



Klinik Araştırma Tasarımı ve İlaç Geliştirme Aşamaları

Prof Dr Ayşe Gelal
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Ab Dalı
Klinik Farmakoloji Bilim Dalı
4 Haziran 2018, Adana

Sunum hedefleri

- ✓ Klinik araştırma tasarımının temel öğeleri
taraf tutmanın önlenmesi
- ✓ Klinik ilaç araştırmalarında faz çalışmaları
faz 0, faz I, faz II, faz III, faz IV çalışmalar

Araştırma, klinik araştırma mıdır???

Gönüllü insanlara sağlık ile ilgili bir girişim yapılarak, bu girişimin sağlık üzerine etkilerinin araştırıldığı, prospektif araştırmalardır

Gönüllü insanlar üzerinde

Prospektif

Girişim/ler

Girişimin sağlık üzerine etkisi
araştırılıyor



**KLİNİK
ARAŞTIRMADIR**

girişimsel/müdahaleli araştırma

(interventional trial)

Klinik Araştırmalar Etik
Kurul **ONAYI**
Sağlık Bakanlığı **İZNİ**

Girişim / Müdahale

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

**Bir klinik araştırmanın bilimsel yönden
değer taşıması, ancak**

iyi bir araştırma tasarımı

ile mümkündür.

Klinik araştırmaların tasarımında temel öğeler



**TARAF TUTMANIN (BIAS)
ÖNLENMESİ**

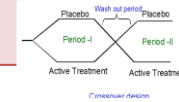
Klinik araştırmaların tasarımında temel öğeler



**DAHİL ETME/
HARIÇ TUTMA**



RANDOMİZASYON



TEDAVİ SIRASI



MASKELEME



KONTROL GRUBU

Klinik araştırmalar



Dahil edilme/hariç tutulma kriterleri



Kontrol grubu



Çalışma grubu

Dahil edilme/hariç tutulma kriterleri: Yaş, cinsiyet, ırk, hastalığın tipi/derecesi, tedavi öyküsü, diğer tıbbi durumların varlığı/yokluğu,....

Amaç:

- klinikte kullanılması planlanan hedef hastalığı olanlara benzer özellikteki gönüllülerin çalışmaya alınması,
- güvenilir ve tekrar edilebilir sonuçların elde edilmesi,
- gönüllülerin zarar görme olasılığının minimuma indirilmesi.

Dahil edilme kriterleri:

- 1- Kadın cinsiyet
- 2- >18 yaş

Hariç tutulma kriterleri:

siyet



Dahil edilme kriterleri:

1- Kadın cinsiyet

Hariç tutulma kriterleri:

1- Gebelik

2- Emzirme

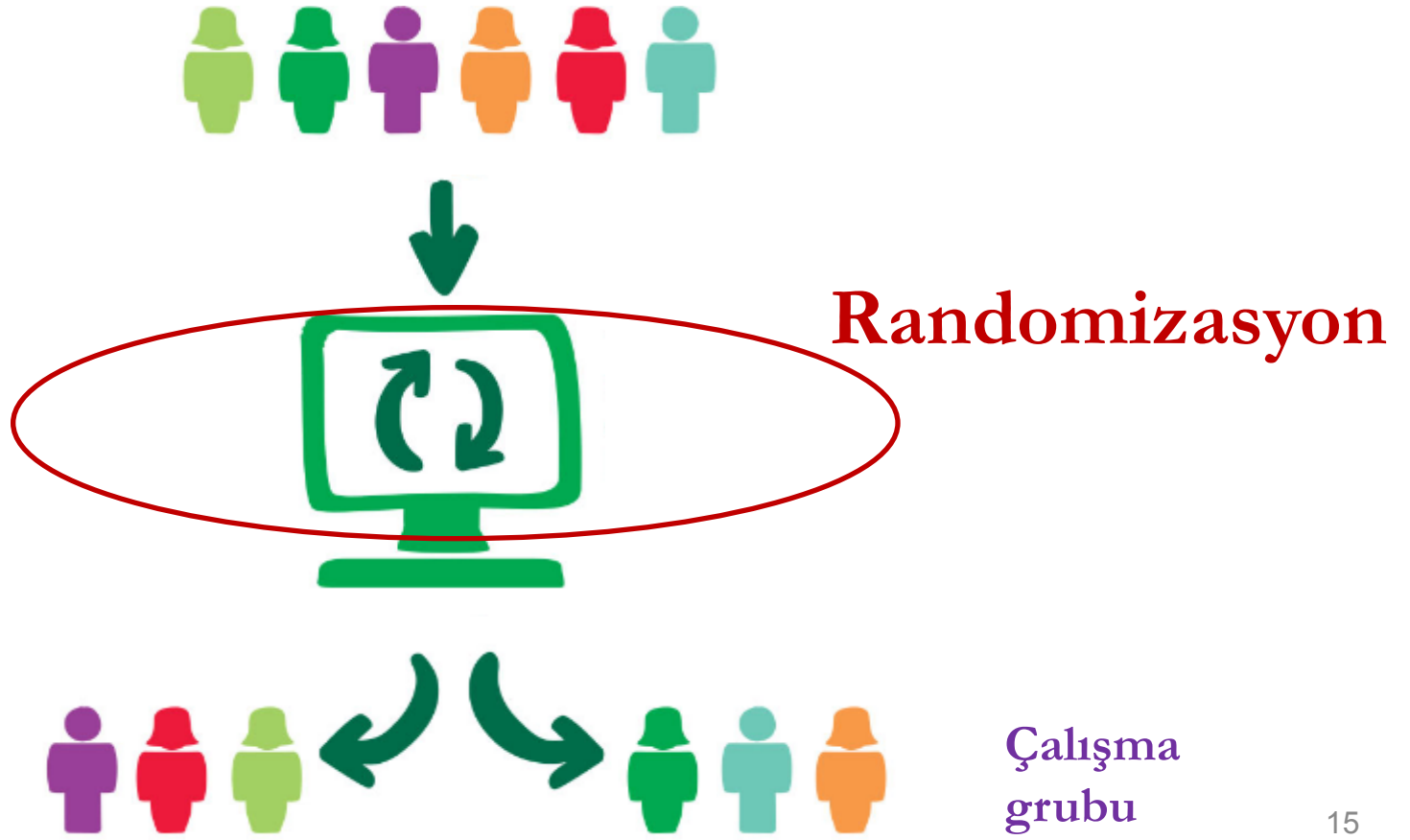
**3- Oral kontraseptif
kullanıyor olması**

