



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ &
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Νέες στατιστικές μεθοδολογίες για τη σχεδίαση κλινικών δοκιμών

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Βίκτωρ Ε. Μακάριος

Επιβλέπων: Διονύσιος-Δημήτριος Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Απρίλιος 2013



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ &
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Νέες στατιστικές μεθοδολογίες για τη σχεδίαση κλινικών δοκιμών

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Βίκτωρ Ε. Μακάριος

Επιβλέπων: Διονύσιος-Δημήτριος Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 2013.

.....
Δ. Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Κ. Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

.....
Γ. Ματσόπουλος
Επ. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Απρίλιος 2013

.....
Βίκτωρ Ε. Μακάριος

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π

Copyright © Βίκτωρ Ε. Μακάριος, 2013

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Περίληψη

Οι κλινικές δοκιμές αποτελούν ένα σημαντικό βήμα στην ανακάλυψη νέων θεραπειών για την καταπολέμηση ασθενειών, όπως ο καρκίνος, οι καρδιαγγειακές παθήσεις ή ο διαβήτης. Ταυτόχρονα, συνεισφέρουν στην εύρεση νέων μεθόδων για την πρόληψη και την έγκαιρη διάγνωση παθολογικών καταστάσεων που απειλούν τον γενικό πληθυσμό.

Για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών απαιτείται εξορισμού η εθελοντική συμμετοχή ασθενών, οι οποίοι πληρούν αυστηρές προϋποθέσεις. Είναι λογικό όμως οι ερευνητές να μην γνωρίζουν εκ των προτέρων τα αποτελέσματα των δοκιμών, και το γεγονός αυτό αφενός αποτρέπει ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών να ενταχθούν σε μια κλινική μελέτη, αφετέρου εκθέτει τους συμμετέχοντες σε πιθανές παρενέργειες άγνωστης μορφής και έκτασης. Επιπλέον, το υψηλό κόστος διεξαγωγής των κλινικών δοκιμών και ο μεγάλος χρόνος που απαιτείται για την ολοκλήρωσή τους, αποτελούν τροχοπέδη για την έγκαιρη διάθεση νέων υποσχόμενων θεραπειών σε ασθενείς που τις έχουν ανάγκη.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία περιγράφεται ο τρόπος με τον οποίο μπορεί να δοθεί μια απάντηση σε αυτά τα κρίσιμα ζητήματα, μέσω της βελτίωσης του σχεδιασμού κλινικών δοκιμών και της εφαρμογής νέων στατιστικών μεθόδων για την ανάλυση των δεδομένων. Αρχικά, γίνεται μια εισαγωγή στις κλινικές δοκιμές, τις αρχές που τις διέπουν και τους τρόπους διεξαγωγής τους. Στη συνέχεια, παρουσιάζονται στατιστικές τεχνικές που βρίσκουν ευρεία εφαρμογή στον τομέα της φαρμακευτικής ανάπτυξης. Ακολούθως, περιγράφονται μέθοδοι προσαρμοστικού σχεδιασμού κλινικών δοκιμών, οι οποίες αποτελούν ένα ευέλικτο και σημαντικό εργαλείο για την κλινική έρευνα. Τέλος, παρουσιάζονται συγκεκριμένες εφαρμογές, μέσα από τις οποίες αναδεικνύεται η αποτελεσματικότητα των προτεινόμενων μεθόδων.

Μακάριος Βίκτωρ
Αθήνα, Απρίλιος 2013

Λέξεις Κλειδιά

Κλινικές δοκιμές φάσης I-IV, Μπεϋσιανή στατιστική, Πρωτόκολλο, Πληθυσμός ασθενών, Κλιμάκωση δόσης, Διαδικασίες τυχαιοποίησης, Μέγεθος δείγματος, Προσομοίωση, Εξατομικευμένη ιατρική

Abstract

Clinical trials are an important step in discovering new treatments for diseases like cancer, cardiovascular diseases or diabetes. At the same time, they contribute in finding new ways of preventing and diagnosing on time, dangerous situations which threaten the health of general population.

Contacting clinical trials, demands by definition the voluntary participation of patients with strict eligibility criteria. However, researchers don't know what the results of clinical trials will be and this fact prevents a significant percentage of patients from entering a clinical study but also exposes the participants in possible side effects of unknown type and intensity. Moreover, the cost and the time it takes for conducting clinical trials, pose obstacles in distributing new and promising treatments to patients in need.

This diploma thesis describes a way in which these critical issues can be addressed, by improving the design of clinical trials and applying new statistical methodologies for analyzing data. In the first chapter, clinical trials, principles and methods are introduced. Chapter 2 presents statistical techniques which are widely applied in pharmaceutical development. Chapter 3 describes adaptive design methods in clinical trials, a flexible and important tool in clinical research. Finally in chapter 4, some different case studies are presented, which illustrate the efficiency of the proposed methods.

Makarios Viktor
Athens, April 2013

Keywords

Phase I-IV Clinical trials, Bayesian statistics, Protocol, Patient population, Dose escalation, Randomization procedures, Sample size, Simulation, Personalized medicine

Ευχαριστίες

Καταρχάς, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κύριο Δ. Κουτσούρη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε με την ανάθεση αυτής της διπλωματικής εργασίας, και την κατανόησή του ως προς τις ιδιαίτερες συνθήκες υπό τις οποίες αυτή πραγματοποιήθηκε.

Στη συνέχεια, οφείλω να ευχαριστήσω τους συναδέλφους μου στον τομέα ανάπτυξης και λειτουργίας δικτύου της διεύθυνσης περιφέρειας Αττικής του Δ.Ε.Δ.Δ.Η.Ε., οι οποίοι από την πλευρά τους και με τον τρόπο τους, μου συμπαραστάθηκαν όσο μπορούσαν σε αυτήν την προσπάθεια. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον παιδικό μου φίλο Στέφανο Μπόνια, Ηλεκτρολόγο Μηχανικό του ΕΜΠ, για την πολύτιμη βοήθειά του.

