



**KLİNİK ARAŞTIRMALARDA KULLANILAN UYARLANABİLİR
(ADAPTİF) TASARIMLAR VE UYGULAMALARI**

Serkan KAÇAR

BIYOİSTATİSTİK VE TIP BİLİŞİMİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU**

Yüksek Lisans Tezi – 2021

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KLİNİK ARAŞTIRMALARDA KULLANILAN UYARLANABİLİR (ADAPTİF)
TASARIMLAR VE UYGULAMALARI**

Serkan KAÇAR

**Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU**

**MALATYA
2021**

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Adaptif Tasarım Nedir?	6
2.2. Adaptasyonlar.....	6
2.3. Adaptif Tasarım Modelleri.....	7
2.3.1. Adaptif Randomizasyon Tasarımı	8
2.3.2. Grup Ardışık Tasarımı	8
2.3.3. Örneklem Büyüklüğü Yeniden Tahmin Tasarımı	9
2.3.4. Kaybedenleri Düşür Tasarımı.....	10
2.3.5. Adaptif Doz Bulma Tasarımı.....	11
2.3.6. Biyobelirteş-Adaptif Tasarımı	12
2.3.7. Adaptif Tedavi Değiştirme Tasarımı	13
2.3.8. Adaptif Hipotez Tasarımı	14
2.3.9. Kesintisiz Faz II/III Adaptif Araştırma Tasarımı	14
2.3.10. Çoklu Adaptif Tasarım	16
2.4. Klinik Araştırma Simülasyonu.....	16
2.5. Klinik Operasyon ve Düzenleyici Kurum Perspektifleri	17
2.5.1 Klinik Operasyon Perspektifleri	17
2.5.2 Düzenleyici Kurum Perspektifleri	19
3. MATERYAL VE METOT	21
3.1. Adaptif Randomizasyon Tasarımları.....	21
3.1.1. Sınırlı Randomizasyon.....	24
3.1.2. Ortak Değişkenli Adaptif Randomizasyon	27
3.1.3. Yanıt – Adaptif Randomizasyon.....	33
3.1.4. Adaptif Randomizasyon Tasarımlara Dair Değerlendirmeler	38
3.2. Kesintisiz Faz II/III Adaptif Araştırma Tasarımı	39
3.2.1. Kesintisiz Faz II/III Adaptif Tasarımı Neden Verimlidir?	39

3.2.2. Adım Adım Test ve Adaptif Prosedürler.....	40
3.2.3. Kontrast Test ve Denenmemiş (Naif) P Değeri	41
3.2.4. Kaybedeni Düşür Adaptif Tasarımı	42
4. BULGULAR.....	46
4.1. Tamamen Randomize Çalışma Tasarımı ile Optimal Yanıt-Adaptif Randomize Tasarım Modellerinin Karşılaştırılması	46
4.2. Kesintisiz Faz II/III Adaptif Araştırma Tasarımlarının Karşılaştırılması	50
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
KAYNAKLAR	57
EKLER.....	72
EK.1. Özgeçmiş	72
EK.2. Etik Kurul Almama Gerekçesi	73

TEŞEKKÜR

Araştırmam boyunca bana rehberlik ettiği ve destek verdiği için değerli danışman hocam Prof. Dr. Saim YOLOĞLU'na sonsuz teşekkür ediyorum. Araştırmacı, akıl hocası, eğitmen ve rol model olarak mükemmelliğe bir örnek oluşturdunuz. Başta Prof. Dr. Cemil ÇOLAK olmak üzere jüri komitesi üyelerime bu süreçte gösterdikleri tüm rehberlik için teşekkür ederim ve tartışmanız, fikirleriniz ve geri bildirimleriniz benim için kesinlikle çok değerliydi. Gerek iş hayatımda gerekse bu tezi hazırlarken bana uzaktan destek olan değerli iş arkadaşım ve şirketimizin Bilimsel Danışma Kurulu üyesi Prof. Dr. Krassimir Kalinov'a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, yıllar boyunca aldığım sevgi, destek ve sürekli cesaretlendirmeden dolayı harika aileme teşekkür etmek isterim. Özellikle ikiz kardeşim Serdar KAÇAR'a ve annem Remziye KAÇAR'a ve kıymetli dostum Mesut ERCAN'a teşekkür ederim. Siz dünyanın en değerli varlıklarısınız ve bunu sızsiz yapamazdım.

ÖZET

Klinik Araştırmalarda Kullanılan Uyarlanabilir (Adaptif) Tasarımlar ve Uygulamaları

Amaç: Bu çalışmanın amacı, klinik araştırmalarda uygulanan adaptif tasarımların incelenmesi, araştırılması ve kullanılmakta olan bazı adaptif tasarımlara ait uygulamaların gösterilmesidir.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada adaptif randomizasyon tasarımlarının ve kesintisiz faz II/III adaptif araştırma tasarımlarına ait bir kaç önemli sınıf gözden geçirilmiş ve bu konuyla ilgili literatürdeki son gelişmeler verilmiştir. Simüle edilen verilerle operasyonel özellikleri bakımından CRD tasarımı ve RAR tasarımı karşılaştırılmıştır. Ayrıca, değişken bir dizi tedaviye sahip dört farklı kesintisiz faz II/III adaptif araştırma tasarımı yanıt ve kontrast yapıları açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: RAR tasarımı aynı ortalama güce (%87), biraz daha düşük medyan D_A -etkinliğine (RAR için 0.963 ve CRD için 0.992) sahiptir ve ortalama olarak CRD ile karşılaştırıldığında 5.4 daha fazla başarıya sahiptir. Kesintisiz faz II/III adaptif araştırma tasarımlarında kontrast yapısı ve yanıt yapısı aynı olduğunda, monoton ve koveks yapısı için grup ardışık tasarımının (sırasıyla %96.5 ve %95.8), basamak (step) yapısı için ise kazananı tut tasarımının (%83.3) güçlü olduğu gözlenmiştir.

Sonuçlar: Hem CRD hem de RAR tasarımları hedef değerleri etrafında normal dağılıma sahip tedavi atama oranlarına sahip olduğu bulunmuştur ve RAR tasarımının çalışma başarısını arttırdığı için kullanılmasının daha uygun olduğunu söyleyebiliriz. Kesintisiz faz II/III adaptif araştırma tasarımlar için ise beklenen örneklem büyüklüğü göz önüne alındığında, yanıt yapısı biliniyorsa, grup ardışık tasarımı en fazla güce sahiptir. Bunun nedeni, daha verimli tasarım için araştırmanın erken durdurulmasına imkan sağlamasıdır. Yanıt yapısı bilinmediğinde, kaybedeni düşür tasarımın, yanıt yapısının "basamak (step)" olduğu durumlar dışında en güçlü tasarımıdır. Tüm aktif doz seviyeleri aynı yanıt oranlarına sahipken kontrastlar pek önemli değildir ve bu nedenle, adaptif tasarımın kullanılması yararlı değildir.

Anahtar Kelimeler: Adaptif Tasarımlar, İstatistiksel Yöntemler, Araştırma Simülasyonu, Klinik Araştırmalar, Tasarım Değişikliği

ABSTRACT

Adaptive Designs and Applications Used in Clinical Trials

Aim: The objective of this study is to examine and investigate adaptive designs applied in clinical trials and to show the applications of some adaptive designs that are being used.

Material and Method: In this study, several important classes of adaptive randomization designs and seamless Phase II/III adaptive trial designs are reviewed and recent developments in the literature on this topic are given. CRD design and RAR design were compared in terms of operational features with simulated data. In addition, four different seamless Phase II/III adaptive trial designs with a variable range of treatments were compared for response and contrast structures.

Results: The RAR design has the same average power (87%), slightly lower median D_A -efficiency (0.963 for RAR and 0.992 for CRD), and on average 5.4 more success compared to CRD. In seamless Phase II/III adaptive trial designs, when the contrast structure and response structure are the same, the group sequential design (96.5% and 95.8%, respectively) for the monotone and convex structure, and the winners design for the step structure (83.3%) are observed to be powerful.

Conclusion: Both CRD and RAR designs have been found to have a normal distribution of treatment assignment rates around target values, and we can say that the RAR design is more appropriate to use as it increases study success. For seamless Phase II/III adaptive trial designs, given the expected sample size, group sequential design has the most power if the response structure is known. This is because it allows early termination of the trial for more efficient design. When the response structure is unknown, drop-the-losers is the most powerful design, except where the response structure is "step". While all active dose levels have the same response rates, contrasts are not very important and therefore the use of adaptive design is not beneficial.

Keywords: Adaptive Designs, Statistical Methods, Trial Simulation, Clinical Trials, Design Modification

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AB	: Avrupa Birliği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AR	: Adaptif Randomizasyon
BCD	: Yanlı Para Tasarımı
BIO	: Biyoteknoloji Sanayi Organizasyonu
BTR	: Brick Tunnel Randomizasyonu
CARA	: Ortak Değişkenli – Ayarlanmış Yanıt Adaptif
CPI	: Kritik Yol Girişimi
CPMP	: Avrupa Tescilli Tıbbi Ürünler Komitesi
CRD	: Tamamen Randomize Tasarım
CRM	: Sürekli Yeniden Değerlendirme Yöntemi
DBCD	: İkili Adaptif Yanlı Para Tasarımı
DLT	: Doz Sınırlayıcı Toksisite
DMC	: Veri İzleme Komitesi
EA	: Eşit Atama
EMA	: Avrupa İlaç Ajansı
EPS	: Beklenen Başarı Oranı
ERADE	: Verimli Randomize Adaptif Tasarımlar
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi
FDAMA	: FDA Modernizasyon Yasası
GS	: Genel Sağkalım
ICH	: Uluslararası Harmonizasyon Topluluğu
MTD	: Maksimum Tolere Edilebilir Doz
PBD	: Bloke Edilmiş Randomizasyon Tasarımı

PFS	: Progresyonsuz Sağkalım
PhRMA	: Amerika İlaç Araştırma ve Üreticileri
PS	: Progresyonsuz Sağkalım
RAR	: Yanıt-Adaptif Randomizasyon
RPW	: Randomize Kazanana Oyna
WO	: Ağırlıklı Optimal



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2. 1. Tedaviye Adaptif Randomizasyon	8
Şekil 2. 2. Grup Ardışık Tasarım.....	9
Şekil 2. 3. Örneklem Büyüklüğü Yeniden Tahmin Tasarımı	10
Şekil 2. 4. Yanıt – Adaptif Randomizasyon Yöntemi ile Birlikte Kaybedenleri Düşür Tasarımı	11
Şekil 2. 5. Maksimum Tolere Edilebilir Doz İçin Doz Artırma	12
Şekil 2. 6. Biyobelirteç-Adaptif Tasarımı	13
Şekil 2. 7. Adaptif Tedavi Değiştirme Tasarımı.....	14
Şekil 2. 8. Kesintisiz Faz II/III Adaptif Tasarımı	15
Şekil 2. 9. Çoklu Adaptif Tasarım.....	16
Şekil 3. 1. Adaptif Randomizasyon Tasarımlarının Sınıflandırılması.....	24
Şekil 4. 1. Eşit Atama Tasarımı ve Ağırlıklı Optimal (WO) Atama Tasarımlarına Ait Operasyonel Özellikler	48
Şekil 4. 2. 10.000 Simülasyon Denemesine Dayanan CRD ve RAR Tasarımları İçin Tedavi Atama Oranlarının Simüle Edilmiş Dağılımları	49

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 4. 1. CRD ve RAR Tasarımlarının Karşılaştırılması	49
Tablo 4. 2. Yanıt ve Kontrast Yapıları	51
Tablo 4. 3. Kontrast Testin Gücü (%)	52



1. GİRİŞ

Yeni bir ilaç geliştirmek pahalı ve uzun zaman alan bir süreçtir. Yaklaşık 40 yıldır, biyomedikal araştırma harcamalarının artmasının, ilaç gelişiminin başarı oranındaki artışı yansıtmadığı kabul edilmektedir. İlaç gelişimindeki düşük başarı oranı, hızla artan maliyetlerden ve yeni ilaç adaylarını kliniğe getirme istekliliğinin/kabiliyetinin azalmasına neden olan karmaşıklıklardan kaynaklanıyor olabilir (1). Yenilikçi ürünlerin geliştirilmesindeki durgunluktan dolayı Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi'ne (FDA) endişe verici bir çağrı yaptı. FDA, şu anda Kritik Yol Girişimi (CPI - Critical Path Initiative) olarak bilinen 2004 tarihli bir sunum belgesinde, FDA onayına sunulan yenilikçi tıbbi ürün sayısındaki endişe verici bir düşüşe dikkat çekti (2). Gelişimin klinik aşamasında kabul edilemez yıpranma seviyeleri, klinik araştırmaların mimarisinde, tasarımında ve analizinde köklü değişikliklere neden olmaktadır. Dahası, ilaç endüstrisi, klasik olarak yapılandırılmış klinik araştırma tasarımlarının, araştırma ilerledikçe meydana gelen ve sürekli olarak ortaya çıkan bilgileri kullanmak için yeterli esneklik sağlamadığını fark etmeye başlamıştır (3). Temel bilimsel araştırma ve tıbbi ürün geliştirme arasındaki boşluğu kapatmak adına, geliştirilmiş ve yenilikçi test yöntemleri, ilaçların keşfedilme, geliştirilme ve pazara sunulma şeklini ve süresini iyileştirmek için hazırlanmıştır (4).

FDA tarafından önemle tavsiye edilen yeniliklerden biri, klinik çalışmalarda adaptif tasarım yöntemlerinin kullanımı ve klinik araştırma ve geliştirmede Bayesci yaklaşımının potansiyel kullanımıdır (5). Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ayrıca, 2006 yılında yeni ilaç geliştirmede esnek veya adaptif tasarımlı klinik araştırmalar ile ilgili bir taslak rapor yayınlamıştır (6). Klinik çalışmalardaki bu adaptasyonun amacı, araştırmacıya, amaçlanan çalışmanın geçerliliğini ve doğruluğunu sarsmaksızın, çalışma altındaki test edilen tedavinin optimal klinik faydasını belirleme esnekliği sağlamaktır (7). Her ne kadar adaptif tasarımlı klinik çalışmaları kavramı hala başlangıç aşamasında olsa da artan bilgi birikimi ile düzenleyici kurumlardan ve benzer sektörlerden gelen olumlu sinyaller ortaya çıkmaktadır.

Toplanan verilere dayanarak devam etmekte olan klinik çalışmaların araştırma ve/veya istatistiksel prosedürlerini değiştirmek için adaptif tasarım yöntemlerinin kullanımı klinik araştırmalarda yıllarca uygulanmıştır. Adaptif tasarım konsepti, adaptif randomizasyon prosedürleri ve sıralı klinik araştırmalar için bir tasarım sınıfının

tanıtıldığı 1970'lere kadar takip edilebilir (10). Bu tarihsel bağlantıya bağlı olarak, klinik araştırmalarda kullanılan çoğu adaptif tasarım yöntemleri arasında adaptif randomizasyon, ardışık tasarımları ve istenen istatistiksel gücü elde etmek için ara analizle örnek büyüklüğünü yeniden tahmin etme tasarımı olduğunu söylebiliriz (11-13). 1990 yılında, araştırma sırasında gözlenen toksisite miktarının daha iyi kontrol edilmesini sağlayan, maksimum tolere edilebilir toksisite hedef düzeyinde esnek olan ve maksimum tolere edilen doza ilişkin daha güvenilir bir tahmin veren geliştirilmiş bir Faz I tasarımı olan - Sürekli Yeniden Değerlendirme Yöntemi (Continuous Re-Assessment Method - CRM) tanıtıldı. Bu durum, tüm CRM tasarım modellerine olan ilgili fazlasıyla arttırdı (14).

Adaptif tasarım yöntemlerinin klinik çalışmalarda potansiyel bir şekilde kullanımı son zamanlarda kabul edilmiştir. Amerika İlaç Araştırma ve Üreticileri (PhRMA) ve Biyoteknoloji Sanayi Organizasyonu (BIO) tarafından adaptif tasarımların tasarlanması için çalışma grupları kurulmuştur (15).

İstatistiksel olarak baktığımızda, araştırma ve/veya istatistiksel prosedürlerde yapılan önemli adaptasyonlar veya modifikasyonlar, (i) veri toplanmasına operasyonel yanlılık/varyasyon getirebilir, (ii) hedef hasta popülasyonunda lokasyon veya ölçek parametresi açısından bir kayma ile sonuçlanabilir ve (iii) test edilecek hipotezler ve bunlara karşılık gelen istatistiksel testler arasında tutarsızlığa yol açabilir.

Klinik araştırmalarda, araştırma ve/veya istatistiksel prosedürlerde yapılan herhangi bir değişiklik, veri toplamaya yönelik operasyonel yanlılık ve/veya varyasyon getirebilir. Yanlılık/varyasyon kaynakları dört kategoriye ayrılabilir, (i) laboratuvar test prosedürleri ve/veya teşhis prosedürlerindeki değişiklikler gibi beklenen ve kontrol edilebilir olanlar, (ii) çalışma dozu ve/veya tedavide değişiklik gibi beklenen ancak kontrol edilemeyen süre, (iii) beklenmeyen ancak hastanın uyumsuzluğu gibi kontrol edilebilir olanlar ve (iv) beklenmeyen ve kontrol edilemeyen, klinik yanıtları/sonuçları gözlemlemedeki rastgele hatalardır (42). İyi klinik uygulamalar açısından, sadece tanımlamak için değil aynı zamanda mümkünse olası operasyonel yanlılığı/varyasyonu en aza indirmek/kontrol etmek için her çaba gösterilmelidir.

Araştırmadaki önemli değişiklikler, hedef hasta popülasyonunda bir sapma ile sonuçlanabilir (43). Bu durumda, araştırmada yapılan önemli değişikliklerin, benzer ancak farklı bir hedef hasta popülasyonu ile tamamen farklı bir araştırmaya yol açıp açmadığı endişe konusudur. Sonuç olarak, orijinal araştırmanın ele almayı amaçladığı tıbbi ve/veya bilimsel soruları cevaplanamayabilir. Bu nedenle, gerçek hasta

popölasyonundan toplanan klinik verilere dayanarak elde edilen istatistiksel çıkarımın, başlangıçta planlanan hedef hasta popölasyonuna uygulanıp uygulanamayacağının belirlenmesi istatistiksel açıdan dikkate alınan bir husustur.

Ek olarak, klinik araştırmalarda adaptif tasarım yöntemlerinin kötüye kullanılması ve/veya suistimal edilmesi, test edilecek hipotezler ve bunlara karşılık gelen istatistiksel testler arasında tutarsızlığa yol açabilir. Bu tutarsızlıkları şu şekilde sıralayabiliriz:

1. Doğru hipotezler için yanlış testlerin kullanılması (geçerlilik kaygı vericidir),
 2. Yanlış hipotezler için doğru testlerin kullanılması (belirli adaptasyonların kötüye kullanıldığına dair kanıtlar mevcuttur),
 3. Yanlış hipotezler için yanlış testlerin kullanılması (adaptif tasarım yöntemlerinin suistimal edilmesine dair kanıtlar mevcuttur) ,
 4. Yeterli güce sahip olmayan doğru hipotezler için doğru testlerin kullanılması.
- (42).

Klinik araştırmada, önceden belirlenen bir önem düzeyinde klinik olarak anlamlı bir farkın (veya tedavi etkisinin) doğru bir şekilde tespit edilmesi ve istenen bir gücün elde edilmesi için her zaman örneklem büyüklüğü hesaplaması için çalışma öncesi güç analizi yapılır. Nihai amaç, gözlemlenen farkın (i) klinik öneme sahip olması, (ii) tek başına tesadüf olmadığı ve (iii) tekrarlanabilir olduğunu hem klinik açıdan hem de istatistiksel açıdan anlamlı olmasını sağlamaktır. Çalışma öncesi güç analizi sadece sıfır hipotezi altında elde edilen geçerli bir istatistiksel hesaplama ile yapılabilir. Dolayısıyla, belirli bir adaptif tasarım yöntemi için, özellikle daha az anlaşılmış adaptif tasarımlar açısından, adaptif araştırma tasarımları ile yürütölen klinik araştırmaların başarılı olmasını sağlamak adına geçerli istatistiksel yöntemlerin kullanılması gereklidir. Buradaki amaç planlanan bir çalışmanın klinik araştırmalarda kullanılan bazı adaptif tasarımlara ait istatistiksel yöntemler ile incelenmesi ve gerektiğinde ise simölasyonlar ile uygulamalı olarak değeriendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Klinik araştırmanın nihai amacı, test edilen yeni bir tedavinin bir kontrole (örneğin bir plasebo kontrolü, standart bir tedavi veya bir aktif kontrol ajanı) kıyasla etkisini (örneğin etkililiği ve güvenliliği) değerlendirmektir. Başarılı bir klinik araştırma yapabilmek için iyi tasarlanmış bir çalışma protokolü gereklidir. Protokol, bir klinik araştırmanın nasıl yapılacağını ve verilerin nasıl toplanıp analiz edileceğini detaylandıran bir plandır. Klinik araştırma protokolü, klinik çalışmalarda son derece kritik ve en önemli belgedir çünkü klinik araştırmaların planlanması, uygulanması, yürütülmesi ve analizi açısından klinik araştırmanın kalitesini ve bütünlüğünü sağlar. Bir klinik araştırmanın yürütülmesi sırasında protokole uymak son derece önemlidir. Herhangi bir protokol sapması ve/veya ihlali, çalışma sırasında toplanan verilere sapma ve varyasyon getirebilir. Sonuç olarak, verilerin analiz sonuçlarına dayanarak çıkarılan sonuç güvenilir olmayabilir ve dolayısıyla yanlış veya yanıltıcı olabilir. Yeni bir ilacın onay alabilmesi için, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), araştırılan ilaç ürününün etkililiği hakkında önemli kanıtlar sağlamak için en az iki adet yeterli ve iyi kontrol edilmiş klinik çalışmanın yapılmasını zorunlu tutmuştur (44). Bununla birlikte, belirli koşullar altında, 1997 tarihli FDA Modernizasyon Yasası (FDAMA), onaylanması adına ilaç ve biyolojik adayların risk/fayda değerlendirmesi için etkililik kanıtlamak üzere yeterli ve iyi kontrol edilen tek bir klinik araştırmadan elde edilen verilere izin veren bir hüküm (FDAMA'nın 115. Bölümü) içermektedir. FDA, araştırılan ilacın etkililiği ve güvenliliği ile ilgili önemli kanıtların ancak yeterli ve iyi kontrol edilen klinik çalışmaların yapılmasıyla sağlanabileceğini belirtmektedir. Yeni İlaç Başvurularının Klinik ve İstatistiksel Bölümlerinin Formatı ve İçeriği hakkındaki 1988 tarihli FDA kılavuzuna göre, yeterli ve iyi kontrol edilen bir çalışma, şu özellikleri karşılayan bir çalışma olarak tanımlanmaktadır: (i) amaçlar, (ii) analiz yöntemleri, (iii) tasarım, (iv) gönüllü seçimi, (v) hastaların atanması, (vi) çalışma katılımcıları, (vii) cevapların değerlendirilmesi (viii) etkililiğin değerlendirilmesi. Çalışma protokolünde, çalışmaya ait çalışma amaçlarının açıkça belirtmek önemlidir. Çalışma amaçlarını yansıtan belirlenmiş hipotezler çalışma protokolünde yer almalıdır. Çalışma tasarımı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi etkililiğinin adil ve yansız bir değerlendirmesini sağlamak için geçerli olmalıdır. Hedef hasta popülasyonu, çalışma altındaki hastalık koşullarını sağlamak için dâhil etme ve dışlama kriterleri ile tanımlanmalıdır. Potansiyel yanlılığı en

aza indirmek ve tedavi grupları arasında karşılaştırılabilirliği sağlamak için randomizasyon prosedürleri uygulanmalıdır. Tedaviye olan yanıtın değerlendirilmesi için kriterler önceden tanımlanmış ve güvenilir olmalıdır. Etkililiğin değerlendirilmesi için uygun istatistiksel yöntemler kullanılmalıdır. Araştırmanın geçerliliğini ve bütünlüğünü korumak adına yanlılığı en aza indirmek için körleme gibi prosedürler kullanılmalıdır.

Klinik araştırmalarda, planlama aşamasında ve klinik araştırmaların yürütülmesi sırasında araştırma prosedürlerinin ve/veya istatistiksel yöntemlerin uyarlanması alışılmamış değildir. Örneğin, bir klinik araştırmanın planlama aşamasında, standart randomizasyon prosedürüne alternatif olarak, tedavi ataması için tedavi yanıtına dayalı bir adaptif randomizasyon prosedürü düşünülebilir. Bir klinik araştırmanın yürütülmesi sırasında, toplanan verilere dayanarak araştırma ve/veya istatistiksel prosedürlere bazı adaptasyonlar (yani, modifikasyonlar veya değişiklikler) yapılabilir. Devam etmekte olan klinik araştırmalarda çalışma ve/veya istatistiksel prosedürlerinin uyarlanmasına yönelik tipik örnekler arasında, şunlarla sınırlı olmamak üzere, dâhil etme ve dışlama kriterlerinin değiştirilmesi, çalışma dozunun veya tedavi rejiminin düzenlenmesi, tedavi süresinin uzatılması, çalışma sonlanım noktalarındaki değişiklikler ve grup ardışık tasarımı ve/veya çok aşamalı esnek tasarımlar gibi çalışma tasarımında değişiklik yapılması yer almaktadır. Devam etmekte olan klinik araştırmalara ait çalışma ve/veya istatistiksel prosedürlerine ilişkin adaptasyonların hedef popülasyon üzerinde kesin bir etkisi görülecek ve sonuç olarak hedef hasta popülasyonunun tedavi etkisi üzerinde istatistiksel çıkarımı olacaktır. Uygulamada, devam eden klinik araştırmaların araştırma ve/veya istatistiksel prosedürlerine ilişkin gerçekleştirilen adaptasyonlar veya değişimler gerekli olabilir: bunlar, sadece araştırma kapsamında hastalığı olan gerçek hasta popülasyonu üzerindeki gerçek tıbbi uygulamayı yansıtmakla kalmaz, aynı zamanda araştırılmakta olan tedavinin klinik yararını tanımlamak için başarı olasılığını yükseltir. Tez çalışmamızda, Bölüm 2.1'de adaptif tasarımların tanımı ve amacı kısaca açıklanmaktadır. Yaygın olarak kullanılan adaptasyonlar ve sonuçta buna bağlı olarak ortaya çıkan adaptif tasarım modelleri ise Bölüm 2.2 ve 2.3'de kısaca açıklanmaktadır. Bölüm 2.4'de ise klinik araştırma simülasyonunun tanımı verilmiş olup, Bölüm 2.5'de ise klinik araştırmalarda kullanılan mevcut adaptif tasarımlara dair klinik operasyon ve düzenleyici perspektifleri sunulmuştur.

2.1. Adaptif Tasarım Nedir?

Adaptif tasarım, geçerliliği ve doğruluğu engellemeksizin, araştırmada ve/veya araştırmacının istatistiksel prosedürlerinde değişiklik yapılmasına izin veren bir istatistiksel tasarım olarak tanımlanmaktadır (8). Amaç, klinik araştırmaları daha esnek, verimli ve hızlı hale getirmektir. İlgili esneklik seviyesi nedeniyle, bu araştırma tasarımları aynı zamanda “esnek (flexible designs) tasarımlar” olarak da adlandırılmaktadır.

Ayrıca, prospektif (ileriye dönük) terimi, verilerin körlenmemiş bir şekilde incelenmeden önce adaptasyonun planlandığı anlamına gelmektedir. Kör olmayan çalışma verilerinin ara analizinden sonra çalışma tasarımında ortaya çıkan ve prospektif olarak planlanmayan değişiklikler bu kılavuz kapsamında değildir. Ayrıca, söz konusu adaptasyonların prospektif olarak planlanmış olup olmamasına veya beklenmeyen dış etkenlere bir cevap olarak gerçekleşmesine bakılmaksızın, tamamen çalışma dışındaki kaynaklardan elde edilen bilgilere dayanarak revize edilen belirli çalışma tasarım yönleri, adaptif tasarım olarak kabul edilmez. Bununla birlikte, hem çalışma dışından hem de çalışma iç kaynağından elde edilen bilgilere dayalı prospektif çalışma revizyonları adaptif tasarımlar olarak kabul edilir (9).

