

İNSANLARDA KULLANIMA YÖNELİK TIBBİ ÜRÜNLER KOMİTESİ'NİN (CHMP) KÜÇÜK POPÜLASYONLARDA YAPILACAK KLİNİK ÇALIŞMALAR KILAVUZU TASLAĞI, AVRUPA İLAÇ AJANSI (EMA)

Derleyenler: Dr. Devrim DOĞAN¹, Doç. Dr. Mutlu HAYRAN²
¹Ufuk ÜTF, ²Hacettepe ÜTF Onkoloji Enstitüsü Preventif Onkoloji AbD

GİRİŞ

EMA, Londra'da 17 Mart 2005'te yayınladığı, CHMP Etkililik Çalışma Grubu (EWP), Bilimsel Danışmanlık Çalışma Grubu (SAWP), "Orphan" Tıbbi Ürünler Komitesi (COMP) ve Pediatrik Uzman Grubu (PEG) uzmanları tarafından hazırlanan taslakla çalışmaya uygun hasta sayısının çok az olduğu durumlarda yapılacak klinik çalışmalarda ortaya çıkabilecek sorunları ve çözüm önerilerini tartışmaya açtı.

Nadir rastlanan hastalıklarda hasta sayısı yalnızca birkaç bin hatta bazen 100'den azdır. Hastalığın prevalansına bağlı olarak çalışmanın yapılması, analizi ve yorumlanması kısıtlanabilir. Küçük ve çok küçük hasta popülasyonuna sahip çalışmalarda daha az konvansiyonel ve/veya genelde daha az sıklıkla kullanılan metodolojik yaklaşımların kullanımı kabul edilebilir. Bu dokümanda bu yaklaşımlar anlatılmaktadır ve primer olarak büyük çalışmaların elverişli olmadığı durumlara yöneliktir; bu nedenle ilaç geliştirme araştırmalarında genel bir paradigma değişimi olarak algılanmamalıdır.

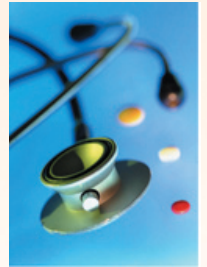
Kanıt Düzeyleri

Tıbbi ürünlerin pazarlanması onay sürecinde alınan kararlar her zaman net değildir. Kesin kanıtlar hiç bir zaman elde edilemez. Bu nedenle çok kullanılan ve güvenilir metodlara dayanarak karar vermek tercih edilir. Spesifik olgulara dayanarak genel kanılara varmanın kısıtlı ve yetersiz bir yaklaşım olması nedeniyle klinik çalışmalarda mümkün olduğunca kabul edilmiş genel ilkelere uymaya çalışılmalıdır. Bu taslakta sunulan öneriler özellikle bu kılavuzların kullanılmayacağı durumlarda yol göstermeyi hedeflemektedir.

Bu durumlar şunlardır:

1. Randomize kontrollü çalışmalar yapılabilir olsa da değerlendirmelerin yüzlerce hatta binlerce hastanın kullanıldığı tipik Faz III çalışmalar kadar net çıkarımların yapılamayacağı durumlar.
2. Randomize kontrollü çalışmaların gücü çok ciddi derecede az olacağı ve neredeyse yapılabilir olmadığı durumlar (dış kontrollü kontrol grupları ile karşılaştırılan vaka serileri ya da sadece anekdotal vaka raporlarının bulunduğu durumlar gibi).

Bu durumlar, nadir hastalıklarda veya organ nakli gibi hızlı gelişen



alanlarda görülebilir. Ayrıca farmakogenomik uygulamalarla bireyi hedefleyen tıbbi ürünlerin geliştirilmesi de ancak birçok küçük hedef popülasyonların kullanılmasını gerektirecektir. Klinik çalışmalara yalnız az sayıda hasta alınabilen durumlarda alternatif yaklaşımlar gerekmektedir. Bu durumlarda ürünün etkililik, güvenilirlik ve yarar-zarar sonuçlarının güvenilirliği net olmayabilir. Buna rağmen bazı sahipsiz (*orphan*) ürünler randomize kontrollü çalışmaların yapılamamış olmasına rağmen onaylanmıştır. Küçük popülasyonlar için ruhsatlandırma başvuruları da hasta alımındaki kısıtlılıkların göz önünde bulundurulması ile birlikte diğer ürünler için uygulanan standartlara göre değerlendirilecektir; bunlar sırasıyla şöyledir:

- Randomize kontrollü klinik çalışmaların meta-analizi
- Randomize kontrollü çalışmalar
- Gözlemsel çalışmaların meta analizi
- Gözlemsel çalışmalar
- Yayınlanmış olgu sunumları
- “Anekdot” olgu sunumları
- Konunun uzmanlarının görüşleri

Her ne kadar tüm bu kanıtlardan elde edilen bilgiler değerlendirilse de ilaç geliştirme alanında “iyi kanıtlar” iyi planlanmış ve uygulanmış, uygun körleme ve randomizasyon yapılmış kontrollü klinik çalışmalardan elde edilir. İdeal olarak tedavi etkisinin büyük olması, bu etki için güven aralığının dar olması, ve etkinin büyüklüğünün yüksek derecede

istatistiksel olarak anlamlı olması beklenir.

Çok nadir rastlanan hastalıklarda kanıt elde etmenin tek yolu olgu sunumlarının sonuçlarının derlemesi olabilir. Böyle durumlarda tedavi rejimlerinin uygulanmasının ve veri toplanmasının kontrollü bir şekilde yapılması kanıtlara güç katacaktır. Ayrıca özel bir dikkatle istatistik değerlendirme yapılması özel bir nedenle bir araya getirilmiş olgu sunumlarından daha değerli olacaktır. Bu gibi durumlarda olgu sunumlarının veya gözlemsel çalışmaların meta analizi göz önüne alınmalıdır.

Bir tedavinin etkili olup olmadığına dair istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde etme şansı, önceden rasyonelize edilmesi koşuluyla, daha düşük bir anlamlılık düzeyi, örneğin, genel olarak kullanılmakla birlikte rasgele seçilmiş bir eşik olan $p < 0.05$ yerine $p < 0.10$ kullanılarak, artırılabilir. Çoğu durumda tedavi etkisi kestirimlerinin güven aralıkları p -değerlerinden daha fazla bilgi vericidir.

Farmakolojik Etmenler

Bir hastalığın patofizyolojisi ve ilacın farmakolojisi ile ilgili detaylı bilgiye sahip olmak etkin klinik çalışmaların tasarımını kolaylaştırır. Nadir hastalıklarda prelinik farmakolojik çalışmalar özellikle önemlidir ve klinik çalışmanın tasarımı sırasında bu bilgilerden yararlanılır.

“Yerine koyma” çalışmalarında (enzim veya hormon replasmanı) eksikliğin kısa ve uzun dönemdeki özellikleri ve bileşiğin farmakokinetik ve

farmakodinamiğine ait bilgiler çalışma tasarımında kullanılır. Öngörülebilir seyri olan bir hastalıkta aynı hastada yapılacak karşılaştırmalar bile risk-yarar değerlendirmesine yetecek kadar bilgi sağlayabilir.

Hastalığın fenotipi, patofizyolojisi, farmakolojik veya farmakokinetik değişkenlikler başarılı bir ilaç geliştirme çalışmasını tehlikeye sokan durumlardır. Etkin bir çalışma tasarımı ve analiz için bu olası değişkenliklerin potansiyel kaynakları çok iyi anlaşılmalıdır.

Bir çalışmanın sonuçlarının güvenilirliği net bir doz yanıt etkisi saptanabilirliği takdirde artacaktır. Öte yandan tedavi modalitelerinin tek tek değil de diğer tıbbi müdahaleler ile bir arada çalışıldığı “kara kutu” tasarımlar daha az tatmin edicidir ve bunlarda çalışma sonuçlarının tarafsızlığını ve inandırıcılığını artırmak için daha fazla veri toplanması gerekecektir.