Φυσικά, δεν θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω τους γονείς μου. Θέλω να πιστεύω ότι η χαρά τους για την επίτευξη αυτού του στόχου, είναι μια μικρή ανταπόδοση για την αμέριστη υποστήριξή τους.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένειά μου, τη σύζυγό μου Δάφνη και τις κόρες μου Ανδριάννα και Βιβιάνα, που αποτελούν την πηγή έμπνευσης και δύναμής μου. Το παρόν σύγγραμμα εκφράζει την επιτυχή κατάληξη μιας μακροχρόνιας προσπάθειας, την οποία και τους αφιερώνω.

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή στις κλινικές δοκιμές	14
1.1 Γενικά στοιχεία	14
1.2 Δοκιμές φάσης I-IV. Στόχοι και μεθοδολογία	15
1.2.1 Δοκιμές φάσης I	15
1.2.2 Δοκιμές Φάσης II	16
1.2.3 Δοκιμές Φάσης III	17
1.2.4 Δοκιμές Φάσης IV	18
1.3 Αρχές ανάπτυξης κλινικών δοκιμών	19
1.3.1 Στόχοι.....	19
1.3.2 Ποιότητα.....	20
1.3.3 Το ανθρώπινο στοιχείο	20
1.3.4 Η πολυσχιδής φύση των κλινικών δοκιμών	23
1.3.5 Ο ρόλος της στατιστικής επιστήμης	24
1.3.6 Η απήχηση των κλινικών δοκιμών	25
2. Στατιστικά εργαλεία για τον σχεδιασμό και την ανάλυση κλινικών δοκιμών.....	27
2.1 Μπεϋσιανή στατιστική.....	27
2.1.1 Εισαγωγή	27
2.1.2 Το θεώρημα του Bayes.....	27
2.1.3 Θεμελίωση.....	30
2.1.4 Πεδίο Εφαρμογής.....	31
2.1.5 Πραγματικό παράδειγμα.....	32
2.1.6 Επίλογος	35
2.2 Η Μέθοδος Monte Carlo	37
2.2.1 Ιστορικά στοιχεία	37
2.2.2 Περιγραφή της μεθόδου	37
2.2.3 Χαρακτηριστικά.....	39
2.2.4 Markov Chain Monte Carlo	41
2.3 Ανάλυση ROC.....	43
2.3.1 Παράδειγμα.....	43
3. Μέθοδοι προσαρμοστικού σχεδιασμού κλινικών δοκιμών.....	45
3.1 Εισαγωγή	45
3.1.1 Προσαρμογές του πρωτοκόλλου	45

3.1.2 Τύποι προσαρμοστικού σχεδιασμού - Πρακτικά ζητήματα	47
3.2 Τροποποιήσεις πρωτοκόλλου και μεταβολή πληθυσμού	50
3.2.1 Εισαγωγή	50
3.2.2 Ο πραγματικός πληθυσμός ασθενών.....	50
3.2.3 Εκτίμηση παραμέτρων	51
3.2.4 Συμπεράσματα	53
3.3 Προσαρμοστική τυχαιοποίηση	53
3.3.1 Εισαγωγή	53
3.3.2 Συμβατική τυχαιοποίηση	54
3.3.3 Προσαρμοστική τυχαιοποίηση βάσει θεραπείας.....	55
3.3.4 Προσαρμοστική τυχαιοποίηση βάσει παραμέτρων του πληθυσμού.....	57
3.3.5 Προσαρμοστική τυχαιοποίηση βάσει απόκρισης.....	58
3.3.6 Ζητήματα προσαρμοστικής τυχαιοποίησης.....	59
3.4 Προσαρμογή υποθέσεων	60
3.4.1 Εισαγωγή	60
3.4.2 Τροποποιήσεις υποθέσεων.....	61
3.4.3 Μετατροπή υπόθεσης ανωτερότητας σε υπόθεση μη κατωτερότητας.....	63
3.5 Προσαρμογές χορηγούμενης δόσης	64
3.5.1 Εισαγωγή	64
3.5.2 Μεθοδολογίες κλιμάκωσης δόσης	64
3.5.3 Η μέθοδος CRM στις μελέτες φάσης I στην ογκολογία	66
3.5.4 Υβριδικό προσαρμοστικό σχέδιο κλιμάκωσης δόσης.....	67
3.5.5 Προσομοίωση.....	70
3.5.6 Επίλογος	72
3.6 Προσαρμοστική σχεδίαση με διαδοχικές αναλύσεις	73
3.6.1 Εισαγωγή	73
3.6.2 Βασικές έννοιες	74
3.6.3 Επιτροπή παρακολούθησης δεδομένων.....	75
3.6.4 Πρακτικά ζητήματα	77
3.7 Προσαρμογή του μεγέθους του δείγματος	78
3.7.1 Εισαγωγή	78
3.7.2 Επανεκτίμηση δείγματος με διατήρηση τύφλωσης	78
3.7.3 Επανεκτίμηση δείγματος με αποκάλυψη δεδομένων.....	79
3.7.4 Γενίκευση της μεθόδου ανεξάρτητων τιμών p-value	80

