



## BİLİMSEL ARAŞTIRMALARDA TASARIM

Dr. Hamdi Akan  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Hematoloji Bilim Dalı  
Klinik Araştırmalar Birimi

# Bir İlacın Geliştirilme Aşamaları



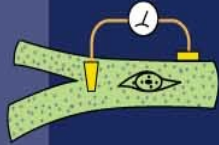
10.000 madde



Doku homejenatı

## Klinik öncesi test

vücut fonksiyonları üzerine etkiler, etki mekanizması, toksisite



Hücreler



İzole organlar



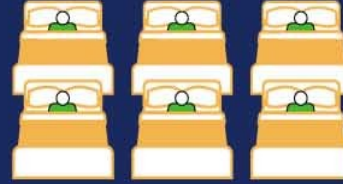
Hayvanlar



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**

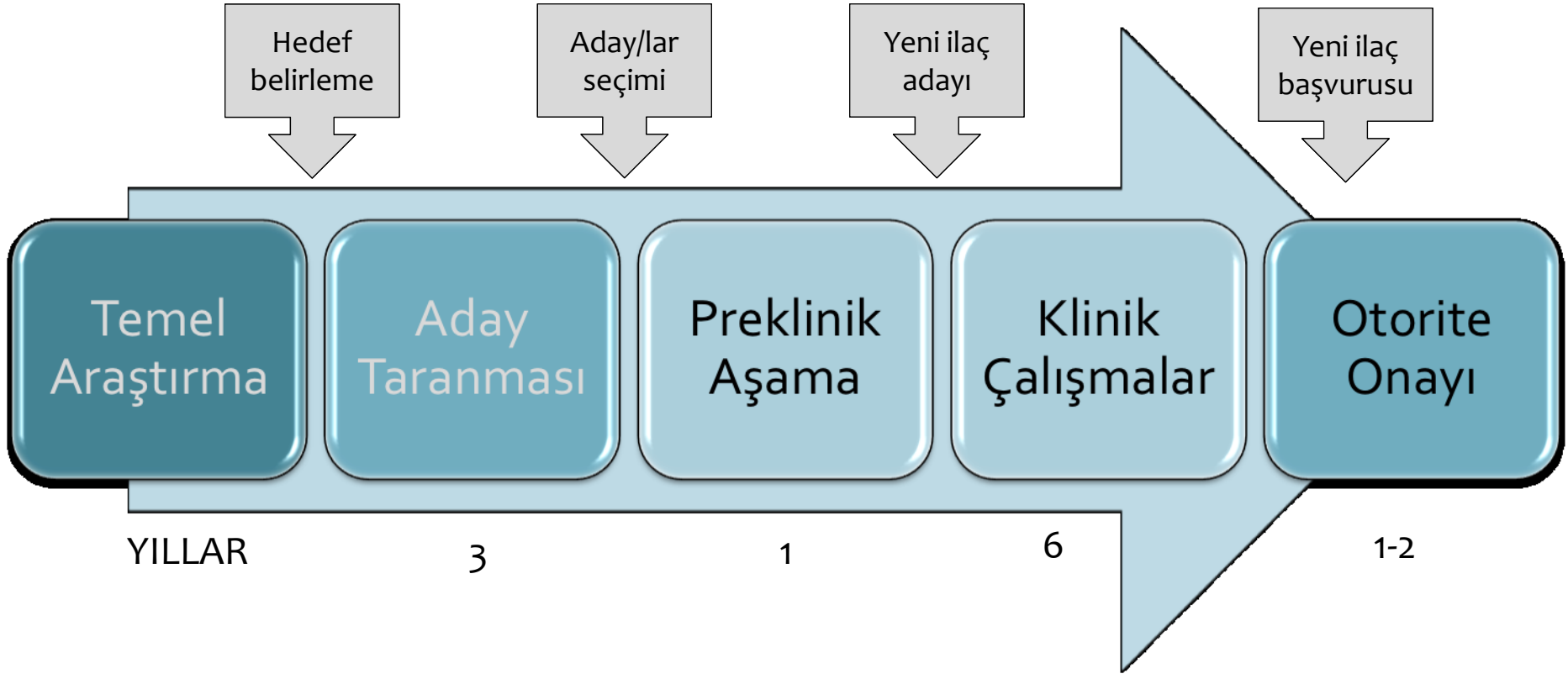


**KLİNİK ÇALIŞMA**

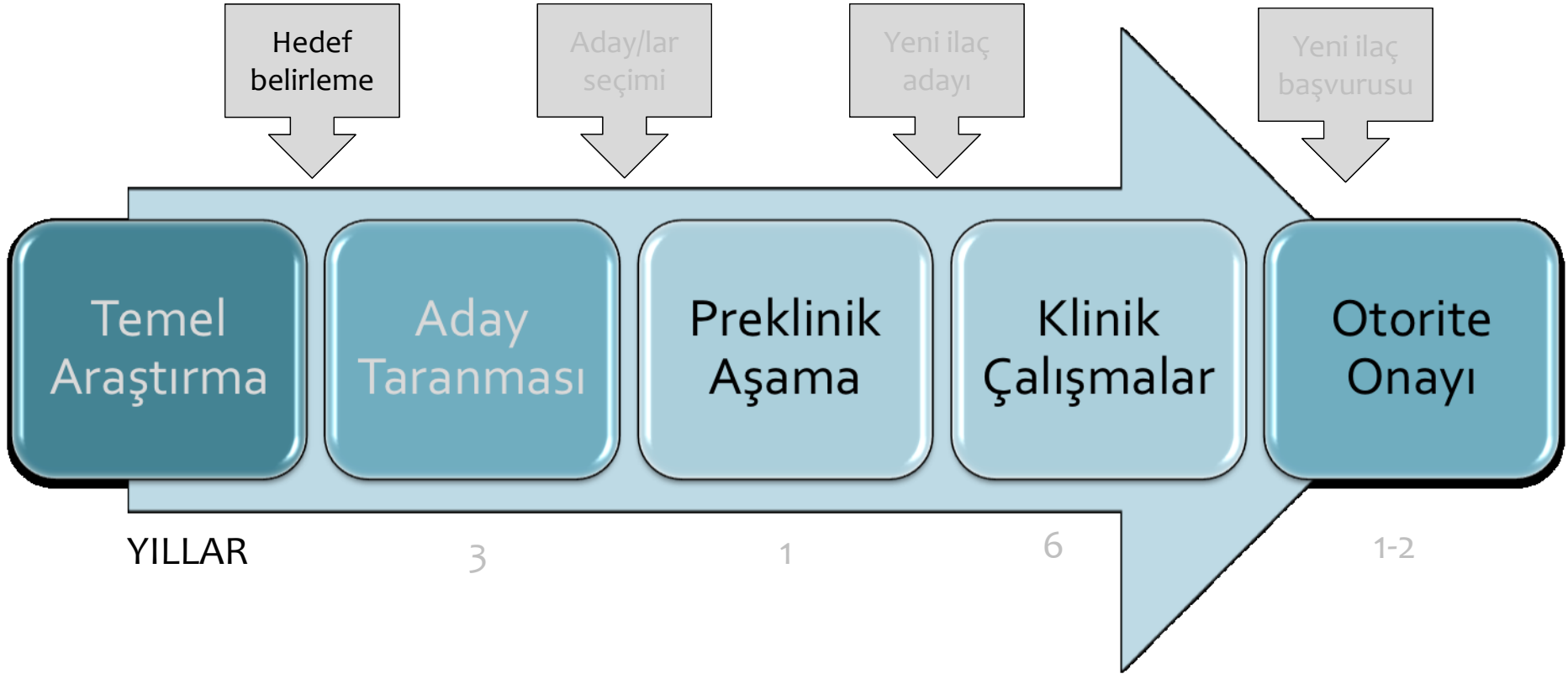
**FAZ 4**



Genel kullanım  
Uzun dönem yarar-risk değerlendirmeleri



**12+ YIL**



## **Hedef özellikleri:**

- 1. Etkili olabilmeli**
- 2. Güvenli olmalı**
- 3. Klinik gereksinimlere yanıt verebilmeli**
- 4. Ekonomik gereksinimlere yanıt verebilmeli**
- 5. İlaçlanabilir olmalı**

İLAÇ: Küçük moleküller  
BİYOLOJİK AJAN: Büyük moleküller

Hedefin belirlenmesi  
Hedefin validasyonu  
Hedefin vurulması  
Ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesi  
Vuruş serilerinin oluşturulması  
Vuruştan – isabete (lead belirlenmesi)  
İsabetli vuruşların optimizasyonu

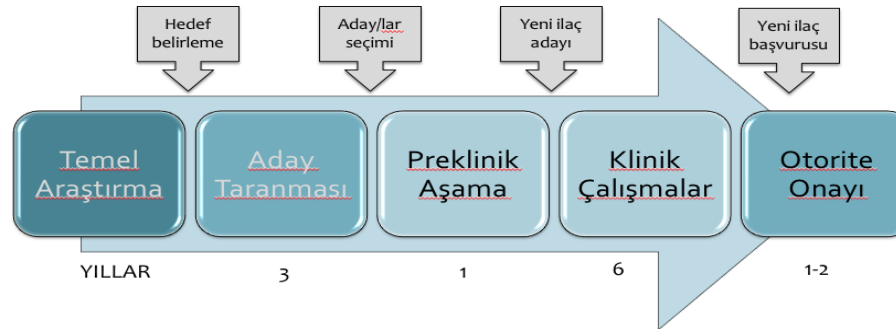
İZOLE HÜCRELER

İZOLE ORGANLAR

HAYVAN DENEYLERİ:

Fare, kobay

Primatlar (Maymun)



