

HAFTA 12

5.4 Temel- uyarlanabilir yöntemler

Terminoloji: Sabit atanan yöntemlerin aksine, uyarlanabilir yöntemler, çalışmada hali hazırda önceden atanan hastalardan gelen sonuçlara göre değişen farklı tedavilere atamaya imkan verecektir. Temel uyarlanabilir yöntemler tüm ve/veya prognostik faktörlerle dengeli tedavi atanmasını denerler.

5.4.1. Efron'un yanlı-para tasarımı: (Efron's biased-coin design)

Tasarım: Zıtlığı belirtecek olan bir d sabit sayısı seçilir. Örneğin $d = 3$ alınsın. Belirli zamanlardaki

$n_A =$ A tedavisi verilen hasta sayısı

$n_B =$ B tedavisi verilen hasta sayısı

olarak tanımlanmak üzere

$p_A =$ A tedavisinin yeni bir hastaya atanma olasılığı

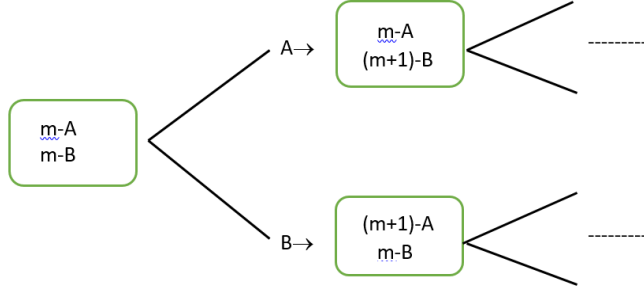
olarak alınsın. Eğer

$$\begin{cases} |n_A - n_B| \leq d, & p_A = \frac{1}{2} \text{ olasılıkla rasgele atansa} \\ n_A - n_B > d, & p_A = \frac{1}{3} \text{ olasılıkla rasgele atansa} \\ n_A - n_B < d, & p_A = \frac{2}{3} \text{ olasılıkla rasgele atansa} \end{cases}$$

Fikir: Tedaviler bir yöne gider gitmez, rasgeleleştirme denge denemesinde diğer tedavinin lehine seçilmelidir. Bu metodun bir eleştirisi modelden bağımsız sonuç çıkarımı, uygulamada zor olmasıdır. (permütasyonel dağılımların kullanılması)

5.4.2. Wei'nin kavanoz modeli: (Wei's urn model)

Tasarım: Bir kavanozda $2m$ tane topla başla, m tane A topu ve m tane B topundan rasgele bir top seçilir. Eğer A topu seçilmiş ise gelecek hastaya tedaviyi ata, topu kavanoza koy ve kavanoza bir ekstra B topu ekle. Eğer kavanozdan B topu seçilmişse, benzer işlemleri yap. Şüphesiz ki, bir kavanozla bu işlemin yapılması yalnızca kavramsallaştırma içindir. Böyle bir rasgeleleştirme düzeni bir bilgisayarla yerine getirilebilir.



Tekrar, denge bir tedavinin lehine meydana gelir gelmez, dengesizlik diğer tedaviyi alma şansının daha yüksek olduğuna hitap etmektedir. Model bağımsız sonuç çıkarımı uygulamada güçtür, fakat pratik uygulamalarda bu muhtemelen önemli bir şey değildir.

Not: Hileli para ve kavanoz modeli tasarımlarının her ikisi bir tabakalı rasgeleleştirme protokolüne göre tabaka içerisinde uygulanabilir.

5.4.3. Pocock ve Simon'nın küçültme metodu (Minimization method of Pocock and Simon.MMF)

Düzenleme: Bu prognostik faktörleri dengelemek amacıyla, en azından marjinal olarak tedavi atamaları için deterministik (sınırlı) bir düzendir. $i=1,2,\dots,K$ ile indekslenen K tane prognostik faktör var olsun ve her prognostik faktörün k_i düzeyi olsun. Toplam tabaka sayısı $k = k_1 \times k_2 \times \dots \times k_K$ 'ya eşit olan prognostik faktör düzeylerinin farklı kombinasyonlarından oluşturulabilir. Bu açıkça çok büyük bir sayı olabilir ki, bu durumda tabaka içerisinde permutasyonlu blok rasgeleleştirme dengeye ulaşmada çok yararlı olmayabilir.