3.7.5 Η μέθοδος της αντίστροφης κανονικής κατανομής.....	81
3.7.6 Συμπεράσματα	82
3.8 Προσαρμοστική σχεδίαση ενοποιημένων φάσεων II/III.....	83
3.8.1 Εισαγωγή	83
3.8.2 Αποδοτικότητα σχεδιασμού ενοποίησης φάσεων	83
3.8.3 Σύγκριση σχεδίων ενοποίησης φάσεων	84
3.8.4 Πρακτικά ζητήματα	86
3.9 Εναλλαγή θεραπείας	87
3.9.1 Εισαγωγή	87
3.9.2 Το μοντέλο Latent Event Times	87
3.9.3 Το μοντέλο αναλογικού κινδύνου.....	88
3.9.4 Το μικτό εκθετικό μοντέλο	90
3.9.5 Έλεγχος υπόθεσης και ανάλυση ισχύος.....	92
3.10 Μπεϋσιανές μέθοδοι	93
3.10.1 Εισαγωγή	93
3.10.2 Βέλτιστος προσαρμοστικός σχεδιασμός.....	94
3.10.3 Συμπεράσματα	97
3.11 Προσομοίωση κλινικών δοκιμών	98
3.11.1 Εισαγωγή	98
3.11.2 Θεμελιώδης δομή	99
3.11.3 Προσομοίωση σε πρώιμες φάσεις ανάπτυξης	100
3.11.4 Προσομοίωση σε προχωρημένες φάσεις ανάπτυξης.....	101
4. Εφαρμογές προσαρμοστικών μεθόδων σχεδιασμού κλινικών δοκιμών	103
4.1 Νέα Προσαρμοστική Μέθοδος δοκιμών φάσης I στην Ογκολογία	103
4.1.1 Εισαγωγή	103
4.1.2 Δοκιμές φάσης I στην ογκολογία – Τι ισχύει.....	103
4.1.3 Εφαρμογή της νέας μεθόδου σε πραγματικά δεδομένα.....	104
4.1.4 Μελέτη προσομοίωσης.....	106
4.1.5 Συζήτηση	108
4.2 Η χρήση Μπεϋσιανής στατιστικής και ανάλυσης ROC στις δοκιμές νέων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, για την πρόβλεψη της εικονικής απόκρισης.	109
4.2.1 Εισαγωγή	109
4.2.2 Προσέγγιση του προβλήματος.....	110
4.2.3 Η Μέθοδος	112

4.2.4 Αποτελέσματα	113
4.2.5 Ανάλυση ROC	117
4.2.6 Επίλογος	119
4.3 Εξατομικευμένη Ιατρική και κλινικές δοκιμές	119
4.3.1 Εισαγωγή	119
4.3.2 Πεδίο εφαρμογής	120
4.3.3 Η προτεινόμενη προσέγγιση	121
4.3.4 Q-learning	122
4.3.5 Μελέτες προσομοίωσης.....	125
Βιβλιογραφία	129

Πίνακες

Πίνακας 2.1: Απόδοση διαγνωστικού ελέγχου ανίχνευσης καρκίνου

Πίνακας 2.2: Τα αποτελέσματα του πειράματος του Buffon

Πίνακας 2.3: Αποτελέσματα διαγνωστικού ελέγχου για τον υποθυρεοειδισμό

Πίνακας 2.4: Ποσοστά ορθής και εσφαλμένης αναγνώρισης του υποθυρεοειδισμού

Πίνακας 3.1: Ποσοστά απόκρισης για την προσομοίωση κλινικής δοκιμής με υβριδικό σχεδιασμό κλιμάκωσης δόσης

Πίνακας 3.2: Αποτελέσματα προσομοίωσης κλινικής δοκιμής με υβριδικό σχεδιασμό κλιμάκωσης δόσης

Πίνακας 3.3: Συγκριτικός πίνακας σχεδιασμών ενοποίησης φάσεων

Πίνακας 3.4: Αποτελέσματα προσομοίωσης κλινικής δοκιμής με εναλλαγή θεραπείας σύμφωνα με το μοντέλο του Cox

Πίνακας 3.5: Αποτελέσματα προσομοίωσης κλινικής δοκιμής με εναλλαγή θεραπείας σύμφωνα με το μικτό εκθετικό μοντέλο

Πίνακας 3.6: Εκτίμηση μέσω προσομοίωσης του χρόνου επιβίωσης σε κλινική δοκιμή με εναλλαγή θεραπείας

Πίνακας 3.7: Αρχικά δεδομένα για τη σύγκριση προσαρμοστικών σχεδιασμών

Πίνακας 3.8: Λειτουργικά χαρακτηριστικά σχεδιασμού κλασικής προσέγγισης

Πίνακας 3.9: Λειτουργικά χαρακτηριστικά σχεδιασμού O'Brien-Fleming

Πίνακας 3.10: Λειτουργικά χαρακτηριστικά σχεδιασμού Pocock

Πίνακας 3.11: Συγκριτικά αποτελέσματα μεθόδων κλασικού και προσαρμοστικού σχεδιασμού

Πίνακας 3.12: Αποτελέσματα προσομοίωσης κλινικής δοκιμής πρώιμης φάσης

Πίνακας 3.13: Αποτελέσματα προσομοίωσης κλινικής δοκιμής προχωρημένης φάσης

Πίνακας 4.14: Αποτελέσματα κλινικής δοκιμής Taxol

Πίνακας 4.2: Αποτελέσματα προσομοίωσης κλινικής δοκιμής κλιμάκωσης δόσης σύμφωνα με το μοντέλο πολυβάθμιας τοξικότητας

Πίνακας 4.3: Συγκριτικά αποτελέσματα του λογιστικού και του διαμήκους-διαχρονικού μοντέλου στην ανίχνευση του φαινομένου εικονικής απόκρισης

Σχήματα

Σχήμα 2.1: Η διάταξη του πειράματος του Buffon

Σχήμα 2.2: Προσέγγιση της επιθυμητής κατανομής με τον αλγόριθμο MCMC

Σχήμα 2.3: Καμπύλη ROC του διαγνωστικού ελέγχου για τον υποθυρεοειδισμό

Σχήμα 3.1: Γράφημα σχέσης τυπικής απόκλισης πρόβλεψης και μεγέθους δείγματος

Σχήμα 3.2: Η αντίστροφη κανονική κατανομή

Σχήμα 3.3: Θεμελιώδης δομή προσομοίωσης κλινικών δοκιμών

Σχήμα 4.1: Δεδομένα κλινικής δοκιμής κλιμάκωσης δόσης για το Taxol

Σχήμα 4.2: Γράφημα σχέσης MTD και ηλικίας

Σχήμα 4.3: Γράφημα σχέσης πιθανότητας εικονικής απόκρισης και ποσοστιαίας μεταβολής HAMD, με τη χρήση λογιστικού μοντέλου