Herhangi bir adaptasyon, araştırmacının yürütülmesi sırasında araştırma prosedüründe ve/veya istatistiksel prosedürde yapılan bir değişiklik olarak ifade edilir. Araştırma prosedürleri, uygunluk kriterleri, çalışma dozu, tedavi süresi, çalışma sonlanım noktaları, laboratuvar test prosedürleri, tanı prosedürleri, klinik yanıtların ölçülmesi ve değerlendirilmesi için kriterler olabilir. İstatistiksel prosedürler, randomizasyon, çalışma tasarımı, çalışma hipotezleri, örneklem büyüklüğü, veri izleme ve ara analiz, istatistiksel analiz planı ve/veya veri analiz yöntemlerini içerir (8).

2.2. Adaptasyonlar

Adaptasyon, bir klinik araştırmacının yürütülmesi sırasında araştırma prosedürlerinde ve/veya istatistiksel yöntemlerde yapılan bir değişiklik veya uyarılma olarak ifade edilir. Tanım olarak, klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan adaptasyonlar prospektif adaptasyon, eşzamanlı (veya geçici) adaptasyon ve retrospektif adaptasyon kategorilerine ayrılabilir. Prospektif adaptasyonlar arasında, şunlarla sınırlı olmamak üzere, adaptif randomizasyon, ara analizde güvenilirlik, gereksizlik veya etkililik nedeniyle bir çalışmanın erken durdurulması, kaybedenleri düşürmek (veya ikinci derecede olan tedavi gruplarının) ve örneklem büyüklüğünün yeniden belirlenmesi yer alır. Bu nedenle, prospektif adaptasyonlar genellikle Amerika İlaç Araştırma ve

Üreticileri'nin (PhRMA) teknik incelemesinde açıklandığı gibi tasarım adaptasyonları olarak adlandırılır (44). Eşzamanlı adaptasyonlar genellikle araştırma devam ederken yapılan herhangi bir geçici değişiklik olarak adlandırılır. Eşzamanlı adaptasyonlar arasında, şunlarla sınırlı olmamak üzere, dahil etme/dışlama kriterlerinde, değerlendirilebilirlik kriterlerinde, tedavi dozu/rejimi ve tedavi süresinde, hipotezlerde ve/veya çalışma sonlanım noktalarında yapılan değişiklikler yer alır. Retrospektif (geriye dönük) adaptasyonlar genellikle veritabanı kilitlenmeden veya tedavi kodlarının körleştirilmesinden önce istatistiksel analiz planında yapılan değişiklikler olarak adlandırılır. Uygulamada, prospektif, geçici ve retrospektif adaptasyonlar, çalışma protokolü, protokol değişiklikleri, düzenleyici otoritelerin (örneğin FDA, Sağlık Bakanlıkları ve Klinik Araştırma Etik Kurulu gibi) onayı ile istatistiksel analiz planındaki değişim ile uygulanır (44).

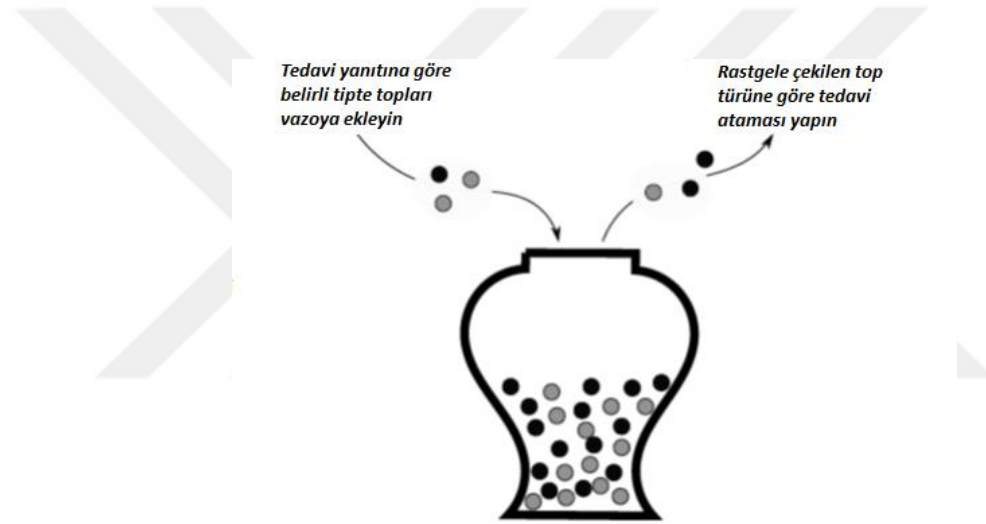
2.3. Adaptif Tasarım Modelleri

Kullanılmakta olan adaptasyonlara dayanarak, klinik çalışmalarda yaygın olarak kabul edilen tasarım modelleri, i) adaptif randomizasyon tasarımı, ii) grup ardışık tasarımı, iii) örneklem büyüklüğü yeniden tahmin tasarımı, iv) kaybedenleri düşür tasarımı, v) adaptif doz bulma tasarımı, vi) biyobelirteç-adaptif tasarımı, vii) adaptif tedavi değiştirme tasarımı, viii) adaptif hipotez tasarımı, ix) kesintisiz faz II/III adaptif araştırma tasarımı ve x) çoklu adaptif tasarımı içermektedir (10).

Adaptif tasarımlı klinik araştırmaları sınıflandırmanın diğer bir yolu genellikle dörtlü farklı kurallar altında tasarımları kategorize etmektir. Paylaştırma kuralı, bir araştırmada yer alan farklı kollara gönüllülerin nasıl atanacağını tanımlar ve yanıt-adaptif randomizasyon ve ortak değişkenli adaptif randomizasyon tasarımlarını içerir. Örnekleme kuralı, bir sonraki aşamada kaç hastanın örneklendirileceğini tanımlar ve örneklem büyüklüğü yeniden tahmin tasarımından (gerek körlenmiş gerekse körlenmemiş) ve kaybedenleri düşür tasarımından oluşur. Durdurma kuralı, araştırmanın ne zaman durdurulacağını tanımlar ve grup ardışık tasarım ve adaptif tedavi değiştirme tasarımından oluşur. Karar kuralı, diğer üç kategoride ele alınmayan değişiklikleri içerir ve adaptif hipotez tasarımından oluşur ve birincil sonlanım noktası veya istatistiksel yöntemi veya hasta popülasyon tasarımını değiştirir. Bazen, kesintisiz fazII/ III adaptif araştırma tasarımı ve çoklu adaptif tasarımı içeren beşinci kural eklenir (16,17).

2.3.1. Adaptif Randomizasyon Tasarımı

Adaptif randomizasyon tasarımı, başarı olasılığını artırmak için çeşitli ve/veya eşit olmayan tedavi atama olasılıklarına dayanarak randomizasyon programlarının değiştirilmesine izin veren bir tasarımıdır (10). Yaygın olarak klinik araştırmalarda uygulanan adaptif randomizasyon prosedürleri, tedaviye adaptif randomizasyon , ortak değişkenli adaptif randomizasyon ve yanıt-adaptif randomizasyonu içerir (11,18,19). En iyi bilinen tedaviye adaptif randomizasyon modeli olup, başarısızlık sayısını en aza indiren ve optimal bir model olan randomize kazanana oyna modelini (bkz. Şekil 2.1) içerir. Önerilen değişikliğin uzun süreli bir klinik araştırmada kullanılması mümkün değildir çünkü önerilen değişiklik araştırmaya önceden dâhil edilen hastaların tedaviye olan yanıtına bağlıdır ve daha fazla gecikmenin araştırmada yaşanacağını gösterir (10).



Şekil 2. 1. Tedaviye Adaptif Randomizasyon

2.3.2. Grup Ardışık Tasarımı

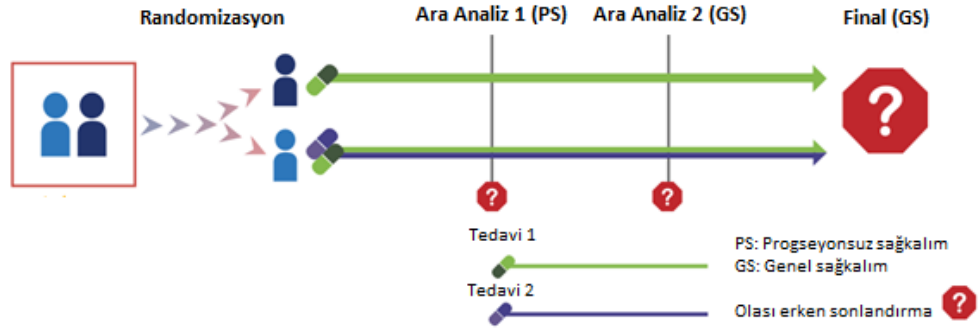
Grup ardışık tasarımı, güvenlilik, yararsızlık/etkililik veya her ikisinden dolayı bir araştırmanın, ara analiz sonuçlarına dayanan ek adaptasyon seçenekleriyle erken durdurulmasına izin veren bir tasarımıdır (10). Ek adaptasyonlar veya protokol değişiklikleri nedeniyle hedef hasta popülasyonunda değişiklik olursa, genel olarak tip I hata oranını arzu edilen %5 düzeyde kontrol edememesi nedeniyle uygun bulunmayan grup ardışık tasarımına ait standart yöntemlerin kullanılmasına dikkat edilmelidir (20,21).

Grup ardışık tasarımlar, klinik onkoloji birimlerinde hali hazırda kullanılmaktadır. En bilinen örnek, maksimum tolere edilen dozu bulmak için “3+3” Faz I araştırma tasarımıdır. 3+3'lük bir araştırmada, üç hasta verilen bir dozu almaya başlar ve eğer doz

sınırlayıcı toksik etkiler görülmezse, araştırmaya daha yüksek bir doz alacak olan üç hasta daha eklenir. Birinci grupta sınırlayıcı bir toksisite örneği varsa, aynı dozu alacak üç hasta daha eklenir. Herhangi bir kohorttaki iki (veya üçünün) dozu sınırlayıcı toksisite göstermesi durumunda, bir sonraki daha düşük dozun tolere edilebilecek maksimum doz olduğu bildirilir (22).

Grup ardışık tasarım

Grup ardışık tasarım kullanan bir araştırma örneği



Şekil 2. 2. Grup Ardışık Tasarım

Grup ardışık tasarım, progresyonsuz sağkalım (PS) veya genel sağkalım (GS) verilerine dayanarak klinik araştırmanın erken sonlandırılmasına olanak sağlar. Şekil 2.2’de verilen örnekte, katılımcılar iki koldan birine randomize edilir. Tedavi 1 ya da Tedavi 1 ve Tedavi 2’nin bir kombinasyonunu alır.

2.3.3. Örneklem Büyüklüğü Yeniden Tahmin Tasarımı

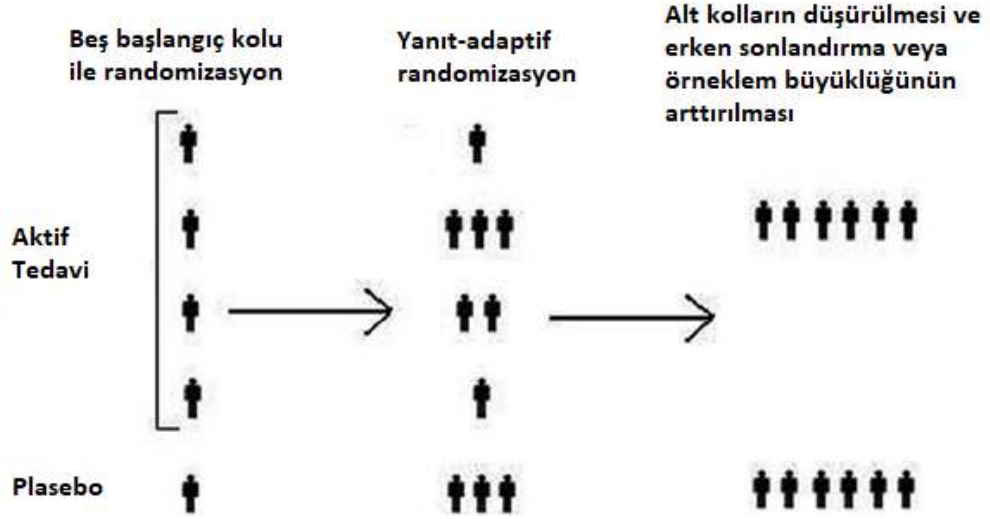
Örneklem büyüklüğü yeniden tahmin tasarımına, ara analizde gözlemlenen verilere dayanarak örneklem büyüklüğünün ayarlaması veya yeniden tahmin yapılmasına izin veren adaptif bir tasarım denir. Tedavinin etki büyüklüğü kriterleri, koşullu güç ve/veya yeniden üretilebilirlik olasılığına dayanarak kör veya kör olmayan bir şekilde yapılan ara analizde gözlemlenen verilere dayanan bu tür bir tasarımda örneklem büyüklüğü değiştirilebilir veya yeniden tahmin edilebilir. Başlangıçta az sayıda hasta ile bir araştırmaya başlanmamalı ve sonrasında ara analizde örneklem büyüklüğü tekrar tahmin edilmeli çünkü en az bir hasta grubu devam eden bir araştırmaya ait klinik olarak anlamlı farklılığının gözden kaçırılabilmesine yol açabilir (10). Az sayıdaki hasta sayısına dair veriler ile yapılan ara analizde gözlenen farklılığın istatistiksel olarak önemli olamayabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, sınırlı sayıda hasta ile gözlenen farka dayalı örneklem büyüklüğünün yeniden tahmini için standart yöntemler yanlış olabilir ve yanıltıcı olabilir (23,24). Örneklem büyüklüğü yeniden tahmin tasarımına dair örnek Şekil 2.3’de verilmiştir.



Şekil 2. 3. Örneklem Büyüklüğü Yeniden Tahmin Tasarımı

2.3.4. Kaybedenleri Düşür Tasarımı

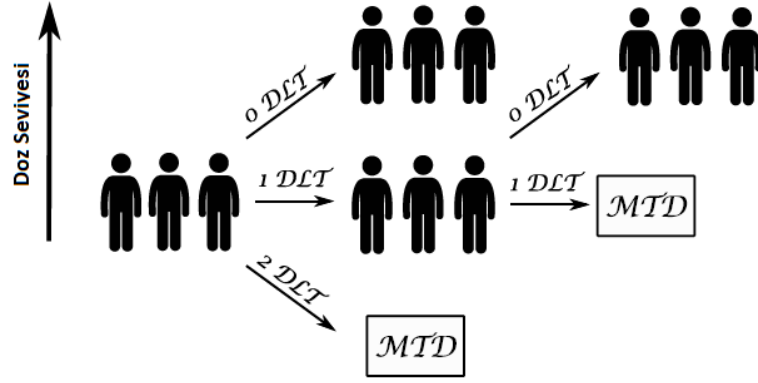
Kaybedenleri düşür tasarımı, ikinci derecede tedavi gruplarının düşmesine izin veren bir tasarımıdır. Kaybedenleri düşür tasarımı, ilave araştırma kollarının eklenmesine olanak sağlayan bir tasarım modelidir. Ara analizde alt tedavi aldığı tespit edilen hastalar çalışmadan çıkarılabilir. Ayrıca, ara analiz bulgularına dayanarak, bu aşamada ek tedavi kollarının eklenmesi de mümkündür (10). Bu tasarım Faz II klinik aşamasında, özellikle doz seviyelerinde belirsizlikler olduğunda fayda sağlar. Tipik olarak, kaybedenleri düşür tasarımı iki aşamalı bir tasarımıdır. İlk aşamanın sonunda, önceden belirlenmiş bazı kriterlere göre alt kollar düşürülecektir. Düşürülmeyen gruplar (kazananlar) ardından bir sonraki aşamaya geçecektir. Uygulamada, çalışma genellikle ikinci aşamanın sonunda (veya çalışmanın sonunda) istenen bir güce ulaşmak için tasarlanmıştır. Başka bir deyişle, ilk aşamanın sonunda kaybedenleri düşürmek (veya kazananları seçmek) için herhangi bir istatistiksel güç olmayabilir. Bu durumda, varsayılan doğruluk analizine dayanarak kaybedenleri düşürmek veya kazananları seçmek, yani istatistiksel anlamlılığa ulaşmak için güven düzeyini belirlemeye yönelik bir yaklaşımla bunu tespit etmek yaygın bir uygulamadır (25,26). Birçok bilim adamı ve klinisyen bu tasarımları kazananları seçen tasarımlar olarak adlandırmayı tercih etmektedir. Kaybedenleri düşür tasarımına ait örnek Şekil 2.4’de verilmiştir.



Şekil 2. 4. Yanıt-Adaptif Randomizasyon Yöntemi ile Birlikte Kaybedenleri Düşür Tasarımı

2.3.5. Adaptif Doz Bulma Tasarımı

Adaptif doz bulma tasarımı genellikle erken aşamadaki klinik gelişimde minimum etkin dozu ve sonraki aşamalarda klinik araştırmalar için doz seviyesini belirlemek için kullanılan maksimum tolere edilebilir dozu (MTD) tanımlamak adına kullanılan bir tasarımıdır (27). Diğer bir ifadeyle, adaptif doz bulma (veya doz artırma) tasarımı, araştırmaya sonradan giren bir hastayı tedavi etmek için kullanılan doz seviyesinin, bazı geleneksel doz artış kurallarına dayanarak önceki hastaların toksisitesine bağlı olan bir tasarımıdır (Şekil 2.5). Adaptif doz bulma tasarımı için, Bayesci yaklaşım ile birlikte CRM yöntemi genellikle göz önünde bulundurulur (28,29). Bayesci yaklaşım, özellikle yeni toplanan verileri elde etmek ve araştırma altındaki olasılıkları güncellemek için geliştirilmiştir. Bir ilacın etkililiğinin tesadüfen oluşma olasılığını belirlemek yerine, bir Bayesci araştırma ilacın etkili olma olasılığını verecektir (22).



3 hastadan oluşan bir grup başlangıçta her bir doz seviyesinde tedavi edilir; DLT'ler tarafından ölçülen toksisite

DLT: dose-limiting toxicity: doz sınırlayıcı toksisite

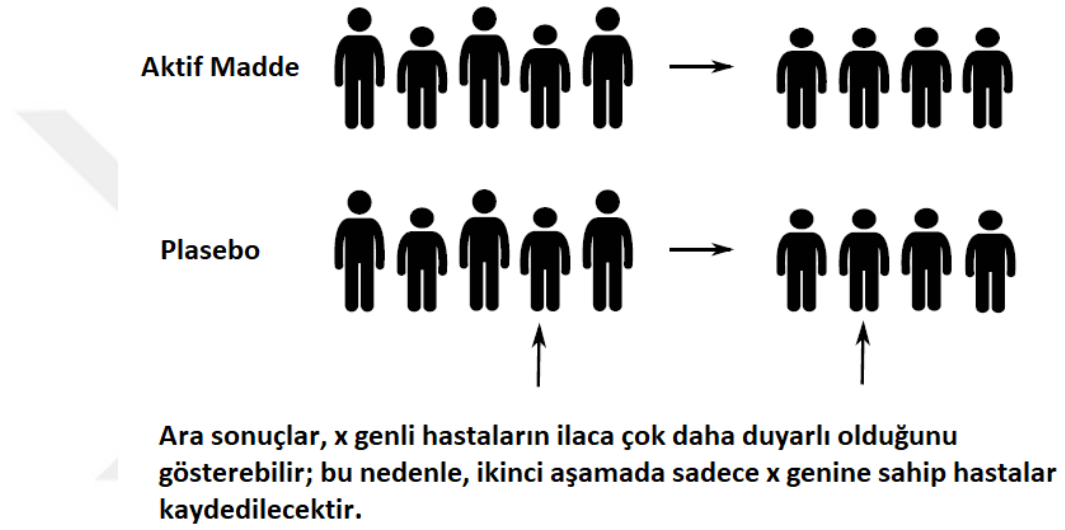
MTD: maximum tolerated dose: maksimum tolere edilebilir doz

Şekil 2. 5. Maksimum Tolere Edilebilir Doz İçin Doz Artırma

2.3.6. Biyobelirteç-Adaptif Tasarımı

Biyobelirteç-adaptif tasarım, genomik belirteçler gibi biyobelirteçlerin tepkisine dayanan adaptasyonlara izin veren bir tasarımdır. Bu tip bir tasarımda, incelenmekte olan hastalıkla ilişkili çeşitli biyobelirteçlerin cevabına dayanılarak devam etmekte olan araştırmada değişiklik yapılabilir. Doğru hasta popülasyonunu seçmek, hastalığın doğal seyrini belirlemek, hastalığın erken teşhisini belirlemek ve kişiselleştirilmiş ilaç gelişimine yardımcı olmak için biyobelirteç adaptif bir tasarım kullanılabilir (30,31). Adaptif bir biyobelirteç tasarımı, biyobelirteç kalitesi ve standart, en uygun tarama tasarımı ve model seçimi ve doğrulamasını içerir. Klinik sonuçlarla ilişkili biyobelirteçleri tanımlamak ve klinik gelişmedeki ilgili biyobelirteçler ile klinik sonuçlar arasında öngörücü bir model oluşturmak arasında bir boşluk olduğu unutulmamalıdır (32). Örneğin, bir biyobelirteç ile gerçek bir klinik sonlanım noktası arasındaki korelasyon prognostik bir belirteç oluşturur. Buna rağmen, bir biyobelirteç ile gerçek bir klinik sonlanım noktası arasındaki ilişki kestirimci bir biyobelirteç oluşturmaz. Prognostik bir biyobelirteç, tedaviden bağımsız olarak klinik sonuçları bildirir. Araştırma kapsamındaki tedaviyi alan veya almayan bireylerde hastalığın doğal seyri hakkında bilgi sağlar. Prognostik belirteçler tanı sırasında iyi ve kötü prognozlu hastaları ayırmak için kullanılabilir. Kestirimci bir biyobelirteç, tedavinin klinik sonlanım noktası üzerindeki etkisini bildirir (45). Sınıflandırıcı bir biyobelirteç, DNA markerleri gibi genellikle çalışma boyunca değişmeyen bir belirteçdir. Sınıflandırıcı biyobelirteçler en uygun hedef popülasyonu seçmek ve hatta kişisel tedavi için kullanılabilir. Sınıflandırıcı belirteçler

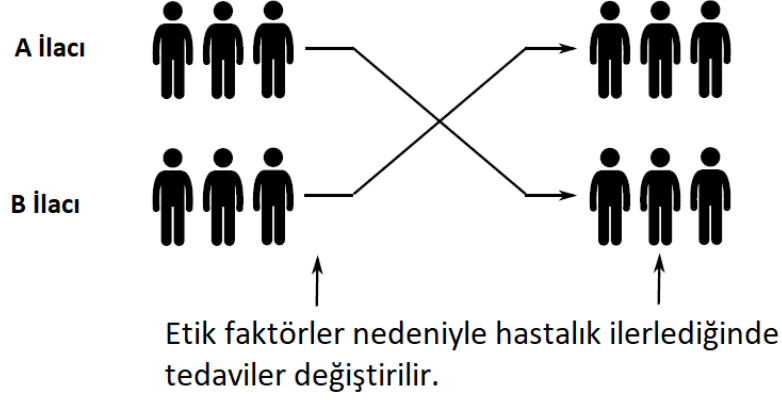
başka durumlarda da kullanılabilir. Örneğin, bir ilaç şirketinin test ilacının iyi çalıştığı çok seçici bir popülasyonun hedeflenmesine veya test ilacının iyi çalışma olasılığının daha düşük olduğu daha geniş bir popülasyona hedeflenip hedeflenmemesine karar vermesi durumunda kullanılabilir. Bununla birlikte, seçici popülasyonun boyutu, hasta popülasyonuna genel fayda sağlamak için çok küçük olabilir. Bu durumda, ara analizdeki biyobelirteç tepkisinin hangi hedef popülasyonlara odaklanması gerektiğini belirlemek için kullanılabildiği bir Biyobelirteç-Adaptif Tasarım kullanılabilir (46). Bu tasarıma ait örnek Şekil 2.6’da verilmiştir.



Şekil 2. 6. Biyobelirteç-Adaptif Tasarımı

2.3.7. Adaptif Tedavi Değiştirme Tasarımı

Adaptif tedavi değiştirme tasarımı, ilk tedavinin etkililiği ya da güvenliliği konusunda kanıt olmadığında, araştırmacıya bir hastanın tedavisini başlangıçtaki ilk tedavisinden alternatif bir tedaviye geçirmesine izin veren bir tasarımdır (47). Ancak, bu tür araştırmalarda, söz konusu hastalığın kötü seyretmesi söz konusu ise sağkalım oranının tahmini çok zor olacaktır. Hastaların yüksek bir yüzdesi, hastalığın ilerlemesinden dolayı tedavilerini değiştirebilir ve bu durum karışıklığa neden olabilir (10). Bu durumda, istenen gücü elde etmek adına örneklem büyüklüğünün ayarlanması gerekir (33). Adaptif tedavi değiştirme tasarımına ait örnek Şekil 2.7’de verilmiştir.



Şekil 2. 7. Adaptif Tedavi Değişirme Tasarımı

2.3.8. Adaptif Hipotez Tasarımı

Adaptif hipotez tasarımı, ara analiz sonuçlarına dayanarak hipotezlerde değişiklik yapılmasına izin veren bir tasarım anlamına gelir. Adaptif hipotez tasarımı genellikle veri tabanını kilitlemeden önce veya verilerin çözülmesinden önce finalize edilir. Bu tasarım için üstünlük hipotezinden eşdeğerlik hipotezine geçişi ve birincil çalışma sonlanım noktası ile ikincil çalışma sonlanım noktaları arasındaki geçişi örnek olarak verebiliriz (34). Üstünlük hipotezinden eşdeğerlik hipotezine geçiş için, yetersizlik sınırının seçilmesi kritiktir, çünkü istenen güce ulaşmak için örneklem büyüklüğünün ayarlaması üzerinde etkisi vardır. Uluslararası Harmonizasyon Topluluğu (ICH -International CouncilforHarmonisation) yönergesine göre, seçilen yetersizlik sınırı, hem klinik hem de istatistiksel olarak maruz görülebilir (48).

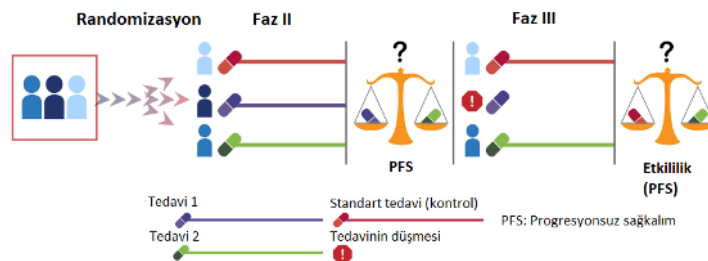
2.3.9. Kesintisiz Faz II/ III Adaptif Araştırma Tasarımı

Kesintisiz faz II/III adaptif araştırma tasarımı, normalde klinik gelişimin ayrı ayrı araştırmalarında elde edilen hedefleri, tek araştırmada ele alan bir programdır. Kesintisiz faz II/III adaptif tasarımı, Faz II ve Faz III klinik araştırmaların tek bir araştırma kapsamında gerçekleştirilmesine olanak sağlar. Kesintisiz adaptif tasarım, final analizde uyarlamadan önce ve sonra araştırmaya dâhil edilen hastalardan alınan verileri kullanan bir tasarımdır (35). Bu tasarım, tek bir araştırmada yer alan birbirinden ayrı Faz IIb ve Faz III klinik çalışmalara ait amaçları birleştirmektedir (10). Kesintisiz adaptif tasarımda, Faz II araştırmanın Faz III'e geçişleri duraksama olmaksızın gerçekleşir ve bu durum önemli derecede ilaç gelişim süresine katkı sağlar. İki çeşit kesintisiz tasarımından söz etmek mümkündür: yalnızca zamandan tasarruf etmeyi amaçlayan operasyonel olarak kesintisiz tasarım ve final analizde Faz II bölümündeki ilgili verilerin Faz III verileri ile

birleştirilmesinden faydalanmak için yeni istatistiksel metotları kullanan çıkarımsal şekildeki bir kesintisiz tasarım (14). Kesintisiz faz II/III adaptif araştırma tasarımı, öğrenme aşaması (Faz IIb) ve doğrulayıcı aşamadan (Faz III) oluşan iki aşamalı bir tasarımdır. Bu tasarımdaki tipik yaklaşım, Faz III onay aşaması için çalışmayı güçlendirmek ve Faz II öğrenme aşamasında güven aralığı yaklaşımını kullanarak belirli güvencelerle değerli bilgiler elde etmektir (36).

