

## HAFTA 8

### 4. Phase III denemelerine giriş:

#### 4.1 Klinik denemelere neden ihtiyaç vardır?

**Cevap:** Bir müdahaleye gerek olup olmadığını belirlemenin en açık yöntemi bir klinik deneme talep edilen bir etkiye sahiptir.

**Etkisiz tedaviler:** Kabul edilen ve standart olan bir terapinin yararı hakkında anekdot bilgi için kolaydır. Uygun deneme yapılmamasının sonucu ciddi ve pahalı olabilir. Hatırlanacağı üzere kan alma etkisiz olduğu gösterilene kadar genel olarak kullanıldı. Diğer örnekler şimdi sayılabilir.

- Bir klinik deneme zararlı olduğu gösterilene kadar prematüre bebeklerin tedavisi için yüksek oksijen konsantrasyonunun kullanışlı olduğuna inanılırdı.
- Aralıklı pozitif basınçlı solunum (kısa vadeli veya aralıklı mekanik havalandırma sağlamak için kullanılan bir teknik) kronik engelleyici akciğer hastalığını (COPD) belirleyen bir tedavi oldu. Çok sonra bir klinik deneme bu çok pahalı işlemde büyük yararı olmadığını önerdi.
- Laetrile'nin biyolojik aktivitelerin bir kanıtı olmamasına rağmen kanser hastaları için yanlış bir ilaç olduğu söylendi. İnsanlar onları tedavide tutmak için tıp camiasında komplo olduğuna inandırıldı. NIH (National Institute of Health) sonunda resmi bir tedavi ilettili ve etkinliğin eksikliğini (yokluğunu) gösterdi.

**Güvenlik endişeleri:** Bir klinik denemede müdahalenin komplikasyonlarının yan etkileri etki alanını belirleyebilir. Örneğin,

- Kalp ritim bozukluğunu bastırmada denemesi (CAST= cardiac arrhythmia suppression trial) kalp kriz geçiren hastalarda zararlı olan anti aritmik (anti ritim bozukluğu) ilaçların yaygın bir şekilde kullanıldığını belgeledi.
- Yakın zaman da yaygın inanışa karşın menopozu izleyen kadınlarda hormon yenileme tedavisinin uzun süreli kullanımının zararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir.

#### 4.2 Ön tasarım sorunları

Davit Sackett (Oxford University) sergilenen klinik denemeler için aşağıdaki ön koşulları verir.

##### 1. Deneme gereklidir.

- hastalık yüksek etki, ciddi süreç, ve/veya kötü prognoza (yani hastalığının sonucu tahmin) sahiptir
- var olan tedavi uygun olmayabilir veya her nasılsa eksik olmalıdır
- hastalığa müdahale etkinliğinin umut verici olmasıdır. (Phase I ve II kanıtları)

##### 2. Deneme sorusu yöneltilen hastalar uygun ve belirli (kesin) olmalıdır.

3. Deneme yapısı geçerlidir.
  - Rasgele dağıtım denemedeki tedavi karşılaştırmalarının geçerliliğini sağlamanın en iyi yollarından biridir. "Dışarı dengeleme" olarak bilinen ve ortalamada bilinmeyen prognostik faktörler tarafından yapılır. Blinding (körleme), placebo ve tanımlanan uygun son noktalar gibi diğer yöntemler kullanılabilir.
4. Kapsama/dışlama kriteri arzu edilen kitlede genelleştirilebilirliği ve etkinliği arasındaki dengeyi bulabilir.
  - Yüksek bir cevap verme olasılığına sahip birincil yüksek riskli son noktalarda (limit noktalar da) hastaların denemeye girmesi etkin bir çalışma olduğunun sonucudur. Bu aynı alt küme ancak düşünülen deneme için sadece kitlenin küçük bir parçasını oluşturur ve böylece çalışmanın genelleştirilebilirliğini indirgeyebilir.
5. Deneme protokolü uygulanabilir.
  - Protokol, potansiyel klinik araştırmacılar için caziptir.
  - Uygun sayı ve tipte hasta mevcut olmalıdır.
  - Denemeye devam etmek ya da bırakma için performans kriteri ayarlanmış olmalıdır.
6. Deneme yöntemi etkilidir.

#### **Dikkat edilmesi gereken diğer sorunlar:**

- Uygulanabilirlik: Müdahale pratikte uygulanabilmesi mümkün müdür?
- Etkinin beklenen çapı (büyüklüğü): Müdahale saptanabilir bir etkiyi ortaya koyma şansına sahip "yeterince güçlü" müdür?
- Demode olma (obsolescence) (kullanılmaz olma): Kullanılabilir olmadan önce eskimiş bir denemenin sonuçları hasta yönteminde değişikliklerle yorumlanabilir mi?  
Örneğin; meme kanseri denemesinde oophorectomy (ooforektomi=yumurtalıkların cerrahi yolla çıkarılması) uygulanması gelecek yıl başlayacaktır. Luteinize hormonu salgılayan hormon (LHRH = luteinizing hormone-releasing hormone) 2-3 yıl içinde uygulanabilir olması, beklenenin tersine tıbbi oophorectomy (ooferektomi) benzer şekilde tedavi sağlamasına rağmen meme kanserinde başlayacaktır.

