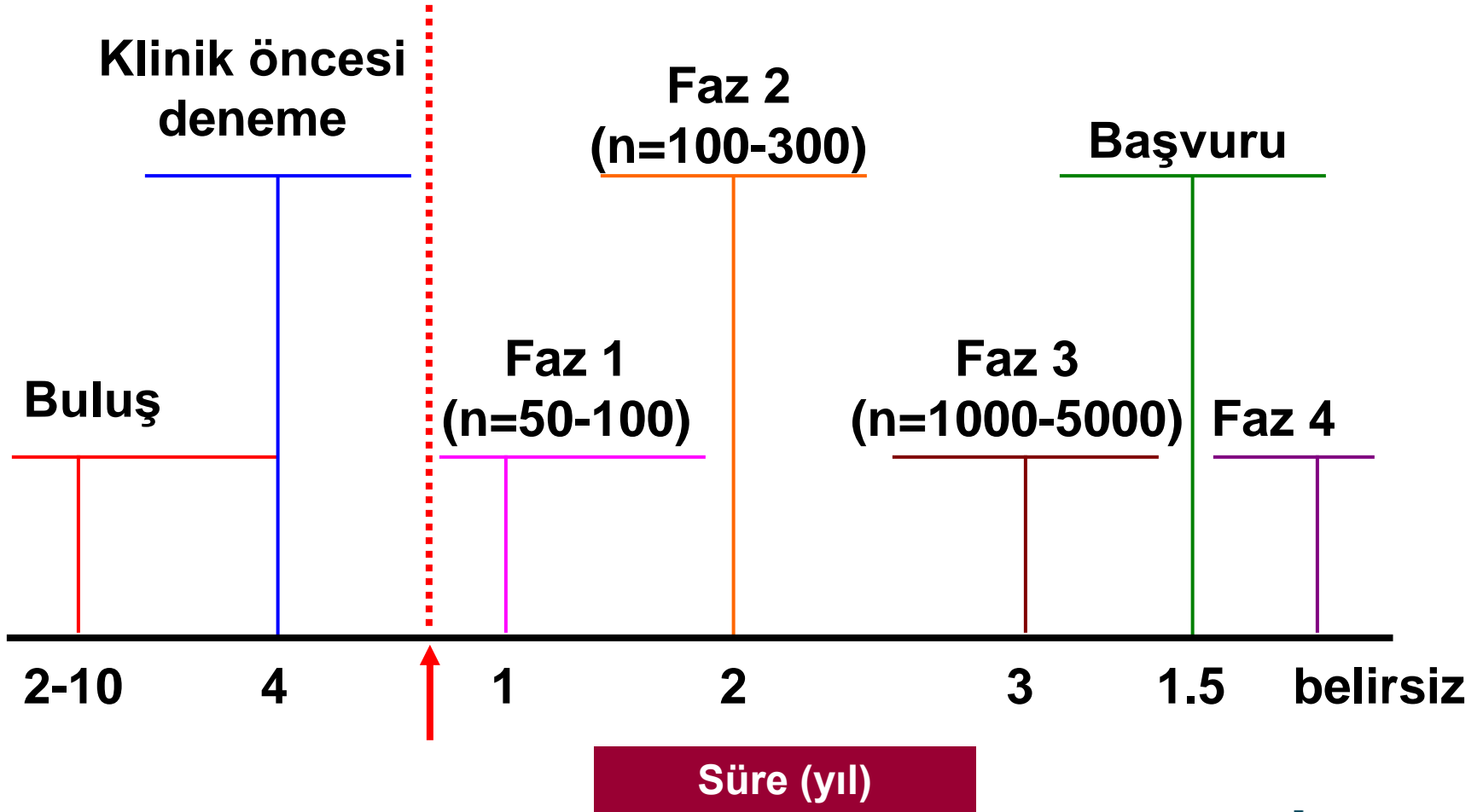
- ❖ Hastalarda ilacın ilk kez denenmesi aşaması
- ❖ Hafif ve orta derecede komplikasyonsuz hastalar tercih edilir
- ❖ İlaç hastaya verilmeden önce yeterli düzeyde farmasötik inceleme yapılması ve ilacın uygun bir dozaj şekline sokulması gerekir
- ❖ 100-300 denekte, plasebo veya etkililiği kanıtlanmış diğer bir ilaç ve/veya girişimle karşılaştırma yapılır

