

HAFTA 4

KLİNİK DENEME SÜREÇİ: Kabaca klinik denemelerin 4 evresinin mantığı aşağıdaki gibidir:

- İnsanlar üzerinde denemeye hazır olan ilaç yeni bir ilaçtır. Geçmişte etkisi bilinen ilgili ilaca ait deneyimler olmasına rağmen insanlar üzerindeki etkisi bilinmeyebilir. Bu durumda yapılan denemeler Phase I çalışmaları olmaktadır.
- Az sayıda denek üzerinde ilacın dozunun arttırılmasında ilacın olası toksik etkileri belgelenir. Gelecekteki araştırmalar için Phase I’de belirlenen maksimum tolere edilebilir doz yani; olumsuz yan etkileri olmadan tolere edebilen kişilere ne kadar doz verileceğinin belirlenmesidir. Tedavinin etkinliğini belirlerken gelecekteki çalışmalarda (veya evrelerde) kullanılmasında bu dozun belirlenmesi önemlidir. Eğer çok tutucu olunmuyorsa, tam tedavi edici etkiyi elde etmek için yeterli ilaç verilmeyebilir. Öte yandan, çok yüksek doz verilirse kişiler olumsuz etkilere sahip olacaklar ve ilacı tolere edemeyeceklerdir.
- Bir kere yeni bir ilacın tolere edilebilir olduğu ve bir doz ayarlanması belirlendiğinde dikkat ilacın etkili olup olmadığına döner. Ancak yeni bir ilaçla bilinen bir ilacın büyük ölçekli pahalı bir karşılaştırılmasının yapılmasından önce yapılabilir bir küçük çalışmayla gelecekteki araştırmaları garantileyecek yeterli etkinliğin olup olmadığı belirlenir. Bu durum ilacın taranması sonucunda azıcık umut vermesi Phase II (Evre II) ‘de olur.
- Phase II araştırmalarından sonra yeni ilaç hala umut verici ise bilinen bir ilaçla karşılaştırılmasının yapıldığı Phase III aşaması testlerine geçer. Bu çalışmalar büyük bir gruba yapıldığından önemli tedavi farklılıkları yeterli büyüklükteki olasılıkla tespit edilir. Klinik denemeler için tasarlanmış deney tasarımının istatistiksel prensiplerine dayalı dikkatlice ortaya konan bu çalışmalar tarafsız ve yansız karşılaştırmaların yapılmasını sağlar. İlacın hedeflendiği hastalığa yakalanmış kitle için (FDA gibi) düzenleyici kurumlar tarafından onaylanmış yeni ilaçlar Phase III çalışmalarının temelini oluşturur.
- İlaç piyasada ve büyük hasta kitlesi bu ilacı kullanıyorsa, çok sayıda kişiye yeterince uzun süren bir tedavi verildiğinde ortaya çıkan ve nadir görülen fakat ciddi yan etkileri her zaman olabilir. Ortaya çıktığında tespit edilebilmesi için bu tür ciddi sorunların meydana geldiği durumların takip eden bir sistemin olması önemlidir. Bu Phase IV çalışmalarının rolüdür.

1. PHASE I DENEMELERİ:

Tanım: Phase I çalışmaları yeni bir ilacın kişiler üzerine uygulamasının yapıldığı ilk çalışmalardır. İlaçla ilgili geçmiş çalışmalar laboratuvar ortamında deney hayvanları (fareler, köpekler gibi) üzerine uygulanan çalışmalardır.

Amaç: İlacın etkinliğine ulaşmadan önce ilk olarak güvenli ve tolere edilebilir dozun belirlenmesi, ilacın uygulanmasında uygun programın geliştirilmesi ve ilacın farmakoloji açısından önemini kazanması gerekir. Bu işlemler küçük bir grubun zamanında kullanılmasıyla yapılmak zorundadır. Phase I çalışmaları genellikle karşılaştırılmalı değil, fakat oldukça

bilgilendiricidir. Müdahalelerin (ilaç gibi) hiçbir resmi karşılaştırması olmadığından, bazı araştırmacılar “klinik denemeler” teriminin kullanılmasını sorgularlar.

Phase I tipi çalışmalar:

- *Doz bulma çalışmaları:* Önemli problemlere neden olmayan maksimum dozun belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.
- *Klinik farmakolojik çalışmalar:* Doz listesini belirlemeye yardım için ilacın farmakokinetiğini belirlemek ve mevcut ilacın miktarını ilgilendiren nasıl problemler olduğunu anlamak amacıyla yapılmıştır.