**VERİ MADENCİLİĞİ**

**Human-Ab phage library (library size= $10^{11}$ )**

↓ **Screening (49 cell lines)**

**Screened out human-Ab phage  
(500 000–1 000 000)**

↓ **Isolated Ab showing specific reactions on the  
cancer cell membrane (approx. 12 000 clones)**

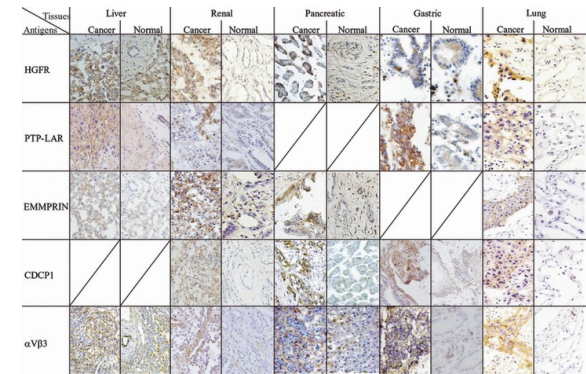
↓ **Sequencing of isolated clones**

↓ **Adjustment for redundancy of above  
clones (approx. 4200 kinds of clones)**

↓ **Characterisation, validation  
and  
Ag identification**

**In total, 488 kinds of mAb against  
29 kinds of TAA were selected**

49 hücre dizini kullanılmış. Monoklonal Antikor havuzu için 500.000-1.000.000 arası MoAb bakılmış. 12.000 klon sekansı yapılmış. Kanser hücresi yüzeyinde reaksiyon yapan 4.216 MoAb elde edilmiş. Son aşamada 488 MoAb uygun bulunmuş



Cancer Sci. 2011 Jan;102(1):175-81. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01739.x. Epub 2010 Oct 12.

**Selection and analysis of anti-cancer antibodies for cancer therapy obtained from antibody phage library.**

Kurosawa G<sup>1</sup>, Sumitomo M, Ukai Y, Subere J, Muramatsu C, Eguchi K, Tanaka-Hashiba M, Sugiura M, Ando M, Sato N, Morita M, Inaba K, Morigaki S, Takasaki A, Akahori Y, Miyakawa S, Uyama I, Maeda K, Shiroki R, Hoshinaga K, Mizoguchi Y, Hattori Y, Sugioka A, Sugiura M, Kurosawa Y.

