

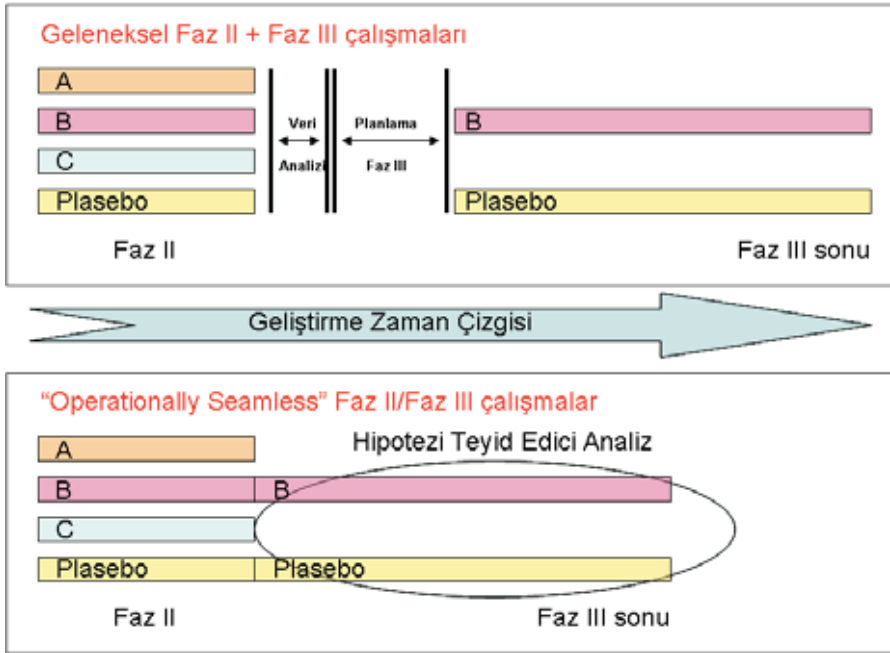
# Uyarlanabilir **TASARIM** *Adaptive Design*

**Betül Erdoğan**

Schering-Plough Klinik Arařtırmalar Müdürü

“**Uyarlanabilir Tasarım**” erken faz çalışmalarda (özellikle Faz II), çalışma dizaynındaki uygun olmayan varsayımları anlamaya ve düzeltmeye olanak veren, final analizine uyarlamadan önceki ve sonraki hasta verisinin kullanıldığı tasarımıdır. Amaç, güvenilirlik ve etkinlik bakımından daha iyi, daha hızlı, daha kesin ve daha düşük maliyetle bir klinik geliştirme yapabilmektir (Şekil 1 ve Şekil 2). Hepimizin hedefi, hastalara ve hekimlere güvenilir, etkin, erişilebilir tedavileri sağlamaktır. “Uyarlanabilir Tasarım” bizi bu hedefe taşıyacak olan yollardan biridir.

## Daha Hızlı: "Operationally Seamless"



Şekil 1. "Seamless" tasarım (operationally seamless): Geleneksel olarak planlanmış farklı çalışmalardaki amaçları, tek bir çalışmanın amacı olarak birleştiren klinik çalışma tasarımıdır.

"Uyarlanabilir Tasarım" öğrenme safhasından elde edilen verilerle doğrulayıcı safhadaki verileri birleştirerek hasta verisinin kullanımında verimliliği artırabilir, çalışma ilacını kullanacak aynı sayıdaki hastadan daha güçlü bir sonuç elde edilmesini sağlayabilir ve ilaç geliştirme süresini kısaltabilir.

Bu konuda Avrupa İlaç Dairesi Beşeri Kullanım için Tıbbi Ürünler Kurulu (EMA, CHMP), 18 Ekim 2007 tarihinde bir bildiri yayımladı. Bu bildirden de yararlanarak konuyu daha detaylı sizlerle paylaşmak istiyorum.

"Uyarlanabilir Tasarım", ara analiz (interim analysis) sonuçlarına bağlı olarak tasarım modifikasyonlarını içerir. Bilimsel ve Düzenleyici makamların standartlarını düşürmeden ilaç geliştirme sürecini hızlandırma veya kaynakların çok daha verimli bir şekilde dağıtılabilmesine olanak verebilecek bir potansiyele sahiptir. Özellikle Düzenleyici makamların karar almasında bir iyileştirmeye olanak sağlayacaksa tercih edilmektedir.

