

## HAFTA 5

**Diğer hesaplamalar:** Yüzde 33'e ulaşmanın ihtimali sadece 0.17'dir. Ek olarak %33'e ulaşmanın denemesi verildiğinde (5 doz düzeyi) çalışmayı durdurma ihtimali sadece 0.57'dir.

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

$X_1 = x$	1	2	3	4
$P(X_1 = x)$	0.6141	0.3251	0.0574	0.0034

durdurulması

1. doz düzeyinde çalışmanın

$$\underbrace{P(X_1 \geq 2)}_{\substack{\text{2'den fazla} \\ \text{kişide toksik} \\ \text{görülmesi}}} + \underbrace{P(X_1 = 1)}_{\substack{\text{1 kişide toksik} \\ \text{görülmesi}}} \times \underbrace{P(X_1 \geq 1)}_{\substack{\text{Sonradan çalışmaya} \\ \text{katılanlardan enaz} \\ \text{birinde toksik} \\ \text{görülmesi}}}$$

$$\underbrace{(0.0574 + 0.0034)}_{0.0608} + 0.3251 \times \underbrace{(0.3251 + 0.0574 + 0.0034)}_{0.3859}$$

$$= 0.0608 + 0.1255 = 0.1863$$

Diğer doz düzeyleri için,

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

$$X_2 \sim \text{Binom}(3, 0.25)$$

$$X_2 \sim \text{Binom}(3, 0.30)$$

$$X_2 \sim \text{Binom}(3, 0.33)$$

dağılımları kullanılır.

**Açıklamalar:** Bu yaklaşımla doz bulmanın birçok eksiklikleri vardır.

- Daha önceden olduğu gibi gerçek MTD tanımlandığında bu miktarın güvenilir bir tahmini olan MTD gibi dozun düzeyinin açıklanması net değildir.
- Tasarım toksiklik dağılımının 33. yüzdeliğinde (veya herhangi bir yüzdeliğinde) çalışmanın durdurulmasına neden olan hiçbir yapısal özelliğe sahip değildir.
- Bildirilen MTD düzeyi seride kullanılan doz düzeylerinden birine yakın ve biri olabilir, hiç biri 33 yüzdeliğe eşit olmayabilir.
- Örnekleme hatasını hesaba katan hiçbir temel yoktur. (Standart hata nasıl hesaplanabilir?) Bu sebepten dolayı herhangi düzgün istatistiksel modele başvurulmaz.
- Bir sürü hastaya düşük dozlarda tedavi uygulamak olasıdır ve gerçek MTD düzeyine yakın bir düzey elde edilmeyebilir.

**Daha fazla açıklama:** Standart tasarım istatistiksel endişelere rağmen MTD düzeyini açıklamak için yaygın olarak kullanılır. Metot araştırmacılar tarafından tercih edilir, fakat istatistikçiler tarafından endişeyle alınır. Daha titiz analizler ve diğer tasarımlar için istatistiksel literatürdeki öneriler yapılır.

### **Standart modelin analizi için resmi yaklaşım:**

$d$  doz düzeyinde toksik olasılığı için bir istatistiksel model

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

olmak üzere

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

olsun. 3 denekli  $i$ . grup için

$Z_i$  = toksik görülen denek sayısı

$X_i$  = verilen doz düzeyi

gösterebilir. Rasgele örnek birimi  $n$  olmak üzere  $(Z_i, X_i)$ ;  $i = 1, 2, \dots, n$  verisi için olabilirliği yazmak mümkündür.  $\beta$ 'da olabilirliğin maksimum yapılmasıyla ve MTD için çözülmesiyle MTD tahmin edilebilir. Bu yöntem zorlukları olmaksızın tekrarlı koşullandırmayı gerektiren olabilirliği yazamıyor ve ayrıca örnekleme rasgele olmadığından tahmin edicilerin özellikleri basit değildir.

