

ICH E9

Sinan İyisoğ

Kapsam

- Denemenin Gelişimi
- Deneme Tasarımı
- Denemenin Yürütülmesi
- Veri Analizi
- Güvenliğin ve Toleransın Değerlendirilmesi
- Raporlama

Denemenin Gelişimi

1-Gelişim Planı

- Denemede neyin amaçlandığı, hangi durumdaki deneklerin kullanılacağı gibi noktalar sıralı bir şekilde belirtilmelidir. E8 dökümanında bu konulara değinilmiştir.

Doğrulayıcı Deneme

- Doğrulayıcı bir denemede hipotez daha önceden belirlenmiştir. Doğrulayıcı denemeler

Denemenin Gelişimi

etkinlik (efficacy) ve güvenliğin (safety) hakkında sağlam kanıt oluşturmak için gereklidir.

Doğrulayıcı bir denemede aynı zamanda etki büyüklüklerini ve bunların klinik önemlerini bulmak da istenir.

Açıklayıcı Denemeler

Doğrulayıcı denemeler genellikle belli sayıda açıklayıcı deneme sonrasında, onlardan elde

Denemenin Gelişimi

edilen sonuçlara göre tasarlanır. Bu denemelerin de hedefleri açık ve kesin olarak tanımlanmıştır.

Bu denemelerde elde edilen sonuçların gerektirdiği şekilde daha esnek tasarımlar gerekli olabilir. Analiz için veride açıklayıcı analiz sonucunda farklı hipotezlerin test edilmesi gerekebilir. Bu tür denemeler etkinlik için formel bir kanıt olmazlar, sadece ilgili kanıt kümesine katkıda bulunabilirler.

Denemenin Gelişimi

2-Deneme Kapsamı

Populasyon

Çalışmanın ilk fazlarında denek seçimi çok kısıtlı bir kitleden yapılabilir. Doğrulayıcı denemelere doğru gelindiğinde inclusion ve exclusion kriterleri daha genişletilmeli ve hedef kitleyi temsil edecek duruma getirilmelidir. Hiçbir klinik çalışmanın ilerdeki tüm

Denemenin Gelişimi

kullanıcılar için uygun olacağı düşünölmemelidir. Coğrafi durum, zaman dilimi ve uygulayıcı farklılıkları buna bir sebeptir.

Birincil ve İkincil Değışkenler

Birincil değışken denemenin birincil hedefine klinik olarak en uygun ve kanıt sağlayan değışken olmalıdır. Genelde bu bir etki değışkenidir ve tektir. Birincil değışkenin bu türde bir kanıt ve klinik bilgi sağlayacağını daha önceki

Denemenin Gelişimi

çalışmalarla gösterilmiş olması gereklidir. Genelde birincil değişken örneklem büyüklüğü hesaplamasında kullanılan değişkendir.

Bileşik Değişkenler

Birincil hedefle ilgili ölçümler arasından bir tanesinin birincil değişken olarak seçilemediği durumlarda bu tür değişkenleri birleştirerek tek bir değişken elde etmek uygun bir çözümdür.

Denemenin Gelişimi

Bu tür bir değişkenin nasıl oluşturulacağı ve değerlendirileceği deneme protokolünde önceden belirtilmelidir.

Genel Değerlendirme Değişkenleri

Bazı durumlarda genel değerlendirme için birden fazla hedef değişkenin birleştirilmesiyle oluşturulan bileşik değişkenler e denir. Nöroloji ve psikiyatrideki ölçeklerde böyle değişkenler vardır.

Denemenin Gelişimi

Yanlılığı Engelleme Teknikleri

Körleme

Körleme tedavinin ne olduğunun hasta ya da uygulayıcı tarafından bilinmesi durumunda oluşabilecek hasta ve uygulayıcı tutumlarındaki, tedaviye cevaptaki farklılığı ortadan kaldırmak için uygulanır. İkili körlemede ne hasta ne de uygulayıcı kimlerin hasta ve kontrol ya da ilaç mı plasebo mu olduğu konusunda bilgi sahibi

Denemenin Gelişimi

değildir. Bazı durumlarda uygulanamayabilir.
(Tedavilerin farklı olduğunun, dozların farklı olduğunun kolayca anlaşılabilirdiği gibi durumlar)

Double dummy. İkili körleme uygun değilse, tek körleme yapılmalıdır.