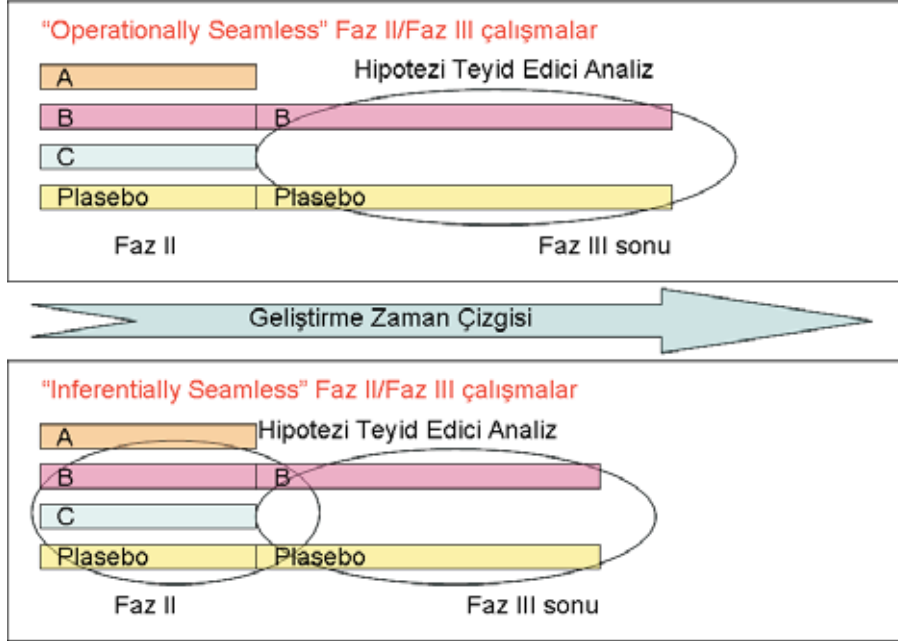
Klinik geliştirme planında Faz 3 çalışmalarının amacı; klinik öncesi çalışmalardan, tolerabilite çalışmalarından, doz-kararı ve diğer Faz 2

çalışmalardan elde edilen bulguların teyit edilmesidir. Faz 3 çalışmalarda (veya "Hipotezi Test Eden Klinik Denemelerin" (*Confirmatory Trials*) bir parçası olduğu düşünülen Geç Faz 2 çalışmaları) tasarım değişikliği tartışması, bu çalışmaların hipotezi test eden doğasıyla çelişki oluşturabileceğinden, daha ileri bir doğrulama olmaksızın çok nadir kabul edilecektir.

"Uyarlanabilir Tasarım" klinik denemelerin planlamasının yükünü hafifletecek bir yol olarak görülmemelidir. Bunun yerine zor deneysel durumlarla başa çıkılması gereken alanların klinik denemelerinin planlanmasında bir araç olarak kullanılmalıdır. Her durumda, ara analiz ve öngörülen tasarım değişiklik tipleri (örneklem büyüklüğü değişikliği, tedavi kollarına devam etmemek gibi) çalışma protokolünde tanımlanmalı ve haklılığı kanıtlanmalıdır. Düzgün bir planlama olmadan Hipotezi Test Eden Klinik Denemelere sunulan değişiklikler, denemenin Hipotez Üreten (*exploratory*) bir deneme olarak algılanmasına yol açacaktır.

"Uyarlanabilir Tasarım"'ın kullanılması, istatistiksel yöntemin daha önceden belirlenen Tip 1 hatayı kontrol ettiğini, tedavi etkisi için doğru

## Daha Düşük Maliyette: "Inferentially Seamless"



**Şekil 2. Uyarlanabilir "Seamless" Tasarım (inferentially seamless):**

Final analizine uyarlamadan önceki ve sonraki hasta verilerinin kullanıldığı klinik çalışma tasarımıdır.

tahmin ve güven aralıklarının olduğunu ve farklı safhalardan sonuçların homojenitesini değerlendirmek için metotların önceden planlandığını gösterir. Farklı safhalardan sonuçların doğrulayıcı bir şekilde birleştirilebileceğinin garanti edilmesine dair kapsamlı bir tartışma gerekecektir. Son tedavi önerisini doğrulayıcı kanıtın tartışılması zorunludur. Çalışma tasarımındaki değişiklik ihtiyacının, sonuçların klinik olarak yorumlanması üzerine olumsuz etkileri olabileceği için, planlama safhası üzerinde ciddi düşünülmesi gerekir.