# KLİNİK İLAÇ ÇALIŞMALARI

## FAZ IV

**Ruhsat sonrası çalışmalar**

**İlacın gerçek yaşamdaki performansı**

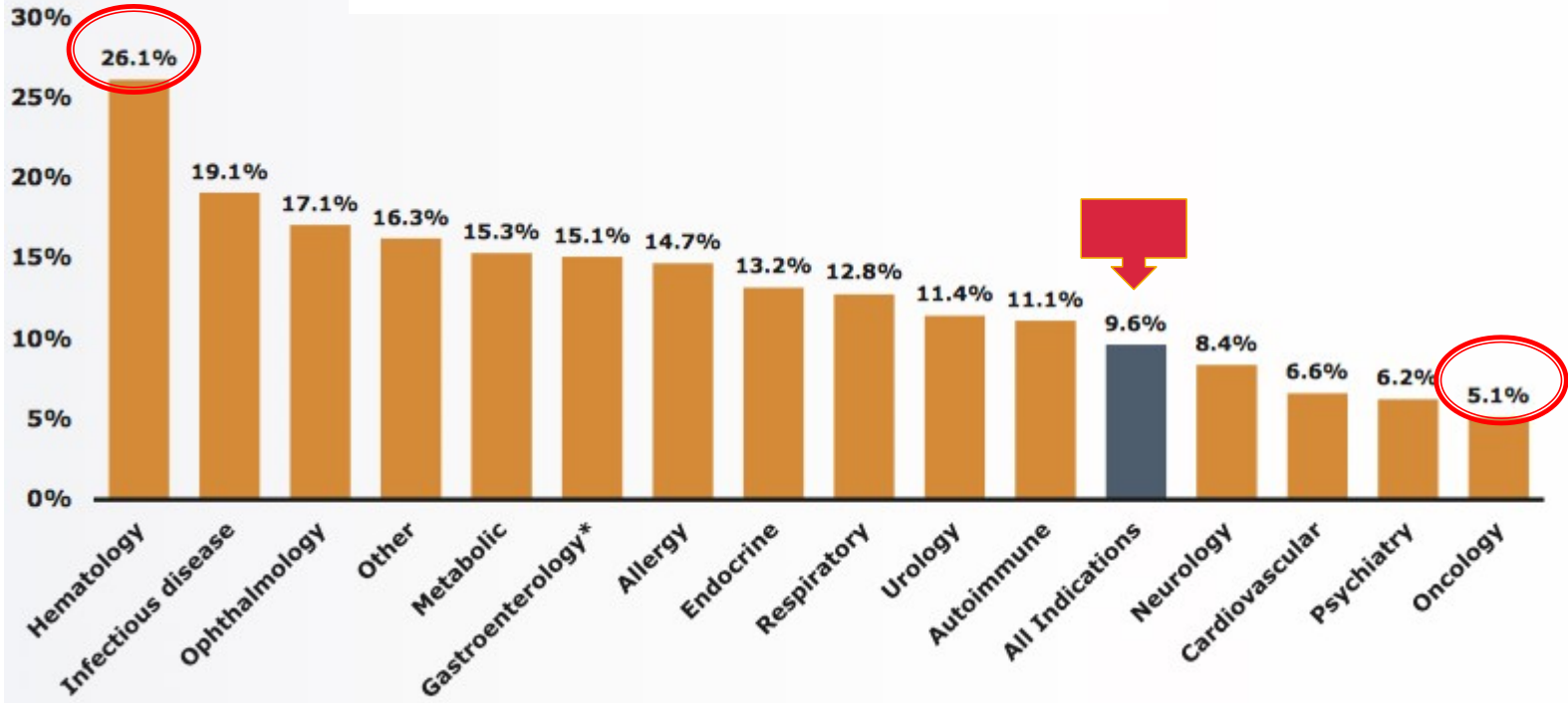
**Seyrek yan etkilerin gösterilmesi**

**Özel popülasyonlardaki etkinliğin ortaya çıkması**

**Uzun süre sonra ortaya çıkan yan etkilerin gözlenmesi**



## Faz I'den onaya kadar ulaşma olasılığı



# NİYE BAZI ÇALIŞMALAR DAHA DEĞERLİ?

- Toplumunu iyi temsil ediyor
- Yan tutma (bias) önlenmiş
- İstatistik açıdan güçlü

# TASARIMIN PARÇALARI

## A. TEDAVİ PLANLAMASI

## B. TARAF TUTMAYI ÖNLEME

- Körleme-Maskeleme
- Kontrol gruplarının seçimi
- Randomizasyon

# KLİNİK ÇALIŞMA TASARIMININ PARÇALARI

## A. TEDAVİ PLANLAMASI

## B. TARAF TUTMAYI ÖNLEME

- Körleme-Maskeleme
- Kontrol gruplarının seçimi
- Randomizasyon

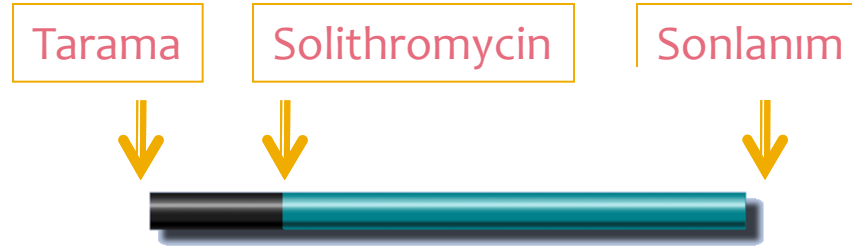
# Tedavi planlaması

KOAH'ta bakteriyel pnömonide antibiyotik kullanımı

# Tedavi planlaması

- Tek kollu çalışma
- Paralel çalışma
- Withdrawal (geriçekme) çalışma
- Çapraz (crossover) çalışma
- Faktöriyel çalışma
- Sağkalım çalışması

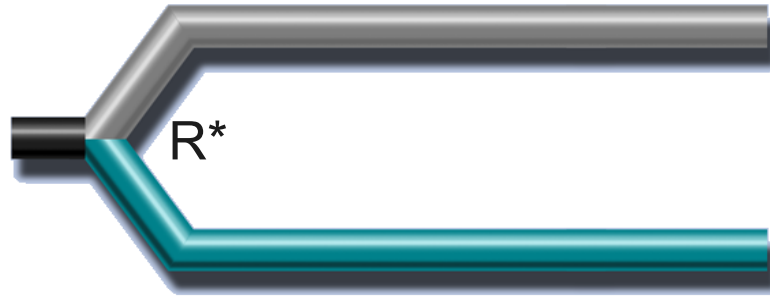
# Tek kollu çalışma



- Toplam 312 KOAH + bakteriyel pnömoni hastasına Solithromycin verilmiş. %71.7 etkili bulunmuş ( $p < 0.05$ ).