Körlemenin ihlal edildiği durumlar rapor edilmelidir.

Denemenin Gelişimi

Randomizasyon

Deneme etkisinin istatistiksel olarak değerlendirmesi için sağlam bir taban sağlayan yöntem randomizasyondur. Körleme ile birlikte denemedeki kişilerin seçilmesinde ve hangi tedaviyi alacaklarını belirlemedeki yanlılığı ortadan kaldırmakta kullanılır.

Deneme Tasarımı

Paralel Grup Tasarımı

Bu tasarımda farklı tedavileri alacak olan hastalar farklı gruplara ayrılır. Grup sayısı 2'den çok olabilir. Bu tasarımdaki önkabuller diğer tasarımlara göre daha azdır ya da basittir.

Çapraz Tasarım

Bu tasarımda her denek aynı sayıda tedaviyi farklı bir sırada alır. Dolayısıyla her denek

Deneme Tasarımı

kendisinin bir kontrolü olur. Bu sayede örneklem genişliği de azaltılmış olur. 2x2 lik bir denemede her denek her tedaviyi rastgele bir sırada alır. İki tedavi arasında bir temizlenme süresi vardır.

Çapraz denemelerdeki en önemli sorun carryover etkisidir. Bir tedavinin etkisinin diğer tedavi süresine kadar sürmesi ve geçmesi demektir. 2x2 lik bir denemede carryover etkisi ve etkileşim etkisi ayırt edilemez.

Deneme Tasarımı

Çapraz denemelerdeki bir zorluk da analizdeki komplikasyonlar ve denek kaybında yaşanan yorumlama zorluğudur. E4 dökümanında bunlar anlatılmıştır. 2x2 çapraz tasarımın bir diğer kullanım yeri ise aynı maddenin farklı formüllerinin biyoeşitliğini araştırmadaki kullanımudur. Çapraz denemeler genelde denek kayıplarının az olmasının beklendiği durumlarda kullanılır.

Deneme Tasarımı

Faktöryel Denemeler

Bu denemelerde iki ya da daha fazla tedavi aynı zamanda farklı kişilere uygulanır. En basit 2x2lik faktöryel denemede her denek 4 farklı tedavi kombinasyonundan birine atanır. A ve B tedavileri için 4 farklı tedavi kombinasyonu, A,B, AveB, ne A ne B şeklindedir. Genellikle bu tür bir denemede etkileşim test edilmek istenir. Bu durumda örneklem büyüklüğü etkileşimi

Deneme Tasarımı

test edecek şekilde ayarlanmış olmalıdır. Faktöryel denemelerin bir başka kullanım yeri A ve B gibi iki ilacın birlikte kullanıldığı doz-cevap denemelerindedir. Daha önceden tekil olarak A ve B nin kullanımıyla ilgili bilgiler mevcuttur. Amaç A ve B nin farklı dozlarının birlikte kullanıldığında etkileri araştırmaktır. Genellikle 0 dozları da dikkate alınarak $m \times n$ boyutlu bir faktöryel deneme tasarlanır.

Deneme Tasarımı

Çok-merkezli Denemeler

Çok merkezli denemeler iki sebepten yapılır. Birincisi bir tedaviyi denemenin daha etkili bir yolu olmasıdır. Çalışmaya dahil edilecek deneklerin sayısını arttırabilmek için kullanılır. İkincisi ise genelleştirilebilme yeteneğidir. Daha fazla denek, daha farklı uygulayıcıların hatta farklı ülkelerin katılması ile sağlanır.

Deneme Tasarımı

3.Karşılaştırma Çeşitleri

Üstünlük Gösterme (Superiority)

Etkinliği bulmanın bir yolu bir tedavinin plaseboya göre üstün olduğunu ya da bir doz-cevap ilişkisini göstermektir. Daha önce etkisi gösterilmiş başka bir tedavi varsa bu tedaviyi kontrol olarak kullanmak gereklidir. Plasebo vermek bu durumda etik değildir.