2.1. Doz belirleme çalışmaları:

Çelişki (paradox): Doz belirleme çalışmalarının sonuçları ilacın etkinliğinin çalışılmasına doğru gider. Phase II ve Phase III'deki denemelerin karşılaştırılmasına karşın doz belirleme çalışmalarının analiz ve tasarımının standart yaklaşımında çok az istatistiksel yaklaşım vardır. Üstelik klinik denemelerde birçok ders kitabı olmasına rağmen çok azında doz belirleme tartışmalarına veya farmakolojik çalışmalara yer ayırmaktadır.

Toxicity (zehirlilik): İlacın uygulanmasında doğrudan cevaplarda sorunlar çıkabilir. Toksik etkinin doğası ilacın doğasına bağlıdır. Örneğin, kanser tedavisinde ilaç düzensiz kalp atışlarına neden olabilir. Bu tür etkiler potansiyel olarak hayati ve geri dönüşü olmayabileceği fakat etkilerin büyük bir çoğunluğunda örneğin mide ağrısında olduğu gibi hayati olmayabilir.

- Sıklıkla toksik etkilerin karakteri derecelendirilmiş ölçekleme üzerinde yapılır. (şiddeti artan derecelendirilmiş kategoriler yani, hafif, orta, şiddetli gibi olabilir.)
- Hangi toksiklerin müdahale, muhtemel konuların doğası ve klinik kararlar üzerine dayandığıyla ilgilidir. Toksik derecesinin kabul edilebilir düzeyi araştırmacılar tarafından belirlenmelidir.
- Toksik belirleme dozu (DLT= dose-limiting toxicity) araştırmanın ciddiyeti veya hayati etkilerini karakterize eder. Bu tanım kanser araştırmasında sıkça doz belirleme için kullanılır.

Ana hedef: Phase I denemelerinde önemli bir düşünce, bir ilaç veya tedavinin maksimum tolere edilebilir dozunu (MTD= maximum tolerated dose) bulmaktır. Bu tolere edilebilen mümkün en yüksek dozdur. Bu doz ilacın potansiyel yararından dolayı tolere etmeye gönüllü olunan toksiklerin bazı düzeyini de içermektedir. Örneğin, III. seviye toksik veya üçte bir hastadan fazla olmayan kötü durumu ortaya koyan doz istenebilir. İstatistiksel olarak, toksiklik geliştiren kitledeki deneklerin oranı 1/3, yani kitledeki toksik dağılımının %33 olan dozun belirlenmesini kapsar.

Denek (subjets): Kullanılan deneklerin doğası çalışılan ilaca bağlıdır. Toksiklerin şiddetli olmadığı durumda sağlıklı gönüllüler kullanılır. (örneğin; yerel temsilciler gibi) Yüksek dozda

toksik olduğunda ileri aşamada olan hastalarda ilaç kullanılır. (Kemoterapi alanlar gibi) Her iki durumda da amaç en uygun dozlara maruz kalan birkaç denekte etkili olmamasına rağmen en uygun doza çabucak ulaşmaktır.

İdeal tasarım: İdeal olarak, d_1, d_2, \dots, d_k şüpheli MTD (maksimum tolere edilebilir doz) yakın seçilen doz miktarları olsun. Sonra her bir doza rasgele n_i denek atasın ve her bir dozdaki DLT (toksik doz limiti) ni gösteren sayı r_i olmak üzere, $\hat{P}_i = \frac{r_i}{n_i}$ oranları hesaplınsın. Her bir dozda gözlenen oranlar kullanılarak model doz etkisi bulunabilir. Uygun modelden MTD (maksimum tolere edilebilir dozu) tahmin edilebilir.

Yanıt doz için modeller (Models for dose response)

$$Y = \begin{cases} 1, & \text{bir denekte } d \text{ dozunda toksik gözlenmişse} \\ 0, & \text{bir denekte } d \text{ dozunda toksik gözlenmemişse} \end{cases}$$

olarak tanımlanırsa genel olarak yanıt doz (response dose) için f dozun monoton bir fonksiyonu olmak üzere bir model

$$P(Y = 1|d) = f(d, \beta)$$

dır. $f(d, \beta)$ için spesifik bilinen modeller:

- Lojistik regresyon modeli

$$f(d, \beta) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 d)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 d)} \Rightarrow \beta_0 + \beta_1 d = \log \left\{ \frac{f(d, \beta)}{1 - f(d, \beta)} \right\}$$