MMPS: Her bir tabaka içerisinde dengeye ulaşmayı denemekten çok farklı prognostik faktörler için marjinal olarak dengenin bir derecesine ulaşmak istenebileceği varsayalım. Pocock ve Simon marjinal olarak bir dengesizlik ölçüsü önermişlerdir. Bu dengesizlik ölçüsünü daha küçük yapan, tedavi A ya da tedavi B'nin hangisinin gelecek hastaya atanmasıdır.

Dengesizlik Ölçüsü:

$n_{A_{ij}} = i$. prognostik faktörün j . düzeyi için A tedavisine atanan hasta sayısı

$n_{B_{ij}} = i$. prognostik faktörün j . düzeyi için B tedavisine atanan hasta sayısı

olarak tanımlanmak üzere

$n_A =$ A tedavisine atanan hasta sayısı

$n_B =$ B tedavisine atanan hasta sayısı

$$n_A = \sum_{j=1}^{k_i} n_{A_{ij}}, \quad n_B = \sum_{j=1}^{k_i} n_{B_{ij}}, \quad i = 1, 2, \dots, K$$

dir. Dengesizlik ölçüsü

$$I = w_0 |n_A - n_B| + \sum_{i=1}^K w_i \left[\sum_{j=1}^{k_i} |n_{A_{ij}} - n_{B_{ij}}| \right]$$

dir. Burada w_0, w_1, \dots, w_K ağırlıkları bazı prognostik faktörlerin diğerlerine oranla vurgulanmasına izin vermek için değişebilir.

Tedavi ataması: Gelecek hasta ya tedavi A ya da tedavi B atanırsa hangisi daha sonraki dengesizlik ölçüsünü en küçük yapıyorsa ona göre atanır. Bir beraberlik olduğu durumda gelecek hasta 0.5 olasılıkla herhangi bir tedavi rasgele atanır.

Örnek 5.3. $K = 2$ prognostik faktör seçilsin. Yani, cinsiyet ve sigara içme. İlki $k_1 = 2$ düzeyli ve ikinci $k_2 = 3$ düzeylidir. Ağırlıklar $w_0 = 2, w_1 = w_2 = 1$ olsun. Prognostik faktörleriyle tedavi A ve B için marjinal yapılandırma sayıları

A	$PF1_1$	$PF1_2$	Toplam
$PF2_1$		*	13
$PF2_2$			9
$PF2_3$			4
Toplam	16	10	26

B	$PF1_1$	$PF1_2$	Toplam
$PF2_1$		*	12
$PF2_2$			6
$PF2_3$			6
Toplam	14	10	24

olmak üzere dengesizlik ölçüsü

$$I = 2|26 - 24| + 1[|16 - 14| + |10 - 10|] + 1[|13 - 12| + |9 - 6| + |4 - 6|] = 12 \text{ dir.}$$

Soru: Çalışmaya katılacak gelecek hastaların $PF1$ 'in ikinci ve $PF2$ 'nin ilk düzeyinde olduğu varsayalım. Hangi tedavi hastaya rasgele verilecek? Eğer hastaya A tedavisi atanmış ise tablo

A	$PF1_1$	$PF1_2$	Toplam
$PF2_1$		*	14
$PF2_2$			9
$PF2_3$			4
Toplam	16	11	27

B	$PF1_1$	$PF1_2$	Toplam
$PF2_1$		*	12
$PF2_2$			6
$PF2_3$			6
Toplam	14	10	24

olur ve dengesizlik ölçüsü

$$I = 2|27 - 24| + 1[|16 - 14| + |11 - 10|] + 1[|14 - 12| + |9 - 6| + |4 - 6|] = 16 \text{ dir.}$$