### **Standart modelin geliştirilmesindeki girişimler:**

Storer (1989) iki aşamalı modelleri (two-stage designs) önerir. Stage 1'de aktif olduğu doz aralığını elde etmek için çok az denek kullanılır. (Yani MTD düzeyine yakın) Stage 2'de MTD düzeyini bulmak için standart tasarımın bir versiyonunu kullanır. İki aşamalı tasarımların artması gibi düşük bir doz düzeyine imkân verir. Bazen bu tasarımlara *aşağı ve yukarı tasarımlarda* denir. Bir istatistiksel model kullanılırsa, MLE (en çok olabilirlik tahmin edicisi) biçimsel olarak MTD düzeyini tahmin etmek için kullanılabilir. Önceden belirlenen grup sayısı ile iki aşamalı bir tasarımın genel ana hatları

- Stage 1
  - Bir doz düzeyine bir denek
  - Toksiklik yoksa gelecek denek için doz arttırma
  - Toksiklik varsa, gelecek denek için doz azaltma
  - İltoksiklikte ikinci aşamaya (stage) başla
- Stage 2
  - Bir doz düzeyinde 3 denek
  - Toksiklik yoksa gelecek grup için doz arttırma

- Toksiklik varsa, bu doz düzeyine 3 denek daha ekle ve yeniden test et
- Toksiklik>1 ise gelecek grup için doz azaltma

**İlgili araştırma:** Anbar (1984) bir sonraki doz düzeyini sırasıyla tahmin eden stokastik yaklaşım metodlarını önermiştir. Storer (1989) belirli model varsayımları altında MTD düzeyi için güven setlerini tartışmıştır. O'Quigley ve arkadaşları (1990) Bayesci sürekli yeniden değerlendirme metodunu (CRM= continual reassessment method) önermişlerdir.

- MTD düzeyi için önsel bir dağılım ve toksiklik olasılığı için bir model belirlenir.
- MTD dağılım önsel ortalama/modu ilk denek için uygulanan doz uygulanır.
- Her bir denekten sonra şimdiye kadar verilen veriden MTD'nin sonsal dağılımı güncellenir. Bu dağılımın modu (bir Bayes tahmini) sonraki denek için uygulanacak doz olarak kullanılır.
- Belirlenen denek sayısına ulaşıncaya çalışma durdurulur ve full (tam) Bayes analizi yapılır ve MTD tahmini bulunur.

**Dezavantajları:** Sırasıyla (sequential) yöntemler her bir denekten veya deneklerin her bir grubundan sonra bir analiz gerektirir. Ayrıca, yaklaşımlar çok agresif ve hazırlanması çok zor olan düzeyleri gerektirebilir. Değişiklikler önerilebilir fakat bu bir güncel araştırma ve inceleme alanıdır.

## 2.2. KLİNİK FARMAKOLOJİ ÇALIŞMALAR

### Amaçlar ve terimler (terminoloji):

Phase I'de farmakokinetik çalışmalarda, ilaçta devisinin amaçları

- a) terapötik hedeflere ulaşmak (yani hastalığı tedavi etmek, semptomları azaltmak gibi)
- b) toksikliği en aza indirmek
- c) uygulama yöntemindeki zorlukları en aza indirmek
- d) en yüksek terapötik etki için doz ayarını en iyi duruma getirmek.

Farmakoloji; hedeflenen bu amaçlara ulaşmaya izin veren süreçleri kavramaya yol açar.

**Sonuç:** Phase I denemelerinde, ilaç ilk defa kişilerde denendiğinde, kişilere verilen bir ilacın farmakolojisini anlamaya başlamanın mantığıdır. Bu erken evrede (phase) cevaplandırılması gereken hangi ilaç? kime verilecek? hangi formda ne kadar? hangi sıklıkla? ne kadar süreyle? gibi bir çok soru vardır.

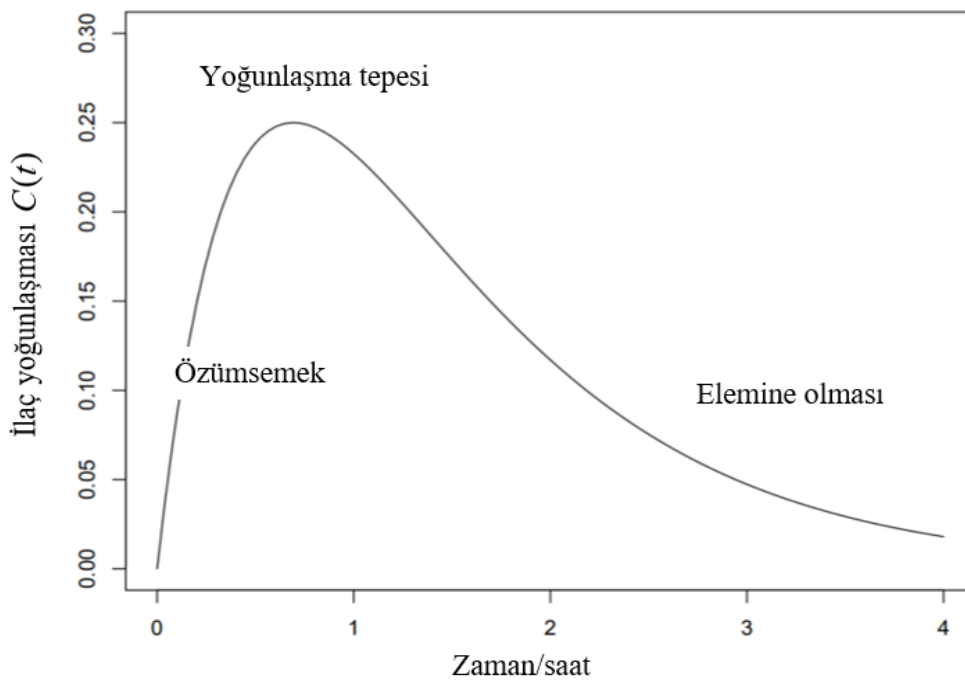
### Temel Prensipler:

- İlaç bir etki gösterdiğinde bir etki noktası (site of action) vardır. Tepki ve toksikliğin büyüklüğü etki noktasındaki ilaç yoğunluğunun fonksiyonlarıdır.
- İlaç etki noktasında doğrudan yerleştirilemez, ilaç emilmeli (yani tabletler ve mide yanması gibi), nüfus etmelidir. Buna *uygulama noktası* denir.
- Aynı anda, ilaç doku ve organlara dağılır, metabolize ve elemine edilir.

- İlaç yoğunluk konumu doğrudan ölçülmez, bunun yerine kandan veya plazmadan ölçülmelidir.

**Sonuç:** İlaç tedavisinin optimal yönetimi ilacın nüfus etmesinin mekanizmasının bilgisine, dağılımına, metabolizmaya ve ilacın elemine edilmesini gerektirir. Ayrıca, bu süreçlerin kinetiğinin kapsamlı bir anlayışına, yani zaman içerisinde vücuttaki ilaç hareketi gibi gerek vardır.

**Terminoloji:** Farmakokinetik “vücut ilaca ne yapar?” konusunda çalışır. Bu zaman içerisinde etki noktasındaki yoğunluğunun izlenmesi, yoğunlaşma ve zaman/doz arasındaki ilişki, ilacın nüfus etmesinin kinetiği, dağılımı ve elemine edilmesini kullanan kan/plazmadaki ilaç yoğunluğunun araştırmalarını içerir.



**Şekil 2.2:**  $t = 0$ 'da oral uygulamayı izleyen ilaç plazma yoğunlaşması

Şekil 2.2’de görüleceği üzere Farmakokinetik “ilaç vücuda ne yapar?” konusuna özellikle ilaç yoğunlaşması ile farmakolojik yanıt arasındaki ilişkiye çalışır.

**Farmakokinetiğin rolü:** Etki noktasında plazmadaki yoğunlaşma en büyük ilgidir. Eğer yoğunlaşma çok düşük ise bu terapatik (tedavi edici) başarısızlığa (bir etkin olmayan terapi) götürür. Eğer yoğunlaşma çok yüksek ise bu toksikliğe götürür. Yoğunlaşma bu limitler arasında ise bu “terapatik başarı” olduğunu varsaymaktadır. Bu nedenle klinik bakımın ilk amacı bir terapatik pencerede yoğunlaşmayı sağlamaktır.

**En iyi (optimal) doz ayarlama:** Amaç terapatik çerçeve dahilinde çabucak yoğunlaşmaya ulaşmak için doz yüklemesidir. Sonra terapatik çerçeve dâhilinde ulaşılan yoğunlaşmayı destekleyen doz ile elemine edilen doz değiştirilir. Doğru doz düzeyinin sağlanması

yoğunlaşmanın kinetiği (hareketliliği), eleme, dağılım ve metabolizma gibi terapik çerçevenin genişliği ile kontrol edilir.

**Farmakokinetik çalışmalar:** Hangi ilaç dozunun vücut için uygun olduğunu anlamak için tipik olarak dozu takip eden her bir denek üzerinde zaman içerisinde örnekler, yoğunlaşma kaydı toplanır. Şüphesiz ki, bu nüfus davranışını anlamak için birkaç denek üzerinde yapılmaktadır. (Yani t zamanında ortalama yoğunlaşma gibi). Bu çalışmalar genellikle az sayıda hasta ile Phase I çalışmalarında yapılır.