- Probit regresyon modeli

$$f(d, \beta) = \Phi(\beta_0 + \beta_1 d)$$

Φ = birikimli standart normal dağılım (cdf)

- Tamamlayıcı log-log regresyon modeli

$$f(d, \beta) = 1 - \exp(-\beta_0 - \beta_1 d)$$

MTD (Maksimum tolere edilebilir dozun) Tahmini:

Belirli bir olasılık $P_0 = P(Y = 1|d_0)$ ile ilişkili doz d_0 'la gösterilsin. Örneğin; MTD toksikliğin 33 olduğu doz olarak tanımlanırsa $d_0 = 0.33$ 'dür. f monoton olduğu için

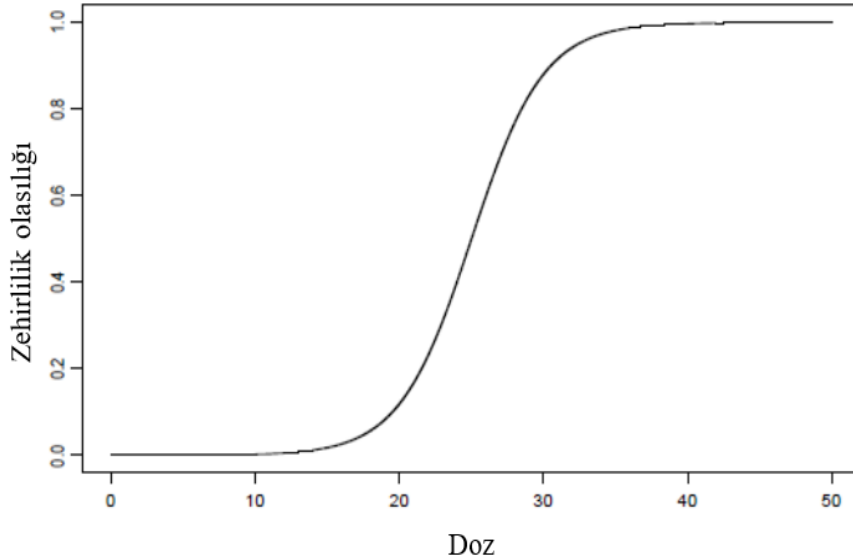
$$MTD = d_0 = f^{-1}(P_0, \beta)$$

olacaktır. Veri için uygun model bulunduktan sonra (yani β 'nin tahmin edilmesi) MTD'nin tahmini

$$MTD = \hat{d}_0 = f^{-1}(P_0, \hat{\beta})$$

dir. Genel olarak; herhangi bir olasılığa karşılık gelen doz ve herhangi bir doza karşılık gelen olasılık tahmin edilebilir. Hayvanlar üzerine yapılan bu denemeler için genel bir yaklaşımdır.

Problem: Bu yöntem açık, direk gelmesine rağmen problem bu yaklaşımın etik kaygılarından dolayı insan deneklere uygulanmasının mümkün olmamasıdır. Çünkü ilaç daha önceden kişiler üzerinde kullanılmadığından, yeterince güvenli hissetmeden daha düşük dozlardan daha yüksek dozlara geçmenin test edilmesi zorunludur. Ayrıca, son derece düşük ya da yüksek dozlarda çok fazla deneğin tedavi edilmesi arzu edilmez. Bu sonuç farklı doz düzeylerinin deneklere rasgele atanmasıdır.



Şekil 2.1: $\beta = (\beta_0, \beta_1) = (-10, 0.4)$ olan Lojistik regresyon

Doz yükseltmesi (dose – escalation):

MTD (maksimum tolere edilebilir dozun) belirlenmesinde uyarlanabilen tasarımlar sıklıkla kullanılır. Genel olarak, birkaç denek kullanılır. Toksik sonuç yoksa birkaç yeni deneğe daha yüksek doz denir. Bu prosedür toksik sağlayan bir doz bulunana kadar devam eder. Bu fikrin birçok çeşitliliği vardır. Örnek çapı önceden belirlenemez, daha doğrusu bu çalışmanın bir sonucudur. Genellikle küçük yani yaklaşık 20 alınır.

Standart tasarım: $d_1 < d_2 < \dots < d_k$ dozlarının artan bir serisi seçilir. En düşük doz miktarı ve ilacın uygulanacağı 3 denekle başlanır.

1. 3 denekten hiçbirinde toksik gözlenmemişse, bir sonraki doz düzeyine yükseltilir ve tekrar başlanır.