Faz II klinik alışmalar

❖ Amaç:

- Temel amaç: Etkililiğin (terapötik veya profilaktik değerinin olup olmadığının) test edilmesi
- Etkili optimum doz ve doz aralığının belirlenmesi
- Güvenliliğinin, istenmeyen etki profilinin belirlenmesi

İlaç geliştirme süreci



Faz III klinik çalışma

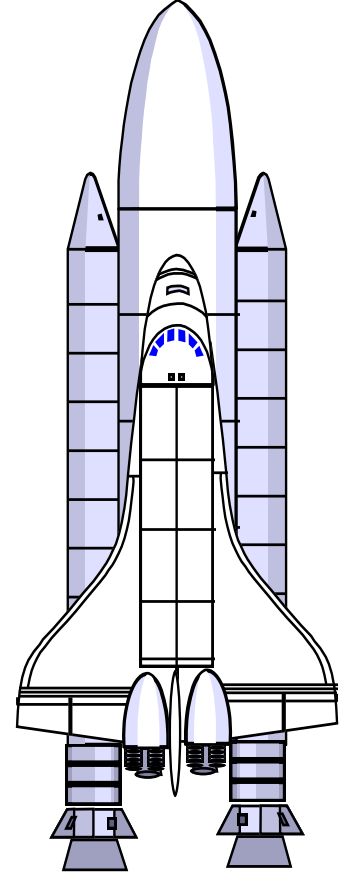
- ❖ Faz II sonuçları olumluysa daha geniş hasta gruplarında doğrulayıcı çalışmalara geçilir.
- ❖ Daha geniş hasta grubunda ve
 - Denek sayısı: Binlerce
 - Değişik şiddette, komplikasyonlu - komplikasyonsuz, değişik ırklar, etnik gruplar, v.b.
- ❖ Aynı protokole göre ve eş zamanlı olarak bir çok merkezde yapılır

