

HAFTA 7

3.2 Etkisiz tedavilerin erken dışlanması:

Bir tedavi yanıt veya etkinliğin bazı minimum düzeyine ulaşmamışsa mümkün olduğunca erken bu tedavinin denemesine son verilir.

Örnek 3.4 Yeni bir tedavinin kabul edilebilmesi için araştırmacılar en düşük yanıt oranını %20 yanıt oranı olarak belirlemiş olsun. n adet hastadan hiçbirinde tedaviye cevap alınamamışsa tedaviye yanıt oranının %20 veya daha yüksek olabilmesi için n ne kadar büyük olmalıdır?

X = tedaviye cevap veren hasta sayısı ve

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

olsun. Eğer $p \geq 0.20$ ise

$$P_p(X = 0) = (1 - p)^n \leq (1 - 0.20)^n = (0.80)^n$$

$(0.80)^n = 0.05$ olabilmesi için $n = 14$ olmalıdır. Böylece 14 hasta ile cevap verme olasılığı 0.20 veya daha büyük ise gerçekte 0 cevap veren hasta vardır ki bu alışılmadıktır. (≤ 0.05 olur) Böylece 14 hastadan tedaviye 0 hastanın cevap vermesi böyle bir denemenin durdurulmasına ve denemenin başarısız olmasına delildir.

1.2.1. Gehan's two-stage design (Gehan'ın iki aşamalı tasarımı)

Kavramlar Gehan'ın iki aşamalı tasarımının arkasındaki mantık ile Örnek 3.4 yapısından oluşur. Gehan aşağıdakileri önermiştir:

- Kabul edilebilir cevap oranı p_0 ise birinci aşama için n_0 hasta seçilir ki

$$(1 - p_0)^{n_0} = 0.025 \quad \Leftrightarrow \quad n_0 = \frac{\ln(0.025)}{\ln(1 - p_0)} \text{ dir.}$$

- İlk n_0 hastadan 0 cevap varsa tedavi durdurulur ve deneme başarısız olarak bildirilir.
- Bunun dışında bir %100 $(1 - \alpha)$ güven aralığı için belirli bir doğruluğu sağlayana kadar tedaviye ek hastalar eklenerek devam edilir.

Örnek 3.4 (devam) ± 0.15 hata limiti içerisinde yanıt oranı p için %95 güven aralığı bulunmak istenirse, bir tedavinin minimum etkinliğinin yanıt oranı $p = 0.20$ de olduğu düşünüldüğünde bu hassaslık için gerekli örnek birimi

$$m = z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \Rightarrow \underbrace{1.96 \times \left\{ \frac{(0.20)(0.80)}{n} \right\}}_{\text{margin of error}} = 0.15$$

n için çözüldüğünde $n \approx 28$ hasta bulunur. Bu nedenle Gehan'ın iki aşamalı tasarımı aşağıdaki gibi devam eder. En azından tedaviye bir hasta cevap vermişse, 14 hasta daha denemeye eklenir ve bu 28 hasta kullanılarak p için %95 güven aralığı bulunur.

3.2.2 Simon's two stage design (Simon'ın iki aşamalı tasarımı)

Simon (1989) iki aşamalı tasarımları kullanmanın başka bir yolunu önermiştir.

p_0 = en küçük kabul edilebilir yanıt oranı

ve $p_0 > p_1$ olmak üzere araştırmacılar cevap verme olasılığının p_0 ve p_1 değerleri üzerinde karar vermek zorundadırlar ki

$p \leq p_0 \Rightarrow$ ilaç kesinlikle etkisizdir

$p \geq p_0 \Rightarrow$ ilaç kesinlikle dikkate değerdir

$p_0 < p < p_1$ bölgesi kayıtsız bölge (indifference region)

olarak adlandırılır.

Hedefler: Amaç bir Phase II denemesi yapmaktır ki

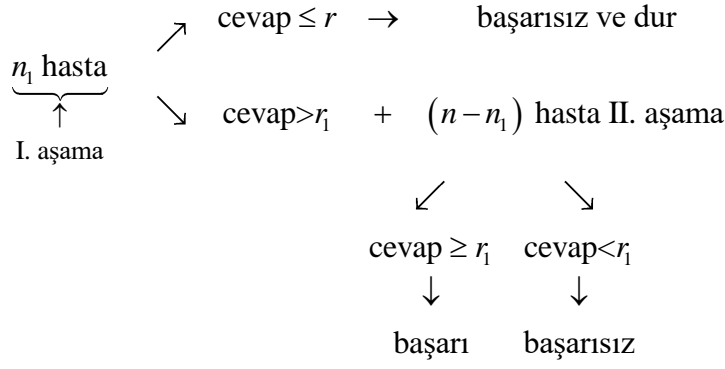
- deneme gerçekte etkisiz, yani $p < p_0$ ise karar kuralı α olan küçük bir olasılıkla denemenin başarısını bildirir ve
- deneme gerçekten dikkate değerse yani $p \geq p_1$ ise karar kuralı β küçük olasılıkla bir başarısızlık bildirir.