Deneme Tasarımı

Eşitlik ya da Daha Kötü Olmama (Equivalence, Non-inferiority)

Bazı durumlarda yeni tedavinin eskisinde üstünlüğü değil, daha kötü olmadığı ya da eşitliği gösterilmek istenir. Bu denemelerde eşitliğin ya da kötü olmamanın ne demek olduğu protokolde belirtilmelidir. Eşitlik denemelerinde bir alt ve üst sınır, kötü olmama denemelerinde ise bir alt sınır belirtilmelidir.

Deneme Tasarımı

Doz-Cevap

Cevabın doza göre nasıl değiştiği araştırılır. Etkinin doğrulanması, doz-cevap eğrisinin anlaşılması, başlangıç dozunun bulunması, en etkili maksimum dozun bulunması gibi amaçları vardır.

Grup Sıralı

Deneme sırasında interim analiz yapılmasına

Deneme Tasarımı

olanak veren tasarımlardır. Gruplandırılmış deneklerden belirli periyotlarda sonuçlar alınır. Güvenliğin tüm denemelerde izlenmesinin önemi anlaşıldığından, güvenliğin bozulduğu durumlarda erken durmanın formel yollarını bulmanın değerlendirilmesi gereklidir.

Örneklem Büyüklüğü

Denemedeki denek sayısı denemenin birincil

Deneme Tasarımı

amacı için yeterli düzeyde bilgi sağlayacak şekilde olmalıdır. Örneklem büyüklüğü başka hedefleri de içerecek şekilde belirlendiyse protokolda belirtilmelidir. Hesaplama için birincil değişken, test istatistiği, sıfır hipotezi, alternatif hipotez, tip1 ve tip2 hatalar ve denemeden çıkanlar ve protokol ihlalleri için nasıl bir yol izleneceği belirtilmelidir.

Deneme Yürütümü

Deneme İzlemi ve Interim Analiz

Denemenin yapıldığı süreçte dikkatlice incelenmesi elde edilen sonuçların güvenirliğine önemli etki yapar. Dikkatli izlem sonucu oluşabilecek zorluklar önceden görülür ve buna göre tavır alınır. Protokolün izlenip izlenmediği, toplanan verilerin uygun olup olmadığı, tasarım varsayımlarının uygunluğu, hastaları denemede tutma başarısı gibi noktalara bakılabilir.

Denemenin Yürütümü

Bu tip bir izlem sponsorun görevidir ve verilere ulaşılması, körlemenin bozulması gerekli değildir. Interim analizde ise körlemenin bozulması, grup bilgilerine ulaşılması gereklidir. Bu yüzden protokolde bu konuda oluşabilecek olası yanlılık sorunlarına karşı geliştirilmiş istatistiksel yöntemlerden söz edilmedir.

Denemenin Yürütümü

Ekleme ve çıkarma kriterlerindeki değişiklikler

Bazı uzun süreli denemelerde dışarıdan ya da interim analiz sonucu elde edilen yeni bilgiler sonucunda ekleme kriterleri değişebilir. Bazı sabit ekleme kriteri ihlallerinin olduğu ya da çok kısıtlayıcı ekleme kriteri yüzünden düşük katılımın olduğu durumlarda da değişiklikler söz konusudur.

Denemenin Yürütümü

Değişiklikler körlemeyi bozmadan ve istatistiksel sonuçları daha önceden planlanmış şekilde olmalıdır.

Örneklem Büyüklüğü Ayarlaması

Uzun süreli denemelerde yapılan ara kontrollerde katılımın beklenildiği gibi olmadığı görülebilir. Bu durumda örneklem büyüklüğü ayarlamasına gidilmelidir. Bunun nasıl yapılacağı

Denemenin Yürütümü

protokolde belirtilmiş olmalıdır.