# Paralel çalışma

Solithromycin (5 gün) + placebo (2 gün)



Moxifloxacin (7 gün)

Toplam 860 KOAH + bakteriyel pnömoni hastası 1:1 randomize edilerek bir kola Solithromycin + Plasebo, diğer kola ise Moksifloxacin verilmiş. (%78.2 vs %77.9)

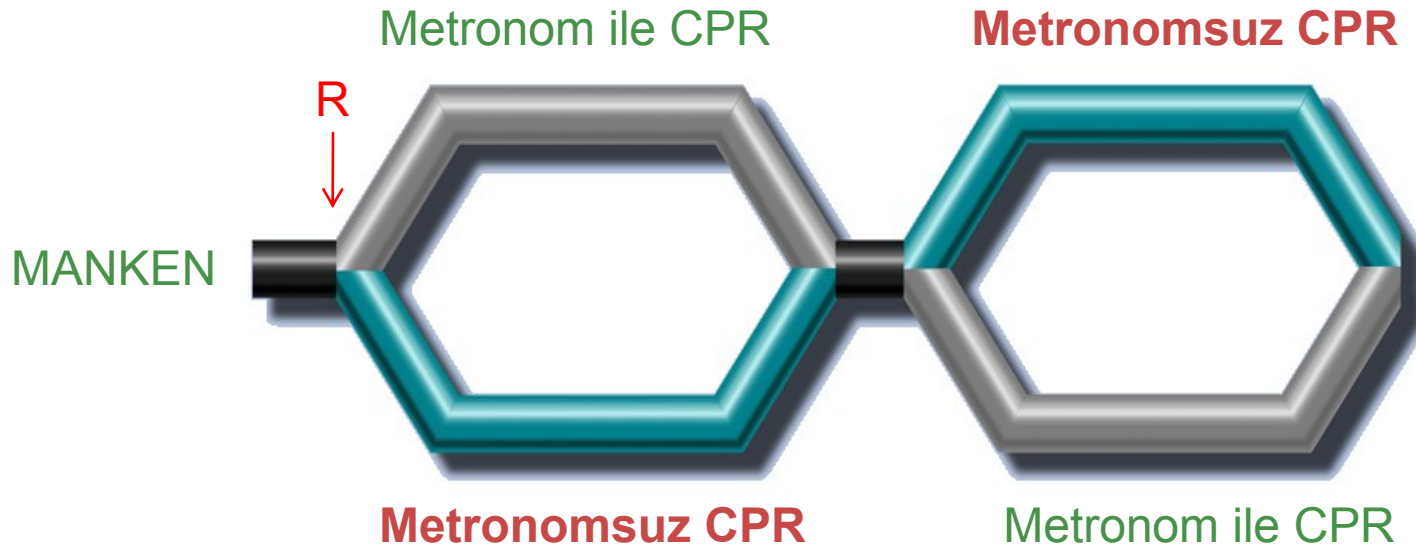
[Lancet Infect Dis. 2016 Apr;16\(4\):421-30. doi: 10.1016/S1473-3099\(16\)00017-7. Epub 2016 Feb 5.](#)

**Efficacy and safety of oral solithromycin versus oral moxifloxacin for treatment of community-acquired bacterial pneumonia: a global, double-blind, multicentre, randomised, active-controlled, non-inferiority trial (SOLITAIRE-ORAL).**

[Barrera CM<sup>1</sup>](#), [Mykietiuk A<sup>2</sup>](#), [Metev H<sup>3</sup>](#), [Nitu MF<sup>4</sup>](#), [Karimjee N<sup>5</sup>](#), [Doreski PA<sup>6</sup>](#), [Mitha I<sup>7</sup>](#), [Tanaseanu CM<sup>8</sup>](#), [Molina JM<sup>9</sup>](#), [Antonovsky Y<sup>10</sup>](#), [Van Rensburg DJ<sup>11</sup>](#), [Rowe BH<sup>12</sup>](#), [Flores-Figueroa J<sup>13</sup>](#), [Rewerska B<sup>14</sup>](#), [Clark K<sup>15</sup>](#), [Keedy K<sup>15</sup>](#), [Sheets A<sup>15</sup>](#), [Scott D<sup>15</sup>](#), [Horwith G<sup>15</sup>](#), [Das AF<sup>16</sup>](#), [Jamieson B<sup>15</sup>](#), [Fernandes P<sup>15</sup>](#), [Oldach D<sup>17</sup>](#); SOLITAIRE-ORAL Pneumonia Team.



# Çapraz (crossover) çalışma



Uzun süren hastalıklar için geçerli. Gönüllüler tedavilerin ikisini de belirli bir ara ile alır ve kendi kendilerinin kontrolü olurlar  
Akut hastalıklarda güç. Uzun ve kalıcı etkili ilaçlarda yapma (carry-over effect)