Bununla birlikte bu tasarımın geçerliliği ve etkinliği halen sorgulandığını belirtmek gerekir (37). Dahası, eğer çalışma hedefleri (veya sonlanım noktaları) benzer ancak farklı aşamalarda farklı ise nasıl birleşik bir analiz yapılacağı net değildir (38). Test istatistiklerinde bazı değişiklikler, örneklem büyüklüğü hesaplama formülleri ve atama durumu, önceden belirlenen düzeydeki genel tip 1 hata oranının kontrol edilmesi için önerilmesine rağmen, farklı aşamalarda çalışma hedeflerinin farklı olduğu durumlarda (örneğin, ilk aşamada doz bulma ve ikinci aşamada etkililik onayı) ve protokol değişiklikleri nedeniyle hasta popülasyonunda bir değişiklik olduğunda, genel duruma ait ortaya konulan resim henüz tatmin edici olmaktan uzak olur (39). Kesintisiz faz II/faz III adaptif tasarımı nadir görülen hastalıklarda sıklıkla kullanılır ve bu tasarım "kombinasyon testi" olarak da adlandırılır. Şekil 2.6'da, hastalar tasarımın ilk aşamasında (Faz IIb) üç tedavi koluna randomize edilmiştir. İlk tedavi kolu, hastaların standart bakım tedavisini aldığı kontrol koludur. İkinci ve üçüncü tedavi kollarındaki hastalar farklı tedavi olan Tedavi 1 veya Tedavi 2 alırlar. İlk aşamanın sonunda (Faz IIb), Tedavi 1 ve Tedavi 2, en iyi progresyonsuz sağkalım (PFS) baz alınarak karşılaştırılır. En az etkili olan tedavi kolu düşürülür. Diğer tedavi kolu ile ikinci aşamaya yani Faz III aşamasına devam edilir. Bu aşamada, standart bakım tedavisine karşı bir etkililik karşılaştırması yapılır ve hangi tedavi kolunun daha etkili olduğu sonucuna varılır.

Adaptif Kesintisiz Faz II/III Tasarımı

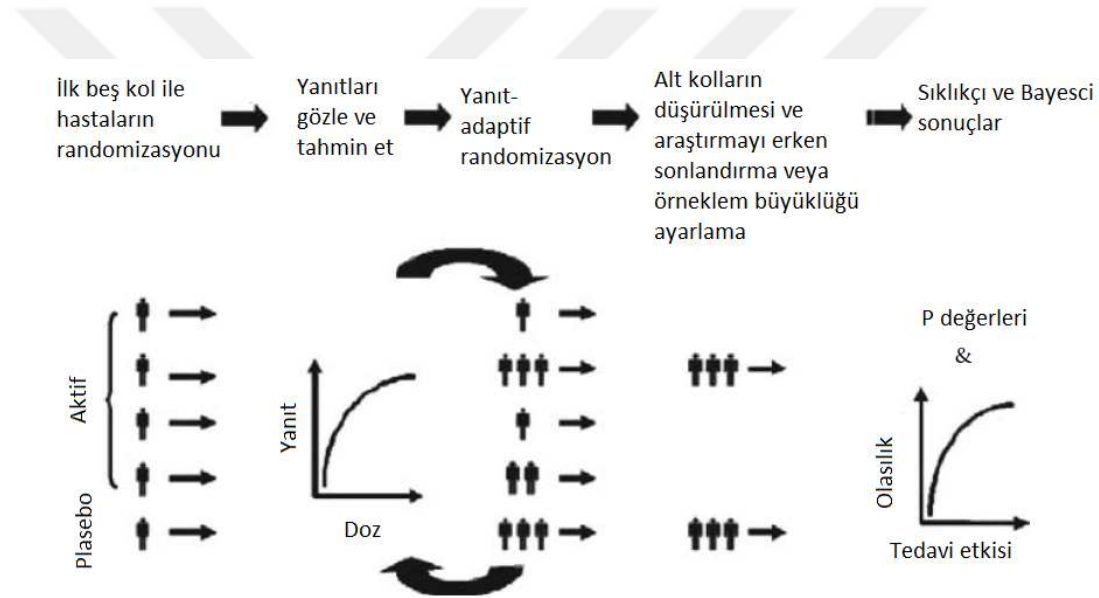


Şekil 2. 8. Kesintisiz Faz II/III Adaptif Tasarımı

2.3.10. Çoklu Adaptif Tasarım

Çoklu adaptif tasarım, yukarıdaki adaptif tasarımların herhangi bir kombinasyonudur. Yaygın olarak kabul edilen çoklu adaptasyon tasarımları, adaptif grup ardışık tasarımı, kaybedeni düşür tasarım ve kesintisiz adaptif araştırma tasarımının veya adaptif randomizasyon ile adaptif doz yükseltme tasarımının kombinasyonunu içerir (30). Uygulamada, çoklu adaptasyon tasarımına yönelik istatistiksel çıkarımların yapılması genellikle zordur. Elde edilen çoklu adaptif tasarımın, planlama aşamasında performansını değerlendirmek için bir klinik araştırma simülasyonunun yapılması önerilmektedir.

Çoklu adaptif tasarım örneği (yanıt-adaptif randomizasyon , kaybedenleri düşür tasarımı ve kesintisiz faz II/III adaptif tasarımı kombinasyonu) Şekil 2.9’da gösterilmiştir.



Şekil 2. 9. Çoklu Adaptif Tasarım

2.4. Klinik Araştırma Simülasyonu

Klinik araştırma simülasyonu, önceden belirlenmiş modellere dayanarak her sanal hasta için klinik sonuçları tahmin edebilmek için sanal hastalar yaratarak, klinik bir araştırmanın davranışını taklit eden bilgisayar programlarını kullanan bir işlemdir (40,41). Klinik araştırma simülasyonunun temel amacı çok yönlüdür. Birincisi, araştırmanın yürütülmesini izlemek, proje çıktılarını izlemek, sorunları öngörmek ve çok geç olmadan çözüm önerileri getirmek için kullanılır. İkincisi, mevcut modellerin model tekniklerin kullanılması ile elde edilen önceki çalışmaların kapsamı dışında kalan klinik sonuçları tahmin etmek için kullanılır. Üçüncüsü, araştırmanın geçerliliği ve sağlamlığını çeşitli çalışma tasarımlarının varsayımları altında incelemek için kullanılır. Klinik araştırma

simülasyonu, genellikle doz, dozaj süresi, hasta özellikleri ve hastalığın şiddeti gibi girdiler arasındaki ilişkiyi ve modeldeki işaret ve semptomlardaki değişiklikler veya çalışmadaki advers olaylar gibi klinik sonuçlar arasındaki ilişkileri gösteren modelleri doğrulamak/onaylamak için yapılır. Uygulamada, klinik araştırma simülasyonu, gerçek araştırmanın daha iyi planlanması için bir klinik araştırmanın planlama aşamasında farklı varsayımlar ve çeşitli tasarım senaryoları altında potansiyel klinik sonuçları öngörmenin bir yolu olarak kabul edilir. Bununla birlikte, klinik araştırma simülasyonu yalnızca belirli varsayımlar altında iyi kurulmuş bir öngörücü modele dayanıldığında kullanışlıdır (41). "Klinik araştırma simülasyonu için varsayılan tahmin modelini nasıl doğrulayabilirim?" sorusuna hem araştırmacılar hem de biyoistatistikçiler tarafından cevap verilmesi halen çok zordur.

2.5. Klinik Operasyon ve Düzenleyici Kurum Perspektifleri

Klinik araştırmalarda kullanılan mevcut adaptif tasarımlara dair klinik operasyon ve düzenleyici perspektifleri bu bölümde sunulmuştur.

2.5.1. Klinik Operasyon Perspektifleri

Klinik operasyon açısından bakıldığında, klinik çalışmalarda adaptif tasarım yöntemlerinin kullanılması, klinik araştırma ve geliştirmedeki gerçek klinik uygulamaları yansıtmaktadır. Klinik uygulamada, eşit olmayan randomizasyon oranı, veri güvenliği izleme, etkililik için ara analiz, güvenilirlik ve etkililik/yararsızlık nedeniyle araştırmanın erken durdurulması ve örneklem büyüklüğünün yeniden belirlenmesi gibi prospektif (veya tasarım yoluyla) adaptasyonlar genellikle protokol geliştirme aşamasında dikkate alınır. Araştırmanın yürütülmesi sırasında, dahil etme/dışlama kriterlerinin, doz rejiminin/süresinin ve birincil çalışma sonlanım noktalarının ve/veya hipotezlerin değiştirilmesi gibi bazı eşzamanlı (ad hoc) adaptasyonların, yavaş hasta alımı, güvenilirlik kaygısı ve etkililik eksikliği gibi hususlardan dolayı protokol değişiklikleri yoluyla uygulanması nadir değildir. İstatistiksel sonuçları dikkate almadan sık sık yapılan adaptasyonların, klinik çalışmalarda prospektif olarak planlanan adaptif tasarım yöntemlerinin kullanılması için bir argüman sağladığı unutulmamalıdır. Çalışmanın sonunda, araştırmadan toplanan verilerin istatistiksel analiz planının bazı retrospektif adaptasyonları genellikle veri tabanının kilitlemesi veya veri körlüğü öncesinde uygulanmaktadır.

Daha önce belirtildiği gibi, adaptif bir klinik araştırma tasarımının kullanımı, özellikle sınırlı kaynaklar ve/veya zaman kısıtlaması mevcut olduğunda, araştırma kapsamındaki bir test tedavisinin en iyi veya optimal klinik faydalarını tanımlama esnekliği ve etkililiği nedeniyle çok caziptir. Bununla birlikte, adaptif bir tasarımı uygulanmadan önce, veri kalitesi ve araştırmanın bütünlüğü üzerinde etkisi olan pratik fizibilite, geçerlilik ve sağlamlık konuları mutlaka klinik açıdan ele alınmaktadır. Bu pratik konular aşağıda kısaca açıklanmıştır.

Fizibilite için, önerilen adaptif tasarım uygulanmadan önce aşağıdaki sorular ortaya çıkar ve ele alınması gerekir.

1) Olası faydalar, adaptif tasarımın uygulanması için gereken ekstra çabalardan daha ağır basar mı?

2) Zorluk seviyesi ve buna bağlı maliyet, adaptif tasarımın uygulanmasından elde edilen kazancın yararlı olduğunu gösteriyor mu?

3) Adaptif tasarımın uygulanması, hasta alımını geciktirir ve çalışma süresini uzatır mı?

4) Kör olmayan analizler ne sıklıkla pratiktir ve kimler için veriler körülenmez?

5) Veri izleme komitesinin (DMC) araştırmayla ilgili kararının (örneğin güvenlik ile ilgili endişeler nedeniyle erken durdurma veya diğer adaptasyonların önerilmesi) tasarım aşamasında ne kadar etkisi olmalıdır?

Geçerlilik hakkında ise aşağıdaki soruları sormak uygun olacaktır.

1) Körlük, tedavi değerlendirmesinde potansiyel yanlılığa neden oluyor mu?

2) Adaptif bir tasarımın uygulanması rastgeleliği yok eder mi?

Örneğin, yanıt-adaptif randomizasyon, randomizasyon planını değiştirerek üstün tedavi gruplarına daha fazla hasta atamak için kullanılır. Bununla birlikte, etik nedenlerden dolayı, hastalar çalışmaya ne kadar sonra girerse, üst gruplara atanma şansının o kadar fazla olduğu konusunda bilgilendirilmelidir. Bu nedenle hastalar çalışmaya geç giriş için beklemeyi tercih edebilirler. Bu durum yanlılığa neden olabilir çünkü hastalığı daha çok ilerlemiş olan hastalar sadece bekleyemedikleri için daha erken çalışmaya katılabilirler. Böyle bir durum olduğunda tedavi etkisi hastanın hastalık geçmişi ile karıştırılır. Yanlılık bu durumda kaybedenleri düşür tasarımı ve diğer adaptif tasarımlar için ortaya çıkabilir.

Sağlamlık konusunda, neredeyse istisnasız olarak, tam olarak protokolde belirtildiği gibi bir araştırma yürütülemez. Uygulamada, aşağıdaki soruları ele alarak sağlamlık konusunu değerlendirmek faydalı olacaktır.

1) Protokol sapmaları ve/veya ihlalleri, kullanılan adaptif araştırma tasarımını geçersiz kılar mı? Örneğin, gerçek bir ara analiz planlanandan (bildirilenden) farklı bir zamanda yapıldıysa, bu durum adaptif tasarımın tip I hatasını nasıl etkiler?

2) Beklenmedik bir DMC faaliyeti tasarımın gücünü ve geçerliliğini nasıl etkiler?

3) Sonlanım noktası değişikliği veya dahil etme/dışlama kriterleri değişikliği gibi bir protokol değişikliği tasarım ve analizi geçersiz kılar mı?

4) Gecikmiş yanıtlar, adaptif doz yükseltme tasarımında ve sonlanım noktası sağkalım olan araştırmalarda kullanılan sürekli yeniden değerlendirme yöntemi (CRM) gibi bir adaptif tasarımın uygulama avantajını azaltır mı?

5) Ayrıca, araştırmada ne tür değişiklikler düzenleyici makamlar tarafından kabul edilebilir?

6) Adaptif tasarım yeterli teorik desteğe sahip mi?

7) Adaptif tasarımın uygulanması teorik modelden farklı mı?

8) Adaptif tasarım önemli protokol sapmalarına karşı dayanıklı mı?

9) Veri körleme işlemi değerlendirmede yanlılığa gerçekten neden oluyor mu?

(49).

2.5.2. Düzenleyici Kurum Perspektifleri

Daha önce belirtildiği gibi, klinik çalışmalarda toplanan verilere dayanan adaptif tasarım yöntemlerinin kullanılması, düzenleyici kurumlara yapılan başvuruların incelenmesi/onaylanması sürecinde düzenleyici kurumlara büyük bir endişe yaratabilen operasyonel yanlılık gösterebilir. En büyük endişelerden biri, adaptif araştırma tasarımlarının (özellikle daha az anlaşılmış ve/veya kullanılan tasarımlar için) kullanımının, önceden belirlenmiş önem düzeyinde genel tip I hata oranını koruyamayabileceğidir. Ek olarak, p değerleri doğru olmayabilir ve tedavi etkisine yönelik ilgili güven aralıkları güvenilir olmayabilir. Ayrıca, orijinal çalışmanın cevaplamayı amaçladığı tıbbi soruları ele alamayan tamamen farklı bir araştırma ile sonuçlanabilir.

Adaptif tasarım yöntemlerinin (ya tasarım adaptasyonu ya da eşzamanlı (ad hoc) adaptasyon ile) kullanımının, seçim yanlılığı, değerlendirme yöntemi, erken geri çekilme ve tedavilerin modifikasyonu gibi operasyonel yanlılıklara neden olabileceği belirtilmektedir (51). Sonuç olarak, kullanılan adaptasyon tip I hata oranını tüketmiş olabilir. Operasyonel yanlılıkların hasta kaydı, bir tedavi lehine olacak şekilde farklı düşmeler, diğer tedaviye geçiş, ek ilaçlar veya tedaviler nedeniyle protokol sapması ve

tedavilerin farklı değerlendirmesini içerebilecek bilgi (değerlendirme) yanlılıklarına dönüşebileceği belirtilmektedir (52). Aynı zamanda, tip I hata oranı üzerinde etkisi olan yaygın olarak kullanılan adaptasyonların, şunlarla sınırlı olmamak üzere, ara analizde örnek büyüklüğünün ayarlaması, tedavilere örneklem büyüklüğü ataması, silme/ekleme veya tedavi kollarında değişiklik, dâhil etme/dışlama kriterlerindeki değişiklikler gibi hedef hasta popülasyonundaki değişiklikler, istatistiksel test stratejisindeki değişiklikler, çalışma sonlanım noktasındaki değişiklikler ve bir üstünlük çalışmasından üstün olmayan bir çalışmaya geçiş gibi çalışma hedeflerindeki değişiklikleri içerdiği belirtilmektedir. Sonuç olarak, incelenen tedaviler için klinik olarak anlamlı etki büyüklüğünü yorumlamak zordur (51).

Bazı adaptif tasarım çalışmalarının artan karmaşıklığı ve performans özelliklerine ilişkin belirsizlikler nedeniyle, düzenleyici kurum, destekleyici ve düzenleyici kurum arasında klasik tasarlanmış bir araştırma sırasındaki karşılıklı ilişkilerden daha erken ve daha kapsamlı olan karşılıklı etkileşimleri desteklemektedir. Adaptif tasarımlı klinik çalışmaları takiben ilaç gelişiminin erken ve orta dönemlerinde keşifsel bir çalışmada adaptif tasarım öğeleri hakkında özel soruları olan destekleyiciler, gerek belirli konuları tanımlayarak ve protokol sunumu ile birlikte geri bildirim isteyerek gerekse belirli sorunları tartışmak için bir toplantı talebi oluşturarak Düzenleyici kurum'dan geri bildirim isteyebilir.

İlaç geliştirmenin sonraki aşamalarında, geliştirilmekte olan bir ilaç hakkında yeterli bilgi varsa, Faz II araştırmanın tamamlanması üzerine yapılan bir toplantıda adaptif bir tasarım ilk olarak tartışılabilir. Bununla birlikte, adaptif çalışmayı gerçekleştirmeden önce ilacın kullanımının belirli kritik yönleri hakkında sadece sınırlı bilgi varsa, Faz IIa araştırmasının sonunda yapılan toplantıda olduğu gibi düzenleyici kurum ile normalden daha önce görüşülmesi tavsiye edilir (9).

EMA'nın adaptif araştırmalar hakkında yayınlamış olduğu belge belirli istatistiksel yöntemleri tartışmamaktadır, ancak bu makale şu anda mevcut olan esnekliğin artırılması, ilaç geliştirmenin erken evrelerinde, bunların geç Faz II'de veya daha temkinli bir yaklaşımı hak eden doğrulayıcı Faz III araştırmalarda kullanımlarına uygun olabileceği endişesini vurgulamıştır (6). ABD ve AB ortak düzenleyici çalıştay, doğrulayıcı çalışmalarda sadece değil, keşif çalışmalarında adaptif tasarımların kullanılmasını teşvik etmiştir (45).

3. MATERYAL VE METOT

Tez çalışmasında kullanmış olduğum veriler açık kaynak dokümanlarından elde edilmiş olup, Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma izni alınmamıştır.

3.1. Adaptif Randomizasyon Tasarımları

Randomize, plasebo kontrollü, çift maskeli, eşit atamalı bir klinik çalışma, tedavi etkisi hakkında genelleştirilebilir sonuçlar elde etmek için örnek bir araştırma tasarımı olarak görülebilir. Ancak, modern klinik çalışmalar giderek daha karmaşık hale gelmekte ve genellikle daha ayrıntılı tasarımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Rekabetçi bir farmasötik araştırma ve geliştirme ortamı, potansiyel ilaçlar olarak mevcut olan çok sayıda molekül ve sınırlı hasta kaynakları, çoklu hasta alt gruplarındaki çoklu tedavilerin etkilerini araştıran klinik araştırma tasarımlarını gerektirmektedir. Bu tür tasarımlar, ayrıca, bir tip I hata yapma şansını kontrol etmek gibi katı düzenleme gereksinimlerini de karşılamalıdır.

Araştırma ve geliştirme zorlukları ve son zamanlarda verimlilik düşüşü eğilimlerinin farkında olan ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), 2006 yılında ilaç geliştirmede yeniliği teşvik eden iki stratejik belge olan Kritik Yol Girişimi ve Kritik Yol Fırsatları Raporu'nu yayınladı (53, 54). İnovasyonun bir yönü, *adaptif tasarımlardır* - devam eden bir çalışmadaki verilerden verimli öğrenmeyi kolaylaştıran ve önceden kararlaştırılmış bazı deneysel amaçlara ulaşmak için önceden belirlenmiş kriterlere göre çalışmanın belirli yönlerinin değiştirilmesine izin veren klinik araştırma tasarımlarıdır (55). Adaptif tasarımlar, araştırma katılımcılarına daha verimli davranarak, gelecek vaat eden tedavileri daha hızlı belirleyerek ve sonuçların geçerliliğini ve bütünlüğünü korurken gereksiz harcamaları en aza indirerek geleneksel paralel gruplu randomize tasarımlardan daha iyi performans gösterme potansiyeline sahiptir (56).

Dragalin'in adaptif randomizasyon tasarımlarını sınıflandırırken adaptasyonun dört ana türünü olduğunu belirtir (56):

1. *Adaptif atama kuralı* – atama oranını veya tedavi kolları sayısını değiştirmek için randomizasyon işleminde değişiklik,
2. *Adaptif örnekleme kuralı* – çalışma hastalarının sayısında değişiklik veya çalışma popülasyonunda değişiklik,

3. *Adaptif durdurma kuralı* – etkililik, faydasızlık veya güvenlilik nedeniyle çalışmanın erken durdurulması,

4. *Adaptif karar kuralı* – araştırma ile ilgili kararların alınma şeklindeki değişiklik (örn., sonlanım noktası değişikliği, test istatistiklerinin değiştirilmesi, vb.).

Uygulamada, adaptif tasarımların çoğunda birden fazla adaptasyon türü kullanılır. Klinik çalışmalardaki çeşitli adaptif tasarımlar hakkında Chow ve Chang tarafından yazılan bilimsel eser daha fazla bilgi edinmek adına incelenebilir (57).

Bu bölümde Dragalin sınıflamasının birinci kategorisine giren adaptif randomizasyon tasarımlarını ele alınacaktır (56). Rosenberger, Sverdlov ve Huadaptif randomizasyonu, çalışmayı yanlılıktan korurken ve araştırma sonuçlarının çıkarımsal geçerliliğini muhafaza ederken, seçilen deneysel amaçlara ulaşmak için araştırmada toplanan verilere dayanarak, tedavi atama olasılıklarının sırasıyla değiştirildiği randomizasyon işlemlerinin bir sınıfı olarak tanımlamaktadır (58). Biçimsel olarak, $\Omega = \{T_1, T_2, \dots, T_K\}$, bir klinik araştırmada karşılaştırılacak olan bir ilacın K adet farklı dozlarını veya K adet farklı girişimsel stratejileri temsil edebilen farklı tedavi kollarını gösterebilir. Uygun hastalar, c boyutunda kohortlarda araştırmaya dahil edilir, buradaki c sabit bir küçük pozitif tamsayıdır. Çoğu kez, sıralı kayıt olarak adlandırılan $c = 1$ 'dir. Her hasta, tedavilerden birini Ω 'dan almak üzere randomize edilecektir. j . hasta için, $\delta_j \in \Omega$ tedavi atamasını gösterebilir, $z_j = (z_{1j}, \dots, z_{pj})'$ başlangıçta gözlenen önemli ortak değişkenlerin (prognostik faktörler) bir vektörünü belirtsin ve Y_j birincil sonucu (yanıtı) belirtsin. Y_j 'nin koşullu olarak δ_j ve z_j 'ye bağlı istatistiksel bir modelin şunu izlediğini varsayıyoruz:

$$E(Y_j | \delta_j, z_j) = g(\theta, \delta_j, z_j)$$

Burada yer alan $g(\cdot)$ herhangi bir regresyon fonksiyonudur ve θ , tedavilerin etkileri, ortak değişkenler ve olası tedavi-ortak değişken etkileşimlerini içeren model parametrelerinin bir vektörüdür. İstatistiksel modelin yukarıdaki tasarımı kolaylaştırmak için bir başlangıç noktası olarak kullanıldığını, oysa nihai çıkarımın farklı, muhtemelen parametrik olmayan bir modeli temel alabileceği unutulmamalıdır. $m \geq 1$ hastanın araştırmaya randomize edilmiş olduğunu varsayalım. $j = 1, \dots, m$ için, (δ_j, z_j, y_j) ifadesinin j . hastadan gelen verileri gösterdiğini ifade etsin (gözlemlenen yanıtı vurgulamak için Y_j yerine küçük harfli y_j kullanılır). Ortak değişken vektörü z_{m+1} olan $(m+1)$. hasta araştırmaya girer ve K tedavilerinden birine randomize edilmelidir. Genel

bir adaptif randomizasyon prosedürü, tedavi atamalarının koşullu randomizasyon olasılıklarını belirtecek şekilde aşağıdaki gibi tanımlanır:

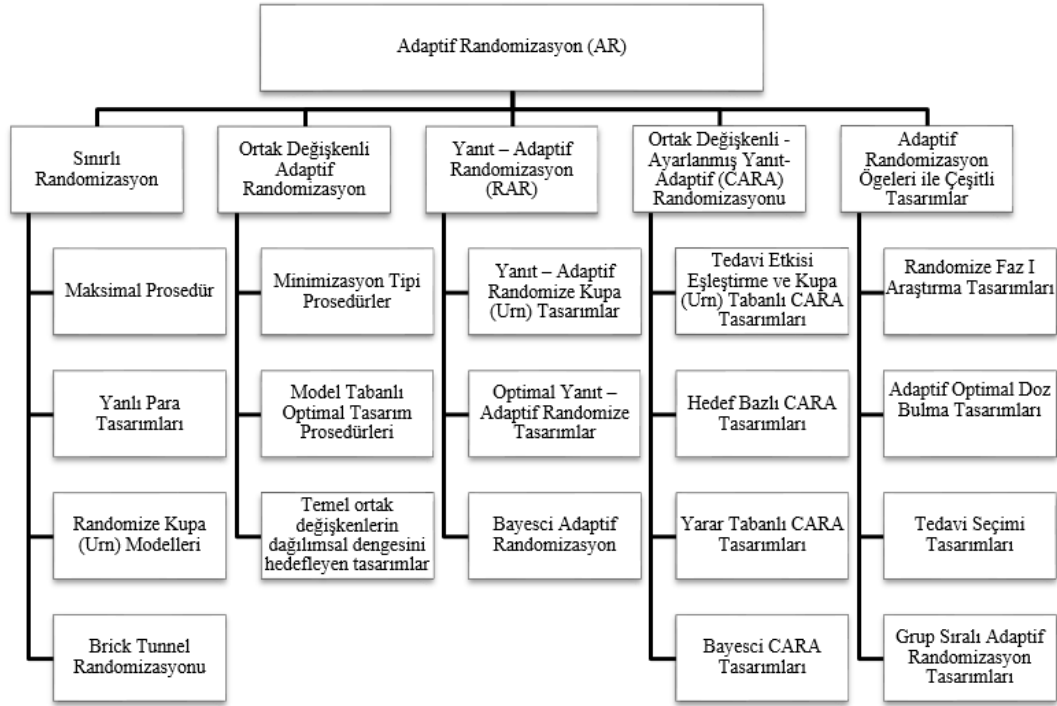
$$P_{m+1,k} = Pr(\delta_{m+1} = T_k | D_m), \quad k = 1, \dots, K, \quad m \geq 1$$

Burada D_m , tasarım adaptasyonlarının temelini oluşturan veri yapısıdır. Araştırma amaçlarına bağlı olarak, bu bölümde üç tip adaptif randomizasyon tasarımı bahsedebiliriz (58):

- *Sınırlı randomizasyon*, çalışmaya önceden alınan hastaların tedavi atamaları $D_m = \{\delta_1, \dots, \delta_m\}$ olacak şekilde ifade edilir. Amaç, araştırmadaki tedavi sayılarını prospektif olarak dengelemektir.
- *Ortak değişkenli (covariate) adaptif randomizasyon*, çalışmaya daha önce alınan hastaların tedavi atamalarına ait kayıtları ve ortak değişkenleri ve mevcut hastanın ortak değişken vektörün $D_m = \{(\delta_1, z_1), \dots, (\delta_m, z_m), z_{m+1}\}$ olacak şekilde ifade edilir. Amaç, araştırmadaki tüm tedavi atamalarını ve seçilen ortak değişkenleri prospektif olarak dengelemektir.
- *Yanıt-adaptif randomizasyon*, çalışmaya daha önce alınan hastaların tedavi atamalarına ait kayıtları ve yanıtları $D_m = \{(\delta_1, y_1), \dots, (\delta_m, y_m)\}$ olacak şekilde ifade eder. En yaygın ortak hedef, bir hastanın potansiyel olarak daha iyi bir tedaviye atanma şansını arttırmaktır. Diğer olası amaçlar arasında, istenen tedavi etkisinin tahmin etkinliğinin artırılması veya istatistiksel bir testin gücünün en üst düzeye çıkarılması yer alabilir.

Adaptif randomizasyon prosedürlerinin sınıflandırılması, bazı tedavi kolları için randomizasyon olasılıklarının araştırma boyunca 0 olacak şekilde tedavi seçimi olan adaptif tasarımları dahil edilerek daha da genişletilebilmektedir. Şekil 3.1'de adaptif randomizasyon tasarımların sınıflandırılması grafiksel olarak verilmiştir.