Σχήμα 4.4: Γράφημα της επίδοσης HAMD σε 12 ασθενείς και η αντίστοιχη πρόβλεψη, με τη χρήση διαμήκους-διαχρονικού μοντέλου

Σχήμα 4.5: Γραφήματα σχέσης πρόβλεψης και πραγματικής επίδοσης HAMD, με τη χρήση διαμήκους-διαχρονικού μοντέλου

Σχήμα 4.6: Αποτελέσματα ανάλυσης με τη χρήση λογιστικού μοντέλου

Σχήμα 4.7: Αποτελέσματα ανάλυσης με τη χρήση διαμήκους-διαχρονικού μοντέλου

Σχήμα 4.8: Η καμπύλη ROC για την ανάλυση της απόδοσης του κριτηρίου HAMD-17 στην πρόβλεψη της εικονικής απόκρισης

Σχήμα 4.9: Αποτελέσματα προσομοίωσης κλινικής δοκιμής για τον NSCLC με εφαρμογή ενισχυτικής μάθησης

Σχήμα 4.10: Αποτελέσματα προσομοίωσης κλινικής δοκιμής για την CF με εφαρμογή ενισχυτικής μάθησης

1. Εισαγωγή στις κλινικές δοκιμές

1.1 Γενικά στοιχεία

Ο απώτερος στόχος της ανάπτυξης ενός φαρμάκου είναι η δημιουργία ενός νέου, ασφαλούς και αποτελεσματικού όπλου, για την καταπολέμηση μιας ασθένειας. Οι κλινικές δοκιμές συνιστούν σημαντικό κομμάτι αυτής της διαδικασίας, στο οποίο συμμετέχουν εθελοντικά ασθενείς που πληρούν συγκεκριμένες προϋποθέσεις.

Το κόστος της διεξαγωγής κλινικών δοκιμών έχει δύο όψεις: το ανθρώπινο στοιχείο και τους υλικούς πόρους που απαιτούνται. Το πρώτο αφορά στον ασθενή και στο αντίκτυπο που έχει σε αυτόν η διαδικασία. Η κατάσταση ενός ασθενή που συμμετέχει σε μια κλινική δοκιμή είναι αρκετά σοβαρή, ώστε αυτός να εναποθέσει τις ελπίδες του σε μια πειραματική θεραπεία, για την οποία δεν υπάρχουν πλήρη στοιχεία, και εξαιτίας της οποίας υπόκειται συχνά σε ανεπιθύμητες παρενέργειες. Οι χιλιάδες ασθενείς που συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές για ένα και μόνο φάρμακο, βασίζονται στις ικανότητες και την ακεραιότητα των κλινικών ιατρών και επιστημόνων.

Από την άλλη πλευρά, τα οικονομικά μεγέθη του κλάδου ανάπτυξης νέων φαρμάκων είναι εντυπωσιακά. Ενδεικτικά, αναφέρουμε ότι το κόστος που απαιτείται για να φτάσει επιτυχώς ένα νέο φάρμακο στην αγορά είναι της τάξεως κάποιων εκατοντάδων εκατομμυρίων δολαρίων. Επίσης, το χρονικό διάστημα από την έναρξη κλινικών δοκιμών μέχρι το στάδιο της τελικής έγκρισης για ένα φάρμακο, εκτιμάται κατά μέσο όρο στα 6 χρόνια. Αν σε όλα αυτά προσθέσουμε τον περιορισμένο αριθμό των κλινικών κέντρων που έχουν τη δυνατότητα να διεξάγουν κλινικές δοκιμές, αλλά και τον περιορισμένο αριθμό ασθενών που συγκεντρώνουν τα κριτήρια συμμετοχής σε αυτές, γίνεται κατανοητό ότι υπάρχουν οι εξής 2 επιλογές:

- Η σωστή προεπιλογή από τους κλινικούς ερευνητές των υποψήφιων φαρμάκων που θα φτάσουν στο στάδιο της κλινικής δοκιμής.
- Η ανάπτυξη και εφαρμογή νέων μεθόδων σχεδιασμού και διεξαγωγής κλινικών δοκιμών, που θα συμβάλουν στην εξοικονόμηση υλικών και ανθρώπινων πόρων.

Η ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου ξεκινά, εστιάζοντας στους μηχανισμούς μιας συγκεκριμένης ασθένειας. Πραγματοποιούνται εργαστηριακές μελέτες και διαμορφώνεται ένας αντιπροσωπευτικός πληθυσμός ασθενών, στον οποίο θα πραγματοποιηθούν κλινικές δοκιμές. Με τις δοκιμές, αρχικά γίνεται εκτίμηση της ασφάλειας του φαρμάκου και του επιπέδου τοξικότητας για τον ανθρώπινο οργανισμό. Επίσης, καθορίζεται η δοσολογία και η φαρμακοκινητική του (Pharmacokinetics – PK). Ακολούθως, αναζητούνται στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Εάν αυτά βρεθούν, απαιτείται η επιβεβαίωσή τους μέσω νέων, μεγαλύτερων δοκιμών. Τέλος, μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, διεξάγονται συνήθως μελέτες που παρακολουθούν την απόδοση του νέου προϊόντος. Οι διαδοχικές αυτές κλινικές δοκιμές, κατηγοριοποιούνται σε φάσεις, από I έως IV.