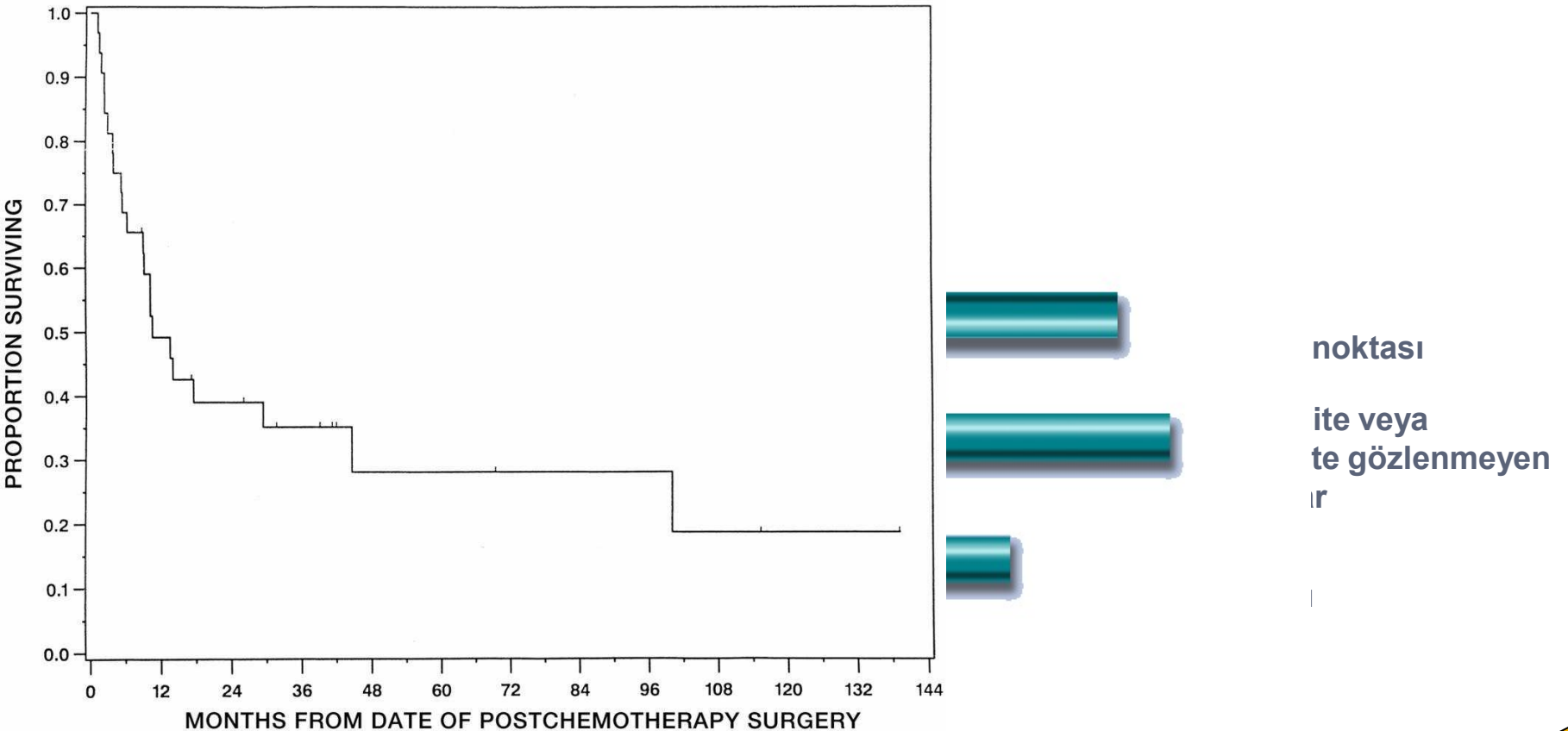
Pediatrics. 2015 Nov;136(5):905-11. doi: 10.1542/peds.2015-1858. Epub 2015 Oct 12.

**Use of a Metronome in Cardiopulmonary Resuscitation: A Simulation Study.**

Zimmerman E<sup>1</sup>, Cohen N<sup>2</sup>, Maniaci V<sup>2</sup>, Pena B<sup>2</sup>, Lozano JM<sup>3</sup>, Linares M<sup>2</sup>.

# Sağkalım çalışmaları

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



- Diğer Tasarımlar:
  - Faktöryel çalışma
  - Withdrawal (geriçekme) çalışması
  - N-1 çalışma
  - Add-on çalışma
  - Yeni tasarımlar:
    - Adaptif tasarımlar
      - Basket çalışmalar
      - Teleskopik çalışmalar
      - Dikişsiz Faz çalışmaları

# KLİNİK ÇALIŞMA TASARIMININ PARÇALARI

## A. TEDAVİ PLANLAMASI

## B. TARAF TUTMAYI ÖNLEME

- Körleme-Maskeleme
- Kontrol gruplarının seçimi
- Randomizasyon

# KÖR ya da MASKELENMİŞ ÇALIŞMA NEDİR?

Kör ya da maskelenmiş çalışma, çalışmaya katılan gönüllülerin:

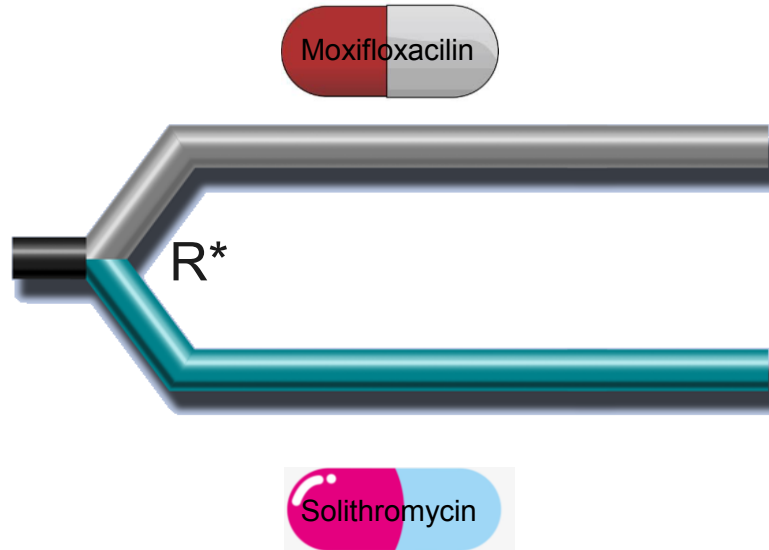
- A. çalışma ilacı alıp almadıklarını
- B. kontrol grubunda olup olmadıklarını bilmedikleri çalışmadır.