.....

**Çalışmaya alınma kriterlerine uyduğu
halde çalışmaya alınamayacak hastaları
belirlemelidir**

The CONSORT guidelines and the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (<http://www.ICMJE.org>) require that all eligibility criteria should be reported

Klinik araştırmalar



Neden randomizasyon???

- Taraf tutmayı (biası) engeller,
- Olası karıştırıcı faktörler (confounding factors) gruplara eşit şansta dağılır

Gruplar arası dağılımda **homojenizasyon**

Böylece çalışmanın sonunda ortaya çıkmış olan farklı sonucun yeni tedavinin etkisine bağlı olduğu söylenebilir

Çalışmada hastaların hastaneye başvurduğu tarihe göre randomizasyon yapılacaktır.

Tek günlerde başvuran hastalara standart tedavi, çift günlerde başvuran hastalara da çalışma ilacı verilecektir.



Randomizasyon (Rastgelleme)



Basit randomizasyon

1. Yazı-tura, zar
2. Kart ile randomizasyon
3. Randomizasyon listeleri
4. Telefon ile randomizasyon
5.

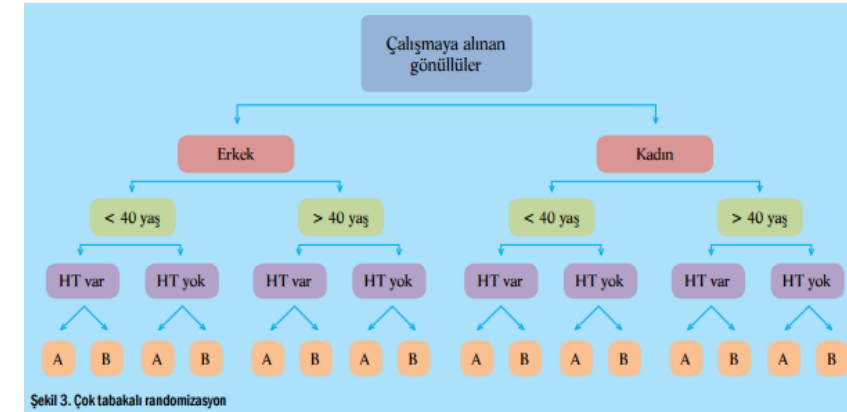
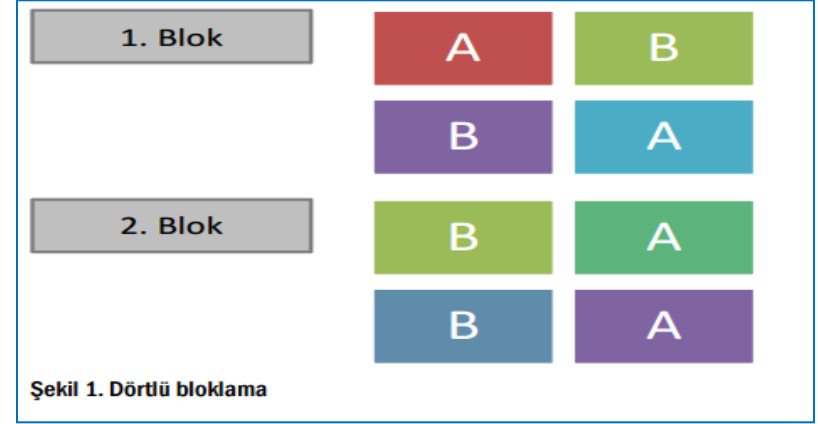