Faz III klinik çalışmalar

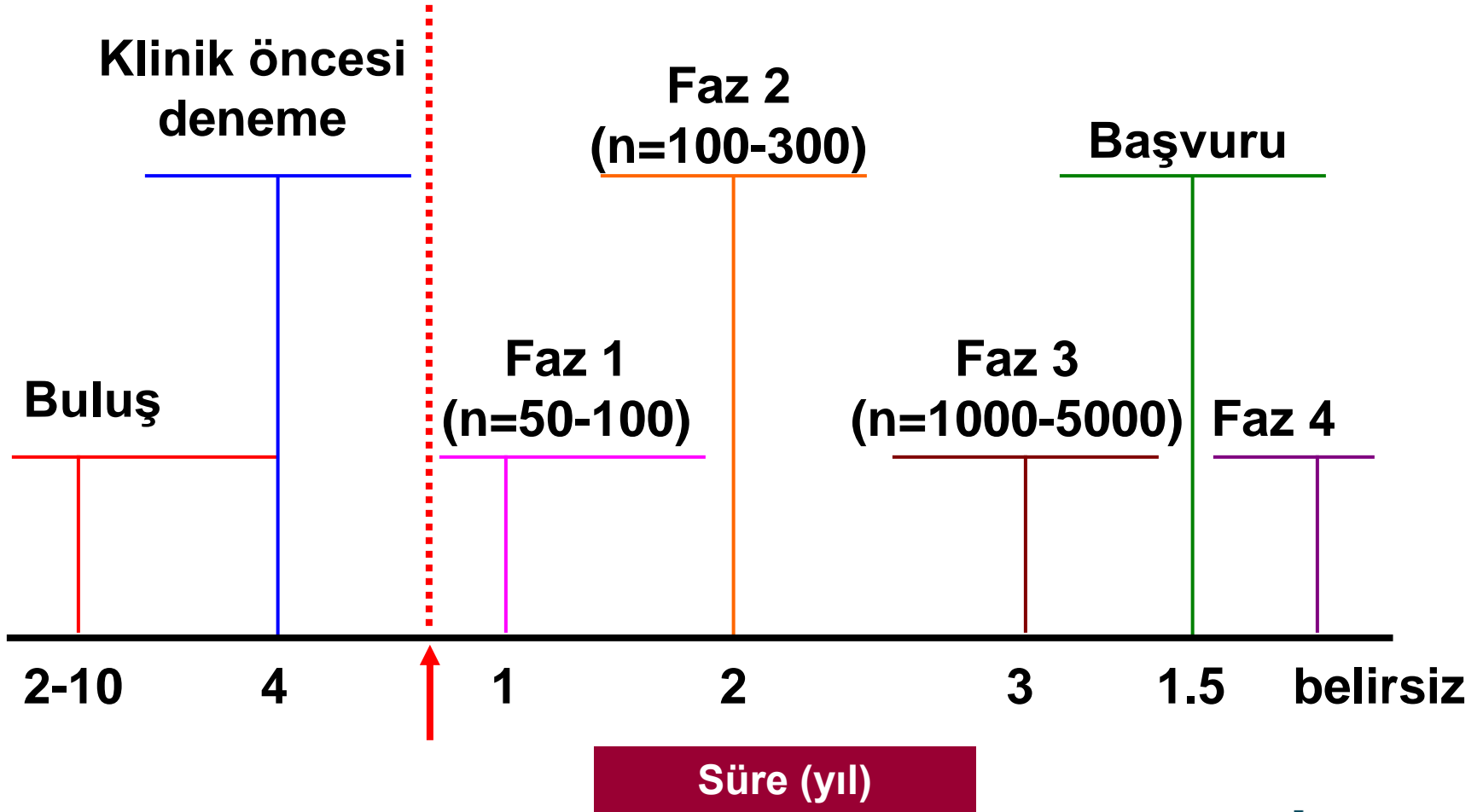
- ❖ Plasebo veya etkililiği kanıtlanmış diğer bir ilaç ve/veya girişimle karşılaştırma
- ❖ Yanlılığı (bias) ortadan kaldırmak için randomizasyon ve maskeleyme (krleme) tercih edilir
- ❖ Amaç:
 - İlacın terapötik etkililiğin
 - İstenmeyen etki profilinin
 - Yarar / zarar oranının daha geniş hasta gruplarında belirlenmesi

Ruhsatlandırma ve ilacın piyasaya çıkması

- ❖ Faz 0-III'den başarıyla geçen kimyasal madde, ilaç olarak klinik kullanıma sunulmaya hak kazanır.
- ❖ Bir ilacın tüm önemli pazarlarda kullanıma sunulması için gerekli yasal işlemler yaklaşık 5 yıl alır.



İlaç geliştirme süreci



Faz IV klinik alışmalar

- ❖ Aşağıdaki amaçlara yönelik ilaç ruhsat alıp piyasaya çıktıktan sonra yapılan pazarlama sonrası alışmalar
 - İlaçların, özellikle seyrek görülen, istenmeyen etkilerinin izlenmesi
 - Bu doğrultuda risk gruplarının saptanması
 - Etkililiğin çok sayıda ve çeşitli hasta gruplarında doğrulanması
 - Aynı alandaki diğer tedavi yöntemleri ile karşılaştırma
 - Maliyet-yarar, maliyet-etkililik karşılaştırması
 - Yeni indikasyonlara ilişkin ip uçlarının elde edilmesi

Gerçek yaşam koşullarında yapılan araştırmalar

- ❖ Pazarlama sonrası gözlemsel / epidemiyolojik araştırmalar (*postmarketing observational studies/surveys*)
- ❖ Farmakovijilans araştırmaları

Bir İlacın Geliştirilme Aşamaları

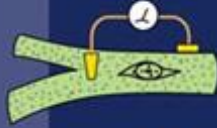


10.000 madde



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

KLİNİK ÇALIŞMA

ONAY



FAZ 4



Genel kullanım
Uzun dönem yarar-risk değerlendirmeleri