# KÖRLEME

- Açık çalışma (open label)
- Tek kör (Single-blind)
- Çift kör (Double-blind)
- Çift maskeli (Double-dummy)
- 3. kişi körlemesi (Third party-blind)

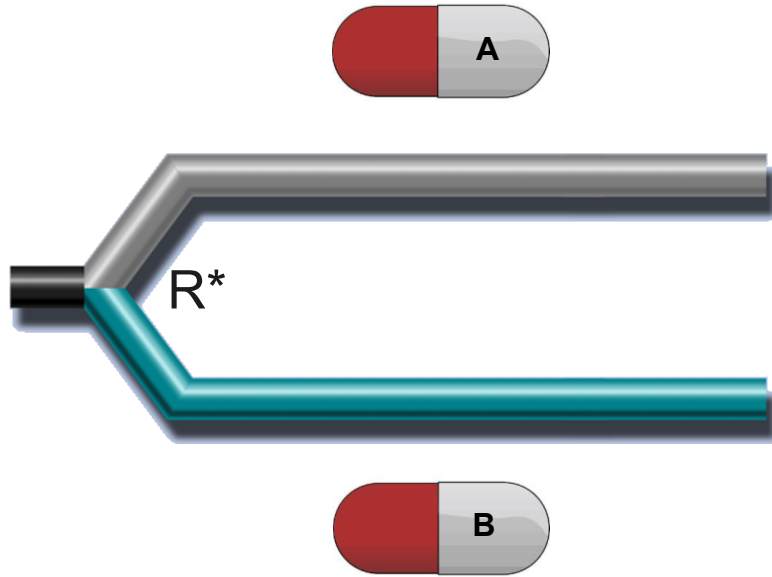
# AÇIK ÇALIŞMA

- Çalışmada kullanılan ilaçlar gönüllü, araştırmacı ve değerlendiren tarafından bilinir.



# TEK KÖR ÇALIŞMA

- Genellikle hasta ilaçları bilmez.





# ÇİFT KÖR ÇALIŞMA NEDİR? (Double-blind)

- Çift kör çalışma hem gönüllünün hem de çalışmacıların hangi hastanın tedavi grubunda, hangi hastanın kontrol grubunda olup olmadığını bilmedikleri çalışmadır.

Lancet Infect Dis. 2016 Apr;16(4):421-30. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00017-7. Epub 2016 Feb 5.

**Efficacy and safety of oral solithromycin versus oral moxifloxacin for treatment of community-acquired bacterial pneumonia: a global, double-blind, multicentre, randomised, active-controlled, non-inferiority trial (SOLITAIRE-ORAL).**

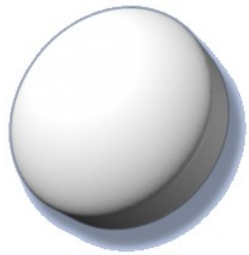
Barrera CM<sup>1</sup>, Mykietiuk A<sup>2</sup>, Metev H<sup>3</sup>, Nitu MF<sup>4</sup>, Karimjee N<sup>5</sup>, Doreski PA<sup>6</sup>, Mitha I<sup>7</sup>, Tanaseanu CM<sup>8</sup>, Molina JM<sup>9</sup>, Antonovsky Y<sup>10</sup>, Van Rensburg DJ<sup>11</sup>, Rowe BH<sup>12</sup>, Flores-Figueroa J<sup>13</sup>, Rewerska B<sup>14</sup>, Clark K<sup>15</sup>, Keedy K<sup>15</sup>, Sheets A<sup>15</sup>, Scott D<sup>15</sup>, Horwith G<sup>15</sup>, Das AF<sup>16</sup>, Jamieson B<sup>15</sup>, Fernandes P<sup>15</sup>, Oldach D<sup>17</sup>; SOLITAIRE-ORAL Pneumonia Team.

Çalışma ilacı

Karşılaştırma  
ilacı

# ÇİFT MASKELİ (Double-dummy)

- İntervenöz olarak kullanılan bir ilacın tablet formu çıktı. Kullanması daha kolay ve ucuz. Nasıl körleyelim?



Çalışma ilacı



Karşılaştırma ilacı plasebosu



Çalışma ilacı plasebosu



Karşılaştırma ilacı

# ÜÇLÜ KÖR ÇALIŞMA

Araştırmacı, hasta ve verileri değerlendiren ilaçları bilmez

# KLİNİK ÇALIŞMA TASARIMININ PARÇALARI

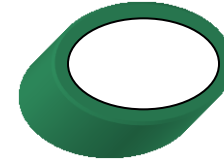
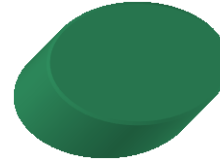
- Tedavi planlaması
- Körleme
- Kontrol
- Tedavi kollarına ayırma yöntemleri

# KONTROL GRUBU NEDİR?

- Kontrol grubu yeni gözlemlerin değerlendirildiği/karşılaştırıldığı standarttır.
- Çoğu klinik çalışmada hastaların bir grubu araştırma ilaçını ya da tedavisini alırken, kontrol grubu o hastalık için standart tedaviyi ya da plasebo alır.

# Klinik çalıřmalarda kontrol

- Plasebo



- Tedavisiz kontrol



- Doz karşılaştırması



[Lancet Infect Dis. 2016 Apr;16\(4\):421-30. doi: 10.1016/S1473-3099\(16\)00017-7. Epub 2016 Feb 5.](#)

**Efficacy and safety of oral solithromycin versus oral moxifloxacin for treatment of community-acquired bacterial pneumonia: a global, double-blind, multicentre, randomised, active-controlled, non-inferiority trial (SOLITAIRE-ORAL).**

[Barrera CM<sup>1</sup>](#), [Mykietiuk A<sup>2</sup>](#), [Metev H<sup>3</sup>](#), [Nitu MF<sup>4</sup>](#), [Karimjee N<sup>5</sup>](#), [Doreski PA<sup>6</sup>](#), [Mitha I<sup>7</sup>](#), [Tanaseanu CM<sup>8</sup>](#), [Molina JM<sup>9</sup>](#), [Antonovsky Y<sup>10</sup>](#), [Van Rensburg DJ<sup>11</sup>](#), [Rowe BH<sup>12</sup>](#), [Flores-Figueroa J<sup>13</sup>](#), [Rewerska B<sup>14</sup>](#), [Clark K<sup>15</sup>](#), [Keedy K<sup>15</sup>](#), [Sheets A<sup>15</sup>](#), [Scott D<sup>15</sup>](#), [Horwith G<sup>15</sup>](#), [Das AF<sup>16</sup>](#), [Jamieson B<sup>15</sup>](#), [Fernandes P<sup>15</sup>](#), [Oldach D<sup>17</sup>](#); SOLITAIRE-ORAL Pneumonia Team.

