

HAFTA 6

3. PHASE II DENEMELERİ:

Hatırlatma: Bir Phase II klinik denemesi genellikle geçen bölümünde tartışılan bir Phase I denemesinde bulunan temeller üzerine seçilen sabit doz düzeyini kullanılır. Doz düzeyi ya bütün hastalar için sabit ya da hastanın ağırlığına göre değişebilir. Toksiklik görülürse doz düzeyinin uyarlanması için önlemler alınabilir. Tedavinin hedeflendiği belirli bir hastalığa sahip hastalar denekler olacaktır.

Ana endişeler: Bir Phase II denemesinin birincil amacı tedavinin Phase III denemesinde büyük ölçekli karşılaştırılmalı çalışmasında kullanıp kullanılmayacağını belirlemesidir. Özellikle, Phase II denemeleri

- Tedavinin yapılabirliği
- Toksiklik ve yan etkileri
- Yönetim ve maliyet lojistiği

konularını belirlemede kullanılır.

Tedavi etkinliğine dayalı bir Phase II denemesinde ele alınan ana sorun daha dikkatli çalışmaya geçeceği, etkinliğin yeterli kanıtın olup olmadığıdır. Bir anlamda, bu etkinlik için “ ilk tarama aracı”dır.

Terimler: Tedavi etkinliği sıklıkla temsili göstergeler (surrogate markers) üzerinde değerlendirilir, yani klinik sonuç ile ilgili olduğuna inanılan çabucak ölçülebilen bir sonuçtur.

Örnek 3.1 Akciğer kanserli hastalar için geliştirilen yeni bir kanser ilacı olduğu varsayalım. Eninde sonunda bu ilacın akciğer kanserli hastaların ömürlerini geçerli uygun terapi yöntemlerine göre uzatıp uzatmadığı bilinmek istenebilir.

- Bir Phase II denemesinde hayatta kalma üzerinde yeni ilacın etkisinin saptanması büyük sayıda hasta ile uzun bir çalışmayı gerektirir. Bu böyle ilaçların taranması için etkin bir mekanizma değildir.
- Bunun yerine Phase II sırasında tümör küçültmek için yeni bir ilacın etkinliği çalışılır. Eğer yeni ilaç yeterince büyük oranda hasta için ümit verici görünüyorsa bu Phase III testlerine doğru kanıt olarak kullanılabilir.
- Bu durumda, tümörün küçülmesi hayatta kalma zamanı için temsili bir göstergedir (Surrogate marker). Eğer ilaç tümörü küçültmüyorsa ihtimal ki hayatta kalmayı da etkilemiyor inancı vardır ve daha ileri nedenlerden elenebilir.
- Ne yazık ki tümörün küçülmesi üzerinde ilacın kısa süreli etkisi olduğuna bir çok örnek vardır, fakat hayatta kalma üzerine uzun dönemli klinik etki yoktur.
- Bu nedenle geleceği görünen ilaçların Phase III araştırmalar süresince daha kuvvetlice belirlenmesi önemlidir.

Temsili göstergeler (surrogate markers):

Temsili göstergelerin diğere örnekleri

- Kalp hastalığı/krizi geçiren hastalar için kan basıncının düşürülmesi
- HIV virüsü pozitif olan hastalar için CD4 sayısının artırılması
- Glaucoma (glokom= göz hastalığı) olan hastalar için göz tansiyonu (intraocular pressure)

Phase II denemeler: En sık Phase II denemeler resmi karşılaştırılmalı tasarımları kullanmaz. Sıklıkla Phase II tasarımlar bir evreden fazlasını benimser, yani hastaların bir grubuna tedavi verilir. Etkinliğin hiç (ya da çok az) kanıtı gözlenirse, deneme durdurulur ve ilacın “başarısız” olduğu ilan edilir. Aksi takdirde hastalar Phase III çalışmalarına girer.