Klinik denemeler, hastaları çalışmaya alma ve yeterli takibi yapma gibi nedenlerle yıllar sürer.

Çok dikkatli planlanmış Faz 2 programlarından elde edilen bilgilere rağmen, Faz 3 denemelerinin başlaması sırasında tasarım veya analizin çeşitli konularında belirsizlik olabilir. Bu nedenle uzun soluklu çalışmalarda, tasarımın çalışmanın hedeflerini karşılaması açısından veya güvenilirlik ve etkinlik konularında toplanan verilerin çalışmada değişiklik yapılmasını hatta durdurulmasını gerektirip gerektirmediğini anlamak açısından, ara değerlendirmelerin yapılmasına ilgi giderek artmaktadır.

"Grup sıralı" olarak adlandırılan tasarımlar, daha önceden belirlenen Tip 1 hatanın (toplanan veriye dayalı tedavi etkisinin tekrarlanan testi ile ilgili olan) suni olarak yükseltilmesinden sakınmak amacıyla geliştirilir. Bu sebeple, bu tasarımlar, devam eden denemelerin sonuçlarına bağlı tedavi etkisinin yanlış pozitif sonuçlarının olasılığının artmasını engeller. Metodoloji, etkinlik veya faydasızlık nedeni ile denemeyi erken durdurma kuralları veya, değişen sayıdaki ara analiz ve bunların zamanlaması gibi konuları dahil etmek için daha ileri bir şekilde geliştirilmiştir.

"Uyarlanabilir Tasarım" olarak adlandırılan yeni gelişmeler daha önceden belirlenmiş Tip 1 hatayı tamamen kontrol ederken, devam eden bir çalışmanın ara analizlerinde daha geniş tasarım değişikliklerine (örneğin; örneklem büyüklüğü, randomizasyon oranı, tedavi kollarının sayısı) izin vermektedir.

Genelde, Tip 1 hatayı tamamen kontrol edeceğini belirten "Uyarlanabilir Tasarım" olsa bile, devam eden bir Faz 3 çalışmada tasarım değişikliği önerilmez. Eğer "Hipotezi Test Eden Klinik Denemeler"de tasarım değişiklikleri önceden

öngörülebiliyorsa ki bu önceden planlama ve güncel (örneğin; Faz 2'nin sonunda) bilgi kısıtları gibi deneysel açıdan kesin bir gerekçe gerektirir, çalışma protokolünde tasarım değişikliği seçeneğini haklı çıkaracak şekilde bu değişiklik belirtilmelidir. Denemenin değerlendirmesinin neden tehlikeye atılmadığına ve tasarım değişikliklerinin güvenli bir şekilde çalışmaya nasıl dahil edilebileceğine dair tartışmalar sağlanmalıdır. Önemli konuların çözümü için Hipotez Üreten (*exploratory*) ilave çalışmaların neden daha uygun olmadığına dair tartışmaya ihtiyaç vardır.

Eğer “Uyarlanabilir Tasarım” kullanılacaksa tasarım değişiklikleri sınırlı tutulmalıdır. Faz 3 denemelerinin, denemedeki belli bir ilaç hakkında erken faz çalışmalarda toplanan bir aşamaya kadar güvenilirlik ve etkinlik verisi ile ilgili üretilen hipotezin test edildiği denemeler olduğu kabul edilir. Örneklem büyüklüğünün tekrar değerlendirilmesi, dahil etme/dışlama kriterlerinin değiştirilmesi, dozlamının, tedavi süresinin, uygulama biçiminin değiştirilmesi, alternatif birlikte kullanılan ilaçlara izin verilmesi gibi bazı tasarım değişikliklerine duyulan ihtiyaç, vurguyu Hipotezi Test Eden Klinik Denemeden Hipotez Üreten (*exploratory*) denemeye değiştirebilir. Düzenleyici makamlara göre istatistiksel metodun kabulü için minimum önkoşul önceden belirlenen Tıp 1 hatanın kontrolüdür.