Bu bölümde literatürde bulunan çeşitli adaptif randomizasyon tasarımlarına kuşbakışı bir bakış sunduk. Bölüm 3.1.1, 3.1.2 ve 3.1.3'te ise bahsetmiş olduğumuz adaptif tasarımlara ait (sınırlı randomizasyon, ortak değişkenli adaptif randomizasyon ve yanıt-adaptif randomizasyon) bilgiler teorik olarak özetlenecektir. Bölüm 3.1.4'de ise günümüz klinik çalışmalarında adaptif randomizasyon tasarımlarının kullanımı ile ilgili gelecekteki bazı çalışmaları ve perspektifleri ana hatlarıyla verilecektir. Adaptif randomizasyon ile ilgili daha fazla detaylı bilgi edinmek için Rosenberger ve Lachin, Hu ve Rosenberger ve Atkinson ve Biswas tarafından yayınlanan kitapların incelenmesini öneriyoruz (59-61).



Şekil 3. 1. Adaptif Randomizasyon Tasarımlarının Sınıflandırılması

3.1.1 Sınırlı Randomizasyon

Sınırlı randomizasyonun denge ve rasgeleliğin iki temel gereksinim olduğu klinik araştırmalarda kullanımı uygundur. Denge, istatistiksel olarak etkili tedavi karşılaştırmaları için önemlidir. Randomizasyon, çeşitli deneysel yanlılıkların etkisiz hale getirilmesine yardımcı olur ve geçerli istatistiksel çıkarımın temelini oluşturabilir.

Araştırmada kullanılan tedaviyi kontrol grubu ile karşılaştıran iki kollu bir klinik çalışma düşünelim. En çok kullanılan randomizasyon işlemi, her bir hastanın 1/2 olasılıkla tedavilere randomize edildiği ve atamaların birbirinden bağımsız olduğu tamamen randomize tasarımıdır (Completely Randomized Design - CRD). CRD, tedavi atamalarını asimptotik olarak dengeler. Ancak, yüksek olasılıkla küçük örneklemelerde dengeden büyük ayrılmalara neden olabilir. Araştırma boyunca dengeli atama işlemini başarmak için çeşitli sınırlı randomizasyon prosedürleri geliştirilmiştir. En sık kullanılan sınırlı randomizasyon prosedürü, *rastgele atama kuralı* veya *kesikli bir binom tasarımı* ile tedavi atamalarının bloklar halinde eşitlendiği bloke edilmiş randomizasyon tasarımıdır (Permuted Block Design - PBD) (59). PBD'nin dezavantajı, her bloğun sonundaki atamaların yüksek olasılıkla tahmin edilebilmesidir ve bu durum tasarıma seçim yanlılığı getirebilmektedir. Bu durum araştırmacıların tedavi atamalarını takip edebildikleri ve verilen tedaviden en iyi şekilde fayda göreceği düşünülen hastaları

seçerek çalışmaya alabilecekleri tek merkezli kör olmayan çalışmalarda bilhassa sıkıntı yaratmaktadır. PBD sınırlamasının üstesinden gelmek ve daha az kısıtlayıcı randomizasyon prosedürleri bulmak adına aşağıdaki yaklaşımlar önerilmiştir.

a) Maksimal Prosedür

Tedavi atama dengesi ve tedavi atamalarının rastgele olmasının çelişen gereksinimlerini dengelemek amacıyla, Berger, Ivanova ve Knoll, maksimum randomizasyon miktarı sağlarken, iki tedavi grubu arasındaki maksimum tedavi dengesizliğini kontrol eden sınırlı bir randomizasyon tasarımı olan *maksimal prosedürü* önerdiler (62). Maksimal prosedürün önemli bir özelliği, ayırma alanındaki (1:1 randomizasyon durumunda) tüm randomizasyon dizilerinin eşit derecede olası olmasıdır. Bu nedenle, sadece maksimum dengesizliği olan dizilerin önceden belirlenmiş bir değeri aşmayan dizilere izin verildiği kısıtlı bloke edilmiş randomizasyonu kabul edebilmektedir. Berger, Ivanova ve Knoll, küçük boyutlu değiştirilmiş blok dizisine kıyasla maksimal prosedürün temel avantajlarını özetlemektedir (62). İlk olarak, maksimal prosedür, değiştirilmiş blok dizisinden daha az deterministik atamalara sahiptir. Bunun nedeni, maksimal prosedür için ara adımlarda mükemmel dengenin elde edilmesine gerek olmamasıdır çünkü maksimal dengesizlik araştırma boyunca kontrol edilmektedir. İkinci olarak, simülasyonlar ile gösterildiği gibi, maksimal prosedür, tip I hata oranının, yanlışlık olması durumunda sabit veya değişken blok boyutlarına sahip değiştirilmiş blok dizisinden daha az orana sahip olmasına izin verir (62). Maksimal prosedür, değiştirilmiş blok dizisinden daha iyi performans gösterir ve özellikle tabakalardaki hastaların randomize edilmesi için kullanışlıdır. Belirli bir örneklem büyüklüğü ve maksimal tolere edilen dengesizliğin belirli bir değeri için, maksimal prosedürden bir tedavi atama dizisi, herhangi bir hasta çalışmaya dahil edilmeden evvel önceden oluşturulabilir. Maksimal prosedürü uygulamak için etkin bir algoritma Salama, Ivanova ve Qaqish tarafından önerilmiştir (63).

b) Yanlı Para Tasarımları

İstatistiksel açıdan değerlendirdiğimizde, eşit atamadaki küçük sapmaların istatistiksel güç üzerinde minimum etkisi vardır. Efron, araştırmanın herhangi bir aşamasında neredeyse dengeli tedavi atamaları gerçekleştirmek için *yanlı para tasarımı* (Biased Coin Design - BCD) tanıttı (64). İki kollu bir araştırma için, eğer j . hasta T_1 tedavisine atandıysa $\delta_j = 1$, j . hasta T_2 tedavisine atandıysa $\delta_j = 0$ olsun. j atamadan sonra,

tedavi gruplarına ait örneklem büyüklükleri sırasıyla $N_1(j) = \sum_{i=1}^j \delta_i$ ve $N_2(j) = j - N_1(j)$, tedavi dengesizliği ise $D_j = N_1(j) - N_2(j)$ olarak gösterilir. Her bir $j \geq 1$ için, D_j dağılımı randomizasyon prosedürü ile belirlenen rastgele bir değişkendir. $D_j = 0$ ise tedaviler dengelenir: $D_j < 0$ (> 0) ise T_1 (T_2) tedavisi yetersiz temsil edilmiş olur. Efron'un BCD prosedürü şu şekilde formüle edilebilir: $D_j = 0$ ise $(j + 1)$ 'inci hasta $1/2$ olasılıkla tedaviye randomize edilir. Eğer $|D_j| > 0$, $(j + 1)$ 'inci hasta herhangi bir sabitlenmiş olasılık değeri $p > 1/2$ ile yeterince temsil edilmeyen tedaviye randomize edilir (64). Efron'un BCD prosedürü, randomizasyona dayalı testler oluşturmak ve grup sıralı izlemeyi kolaylaştırmak için kullanılabilecek iyi bilinen kesin özelliklere sahiptir (65). Efron'un BCD modeli, madeni para önyargı olasılığının tedavi dengesizliğinin büyüklüğüne bağlı olmasına izin vererek çeşitli şekillerde genişletilmiştir. Temel BCD modeli, *ayarlanabilir* BCD, *genelleştirilmiş* BCD ve *Bayesci* BCD modellerini kapsamaktadır (66-68).

c) Tedavi Atamalarını Dengelemek İçin RandomizeKupa (Urn) Modelleri

Wei, tedavi atamalarını sırayla dengelemek için urn (kupa) tasarımlarının bir sınıfını önermiştir (163, 165). Bir kupa tasarımı başlangıçta beyaz ve kırmızı olmak üzere iki renkten oluşan $w \geq 0$ sayıdaki topu içerir. $w/2$ sayıdaki beyaz toplar T_1 tedavisini ve $w/2$ sayıdaki kırmızı toplar T_2 tedavisini temsil eder. Uygun bir hasta araştırmaya dahil edildiğinde, kupadan rastgele bir top çekilir ve hasta çekilen topun rengine göre tedaviye atanır. Top daha sonra aynı renkteki $\alpha \geq 0$ toplar ve karşıt renkteki $\beta > \alpha$ olmak üzere toplar ile birlikte kupaya geri döner, burada α ve β önceden belirlenmiş sayılardır. Bu tasarım $UD(w, \alpha, \beta)$ ile gösterilir. $W_k(j)$, j atamadan sonra renkli k toplarının sayısını gösterebilir. Sonra $W_k(j) = w/2 + \alpha N_k(j) + \beta (j - N_k(j))$ ve $(j+1)$ 'inci hastanın T_1 tedavisine atanma olasılığı şuna eşittir:

$$Pr(\delta_{j+1} = T_1 | D_j) = \frac{\frac{w}{2} + \alpha N_1(j) + \beta N_2(j)}{w + (\alpha + \beta)j} = \frac{1}{2} - \frac{(\beta - \alpha)D_j}{2(w + (\alpha + \beta)j)}, \quad j \geq 1$$

$\beta > \alpha$ ise $j \rightarrow \infty$ durumunda yukarıda bahsedilen prosedür Wei'nin adaptif BCD modeli olan $Pr(\delta_{j+1} = T_1 | D_j) = (1 - j^{-1}D_j)/2$ 'ye eşdeğer hale gelir (71). Wei, $3\beta > \alpha$ ise sonrasında $j^{-1/2}D_j$ 'nin ortalaması 0 ve asimptotik varyansı $(\alpha + \beta)(3\beta - \alpha)^{-1}$ olan normal bir dağılıma yaklaştığını gösterdi (70). Bu nedenle, β/α değeri arttıkça $UD(w, \alpha, \beta)$ daha dengeli hale gelmektedir. $UD(w, 0, \beta)$ tasarımı Wei tarafından ayrıntılı olarak incelenmiştir ve asimptotik varyans $1/3$ bulunmuştur (69). $UD(w, \alpha, \beta)$ 'nin bazı önemli uzantıları *Ehrenfest kupa* tasarımı ve bu tasarıma ait genelleştirmeleridir (72 – 74).

d) Brick Tunnel Randomizasyonu

Tedavi kolları $K \geq 2$ olan karşılaştırmalı randomize bir araştırmada, araştırmacı bazı sabit tedavi atama oranlarını $C_1:C_2 : \dots :C_k$ elde etmek isteyebilir, bu durumda C_k 'ler, 1'in en büyük ortak böleni olan pozitif tamsayılardır (eşit atamaya karşılık gelen $C_k \equiv 1, k = 1, \dots, K$) ve $\rho_k = C_k / \sum_{j=1}^K C_j$ hedeflenen atama oranlarını gösterebilir, burada $\rho_k \in (0, 1)$ ve $\sum_{k=1}^K \rho_k = 1$ olsun. n örneklem büyüklüğüne sahip bir araştırma için, $N_k(n)$ hastaları k . tedaviye randomize edilir. Genel olarak, $N_k(n), \sum_{k=1}^K N_k(n) = n$ olan rastgele değişkenlerdir. Uygun şekilde seçilmiş bir n için, değiştirilmiş bir blok tasarımı, $k = 1, \dots, K$ olmak üzere $n^{-1}N_k(n) = \rho_k$ elde etmek üzere düzenlenebilir. Bununla birlikte, araşmalarda, hedef atama oranından sapmalar önemli olabilir. Kuznetsova ve Tymofyeyev, atama boşluğunu değiştirilmiş blok boşluğuna kıyasla azaltan brick tünel randomizasyonunu (BTR) önermiş, böylece araştırma boyunca hedef atamaya daha yakın bir yaklaşım sağlamıştır (75). BTR'nin önemli bir özelliği, niteliği koruyan bir atama oranına sahip olmasıdır. Her adımda tedavi atamasının koşulsuz olasılığı, hedef atama ile aynıdır.

3.1.2 Ortak Değişkenli Adaptif Randomizasyon

Birçok klinik çalışmada, bir hastanın sonucu ile ilişkili olduğu bilinen yaş, cinsiyet ve hastalık ciddiyeti gibi önemli temel hastalığın seyrini etkileyen (prognostik) faktörler (ortak değişkenler) bulunmaktadır. Yorumlanabilir sonuçlar elde etmek için, bu ortak değişkenler tedavi kolları arasında dengelenmelidir. Ortak değişkenli adaptif randomizasyon, atama rasgeleliğini korurken seçilen ortak değişkenler arasında tedavi atamalarını prospektif olarak dengelemeye çalışan randomizasyon işlemlerinin bir sınıfıdır. McEntegart, ortak değişken-dengeli tasarımları devam ettirmek adına çeşitli sebepler göstermektedir (76). Bunun temel nedenlerinden biri istatistiksel etkinliktir. Birincil sonuç için homoskedastik (eşvaryanslı) doğrusal model altında, tedavi kolları arasındaki ortak değişkenleri dengeleyen bir tasarım, tahmini tedavi farkının varyansını minimize etmesi açısından istatistiksel olarak etkilidir.

Etkili olan ortak değişkenler belirlendikten ve bu ortak değişkenlere göre tedavi atamasını dengeleme kararı alındıktan sonra, çeşitli ortak değişkenli adaptif randomizasyon prosedürleri dikkate alınabilir. En basit olanı *tabakalı* randomizasyondur (77). Seçilen ayrık veya kategorik ortak değişkenler kümesi için, ortak değişken düzeylerine ait tüm olası kombinasyonları alarak karşılıklı ayrık katmanlar oluşturulur ve

her tabaka içinde bazı sınırlı randomizasyon prosedürü kullanılarak randomizasyon uygulanır. Tabaka düzeyinde denge, ortak değişkenler arasındaki etkileşime sahip eşdeğişkenli lineer model altında ve ayrıca planlanan analiz tabakalı testleri içerdiğinde özellikle önemlidir (78).

Tabaka sayısı az ise ve araştırmanın örneklem büyüklüğü küçük veya orta düzeyde ise tabakalı analizi takip eden tabakalı randomizasyon, tahmin edicilerin kesinliğini ve istatistiksel testlerin gücünü artırabilir (79 – 81). Ortak değişkenlerin sayısı fazla olduğu zaman, tabakalaşma hedefine ulaşamayabilir (tabaka içindeki denge), çünkü bazı tabakalar sadece birkaç hasta içerebilir veya boş olabilir. Çok sayıda etkili ortak değişken üzerinde “aşırı tabakalaşma” olmadan denge sağlamak için aşağıdaki üç tip ortak değişkenli adaptif randomizasyon modelinden biri seçilebilir.

a) Minimizasyon Tipi Prosedürler

Minimizasyon prosedürü, Taves ve Pocock ve Simon tarafından bağımsız olarak geliştirilmiştir (82, 83). Tabakalar içerisinde dengeyi sürdüren tabakalı randomizasyonun aksine, minimizasyon ortak değişkenler içindeki dengeyi takip eder. Bu gibi marjinal denge, yanıtlar etkileşimleri değil de tedavinin ve ortak değişkenlerin ek etkilerine sahip olan standart bir lineer modeli takip ederse, tedavi etkisinin tarafsız olarak tahmin edilmesi için yeterlidir (70).

T_1 ve T_2 tedavileriyle yapılan bir araştırma için minimizasyon prosedürü şu şekilde açıklanabilir. Diyelim ki M adet ayrık değişken $Z_1, \dots, Z_M$ şeklinde ifade edilsin, öyle ki her bir $Z_i \geq 2$ düzeyine sahip olsun. $(z_1, \dots, z_M)$ ortak değişken profiline sahip yeni bir hasta için, hasta T_1 tedavisine atandığında ortaya çıkacak olan gözlenmiş $z_1, \dots, z_M$ marjlar içindeki tedavi dengesizlikleri olarak $\{d_{i1}\}_{i=1}^M$ hesaplınsın, T_1 tedavisine atanmasından itibaren “genel dengesizlik” skoru olan $G_1 = \sum_{i=1}^M \omega_i d_{i1}^2$ değeri hesaplanır. Burada $\{\omega_i\}_{i=1}^M$, $\sum_{i=1}^M \omega_i = 1$ karşılayan ortak değişkenlerin prognostik önemini ölçen önceden belirlenmiş pozitif ağırlıklardır.

Benzer şekilde, T_2 tedavisi için $G_2 = \sum_{i=1}^M \omega_i d_{i2}^2$ hesaplanır. $G_1 - G_2 = 0$ ise hastalar herhangi bir tedavi koluna $p=1/2$ olasılıkla randomize edilir. $|G_1 - G_2| > 0$ olması durumunda dengesizliği azaltmak için $p>1/2$ olacak şekilde bazı sabit olasılık ile daha düşük G_k değeri olan tedaviye hasta randomize edilir. Taves $p=1$ kullanılmasını önerirken, Pocock ve Simon $p=3/4$ olmasını tercih etmişlerdir (82, 83). Algoritma, farklı

ortak değişken dengesizlik ölçümleri, farklı p değerleri (dengesizliğin bir fonksiyonu olarak seçilebilir) ve $K > 2$ tedavi kollarına göre genişletilebilir (83).

Minimizasyon prosedürünün kapsamlı bir incelemesi Scott ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir (84). Minimizasyonu tam randomizasyon ve tabakalı değiştirilmiş blok randomizasyonu ile karşılaştıran simülasyon çalışmaları, minimizasyonun çok sayıda ortak değişken için dengeyi geliştirdiğini ve tasarımıda dengelenmiş ortak değişkenlerin analizde dikkate alınması şartıyla araştırmanın gücünü artırabileceğini göstermektedir (85 – 92). Makalelerde öngörülebilirlik ve istatistiksel çıkarsama dâhil en aza indirmenin teorik yönleri incelenmiştir (93 – 96). Son literatür incelemeleri ise klinik çalışmalarda minimizasyonun artan popülaritesini göstermektedir (97, 98).

Minimizasyon, ortak değişkenler içinde dengeyi düzenlerken, tabakalar içinde ister istemez bunu düzenleyemez. Her üç seviyede de dengeyi sağlamak için (tabaka, ortak değişken marjlar ve araştırma genelinde), “genel dengesizlik” skoru, tabaka içinde, değişken marjlar içinde ve araştırma içinde dengesizliklerin karesel ağırlıklı ortalaması olarak hesaplanabilir. Bu yaklaşım Hu ve Hu ve Lebowitsch ve ark. tarafından araştırılmıştır (99, 108). Özellikle Hu ve Hu teorik olarak bu prosedür altındaki tabaka içi dengesizliklerin örneklem büyüklüğü arttıkça büyük bir ihtimalle sınırlandığını gösterirken, minimizasyon prosedürü için bu dengesizliklerin hızla atış gösteren varyanslara sahip olduklarını belirtmişlerdir (99). Sonuç olarak, yeni yöntem minimizasyondan daha iyi genel bir denge sağlamaktadır. Bu aynı zamanda çeşitli örneklem büyüklükleri ve ortak değişken yapıları altında simülasyonla da doğrulanmıştır. Baldi Antognini ve Zagoraiou hem marjlar hem de tabakalar içinde dengeyi sağlamak için ayarlanabilir bir yanlı para tasarımı önermiş ve tasarımın tedavi dengesine minimizasyondan daha yüksek dereceli yaklaşım sağladığını göstermiştir (101).

Bazı yazarlar, önceden belirlenmiş sınıflandırma faktörleri hiyerarşisine göre dengeyi sürdüren *hiyerarşik dengeleme* atama planlarını önermişlerdir. Bu öneriler *kendi kendini ayarlayan randomizasyon planı*, *dinamik dengeleme*, *sıralı dengeleme* ve *hibrit yaklaşımlarını* içerir (78, 102 – 106). Hiyerarşik dengeleme, hiyerarşideki her seviyede dengesizliği ayrı ayrı inceler, örneğin tabakadan başlayarak ve daha sonrasında ortak değişken marjları ve genel araştırmanın önceden belirlenen bir sırasını takip eder. Belirli bir seviyede dengesizliği önceden belirlenmiş bir eşiği aşarsa, yeni hasta, dengesizliği azaltmak için 1/2'den büyük olasılıkla yetersiz temsil edilen tedaviye randomize edilir. Bu, her adımda tüm ortak değişkenlerden elde edilen genel bir dengesizlik puanını en aza indirmeye çalışan minimizasyondan farklıdır.

b) Model Tabanlı Optimal Tasarım Prosedürleri

Kategorik ortak değişkenler için, minimizasyon tipi prosedürler çeşitli ortak değişken alt gruplarda dengeyi düzenler. Alternatif bir yaklaşım, ortak değişkenlerin varlığında tahmini tedavi farkının varyansını sırayla en aza indiren bir atama işlemi geliştirmektir. Bu yaklaşım doğrusal modeller için optimal tasarım teorisine dayanmaktadır (107).

Aşağıdaki doğrusal modelin, çalışma sonuçları, tedavi ve ortak değişkenler arasındaki ilişkiyi tanımladığını varsayalım:

$$E(Y_j) = z'_j \beta + \alpha \delta_j, \text{ Var}(Y_j) = \sigma^2, (j = 1, \dots, n)$$

Bu doğrusal modelde Y_j , j . hastanın sonucudur. Eğer j . hasta T_1 tedavisine atandıysa $\delta_j = 1$, T_2 tedavisine atandıysa $\delta_j = -1$ olur. z'_j ise j . hastaya ait kesişim dahil ortak değişkenlerinin $1 \times q$ vektörüdür ve α , tedavi etkileri arasındaki farktır ve β , ortak değişken etkilerine ait vektördür. $Y_n = (Y_1, \dots, Y_n)'$, $\delta_n = (\delta_1, \dots, \delta_n)'$ olacak şekilde tanımlansın ve Z_n ortak değişken değerlerin $n \times q$ matrisini göstereyin. $X_n = (Z_n, \delta_n)$ ve $\theta = \begin{pmatrix} \beta \\ \alpha \end{pmatrix}$ olarak ifade edilsin. θ 'nın en iyi doğrusal yansız tahmin edicisi, varyans-kovaryans matrisi $\text{Var}(\hat{\theta}) = \sigma^2(X'_n X_n)^{-1}$ olarak hesaplanan $\hat{\theta} = (X'_n X_n)^{-1} X'_n Y_n$ olur. Tahmini tedavi farkının varyansı, $\text{Var}(\hat{\theta})$ 'nin alt köşegen elemanıdır ve şu şekilde hesaplanır:

$$\text{Var}(\hat{\alpha}) = \sigma^2 \{n - \delta'_n Z_n (Z'_n Z_n)^{-1} Z'_n \delta_n\}^{-1},$$

$L_n = \delta'_n Z_n (Z'_n Z_n)^{-1} Z'_n \delta_n$ (kayıp (loss) olarak adlandırılır) miktarı sıfır olduğunda $\text{Var}(\hat{\alpha})$ 'nin minimize olduğu açıkça görülmektedir (108). Bu durum, δ_n 'nin Z_n sütunlarına dik olduğunda elde edilir, yani $\delta'_n Z_n = 0$. Diklik, tedavi toplamlarındaki denge, seviyeler içindeki denge ve/veya ayrı ortak değişkenlerin seviyelerinin kesişmesiyle oluşan tabakalar içindeki denge dâhil olmak üzere farklı denge tiplerine (Z_n 'nin yapısına bağlı olarak) eşdeğerdir ve iki gruptaki sürekli ortak değişken değerlerin eşdeğer toplamlarıdır.

$\text{Var}(\hat{\alpha})$ 'yı minimize eden ardışık bir randomizasyon prosedürü oluşturmak için, tedavi atamalarımızın ve n hastaya ait ortak değişkenlerimiz olduğunu ve $(n + 1)$ 'inci hastanın ortak değişken vektör z_{n+1} ile araştırmaya girdiğini varsayalım. Daha sonra hastanın ataması, yüksek olasılıkla L_{n+1} kaybını en aza indirecek şekilde seçilir. Bu hedefe ulaşmak için randomizasyon prosedürlerinin bir ailesi Smith tarafından önerilmiştir (67). T_1 tedavisine $(n+1)$ 'inci hastanın randomize edilme olasılığı aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$Pr(\delta_{n+1} = 1 | \delta_n, \mathbf{Z}_n, z_{n+1}) = \phi_\gamma(z'_{n+1}(\mathbf{Z}'_n \mathbf{Z}_n)^{-1} \mathbf{Z}'_n \delta_n)$$

Bu formülde yer alan $\phi_\gamma(x) = (1 - x)^\gamma / \{(1 - x)^\gamma + (1 + x)^\gamma\}$ denklemi, x 'e bağlı olarak azalma göstermez, $\gamma \geq 0$ olup kullanıcı tarafından tanımlanan ve rastgelelik derecesini kontrol eden bir parametredir ($\gamma = 0$ durumunda tam randomize edilme ve $\gamma \rightarrow \infty$ olduğunda ise hemen hemen belirleyici bir dengeli prosedür oluşur). Smith, bu sınıftaki tasarımlar için beklenen kaybın yaklaşık $q(1 + 2\gamma)^{-1}$ olduğuna dair önemli bir gözlem yapmıştır, burada belirtilen q , $\mathbf{Z}_n$ 'deki sütun sayısını ifade etmektedir (67). Bu nedenle, kayıp (loss), modeldeki ortak değişkenlerin sayısının artan bir fonksiyonudur ve daha büyük γ değerlerine sahip tasarımlar daha düşük kayıp ve daha iyi bir denge ile sonuçlanır ancak şunu belirtmek gerekir ki bu durumda azalan rasgeleliğin kabul edilmesi gerekir. Smith, kayıp ve yanlılık arasında makul bir denge elde etmek için $\gamma = 5$ kullanılmasını önerir (67). Atkinson, çeşitli ortak değişkenli adaptif randomizasyon tasarımlarını kayıp ve yanlılık açısından karşılaştırmak için kapsamlı simülasyon çalışmaları gerçekleştirmiş ve birçok kavraması güçlü olan bulgular elde etmiştir (85, 86, 109 – 111).

c) Ortak Değişkenlerin Dağılım Dengesini Arayan Ortak Değişkenli Adaptif Randomizasyon Tasarımları

Randomizasyonun en büyük amacı, gruplar arasındaki ortak değişkenlere ait dağılımsal dengeyi sağlamaktır (112). İyi bir ortak değişken dengesizlik ölçüsü, düşük boyutsal özelliklerdeki fark yerine tüm dağılımların farkını yakalamalıdır. Endo ve arkadaşları, iki olasılık yoğunluk fonksiyonuna ait Kullback – Leibler ıraksamasının kullanılmasını önermiştir (bu metriğin küçük değeri, tedavi gruplarının benzer bir ortak değişken dağılımına sahip olduğunu gösterir) (113). Normal dağılımlı bir ortak değişken için, Kullback-Leibler ıraksamasının en aza indirilmesi, tedavi gruplarına ait ortalamalar ve varyanslar açısından benzerliği beraberinde getirir. Su, iki gruptaki ortak değişken değerlerin dörtte biri arasındaki standartlaştırılmış maksimum mutlak farkın en aza indirilmesini önermiştir (114). Hu ve Hu, ortak değişken aralığının tüm olası bölümleri üzerindeki maksimum grup büyüklüğü farkını en aza indirmeyi önermiştir (99). Lin ve Su, tedavi ve kontrol grupları için ampirik kümülatif dağılım fonksiyonları arasındaki normalleştirilmiş alanı en aza indiren toplam alan minimizasyonunu önermiştir (106). Ma ve Hu, iki gruptaki bir ortak değişkenin olasılık yoğunlukları arasındaki farkı en aza indiren çekirdek yoğunluklarına dayanan bir dengeleme yöntemi önermiştir (115). Son

üç yöntem, hem sürekli hem de kategorik ortak değişkenler için iyi bir dağılım dengesi sağlar ve iyi dengelenmiş grup boyutlarına ulaşır. Bu tür artan denge, tedavi sonucunu gösteren olayın gerçekleşmesine kadar geçen süreyi araştıran, ikili ve sürekli değişkenlere sahip olan araştırmalar için sıklıkla daha yüksek istatistiksel güce ve daha iyi tahmin hassasiyetine dönüşür (106).

d) Ortak Değişkenli Adaptif Randomizasyon Tasarımının Değerlendirilmesi

2003 yılında Avrupa Tescilli Tıbbi Ürünler Komitesi (CPMP), atama planları hakkındaki görüşünü, minimizasyonu "üzerinde son derece çok tartışılan" ve "kesinlikle vazgeçilen" şeklinde açıklamış oldukları "Temel Ortak Değişkenler için Ayarlamaya Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar" adlı kılavuzunu yayınladı. Bu kılavuz, aşağıda yer alan birkaç tartışmaya ve eleştiriye yol açmıştır (116 – 120). Esasen, CPMP'nin heves kırıcı konumu üç hususla ilgilidir: i) ortak değişkenli adaptif randomizasyon prosedürlerinin öngörülebilirliği: ii) uygun istatistiksel çıkarım konusunda tartışma ve iii) lojistik ve pratik karmaşıklık. 2003 yılında CPMP kılavuzunun yayımlanmasından bu yana, minimizasyon ve diğer ortak değişkenli adaptif randomizasyon prosedürleri hakkında önemli metodolojik araştırmalar tamamlanmıştır. CPMP'nin kritik noktalarını tekrar gözden geçirelim.