Bunula birlikte eğer hasta B tedavisine atanmış ise tablo

A	PF1 ₁	PF1 ₂	Toplam
PF2 ₁		*	13
PF2 ₂			9
PF2 ₃			4
Toplam	16	10	26

B	PF1 ₁	PF1 ₂	Toplam
PF2 ₁		*	13
PF2 ₂			6
PF2 ₃			6
Toplam	14	11	25

olur ve dengesizlik ölçüsü

$$I = 2|26 - 25| + 1[|16 - 14| + |10 - 11|] + 1[|13 - 13| + |9 - 6| + |4 - 6|] = 10 \text{ dir.}$$

Karar: Dengesizlik ölçüsü en küçük olan durumda hasta bu tedaviye atanır. Bu durumda en küçük dengesizlik ölçüsü 10 olduğundan hasta B tedavisine atanır.

Not: Bu yaklaşımla, tedavi ataması neredeyse deterministik olduğundan model bağımsız sonuç çıkarımı mümkün değildir.

5.5. Cevap uyarlamalı rasgeleleştirme

Fikir: Cevap uyarlamalı rasgeleleştirme metodu geçmiş katılımcıların cevap verme bilgileri kullanılarak gelecek katılımcının tedaviye atanmasını belirler.

Kazanan kuralı oynamak (Zelen)

- İlk hasta rasgele A veya B tedavisine atanır.
- İlk cevap bir başarı ise gelecek hasta aynı tedaviye atanır. Aksi halde hasta diğer tedaviye atanır. Bu işlem bir başarısızlık meydana gelene kadar başarı ile kalmak olarak adlandırılır ve sonra tedavi değiştirilir.

Örneğin, aşağıdaki tablodaki gibi

	Hasta numarası									
Tedavi	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	S	F				S	S	F		
B			S	S	F				S	S

Kavanoz modeli (Wei) A tedavisinde her başarının olduğu her zamanda kavanoza r tane A topu atılır. A tedavisinde bir başarısızlık olduğunda kavanoza r tane B topu atılır. Tedavi B ile başarılar ve başarısızlıklar için benzer çalışma yapılır.

Not: Cevap uyarlamalı rasgeleştirme metotları üstün tedavi üzerinde hasta sayısının maksimum yapılmasını amaçlamaktadır.

Bazı zorluklar:

- Cevap verme üzerine bilgi hemen uygun olmayabilir.
- Bunun gibi stratejiler arzu edilen cevabı elde edebilmek için büyük sayıda hasta gerektirebilir. Böylece, deneme de daha fazla hasta daha iyi tedavi olabilmesine rağmen daha iyi tedaviye daha iyi diyebilmek için uzun zaman gerektirebilir. Bu yüzden hastalığa sahip kişilerin daha büyük kitlesinde tedavinin uygun olabilmesi için daha uzun bir zaman gereklidir.
- Bu dengenin etik ilkesi ile müdahale edebilir.
- Sonuçlar kolaylıkla yorumlanamayabilir.

Örnek 5.4. Geri dönüşümlü solunum yetmezliği olan olgun (mature) bebekte ekstra beden zar oksijenasyonu (corporeal membrane oxygenation), hayat destekli pahalı ve kompleks bir yöntemin kullanılması, bir UK ECMO denemesinde değerlendirildi. Kullanılan cihaz akciğerlerin bu görevi başarmada yeteneğini ve verimsizliğini telafi etmek için vücuttaki kanı oksijenleştirir.

- İlk bebek kontrol grubuna rasgele atandı ve öldü ise gelecek 10 bebek ECMO ya atandı ve başarılı olduysa deneme durduruldu.
- İlk bebeğin diğer bebeklere göre daha hasta olduğu anlaşıldı. Tartışmalar sağlandı. Daha fazla bilgi için FFD'ye (sayfa 73) bakılabilir.

5.6 Rasgeleliğin mekaniği:

Açıklama: Bir hastanın bir Phase III klinik denemesine rasgele atanmasından önce aşağıdaki resmi olaylar dizisi meydana gelmelidir.