Not: α ve β 'nin değerleri genellikle 0.05 ve 0.20 arasında alınır. Deneme ilerisi için gerçekten dikkate değer (veya gerçekte değersiz) ise yeterli büyük olasılıklı bir Phase II denemesinde toplanan veri temelinde doğru bir karar verilir.

İki aşamalı tasarım

Simon'nun iki aşamalı tasarımı aşağıdaki gibi devam eder:

- İlk aşamasında n_1 hasta seçilir. r_1 veya daha azı cevap verirse denemenin başarısız olduğuna karar verilir ve durdurulur.
- İlk aşamada r_1 den fazla cevap veren varsa toplam n_1 hastaya $n - n_1$ hasta daha eklenir.
- İkinci aşamada toplam cevap verenlerin sayısı r 'den büyükse, denemenin başarılı olduğuna karar verilir, aksi halde başarısız olduğuna karar verilir.



Uygulanan tasarım (carrying out the design)

X_1 = İlk aşamada n_1 hastadan tedaviye cevap verenlerin sayısı

X_2 = İkinci aşamada $n - n_1$ hastadan tedaviye cevap verenlerin sayısı

Karar Kuralı:

$[X_1 \leq r_1]$ veya $[(X_1 > r_1) \text{ ve } (X_1 + X_2 \leq r)] \rightarrow$ Deneme başarısız

$[(X_1 > r_1) \text{ ve } (X_1 + X_2 > r)] \rightarrow$ Deneme başarılı

Not edilmelidir ki ilk aşamada cevap veren hastaların sayısı r 'den büyükse ikinci aşamaya geçmeye gerek yoktur. Denemenin başarılı olduğuna karar verilir.

Hata oranı (error rates) I. tip hata olasılığı α

$$P(\text{Deneme başarılı} | p = p_0) = P[(X_1 > r_1) \text{ ve } (X_1 + X_2 > r) | p = p_0] \leq \alpha$$

ve aynı şekilde II. tip hata olasılığı β için

$$\begin{aligned} P(\text{Deneme başarısız} | p = p_1) &= 1 - P(\text{Deneme başarılı} | p = p_1) \\ &= 1 - P[(X_1 > r_1) \text{ ve } (X_1 + X_2 > r) | p = p_1] \leq \beta \\ &\Leftrightarrow P[(X_1 > r_1) \text{ ve } (X_1 + X_2 > r) | p = p_1] \geq 1 - \beta \end{aligned}$$

Hesaplama: $P[(X_1 > r_1) \text{ ve } (X_1 + X_2 > r) | p = p_1]$ olasılığı nasıl hesaplanır?

İlk olarak not edelim ki

$$\left. \begin{matrix} X_1 \sim \text{Binom}(n_1, p) \\ X_2 \sim \text{Binom}(n - n_1, p) \end{matrix} \right\} \Rightarrow X_1 \text{ ve } X_2 \text{ bağımsız rasgele değişkenler}$$

Bu yüzden herhangi $0 \leq m_1 \leq n_1$ ve $0 \leq m_2 \leq n - n_1$ tam sayılar için

$$\begin{aligned} P[X_1 = m_1, X_2 = m_2 | p] &= P[X_1 = m_1 | p] \times P[X_2 = m_2 | p] \\ &= \binom{n_1}{m_1} p^{m_1} (1-p)^{n_1-m_1} \times \binom{n-n_1}{m_2} p^{m_2} (1-p)^{n-n_1-m_2} \end{aligned}$$

dir. Böylece $(m_1 > r_1)$ ve $(m_1 + m_2 > r)$ kısıtlamalarını sağlayan çeşitli (m_1, m_2) çiftleri teorik olarak tanımlanmalıdır ki her bir çift için olasılıklar bulunmalı ve sonra bütün uygun olasılıklar toplanmalıdır. Anlaşılan p_0, p_1, α ve β sabitleri için yukarıdaki kriteri sağlayan (r_1, n_1, r, n) 'nin bir çok olası değerleri vardır. Bu ayrıntılı araştırmada bu olasılıklar arasında “optimum tasarım (optimal design)” bulunabilir. (Piontadosi 1997 bunu yapmak için C programını verir)

Kriter: $p = p_0$ olduğunda en küçük beklenen örnek çapını veren optimum tasarımdır ki bu

$$n_1 P[X_1 \leq r_1 | p = p_0] + n_1 P[X_1 > r | p = p_0] + n P[r_1 < X_1 \leq \min(n_1, r) | p = p_0] = L$$

minimum yapan (r_1, n_1, r, n) değerlerini bulmaktır.

$$\{X_1 \leq r_1\} \cup \{X_1 < r\} = \{\text{Birinci aşamada deneme durdurulur}\}$$

ve

$$\{r_1 < X_1 \leq \min(n_1, r)\} = \{\text{Birinci aşamada deneme durdurulmaz}\}$$

olduğu not edilmelidir. Piontadosi (1997) p_0, p_1, α ve β 'nin farklı değerleri için Simon'ın iki aşamalı tasarımlarını tablo haline getirmiştir. Simon (1989) daha kapsamlı bir tabloyu dâhil etmiştir.