1. *Öngörülebilirlik* açısından değerlendirdiğimiz de, Taves tarafından yapılan ilk teklifte, minimizasyon prosedürünün rastgele bir unsuru yoktur (82). Yanlı para tasarımının dâhil edilmesi, biraz daha yüksek dengesizlik pahasına öngörülebilirliği azaltabilir (83). Brown ve arkadaşları ve McPherson, Campbell ve Elbourneyanlı para değerini doğru bir şekilde nasıl seçileceği hakkında önerilerde bulunmuştur (121, 122). Atkinson'ın kabul edilebilirlik grafikleri de öngörülebilirlik ve denge açısından kabul edilebilir bir tasarım seçmek için kullanılabilir (86).

2. *Uygun İstatistiksel Çıkarım* açısından değerlendirdiğimizde, minimizasyonu takiben istatistiksel testlerin geçerliliği ve gücü makalelerde simülasyon yoluyla incelenmiştir (90, 93, 123 – 127). Genel sonuç, minimizasyonun, tasarıma dahil edilen ortak değişkenler için analizin ayarlanması şartıyla, geçerli ve yansız karşılaştırmayı sağlaması ve gücü geliştirebilmesidir. Ayarlanmamış bir analiz kullanıldığında, testler tutucu olmaktadır. Shao, Yu ve Zhong, Shao ve Yu ve Ma ve Hu, ortak değişkenli adaptif randomizasyonun ardından uygun model tabanlı istatistiksel çıkarım için teorik gerekçeler vermektedir ve buna istinaden Hasegawa ve Tangove, Simon ve Simon, ortak

değişkenli adaptif randomizasyonun ardından randomizasyona dayalı çıkarım yaklaşımları geliştirdiler (95, 96, 128 – 130).

3. *Uygulama* açısından değerlendirdiğimizde, bilgi teknolojisindeki ilerlemelerle, ortak değişkenli adaptif randomizasyonlu çalışmaların uygulanması doğru olmalıdır. Operasyonel olarak, bu araştırmalar interaktif sesli yanıt sistemleri kullanılarak merkezi bir atama birimi tarafından yapılmalıdır (117). Ortak değişkenli adaptif randomizasyon uygulamak için onaylanmış bilgi sistemleri makalelerde tartışılmıştır (131 – 134).

Özet olarak, ortak değişkenli adaptif randomizasyon hakkındaki bilgi onlarca yıldır önemli ölçüde ilerlemiştir. Avrupa İlaç Ajansı tarafından temel ortak değişkenlerin ayarlanması konusunda gözden geçirilen kılavuzun halen final edilmesi beklemektedir (135).

3.1.3 Yanıt – Adaptif Randomizasyon

Yanıt – Adaptif Randomizasyon (Response – Adaptive Randomization - RAR), Zelen'in *kazanana oyna kuralı* gibi en iyi tedaviyi seçmek için randomize olmayan adaptif atama işlemlerinde köklü prosedürlere sahiptir (136). Simon, adaptif tedavi atama prosedürlerinin deterministik doğasının uygulamada kullanımını sınırlayan önemli nedenlerden biri olduğunu belirtmektedir (137). İkili sonuca sahip araştırmalar için randomizasyonun yanıt-adaptif atamaya dahil edilmesi fikri, *randomize kazanana oyna kuralı* (the randomized play-the-winner (RPW)) kuralını tanıtan Wei ve Durham'dan tarafından öne sürülmüştür (138). O zamandan beri, RAR hakkındaki bilgi tabanı önemli ölçüde büyüme göstermiştir. RAR tasarımlarının başlıca sınıfları bu bölümde aşağıda gibi ele alınmaktadır.

a) Yanıt – Adaptif Randomize Kupa (Urn) Tasarımlar

Wei ve Durham'ın randomize kazanana oyna kuralı (the randomized play-the-winner (RPW)) ile yeni bir hasta için tedavi ataması, kupadan çekilen bir topun rengine göre belirlenir ve kupanın bütünü, araştırmaya katılan hastalardan alınan gerçekleşmiş yanıtlara (başarı veya başarısızlık) göre sırayla güncellenir, daha başarılı bir tedaviyi temsil eden topun seçilme olasılığı daha yüksek olacaktır (138). Rosenberger, RPW kuralının klinik çalışmalarda ara sıra uygulamaları hakkında genel bir bakış sunmaktadır (139 – 141). RPW kuralı, geniş bir randomize kupa (urn) modeli sınıfının sadece bir örneğidir (142). Ivanova, RPW kuralıyla aynı sınırlayıcı atamaya sahip ancak çok daha

düşük değişkenlik ve daha çok arzu edilen istatistiksel özelliklere sahip bir kupa tasarımı olan *kaybedenleri düşür* kuralını getirdi (143). Diğer kayda değer RAR kupa tasarımları, *ardışık tahmini ayarlanmış kupa*, *genelleştirilmiş kaybedeni düşür kuralı*, *optimal adaptif genelleştirilmiş Polya kupası* ve *rastgele güçlendirilmiş kupayı* içerir (144 – 148). Zhang ve arkadaşları, klinik araştırmalar için optimal kupa tasarımlarına ait evrensel bir birleştirilmiş teori sunmaktadır (149).

b) Optimal Yanıt – Adaptif Randomize Tasarımlar

Hu ve Rosenberger, *optimal* RAR prosedürlerini geliştirmek için matematiksel bir şablon önermişlerdir (150). Şablon üç adımdan oluşur: i) seçilen deneysel amaçlar için optimal bir atamanın sağlanması, ii) optimal atamaya yaklaşmak için minimum değişkenliğe sahip bir RAR prosedürünün oluşturulması, ve iii) seçilen tasarımın çalışma karakteristiklerinin çeşitli standartlardan en kötü senaryolara göre değerlendirilmesi. Bu üç adımı ayrıntılı olarak inceleyelim.

İlk adım, optimal atamadır. Varsayalım ki $T_k = (k = 1, \dots, K)$ tedavisi gören bir hastanın sonucu olan Y_k , $E(Y_k) = g_k(\theta)$ olarak belirlenmiş bir istatistiksel modeli takip etsin, burada θ bilinmeyen model parametrelerinin bir vektörüdür ve $g_k(\cdot)$ bilinen regresyon fonksiyonlarıdır. $\rho = (\rho_1, \dots, \rho_K)'$, k tedavisinde ρ_k oranı ile tüm hastaların atamasını gerçekleştiren bir tasarımı ifade etsin ($0 \leq \rho_k \leq 1$ ve $\sum_{k=1}^K \rho_k = 1$). $\mathbf{M}(\rho, \theta)$, ρ tasarımında verilen θ için Fisher bilgi matrisini gösterebilir. En önemlisi, $\mathbf{M}^{-1}(\rho, \theta)$, θ 'nın yansız bir tahmin edicisinin varyansı için alt sınır sağlar ve bir anlamda $\mathbf{M}^{-1}(\rho, \theta)$ minimize edilerek (ρ seçimi ile) ilgili parametreler için en doğru çıkarım elde edilebilir. Çoğu kez optimal atama oranları θ , yani $\rho_k = \rho_k(\theta)$, $k = 1, \dots, K$ 'e bağlıdır. Sverdlov ve Rosenberger, literatürde bulunan çeşitli tek ve çok amaçlı optimal atama tasarımlarına kapsamlı bir genel bakış sunmaktadır (151). Bu tasarımların birçoğu aynı zamanda çıkarımsal verimlilik ve etik kaygılarla ilgili çeşitli kriterleri aynı anda optimize eder ve tedavi kolları arasında eşit olmayan dağılım oranları verir. Eşit olmayan atamaya katkıda bulunabilecek faktörler arasında regresyon fonksiyonlarının doğrusal olmayışı, sonuç varyanslarının heterojenliği, spesifik tedavi karşılaştırmalarda eşit olmayan ilgi ve etik ve/veya bütçe ile ilgili kısıtlamaları bulunmaktadır. Baldi Antognini ve Giovagnoli ve Baldi Antognini, Giovagnoli ve Zagoraiou ikili sonuç çalışmalarında çıkarım ve etik arasındaki dengeyi sağlamak için atama hedeflerini özetlemiştir (152, 153). Azriel,

Mandel ve Rinott ve Azriel ve Feigin, büyük sapmalar teorisine dayanarak gücü en üst düzeye çıkarmak için bazı yeni optimal hedefler önermişlerdir (154, 155).

İkinci adım, seçilen optimal atama $\boldsymbol{\rho} = (\rho_1(\boldsymbol{\theta}), \dots, \rho_K(\boldsymbol{\theta}))$ ile sırayla yakınsayan bir RAR tasarımı oluşturmaktır. Km_0 hastalarının başlangıç kohortu (burada m_0 küçük bir pozitif tamsayıdır), bazı sınırlı randomizasyon tasarımı kullanarak $T_k = (k = 1, \dots, K)$ tedavilerine randomize edilir. Bu işlem, $\boldsymbol{\theta}$ tahmini için başlangıç verilerini belirlemek adına yapılır. Araştırmaya $m (\geq Km_0)$ kadar hastanın randomize edildiği bir nokta düşünün. $\hat{\boldsymbol{\theta}}_m$, $\boldsymbol{\theta}$ 'nin en çok olabilirlik tahmin edicisi olduğunu gösterebilir. $\hat{\boldsymbol{\rho}}_m = (\hat{\rho}_{1m}, \dots, \hat{\rho}_{Km})'$ ise $(\hat{\rho}_{km} = \rho_k(\hat{\boldsymbol{\theta}}_m))$ 'nin tahmini hedef atamasını ifade etsin, $\mathbf{N}_m/m = (N_{1m}/m, \dots, N_{Km}/m)'$ ise tedavi atama oranlarının vektörü belirtsin (N_{Km}/m , m kadar hastanın T_k tedavisine atanma oranıdır). O halde $(m+1)$ 'inci hasta, $\pi_{m+1,k} = \pi_k(\hat{\boldsymbol{\rho}}_m, \mathbf{N}_m/m)$ olasılığı ile T_k tedavisine randomize edilir, bu formülde yer alan π_k uygun şekilde seçilmiş bazı fonksiyonları ifade etmektedir ve $\sum_{k=1}^K \pi_k = 1, 0 \leq \pi_k \leq 1$.

Hu ve Zhang, Eisele'nin çalışmalarını genişletmiş ve k 'leri aşağıdaki gibi tanımlamışlar ve *ikili adaptif yanlı para tasarımı* (Doubly Adaptive Biased Coing Design - DBCD) şu şekilde önermişlerdir (156, 157):

$$\pi_k(\hat{\boldsymbol{\rho}}_m, \mathbf{N}_m/m) = \frac{\hat{\rho}_{km} \left(\frac{\hat{\rho}_{km}}{N_{km}/m} \right)^\gamma}{\sum_{k=1}^K \hat{\rho}_{jm} \left(\frac{\hat{\rho}_{jm}}{N_{jm}/m} \right)^\gamma}, \quad k = 1, \dots, K$$

Yukarıdaki formülde yer alan $\gamma \geq 0$, rasgelelik derecesini kontrol eden kullanıcı tanımlı bir parametredir ($\gamma = 0$ ise tamamen randomize edilir ve $\gamma \rightarrow \infty$ neredeyse rasgele olmayan bir işlemi ifade eder). $\boldsymbol{\rho}$ ve $\boldsymbol{\theta}$ üzerinde yaygın olan koşulların sağlanması sonrası, DCBD'nin asimptotik özellikleri şu şekildedir: i) maksimum olasılık kestirimi $\hat{\boldsymbol{\theta}}_m$ güçlü bir şekilde tutarlıdır ve asimptotik olarak normal dağılıma sahiptir (bu nedenle asimptotik teknikler kullanılarak $\boldsymbol{\theta}$ için istatistiksel çıkarımlar yapılabilir), ii) Atama oranlarına ait vektör olan $\mathbf{N}_m/m$, $\boldsymbol{\rho}$ için güçlü bir şekilde tutarlıdır ve $\Sigma_\gamma = (1 + 2\gamma)^{-1} \{ \Sigma_1 + 2(1 + \gamma) \Sigma_{LB} \}$ varyans-kovaryans matrisi ile asimptotik normal dağılım izler, bu formülde yer alan $\Sigma_1 = \text{diag}\{\rho_1(\boldsymbol{\theta}), \dots, \rho_K(\boldsymbol{\theta})\} - \boldsymbol{\rho}\boldsymbol{\rho}'$ ve $\Sigma_{LB}, \boldsymbol{\rho}$ değerini hedefleyen RAR prosedürüne ait varyansının alt sınırını ifade eder. $\Sigma_{LB}, \boldsymbol{\rho}$ 'nin değişim derecesine bağlıdır ve bu ifade Hu ve Zhang metodolojisi kullanılarak bulunabilir (156), iii) çeşitli aday RAR prosedürlerinin karşılaştırılmasıdır. Hu ve Rosenberger, böyle bir karşılaştırmayı kolaylaştırmak için kullanılabilecek optimallik, değişkenlik ve güç arasında bir ilişki

türetmiştir (150). Genellikle, RAR prosedürlerinin istatistiksel özellikleri hedef ataması, hedefe yönelme hızı ve tedavi ataması proporsiyonlarının değişkenliği ile belirlenir.

Üçüncü adım, çeşitli aday RAR prosedürlerinin karşılaştırılmasıdır. Hu ve Rosenberger, böyle bir karşılaştırmayı kolaylaştırmak için kullanılabilecek optimallik, değişkenlik ve güç arasında bir ilişki türetmiştir (150). Genellikle, RAR prosedürlerinin istatistiksel özellikleri atama hedefi, hedefe yakınsaklık hızı ve tedavi ataması oranlarının değişkenliği ile belirlenir. Önemli biçimde RAR tasarımlarının büyük bir kısmında hedefe yakınsaklık hızı $n^{-1/2}$ olarak verilmiştir. Bunun nedeni tasarımlardaki parametre tahmin edicilerine merkezi limit teoreminin etkisidir. Hu, Rosenberger ve Zhang, asimptotik olarak en iyi RAR prosedürlerini, atama oranlarının asimptotik varyansı üzerinde daha alt bir sınıra ulaşanlar olarak tanıttı (158). Özellikle, Ivanova'nın kaybedeni düşür kuralı ve Zelen'in kazanana oyna kuralı, Wei ve Durham'ın RPW kuralı için sınırlayıcı atama olan randomize bir kupa modeli aynı zamanda sınırlayıcı atama proporsiyonu için asimptotik olarak en iyisidir (136, 138, 143). Hu ve Zhang'ın DBCD prosedürü $\gamma \rightarrow \infty$ olmadığı sürece asimptotik olarak en iyi değildir (156). Hu, Zhang ve He, tamamen randomize olan, herhangi bir atamayı hedefleyebilen ve asimptotik olarak en iyi olan iki kollu araştırmalar için verimli randomize adaptif tasarımları (verimli randomize adaptif tasarımlar (ERADE) önerdi (159). Kol sayısı ($K > 2$) ikiden büyük olan araştırmalar için ERADE tasarımları henüz bulunamamıştır.

İkili sonuçları, normal (Gauss) sonuçları ve sağkalım sonuçları olan iki kollu araştırmalar için istatistiksel verimlilik ve etik kriterler arasında uzlaşma arayan bazı önemli optimal RAR tasarımları geliştirilmiştir (160 – 172). İkiden fazla tedavi kolu olan klinik araştırmalar için Tymofyeyev, Rosenberger ve Hu, homojenlik testinin gücü üzerindeki minimum kısıtlamalara tabi olarak grup boyutlarının ağırlıklı bir toplamını en aza indiren optimal atama tasarımlarını bulmak için bir taslak geliştirdi (173). İkili sonuç araştırmaları için en uygun atamayı ardışık uygulamak için DBCD prosedürünü kullandılar. Daha sonra, olası heteroskedastik sonuçları ve çoklu deneysel hedefleri olan çok kollu araştırmalar için optimal RAR tasarımları üzerine daha fazla araştırma tamamlandı (155, 174 – 179).

Özetle, uygulamada bir RAR prosedürünün seçimi, bir dizi deneysel senaryo için aday tasarımların çalışma özelliklerinin dikkatli bir şekilde incelenmesinden sonra yapılmalıdır. Tasarım özelliklerini canlandırmak için grafiksel yaklaşımlar yararlı olabilir (180). "İyi" bir RAR tasarımı, seçilen optimal atamaya makul derecede yüksek bir dağılım rastgeleliği, düşük değişkenlik ve yüksek yönelme hızına sahip olmalıdır.

c) Bayesci Adaptif Randomizasyon

Bayesci adaptif randomizasyon ilk olarak Thompson tarafından önerildi (183). Buradaki fikir, bir tedavinin diğerinden daha iyi olduğu sonsal olasılığın büyüklüğüne dayanarak tedavinin randomizasyon olasılığını belirlemektir. İkili sonuçlara göre T_1 ve T_2 tedavilerini karşılaştıran randomize bir araştırma için bir atama problemini düşünelim. Burada p_1 ve p_2 sırasıyla, önceki beta bağımsız dağılımlarını takip ettiği varsayılan tedavi başarı olasılıklarını gösterebilir. p_1 ve p_2 'nin sonsal dağılımları, araştırmalardan toplanan verilere göre sürekli olarak güncellenir. Bu sonsal dağılımlar ayrıca T_1 ve T_2 tedavilerine atanan hastalar arasında gözlenen başarı sayısına göre güncellenen parametrelere sahip beta dağılımlarıdır. Thall ve Wathen, yeni hastayı T_1 ve T_2 tedavileri arasında şu olasılıklarla randomize etmeyi önerir (184):

$$\lambda_1 = \frac{\{P_r(p_1 > p_2 | Veri)\}^\gamma}{\{P_r(p_1 > p_2 | Veri)\}^\gamma + \{P_r(p_1 < p_2 | Veri)\}^\gamma} \text{ ve } \lambda_2 = 1 - \lambda_1,$$

$\gamma \geq 0$ olup bir ayarlama parametresidir. $\gamma=0$ olması durumunda tasarım tam randomizasyona karşılık gelirken, $\gamma=1$ olması durumunda tasarım Thompson'ın prosedürüdür (183). Deneysel kanıtlara dayanarak, Thall ve Wathen, $\gamma (0, 1)$ kullanılmasını önerir. Örneğin, $\gamma=1/2$ veya $\gamma=n/2N$, burada n mevcut örneklem büyüklüğü ve N ise çalışmanın maksimum örneklem büyüklüğüdür (184).

Bazı yazarlar çok kollu randomize klinik araştırmaların uzatma çalışmalarını yukardaki formülde belirtildiği şekilde dikkate aldılar (185 – 188). Trippa ve ark. ve Wason ve Trippa, daha başarılı deneysel tedavileri destekleyen ancak aynı zamanda en sık atanan deneysel tedavi ile kontrol kolu arasındaki yaklaşık dengeyi koruyan bir Bayesci adaptif randomizasyon prosedürünü önerdi (186, 187).

Bayesci adaptif randomizasyonunun özellikle yararlı bir uygulaması, önceden belirlenmiş bir dizi çoklu doz seviyesi üzerinde yapılan araştırmaları içeren doz bulma çalışmalarında bulunmaktadır. Bu konu ile ilgili olarak en meşhur örneği verecek olursak, akut iskemik inmede adaptif bir doz bulma araştırması olan ASTIN araştırmasıdır. Burada birincil amaç, maksimum tedavi etkisinin %95'ini üreten dozu (ED_{95}) belirlemektir (189). Bu çalışma, 15 farklı doz seviyesi ve plasebo içeriyordu, bu da eşit bir atama tasarımını engelleyici şekilde pahalı hale getirecekti. Bunun yerine, herhangi bir doz seviyesine randomizasyon olasılığının, verilen dozun ED_{95} olduğu sonsal olasılık ile orantılı olarak ayarlandığı bir Bayesci adaptif randomizasyon tasarımı kullanılmıştır. Çalışma faydasızlık nedeniyle erken sonlandırıldı ve doz–yanıt eğrisinin yatay olduğu bulundu. Dolayısı ile çalışma maliyetinde ve hasta kaynaklarında önemli tasarruflar sağlandı.

Bayesci adaptif randomizasyonu sezgisel olarak çekici olsa da bazı sınırlamaları olduğunu söylemek mümkündür.

3.1.4 Adaptif Randomizasyon Tasarımlara Dair Değerlendirmeler

Bu bölümde klinik çalışmalarda üç farklı adaptif randomizasyon tasarımını gözden geçirdik. Gördüğümüz üzere, adaptif randomizasyon çok geniş bir deneysel tasarım sınıfıdır. Uygun şekilde kullanıldığında adaptif randomizasyon, sonuçların geçerliliğini ve bütünlüğünü korurken, çeşitli deneysel hedeflere başarılı bir şekilde ulaşabilir. Berry'nin belirttiği gibi “Geleneksel iki kollu randomize kontrollü araştırma, tıpta devrim yarattı ve tıbbi araştırmaları bir sanattan bir bilime dönüştürdü. Bu makaledeki hiçbir açıklama geriye doğru gitmeyi önermedi. Bunun yerine, burada benimsenen adaptif yaklaşım, randomizasyonu geliştirmeyi ve modern onkoloji dünyasının gerektirdiği gibi daha yüksek bir verimlilik seviyesine getirmeyi amaçlamaktadır. . .” (194).

İncelememiz, adaptif randomizasyonun ilaç geliştirmelerinin tüm fazlarında geçerli olduğunu göstermektedir. Mevzuata ilişkin bilim açısından, adaptif tasarımlar genellikle erken geliştirmede (Faz I–II) tavsiye edilir ve doğrulayıcı Faz III araştırmalarda daha dikkatli kullanılmalıdır (55). Sınırlı, tabakalı ve ortak değişkenli adaptif randomizasyon tasarımları klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılırken, yanıt adaptif randomizasyon tasarımları uygulamada daha az kullanım yeri bulmuştur. RAR tasarımları belirli varsayımlara dayanır. Özellikle, adaptasyon kuralları yanlış olabilecek belirli istatistiksel modellere dayanmaktadır. Tip I hata, güç, ve tahmin verimliliği gibi yanlış belirlenebilen model özelliklerinin tasarım üzerindeki etkisi simülasyonlar yoluyla dikkatlice değerlendirilmelidir.

İncelememiz, modern klinik çalışmalarda adaptif randomizasyonun (geniş anlamda) önemini ve değerini göstermektedir. Literatürde giderek artan sayıda adaptif araştırma bildirilmiştir. Bazı önemli örnekleri de ASTIN araştırması, BATTLE araştırması ve I-SPY 2 araştırmasıdır (189, 196, 197). Sağlık otoritelerinin (FDA, EMA) sağladıkları girdi ve bilgi paylaşımı, çeşitli adaptif randomizasyon tasarımlarının avantajlarını ve sınırlamalarını daha iyi anlamak için gereklidir. Bu alandaki önemli son araştırmalarla birlikte, mevcut çoğunluğun uygulamada adaptif randomizasyon tasarımlarının daha geniş bir şekilde kullanılmasının önünü açacağını umuyoruz.

3.2 Kesintisiz Faz II/ III Adaptif Araştırma Tasarımı

Kesintisiz bir faz II/III adaptif araştırma tasarımı, normal olarak Faz IIb ve Faz III ile ayrı ayrı araştırmalarda ulaşılan amaçları tek bir araştırma içerisinde ele alan bir programdır (198). Kesintisiz bir faz II/III adaptif tasarımı, Faz II ve Faz III çalışmalarının kombinasyonudur. Bu tasarım, normal olarak ayrı ayrı Faz II ve Faz III araştırmalarının yürütülmesiyle elde edilen birincil (primer) hedeflere ulaşmayı amaçlar ve son analizde adaptasyondan önce ve sonra araştırmaya dahil edilen hastalardan elde edilen verileri kullanır (199). Kesintisiz bir tasarımda, genellikle geleneksel bir Faz II araştırması gibi aynı amaca hizmet eden öğrenme aşaması ve geleneksel bir Faz III araştırması gibi aynı amaca hizmet eden doğrulayıcı aşama vardır. Geleneksel tasarımlarla karşılaştırıldığında, kesintisiz bir tasarım sadece örneklem büyüklüğünü azaltmakla kalmaz, aynı zamanda piyasaya pozitif bir ilaç adayı getirme süresini de kısaltır. Bu bölümde örneklendirme amacıyla gerçek örneklerle birlikte farklı kesintisiz tasarımları ve faydalarını inceleyeceğiz. Ayrıca, yaygın olarak karşılaşılan sorunları ve daha sonra kesintisiz tasarımlı bir klinik araştırmanın geçerliliğini ve bütünlüğünü sorunsuz bir şekilde tasarlamak için bazı önerileri tartışacağız.

3.2.1 Kesintisiz Faz II/III Adaptif Tasarımı Neden Verimlidir?

Kesintisiz bir faz II/III adaptif araştırma tasarımının kullanılmasının şu avantajları vardır; (i) bir ilacın faydasızlık açısından erken durdurma kararı ile çalışılmadığı ve (ii) bir ilacın etkililik açısından erken durdurma kararı ile belirgin bir etkiye sahip olduğu zaman tasarruf edebilmek için fırsatlar sunar. Kesintisiz tasarım etkilidir, çünkü öğrenme ve doğrulayıcı fazlar arasında gecikme süresi yoktur. Ek olarak, öğrenme fazında toplanan veriler, final analizi için doğrulayıcı fazda elde edilen verilerle birleştirilir.

Kesintisiz faz II/III adaptif tasarım ve ayrı ayrı yapılan Faz II ve Faz III araştırmalara sahip geleneksel yaklaşım arasındaki en belirgin fark, tip 1 hata oranının (α , alfa = güç) ve klinik olarak anlamlı bir farkın doğru bir şekilde tespiti için buna karşılık gelen gücün kontrolüdür. Geleneksel yaklaşımda kullanılmakta olan α , α_{II} , α_{III} çarpımına eşittir. Burada α_{II} ve α_{III} aslında Faz II ve Faz III araştırmalarda kontrol ettiğimiz sırasıyla tip 1 ve tip 2 oranlarıdır. Eğer iki faz III araştırması gerekiyorsa, o zaman $\alpha = \alpha_{II}\alpha_{III}\alpha_{III}$ olarak hesaplanacaktır.

Kesintisiz faz II/III adaptif tasarımında mevcut $\alpha = \alpha_{III}$ olarak ele alınır. Eğer iki Faz III araştırmasının yapılması gerekiyorsa, $\alpha = \alpha_{III} \cdot \alpha_{III}$ olarak hesaplanır. Bu nedenle, kesintisiz tasarım için α aslında geleneksel tasarımdan $1/\alpha_{II}$ kat daha büyüktür. Benzer

şekilde bir kesintisiz tasarım kullanarak gücü çalabiliriz (bu duruma izin verilebilir). Burada güç, doğru ama varsayıma dayanan bir tedavi farkını doğru bir şekilde tespit etme olasılığından bahsetmektedir. Klasik bir tasarımda, mevcut güç $\alpha = \alpha_{II}\alpha_{III}$ olarak hesaplanırken kesintisiz bir faz II/III adaptif tasarımda $\alpha = \alpha_{III}$ olarak ele alınır. Dolayısı ile geleneksel tasarımdan $1/\alpha_{II}$ kat daha büyüktür.

3.2.2 Adım Adım Test ve Adaptif Prosedürler

K aşamadan oluşan bir klinik araştırmayı düşünecek olursak, her aşamada, bir hipotez testi yapılır ve ardından analiz sonuçlarına bağlı olarak bazı aksiyonlar gerçekleştirilir. Uygulamada, üç olası aksiyon genellikle dikkate alınır. Bunlar sırasıyla; (i) faydasızlığın erken durdurulması, (ii) etkililik nedeniyle erken durdurulması veya (iii) kaybedenlerin düşürülmesi (yani, her aşamada analiz sonuçlarının gözden geçirilmesinden sonra önceden belirlenmiş alt-popülasyonları içeren alt kollar düşürülür). Uygulamada, araştırmanın amacı (örneğin, deneysel ilacın etkililiği için test) küresel bir hipotez testi problemi olarak formüle edilebilir. Başka bir deyişle, sıfır hipotezi, her aşamada özgün sıfır hipotezlerinin kesişimidir, yani $H_0 = H_{01} \cap \dots \cap H_{0K}$. Burada belirtilen $H_{0k} (k = 1, \dots, K)$ k . aşamadaki sıfır hipotezidir. H_{0k} 'nın bazı sınırlamalara sahip olduğunu yani herhangi bir $H_{0k} (k = 1, \dots, K)$ 'nın reddedilmesi ile ilacın etkililiğinin yaygın klinik sonuçlarına yol açacağını unutmayalım. Aksi takdirde global hipotez yorumlanamaz. Aşağıdaki sıklıkla kullanılan test prosedürün adımları verilmiştir. T_k, H_{0k} 'a ilişkin bir test istatistiği olsun. Kolaylık sağlamak adına, bu bölüm boyunca sadece tek yönlü test dikkate alınmıştır.