3.1 İstatiksel konular ve yöntemler:

İstatiksel amaç: Bir Phase II çalışmalarında önerilen tedavinin daha ileri çalışılıp çalışılmayacağını belirlemek amacıyla belirli bir hassaslıkla tedavi etkinliğini belirleyen bir sınır (end point) tahmin edilmek istenir.

Son nokta (sınırlara) örnekler:

- Tedaviye cevap veren hastaların oranı (cevap net bir şekilde belirlenmelidir.)
- Yan etkilerin oranı
- İlacın doku düzeyi ve ortalama kan

Önemli: Sıklıkla istatiksel bir perspektif (görünüm) alınır ve kitle parametrelerinin güven aralıkları, duyarlılığı belirlemek için kullanılır.

Örnek 3.2 Operasyon öncesi kemoterapi ile tedavi gören yemek borusu kanserli (esophageal cancer) hastalar dikkate alınmış olsun. Operasyon esnasında mikroskobik veya mikroskobik tümörün yokluğu tam bir yanıt olarak tanımlanır. Bu durumun meydana gelme olasılığının yaklaşık 0.35 olduğundan şüphelenilmiş, yani bu bir ilk tahmindir. Bu tedavinin Phase II süresince araştırmasındaki amaç yanıt oranını tahmin etmektir ki %95 güven aralığı ± 0.15 aralığındadır.

Bakış açısı: İstatistikçi olarak araştırma aşağıdaki gibi izlenir. İlk olarak istatiksel modelde

$$p = \text{kitle tam yanıt oranı}$$

olsun. Kitleden cerrahi parça almadan önce kemoterapi gören hastalardan n birimlik bir örnek alınmış olsun. Bu deneyin sonucu tam yanıt olan örnekteki hasta sayısı X rasgele değişkenini versin. Bu durumda en uygun model $X \sim \text{Binom}(n, p)$ 'dir. Bu çalışmanın amacı p oranını tahmin etmek ve güven aralığını elde etmektir.

Felsefi konular: Önceki bakış açısı somut görünmesine rağmen kalan bazı açık sorular vardır.

- Kitle nedir? Yemek borusu kanseri olan veya gelecekte hasta olacak olan tüm kişiler bu tedavi için uygun olabilir.

- p neyi temsil etmektedir? Yukarıdaki farazi kitledeki tüm kişilere yeni tedavi verilmiş ise p alınan tam yanıtların oranıdır. Şüphesiz ki bu varsayımsal bir yapıdır. Yukarıdaki kitle ne tanımlanabilir ne de herkese bu yeni tedavi verilerek yanıt oranı p bulunabilir.
- $X \sim Binom(n, p)$ olsun. n denekten her biri bağımsız denemeler olarak alınır ve her bir denemedeki başarı olasılığı p dir. Bu mantılı mıdır? Bu ikna edici olabilir, örneğin kitledeki her bir üye tanımlanabilirse (tanımlanamaz, kitlenin ne kadar kişiden oluştuğu bilinmiyor olabilir.) rasgele sayı üretilerek kitleden rasgele n kişi seçilir. Buna ek olarak p 'nin denemeden denemeye değişmemesi için kitle biriminin hemen hemen sonsuz birimli olması gereklidir. Açıkça, durum bu değildir. Yine de bu yapı uygun bir yaklaşım ve değişkenliği belirlemek için kullanışlı bir mekanizmadır.

Geri dönersek: Şimdi sinir bozucu felsefi kavramları bir kenara koyarsak (fakat güçlükle çözülen) binom model varsayımı altında devam edilsin. Hatırlanacağı üzere eğer $X \sim Binom(n, p)$ ve $0 < p < 1$ ise X 'in olasılık fonksiyonu

$$f_X(x; p) = \begin{cases} \binom{n}{x} p^x (1-p)^{n-x}, & x = 0, 1, \dots, n \\ 0, & \text{diğer yerlerde} \end{cases}$$

dir. Aynı zamanda $E(X) = np$ ve $Var(X) = np(1-p)$ dir. Örnek oranı (tahmini yanıt oranı)

$$\hat{p} = \frac{x}{n} \text{ ile tanımlanır. Basit görüşlerle } E(\hat{p}) = p \text{ ve } Var(\hat{p}) = \frac{p(1-p)}{n} \text{ dir.}$$