1.2 Δοκιμές φάσης I-IV. Στόχοι και μεθοδολογία

1.2.1 Δοκιμές φάσης I

Σκοπός: Στις δοκιμές φάσης I έρχεται για πρώτη φορά ο ασθενής σε επαφή με το νέο φάρμακο. Ο πρωταρχικός στόχος είναι η εκτίμηση της ασφάλειας του φαρμάκου και ο καθορισμός της μέγιστης επιτρεπτής δόσης για περαιτέρω μελέτη. Επίσης, γίνεται εκτίμηση της φαρμακοκινητικής και της φαρμακοδυναμικής (Pharmacodynamics - PD). Ο πρώτος όρος αναφέρεται στη συμπεριφορά του φαρμάκου στον οργανισμό, που καθορίζεται από την απορρόφηση, την κατανομή και την αποβολή-μεταβολισμό του. Ο δεύτερος όρος αφορά στη σχέση μεταξύ της έκθεσης στο φάρμακο και της επίδρασής του. Αναζητούνται δηλαδή οι μεταβολές διαδικασιών του οργανισμού, μετά τη χορήγηση δόσεων του φαρμάκου.

Μέθοδος: Οι δοκιμές φάσης I τυπικά πραγματοποιούνται σε υγιείς εθελοντές. Αυξανόμενες δόσεις του φαρμάκου χορηγούνται διαδοχικά σε μικρές ομάδες ασθενών. Κάθε ομάδα εξετάζεται, και μόνο αν δεν ανιχνευτούν σημάδια αυξημένης τοξικότητας γίνεται χρήση μεγαλύτερης δόσης. Σε κάθε επίπεδο δόσης λαμβάνονται δείγματα αίματος και άλλων βιολογικών υγρών για φαρμακοκινητικές μελέτες.

Στις μελέτες στο πεδίο της ογκολογίας η μέθοδος διαφοροποιείται. Το χαμηλότερο επίπεδο δόσης βασίζεται σε δοκιμές που γίνονται σε πειραματόζωα. Για παράδειγμα, λαμβάνεται το 10% της δόσης που αποδεικνύεται θανατηφόρα σε ποσοστό 10% σε ποντίκια (LD₁₀). Επίσης, το βήμα αύξησης της δόσης πολλές φορές στηρίζεται στη σειρά Fibonacci (1,2,3,5,8,13,...), έτσι ώστε η αύξηση να ελαττώνεται σε κάθε επόμενο στάδιο, με στόχο τον περιορισμό έκθεσης των ασθενών σε μεγάλες τοξικότητες. Άλλες μέθοδοι καθορισμού της δόσης ορίζουν έναν ασθενή ανά επίπεδο ή συνεχώς μεταβαλλόμενη αύξηση δόσης βάσει της παρατηρούμενης τοξικότητας. Κοινός στόχος όλων είναι να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα των δοκιμών φάσης I και να μειωθεί ο αριθμός των ασθενών που λαμβάνουν δόσεις φαρμάκου είτε υπερβολικά μικρές είτε επικίνδυνα μεγάλες. Τελικά, η συνιστώμενη δόση καθορίζεται λίγο κάτω από το σημείο όπου το επίπεδο της τοξικότητας αρχίζει να γίνεται επικίνδυνο.

Αποτελέσματα: Στο τέλος των δοκιμών φάσης I, θα πρέπει να έχουν γίνει κατανοητά τα επίπεδα τοξικότητας ενός νέου φαρμάκου. Παρόλα αυτά, τυχόν παρενέργειες που σχετίζονται με εκτεταμένη έκθεση στην ουσία δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστούν, παρά μόνο με τη διεξαγωγή νέων μελετών. Σε συνδυασμό με τις εκτιμήσεις της φαρμακοκινητικής και της φαρμακοδυναμικής, οι ερευνητές θα πρέπει να είναι σε θέση να αξιολογήσουν αν θα πρέπει να συνεχιστούν οι δοκιμές και σε ποια επίπεδα δόσης. Επίσης, υπάρχει η περίπτωση να διαφανεί μια αρχική δραστηριότητα του φαρμάκου ενάντια στην ασθένεια, παρόλα αυτά η εκτίμηση θετικών αποτελεσμάτων είναι ο πρωταρχικός στόχος των μελετών φάσης II.

1.2.2 Δοκιμές Φάσης II

Σκοπός: Οι δοκιμές φάσης II διεξάγονται για να γίνει μια αρχική εκτίμηση της δραστηριότητας της νέας ουσίας έναντι της ασθένειας. Επιπλέον, συγκεντρώνονται περισσότερες πληροφορίες για πιθανές παρενέργειες και γίνονται πρόσθετες μελέτες φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής.

Μέθοδος: Σε αντίθεση με τις δοκιμές φάσης I, κατά τις οποίες χορηγούνται πολλές και διαφορετικές δόσεις του φαρμάκου, στη φάση II εφαρμόζεται δοσολογία ενός επιπέδου ή σε κάποιες περιπτώσεις περισσότερων επιπέδων με μικρή διαφοροποίηση. Επίσης, συμμετέχουν περισσότεροι ασθενείς και η παράμετρος που εξετάζεται, εξαρτάται από το φάρμακο και το πεδίο μελέτης. Για παράδειγμα, στις δοκιμές για την καρδιακή ανεπάρκεια, εξετάζονται φυσιολογικές παράμετροι, όπως η διαμόρφωση της κοιλίας, σε συνδυασμό με μετρήσεις της αντοχής και των ορίων κόπωσης. Σε μελέτες νέων εμβολίων, εκτιμάται η ασφάλεια και η ανοσοαπόκριση, ενώ στην ογκολογία λαμβάνεται ως μέτρο απόκρισης το ποσοστό συρρίκνωσης των όγκων. Πριν τη διεξαγωγή της μελέτης, οι ερευνητές καθορίζουν το ελάχιστο επίπεδο δραστηριότητας του φαρμάκου, που εφόσον ανιχνευθεί θα αποτελέσει στοιχείο ικανό να οδηγήσει σε δοκιμές φάσης III.