Çok nadir rastlanan hastalıklarda çalışmaya katılan her hastadan risk-fayda değerlendirmesine katkıda bulunabilecek mümkün olduğunca çok veri toplanmalıdır. Bu amaçla mevcut olan en iyi tekniklerle bilginin elde edilmesi ve analizi esastır.

Sonlanım Noktalarının Seçimi

İdeal olarak “katı” ve klinik olarak geçerli bir sonlanım noktası kullanılır. Bir uçta hastalığın tamamen iyileşmesi vardır.

Hastalık progresyonunu yavaşlatmak: Orta düzeyde

bir sonlanım noktasıdır. İdeal koşullarda klinik çalışmalarda kullanım için geçerliliği gösterilmelidir fakat hem sonlanım noktasının geçerliliğini göstermek hem de tedavileri test etmek için hasta sayısı az olabilir. Sonlanım noktasının progresyon için veya remisyon için geçen süre olduğu yeterince uzun süreli hasta takibi önemlidir, bu bilgiler randomize çalışmalara “açık-etiketli uzatma dönemleri” getirerek elde edilebilir.

Klinik sonlanım noktaları: Böbrek yetmezliği gibi bir sonlanım noktası hastanın sağkalımı ve iyilik halini ciddi derecede etkilediğinden klinik olarak yüksek düzeyde geçerli sonlanım noktasına iyi bir örnektir. Semptomların hafiflemesi de yararlı bir klinik sonlanım noktasıdır. Klinik bir sonlanım noktasına yararlı olduğu gösterilemese de, bir hastalıkta tedaviye bağlı olarak semptomların azalması ve sonuç olarak hasta tarafından tercih edilmiş olması değerli bir çalışma sonlanım noktası olabilir.

Yaşam kalitesi: Mutlaka o endikasyon için geçerliliği gösterilmiş ölçeklerle değerlendirilmelidir; fakat bazen geçerlilik testleri veya ayrı tedavi değerlendirmeleri için hasta sayısı çok azdır. Bu kısıtlılığa rağmen tek başına yaşam kalitesinde gözlenecek iyileşmeler (yani diğer klinik faydaların yokluğunda) ruhsatlandırma için yeterli olmayabilir. Yaşam kalitesi verileri destekleyici kanıt olarak değerlendirilmelidir.

En uygun klinik sonlanım noktasının seçilemediği durumlarda veya çalışma ilacının hangi

sonuçları etkileyebileceğinin çok iyi bilinmediği durumlarda birincil sonlanım noktası seçmek yerine tüm duyarlı/olası sonlanım noktalarını toplamak ve final klinik çalışma raporunda tüm verileri sunmak daha fazla bilgi verebilir.

Eğer yeterli sayıda hasta alınması olası değilse veya makul bir süreçten daha uzun zaman alacaksa yer tutucu belirteçler (*surrogate marker*) bir çözüm olabilir.

Bir biyolojik belirteç, bir hastanın nasıl hissettiği, işlevselliği ve sağkalımını ölçen klinik olarak anlamlı bir sonlanım noktası yerine kullanılabilir. Bir laboratuvar ölçüm veya fiziksel bulgudur. Nadir rastlanan hastalıklarda bir biyolojik belirteçin geçerli bir yer tutucu sonlanım noktası olarak kullanılabilmesi için epidemiyolojik, patofizyolojik ya da diğer kanıtlara dayanarak faydalı olacağını gösterilmiş olması gerekmektedir. Fakat yer tutucu bir belirteç etkililiği saptamaya yeterli olmayabilir. Bunu değerlendirmek için şu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır:

- Yer tutucu sonlanım noktasındaki değişiklikler klinik veya semptomatik sonlanım noktasında değişiklik oluşumu ile ne kadar ilişkilidir?
- Tedavinin riski ne kadardır?
- Aynı koşulları elde etmek için hangi tedaviler mevcuttur?