Durdurma Kuralları

$H_0 = H_{01} \cap \dots \cap H_{0K}$ 'i test etmek için, öncelikle, her aşamada durma kurallarını belirtmemiz gerekir. Burada ele alınan durdurma kuralları şu şekildedir:

$$\begin{cases} \text{Etkililik için dur,} & \text{eğer } T_k \leq \alpha_k, \\ \text{Fayda için dur,} & \text{eğer } T_k > \beta_k, \\ \text{Kaybedenleri düşür ve devam et,} & \text{eğer } \alpha_k < T_k \leq \beta_k, \end{cases}$$

burada $\alpha_k < \beta_k (k = 1, \dots, K - 1)$ ve $\alpha_k = \beta_k$. Kolaylık sağlamak için, α_k ve β_k 'yı sırasıyla etkililik ve faydasızlık sınırları olarak gösteriyoruz. Test istatistiği şu şekilde tanımlanır:

$$T_k = \prod_{i=1}^k p_i, \quad k = 1, \dots, K.$$

Burada p_i , k . aşamadaki toplanan alt örnekleme dayanarak H_{0K} 'i test etmek için atanan denenmemiş bir p değeridir. p_k 'nin sıfır hipotezi H_{0K} altında eşit oranda dağıtıldığı varsayılmaktadır.

3.2.3 Kontrast Test ve Denenmemiş (Naif) P Değeri

M kolu ile yapılan klinik araştırmalarda, aşağıdaki genel tek taraflı kontrast hipotez testi sıklıkla dikkate alınır:

$$H_0: L(u) \leq 0 \text{ vs. } H_a: L(u) = \varepsilon > 0$$

Burada yer alan $L(u) = \sum_{i=1}^M c_i u_i$, $i = 1, \dots, M$ için u_i 'nin lineer kombinasyonu ve c_i , $\sum_{i=1}^M c_i = 0$ olmak üzere kontrast katsayısıdır. Ayrıca ε ise önceden belirlenen sabit bir değerdir. Uygulamada, u_i , çalışma sonlanım noktasına bağlı olarak i . grup için ortalama, oran veya risk oranı olabilir. Sıfır hipotezi gereğince, aşağıdaki gibi bir kontrast testi elde edilebilir:

$$Z = \frac{L(\hat{u}; H)}{\sqrt{\text{var}L(\hat{u})}}$$

$u = (u_i)$ ve $\hat{u}$ ise u 'nun yansız bir tahmin edicisidir ve $\hat{u}_i = \sum_{j=1}^{n_{ij}} \frac{x_{ij}}{n_{ij}}$ olarak formülize edilir.

H_0 ve H_a hipotezleri altında varyansların homojen olduğu varsayımı kabul edildiğinde $\varepsilon = E((L\hat{u}))$, $v^2 = \text{var}((L\hat{u}))$ olacak şekilde formülize edilir. Ayrıca u_i , $i = 1, \dots, M$ değerlerinin karşılıklı olarak bağımsız olduğu varsayılır. Genelliği kaybetmeden, etkililiğin bir göstergesi olarak $c_i u_i > 0$ olduğunu varsayalım. Daha sonra üstünlük tasarımı kapsamında, eğer verilen H_0 sıfır hipotezi, $\sum_{i=1}^M c_i = 0$ olması durumunda bazı c_i değerleri nedeniyle reddedilirse, u_i , $i = 1, \dots, M$ değerleri arasında bir farklılık vardır.

$\hat{u}$ normal bir sonlanım noktasına ait ortalama olsun (ikili bir sonlanım noktası için oran veya bir sağkalım sonlanım noktasına ait risk oranının en çok olabilirlik tahmin edicisi). Daha sonra, Merkezi Limit Teoremi ile test istatistiğinin asimptotik dağılımı ve önemli istatistikleri aşağıdaki gibi elde edilebilir:

$$Z = \frac{L(\hat{u}|H_0)}{v} \sim N(0,1)$$

ve,

$$Z = \frac{L(\hat{u}|H_a)}{v} \sim N\left(\frac{\varepsilon}{v}, 1\right)$$

ve,

$$v^2 = \sum_{i=1}^M c_i^2 \text{var}(\hat{u}_i) = \sigma^2 \sum_{i=1}^M \frac{c_i^2}{n_i} = \frac{\theta^2}{n}$$

ve

$$\theta^2 = \sigma^2 \sum_{i=1}^M \frac{c_i^2}{f_i}$$

Burada yer alan n_i i . araştırma kolunun örneklem büyüklüğü, $f_i = \frac{n_i}{n}$ boyut oranı, $n = \sum_{i=0}^k n_i$ ve σ^2 ise H_0 gereğince yanıtın varyansdır. Böylece güç şu şekilde hesaplanır:

$$\text{güç} = \Phi_0 \left(\frac{\sqrt{n} - \theta_{z_{1-\alpha}}}{\theta} \right)$$

Burada yer alan $N(0,1)$ 'in kümülatif dağılım fonksiyonudur. Böylece, istenen güce ulaşmak için gereken örneklem büyüklüğü şu şekilde hesaplanır:

$$n = \frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2 \theta^2}{\varepsilon^2}$$

Görüldüğü üzere yaygın olarak kullanılan tek kollu veya iki kollu üstünlük tasarım ve özel durumlarda eşdeğerlik tasarımları için kullanılır. Örneğin tek kollu tasarım için $c_1 = 1$ ve iki kollu tasarım için $c_1 = -1$ ve $c_2 = 1$ olur. Yanıt ve kontrastlar dengeli bir tasarım altında aynı biçime sahip olduğunda minimum örneklem büyüklüğünün gerekli olduğunu dikkate alınır. Bununla birlikte, uygun olmayan bir kontrast seti kullanılıyorsa, örneklem büyüklüğü en uygun tasarımdan birkaç kat daha büyük olabilir.

c_i biçimi u_{ik} biçimine benzer olduğunda, test istatistiği en güçlü test olur. Fakat u_i genel olarak bilinmemektedir. Bu durumda, k . aşamada adaptif kontrastlar $c_{ik} = \hat{u}_{ik-1}$ dikkate alınabilir, burada yer alan $\hat{u}_{ik-1}$ önceki aşamada yani $(k-1)$. aşamada gözlemlenen yanıttır. Böylece elimizde:

$$Z_k = \sum_{i=1}^m (\hat{u}_{ik-1} - \bar{u}_{k-1}) \hat{u}_{ik}$$

$(k-1)$. aşamada elde edilen veriler şartlı olarak normal dağılıma sahiptir. p_k ($=\alpha$)'nın $c_m = u_m$, $m = 1, \dots, M$ 'den bağımsız ve p_k , Z_{k-1} veya p_{k-1} 'den bağımsız olduğu için z_{k-1} ve z_k arasındaki korelasyonun sıfır olduğu görülebilir. Dolayısı ile Z_1 ve Z_2 'nin bağımsızlığı bunu takip eder.

3.2.4 Kaybedeni Düşür Adaptif Tasarımı

Farmasötik araştırma ve geliştirmede, araştırma amaçlı yeni ilacın mümkün olan en erken sürede piyasada yer alabilmesi için klinik araştırmaların yürütülmesi, veri analizi, sunulması, düzenleyici kurullar tarafından incelenmesi ve onay sürecinin süresinin kısaltılması arzu edilir. Bu nedenle, hedefe ulaşmada yardımcı olabilecek

herhangi bir tasarım çok cazip bulunur. Sonuç olarak, çeşitli stratejiler bu doğrultuda önerilmiştir. Örneğin, Gould ve Zucker ve ark., bir klinik araştırma tasarlamak ve daha sonra final analizde verileri birleştirmek için pilot fazdan elde edilen körlenmiş verileri kullanmayı dikkate almıştır (207, 208). Proschan ve Hunsberger, bir klinik araştırmanın düzgün bir şekilde güçlendirilmesi için kör olmayan verilere dayanarak örneklem büyüklüğünün yeniden ayarlanmasına izin veren bir strateji önermiştir (209). Geleneksel klinik gelişimin farklı fazlarında yapılan çalışmaları tek bir çalışmada birleştirmek için başka tasarımlar da önerilmiştir. Örneğin, Bauer ve Kieser, araştırmacıların araştırmayı tamamen sona erdirmelerini veya ilk aşamanın sonunda etkililik eksikliği nedeniyle tedavi rejimlerin bir alt kümesini düşürmelerini sağlayan iki evreden oluşan bir tasarımı önermiştir (210). Prosedürleri oldukça esnektir ve dağıtım varsayımları minimumda tutulur. Bauer ve Kieser'in yöntemi, doğrulama fazının sonunda hipotez testinin gerçekleştirilmesine olanak sağlama avantajına sahiptir. Ancak, güven aralıklarını oluşturmak zordur. Brannath, Koenig ve Bauer, normal dağılıma sahip yanıtların yer aldığı grup ardışık tasarımlarındaki düzeltilmiş ve tekrar edilmiş olan güven aralıklarını inceledi (211). Bu tür güven aralıkları, sonuçların klinik önemini yorumlamak için önemlidir.

Uygulamada, kaybedeni düşür adaptif tasarımları, Faz II ve Faz III klinik araştırmalarını tek bir araştırmada birleştirmede yararlıdır. Bu bölümde normal dağılıma sahip olma varsayımı altında kaybedenleri düşür adaptif tasarımlarının uygulanmasını tanıtacağız. Bununla birlikte, bu varsayım diğer dağılımlara da benzer şekilde uygulanabilir. Kaybedenleri düşür adaptif tasarımı, ara analizde yapılan basit bir veri tabanlı kararlar ile iki aşamadan oluşur. Araştırmanın erken aşamasında, araştırmacılar hastalara tedavi başına n sayıdaki hastalara K deneysel tedavilerini (diyelimki $\tau_1, \dots, \tau_K$) uygulayabilirler. Bu aşamada bir kontrol tedavisi olan τ_0 uygulanmaktadır. İlk aşamanın sonunda hasta yanıtları ile ilgili kör olmayan veriler toplanır. En iyi tedavi grubu (gözlemlenen ortalamaya göre) ve kontrol grubu korunur ve diğer tedavi grupları ikinci aşamada düşürülür.

Cohen ve Sackrowitz, her iki aşamadaki verileri kullanarak tarafsız bir tahmin sağlamıştır (212). Cohen ve Sackrowitz, koşullu olarak tarafsız tahmin aracı oluşturmak için belirli bir olay üzerinde koşullu bir dağılım kullanmayı düşündüler. Benzer bir görüşü takip ederek, testler ve güven aralıkları elde edilebilir. Final analizde kullanılan spesifik koşullu dağılım, ilk aşama elde edilen sonuçlara bağlıdır. Tek koşulun örneklem uzayının bir bölümü olduğu ilk aşamadan elde edilen olası olaylar kümesi sağlandığında, koşullu

düzeltilmeler de koşulsuz olarak ele alınır. Burada bahsettiğimiz ortamımızda, koşullu seviye α testleri koşulsuz seviye α testleridir. Başka bir deyişle, tüm sıfır hipotezleri tüm tedaviler için doğruysa, sıfır hipotezini reddetme olasılığı, hangi tedavinin seçildiğine bakılmaksızın α 'dan asla daha büyük değildir.

Basit olarak ifade etmek için ilk aşamadan sonra şu sıralı sonucun olduğunu varsayıyoruz: $Q = \{X: \bar{X}_1 > \bar{X}_2 > \dots > \bar{X}_k\}$, böylece τ_1 ikinci aşamaya devam eder (diğer sonuçlar yeniden etiketleme ile eşdeğer olarak ele alınır). Tipik olarak, klinik araştırma sonunda, τ_1 tedavisine ait ortalama μ_1 'i hakkında çıkarımlar yapmak ve bunları kontrol grubu ile karşılaştırmak isteriz (örneğin, $H_0: \mu_1 - \mu_0 \leq \Delta_{10}$ test edilmesi ya da $\mu_1 - \mu_0$ için güven aralığı oluşturmak). Bu nedenle, ilerideki koşullu dağılıma dayanarak Δ_1 ile ilgili hipotezler için eşit oranda en güçlü tarafsız testler oluşturabiliriz. Bu nedenle, (X^*, T) parametreleri ile verilen W 'nin koşullu dağılımına dayalı olarak Δ_1 ile ilgili hipotezler için değişmez en güçlü yansız testleri oluşturabiliriz. Bunu görmek için, testin koşullu Q olayına dayandığı dikkate alınır. Lehmann, bu kapsamda sıkıcı parametrelerle ilişkili yeterli istatistiklerin şartlandırılmasının dağılımdan düşürülmesine neden olduğunu gösteren genel bir kanıt sağlar (213). Buna ek olarak, teorem, ilgilenilen parametre hakkında çıkarımlar yapmak için bu koşullu dağılımın kullanılmasının, kayıtsız şartsız değişmez en güçlü yansız olan hipotez test prosedürlerini (yani, yeterli istatistiklere göre koşullandırmadan önce en güçlü yansız olan) verdiğini belirtir. Test istatistiği şu şekilde tanımlanır:

$$W = \frac{n_0(n_A+n_B)}{(n_0+n_A+n_B)\sigma^2} (\bar{Z} - \bar{Y}_0)$$

W 'nin dağılımı burada şu şekilde formülüle edilir:

$$W \sim f_Q(W|\Delta_1, X^*, T) = C_N \exp\left\{-\frac{1}{2G} (W - G\Delta_1)^2\right\} D,$$

buradaki $\bar{Z}$,

$$\bar{Z} = \frac{(n_A\bar{X}_M + n_B\bar{Y})}{n_A + n_B}$$

$\bar{X}_M = \max(\bar{X}_1, \dots, \bar{X}_k)$ ilk aşamada gözlemlenen ortalamalar arasındaki maksimum ortalama olarak $\bar{Z}$ hesaplamasında yerini alır.

Yukarıda C_N , gerçel doğru üzerinden W 'yi integrallenmesini gerektiren normalizasyon sabiti olup, G , T ve D sırasıyla aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$G = \frac{n_0(n_A+n_B)}{(n_0+n_A+n_B)\sigma^2}$$

$$T = \frac{n_0\bar{Y}_0 + (n_A+n_B)\bar{Z}}{n_0+n_A+n_B}$$

$$D = \Phi \left[\frac{\sqrt{n_A(n_A+n_B)}(\sigma^2 W + (n_A+n_B)(T-\bar{X}_2))}{\sqrt{n_A(n_A+n_B)}\sigma} \right]$$

$H_0: \mu_1 - \mu_0 \leq \Delta_{10}$ vs. $H_a: \mu_1 - \mu_0 > \Delta_{10}$ hipotezlerini test etmek adına aşağıda belirtilen fonksiyon dikkate alınır.

$$F_Q(W|\Delta_{10}X^*, T) = \int_{-\infty}^W f_Q(t|\Delta_{10}X^*, T) dt$$

Kritik bir değer olan W_u 'nun elde edilebilmesi için $F_Q(W_u|\Delta_{10}X^*, T) = 1 - \alpha$ fonksiyonu kullanılır. T 'de monoton olabilirlik oranı $W|X^*, T$ olduğu için $F_Q(W|\Delta_{10}X^*, T) = \alpha/2$ ve $F_Q(W_{gözlenen}|\Delta_{altsınır}X^*, T) = 1 - \alpha/2$ fonksiyonları ile elde edilen ve $\%100(1 - \alpha)$ için oluşturulan $[\Delta_{altsınır}, \Delta_{üstsınır}]$ güven aralığı dikkate alınır. İlgili hesapları yapabilmek adına hazırlanmış bilgisayar programlarına <https://biostatistics.mdanderson.org/softwaredownload/> adresi üzerinden ulaşabilmek mümkündür. Hesaplamayı göstermek için için Sampson ve Sill, bir tasarıma ait veri kümesini simüle etti (214). Burada $k = 7$, $\mu_1 = \dots = \mu_7 = 0$, $n_A = n_B = 100$, $n_0 = 200$ ve $\sigma = 10$ tanımlanmıştır. Deneyisel veriler azalan düzende yeniden etiketlenmiştir. $H_0: \mu_1 - \mu_0 \leq 0$ vs. $H_1: \mu_1 - \mu_0 > 0$ hipotezlerini test edileceği varsayılmıştır. Simüle edilen veriler şu şekilde bulunmuştur: $\bar{X}_1 = 1.8881$, $\bar{X}_2 = 0.9216$, $\bar{X}_3 = 0.0691$, $\bar{X}_4 = -0.3793$, $\bar{X}_5 = -0.3918$, $\bar{X}_6 = -0.8945$, $\bar{X}_7 = -0.9276$, $\bar{Y} = 0.7888$ ve $\bar{Y}_0 = -0.4956$.

Bu verilere dayanarak, $W_{gözlenen} = 1.83$ olarak hesaplanır. Böylece, hipoteze ait ret bölgesi $(2.13, \infty)$ olarak verilir. Böylece, H_0 hipotezini reddedemiyoruz. $\%95$ güven aralığı ise $(-0.742, 3.611)$ olarak tespit edilmiştir.

4. BULGULAR

Tez çalışmamızın bu bölümünde tamamen randomize çalışma tasarımı ile optimal yanıt – adaptif randomize tasarım modellerinin karşılaştırılması yapılmış olup, simüle edilen veriler ile sonuçlar tartışılmıştır. Ayrıca, değişken bir dizi tedavi rejime sahip kesintisiz faz II/III adaptif tasarımlara odaklandık. Normal sonlanım noktaları olan dört farklı kesintisiz adaptif tasarımı karşılaştıracğıız.

4.1 Tamamen Randomize Çalışma Tasarımı ile Optimal Yanıt-Adaptif Randomize Tasarım Modellerinin Karşılaştırılması

İkili bir sonuca ilişkin olarak $T_2, \dots, T_5$ deneysel tedavilerinin ve T_1 kontrol tedavisinin etkilerini karşılaştıran paralel beş kollu bir araştırma olduğunu düşünelim. Bu tür araştırmalar, ilaç geliştirmenin Faz II aşamasında daha yaygın olarak kullanılır (örneğin, doz aralığı bulma çalışmaları). ρ_k 'nın k . tedavinin başarı olasılığını gösterebilir. Çalışma amaçlarının iki tür olduğunu varsayalım: (i) $\rho_c = (\rho_2 - \rho_1, \dots, \rho_5 - \rho_1)'$ tedavi kontrastlarının vektörünü olabildiğince kesin olarak tahmin etmek, ve (ii) çalışma hastalarını daha yüksek başarı oranlarına sahip tedavilere daha atamak. İlk amaç, $\hat{\rho}_c = (\hat{\rho}_2 - \hat{\rho}_1, \dots, \hat{\rho}_5 - \hat{\rho}_1)'$ 'a ait varyans-kovaryans matrisinin log determinantını minimize eden $\rho^* = (\rho_1^*, \dots, \rho_5^*)'$ DA-optimal atamasıyla gerçekleştirilir. Daha özel olarak belirtmek gerekirse, ρ^* aşağıdaki doğrusal olmayan denklem sistemine benzersiz bir çözüm olarak sağlar (181).

$$\frac{1}{\rho_k^*} = \frac{\{\rho_k(1-\rho_k)\}^{-1}}{\sum_{j=1}^5 \rho_j^* \{\rho_j(1-\rho_j)\}^{-1}} = 4, \quad k = 1, \dots, 5.$$

İkinci amaç için tedavi etkisini eşleştirme yaklaşımı ele alınır (182). $\rho_E = (\rho_{E1}, \dots, \rho_{E5})'$ bileşenleri ile bir “etik” atama vektörünü tanımlanır. Bu aşağıdaki gibi formülize edilir.

$$\rho_{Ek} = \frac{\rho_k(1-\rho_k)}{\sum_{j=1}^5 \rho_j/(1-\rho_j)}, \quad k = 1, \dots, 5.$$

Bu denklemde yer alan ρ_{Ek} oranları tedavi başarı oranlarının değerleri ile tutarlı bir şekilde sıralanır: bazı durumlarda $i \neq j$ ise ve $\rho_i \geq \rho_j$ ise bu durumda $\rho_{Ei} \geq \rho_{Ej}$ olur (ancak ve ancak $\rho_i = \rho_j$ ise eşitlik sağlanır). Daha sonrasında Sverdlov, Ryznik ve Wong tarafından tanımlanan *ağırlıklı optimal* (WO) ataması $\rho_\alpha = (\rho_{\alpha 1}, \dots, \rho_{\alpha 5})'$ şu şekildedir (177):

$$\rho_{\alpha k} = (1 - \alpha)\rho_k^* + \alpha\rho_{Ek}, \quad k = 1, \dots, 5.$$

Yukarıdaki denklemde $\alpha \in [0,1]$ olmak üzere, etkinlik ve etik arasındaki uzlaşmayı belirleyen önceden belirlenmiş bir parametredir. Eğer $\alpha = 0$ ise o zaman DA-optimal atamasına; eğer $\alpha = 1$ ise o zaman “etik” atamasına; eğer $0 < \alpha < 1$ ise o zaman etkinlik ve etik arasında bir orta zemin sağlayan bir atamaya sahip olduğumuzu söyleyebiliriz. ρ_α 'yı ayarlamak için aşağıdaki özelliklerin göz önünde bulundurulması gerekir:

- *DA-etkinlik:* ρ_c için güven elipsoidinin hacminin DA-optimal atama ρ^* 'den elde edilen ρ_c için elipsoid hacminin WO atamasındaki ρ_α 'dan elde edilen benzer sayıya oranı olarak tanımlanır. Örneğin, 0.95'lik DA-verimlilik değeri, ρ_α 'nın ρ^* 'gibi %95 verimli olduğu anlamına gelir.

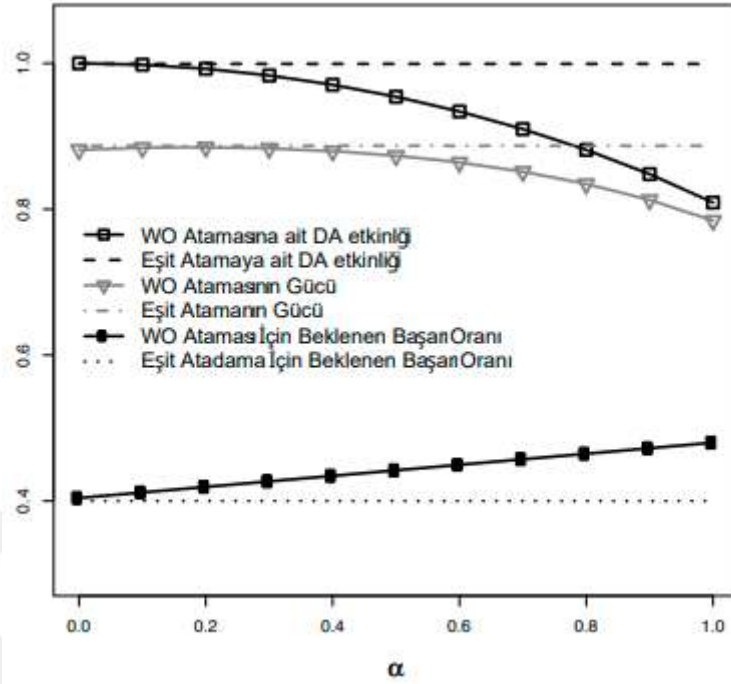
- Homojenlik hipotezini test etmek için güç: $H_0: \rho_c = 0$ vs. $H_1: \rho_c \neq 0$. Wald istatistiği $W_n = \hat{\rho}_c' \hat{\Sigma}_n^{-1} \hat{\rho}_c$ kullanılır. Bu istatistikte yer alan ρ_c 'nin *en çok olabilirlik tahmin* edicisi $\hat{\rho}_c$ ve $\Sigma_n = Var(\hat{\rho}_c)$ 'nin tutarlı tahmin edicisi $\hat{\Sigma}_n$ kullanılır.

- n ve ρ_c verildiğinde, güç asimptotik olarak $Pr(\xi > \chi_{4,0.95}^2)$ tahmin edilebilir. ξ burada 4 serbestlik dereceli ve merkezsizlik parametresi $\mathbf{p}_c' \Sigma_n^{-1} \mathbf{p}_c$ olan merkezi olmayan ki-kare dağılımına sahiptir. $\chi_{4,0.95}^2$ ise 4 serbestlik dereceli merkezi ki-kare dağılımının 4 serbestlik dereceli merkezi ki-kare dağılımının 95. yüzdebirliğidir.

- *Beklenen Başarı Oranı (Expected Proportion of Successes):* $EPS = \sum_{k=1}^5 \rho_{\alpha k} \rho_k$.

$\rho_1 = 0.2$ olsun ve başarı olasılıklarındaki artışların yüzde 10 puanlık artışlarla doğrusal olduğunu, yani $k = 2, 3, 4, 5$ için $\rho_k = 0.2 + 0.1(k - 1)$ olduğunu varsayalım. Bu senaryoda, toplam örneklem büyüklüğü $n = 150$ (kol başına 30 hasta) olan sabit eşit atama (EA) tasarımı için %89'luk bir güç, > %99 DA etkinliği ve $EPS = 0.4$ (150 hastayla yapılan bir denemede 60 beklenen başarı) olarak hesaplanır. 0'dan 1'e kadar α için WO ataması ρ_α 'nın karşılık gelen çalışma özellikleri Şekil 4.1'de çizilmiştir.

İkili Atama Tasarımlarının Operasyonel Özellikleri

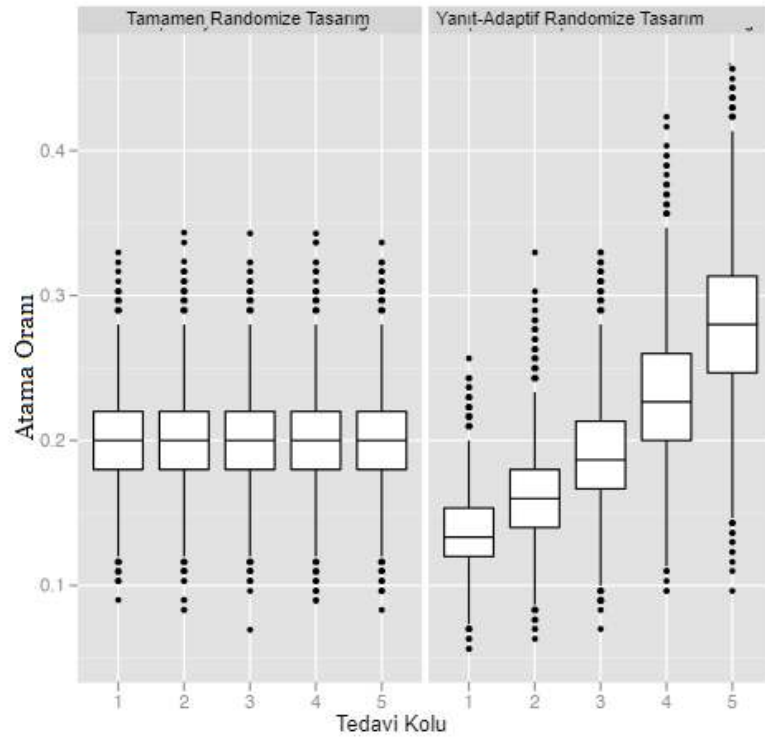


Şekil 4. 1. Eşit Atama Tasarımı ve Ağırlıklı Optimal (WO) Atama Tasarımına Ait Operasyonel Özellikler

$\alpha = 0$ için, ağırlıklı optimal (WO) ataması eşit atamaya (EA) benzemektedir. α arttıkça, WO atamasının D_A - etkinliği ve gücü azalmakta ancak beklenen başarı oranı (EPS) artmaktadır. $\alpha = 0.5$ (etkinlik ve etiğe eşit ağırlıklı) düzeyinde bir WO ataması %95 D_A etkinliğine, %87 güce ve $EPS = 0.442$ ' ye sahiptir (150 hastayla yapılan bir araştırmalarda 66 beklenen başarı).

Gerçek başarı olasılıkları ve karşılık gelen optimal atama başlangıçta bilinmediğinden, uygulamada WO atamasını hedefleyen bir RAR tasarımı kullanılmalıdır. $n = 150$ sabitlenmiş örneklem büyüklüğüne sahip iki randomizasyon tasarımını karşılaştıran bir simülasyon çalışması yaptık: (i) CRD- EA' yı hedefleyen tamamen randomize bir tasarım; (ii) RAR , $\alpha = 0.5$ düzeyinde ρ_α ile WO atamasını hedefleyen bir DBCD tasarım. Uygun bir gösterim olması adına yalnızca varsayımlanmış bir deney düzeneğinin sonuçlarını sunacağız.