Στις μελέτες φάσης II, η αξιολόγηση της δραστηριότητας ενός φαρμάκου μπορεί να γίνει συγκριτικά με άλλες δοκιμές που έχουν προηγηθεί ή τη συνολική υπάρχουσα κλινική εμπειρία. Εναλλακτικά, πραγματοποιούνται μελέτες με διαδικασίες τυχαιοποίησης, όπου δηλαδή, οι συμμετέχοντες ασθενείς κατανέμονται με τυχαίο τρόπο σε ομάδες, στη μία εκ των οποίων χορηγείται το υπό δοκιμή φάρμακο. Στις άλλες ομάδες, που διαμορφώνουν το μέτρο σύγκρισης, χορηγείται είτε placebo, είτε εφαρμόζεται μια τυπική ή μια άλλη πειραματική θεραπεία, είτε χρησιμοποιείται διαφορετική δοσολογία. Ο συγκεκριμένος σχεδιασμός, εφαρμόζεται ως επί το πλείστον σε κλινικές δοκιμές φάσης III, όπως θα δούμε στη συνέχεια. Επιλέγεται όμως από τις φαρμακευτικές εταιρίες και σε δοκιμές φάσης II, κυρίως στον τομέα της ογκολογίας, αλλά και για ασθένειες όπως ο διαβήτης (εταιρία Sphering), η μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (εταιρία Sucampo) κλπ.

Μία πιο πρόσφατη μέθοδος δοκιμών διαφοροποιείται από τις προηγούμενες στο ότι, αρχικά, και για μία προκαθορισμένη χρονική περίοδο, όλοι οι ασθενείς λαμβάνουν το πειραματικό φάρμακο. Στη συνέχεια, με τυχαία διαδικασία, γίνεται η επιλογή αυτών που θα συνεχίσουν τη θεραπεία και αυτών που θα σταματήσουν ή θα πάρουν placebo. Με τον τρόπο αυτό, αποκλείονται πρόωρα οι ασθενείς που δεν συμμορφώνονται με τη διαδικασία ή παρουσιάζουν μηδενική απόκριση, αυξάνοντας έτσι τις πιθανότητες επιτυχίας στη συνέχεια της μελέτης. Το κόστος αυτής της μεθόδου είναι ότι απαιτείται μεγαλύτερος αριθμός ασθενών, καθώς κάποιοι αποσύρονται στο πρώτο στάδιο.

Αποτελέσματα: Στο τέλος μιας μελέτης φάσης II, ο ερευνητής θα πρέπει να έχει μια αρχική εικόνα της επίδρασης του νέου φαρμάκου στην ασθένεια, καθώς και μια πληρέστερη κατανόηση του προφίλ τοξικότητας της ουσίας. Μάλιστα, σε περιπτώσεις που η νέα θεραπεία στοχεύει σε καταστάσεις δυνητικά επικίνδυνες για την ίδια τη ζωή, γίνονται αποδεκτά και μεγαλύτερα επίπεδα τοξικότητας του φαρμάκου.

Στο ενδεχόμενο μη εμφανούς κλινικής επίδρασης του φαρμάκου κατά τις δοκιμές φάσης II, γίνεται συνεκτίμηση και της φαρμακοκινητικής, ώστε να καθοριστεί η περαιτέρω πορεία της μελέτης.

Σε αυτό το σημείο θα εισάγουμε δύο στατιστικές έννοιες, που χρησιμοποιούνται συχνά στις κλινικές δοκιμές. Η πρώτη είναι η ισχύς, που ισοδυναμεί με την πιθανότητα που έχει μια μελέτη να ανακαλύψει την αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου, όταν αυτό είναι όντως αποτελεσματικό. Η αποτελεσματικότητα όμως δεν είναι ένα βαθμωτό μέγεθος, κάτι που σημαίνει ότι και η ισχύς μπορεί να πάρει διάφορες τιμές, ανάλογα με το εύρος της κλινικής διαφοράς, το οποίο θέλουμε να ανιχνεύσουμε. Για παράδειγμα, μια κλινική δοκιμή για ένα φάρμακο μείωσης λιπιδίων μπορεί να έχει ισχύ 0,90 στον εντοπισμό μιας διαφοράς 10mg/dL σε σχέση με ένα ψευδοφάρμακο, αλλά η ισχύς της να περιορίζεται στο 0,70 εάν η διαφορά που πρέπει να ανιχνευθεί είναι 5mg/dL. Όταν δηλαδή ένα νέο πειραματικό φάρμακο είναι αποτελεσματικότερο από μια τυπική θεραπεία αλλά όχι σε μεγάλο βαθμό, τότε η ανίχνευση αυτής της διαφοράς καθίσταται δυσκολότερη με αποτέλεσμα να μειώνεται η ισχύς της αντίστοιχης κλινικής δοκιμής. Είναι λοιπόν λογικό η ισχύς μιας δοκιμής να ενισχύεται όταν συμμετέχουν σε αυτήν περισσότεροι ασθενείς και όταν περισσότερα προκαθορισμένα κλινικά γεγονότα επιβεβαιώνονται κατά τη διεξαγωγή της.

Η ισχύς στατιστικά, ορίζεται ως $Power = 1 - \beta$, όπου το β είναι η πιθανότητα μιας μελέτης να αποφανθεί για ένα φάρμακο ότι είναι μη αποτελεσματικό, ενώ στην πραγματικότητα είναι αποτελεσματικό. Για αυτό το λόγο, ο όρος β ονομάζεται σφάλμα τύπου β . Η δεύτερη έννοια στην οποία θα αναφερθούμε είναι ένας συναφής όρος, το σφάλμα τύπου α , που αναπαριστά το αντίστροφο σφάλμα. Μία μελέτη δηλαδή, να καταλήξει στο συμπέρασμα ότι ένα φάρμακο είναι αποτελεσματικό, ενώ στην πραγματικότητα δεν είναι.

Γενικά, οι δοκιμές φάσης I και II πραγματοποιούνται με μικρούς αριθμούς ασθενών, με αποτέλεσμα να αυξάνονται τα ποσοστά σφαλμάτων. Σε κάθε περίπτωση, η στατιστική μπορεί να μας πληροφορήσει σχετικά με το πόσο περιορισμένη είναι η γνώση μας για ένα θέμα. Οι μελέτες φάσης III και IV που ακολουθούν, βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στην προσεκτική θεώρηση των σφαλμάτων τύπου α και β .