Randomizasyon (Rastgelleme)

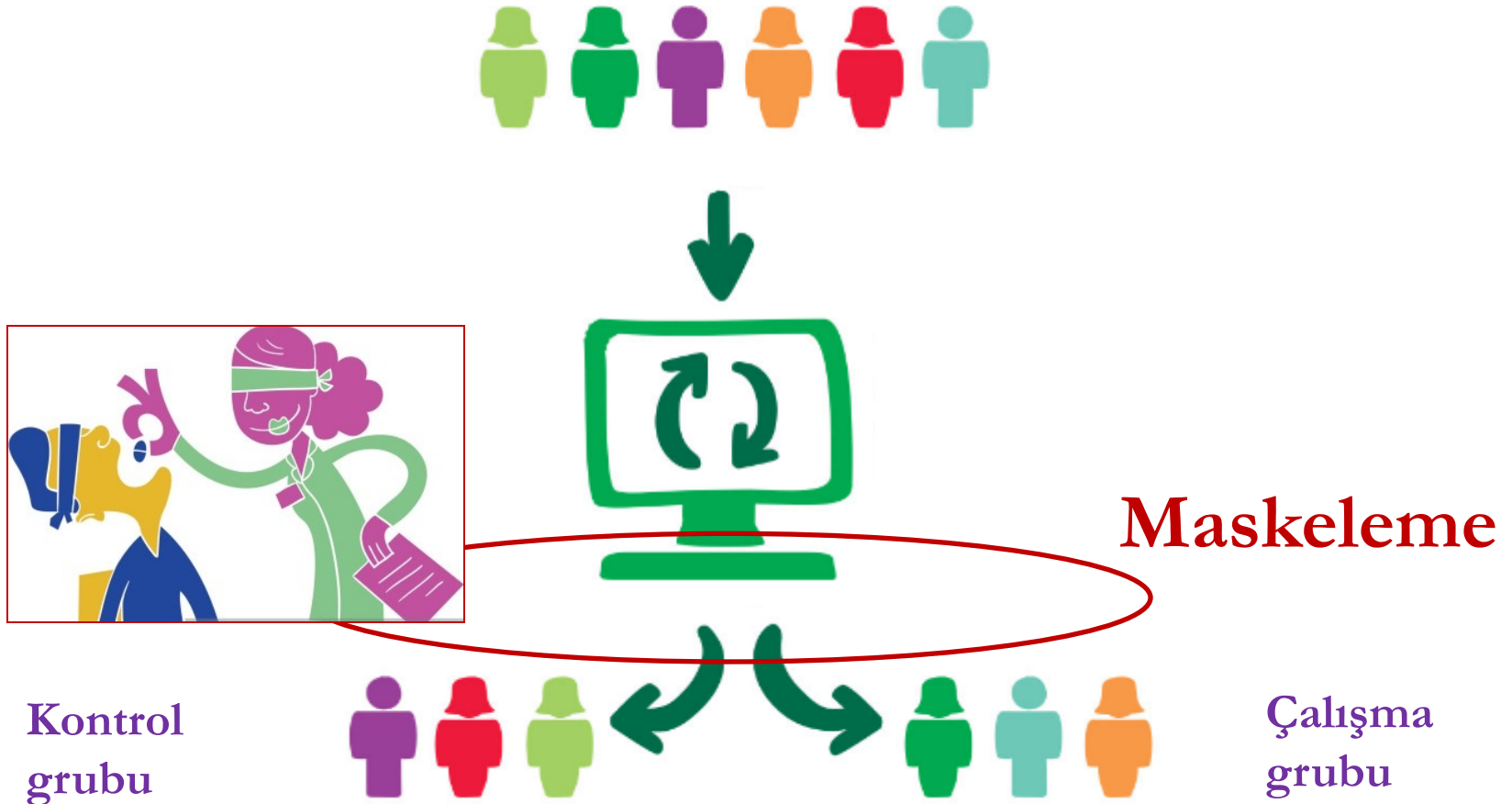
Kısıtlanmış randomizasyon

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

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



Klinik araştırmalar



Maskeleye

Tek kör: Gönüllü verilen tedaviyi bilmez.

Çift kör: Gönüllü ve araştırıcı verilen tedaviyi bilmez.

Üçlü kör: Gönüllü, araştırıcı ve değerlendiren kişi verilen tedaviyi bilmez.