**Farmakokinetik modeller:** Emilmenin, dağılımının ve eliminasyonun (elemine etmek) kavramlarını biçimlendirmek amacıyla bu fikirlerle tanımlanan modeldeki parametrelerin olduğu biçimsel bir model kabul edilebilir. PK (farmakokinetik) davranışlarını tanımlayan bu tip modeller sıklıkla lineer değildir.

$Y_{ij}$  : izleyen  $d_i$  doz düzeyinde,  $t_{ij}$  zamanında  $i$ . denekte ilacın yoğunlaşması

$Y_{ij}$  için bir istatistiksel model

$$Y_{ij} = f(t_{ij}, d_i, \beta_i) + \varepsilon_{ij} \quad i = 1, 2, \dots, n; \quad j = 1, 2, \dots, r_i$$

olmak üzere hata terimleri

$\varepsilon_{ij} = i$ . denek için  $j$ . zamana karşılık gelen hata terimi

$\beta_i = i$ . denek için farmakokinetik parametreleri içeren (veya onların fonksiyonu olan) bir vektör.

Lineer olmayan regresyon teknikleri her denek için yoğunlaşma zamanına ait PK modeline uygunluğu için kullanılır.

**Bilinen en küçük kareler kullanılarak lineer olmayan modellerin uygunluğu:**  
**(Fitting nonlinear models using ordinary least squares)**

$f(t_{ij}, d_i, \beta_i)$  fonksiyonunun  $\beta_i$ 'lere göre lineer olmayan bir fonksiyon olduğu gerçeği hariç, hatalar üzerinde klasik regresyon model varsayımlarının sağlandığını düşünerek  $\varepsilon_{ij} \sim iid N(0, \sigma^2)$  olsun. Bu görünüm altında doğal bir yaklaşım, bilinen en küçük kareler yöntemini (OLS) kullanarak her  $i$  için

$$\sum_{j=1}^{r_i} \{Y_{ij} - f(t_{ij}, d_i, \beta_i)\}^2 \quad (2.3)$$

eşitliğini minimum yapan  $\beta_i$  parametrelerini tahmin etmek veya eşdeğeri olarak

$f(t_{ij}, d_i, \beta_i)$ :  $\beta_i$ 'nin her bir bileşenine karşılık gelen  $f$ 'in kısmi türevlerini gösteren  $p \times 1$  boyutlu bir vektör

$$p = \dim(\beta_i)$$

$\mathbf{0}$  = sıfırlardan oluşan  $p \times 1$  boyutlu vektör

tanımlanmak üzere

$$\sum_{j=1}^{r_i} \{Y_{ij} - f(t_{ij}, d_i, \beta_i)\} \times f_{\beta_i}(t_{ij}, d_i, \beta_i) = 0 \quad (2.4)$$

eşitliğini  $\beta_i$ 'lere göre çözmektir.

- Normal olarak normallik kabul edilse de edilmese de  $\sum_{j=1}^{r_i} \{Y_{ij} - f(t_{ij}, d_i, \beta_i)\}^2$ 'nin minimum yapılması en azından tamamen mantıksız değildir. OLS metodunun tahmin sonuçları  $\sum_{j=1}^{r_i} \{Y_{ij} - f(t_{ij}, d_i, \beta_i)\} \times f_{\beta_i}(t_{ij}, d_i, \beta_i) = 0$  eşitliğinde sağlanan bir lineer tahmin eşitliğini sezgisel çözüm özelliğine sahiptir.
- $V_i = \text{Var}(Y_{ij} | t_{ij}, d_i)$  bilinen OLS'nin lineer olmayan versiyonu olabilecek klasik bölgeye taşıma amacıyla sabit olduğu varsayılır. Bazı problemlerde bu varsayım mantıklı olmayabilir. Ayrıca, bu model her bir deneğin bağımsızlığında kişisel ölçümleri varsaymaktadır.
- Hata terimleri üzerindeki varsayımlar altında yani  $\varepsilon_{ij} \sim iid N(0, \sigma^2)$ ,  $r_i$ 'nin büyük olduğunda OLS tahmin edicisi  $\hat{\beta}_i$ , (2.4) de verilen eşitliği çözen  $\beta_i$ 'nin değeri ortalaması  $\beta_i$  ve varyans kovaryans matrisi  $\sigma^2 V_i$  olan asimptotik normal dağılıma sahiptir. Model  $f$ 'in lineer olmayan ortalamasına dayanan  $\beta_i$ 'nin karmaşık bir fonksiyonu olup  $V_i$ 'nin bir ifadesi yazılamaz.
- Bu model varsayımları altında  $\sigma^2$ 'nin yansız bir tahmin edicisi

$$\hat{\sigma}^2 = (r_i - p)^{-1} \sum_{j=1}^{r_i} \{Y_{ij} - f(t_{ij}, d_i, \beta_i)\}^2$$

dir.