Uygun bir gösterim için, sadece bir hipotezli deneysel sonuçları sunuyoruz: $\rho_1 = 0.2$ ve $k=2, 3, 4, 5$ için $\rho_k = 0.2 + 0.1(k - 1)$. Şekil 4.2'de 10.000 simülasyon denemesine dayanan tedavi atama oranlarının dağılımlarını göstermektedir ve Tablo 4.1 ise temel çalışma özelliklerini özetlemektedir.



Şekil 4. 2. 10.000 Simülasyon Denemesine Dayanan CRD ve RAR Tasarımları İçin Tedavi Atama Oranlarının Simüle Edilmiş Dağılımları

Teori ile tutarlı olarak hepsinden önemlisi, hem CRD hem de RAR tasarımları hedef değerleri etrafında normal dağılımlı tedavi atama oranlarına sahiptir (Şekil 4.2).

Tablo 4. 1. CRD ve RAR Tasarımlarının Karşılaştırılması

	CRD		RAR	
	Teorik	Simülasyon*	Teorik	Simülasyon*
ρ_1	0,2	0.200 (0.033)	0,126	0.137 (0.027)
ρ_2	0,2	0.200 (0.033)	0,155	0.161 (0.032)
ρ_3	0,2	0.200 (0.033)	0,189	0.189 (0.037)
ρ_4	0,2	0.200 (0.033)	0,233	0.229 (0.044)
ρ_5	0,2	0.200 (0.033)	0,297	0.284 (0.049)
D_A -etkinlik	0,999	0,992	0,954	0,963
Güç	0,887	0,874	0,873	0,875
Toplam Başarı Sayısı	60	60.0 (6.02)	66	65.4 (6.07)

*Toplam başarı sayısı ve atama oranları ortalama (SS – Standart Sapma), D_A -etkinliği ise medyan olarak verilmiştir. Güç için ise ortalama rapor edilmiştir.

Tablo 4.1’de 10.000 simülasyon denemesine dayanan, eşit atamayı hedefleyen tamamen randomize tasarımın (Completely Randomized Design - CRD) simüle edilmiş çalışma özellikleri ve etkinlik ve etik için eşit ağırlığa sahip (yani, $\alpha = 0.5$) ağırlıklı

optimal atamayı hedefleyen yanıt adaptif randomizasyon tasarımı (RAR) ile karşılaştırılmasına dair sonuçlar verilmiştir.

Tablo 4.1'deki, RAR tasarımı aynı ortalama güce (%87), biraz daha düşük medyan D_A -etkinliğine (RAR için 0.963 ve CRD için 0.992) sahiptir ve ortalama olarak CRD ile karşılaştırıldığında 5.4 daha fazla başarıya sahiptir. Dolayısı ile RAR tasarımının çalışma başarısını arttırdığı için kullanılmasının daha uygun olduğunu söyleyebiliriz.

4.2 Kesintisiz Faz II/Faz III Adaptif Tasarımların Karşılaştırılması

Birçok olası kesintisiz adaptif tasarım vardır. Bu tasarımları, tasarım özelliklerine ve adaptasyonlarına göre aşağıdaki dört kategoriye ayırmak uygundur: (i) araştırmanın yararsızlık nedeniyle erken durdurulması, biyobelirteçlerden elde edilen bilgiler doğrultusunda yararsızlık nedeniyle erken sonlandırılması ve örneklem büyüklüğünün yeniden tahmin edilmesiyle yarar/etkililik değerlendirmesi üzerine erken durdurulmasını içeren sabitlenmiş tedavi rejimi sayısı , (ii) esnek sayıda tedavi rejimleri, adaptif hipotezler ve yanıt-adaptif randomizasyon u içeren esnek sayıdaki tedavi rejimlerinin sayısı (iii) hasta grubu sayısının öğrenme aşamasından doğrulama aşamasına değişebildiği popülasyon adaptasyonu ve (iv) (ii) ve (iii) kombinasyonu. Kategori (iii)'teki kesintisiz adaptif tasarımlar için hasta grupları, genellikle tüm hasta belirli genomik belirteçlere sahip tüm popülasyon ve alt popülasyon gibi ilişkilendirilmiştir. Tüm hasta grupları karşılıklı olarak bağımsız olduğunda, kategori (iii) ve (iv) istatistiksel olarak eşdeğerdir. Chang, kategori (i)'deki çeşitli tasarımları ele aldı ve faz II/III klinik programında Bayesci biyobelirteç adaptif tasarımını kullanılmasını önermiştir (200 – 202).

Bu bölümde normal dağılıma sahip sonlanım noktaları olan dört farklı kesintisiz adaptif tasarımı karşılaştıracakız. Her tasarım, öğrenme fazında olan bir kontrol grubu da dahil olmak üzere beş tedavi grubuna sahip olsun. Birden fazla kol olduğu için, sıfır hipotezi altında tedavi farkını tespit etmek için kontrast testleri dikkate alınır. $H_0 = \sum_{i=0}^5 c_i u_i > 0$ hipotezinde yer alan c_i , u_i 'nin beklenen yanıtına sahip olan i . grubun kontrastıdır. Test istatistiği $T = \sum_{i=0}^5 c_i \hat{u}_i$ şeklinde hesaplanır. Burada dikkate alınan dört kesintisiz tasarım söz konusudur. Bunlar sırasıyla, (i) beş kollu grup ardışık tasarımı, (ii) en yüksek güce ulaşmak için yanıtın (u_i) şekline göre dinamik olarak değişen c_i kontrastlarının olduğu adaptif hipotezler tasarımı, (iii) alt grupların (kaybedenler) düşürüldüğü fakat iki grubun ve kontrol grubunun doğrulama fazında tutulacağı

kaybedenleri düşür tasarımı ve (iv) doğrulama fazında en iyi grubun ve kontrol grubunun tutulduğu kazananı tut tasarımıdır. Kontrastların yapısı yanıtın yapısı ile tutarlı olduğunda dengeli bir tasarım için maksimum güç elde edildiğinden, adaptif hipotezler yaklaşımında, doğrulama fazındaki kontrastlar, öğrenme fazında gözlemlenen yanıtlara dayanarak yeniden şekillendirilir (203 - 206). Üç farklı yanıt ve kontrast yapısı Tablo 4.2’de sunulmaktadır. Adaptif tasarımların güçleri Tablo 4.3’de özetlenmiştir: burada $\alpha_1 = 0.01$, $\beta_1 = 1$, $\alpha_2 = 0.0033$ olacak şekilde etkililik ve faydasızlığı durdurma sınırlarına sahip genelleştirilmiş Fisher kombinasyon yöntemi kullanılmaktadır (202). Kazananı tut tasarımının farklı yanıt ve kontrast yapıları için çok güçlü olduğunu görebiliriz.

Aşağıda yer alan Tablo 4.2 ve Tablo 4.3’de görüldüğü üzere, kontrast yapısı yanıt yapısı ile tutarlı olduğunda, tasarımın tipi ne olursa olsun en güçlü olanı verir. Burada kontrast yapısı, yanıt yapısı ile tutarlı olduğun zaman monoton ve koveks yanıt için grup ardışık tasarımın (sırasıyla %96.5 ve %95.8), basamak (step) yanıt için ise kazananı tut tasarımın (%83.3) güçlü olduğunu gözlenmiştir. Buna ek olarak, beklenen örneklem büyüklüğü göz önüne alındığında, yanıt yapısı biliniyorsa, grup ardışık tasarımı en fazla güce sahiptir. Bunun nedeni, daha verimli tasarım için araştırmanın erken durdurulmasına imkân sağlamasıdır. Yanıt yapısı bilinmediğinde, adaptif tasarım (kaybedenleri düşür tasarımı olabilir), yanıt yapısının "basamak (step)" olduğu durumlar dışında en güçlü tasarımıdır. Tüm aktif doz seviyeleri aynı yanıt oranlarına sahipken kontrastlar pek önemli değildir ve bu nedenle, adaptif tasarımın kullanılması yararlı değildir. Burada verilen örneklerin, global sıfır hipotezi altında kontrol edilen tip I hata olduğu unutulmamalıdır.

Tablo 4. 2. Yanıt ve Kontrast Yapıları

Yapı	u_1	u_2	u_3	u_3	u_5	c_1	c_2	c_3	c_4	c_5
Monoton	1.0	2.0	3.5	4.0	4.5	-1.9	-0.9	0.1	1.1	1.6
Konveks	1.0	1.0	4.0	1.0	3.0	-1.0	-1.0	2.0	-1.0	1.0
Basamak (Step)	1.0	3.4	3.4	3.4	3.4	-1.92	0.48	0.48	0.48	0.48

Tablo 4. 3. Kontrast Testin Gücü (%)

Yanıt	Tasarım	Kontrast		
		Monoton	Konveks	Basamak (Step)
Monoton	Grup Ardışık	96.5	27.1	71.0
	Adaptif	83.4	50.0	70.0
	Hipotez			
	Kaybedeni düşür	71.2	71.2	71.2
	Kazananı tut	84.8	84.8	84.8
Konveks	Grup Ardışık	26.5	95.8	23.3
	Adaptif	49.5	82.1	48.0
	Hipotez			
	Kaybedeni düşür	47.8	47.8	47.8
	Kazananı tut	60.7	60.7	60.7
Basamak (Step)	Grup Ardışık	42.6	14.6	72.4
	Adaptif	41.0	26.4	54.6
	Hipotez			
	Kaybedeni düşür	72.7	72.7	72.7
	Kazananı tut	83.3	83.3	83.3

Not: $\sigma = 10$, tek yönlü $\alpha = 0.035$, alt grup başına örneklem sayısı $n = 64$. Tüm tasarımlar için alternatif hipotez altında beklenen toplam $n = 640$. Kolaylık olması adına, en iyi kolun, ara analizde doğru bir şekilde önceden belirlendiğini, kaybenleri düşür ve kazananları tut tasarımı olduğunu varsayılmıştır.

5. TARTIŞMA

Yanıt adaptif randomizasyon (RAR) uygulamada yaygın olarak kullanılmamıştır. Metodolojik ve operasyonel karmaşıklıklara ek olarak, bazı RAR prosedürlerinin pratik kazanımları sabit randomizasyon tasarımlarına kıyasla çok makul olabilir (190). Buna ek olarak, sağlık otoriteleri, doğrulayıcı araştırmalarda RAR kullanımı için temkinli olunmasına dikkat çekmektedir ve bu durumu “analiz, sabit randomizasyon olasılıkları kullanıldığında olduğu kadar kolay yorumlanamaz” şekilde açıklamışlardır (55). RAR ile ilgili bazı önemli konular arasında, araştırma ilerledikçe verilerin kör olmayışı, RAR prosedürlerinin ekstra değişkenliği ve istatistiksel güç üzerindeki etkisi, RAR tasarımlarını takip eden istatistiksel çıkarım, zaman eğilimlerinin varlığında tahmin yanlılığı sorunu, geciken yanıtların etkisi ve RAR araştırmalarının aralıklı olarak izlenmesi yer alır. Rosenberger, Sverdlov ve Hu ve Sverdlov ve Rosenberger, bu sorunların uygulamada nasıl ele alınacağını tartışmıştır (58, 191).

Genel olarak, istatistiksel etkinlik ve etik hususları içerebilen çoklu hedeflere dayalı karmaşık klinik araştırmalar için RAR'ın kullanışlı bir araştırma tasarımı seçeneği olabileceğini düşünüyoruz. Berry şunu ifade eder “adaptif randomizasyon ışığının karmaşık çok kollu ortamlarda en parlak şekilde parladığını” ve gerçekten de RAR uygulamasının önemli alanlarından biri ve amacın sonraki doğrulayıcı çalışmalar için en uygun dozu/dozları belirlemek olduğu Faz II doz aralığı çalışmaları olduğunu belirtir (192). RAR uygulaması için bir diğer önemli alan, hedef hasta popülasyonunun çok küçük olduğu nadir hastalıklarla yürütülen ve bu hastalığa sahip çok sayıda hastanın araştırmada tedavi alacağı klinik araştırmalardır ve ayrıca hastalığın tedavi veya aşı ile ortadan kaldırılabileceğinin umulduğu yüksek bulaşıcı hastalıklar (Ebola gibi) için yapılan klinik araştırmalardır (193). Bu durumda RAR, tedavi etkisi üzerinde güvenilir bir sonuç elde ederken, çalışma katılımcılarının fayda kazanımlarını en üst düzeye çıkarmaya yardımcı olabilir. İstatistiksel teori, bilgi teknolojisi ve sağlık otoritelerinin kılavuzlarındaki gelişmeler gelecekte RAR tasarımlarının daha geniş alanlarda kullanılmasını teşvik etmelidir.

Kesintisiz adaptif tasarımın kullanılmasının ardındaki motivasyon genel olarak yeni bir ilaç geliştirme süresini kısaltma olasılığıdır. Daha önce belirtildiği gibi, kesintisiz bir faz II/III adaptif tasarım, ayrı ayrı yapılan Faz II ve Faz III çalışmalarına kıyasla sadece esnek olmayıp, aynı zamanda verimlidir. Bununla birlikte, kesintisiz faz II/III

adaptif tasarımının uygulanmasının avantajları ve dezavantajları, birbirine karşı dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir. Uygulamada, tüm klinik gelişmeler böyle bir tasarım için aday olmayabilir. Maca ve ark., klinik gelişim planında kesintisiz bir adaptif tasarımın kullanılmasının fizibilitesini belirlemek için bir kriter listesi önermiştir (215). Bu kriterler, aşağıda kısaca özetlenen sonlanım noktaları ve hasta dâhil etme işlemleri, klinik gelişim süresi ve lojistik açıdan dikkate alınacak hususlar içerir.

Kesintisiz bir adaptif tasarım için en önemli fizibilite hususlarından biri, bir hastanın doz artışı için kullanılacak olan sonlanım noktasına ulaşmak adına ihtiyacı olan zamandır. Sonlanım noktası süresi çok uzunsa, tasarım kabul edilemez verimsizlikler ile sonuçlanabilir. Bu durumda, çok daha kısa süreye sahip bir vekil belirteçler kullanılabilir. Böylece, Maca ve ark., klinik gelişimde kesintisiz bir adaptif tasarım uygularken iyi kurulmuş ve anlaşılan sonlanım noktalarının (veya temsili göstergelerin) dikkate alınmasını önerdi (215). Bununla birlikte, bir Faz II programının amacı, Faz III'e taşınacak birincil sonlanım noktası hakkında bilgi edinmek ise kesintisiz bir adaptif tasarımın uygun olmayacağına dikkat edilmelidir. Kesintisiz adaptif bir tasarımın kullanılması, geliştirme süresini kısaltmak olduğundan, kesintisiz adaptif tasarımın, azaltılmış bir zaman dilimi içinde araştırma hedeflerine ulaşp ulaşamayacağı dikkate alınmalıdır. Özellikle kesintisiz adaptif araştırmanın düzenleyici kurullara sunum için gerekli olan tek önemli araştırma olduğu düşünüldüğünde bu durum fizibilite değerlendirmesi için önemli bir faktör olacaktır. İki önemli araştırmanın olduğu durumlarda, ikinci bir kesintisiz araştırmanın genel geliştirme süresini kısaltıp kısaltmayacağı da fizibilite araştırmalarında dikkate alınmalıdır. Pahalı veya karmaşık ilaç rejimlerine sahip olmayan geliştirme araştırmaların kesintisiz adaptif tasarımlar için daha uygun olacağını önerebiliriz.

Her ne kadar kesintisiz faz II/III adaptif tasarımlar geleneksel olarak ayrı ayrı gerçekleştirilen Faz II ve Faz III çalışmalarına kıyasla verimli ve esnek olsa da adaptasyonları yapıldıktan sonra istatistiksel çıkarım ve p değeri üzerindeki potansiyel etki dikkatlice değerlendirilmelidir. Daha fazla adaptasyonun daha yüksek esnekliğe izin vermesini sağlar fakat araştırmanın sonunda çok daha karmaşık bir istatistiksel analize yol açabileceği unutulmamalı ve bu husus dikkate alınmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma sonucunda klinik araştırmalarda kullanılan mevcut adaptif tasarımların istatistiksel açıdan genel olarak değerlendirilmesi yapılmış olup, öneriler aşağıda sunulmuştur.

Araştırma ve/veya istatistiksel prosedürlerde yapılan büyük adaptasyonlar veya modifikasyonlar (i) veri toplamada operasyonel yanlışlık/varyasyon getirebilir, (ii) hedef hasta popülasyonunda yer veya ölçek parametresi açısından bir değişikliğe yol açabilir ve (iii) test edilecek hipotezler ve karşılık gelen istatistiksel testler arasında tutarsızlığa yol açar.

Klinik çalışmalarda, araştırma ve/veya istatistiksel prosedürlerde yapılan herhangi bir değişiklik, veri toplamada operasyonel sapma ve/veya varyasyon getirebilir.

Yanlışlık/varyasyon kaynakları dört kategoriye ayrılır: (i) laboratuvar test prosedürleri ve/veya teşhis prosedürlerindeki değişiklikler gibi beklenen ve kontrol edilebilir olanlar, (ii) çalışma dozu ve/veya tedavi süresi gibi beklenen ancak kontrol edilemeyenler, (iii) hasta uyumsuzluğu gibi beklenmedik fakat kontrol edilebilir olanlar ve (iv) klinik cevapları/sonuçları gözlemlemedeki rastgele hata olan beklenmedik ve kontrol edilemez kaynaklar. İyi klinik uygulama açısından, mümkün olan her durumda olası operasyonel yanlışlık/varyasyonları tanımlamakla kalmayıp, en aza indirmek/kontrol etmek için de her türlü çaba gösterilmelidir (50).

Çalışmamızda belirttiğimiz gibi, araştırmada yapılan önemli veya büyük değişiklikler, hedef hasta popülasyonunda (yani, hedef hasta popülasyonuna benzer ama biraz farklı bir hedef hasta popülasyonuna) kaymaya neden olabilir (43). Bu durumda, araştırmada yapılan (önemli veya büyük) değişikliklerin benzer ancak farklı bir hedef hasta popülasyonu ile tamamen farklı bir araştırmaya yol açıp açmadığı endişe konusudur. Sonuç olarak, orijinal araştırmanın ele aldığı tıbbi/bilimsel sorular yanıtlanmayabilir. Dolayısıyla, gerçek hasta popülasyonundan toplanan klinik verilere dayanarak elde edilen istatistiksel çıkarımın, başlangıçta planlanan hedef hasta popülasyonuna uygulanıp uygulanamayacağının belirlenmesi asıl ilgilenilmesi gereken husustur.

Klinik çalışmalarda adaptif tasarım yöntemlerinin yanlış ve/veya kötüye kullanımının test edilecek hipotezler ve buna karşılık gelen istatistiksel testler arasında tutarsızlıklara yol açabileceği belirtilmektedir. Bu tutarsızlıkları şöyle sıralayabiliriz: (i)

doğru hipotezler için yanlış testler (geçerlilik bir endişe kaynağıdır), (ii) yanlış hipotezler için doğru testler (bazı adaptasyonların kötüye kullanıldığına dair bir kanıt), (iii) yanlış hipotezler için yanlış testler (adaptif tasarım yöntemlerinin kötüye kullanıldığına dair bir kanıt) ve (iv) yetersiz güce sahip doğru hipotezler için doğru testlerin olması durumu (50).

Klinik araştırmada, klinik olarak anlamlı bir farkın (veya tedavi etkisinin) önceden belirlenmiş bir önem düzeyinde doğru bir şekilde tespit edilmesi için istenen bir güce ulaşmak adına her zaman örnek büyüklüğü hesaplaması için bir ön çalışma güç analizi yapılır. Nihai amaç, gözlemlenen farkın, (i) klinik öneme sahip olduğu, (ii) sadece tesadüfi olmadığı ve (iii) tekrarlanabilir olduğuna dair hem klinik hem de istatistiksel anlamı olmasını sağlamaktır. Ön çalışma güç analizi sadece sıfır hipotezi altında elde edilen geçerli bir istatistik altında yapılabilir. Bu nedenle, belirli bir adaptif tasarım kullanmak adına (özellikle daha az anlaşılmış adaptif tasarımlar) adaptif araştırma tasarımlarını kullanan klinik çalışmaların başarısını sağlamak için geçerli istatistiksel yöntemler gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Woodcock J. Introduction comments: clinical studies design and evaluation issues. *Clin Trials* 2005, 2: 273–5.
2. World Health Organization. Challenge and Opportunity on The Critical Path To New Medical Products. <https://www.who.int/intellectualproperty/documents/en/FDAproposals.pdf> 14 Aralık 2020.
3. Mucke HA. Adaptive Clinical Trials Innovations in Trial Design, Management and Analysis. *Cambridge Healthtech Institute* 2007, 42: 201–7.
4. Woodcock J, Woosley R. The FDA critical path initiative and its influence on new drug development. *Annual Review of Medicine* 2008, 59: 1–12.
5. U.S. Food and Drug Administration. Innovation or Stagnation Critical Path Opportunities List. <http://wayback.archive-it.org/7993/20180125035449/https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/UCM077258.pdf> 14 Aralık 2020.
6. Reflection Paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials with Flexible Design and Analysis Plan. European Medicines Agency, Number: Doc. Ref. CHMP/EWP/2459/02, 18 October 2017.
7. Coffey CS, Kairalla JA. Adaptive clinical trials: progress and challenges. *Drugs in R&D*, 2008, 9: 229–42.
8. Chow SC, Chang M, Pong A. Statistical consideration of adaptive methods in clinical development. *J Biopharm Stat* 2005, 15: 575–91.
9. U.S. Food and Drug Administration. Adaptive Design Clinical Trials For Drugs And Biologics. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM201790.pdf> 14 Aralık 2020.
10. Chow SC, Chang M. Adaptive design methods in clinical trials - a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008, 3: 11.
11. Rosenberger WF, Stallard N, Ivanova A, Harper CN, Ricks ML. Optimal adaptive designs for binary response trials. *Biometrics* 2001, 57: 909–13.
12. Wang SK, Tsatis AA. Approximately optimal one-parameter boundaries for sequential trials. *Biometrics* 1987, 43: 193–200.
13. Shih WJ. Group sequential, sample size re-estimation and two-stage adaptive designs in clinical trials :a comparison. *Stat Med* 2006, 25: 933–41.

14. Clinical Drug Discovery. Making Adaptive Clinical Trials Mainstream. <http://www.clinicaldiscovery.com/readArticle.aspx?articleId=97> 14 Temmuz 2019.
15. Gallo P, Chuang-Stein C, Dragalin V, Gaydos B, Krams M, Pinheiro J. Adaptive design in clinical drug development-an executive summary of the PhRMA working Group. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2006, 16: 275–83.
16. Sietsema WK. Recent advances in adaptive clinical trial designs. *Proceedings of the 22nd Annual Euro Meeting* 2010, 22: 14-7.
17. The DMC Charter. DMC Charter For Confirmatory Adaptive Clinical Trials. <http://www.diahome.org/NR/rdonlyres/14F2448E-C206-4CE9-99AB-F2A5F78B0219/0/DMCCharterforConfirmatoryAdaptiveClinicalTrials.pdf> 14 Aralık 2020.
18. Chow SC, Shao J. Inference for clinical trials with some protocol amendments. *J Biopharm Stat* 2005, 15: 659–66.
19. Hardwick JP, Stout QF. Optimal few-stage designs. *J Stat Plan Inference* 2002, 104: 121–45.
20. Jennison C, Turnbull BW. *Group Sequential Methods with Applications to Clinical Trials*, 2nd ed. New York, Chapman and Hall, 2000: 40-45.
21. Jennison C, Turnbull BW. Meta-analysis and adaptive group sequential design in the clinical development process. *J Biopharm Stat* 2005, 15: 537–58.
22. PharmExec. What You Need To Know About Adaptive Trials? <http://pharmexec.findpharma.com/pharmexec/article/articleDetail.jsp?id=352793> 14 Aralık 2020.
23. Liu Q, Chi GY. On sample size and inference for two-stage adaptive designs. *Biometrics* 2001, 57: 172–7.
24. Hung HM, Cui L, Wang SJ, Lawrence J. Adaptive statistical analysis following sample size modification based on interim review of effect size. *J Biopharm Stat* 2005, 15: 693–706.
25. Bauer P, Kieser M. Combining different phases in development of medical treatments within a single trial. *Stat Med* 1999, 18: 1833–48.
26. Sampson AR, Sill MW. Drop-the-loser design: normal case. *Biom Journal* 2005, 47: 257–81.
27. Zhang W, Sargent DJ, Mandrekar S. An adaptive dose-finding design incorporating both toxicity and efficacy. *Stat Med* 2006, 25: 2365–83.

28. O'Quigley J, Shen LZ. Continual reassessment method: a likelihood approach. *Biometrics* 1996, 52: 673–84.
29. Chang M, Chow SC. A hybrid Bayesian adaptive design for dose response trials. *J Biopharm Stat* 2005, 15: 677–91.
30. Charkravarty A. *Regulatory Aspects in Using Surrogate Markers in Clinical Trials*, 1st ed. New York, Springer, 2005: 57-62
31. Wang SJ, O'Neill RT, Hung HM. Approaches to evaluation of treatment effect in randomized clinical trials with genomic subset. *Pharm Stat* 2007, 6: 227–44.
32. Chang M. *Adaptive Design Theory and Implementation Using SAS and R*, 2nd ed. New York, CRC Press, 2007: 160-78.
33. Branson M, Whitehead W. Estimating a treatment effect in survival studies in which patients switch treatment. *Stat Med* 2002, 21: 2449–63.
34. Hommel G. Adaptive modifications of hypotheses after an interim analysis. *Biom J* 2001, 43: 581–9.
35. Kelly PJ, Stallard N, Todd S. An adaptive group sequential design for phase II/III clinical trials that select a single treatment from several. *J Biopharm Stat* 2005, 15: 641–58.
36. Maca J, Bhattacharya S, Dragalin V, Gallo P, Krams M. Adaptive seamless phase II/III designs - background, operational aspects, and examples. *Drug Information Journal* 2006, 40: 463–74.
37. Tsiatis AA, Mehta C. On the inefficiency of the adaptive design for monitoring clinical trials. *Biometrika* 2003, 90: 367–78.
38. Chow SC, Lu Q, Tse SK. Statistical analysis for two-stage adaptive design with different study points. *J Biopharm Stat* 2007, 17: 1163–76.
39. Chow SC, Tu YH. On two-stage seamless adaptive design in clinical trials. *J Formos Med Assoc* 2008, 107: 52–60.
40. Chang M. *Monte Carlo Simulation For The Pharmaceutical Industry: Concepts, Algorithms, and Case Studies*, 1st ed. New York, Chapman and Hall/CRC Press Taylor & Francis, 2010: 278-89.
41. CTRISoft International. Clinical Trial Design with ExpDesign Studio. <http://www.ctrisoft.net> 14 Aralık 2020.
42. Chow SC. Adaptive design - what do we know about it? *CRT* 2006, 102: 12
43. Chow SC, Chang M. *Adaptive Design Methods in Clinical Trials*, 1st ed. New York, Chapman and Hall/CRC Press Taylor and Francis, 2006: 311-21.