Biyolojik belirteçlere dayanarak gerçek klinik faydayı belirlemek zordur. Bunlar klinik etkililiğin

veya uzun dönemde yararlılığın göstergesi olamazlar. Eğer Etik Kurulu veya Ruhsatlandırma başvurularında kullanılacaklarsa uygun şekilde geçerlilikleri gösterilmeli veya böyle çalışmaları destekleyecek klinik fayda, güvenlilik ve risk-yarar değerlendirmesi ile ilgili destek çalışmaların öngörüldüğü bir plan sunulmalıdır.

Kontrol gruplarının seçimi

İdeal olarak tedavi etkisinin plasebo veya diğer bir aktif bileşikle karşılaştırılması istenir. Bir tedavi geliştirilirken karşılaştırmalı çalışma genelde tercih edilir fakat her zaman mümkün değildir. Alternatif tedavinin olmadığı ciddi ve yaşamı tehdit eden hastalıklarda umut vaat eden herhangi bir tedaviyi seçmeye eğilim vardır, anekdotal olgu sunumları, bu gibi durumlarda hastanın kontrollü çalışmaya ikna edilmesini zorlaştırır. Kontrol hastaları içsel veya dışsal (tarihi veya eşzamanlı) olarak seçilebilir.

Her ne kadar karşılaştırmalı çalışmalarda içsel kontroller tercih edilse de bazı özel durumlarda daha önceden yapılmış başka çalışmalara ait veriler etkililik, güvenlilik, kullanım kolaylığını karşılaştırmada kontrol olarak kullanılabilir. Ancak hastalığın doğal seyrinin çok iyi bilindiği durumlarda kontrol verilerinin olmaması kabul edilebilir.

Metodolojik ve İstatistiksel Konular

Her ne kadar özel olarak küçük örneklem büyüklüklerine yönelik istatistiksel metod olmasa da

bazı metodolojik yaklaşımlar mevcuttur.

Tasarım evresi

Klasik Faz III çalışmalarında, çalışmanın tasarımı ve yürütülmesi en az “biyo-gürültü” oluşturacak şekilde tasarlanmalıdır ki bunun için yüzlerce hatta bazen binin üzerinde hasta/gönüllü alınması gerekir. “Biyo-gürültü”, bir çalışmanın tasarımı ve yürütülmesindeki kaçınılabılır ve kaçınılamaz sistematik olmayan hataların toplamıdır. Sıklıkla tedaviler arasında farklılık göstererek yanlılığa yol açar. Hastanın takip vizitlerine gelmemesi bu tip hatalara tipik bir örnek olarak verilebilir.

Büyük çalışmalarda “gürültü”/etki oranının şiddeti örneklem büyüklüğünü artırarak önlenebilirken küçük çalışmalarda ciddi probleme neden olabilir. Bu nedenle, klinik çalışmalarla ilgili standart doküman ve kılavuzlar (*ICH Guidelines*) ile istatistiksel prensiplerin ışığı altında kaçınılabılır hataları mümkün olduğunca azaltmak için çaba sarfedilmelidir.

Bu metodlar “biyo-gürültü” miktarını azaltır ve böylece çalışmanın etkinliğini artırır, fakat bu neredeyse her zaman karmaşıklık ve olasılıkla yanlılığa neden olur.

Çalışmaya başlamadan önce birden fazla sonlanım sonlanım noktası seçmek ve en etkin sonlanım noktasının (klinik olarak en geçerlisi olmasa da) belirlenmesi gerekir.

Randomizasyonda eşleştirme veya tabakalandırma, özellikle önemli prognostik değişkenlere dayanıyorsa gücü artırır. Bu işlemler önceden belirlenmiş tabakalandırılmış analizler ve duyarlılık analizleri ile birlikte yararlı olabilir.

Hasta atama sırasında kullanılan, eşdeğişkenleri (*covariate*) göz önüne alan adaptif yöntemler bazen tabakalandırma yerine geçebilir. Bu metodlar yeni alınacak hastanın tedavi gruplarından birine yerleştirilmesi ile tedavi gruplarındaki hasta sayısı dengesizliğini düzeltmeye yöneliktir. Bu, çalışmaya alınmış hastaların özellikleri ile yeni alınacak hastanın özelliklerine dayanarak özellikle bir gruba hastanın randomize edilmesi olasılığını değiştirerek elde edilir. Böyle bir yaklaşımda karşılaşılan sorunlar bunların katı randomizasyon kurallarına uymaması ve bu yolla elde edilecek verilerin analizinde konvansiyonel istatistiksel metodların kullanılamamasıdır.