1.2.3 Δοκιμές Φάσης III

Σκοπός: Μία τυπική μελέτη φάσης III είναι σχεδιασμένη έτσι ώστε να καταδείξει τη χρήσιμη κλινική δραστηριότητα ενός νέου φαρμάκου έναντι μιας συγκεκριμένης ασθένειας. Η διαδικασία της τυχαίας κατανομής ασθενών σε διαφορετικές ομάδες θεραπείας, είναι απαραίτητη για την αποφυγή προκατειλημμένης ερμηνείας των αποτελεσμάτων.

Μέθοδος: Ο σχεδιασμός των μελετών φάσης III είναι ιδιαίτερα κρίσιμος, διότι σε αυτό το στάδιο οι ερευνητές καλούνται να επιβεβαιώσουν μια συγκεκριμένη υπόθεση για το υποψήφιο φάρμακο και να το καταστήσουν χρήσιμο στην κλινική πρακτική. Αυτό σημαίνει ότι πρέπει να επιλεγθεί ο κατάλληλος πληθυσμός ασθενών, και τα αναμενόμενα αποτελέσματα να έχουν κάποια κλινική σημασία και να μπορούν να αξιολογηθούν στατιστικά. Τα κριτήρια συμμετοχής ασθενών στη μελέτη θα πρέπει να είναι τέτοια, ώστε

να υπάρχουν αντιπροσωπευτικά δείγματα όλων των μορφών της ασθένειας, αλλά ταυτόχρονα να διατηρείται η ομοιογένεια του εξεταζόμενου πληθυσμού και να επιτυγχάνεται η επιθυμητή στατιστική ισχύς. Η δυσκολία που εμπεριέχει αυτό καταδεικνύεται με ένα απλό παράδειγμα, μιας μελέτης όπου συμμετέχουν ασθενείς, οι οποίοι βρίσκονται σε πρώιμο αλλά και προχωρημένο στάδιο μιας νόσου. Σε μια τέτοια περίπτωση, μπορεί να είναι δύσκολο να ερμηνευθούν σωστά τα αποτελέσματα. Επίσης, αν μια μελέτη προκύψει θετική, σε ποια κατηγορία ασθενών είναι καλύτερο να εφαρμοστεί; Αντιθέτως, εάν είναι αρνητική, μήπως θα ήταν θετική αν εφαρμοζόταν σε συγκεκριμένο τμήμα του πληθυσμού των ασθενών;

Ένα στοιχείο που δεν μπορεί να αγνοηθεί κατά τη μελέτη είναι οι ήδη υπάρχουσες θεραπείες. Στην περίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας για παράδειγμα, πολλοί από τους συμμετέχοντες ασθενείς λαμβάνουν κάποια τυπική θεραπευτική αγωγή, γεγονός που πρέπει απαραίτητα να ληφθεί υπόψη. Σε διαφορετική περίπτωση, τα αποτελέσματα της μελέτης μπορεί να μην έχουν πραγματικό νόημα, ενώ ακόμα χειρότερα, αν τερματιστεί η τυπική θεραπεία κατά τη διάρκεια της μελέτης, τίθεται σε σοβαρό κίνδυνο η ζωή των συμμετεχόντων.

Η βασική παράμετρος ελέγχου μιας μελέτης φάσης III θα πρέπει να είναι ευρέως αποδεκτή και προκαθορισμένη. Για παράδειγμα, σε πολλές μορφές καρκίνου, δεν μπορεί να θεωρηθεί ως βασική παράμετρος η βελτίωση στα ποσοστά απόκρισης γενικά, αλλά κάτι πιο συγκεκριμένο, όπως η αύξηση του ποσοστού επιβίωσης (Overall Survival) και ο χρόνος επιβίωσης χωρίς την ασθένεια (Progression Free Survival - PFS). Επίσης, ως δευτερεύουσα παράμετρος μπορεί να ληφθεί η ποιότητα ζωής των ασθενών.

Ένα συνηθισμένο πρόβλημα στις μελέτες φάσης III είναι η ανεπαρκής ισχύς, που οφείλεται είτε σε υπερβολικά αισιόδοξες εκτιμήσεις του κλινικού αποτελέσματος είτε σε περιορισμένους πόρους. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, κάποιες φορές να μη γίνονται αντιληπτές οι μικρές αλλά σημαντικές βελτιώσεις των κρίσιμων κλινικών παραμέτρων.

Αποτελέσματα: Τα κύρια και δευτερεύοντα κλινικά αποτελέσματα μιας μελέτης φάσης III θα πρέπει να αξιολογηθούν και να ερμηνευτούν βάσει σχεδιασμού. Σε περιπτώσεις όπου το βασικό αποτέλεσμα είναι οριακής στατιστικής σημασίας ή το κύριο με το δευτερεύον αποτέλεσμα έρχονται σε αντίθεση, πραγματοποιείται ανάλυση των δεδομένων και εξαγωγή συμπερασμάτων και υποθέσεων, οι οποίες οδηγούν στη διεξαγωγή επιπρόσθετων μελετών.

1.2.4 Δοκιμές Φάσης IV

Σκοπός: Οι μελέτες φάσης IV, που ονομάζονται και φαρμακοεπιδημιολογικές, είναι αυτές που διεξάγονται μετά την έγκριση και κυκλοφορία ενός φαρμάκου στην αγορά. Τέτοιες μελέτες είναι συνήθως ευρείες και ανιχνεύουν ασυνήθιστες παρενέργειες, που μπορεί να μη είχαν καταγραφεί σε προηγούμενες μελέτες, ενώ ταυτόχρονα παρακολουθούν την απόκριση και την ανεκτικότητα του φαρμάκου σε συγκεκριμένο κομμάτι του πληθυσμού ή υπό συγκεκριμένες πρακτικές χρήσης του φαρμάκου.