Interim Analizi ve Erken Durma

Interim analizi tedavi kollarının etkinliği ve güvenilirliğini karşılaştırmak için deneme süresi bitmeden yapılan analizdir. Bu tür analizlerin sayısı,yöntemi ve sonuçları deneme yorumunu etkileyeceğinden bu analizler daha önceden planlanmış olmalıdır. Interim analizleri

Denemenin Yürütümü

denemenin amacına ulaştığını ve devam etmeye gerek olmadığı bulmak için yapılabilir. Yine de planlanmış örneklem büyüklüğüne ulaşılması beklenmeli ve denemeler ancak etik sorunlar ve güce ulaşıldığı zamanlarda erken durdurulmalıdır. Önceden planlanmamış interim analizlerden kaçınılmalı, yapmak zorunda kalınmış ise sebebi, körlemenin ne kadar bozulduğu, ne kadar yanlılık oluşması tahmin edildiği ve sonuçlara etkisi anlatılmalıdır.

Denemenin Yürütümü

Bağımsız Veri İzleme Komitesinin (IDMC) Rolü

Sponsor tarafından denemenin izlenmesi, güvenlik verisi, kritik etki değişkenleri ve denemenin ilerlemesi, durması ya da değişmesini değerlendirmek için bir komite oluşturulabilir. Bu komitenin yaptıkları kayıtlı olmalı, yöntemleri önceden belirlenmelidir. Bu komite etik kuruldan bağımsız bir kuruldur ve

Denemenin Yürütümü

sponsor temsilcileri varsa onların ne yapacakları açıkça belirtilmelidir.

Veri Analizi

Analizin önceden belirtilmesi

Denemede kullanılacak analiz yöntemi detaylarıyla önceden belirtilmelidir.

Analiz Kümeleri

Rastgele seçilmiş tüm deneklerin hepsi inclusion kriterlerini sağladığında, tüm deneme prosedürlerini geçtiğinde ve vermeleri gerekli her veriyi verdiklerinde ideal duruma ulaşılmıştır.

Veri Analizi

Genelde böyle bir durumun olması şüphelidir. Denemenin istatistiksel kısmı bu durumu önceden görmeli ve bu durumda neler yapılacağından ve bu duruma düşmeme yollarından söz etmelidir.

Tam Analiz Kümesi

Tam analiz kümesi tüm rastgele seçilmiş deneklerden elde edilmiş ideale en yakın veri kümesidir.

Veri Analizi

Protokole Göre Küme

Bu kümedeki veriler protokole en uygun, protokol şartlarını hiçbir şekilde çiğnememiş deneklerden elde edilen verilerdir. Diğer deneklerin neden çıkarıldığı açıklanmalıdır.

Farklı Kümelerin Rolü

Doğrulayıcı denemelerde hem tam analiz kümesine hem de protokole göre kümeye analiz

Veri Analizi

uygulamak ve varsa farklılıkları tartışmak önemlidir. Her iki analizde benzer sonuçların elde edilmesi deneme sonuçlarına güveni artırır. Üstünlük denemelerinde tam analiz kümesi kullanılırken, eşitlik ve daha kötü olmama denemelerinde tam analiz kümesini kullanmak doğru olmayabilir.

Veri Analizi

Aykırı ve Eksik Değerler

Eksik değerler analiz sonuçlarında yanlılık oluşturabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Hangi değer aykırı değer olduğu hem klinik olarak hem de istatistiksel olarak belirtilmelidir.

Veri Dönüşümü

Hangi verilere dönüşüm uygulanacağı deneme başında daha önceki benze verilerden elde

Veri Analizi

edilen görüşler çerçevesinde belirlenmelidir. Benzer şekilde hangi tür değişimin kullanılacağı (başlangıç durumundan fark, yüzde, tekrarlı ölçümlerde eğri altında kalan alan ya da iki değişkenin oranı) daha önceden belirtilmelidir.