Asimptotik karşılıklar: Merkezi Limit teoremiyle (CLT)

$$\frac{\hat{p} - p}{\sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}} \xrightarrow{\mathcal{D}} N(0, 1)$$

dir. Ayrıca zayıf büyük sayılar yasasıyla (WLLN)

$$\hat{p} \xrightarrow[n \rightarrow \infty]{P} p \text{ ve } \hat{p}(1-\hat{p}) \xrightarrow[n \rightarrow \infty]{P} p(1-p)$$

olup süreklilik altında yakınsama korunur. Hem de süreklilikle

$$\sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{p(1-p)}} \xrightarrow[n \rightarrow \infty]{P} 1$$

dir.

Not: Slutsky teoremi $\left(\begin{array}{l} X_n \xrightarrow{\mathcal{D}} X \\ Y_n \xrightarrow{P} a \end{array} \right) \Rightarrow \left(\begin{array}{l} \frac{X_n}{Y_n} \xrightarrow{\mathcal{D}} \frac{X}{a} ; a \neq 0 \\ X_n Y_n \xrightarrow{\mathcal{D}} aX \end{array} \right)$ dir.

Slutsky'nin teoremine göre

$$\frac{\hat{p} - p}{\sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{n}}} = \frac{\hat{p} - p}{\underbrace{\sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}}_{\xrightarrow[n \rightarrow \infty]{\mathcal{D}} N(0,1)}} \underbrace{\sqrt{\frac{p(1-p)}{\hat{p}(1-\hat{p})}}}_{\xrightarrow[n \rightarrow \infty]{\mathcal{D}} 1} \xrightarrow[n \rightarrow \infty]{\mathcal{D}} 1$$

asimptotik dağılımı bulunur. Bunun sonucunda $1-\alpha$ güven düzeyinde

$$1-\alpha \cong P \left\{ -z_{\alpha/2} \leq \frac{\hat{p} - p}{\sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{n}}} \leq z_{\alpha/2} \right\}$$

$$= P \left\{ \hat{p} - z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{n}} \leq p \leq \hat{p} + z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{n}} \right\}$$

olarak elde edilir. Böylece p için %100 $(1-\alpha)$ düzeyinde yaklaşık güven aralığı (Wald)

$$\hat{p} \pm z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{n}}$$

bulunur.

Örnek: 3.2 (Devamı) Tam yanıt oranının ilk tahmini $p_0 \cong 0.35$ ve $\alpha = 0.05$ olmak üzere ± 0.15 hata limit içerisinde p oranının %95 güven aralığı çerçevesinde tahminin doğruluğu için örnek birimi bulunmak isteniyor. Böylece

$$\alpha = 0.05 \text{ için } z_{0.025} = 1.96, p_0 = 0.35$$

$$m = z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{n}} \text{ hata limiti çerçevesinde}$$

$$0.15 = 1.96 \times \left\{ \frac{(0.35)(0.65)}{n} \right\}^{1/2} \Rightarrow n \approx 39 \text{ olur.}$$

Wald aralığı: Doğru kapsamayı barındırması açısından p için büyük örneklem Wald aralığı küçük örneklem durumlarında iyi bir aralık değildir. Şüphesiz ki aralığın hassaslığı n ve p 'nin değerlerine bağlıdır, fakat Binom dağılımının altında yatan kesiklilik kararsız bir kapsama olasılığı davranışını sergiler.

Kesin kapsama ve Wald aralığının kesin ortalama uzunluğu:

$X \sim Binom(n, p)$ kesikli olduğundan Wald aralığının kapsamasının bir ifadesi bulunabilir.