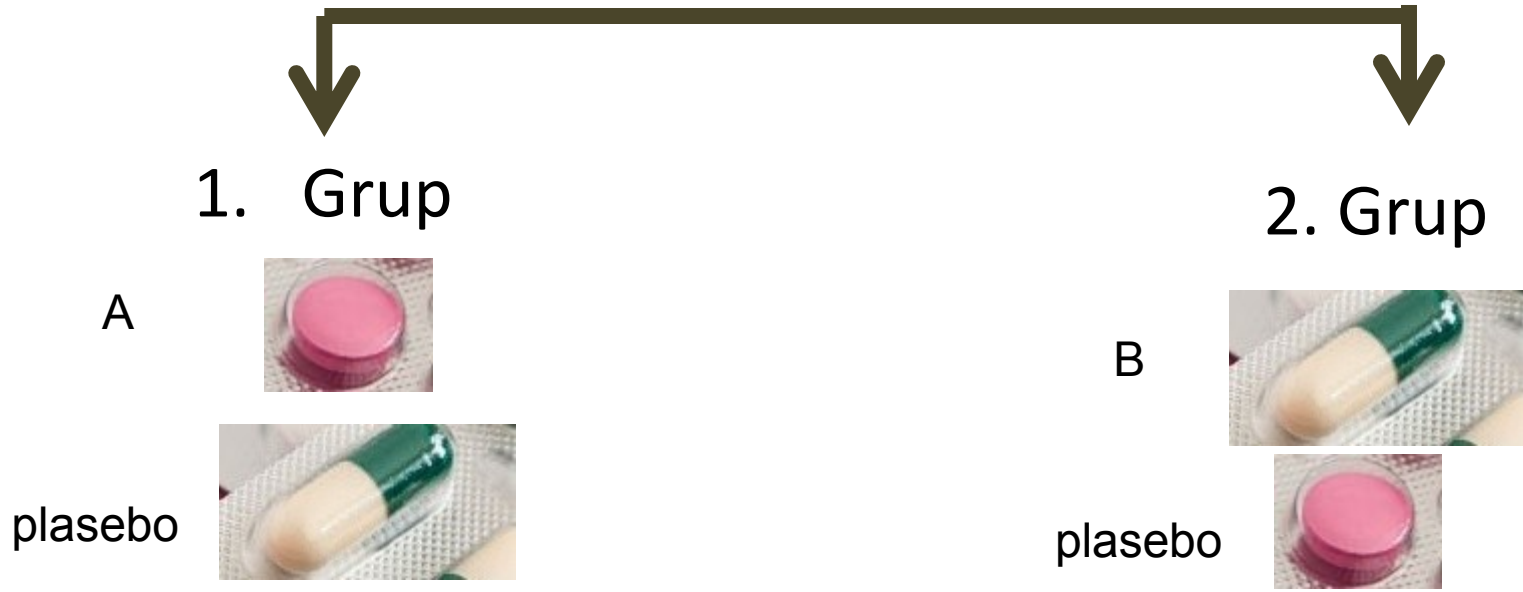
Açık etiketli (maskeleye yok): Gönüllü, araştırmacı ve değerlendirici verilen tedaviyi bilir.

İç körleme (in-hause blinding): Çalışma ilacı, çalışma dışından bir personel tarafından uygulanır.

Çift plasebolu körleme (double dummy):



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 araştırmalar



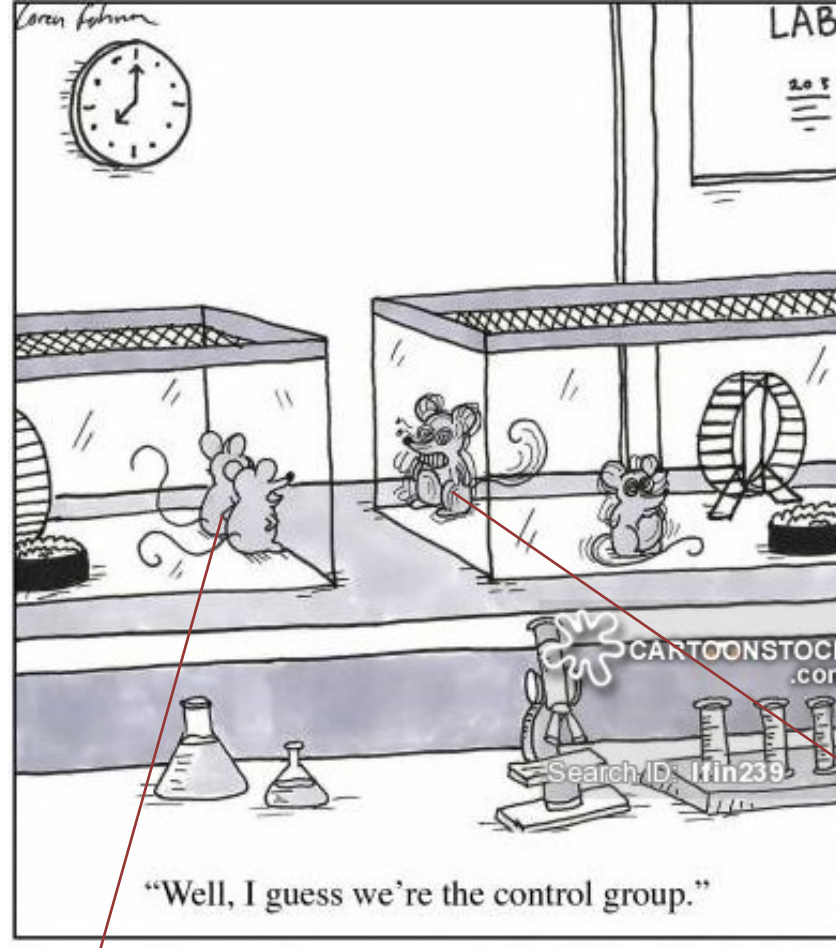
Kontrol
grubu

Çalışma grubu
(yeni tedavi)