Eşdeğişkene göre adaptif hasta alım yöntemleri randomizasyonun tabakalandırılması gereken ama tabakalandırmanın elverişli olması için çok fazla faktörün olduğu durumlarda uygundur. Bu özellikle tabakalandırma faktörleri ve düzeylerine göre göreceli olarak küçük çalışmalar için geçerlidir. Bu metodlar küçük hasta sayılı çalışmalarda hatta çalışmanın erken sonlandırılması gereken durumlarda iyi dengeli gruplar oluşturulmasında etkindir. Fakat, tabakalandırma faktörleri analizde doğru olarak hesaba katılmalı ve tabakalandırmada kullanılmayan değişkenlerin ölçülmüş veya

ölçülmemiş olsun) etkisi tartışılmalıdır.

Yanıtı göre adapte edilmiş tasarım, hasta yerleştirme oranını bazal eşdeğişken dengesi yerine, “daha iyi” tedavinin hangi kolda olduğu esas olarak ayarlamaya dayanır. Çalışmayı tamamlayan hastalar arttıkça eğer sonuçlar tedavilerden birinin daha iyi olduğu yönünde ise çalışmaya yeni alınan hastaların o tedaviye alınması eğilimi oluşur. Bu metod hızlı elde edilebilen sonuçlara dayanır. Hasta alımı, hastanın standart eşit ve sabit olasılık varsayımlarına dayanarak her iki tedaviden birine alınması esasına dayanmadığından analizi karmaşık olabilir.

Bu metodun bir tipi doz bulma çalışmalarında kullanılır ve “sürekli-değerlendirme” (*continual re-assessment*) metodu olarak adlandırılır. Optimum dozu daha hızlı ve daha kesin olarak bulmayı ve daha fazla hastayı optimum dozda tedavi etmeye yardımcı olur. Bu metodların ilaç geliştirmenin tüm aşamalarında kullanımı önerilir.

Eğer bir tedavi kontrole göre belirgin olarak üstünse istatistiksel anlamlılık göstermek amacıyla kullanılan ardışık tasarımlar genellikle gerekli görülen örneklem büyüklüğünü azaltırlar. Bazı tasarımlar açık-uçludur; ve tedaviler hakkında güvenilir bir pozitif veya negatif karara varılıncaya kadar hasta alımı devam eder. Yanıtı göre adapte edilen tasarımlarda tedavi sonuçlarının hızlı elde edilebilir olması gerekmektedir. Bu tasarımların özellikle hasta

kaydının çok yavaş olduğu nadir hastalıklarda yeri vardır. Fakat örneklem büyüklüğünün ne kadar azaltılabileceği etkinin büyüklüğüne bağlıdır.

Tek hastalı çalışmaların (*n-of-1 trials*) tasarımında ise randomizasyon birimi hasta değil yapılan müdahaledir. Bunlar çapraz çalışmalara benzer fakat tek hastada yapılırlar. Hastanın ilk tedavisi rastgele seçilir, tedavi döneminin sonunda hasta yeniden randomize edilir veya alternatif tedaviye geçer. Birden fazla geçişler olabilir. Bu çalışmanın sonlanım noktası ilgili hasta için en iyi tedavi hakkında verilen karardır. Bu tasarımın avantajı her hastanın kendisi için en iyi tedaviyi mutlaka alacak olmasıdır. Bir dizi tek hastalı çalışmanın tamamlanması sonucunda bir tedavinin diğeri üzerine tercih edilme paterni ortaya çıkmaya başlayabilir. Avantajı standart bir protokol uygulama zorunluluğunun olmamasıdır; bir hastanın dahil edilme kriterlerini karşılamama veya çalışma prosedürlerinin hepsini yerine getirememesi nedeniyle çalışma dışı bırakılması yerine, çalışmanın hastaya göre uyarlanabilir olmasıdır. En kullanışlı olduğu durumlar hızlı etkili semptomatik tedavilerde veya stabil başlangıç değerlerine hızla geri dönebilen hastalıklardır. Tek hastalı çalışmaların sonuçları çapraz geçişli çalışmalar ve meta-analizlerdeki gibi birleştirilerek değerlendirilebilir.