Kesin kapsama olasılığı

$$C(p, n) = \sum_{x=0}^n I(\hat{p}) \binom{n}{x} p^x (1-p)^{n-x}$$

ile bulunur. $I(\hat{p})$ birim fonksiyonu

$$I(\hat{p}) = \begin{cases} 1, & \text{aralık } p \text{ 'yi kapsıyorsa} \\ 0, & \text{aralık } p \text{ 'yi kapsamıyorsa} \end{cases}$$

Binom başarı olasılığı p için alternatif güven aralıklarını Brow, Cai ve DasGupto (2001) de tartışmışlardır. Wilson (skor) ve Agresti-Coull büyük örneklem aralıkları için genel Wald aralığını büyük ölçüde önermişlerdir.

Kesin aralıklar: Yanıt p olasılığı küçük veya örnek birimi büyük değilken daha önce bahsedildiği gibi Wald aralığı yeterli değildir. Bu gibi durumlarda kesin güven aralığı elde edilmek istenir. İlk olarak güven aralığı tanımı gözden geçirilir ve sonra Binom dağılımının parametresi p için kesin güven aralığı elde edilir.

Tersinin testi: Bir θ parametresi için %100 $(1-\alpha)$ güven aralığı aşağıdaki gibi düzenlenir. Her $X = x$ gerçekleşmesi için parametre uzayının bir alt seti $C(x)$ ile gösterilsin. Rasgele bölge $C(x)$ 'in θ 'yı kapsama olasılığı $(1-\alpha)$ 'ya eşit veya büyük olması bütün θ 'lar için

$$P_{\theta} \{ \theta \in C(X) \} \geq 1 - \alpha \text{ dir.}$$

- X sürekli (yani üstel) ise olasılığı $(1-\alpha)$ 'ya eşit olan bir kesin bölge elde edilebilir.
- X kesikli (yani Binom, Poisson) ise kesiklilikten dolayı bölgenin olasılığı $(1-\alpha)$ 'ya eşit veya büyük olmalıdır. Genellikle bir bölgenin olasılığının $(1-\alpha)$ 'ya kesin eşit olması mümkündür.

θ 'nın her bir değeri için kabul bölgesinin tanımının eşit olduğu olasılığı $(1-\alpha)$ 'ya eşit veya büyük olan $A(\theta)$ ile tanımlanır. Yani, bütün θ 'lar için

$$P_{\theta} \{ X \in A(\theta) \} \geq 1 - \alpha$$

olup, $C(x) = \{ \theta : x \in A(\theta) \}$ dir.

Kesin Binom Aralıkları:

$X \sim \text{Binom}(n, p)$, $0 < p < 1$ ise $X = x$ verildiğinde p için %100 $(1 - \alpha)$ kesin güven aralığı

$$P_L(x) = \text{alt güven limiti}$$

$$P_U(x) = \text{üst güven limiti}$$

göstermek üzere

$$C(x) = [P_L(x), P_U(x)]$$

aralığıdır. Bu değerler

$$P_{P_L(x)}(X \geq x) = \frac{\alpha}{2} = \sum_{j=x}^n \binom{n}{j} \{P_L(x)\}^j \{1 - P_L(x)\}^{n-j}$$

ve

$$P_{P_U(x)}(X \leq x) = \frac{\alpha}{2} = \sum_{j=0}^x \binom{n}{j} \{P_U(x)\}^j \{1 - P_U(x)\}^{n-j}$$

ile bulunur.

$P_L(x)$ ve $P_U(x)$ sayısal olarak bulunabilir. Daha önceden bahsedildiği gibi X kesikli bir dağılıma sahip ise çoğu p için

$$P_p \{p \in C(X)\} > 1 - \alpha$$

dir. Kesiklilikten dolayı bütün p ler için kesin eşitliğe ulaşamaz.

Örnek3.3 (Kesin Binom) Bir Phase II denemesinde MS hastalığı (multiple sclerosis) için bir α interferon tedavisinde 19 hastadan 3'ü tedaviye cevap vermiştir. $x=3$ ve $n=19$ olmak üzere p için “kesin” %95 güven aralığı bulunabilir.