- ✓ standart tedavi
- ✓ plasebo
- ✓ tedavisiz bırakma
- ✓ farklı doz (doz-etkililik çalışması)
- ✓ dış kontrol (tarihi kontrol)

ICH Topic E10

Kontrollü çalışma:



KONTROL Grubu

Yeni Tedavi Grubu

Klinik araştırmalarda tedavi sırası

A. Paralel tasarım

B. Çapraz geçişli tasarım

C. Tek kol tasarım

D. Diğer Tasarımlar

*Faktoriyel tasarım

*Withdrawal tasarım

*N-1 alışma

*Add-on çalışma

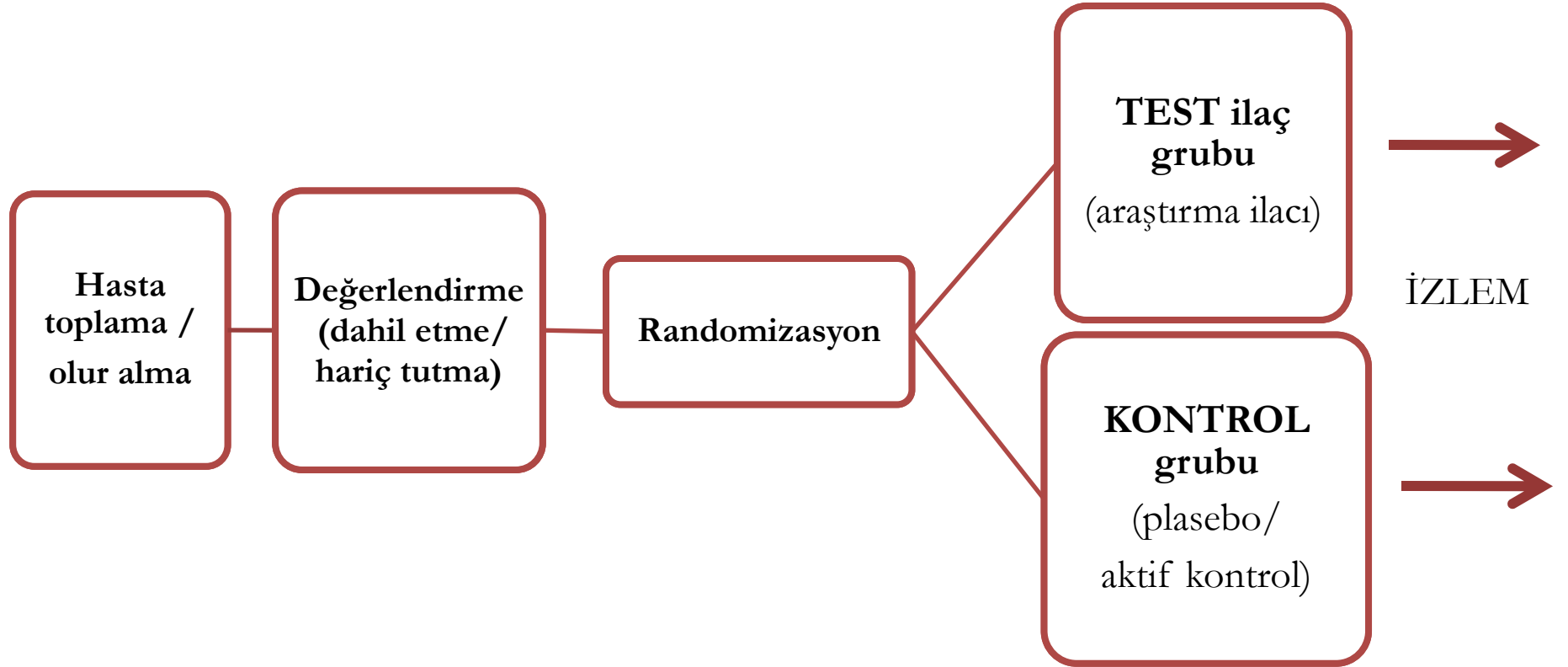
*Yeni tasarımlar:

Adaptif tasarımlar

ICH E9

Klinik araştırmalarda tedavi sırası

A. Paralel tasarım



Klinik araştırmalarda tedavi sırası

Faktoriyel tasarım

R
A
N
D
O
M
İ
Z
A
S
Y
O
N

A + **B** plasebo

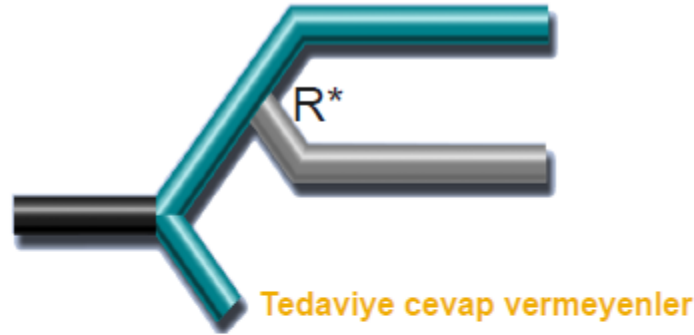
B + **A** plasebo

A + **B**

A plasebo + **B** plasebo

Klinik araştırmalarda tedavi sırası

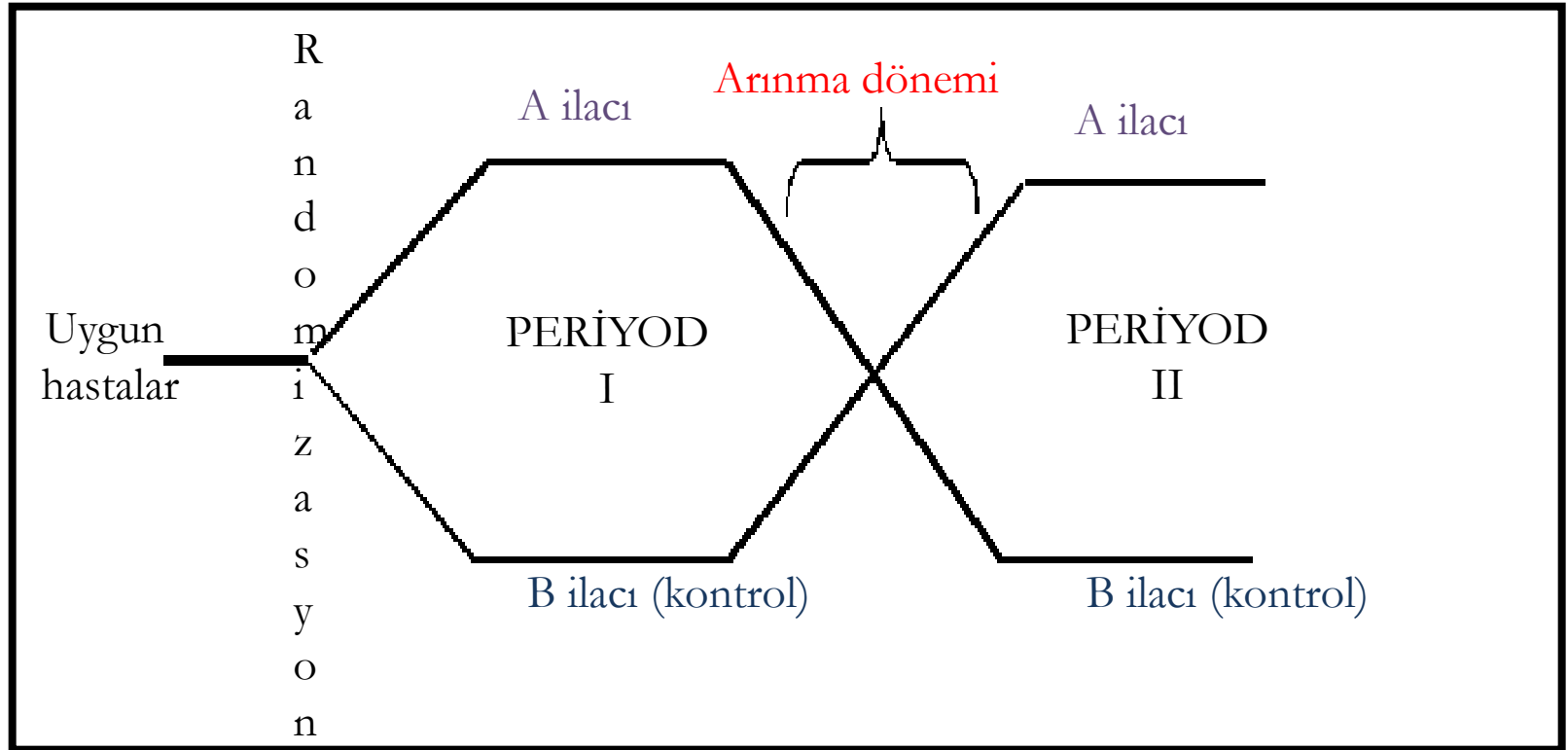
Withdrawal (geriçekme) alışma



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

Klinik araştırmalarda tedavi sırası

B. Çapraz geçişli (cross-over) tasarım



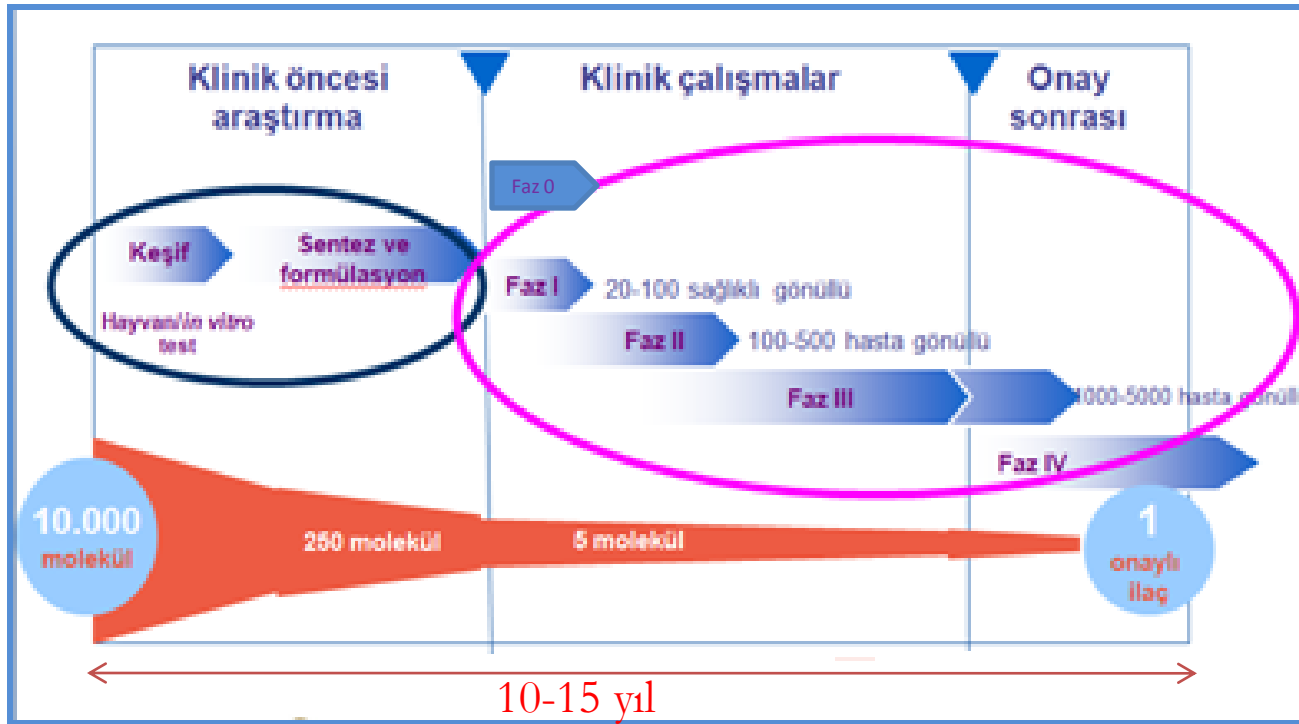
en basit şekli, iki ardışımı (AB, BA), iki periyodlu

Klinik araştırmalarda tedavi sırası

C. Tek kol alışma



Klinik araştırmalarda faz alışmaları



FAZ 0 ÇALIŞMALAR (erken faz I)

AYİ'nin çok küçük dozlarda (mikrodoz) ve çok az sayıda gönüllüde denendiği çalışmalar



AYİ: Araştırılan yeni ilaç

FAZ I ÇALIŞMALAR

AYİ'nin genellikle insana ilk uygulandığı dönem
(faz 0 yapılmadı ise)

AYİ: Araştırılan yeni ilaç

FAZ I ÇALIŞMALAR Güvenlilik çalışmaları

Amaç;

- İnsanın ilaca karşı dayancını saptamak, MTD' yi belirlemek
- İstenmeyen akut etkilerini ortaya çıkarmak
- İlacın PK özelliklerini saptamak
- Biyoyararlanım sonuçlarına göre en uygun formülasyonu belirlemek

PK: farmakokinetik

MTD: maksimum tolare edilebilen doz

FAZ I ÇALIŞMALAR

- açık etiketli
 - kontrol grubu yok
 - 20-100 sağlıklı gönüllü. Ancak.....
- Yaklaşık olarak ilaçların %70'i Faz II'ye geçebilir

FAZ II ÇALIŞMALARI

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

Amaç;

- Etkili doz aralığının saptanması
- Doz-yanıt ilişkisinin araştırılması
- Güvenliliğinin 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.
- Randomize, çift-kör, kontrollü (plasebo ve/veya standart tedavi) denemeler
- Yaklaşık olarak ilaçların %33'ü Faz III'ye geçebilir

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

FAZ III ÇALIŞMALARI

Kabul edilebilir çalışma olması için

- Kontrol grubu (plasebo veya standart tedavi)
- Maskeleyme
- Randomizasyon
- Örneklem büyüklüğünün istatistiksel olarak uygun olması

gerekir.