Çalışmanın farklı zamanlarında farklı tahmini tedavi etkileri tespit edilen ve ara analiz içeren

çalışmaların yorumlanması zor olacaktır. Tahmini tedavi etkilerindeki farklılıkların, şansa mı yoksa ara analiz sonuçlarının bilinçli ya da bilinçsiz şekilde iletişimasyonuna mı ya da başka bir nedene mi bağlı olduğunu anlamak zor olabilir. Bu problem, ara analiz sonucuna göre bir tasarım değişikliği yapıldığında daha da büyük olabilir. Düzenleyici makamların gözünden bakıldığında, ara analiz sonuçlarına bağlı olarak tasarım değişikliği yapılması düşünülen çalışmalarda, başvuru sahibinin denemenin farklı aşamalarındaki sonuçların kombine edilmesinin gerekçesini kanıtlayan metotları önceden planlaması gereklidir. Bu gerekçe hasta sayısı, değerlendirme şeması, hasta yönetimi ve denemenin diğer özellikleri üzerindeki değişikliğin etkilerini ayrıca etkilediğinde çalışmanın yorumlanmasını zorlaştıracak özellikleri içermelidir. Bu açıdan “Uyarlanabilir Tasarım” içeren çalışmalarda en azından, ayrı ayrı çalışmaların kombinasyonundan oluşan meta-analizde gerektiği gibi, farklı aşamaların sonuçlarının kombine edilmesinin gerekçesi ve heterojenesinin dikkatli bir şekilde araştırılması gerekir.

EMEA/EFPIA, Sağlık Bakanlıkları, üniversite ve ilaç endüstrisinin aynı konuya bakış açılarını tartışmak üzere 14 Aralık 2007 tarihinde Londra'da “Adaptive Designs in Confirmatory Clinical Trials” konulu bir toplantı düzenledi. Toplantıya Avrupa ve Amerika'dan Sağlık Bakanlıkları ile üniversite ve ilaç endüstrisi temsilcilerinden 100'e yakın temsilci katıldı.

Bu toplantıda dünyadaki Düzenleyici makamların “Uyarlanabilir Tasarım” konusunda bilimsel faktörlere bağlı olarak şu konularda hemfikir olduğu bildirildi:

- ▶ Örneklem büyüklüğünün tekrar hesap edilmesinin sıkıntı veren parametrelere (kör veya körleme kaldırılmış) ve tedavi etkisine bağlı olduğu,
- ▶ Hipotezi Test Eden Klinik Denemelerde eşdeğişken faktör uyarlamalı randomizasyonun rolü,
- ▶ Uyarlamalı doz aralığı tasarımlarının rolü,
- ▶ Hipotezi Test Eden Klinik Denemelerde homojenite testinin rolü,
- ▶ Faz II/III “seamless” tasarımının uygun olduğu durumlar,
- ▶ Sponsorun Veri İzleme Kurulu'na dahil olmasının uygun olduğu durumlar.

Ayrıca Uyarlanabilir Tasarım konusunda gelecek için "Harmonizasyon" adı altında bir vizyon önerildi.

Harmonizasyona doğru gidebilmek için aşağıdaki adımların uygun olacağı belirtildi:

1. Tespit edilmiş sorunlar konusunda çalışmak üzere dünya çapında Uzman Çalışma Grubu oluşturulmalıdır,
2. Uzman Çalışma Grubu, klinik çalışmalara dahil olan majör bireyleri içine almalıdır,
3. Uzman Çalışma Grubu, “Uyarlanabilir Tasarım” konusunda global bir rehber hazırlamalı, “Uluslararası Uyumlandırma Konferansı Rehberi” geliştirilmelidir.

#### Kaynaklar:

1. Maca, PhRMA, FDA Meeting
2. Dragalin, Wyeth, EMEA/EFPIA WS
3. Quinlan, GSK, EMEA/EFPIA WS
4. Chuang-Stein, Pfz, EMEA/EFPIA WS
5. Reflection Paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials Planned with an Adaptive Design, EMEA CHMP, 18 Oct 2007
6. Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96)
7. Points to Consider on Multiplicity issues in Clinical Trials (CPMP/EWP/908/99)
8. Guideline on Data Monitoring Committees (CHMP/EWP/5872/03)