44. Guideline for Format and Content of the Clinical and Statistical Sections of New Drug Applications. The United States Food and Drug Administration, July 1988.
45. Chang M. *Adaptive Design Theory and Implementation Using SAS and R*, 2nd ed. New York, CRC Press, 2014: 182-98.
46. Chang M. *Adaptive Design Theory and Implementation Using SAS and R*, 2nd ed. New York, CRC Press, 2016: 202-28.
47. Shao, J, Chang M, Chow SC. Statistical inference for cancer trials with treatment switching. *Stat. Med.* 2005, 24: 1783–90.
48. Draft Guidance on Non-inferiority Clinical Trials. U.S. Food and Drug Administration, June 2010.
49. Chow SC, Liu JP. *Design and Analysis of Clinical Trials*, 3rd ed. New Jersey, John Wiley & Sons, Inc., 2016: 713–6.
50. Chow SC. Adaptive design - what do we know about it? *CRT* 2006, 102: 13
51. Li N. Adaptive trial design—FDA statistical reviewer’s view. *CRT* 2006, 102: 16
52. Uchida T. Adaptive trial design—FDA view. *CRT* 2006, 102: 18
53. *Innovation or Stagnation - Challenge and Opportunity on The Critical Path To The New Medical Products*. U.S. Food and Drug Administration, number 2006a, 16 March 2006
54. *Innovation or Stagnation - Challenge and Opportunity on The Critical Path To The New Medical Products*, U.S. Food and Drug Administration, number 2006b, 16 March 2006
55. *Guidance For Industry Adaptive Design Clinical Trials For Drugs And Biologics* (Draft Document). U.S. Food and Drug Administration, 2010.
56. Dragalin V. Adaptive designs: terminology and classification. *Drug Information Journal* 2006, 40(6): 425–35.
57. Chow SC, Chang M. *Adaptive Design Methods in Clinical Trials*, 2nd ed. Florida, Chapman and Hall/CRC Press, 2011: 45-53
58. Rosenberger WF, Sverdlov O, Hu F. Adaptive randomization for clinical trials. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2021, 22(4): 719–36
59. Rosenberger WF, Lachin JL. *Randomization in Clinical Trials: Theory and Practice*. New York, Wiley, 2002: 88-96
60. Hu F, Rosenberger WF. *The Theory of Response-Adaptive Randomization in Clinical Trials*, 1st ed. New York, Wiley, 2006: 140-9

61. Atkinson AC, Biswas A. *Randomised Response–Adaptive Designs in Clinical Trials*, 1st ed. Florida, Chapman and Hall/CRC Press, 2014: 92-115
62. Berger VW, Ivanova A, Knoll MD. Minimizing predictability while retaining balance through the use of less restrictive randomization procedures. *Statistics in Medicine* 2003, 22: 3017–28.
63. Salama I, Ivanova A, Quaqish B. Efficient generation of constrained block allocation sequences. *Statistics in Medicine* 2008, 27: 1421–8.
64. Efron B. Forcing a sequential experiment to be balanced. *Biometrika* 1971, 58: 403–17.
65. Markaryan T, Rosenberger WF. Exact properties of Efron’s biased coin randomization procedure. *The Annals of Statistics* 2010, 38: 1546 – 67.
66. Baldi Antognini A, Giovagnoli A. A new ‘biased coin design’ for the sequential allocation of two treatments. *Applied Statistics* 2004, 53: 651-64.
67. Smith RL. Sequential treatment allocation using biased coin designs. *Journal of the Royal Statistical Society Series B* 1984, 46: 519–43
68. Ball FG, Smith AFM, Verdinelli I. Biased coin design with a Bayesian bias. *Journal of Statistical Planning and Inference* 1993, 34: 403–21.
69. Wei LJ. A class of designs for sequential clinical trials. *Journal of the American Statistical Association* 1977, 72: 382–6.
70. Wei LJ. An application of an urn model to the design of sequential controlled clinical trials. *Journal of the American Statistical Association* 1978, 73: 559–563.
71. Wei LJ. The adaptive biased coin design for sequential experiments. *The Annals of Statistics* 1978, 6(1): 92–100.
72. Chen YP. Which design is better? Ehrenfest urn versus biased coin. *Advances in Applied Probability* 2000, 32: 738–49.
73. Baldi Antognini A. *Extensions of The Ehrenfest Urn Design For Comparing Two Treatments And Advances In Model-Oriented Design And Analysis*. Berlin, Springer-Verlag 2004: 23–30,
74. Baldi Antognini A. On the speed of convergence of some urn designs for the balanced allocation of two treatments. *Metrika* 2005, 62: 309–22.
75. Kuznetsova OM, Tymofyeyev Y. Brick tunnel randomization for unequal allocation to two or more treatment groups. *Statistics in Medicine* 2011, 30: 812–24.
76. McEntegart D. The pursuit of balance using stratified and dynamic randomization techniques: an overview. *Drug Information Journal* 2003, 37: 293–308.

77. Zelen M. The randomization and stratification of patients to clinical trials. *Journal of Chronic Diseases* 1974, 27: 365–75.
78. Kaiser LD. Inefficiency of randomization methods that balance on stratum margins and improvements with permuted blocks and a sequential method. *Statistics in Medicine* 2012, 31: 1699–1706.
79. Feinstein A, Landis JR. The role of prognostic stratification in preventing the bias permitted by random allocation of treatment. *Journal of Chronic Diseases* 1976, 29: 277–84.
80. Green SB, Byar DP. The effect of stratified randomization on size and power of statistical tests in clinical trials. *Journal of Chronic Diseases* 1978, 31(6-7), 445–54.
81. Grizzle JE. A note on stratifying versus complete random assignment in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1982, 3: 365–68.
82. Taves DR. Minimization: A new method of assigning subjects to treatment and control groups. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1974, 15: 443–53.
83. Pocock SJ, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Bio-metrics* 1975, 31: 103–15.
84. Scott NW, McPherson GC, Ramsay CR, Campbell MK. The method of minimization for allocation to clinical trials: A review *Controlled Clinical Trials* 2002, 23: 662–74.
85. Atkinson AC. Optimum biased-coin designs for sequential treatment allocation with covariate information (with discussion). *Statistics in Medicine* 1999, 18: 1741–55.
86. Atkinson AC. The comparison of designs for sequential clinical trials with covariate information. *Journal of the Royal Statistical Society Series A* 2002, 165: 349–73.
87. Hagino A, Hamada C, Yoshimura I, Ohashi Y, Sakamoto J, Nakazato H. Statistical comparison of random allocation methods in cancer clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 2004, 25: 572–84.
88. Senn S, Anisimov VV, Fedorov VV. Comparisons of minimization and Atkinson’s algorithm. *Statistics in Medicine* 2010, 29: 721–30.
89. Therneau TM. How many stratification factors are “too many” to use in a randomization plan? *Controlled Clinical Trials* 1993, 14(2): 98– 108.
90. Toorawa R, Adena M, Donovan M, Jones S, Conlon J. Use of simulation to compare the performance of minimization with stratified blocked randomization. *Pharmaceutical Statistics* 2009, 8: 264–78.

91. Tu D, Shalay K, Pater J. Adjustment of treatment effect for covariates in clinical trials: statistical and regulatory issues. *Drug Information Journal* 2000, 34: 511–23.
92. Weir CJ, Lees KR. Comparison of stratification and adaptive methods for treatment allocation in an acute stroke clinical trial. *Statistics in Medicine* 2003, 22: 705–26.
93. Barbachano Y, Coad DS. Inference following designs which adjust for imbalances in prognostic factors. *Clinical Trials* 2013, 10: 540–51.
94. Barbachano Y, Coad DS, Robinson DR. Predictability of designs which adjust for imbalances in prognostic factors. *Journal of Statistical Planning and Inference* 2008, 138: 756–67.
95. Shao J, Yu X. Validity of tests under covariate–adaptive biased coin randomization and generalized linear models. *Biometrics* 2013, 69: 960–9.
96. Shao J, Yu X, Zhong B. A theory of testing hypotheses under covariate–adaptive randomization. *Biometrika* 2010, 97: 347–60.
97. Pond GR. Trends in the application of dynamic allocation methods in multi-arm cancer clinical trials. *Clinical Trials* 2010, 7(3): 227– 34.
98. Taves DR. The use of minimization in clinical trials. *Contemporary Clinical Trials* 2010, 31: 180–4.
99. Hu Y, Hu F. Asymptotic properties of covariate–adaptive randomization. *The Annals of Statistics* 2012, 40: 1794–1815.
100. Lebowitsch J, Ge Y, Young B, Hu F. Generalized multidimensional dynamic allocation method. *Statistics in Medicine* 2012, 31: 3537– 44.
101. Baldi Antognini A, Zagoraiou M. The covariate–adaptive biased coin design for balancing clinical trials in the presence of prognostic factors. *Biometrika* 2011, 93(3): 519 – 35.
102. Nordle O, Brantmark B. A self-adjusting randomization plan for allocation of patients into two treatment groups. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1997, 22(6): 825 – 30.
103. Heritier S, Gebski V, Pillai A. Dynamic balancing randomization in controlled clinical trials. *Statistics in Medicine* 2005, 24: 3729 – 41.
104. Signorini DF, Leung O, Simes RJ, Beller E, Gebski VJ. Dynamic balanced randomization for clinical trials. *Statistics in Medicine* 1993, 12: 2343 – 50.
105. Borm GF, Hoogendorn EH, Heijer M, Zielhuis GA. Sequential balancing: a simple method for treatment allocation in clinical trials. *Contemporary Clinical Trials* 2005, 26: 637-45.

106. Lin Y, Su Z. Balancing continuous and categorical baseline covariates in sequential clinical trials using the area between empirical cumulative distribution functions. *Statistics in Medicine* 2012, 31: 1961 – 71.
107. Atkinson AC. Optimal biased coin designs for sequential clinical trials with prognostic factors. *Biometrika* 1982, 69: 61 – 7.
108. Burman CF. On Sequential Treatment Allocations in Clinical Trials. PhD Dissertation. *Department of Mathematics* 1996, 22: 16-23
109. Atkinson AC. The distribution of loss in two-treatment biased – coin designs. *Biostatistics* 2003, 4: 179 – 93.
110. Atkinson AC. Bias and loss: the two sides of a biased coin. *Statistics in Medicine* 2012, 31: 3494 – 3503.
111. Atkinson AC. Selecting a biased-coin design. *Statistical Science* 2014, 29: 144–63.
112. Hu F, Hu Y, Ma Z, Rosenberger WF. Adaptive randomization for balancing over covariates. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics* 2014, 6(4): 288–303.
113. Endo A, Nagatani F, Hamada C, Yoshimura I. Minimization method for balancing continuous prognostic variables between treatment and control groups using Kullback–Leibler divergence. *Contemporary Clinical Trials* 2006, 27: 420–31.
114. Su Z. Balancing multiple baseline characteristics in randomized clinical trials. *Contemporary Clinical* 2011, 32: 547 – 50.
115. Ma Z, Hu F. Balancing continuous covariates based on kernel densities. *Controlled Clinical Trials* 2013, 34: 262 – 69.
116. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) Points to Consider on Adjustment for Baseline Covariates. European Medicines Agency, no: CPMP/EWP/2863/99, 22 May 2003.
117. Byuse M. Centralized treatment allocation in comparative clinical trials. *Applied Clinical Trials* 2000, 9(6): 32 – 7.
118. Byuse M, McEntegart D. Achieving balance in clinical trials: An unbalanced view from EU regulators. *Applied Clinical Trials* 2004, 13(5): 36 – 40.
119. Day S, Groun JM, Lewis J. Achieving balance in clinical trials. *Applied Clinical Trials* 2005, 13: 41 – 3.
120. Roes KCB. Regulatory perspectives: dynamical location as a balancing act. *Pharmaceutical Statistics* 2004, 3: 187 – 191.

121. Brown S, Thorpe H, Hawkins K, Brown J. Minimization – reducing predictability for multi-centre trials whilst retaining balance within centre. *Statistics in Medicine* 2005, 24: 3715 – 27.
122. McPherson GC, Campbell MK, Elbourne DR. Investigating the relationship between predictability and imbalance in minimization: a simulation study. *Trials* 2013, 14: 86.
123. Birkett NJ. Adaptive allocation in randomized controlled trials. *Controlled Clinical Trials* 1985, 6(2): 146 – 55.
124. Forsythe AB. Validity and power of tests when group have been balanced for prognostic factors. *Computational Statistics and Data Analysis* 1987, 5: 193 – 200.
125. Kahan BC, Morris TP. Improper analysis of trials randomised using stratified blocks or minimisation. *Statistics in Medicine* 2012, 31: 328 – 40.
126. Kalish LA, Begg CB. The impact of treatment allocation procedures on nominal significance level and bias. *Controlled Clinical Trials* 1987, 8: 121 – 35.
127. Rovers MM, Straatman H, Zielhuis GA. Comparison of balanced and random allocation in clinical trials: a simulation study. *European Journal of Epidemiology* 2000, 16: 1123 – 29.
128. Ma W, Hu F, Zhang LX. Testing hypotheses of covariate – adaptive randomized clinical trials. *Journal of American Statistical Association*, to appear 2015, 22: 1081 – 83.
129. Hasegawa T, Tango T. Permutation test following covariate – adaptive randomization in randomized controlled trials. *Journal of Bio – pharmaceutical Statistics* 2009, 19(1): 106 – 19.
130. Simon R, Simon N. Using randomization test stop reserve type I error with response – adaptive and covariate – adaptive randomization. *Statistics and Probability Letters* 2011, 81: 767 – 72.
131. Cai HW, Xia JL, Gao DH, Cao XM. Implementation and experience of a web – based allocation system with Pocock and Simon’s minimization methods. *Contemporary Clinical Trials* 2010, 31: 510 – 3.
132. Cai HW, Xia JL, Xu D, Gao DH, Yan Y. A generic minimization random allocation and blinding system on web. *Journal of Biomedical Informatics* 2006, 39: 706 – 19.
133. Xiao L, Huang Q, Yank V, Ma J. An easily accessed web – based minimization random allocation system for clinical trials. *Journal of Medical Internet Research* 2013, 15(7): 139.

134. Xiao L, Yank V, Ma J. Algorithm for balancing both continuous and categorical covariates in randomized controlled trials. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2012, 108: 1185 – 90.
135. Guideline on Adjustment For Baseline Covariates, European Medicines Agency, number EMA/295050/2013, 26 April 2013.
136. Zelen M. Play the winner rule and the controlled clinical trial. *Journal of the American Statistical Association* 1969, 64: 131 – 46.
137. Simon R. Adaptive treatment as signment methods and clinical trials. *Biometrics* 1977, 33(4): 743 – 9.
138. Wei LJ, Durham S. The randomized play-the-winner rule in medical trials. *Journal of the American Statistical Association* 1978, 73: 840 – 3.
139. Rosenberger WF. Randomized play-the-winner clinical trials: review and recommendations. *Controlled Clinical Trials* 1999, 20: 328 – 42.
140. Bartlett RH, Rolloff DW, Cornell RG, Andrews AF, Dillon PW, Zwischenberger JB. Extra corporeal circulation in neonatal respiratory failure: a prospective randomized trial. *Pediatrics* 1985, 76: 479 – 87.
141. Tamura RN, Faries DE, Andersen JS, Heiligenstein JH. A case study of an adaptive clinical trial in the treatment of out-patients with depressive disorder. *Journal of the American Statistical Association* 1994, 89: 768 – 76.
142. Rosenberger WF. Randomized urn models and sequential design (with discussion). *Sequential Analysis* 2002, 21(1&2): 1 – 28.
143. Ivanova A. A play – the winner type urn design with reduced variability. *Metrika* 2003, 58: 1 – 13.
144. Zhang LX, Hu F, Cheung SH. Asymptotic theorems of sequential estimation – adjusted urn models. *Annals of Applied Probability* 2006, 16: 340 – 69.
145. Sun R, Cheung SH, Zhang LX. A generalized drop-the-loser rule for multi-treatment clinical trials. *Journal of Statistical Planning and Inference* 2007, 137: 2011 – 23.
146. Zhang LX, Chan WS, Cheung SH, Hu F. A generalized drop-the-loser urn for clinical trials with delayed responses. *Statistica Sinica* 2007, 17: 387 – 409.
147. Yuan Y, Chai GX. Optimal adaptive generalized Pólya urn design for multi-arm clinical trials. *Journal of Multivariate Analysis* 2008, 99: 1–24.
148. Flournoy N, May C, Secchi P. Asymptotically optimal response-adaptive designs for allocating the best treatment: an overview. *International Statistical Review* 2012, 80(2): 293–305.

149. Zhang LX, Hu F, Cheung SH, Chan WS. Immigrate urn models – the theoretical properties and applications. *The Annals of Statistics* 2011, 39(1): 643 – 71.
150. Hu F, Rosenberger WF. Optimality, variability, power: evaluating response – adaptive randomization procedures for treatment comparisons. *Journal of the American Statistical Association* 2003, 98: 671 – 78.
151. Sverdlov O, Rosenberger WF. On recent advances in optimal allocation designs in clinical trials. *Journal of Statistical Theory and Practice* 2013, 7: 753 – 73.
152. Baldi Antognini A, Giovagnoli A. Compound optimal allocation for individual and collective ethics in binary clinical trials. *Biometrika* 2010, 97(4): 935 – 46.
153. Baldi Antognini A, Giovagnoli A, Zagoraiou M. Some recent developments in the design of adaptive clinical trials. *Statistica* 2012, 72(4): 375 – 93.
154. Azriel D, Mandel M, Rinott Y. Optimal allocation to maximize power of two-sample tests for binary response. *Biometrika* 2012, 99: 101 – 13.
155. Azriel D, Feigin PD. Adaptive designs to maximize power in clinical trials with multiple treatments. *Sequential Analysis* 2014, 33(1): 60 – 86.
156. Hu F, Zhang LX. Asymptotic properties of doubly adaptive biased coin designs for multi-treatment clinical trials. *The Annals of Statistics* 2004, 32: 268 – 301.
157. Eisele JR. The doubly adaptive biased coin design for sequential clinical trials. *Journal of Statistical Planning and Inference* 1994, 38: 249 – 61.
158. Hu F, Rosenberger WF, Zhang LX. Asymptotically best response – adaptive randomization procedures. *Journal of Statistical Planning and Inference* 2006, 136: 1911 – 22.
159. Hu F, Zhang LX, He X. Efficient randomized-adaptive designs. *The Annals of Statistics* 2009, 37: 2543–60.
160. Geraldes M, Melfi V, Page C, Zhang H. The doubly adaptive weight edifferences design. *Journal of Statistical Planning and Inference* 2006, 136: 1923 – 39.
161. Ivanova A, Hoberman S. High order response-adaptive urn designs for clinical trials with highly successful treatments. *Applied Statistics, to appear* 2015, 143:175 – 189.
162. Rosenberger WF, Stallard N, Ivanova A, Harper CN, Ricks ML. Optimal adaptive designs for binary response trials. *Biometrics* 2001, 57: 909 – 13.
163. Yi Y, Wang X. Response-adaptive designs with a variance-penalized criterion. *Biometrical Journal* 2009, 51: 763 – 73.

164. Yi Y, Yuan Y. An optimal allocation for response–adaptive designs. *Journal of Applied Statistics* 2013, 40(9): 1996 – 2008.
165. Zhang L, Biswas A. Optimal failure–success response–adaptive designs for binary responses. *Drug Information Journal* 2007, 41: 709 – 18.
166. Biswas A, Bhattacharya R. An optimal response–adaptive design with dual constraints. *Statistics & Probability Letters* 2010, 80: 177 – 85.
167. Biswas A, Bhattacharya R, Zhang L. Optimal response– adaptive designs for continuous responses in phase III trials. *Biometrical Journal* 2007, 49(6): 928–40.
168. Biswas A, Mandal S. Optimal adaptive designs in phase III clinical trials for continuous responses with covariates. *mODa 7—Advances in Model- Oriented Design and Analysis* 2004, 2: 51-8
169. Gwise T, Hu J, Hu F. Optimal biased coin designs for two-arm clinical trials. *Statistics and Its Interface* 2008, 1: 365 – 8.
170. Zhang L, Rosenberger WF. Response adaptive randomization for clinical trials with continuous out comes. *Biometrics* 2006, 62(2): 562 – 9.
171. Sverdlov O, Ryznik Y, Wong WK. Doubly adaptive biased coin designs for balancing competing objectives in time-to-event trials. *Statistics and Its Interface* 2012, 5: 401 – 13.
172. Zhang L, Rosenberger WF. Response–adaptive randomization for survival trials: the parametric approach. *Applied Statistics* 2007, 56(2): 153–165.
173. Tymofeyev Y, Rosenberger WF, Hu F. Implementing optimal allocation in sequential binary response experiments. *Journal of the American Statistical Association* 2007, 102: 224–34.
174. Biswas A, Mandal S, Bhattacharya R. Multi-treatment optimal response–adaptive designs for phase III clinical trials. *Journal of the Korean Statistical Society* 2011, 40: 33–44.
175. Gwise T, Zhou J, Hu F. An optimal response adaptive biased coin design with kheterosced astictreatments. *Journal of Statistical Planning and Inference* 2011, 141: 235–42.
176. Jeon Y, Hu F. Optimal adaptive designs for binary response trials with three treatments. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 2010, 2(3): 310 – 8.
177. Sverdlov O, Ryznik Y, Wong WK. Efficient and ethical response – adaptive randomization designs formulti-armclinical trials with Weibull time-to-event out comes. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2014, 24(4): 732 – 54.

178. Sverdlov O, Tymofyeyev Y, Wong WK. Optimal response- adaptive randomized designs for multi-armed survival trials. *Statistics in Medicine* 2011, 30: 2890 – 2910.
179. Zhu H, Hu F. Implementing optimal allocation for sequential continuous responses with multiple treatments. *Journal of Statistical Planning and Inference* 2009, 139: 2420 – 30.
180. Flournoy N, Haines LM, Rosenberger WF. A graphical comparison of response – adaptive randomization procedures. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 2013, 5: 126 – 141.
181. Wong WK, Zhu W. Optimum treatment allocation rules under a variance heterogeneity model. *Statistics in Medicine* 2008, 27: 4581 – 95.
182. Rosenberger WF, Vidyashankar A, Agarwal D. Covariate – adjusted response – adaptive designs for binary response. *Journal of Bio-pharmaceutical Statistics* 2001, 11(4): 227 – 36.
183. Thompson WR. On the like lihood that one unknown probability exceeds another in the view of thee vidence of the two samples. *Biometrika* 1933, 25: 275 – 94.
184. Thall PF, Wathen JK. Practical Bayesian adaptive randomization in clinical trials. *European Journal of Cancer* 2007, 43: 860 – 7.
185. Thall PF, Inoue LYT, Martin TG. Adaptive decision making in a lymphocyte infusion trial. *Biometrics* 2002, 58: 560–8.
186. Trippa L, Lee EQ, Wen PY, Batchelor TT, Cloughesy T, Parmigiani G, Alexander BM. Bayesian adaptive randomized trial design for patients with recurrent glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology* 2012, 30(26): 3258–63.
187. Wason JMS, Trippa L. A comparison of Bayesian adaptive randomization and multi-stage designs for multi-arm clinical trials. *Statistics in Medicine* 2014, 33: 2206–21.
188. Yin G, Chen N, Lee JJ. Phase II trial design with Bayesian adaptive randomization and predictive probability. *Applied Statistics* 2012, 61(2): 219–35.
189. Krams M, Lees KR, Hacke W, Grieve AP, Orgogozo JM, Ford GA. adaptive dose – response study of UK. *Acute Stroke Therapy by Inhibition of Neutrophils (ASTIN)* 2003, 34: 543 – 8.
190. Korn EL, Freidlin B. Outcome-adaptive randomization: is it useful? *Journal of Clinical Oncology* 2011, 29(6): 771 – 6.
191. Sverdlov O, Rosenberger WF. Randomization in clinical trials: can we eliminate bias? *Clinical Investigation* 2013, 3(1): 37–47.

192. Berry DA. Adaptive clinical trials: the promise and the caution. *Journal of Clinical Oncology* 2011, 29(6), 606 – 9.
193. Berger VW. Letter to the Editor: A note on response – adaptive randomization. *Contemporary Clinical Trials* 2015, 40: 240.
194. Berry DA. Adaptive clinical trials in oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2012, 9: 199 – 207.
195. Chambaz A, van der Laan MJ. Inference in targeted group- sequential covariate-adjusted randomized clinical trials. *Scandinavian Journal of Statistics* 2014, 41(1): 104–40.
196. Kim ES, Herbst RS, Wistuba II, Lee JJ, Blumenschein GR, Jr Tsao A, Stewart DJ, Hicks ME, Erasmus JR, Gupta S, Alden CM, Liu S, Tang X, Khuri FR, Tran HT, Johnson BE, Heymach JV, Mao L, Fosella F, Kies MS, Papadimitrakopoulou V, Davis SE, Lippman SM, Hong WK. The BATTLE trial: personalizing therapy for lung cancer. *Cancer Discovery* 2011, 13:44 – 53.
197. Barker AD, Sigman CC, Kelloff GJ, Hylton NM, Berry DA, Esserman LJ. I-SPY 2: an adaptive breast cancer trial design in the setting of neo adjuvant chemo therapy. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2009, 86(1): 97–100.
198. Gallo P, Chuang SC, Dragalin V, Gaydos B, Krams M, Pinheiro J. Adaptive design in clinical drug development - an executive summary of the PhRMA Working Group (with discussions). *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2006, 16 (3): 275 – 83.
199. Maca J, Bhattacharya S, Dragalin V, Gallo P, Krams M. Adaptive seamless phase II/III designs – background, operational aspects, and examples. *Drug Information Journal* 2006, 40: 463 – 74.
200. Chang M. Bayesian adaptive design with biomarkers. *Presented at IBC's Second Annual Conference on Implementing Adaptive Designs for Drug Development* 2005, 12: 40-7
201. Chang M. A Simple n-stage adaptive desing, *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2005, 13: 779 – 89.
202. Chang M, Chow SC. A hybrid Bayesian adaptive design for dose responsetrials. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2005, 15: 667 – 91.
203. Stewart W, Ruberg SJ. Detecting dose response with contrasts. *Statistics in Medicine* 2000, 19: 913-21.
204. Chang M, Chow SC. Power and sample size for dose response studies. *In Dose Finding in Drug Development* 2006, 22: 879-91.

205. Chang M, Chow SC. An innovative approach in clinical development -utilization of adaptive design methods in clinical trials. *In Dose Finding in Drug Development* 2006, 28: 568-81.
206. Chang M, Chow SC, Pong A. Adaptive design – issues, opportunities, and recommendations. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2006, 16: 299 – 309.
207. Gould AL. Interim analyses for monitoring clinical trials that do not maternally affect the type I error rate. *Statistics in Medicine* 1992, 11: 55-66.
208. Zucker DM, Wittes JT, Schahenberger O, Brittain E. Internal pilot studies II: comparison of various procedures. *Statistics in Medicine* 1999, 19: 901 – 11.
209. Proschan MA, Hunsberger SA. Designed extension of studies based on conditional power. *Biometrics* 1995, 51: 1315-24.
210. Bauer P, Kieser M. Combining different phases in development of medical treatments within a single trial. *Statistics in Medicine* 1999, 18: 1833 – 48.
211. Brannath W, Koenig F, Bauer P. Improve repeated confidence bounds in trials with a maximal goal. *Biometrical Journal* 2003, 45: 311 – 24.
212. Cohen A, Sackrowitz HB. Exact test that recovers inter block information in balanced in complete block design. *Journal of American Statistical Association* 1989, 84: 556 – 9.
213. Lehmann EL. *The Theory of Point Estimation*, 1st ed. New York, Wiley, 1983: 28-69
214. Sampson AR, Sill MW. Drop-the-loser design: normal case (with discussions). *Biometrical Journal* 2005, 47: 257-81.
215. Maca J, Bhattacharya S, Dragalin V, Gallo P, Krams M. Adaptive seamless phase II/III designs - background, operational aspects, and examples. *Drug Information Journal* 2006, 40: 463 – 74.

EKLER

EK 1. Özgeçmiş

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Serkan KAÇAR

Doğum Tarihi: 1983

Öğrenim Durumu: Yüksek Lisans

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	İstatistik	Hacettepe Üniversitesi	2002 – 2007
Yüksek Lisans	Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı	İnönü Üniversitesi	2017 - 2021

Yüksek Lisans Tez Başlığı ve Tez Danışman(lar)ı:

Klinik Araştırmalarda Kullanılan Uyarlanabilir (Adaptif) Tasarımlar ve Uygulamaları,
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU

Görevler:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Klinik Araştırma Lideri	ComacMedical Ltd. Bulgaristan İstanbul Merkez Şubesi	2018 – Devam Ediyor

EK 2. Etik Kurul Almama Gerekçesi

Evrak Tarih ve Sayısı: 25/04/2019-31975



T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü



25/04/2019

Sayı : 72316164-302.14.04
Konu : Serkan KAÇAR tez önerisi /Etik
kurul

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Anabilim Dahımız yüksek lisans öğrencisi Serkan KAÇAR'ın "Klinik Araştırmalarda Kullanılan Uyarlanabilir Tasarımlar ve Uygulamaları" başlıklı tez çalışmasındaki uygulamalar tez önerisinde de belirtildiği üzere simülasyon ile yapılacaktır. Bu nedenle etik kurul izni gerekmemektedir.

Gereğini arz ederim.

e-imzalıdır

Prof.Dr. Saim YOLOĞLU
Anabilim Dalı Başkanı

Inönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 44280 Merkez Kampüsü,
Battalgazi/Malatya
Telefon No: 4223410048 Faks No: 4223410048
E-Posta: sbe@inonu.edu.tr İnternet Adresi:
<https://www.inonu.edu.tr/cms/saglikbilimleri>

Bilgi İçin: Ahmet Kadir ARSLAN

Unvan: Öğretim Elemanı
Telefon No: 4223410660/1314

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.\nEvrak doğrulaması {VALURL} adresinden yapılabilir.