2. 3 denekten 2 veya daha fazlasında toksik gözlenirse, deneme durdurulur.
3. Kesinlikle 3 denekten 1 tanesinde toksik gözlenmişse, bu doz düzeyine 3 denek daha tedaviye katılır. Sonradan eklenen bu 3 denekten hiçbirinde toksik gözlenmezse, bir üst doza geçilip denemeye tekrar başlanır. Aksi halde ilaç denemesi durdurulur.

Tablo 2.5 Başlangıç dozu D_0 olan uyarlanmış Fibonacci serisi

Adım	İdeal	Uyarlanmış	Artış
1	D_0	D_0	–
2	$2 \times D_0$	$2 \times D_0$	100
3	$3 \times D_0$	$3.3 \times D_0$	67
4	$5 \times D_0$	$5 \times D_0$	50
5	$8 \times D_0$	$7 \times D_0$	40
6	$13 \times D_0$	$9 \times D_0$	29
7	$21 \times D_0$	$12 \times D_0$	33
8	$34 \times D_0$	$16 \times D_0$	33

Fibonacci serisi: her sayının kendinden önceki ile toplanması sonucu oluşan sayı dizisidir. Bu sayılar birbirleriyle oranlandığında altın oran ortaya çıkar.

MTD (maksimum tolere edilebilir doz) genellikle denemenin durdurulduğu doz, serideki gelecek en düşük doz veya en son dozun bazı kesiri olarak tanımlanır.

Başlangıç dozunun belirlenmesi: Seriden başlangıç dozu dikkatlice seçilir. Dokuları zamanla tahrip eden rodent (kemirici) çalışmasında $LD_{0.10}$ tahmini tipik doz olarak uygundur. Genellikle LD_p ölümü sergileyen deneklerin yüzdesi $\%100p$ olan dozdur. Bir yaklaşım, mg/kg (insanlardaki kemirici ölçüsü) temelinde kemirici (rodent) $LD_{0.10}$ 'un 1/10 başlangıç dozu gibi kullanılmasıdır.

Doz serisinin belirlenmesi: Haddinden fazla sayıda doz düzeyi gerektirmeksizin MTD düzeyini ortaya çıkaran bir yolla dozlar seçilebilir. Doz düzeyleri için uyarlanmış Fibonacci serisinin kullanılması yaygın bir tekniktir. Genel Fibonacci serisi $a_1 = a_2 = 1$ alınmak üzere $a_n = a_{n-1} + a_{n-2}$ dir. (Başarılı terimlerin oranı 0.618'e yakınsar). Bir değişiklik, uyarlama ile azalan artımlarla daha yavaş artırma kullanılabilir. Alternatif olarak, doz aralığı üzerinde \log ölçeğinde eşit aralıklı dozlar kullanılır.

Örnek 2.1: Standart tasarımın performansı, gelecek araştırmasında Tablo 2.6 dikkate alınsın.

Tablo 2.6 Standart tasarımın performansı

Doz düzeyi	Gerçek yüzde (bilinmiyor)	$P(\text{bu dozda deneme durdurulur})$
1	0.15	0.186
2	0.20	0.237
3	0.25	0.231
4	0.30	0.178
5	0.35	0.096

$X_1 = 1$. doz düzeyinde bir toksik etkinin görüldüğü denek sayısı (3 denek içerisinde)

Denekler arasında bağımsızlık varsayımı altında

$$X_1 \sim \text{Binom}(3, 0.15)$$

Henüz tanımlanmış standart tasarımda 1. doz düzeyinde denemenin durdurulma olasılığı

$$P(X_1 \geq 2) + P(X_1 = 1) \times P(X_1 \geq 1) = 0.186$$

ile bulunur Toksik dağılımın 15. yüzdeliğinde sadece 1. doz düzeyinde çalışmayı durdurma ihtimali 0.186'dır. Aynı şekilde Tablo 2.6 daki diğer değerler elde edilir. Örneğin,

$X_2 = 2$. Doz düzeyinde toksik etkinin görüldüğü denek sayısı (3 denek içerisinde)

Aynı şekilde, denekler arasında bağımsızlık varsayımı altında

$$X_2 \sim \text{Binom}(3, 0.20)$$

olacaktır. 2. doz düzeyinde çalışmanın durdurulma olasılığı

$$\{P(X_2 \geq 2) + P(X_2 = 1) \times P(X_2 \geq 1)\} \times (1 - 0.186) = 0.237$$

ile bulunur.