$P_{P_L(3)}(X \geq 3) = 0.025$ ve $P_{P_U(3)}(X \leq 3) = 0.025$ eşitliklerini sağlayan $P_L(3)$ ve $P_U(3)$ değerleri bulunmalıdır.

Kesin Binom aralıklarının hesaplamasının daha kolay yolu:

Kesin Binom aralıkları için $P_L(x)$ ve $P_U(x)$ değerlerinin kapalı form ifadeleri bulunabilir. Binom ve Beta dağılımları arasındaki ilişki ile Beta ve F dağılımları arasındaki ilişkilerden dolayı bu kapalı formlar bulunabilir. Alt ve üst sınırlar için kapalı form formülleri

$$v_1 = 2(n - x + 1)$$

$$v_2 = 2x$$

$$v_3 = 2(x + 1)$$

$$v_4 = 2(n - x)$$

$F_{a,b,\gamma} = a$ ve b serbestlik dereceli γ yüzdeliği için F dağılımı tablo değeri (yani sağ uçtaki γ yüzdeliği)

olarak tanımlanmak üzere

$$P_L(x) = \frac{1}{1 + \frac{n-x+1}{x} F_{v_1, v_2, \frac{\alpha}{2}}}$$

$$P_U(x) = \frac{\frac{x+1}{n-x} F_{v_3, v_4, \frac{\alpha}{2}}}{1 + \frac{x+1}{n-x} F_{v_3, v_4, \frac{\alpha}{2}}}$$

olarak elde edilir. Bazen kesin güven aralığı *Clopper-Pearson aralığı* olarak adlandırılır. Hatırlanacağı üzere “kesin” ifadesi gerçek kapsama olasılığının $(1 - \alpha)$ 'ya eşit ya da daha büyük olduğunu gösterir. Kesin aralık problemi bazen gerçek kapsama olasılığının $(1 - \alpha)$ 'dan oldukça büyük gelen “müsrifçe tutucu” olacaktır.

Bayesci güvenilir setler:

Başarı oranı p 'nin önsel (prior) dağılımı

$$p \sim \text{Beta}(a, b), \quad a > 0 \text{ ve } b > 0 \text{ sabitler olmak üzere}$$

$$X|p \sim \text{Binom}(n, p) \quad 0 < p < 1$$

dir. Beta dağılımı bir birleşik (conjugate) aile olduğu hatırlanırsa, sonsal (posterior) dağılım

$$\pi(p|x) = \frac{\Gamma(a+b+n)}{\Gamma(x+a)\Gamma(n-x+b)} p^{x+a-1} (1-p)^{n-x+b-1} \mathbf{I}(0 < p < 1)$$

dır, yani $(p|X = x) \sim \text{Beta}(x+a, n-x+b)$ 'dır. Böylece r ve s parametrelili, sağ uçtan γ yüzdeliğinde genel iki parametrelili Beta dağılım tablo değerini $b_{r,s,\gamma}$ göstermek üzere bir %100 $(1-\alpha)$ eşit kuyruklu güvenilir aralık alt ve üst sınırları

$$P_L(x) = b_{x+a, n-x+b; 1-\frac{\alpha}{2}}$$

$$P_U(x) = b_{x+a, n-x+b; \frac{\alpha}{2}}$$

ile bulunur.

Örnek 3.3 (devamı) $p \sim \text{Beta}(a = 4; b = 20)$ olsun.

$n = 19$ ve tedaviye cevap veren kişi sayısı $x = 3$ olmak üzere p için %95 güvenilir set (0.070, 0.285) olarak bulunur. Burada R programı yardımıyla

$$x+a = 3+4 = 7 \text{ ve } n-x+b = 19-3+20 = 36$$

$$pL < -qbeta(0.025, 7, 36)$$

$$pU < -qbeta(0.975, 7, 36)$$

kodları kullanılarak alt ve üst sınırları bulunur.