Kestirim, Güven Aralıkları ve Hipotez Testi

İstatistiksel analiz kısmı test edilecek hipotezleri ve kestirilecek etkileri açıklamalıdır. Bu iş için

Veri Analizi

kullanılacak istatistiksel metodlar ve istatistiksel model belirtilmelidir. Kestirilen etkilere ilişkin varsa güven aralıkları ve bunların nasıl hesaplandığı söylenmelidir. Başlangıç değerlerini düzeltmekte kullanılan yöntemlerden söz edilmelidir. Tek yönlü mü çift yönlü mü hipotez testi yapıldığı, ya da hipotez testi yerine başka bir yöntem mi kullanıldığı belirtilmelidir. Kullanılan model ve içerdiği etkiler açıklanmalı

Veri Analizi

aynı işlem covariate ler için de yapılmalıdır. Birincil değişkene ilişkin analiz diğer değişkenlerden farklı olarak açıkça gösterilmelidir.

Anlamlılığın ve Güven Aralıklarının Düzeltilmesi

Çarpılabilirlik (multiplicity) varsa frequentist yöntemler tip1 hatanın düzeltilmesini gerektirir. Çarpılabilirlik çoklu karşılaştırmalardan, zaman içerisindeki tekrarlı değerlendirme ve ara analiz

Veri Analizi

den, çoklu birincil değişkenlerden kaynaklanabilir. Bazı durumlarda çarpılabilirlik giderilmesi yeğlenir, örneğin esas birincil değişkenin belirlenmesi (çoklu birincil değişken), kritik deneme kontrastının belirlenmesi (çoklu karşılaştırmalar) ve eğri altındaki alanın kullanılması (tekrarlı ölçümler) gibi. Doğrulayıcı denemelerden bu işlemler sonunda geriye kalan çarpılabilirlik protokolde belirtilmelidir.

Veri Analizi

Düzeltilme her zaman değerlendirilmeli, nasıl uygulandığı, uygulanmadığı durumlarda neden uygulanmadığı açıklıkla söylenmelidir.

Altgruplar, Etkileşim ve Covariate ler

Birincil değişkeni etkileyen, deneme etkisinden farklı bir çok etki vardır. Yaş ve cinsiyet, altgruplardaki farklılıklar bunlara örnektir. Bazı durumlarda bunların düzeltilmesi planlanan

Veri Analizi

analizin önemli bir kısmıdır ve açıklıkla anlatılması gereklidir. Eğer düzeltmede bir şüphe varsa, ilkönce düzeltme yapılmadan elde edilen sonuç, daha sonra düzeltilmiş sonuç verilmelidir.

Tedavi etkisi alt gruba veya covariate lere göre değişebilir. Bazı durumlarda bu etkileşimler önceden bilinir ve istatistiksel analiz kısmında belirtilir. Daha önceden bilinmediği durumlarda

Veri Analizi

ise dikkatli analizler yapılmalıdır. Bu durumda ilk önce etkileşimin olduğu model değerlendirilmeli ve alt gruplarda ya da tabakalardaki analizlerle desteklenmelidir.

Merkez etkisi ve birincil değişkene göre gruplardaki başlangıç farklılıklarına dikkat edilmelidir.

Güvenirliğin ve Toleransın Değerlendirilmesi

Değerlendirme Kapsamı

Tüm klinik denemelerde güvenilirliğin ve toleransın değerlendirilmesi önemli bir kısımdır. İlk fazlarda bu konuda çok bilgi yoktur, ileriki fazlarda bu daha belirginleştirilir.

Değişken Seçimi ve Veri Toplanması

Bir ilacın güvenilirliğinin ve toleransının değerlendirilmesine yönelik metodlar ve ölçümlerin seçimi bu konuda daha önceki bilgilere bağlıdır

Güvenirliliğin ve Toleransın Değerlendirilmesi

(yakın ilaçların advers etkileri, klinik olmayan veya ilk fazlardaki başka denemelerden elde edilen bilgiler, ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik etkilerinin olası sonuçları, yönetim, deneklerin özellikleri ve denemenin süresi) . Klinik advers etkiler, vital bulgular gibi laboratuardan elde edilmiş bilgiler güvenlik ve toleransla ilgili bilinenlerin en önemli kısmını

Güvenirliğin ve Toleransın Değerlendirilmesi

oluşturur. Veri toplamada ve değerlendirmede uyumlu bir yöntemin kullanılması da farklı denemelerdeki verilerle kolay birleştirilebilmeyi sağlar.