Veri analizi

Varsayımlar

Az hasta sayılı çalışmalarda genellikle az ve basit (genellikle

tanımlayıcı) veri elde edilebilir. Kaba (basit) metodlar çok fazla sayıda veri olduğunda yeterli olabilir fakat az veri bulunduğu en etkin ve bilgi verici analitik metodlar kullanılmalıdır. Bu metodların çoğu “istatistiksel modellemeyi” içerir. Böyle modellemeler veri hakkında veya tedavi etkisi hakkında varsayımlarda bulunmayı içerir. Veriye eklenen bu varsayımlar ile daha karmaşık istatistiksel modeller basit tanımlayıcı istatistiklerden daha çok bilgi sağlayabilir.

Nonparametrik metodlar

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğinin belirlenemediği durumlarda nonparametrik metodlar kullanılabilir.

Bootstrap metodlarının bazı tipleri veri dağılımı hakkında varsayımda bulunmaz ve az sayıda veri olduğunda veya model varsayımlarını doğrulamakta güvenli bir seçenek olarak kullanılabilirler. Bu metodların esas kullanım alanları parametre tahminleri için doğruluk ölçümlerinin (yanlılık ve varyans gibi) kestirimi ve güven aralıklarının belirlenmesidir. α ve β hata sınırları örneklem büyüklüğüne göre belli olur. Hipotez testi yerine tahminler (nokta tahminler ve bunların güven aralıkları) ön plana alınmalıdır. Standart %95 güven aralığı önceden rasyonalize edilmesi koşuluyla kullanılabilir.

Prognostik değişkenler

Analiz sırasında, başlangıç

değişkenlerine göre düzeltmeler yapmak analiz etkinliğini büyük ölçüde artırabilir. Modellemenin prognostik değişkenleri içermesi tedavi etkisinin kestirimini büyük ölçüde artırabilir.

Longitudinal veriler

Farklı zamanlarda ya da farklı vücut kısımlarında yapılacak tekrarlayan ölçümler analizin etkinliğini artırabilir. Bu tip verilerin analizinde sık karşılaşılan bir problem gözlemlerin birbirinden bağımsız olmamasıdır. Bağımlı verilerin analizinde, gözlemler arasındaki bağımsızlık varsayımı ihlali olduğundan jeneralize lineer modeller gibi standart istatistiksel metodlar uygulanamaz. Bu gibi durumlarda bağımlılığı yok saymak yanlış sonuçlara varmaya neden olabilir.

Kümelenmiş bağımlı verilerin analizi için Jeneralize Tahmin Denklemleri *Generalized Estimated Equations (GEE)*, Hiyerarşik Doğrusal Modeller, Karmaşık-etki Modeli gibi farklı metodlar mevcuttur. Bu modern istatistiksel yaklaşımlar olgular arasındaki korelasyonu dikkate alır ve olgu başına eşit olmayan sayıda gözleme izin verir, ki böylece geçerli çıkarımlar sağlanabilir.

Bayesian metodlar

Bayesian metodları ile veriye varsayımlar eklenebilir. Bu yaklaşım çalışmanın sonuçları ile önceki verilerden elde edilen bilgileri veya önceki “inancıları” kombine eder. İlaç düzenlemerinde önceki inancıları kullanmaya sıklıkla kuşku ile yaklaşılr. Fakat ilaçların kimyasal yapılarına bağlı olarak olası etkilerine dair bilgileri, mevcut

KAYNAKLAR

Bartlett et al. Extracorporeal circulation in neonatal respiratory failure: a prospective randomized study. Paediatrics. 1985;76:479-487.