- Tarihi kontrol



# PLASEBO NEDİR?

- PLASEBO tedavi edici etkisi olmayan, inaktif hap, sıvı veya tozdur.
- Klinik araştırmalarda deneysel tedaviler genellikle plasebo ile karşılaştırılır. 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

- İki plasebo haptı bir haptan daha etkili
- Plasebonun rengi önemli, pembe haplar maviden daha etkili (konsantrasyonu toplamada)
- Plasebonun şekli önemli (Kapsüller haplardan daha etkili –sedatif olarak)
- Plasebonun uygulama şekli önemli (injeksiyon haptan daha etkili)
- Pahalı plasebo daha etkili
- Bir pacemaker takmak ama çalıştırmamak kalbe iyi geliyor.
- Doktorun olumlu görüş vermesi etkiyi arttırmakta
- Hastaya plasebo alacağını neşeli bir şekilde söylemek etkiyi arttırıyor.

*Duke University (2008, March 5). You Get What You Pay For? Costly Placebo Works Better Than Cheap One*

5 March 2008

### **Expensive Placebo Works Better Than Cheap One**

by Kate Melville

A 10-cent pill doesn't kill pain as well as a \$2.50 pill, even when they are identical placebos, according to a new study from Duke University.

The researchers used a standard protocol for administering light electric





## A randomized controlled safety/efficacy trial of therapeutic vaccination in HIV-infected individuals who initiated antiretroviral therapy early in infection.

Sneller MC<sup>1</sup>, Justement JS<sup>1</sup>, Gittens KR<sup>2</sup>, Petrone ME<sup>1</sup>, Clarridge KE<sup>1</sup>, Proschan MA<sup>3</sup>, Kwan R<sup>2</sup>, Shi V<sup>1</sup>, Blazkova J<sup>1</sup>, Refsland EW<sup>1</sup>, Morris DE<sup>4</sup>, Cohen KW<sup>4</sup>, McElrath MJ<sup>4,5</sup>, Xu R<sup>6</sup>, Egan MA<sup>6</sup>, Eldridge JH<sup>6</sup>, Benko E<sup>7</sup>, Kovacs C<sup>7,8</sup>, Moir S<sup>1</sup>, Chun TW<sup>9</sup>, Fauci AS<sup>1</sup>.

### Author information

#### Abstract

Despite substantial clinical benefits, complete eradication of HIV has not been possible using antiretroviral therapy (ART) alone. Strategies that can either eliminate persistent viral reservoirs or boost host immunity to prevent rebound of virus from these reservoirs after discontinuation of ART are needed; one possibility is therapeutic vaccination. We report the results of a randomized, placebo-controlled trial of a therapeutic vaccine regimen in patients in whom ART was initiated during the early stage of HIV infection and whose immune system was anticipated to be relatively intact. The objectives of our study were to determine whether the vaccine was safe and could induce an immune response that would maintain suppression of plasma viremia after discontinuation of ART. Vaccinations were well tolerated with no serious adverse events but produced only modest augmentation of existing HIV-specific CD4<sup>+</sup> T cell responses, with little augmentation of CD8<sup>+</sup> T cell responses. Compared with placebo, the vaccination regimen had no significant effect on the kinetics or magnitude of viral rebound after interruption of ART and no impact on the size of the HIV reservoir in the CD4<sup>+</sup> T cell compartment. Notably, 26% of subjects in the placebo arm exhibited sustained suppression of viremia (<400 copies/ml) after treatment interruption, a rate of spontaneous suppression higher than previously reported. Our findings regarding the degree and kinetics of plasma viral rebound after ART interruption have potentially important implications for the design of future trials testing interventions aimed at achieving ART-free control of HIV infection.

# KLİNİK ÇALIŞMA TASARIMININ PARÇALARI

- Tedavi planlaması
- Körleme
- Kontrol
- Tedavi kollarına ayırma yöntemleri

## RANDOMİZASYON

## STREPTOMYCIN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS

## A MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION

The following gives the short-term results of a controlled investigation into the effects of streptomycin on one type of pulmonary tuberculosis. The inquiry was planned and directed by the Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee, composed of the following members: Dr. Geoffrey Marshall (chairman), Professor J. W. S. Blacklock, Professor C. Cameron, Professor N. B. Capon, Dr. R. Cruickshank, Professor J. H. Gaddum, Dr. F. R. G. Heaf, Professor A. Bradford Hill, Dr. L. E. Houghton, Dr. J. Clifford Hoyle, Professor H. Raistrick, Dr. J. G. Scadding, Professor W. H. Tytler, Professor G. S. Wilson, and Dr. P. D'Arcy Hart (secretary). The centres at which the work was carried out and the specialists in charge of patients and pathological work were as follows:

*Brompton Hospital, London.*—Clinician: Dr. J. W. Crofton, Streptomycin Registrar (working under the direction of the honorary staff of Brompton Hospital); Pathologists: Dr. J. W. Clegg, Dr. D. A. Mitchison.  
*Colindale Hospital (L.C.C.), London.*—Clinicians: Dr. J. V. Hurlford, Dr. B. J. Douglas Smith, Dr. W. E. Snell; Pathologists (Central Public Health Laboratory): Dr. G. B. Forbes, Dr. H. D. Holt.  
*Harefield Hospital (M.C.C.), Harefield, Middlesex.*—Clinicians: Dr. R. H. Brent, Dr. L. E. Houghton; Pathologist: Dr. E. Nassau.

*Bangour Hospital, Bangour, West Lothian.*—Clinician: Dr. I. D. Ross; Pathologist: Dr. Inaeb's Purdie.  
*Killingbeck Hospital and Sanatorium, Leeds.*—Clinicians: Dr. W. Sinton Gilmore, Dr. A. M. Keevie; Pathologist: Professor J. W. McLeod.  
*Northern Hospital (L.C.C.), Wincoburn Hill, London.*—Clinicians: Dr. F. A. Nash, Dr. R. Shoulman; Pathologists: Dr. J. M. Alton, Dr. A. Mohan.  
*Sally Hospital, Sally, Glam.*—Clinicians: Dr. D. M. E. Thomas, Dr. L. R. West; Pathologist: Professor W. H. Tytler.