- Yaklaşık olarak ilaçların %25-30'u Faz IV'e geçebilir

FAZ IV ÇALIŞMALARI



Ruhsatlı ilaç ile yapılan klinik araştırmalardır

FAZ IV ÇALIŞMALARI

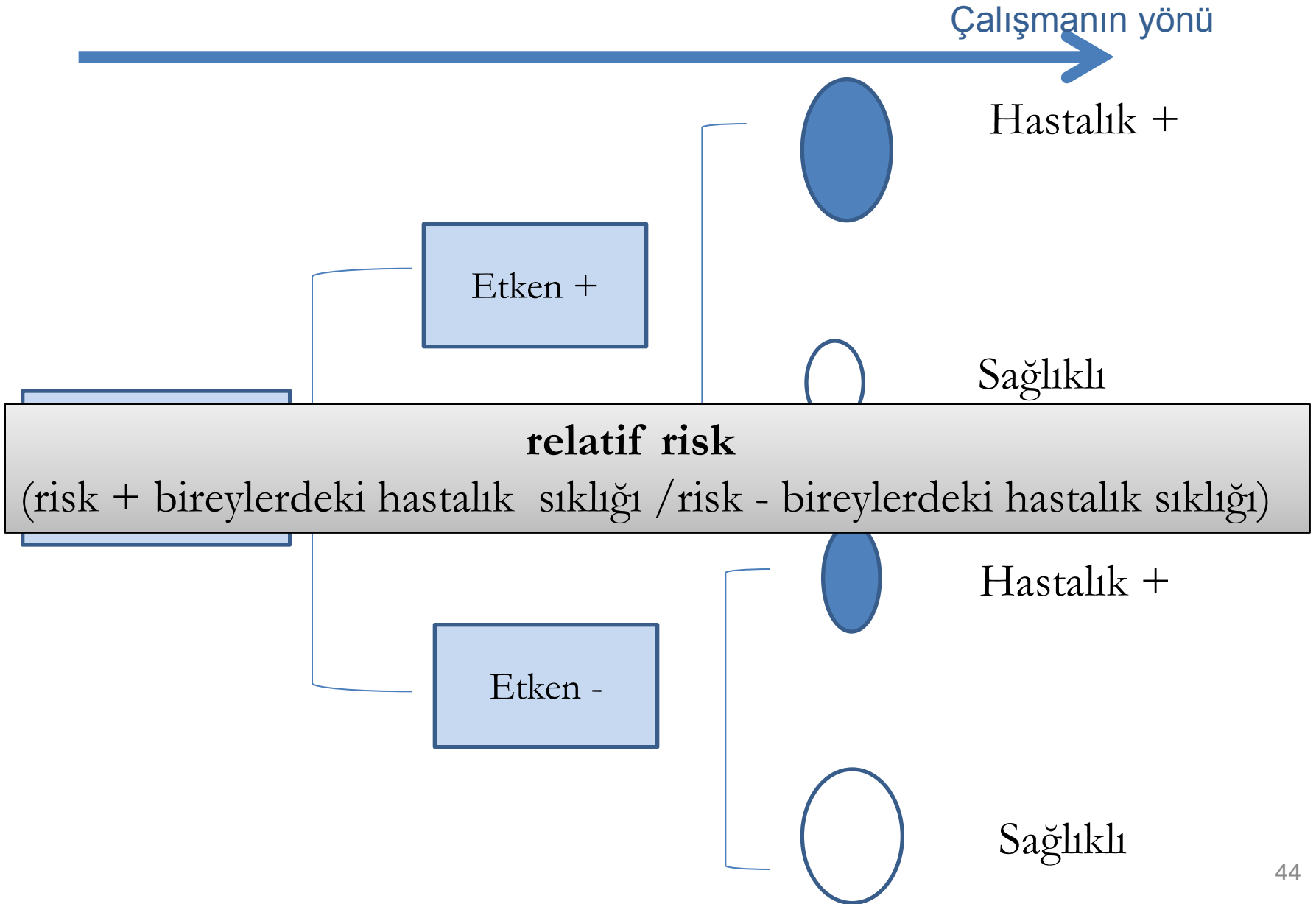
- etkililiğinin çok daha fazla hasta üzerinde gösterilmesi
- ruhsatlandırma öncesi yapılan çalışmalar ile saptanamayan ve nadir görülen yan etkilerin ortaya çıkarılması;
- piyasada bulunan diğer ilaçlar ile karşılaştırılması;
- maliyet/etkililik analizlerinin yapılması.

Ruhsatlı ilaçlar ile yapılan;

- yeni bir endikasyon araştırması,
- farklı doz araştırması,
- yeni bir hasta popülasyonunda araştırma ve
- yeni farmasötik şekil araştırması

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

Kohort çalışmaları





Gözlemsel çalışmalar

Kohort çalışmalar

- ❑ 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.)

ARAŞTIRMANIN PLANLANMASI