1. Hasta tedavi gerektirir.
2. Hasta deneme için uygundur. Dâhil etme/hariç tutma kriteri hemen kontrol edilmelidir. Büyük birçok merkezli deneme için bu bir merkezi kayıt bürosunda yapılabilir.
3. Klinisyen rasgeleliği kabul etmeye gönüllü olmalıdır.
4. Hasta rızası alınır. Bu yasal bir gerekliliktir.
5. Hasta denemeye resmi olarak girer.

Hasta kimliği: Her bir hasta resmi olarak tanımlanmalıdır. Bu en az yani, isim, doğum tarihi, hastane numarası gibi bazı bilgilerin toplanması ile yapılabilir. Bu bilgi bir kayıta saklanmalı ve gelecek kimliklendirme için deneme numarası (ID) verilmelidir.

Tedavi atanması: Tedavi atanması rasgele oluşturulan bir listeye göre yapılır ve sıklıkla önceden belirlenir.

- Rasgelelik listesi bir zarfa konup kapatılır. Her kartta gelecek tedavinin ismi yazılıdır. Klinik uzmanı zarfı denemeye yeni bir hasta katılacağı zaman atar.
- Eğer deneme çifte körleme (double-blinding) ise ilaçları hazırlayan eczacı da denemeye katılması gerekir. Rasgelelik listesine göre ilaçların hazırlanması gerekir.
- Çok merkezli bir deneme için rasgelelik merkez ofis aracılığıyla telefon veya bilgisayarla yapılır.
- Çok merkezli çifte köremeli (double-blinding) bir denemede , her merkez için yeniden rasgelelik oluşturulmalıdır.

Belgeleme: Tedavi atanmasından sonra isim, deneme numarası ve atanan tedavinin yazılı olduğu bir onay formu doldurulmalıdır.

6. Phase III denemelerinde ek ön hazırlıklar

6.1. Körleme (blinding) ve Placebo

Körleme (Blinding): Herhangi bir rasgele denemede hangi hastaya hangi tedavinin verileceğini bilmesi, tedavilerin karşılaştırılmasında çarpık, hatalı sonuçlara neden olabilir. Hem hastaların, hem de tedaviyi verenlerin hangi tedaviyi hangi hastaya verdiklerini bilmemesi yani çifte körleme (double-blinding) bu sonuçları çözebilir.

Placebo: Körleme denemeler planlama ve büyük bir dikkat gerektirir. Eğer hastalara ilaç tableti veriliyorsa, placebo tabletlerle aynı renk, büyüklük, tat ve doku olan şeker tabletleri olacaktır. Kontrol grubu olarak bir tedavi kullanılmayacak ise placebo kontrol grubu olarak kullanılır. Placebo grubu tedavi grubu ile kontrol grubunda olduğu gibi karşılaştırılabilir.

6.2 Etik

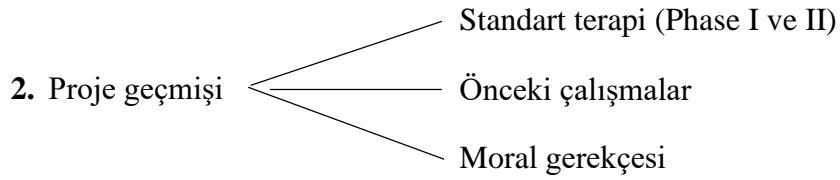
- Hipokrat yemini
- Beyanname
- Tarihçe
- Uluslararası İnceleme Kurulu

6.3 Protokol: Resmi kurallar

- Protokolün amacı
- Protokol unsurları

0. Şema

1. Hedefler



3. Hasta seçimi

4. Rasgelelik /Kayıt işlemleri

5. Tedavi uygulaması

6. Çalışma parametreleri

7. Hasta yönetimi

8. İstatiksel kaygılar, etmenler

Taslak, tabakalama, rasgelelik gibi

- Örnek çapı: Tip I ve Tip II hatalarda
- Güven aralık uzunluğu
- Kullanılacak analizin kısa tanımı

9. Tutulacak kayıtlar

10. Bilgilendirilmiş kabul

11. Çalışma yöntemi politikası