Değerlendirilecek Denekler ve Verinin Sunumu

Genel güvenirliğin ve toleransın değerlendirilmesinde ilacın az bir dozunu kullanan her deneğin verisi sunulmalıdır.

Güvenirliliğin ve Toleransın Değerlendirilmesi

Güvenirlilik ve tolerans özel alt gruplarda da değerlendirilmelidir (örneğin bayanlar, yaşlılar, çok hastalar gibi). Bütün advers etkiler (ilgili olsun olmasın) belirtilmelidir. Eldeki tüm veri değerlendirmeye alınmalıdır. Ölçüm birimlerine, başka laboratuarlardan alınmış verilerin standartlaştırılmasına dikkat edilmelidir.

Advers etkilerin sıklığı genellikle bir yüzde olarak verilir (advers etki sayısı/risk altındaki sayı).

Güvenirliliğin ve Toleransın Değerlendirilmesi

İstatistiksel Değerlendirme

Bazı advers etkiler önceden tahmin edilebilmesine ve izlenmesine karşın, çoğunlukla advers etkiler çok farklıdır ve önceden bilinmesi olanaksızdır. Çoğu denemede tanımlayıcı istatistikler ve güven aralıkları yardımıyla güvenirlilik ve tolerans değerlendirilebilir. Grafikler yardımıyla da grup içi ya da denek içi

Güvenirliliğin ve Toleransın Değerlendirilmesi

advers etki desenlerini göstermek mümkündür.

Birleşik Özet

Bir ilacın geliştirilmesi sırasında benzer denemelerden elde edilen güvenlik ve tolerans bilgilerinin birlikte sunulması önemlidir. Bu şekildeki bir özeti faydalılığı toplanan bilgilerin yeterliliğine ve iyi kontrol edilmiş çalışmalardan elde edilmiş olmasına bağlıdır.

Raporlama

Raporlama E3 te detaylı anlatılmıştır.

Denemeye katılan tüm deneklerin bilgileri verilmelidir. Denemeden çıkarılan, devam etmeyen, protokole aykırı olarak işlem gören tüm deneklerin bilgileri detaylı olarak açıklanmalıdır. Tanımlayıcı istatistikler raporun önemli bir kısmını oluşturur. Denemenin asıl amaçları ile ilgili analizler daha bir önemle

Raporlama

sunulmalıdır. P değerleri $p < 0.05$ ya da $p > 0.05$ şeklinde verilmemelidir. Analiz sırasında ortaya çıkan yeni değerlendirme gereksinimleri, asıl analizden farklı olarak verilmelidir.

Klinik Veritabanını Özetleme

Pazar uygulaması için sonuçların genel bir değerlendirmesi, güvenilirlik ve etkinlik için elde edilen kanıtlar, istatistiksel sonuçlarla birlikte

Raporlama

sunulabilir.

Demografik ve klinik veriler, etkinlikle ilgili daha önceki çalışmalardan elde edilmiş bilgiler, güvenlikle ilgili toplanmış bilgiler verilebilir.

Önceki çalışmalarla uyumlu belirlenmiş birincil ve ikincil değişkenlerin belirtilmesi meta-analiz için gerekli hatta kaçınılmazdır.

Raporlama

Etkinlik Verisi

Aynı amaçlı başka denemelerden elde edilen veriler destek amacıyla tablolar, grafikler yardımıyla verilebilir, meta analitik yaklaşımlardan söz edilebilir.

Güvenirlik Verisi

Güvenirlik verisi özetlenirken güvenilirlik veritabanının potansiyel toksisite ve benzer özellik gösteren indikasyonlar açısından dikkatli bir incelemesi yapılmış olması gereklidir.

Raporlama

- O ana kadar ilaç hakkındaki tüm güvenlik bilgileri ilacın daha az görülen advers etkilerini ve bunların sıklığını bulmada önemli paya sahiptir.
- Veriden elde edilen tüm potansiyel toksisite bilgileri paylaşılmalıdır.