Cheng KKF, Chang AM, Yuen MP. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. Eu J Cancer 2004;40:1208-1216.

Gallin JI et al. Itraconazole to Prevent Fungal Infections in Chronic Granulomatous Disease. N Engl J Med 2003; 348:2416-2422.

Giles FJ, Kantarjin HM, Cortes JE, Garcia-Manero G, Verstovsek S, Fadel S, Thomas DA, Ferrajoli A, O'Brien S, Wathen JK, Xiao LC, Berry DA, Estey EH. Adaptive randomized study of idarubicin and cytarabine versus troxacitabine and cytarabine versus troxacitabine and idarubicin in untreated patients 50 years or older with adverse karyotype acute myeloid leukemia. J Clin Oncology 2003;21:1722-1727.

Korthals-de Bos IBC, et al. Cost effectiveness of physiotherapy, manual therapy, and general practitioner care for neck pain: economic evaluation alongside a randomised controlled trial. BMJ 2003;326:911.

O'Rourke PP, Crone RK, Vacanti JP, Ware JH, Lillehei CW, Parad RB, Epstein MF. Extracorporeal membrane oxygenation and conventional medical therapy in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a prospective randomized study. Pediatrics. 1989;84(6):957-963.

bileşiklerle benzerlikleri, etki mekanizmalarını kullanmak eldeki verilere değerli bir katkı sağlar.

Eldeki delillerin yorumlanması

Küçük çalışmalardan elde edilen sonuçların yorumunda sponsorlar ve düzenleyiciler daha esnek olmalıdırlar. 1965'te Bradford-Hill tarafından tanımlanan gözlemsel çalışmalarda nedensellik belirleme kriterleri şunları içerir:

- **İlişkinin tutarlılığı / mevcut bilgilerle uyumu:** Böyle bir etkinin lehine başka kanıt var mı? Mevcut kanıtlar ne kadar iyi?
- **Biyolojik eğilim:** Doz yanıt etkisi var mı?
- **İlişkinin özgüllüğü:** Bu sonuca ürün mü neden oldu?
- **Biyolojik olarak akla yatkinlik:** Gözlenen ilişki neden akla yatkin geliyor?
- **İlişkinin gücü:** Büyük bir etki yanlılığın ve karışıklığın kolay saptanmasına izin verir. Kontrollü klinik çalışmaların yapılamadığı durumlarda çıkartım yapılırken bu kriterler yararlı olacaktır. Çok küçük randomize çalışmalarda da bunların göz önüne alınması katkı sağlayacaktır.

Özet ve çıkarımlar

- Küçük popülasyonlu klinik çalışmaların tasarımı, yürütülmesi veya analizi için özel bir metod yoktur. Fakat klinik çalışmanın etkinliğini artırmaya yönelik

yaklaşımlar mevcuttur. Ayrıca büyük çalışmalarda uygun görülmeyen bazı metodolojik yaklaşımlar küçük ve çok küçük popülasyonlu çalışmalarda kabul edilebilir. Etkin bir istatistiksel değerlendirme gereksinimi ile klinik olarak yorumlanabilir sonuçlar çıkarılması arasındaki denge sağlanmalıdır.

- Sık rastlanan hastalıklara yönelik kılavuzlar (ICH, CHMP ve diğerleri) nadir rastlanan hastalıklara da uyarlanabilir.
- Yeni bir ilacın etkililiği ve güvenliliği ile ilgili kontrollü kanıtlar elde etmenin mümkün olmadığı durumlarda, yetkililer hasta çıkarılarının korunması koşulu ile farklı yaklaşımları değerlendirme sırasında kabul edebilir.
- Çalışmaların tasarımında bir bileşiğe ait detaylı farmakolojik bilgi yardımcı olabilir. Farmakolojik çalışmalar hastalardaki heterojenitenin kaynaklarının belirlenmesinde yardımcı olabilir. Klinik olmayan farmakolojik yaklaşımlar özellikle çok az hasta bulunabilen durumlarda yardımcı olabilir.
- Yer tutucu sonlanım noktaları kabul edilebilir fakat mümkün olduğunca rasyonalize edilmelidir. Klinik etkililikle ilişkileri, risk-yarar dengesinin değerlendirilebilmesi için yeterince açık olmalıdır.
- Kontrol ve karşılaştırma grupları çok önemlidir. Nadir rastlanan bazı hastalıklarda eşzamanlı

kontrol çalışmaları yapılamayabilir ve bu durum çalışmanın güvenilirliğini azaltabilir.