The clinicians of the centres met periodically as a working subcommittee under the chairmanship of Dr. Geoffrey Marshall; so also did the pathologists under the chairmanship of Dr. R. Cruickshank. Dr. Marc Daniels, of the Council's scientific staff, was responsible for the clinical co-ordination of the trials, and he also prepared the report for the Committee, with assistance from Dr. D. A. Mitchison on the analysis of laboratory results. For the purpose of final analysis the radiological findings were assessed by a panel composed of Dr. L. G. Blair, Dr. Peter Kerley, and Dr. Geoffrey S. Todd.

- Yayınlanan ilk randomize çalışma 1948'de *BMJ*'de
- Tüberküloz olgularında streptomisin kullanımı ile ilgili
- Randomizasyonun amacı bilimsel değil, eldeki streptomisin'in çok az olması

# Randomizasyon gerekmeyen çalışmalar

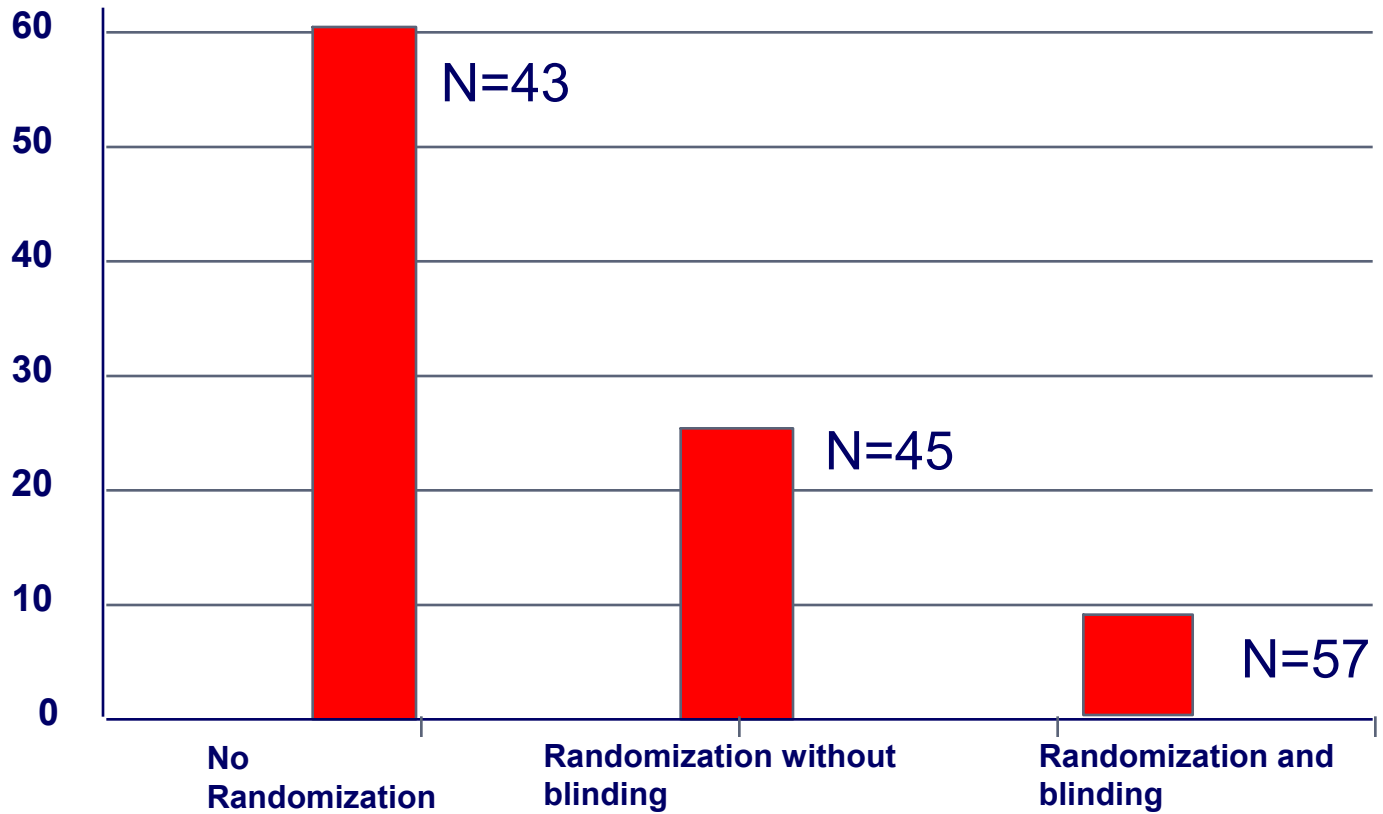
- Yeni ve denenmemiř tedaviler
- Standart tedavinin nispeten etkisiz olduğu erken faz alışmaları
- Gerçekten dramatik yanıt beklenen tedaviler

# KARŞILAŞTIRMALI OLMAYAN ÇALIŞMALAR NE ZAMAN DEĞERLİ?

- Bütün hastalar o hastalıktan ölürken, yeni tedavi sonrası bir kısım hastanın sağ kalması
- Hastaların çoğu o hastalıktan ölürken, yeni tedavi sonrası hastaların hepsinin sağ kalması

# AKUT MITEDAVİSİ

Number of studies that show a significant difference between mortality rates



# RKÇ'ın SORUNLARI

Yılda 40.000 RKÇ

1. Çok pahalı ve zor
2. Sonuçlar çok genel (bireysel düzeyde?)
3. Sonuçlar çok dar alanda (çok seçilmiş hasta grupları-gerçek hayat?)
4. Pratiğe yansımaları uzun sürüyor

# ÇÖZÜM

**RANDOMİZE KLİNİK ÇALIŞMALAR**

+

**BÜYÜK VERİ (Big Data)**

Ucuz, çok sayıda hasta var

Randomizasyon yok – çok fazla etkileyen faktör var





**Teşekkür ederim!**