#### **Hedefler ve sonuç değerlendirmesi:**

- Cevaplanması gereken birincil soru nedir?
  - İdeal olarak sadece bir, cevap alma yeteneğine sahip
  - Gelecekteki hastaların bakımıyla ilgili, önemli
- Sonuç (limit, son nokta)
  - İdeal olarak sadece bir (analiz/rapor etmek için nispeten basit olmalı) ve bütün hastalarda ölçülebilir olmalı
  - İyi tanımlanmış, objektif ölçümler (yani ölüm sebebi/ölüm zamanı gibi) subjektif tercih edilebilir.
- İkincil sorular (yani diğer sonuçlar veya ilgilenilen son noktalar, alt grup analizleri gibi)
  - Çok fazla değil, veri kalitesini ve hasta desteğini etkileyebilir.
  - Denemede onlara hitap eden güç eksikliği olabilir.

- Çoklu karşılaştırmalar, gerçek etki olmasa bile “istatistiksel anlamlılık” bulunma şansını arttırdığı anlamına gelir.

**Örnek 4.1** HIV virüsü bağışıklık sistemini tahrip eder, böylece enfekte olmuş bireyler ölüme neden olan çeşitli enfeksiyonlara karşı duyarlı olurlar. Geçerli tedavilerin birçoğu hedeflenen virüsü ya yok etmeyi denemeye ya da sürecini en azından yavaşlatmaya göre tasarlanmıştır. Diğer tedaviler belirli fırsatçı enfeksiyonları hedef alabilir. Doğrudan virüsü hedef alan bir tedavi olsun. Bu tedaviyi bir klinik denemede değerlendiren birincil son noktası gibi düşünülmesi midir?

1. CD4 sayısında artma (CD4 sayısı bağışıklık fonksiyonunun doğrudan bir ölçüsüdür ve CD4 hücreler virüs tarafından tahrip edilir.)
2. Viral RNA azalması - vücuttaki virüs miktarını ölçer.
3. Bir veya daha fazla fırsatçı enfeksiyonların zamanı
4. Fırsatçı bir enfeksiyondan sonra ölüm zamanı
5. Herhangi bir sebepten ölüm zamanı
6. İlk fırsatçı enfeksiyonun zamanı veya ölüm zamanı, hangisi önce gelirse

Mümkün olduğunca çabuk tedavinin aktivitesi ölçülmek istendiğinde bir Phase II denemesinde birincil sonuçlar gibi sonuç 1 ve 2 uygun olabilir. Sonuç 5 bir Phase III denemesinde nihai ilginin sonucu olabilir, fakat yeni bir tedavinin büyük bir süratle tanıtıldığı ve hastaların uzun beklenen ömre sahip olduğundaki çalışmalar için pratik olmayabilir. Sonuç 6 sıklıkla kullanılır fakat fırsatçı enfeksiyonların nasıl tanımlandığına ve bu bilgini doğru bir şekilde ele alınıp alınmadığına dikkat edilmek zorundadır. Bu sonuçların birçoğu ikincil analizlerde ilginç gelebilir.

### 4.3 Etik Sorunlar:

**Gerçeklik:** Bir klinik deneme insan denekler üzerinedir. Aslında tasarımda etik sorunlar ve bu tür deneylerin yürütülmesinde haberdar olunmalıdır. Aşağıda verilen ve dikkate alınmasına ihtiyaç duyulan bazı etik sorunlar:

- Her bir denek için üstün alternatif müdahale uygun olmayabilir.
- **Denge:** Böyle bir denemeye bir doktorun hastalarının katılmasına izin vermeden önce her bir hasta için hangi müdahalenin üstün olabileceği denemede hakiki belirsizlik olabilir.
- Risk/ fayda oranı muhtemelen oldukça sakıncalı olan hastaları denemeden dışlamak, çıkarmak
- Çok yüksek toksiklik riski olan hastaların deneme dışı bırakılması, yani bir ilaç var olan problemi daha kötü hale getirebilir.
- Deneme dışı bırakmanın diğer nedenleri (örneğin, cenine (fetus) ihtimal zarar verecek etkinin olabileceği hamile kadınlar, denemenin yararını alamayacak çok hasta olması, hastalığın tahmini sonucu müdahaleye gerek olmaksızın iyi oluyorsa)

### Haklı hususlar:

- Ne tıbbi olmayan nedenler nede yoksul veya az eğitilmiş gruplardan haksız acemi hastalardan oluşan bir grup hasta denemeden dışlanmamalıdır.

- Bu son konu uygun olma için eşit ulaşım, müdahalelerin değerlendirilmesine engel olabileceği gibi yanıltıcı olabilir.
  - Yaşlı insanlar diğer hastalıklardan ölebilir ve üzerinde çalışma yapılamaz.
  - IV ilaç kullanıcıları (IVDUs= IV drug users) AIDS klinik denemelerinde izlenmesi oldukça zordur.