- Hasta kayıt sistemleri bir hastalığın doğal seyri ile ilgili önemli bilgiler sağlayarak etkililik ve güvenilirlik değerlendirmesinde yardımcı olabilir. Ayrıca bu kayıtlar tarihsel (geçmiş zamanlı) kontroller olarak da kullanılabilir.

Bu şekilde kullanılan kayıtların yüksek kalitede veri içermesi ve İKU kurallarına uyması beklenir.

- Planlanan istatistiksel metodlar tedavi etkisini gösteremez ise alternatif yaklaşımlar

aranmalı ve bunlar tercihen çalışma protokolünde önceden belirtilmelidir. İdeal olarak birkaç metod uygulanmalıdır Farklı metodolojik/istatistiksel yaklaşımların sonuçlarının uyumlu olması çalışmanın yorumlanmasına yardımcı olur.

- Büyük popülasyonlu çalışmalarda sık kullanılmayan strateji ve metodlar kullanıldığında, ileride yapılacak pazarlama çalışmalarında sponsorlara yol göstermek üzere bilimsel danışmanlık/protokol desteği sağlanmalıdır.

Bu dokümanla birlikte okunması önerilen Yönetmelikler ve dokümanlar şunlardır:

- Directive 2001/20/EC of the European Parliament and Council of 4 April 2001 on the approximation of the Laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.
- Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
- The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs (ICH E1A).
- Dose Response Information to Support Drug Registration (ICH E4).
- General Considerations for Clinical Trials (ICH E8).
- Statistical Principles for Clinical Trials (ICH E9).
- Choice of Control Group in Clinical Trials (ICH E10).
- Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (ICH E11).
- Accelerated Evaluation of Products Indicated for Serious Diseases (Life Threatening or Heavily Disabling Diseases) (CPMP/495/96 rev. 1).
- Points to Consider on the Evaluation of the Diagnostic Agents (CPMP EWP/1119/98).
- Points to Consider on Applications with 1.) Meta-analyses and 2.) One Pivotal Study (CPMP/2330/99).
- Points to Consider on Calculation and Reporting of the Prevalence of a Condition for Orphan Designation (CPMP/436/01).
- Note for Sponsors of Orphan Medicinal Products Regarding Enlargement of the European Union (EMA/35607/03).

KAYNAKLAR (devam)

Pope JE, Prashker M, Anderson J. The efficacy and costeffectiveness of n of 1 studies with diclofenac compared to standard treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs in osteoarthritis. J Rheumatol 2004;31:140-149.

Sharpe MD, Ghent C, Grant D, Horbay GLA, McDougal J, Colby WD. Efficacy and safety of itraconazole prophylaxis for fungal infections after orthotopic liver transplantation: a prospective, randomized, double-blind study. Transplantation 2003; 76:977-983.

Tan SB, Machin D, Tai BC, Foo KF, Tan EH. A Bayesian re-assessment of two phase II trials in gemcitabine in metastatic nasopharyngeal cancer. Brit J Cancer 2002;86:843-850.

Tan SB, Dear KBG, Bruzzi P, Machin D. Strategy for randomised clinical trials in rare cancers. BMJ 2003;327:47-49.

Trnavský K, Fischer M, Vögtle-Junkert U, Schreyger F. Efficacy and safety of 5% ibuprofen cream treatment in knee osteoarthritis. Results of randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Rheumatol 2004;31:565-572.

Wegman ACM, van der Windt DAWM, de Haan M, Devillé WLJM, Fo CTCA, de Vries Th PGM. Switching from NSAIDs to paracetamol: a series of n of 1 trials for individual patients with osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2003;62:1156-1161.