**Örnek2.2** (Indomethacin) Indomethacin ağrı, iltihaplanma, mafsalsal iltihabından kaynaklı kas sertliği ve diğer iltihaplanma durumlarının ağrıları hafifletmek için kullanılır. Belirli bir doz belirli bir deneğe verilir ve sonra değişik zaman aralıklarında kan örnekleri alınır ve kandaki ilaç yoğunluğu belirlenir. İlgili ilacın yoğunlaşma zamanının karakterize edilmesi üzerinedir. Çalışma sonucunda elde edilen veri:

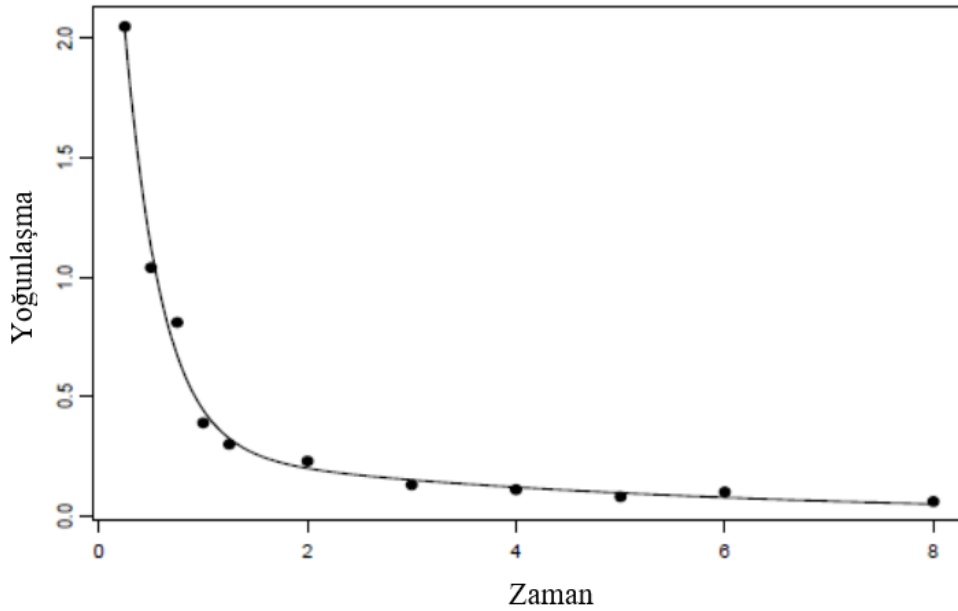
**Tablo 2.7** Indomethacin verisi

Zaman	İlaç yoğunlaşması
0.25	2.05
0.50	1.04
0.75	0.81
1.00	0.39
1.25	0.30
2.00	0.23
3.00	0.13
4.00	0.11
5.00	0.08
6.00	0.10
8.00	0.06

Biyolojik kanıtlara dayalı olarak  $t_j$  zamanında kandaki ilaç yoğunlaşması  $Y_j$  iki değişkenli üstel model (lineer olmayan, bivariate exponential),  $\varepsilon_{ij} \sim iid N(0, \sigma^2)$  olmak üzere

$$Y_j = \beta_1 e^{-\beta_2 t_j} + \beta_3 e^{-\beta_4 t_j} + \varepsilon_j$$

dir. Model bağımsız değişken (covariate)  $t_j$  ve parametre vektörü  $\beta = (\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4)^T$ 'un bir fonksiyonudur.



**Şekil 2.3:** Indomethacin verisi için sıradan en küçük kareler eğrisi

R programı kullanılarak elde edilen kestirim modelinin parametre tahminleri

Parametre	Tahmini	Standart Hatası	$t$ değeri
$\beta_1$	3.56602	0.291795	12.221
$\beta_2$	2.83111	0.416618	6.79545
$\beta_3$	0.291394	0.143128	2.0359
$\beta_4$	0.221504	0.142135	1.55841

$S = 0.0679316$  ve  $sd = 7$

**Alıştırma:** İki değişkenli üstel model için ilaç dönem sonuna ait yarı ömrü (drug terminal half-life), yani ilaç yoğunlaşma zamanının yarısına düşmesi  $\theta = \frac{\log 2}{\beta_4}$  dür. Indomethacin verisi kullanılarak  $\theta$  için büyük örneklem güven aralığını buluruz.