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή στις κλινικές δοκιμές

Σε αυτό το σημείο, πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ των μελετών φάσης IV, που έχουν σαν στόχο να απαντήσουν ένα συγκεκριμένο ερώτημα σχετικά με το νέο φάρμακο, μετά την κυκλοφορία του, και των μελετών που διεξάγονται για την αύξηση του μεριδίου του φαρμάκου στην αγορά, για την εύρεση νέων μεθόδων χορήγησης του φαρμάκου και συνδυασμών του με άλλες θεραπείες, και για τη χρήση του έναντι άλλων ασθενειών. Στην τελευταία περίπτωση, οι διαδικασίες που απαιτούνται ισοδυναμούν συνήθως με κλινικές δοκιμές φάσης III. Χαρακτηριστικό παράδειγμα το Avastin Roche, το οποίο εγκρίθηκε για πρώτη φορά το 2004, για την αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου, και στη συνέχεια έλαβε συμπληρωματικές εγκρίσεις, για χρήση και σε άλλες μορφές καρκίνου, όπως των πνευμόνων, των νεφρών και του εγκεφάλου.

Μέθοδος: Οι μελέτες φάσης IV μπορούν να διεξαχθούν με πολλούς τρόπους. Κάποιες από τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται είναι οι ακόλουθες:

1. Descriptive
2. Case-Control
3. Cross-Sectional

Αν και παρουσιάζουν διαφορές μεταξύ τους, όλες οι μέθοδοι έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό ότι στηρίζονται στην παρατήρηση και τη συγκέντρωση στοιχείων, ώστε να αποφανθούν για πιθανές ασυνήθιστες παρενέργειες του φαρμάκου και το συσχετισμό του με την ανάπτυξη νέων παθολογικών καταστάσεων στον πληθυσμό που εκτίθεται σε αυτό. Κάποιες φορές, στη φάση IV πραγματοποιούνται και πειραματικές μελέτες με διαδικασίες τυχαιοποίησης, για την επαλήθευση των αποτελεσμάτων προηγούμενων μελετών.

Αποτελέσματα: Οι μελέτες φάσης IV συνήθως είναι απαραίτητες για την καταχώρηση στοιχείων, φακέλων και αρχείων στον Οργανισμό Φαρμάκων της χώρας, στην οποία έχει εγκριθεί να κυκλοφορήσει το νέο φάρμακο. Επίσης, οι συγκεκριμένες μελέτες, λόγω των επιπρόσθετων δεδομένων που συγκεντρώνουν αλλά και της παρατεταμένης παρακολούθησης της πορείας ενός φαρμάκου, μπορεί να αποκαλύψουν σπάνιες αλλά σημαντικές παρενέργειες, που είναι πιθανό να οδηγήσουν ακόμα και σε απόσυρση του φαρμάκου από την αγορά. Ένα αντίστοιχο παράδειγμα αποτελεί το αντιφλεγμονώδες φάρμακο Rofecoxib, το οποίο αποδείχτηκε ότι σχετίζεται με καρδιαγγειακές επιπλοκές.

1.3 Αρχές ανάπτυξης κλινικών δοκιμών

1.3.1 Στόχοι

Οι λεπτομέρειες που υπεισέρχονται στο σχεδιασμό του πρωτοκόλλου μιας κλινικής δοκιμής και οι απαιτήσεις που αφορούν στην αυστηρή τήρηση κανονισμών και διαδικασιών, είναι πραγματικά πάρα πολλές. Ο σχεδιαστής μιας κλινικής έρευνας, για να μην ξεφύγει από τον πρωταρχικό του στόχο, που είναι η βελτίωση μιας υπάρχουσας θεραπείας ή η δημιουργία μιας νέας θεραπευτικής μεθόδου, θα πρέπει να έχει πάντα αυτόν τον στόχο σαν οδηγό. Ο σχεδιασμός δηλαδή και η λήψη αποφάσεων θα πρέπει να γίνονται με γνώμονα το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα για τον ασθενή.

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή στις κλινικές δοκιμές

Οι ασθενείς αναζητούν ανακούφιση από μία δυσάρεστη κατάσταση, είτε λιγότερο είτε περισσότερο σοβαρή, και ο ερευνητής θα πρέπει να το λάβει αυτό υπόψη του κατά το σχεδιασμό μιας δοκιμής και να αναζητήσει μία σχετική παράμετρο πάνω στην οποία θα βασιστεί η κλινική δοκιμή. Οι μελέτες για τη ρινίτιδα για παράδειγμα, είναι λογικό να εστιάσουν στις αναφορές των ασθενών σχετικά με τη ρινική καταρροή και συμφόρηση, ενώ στις μελέτες για τον καρκίνο του παγκρέατος, θα πρέπει να διερευνηθεί η επίδραση της εξεταζόμενης ουσίας στο χρόνο επιβίωσης και την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Η έκβαση μιας δοκιμής θα πρέπει να περιγράφεται με λεπτομέρειες, ώστε να μπορεί εύκολα να αναπαραχθεί, γεγονός που είναι σημαντικό, τόσο για την τελική έγκριση ενός φαρμάκου, όσο και για την κατανόηση των οφελών του σε μελλοντικούς ασθενείς. Επίσης, κάθε κλινική δοκιμή θα πρέπει να αξιολογεί την τοξικότητα που σχετίζεται με τη νέα θεραπεία και να περιγράφει με σαφήνεια πιθανές παρενέργειες αλλά και μεθόδους κατάλληλης προσαρμογής της θεραπείας, ώστε να μετριάζονται οι δυσάρεστες επιπτώσεις των παρενεργειών. Σε περιπτώσεις σοβαρής τοξικότητας, θα πρέπει να υπάρχει ένα σύστημα προειδοποίησης για την ενημέρωση των ασθενών, των ερευνητών, και των φαρμακευτικών εταιριών και οργανισμών που επιβλέπουν τη μελέτη. Τα στοιχεία και οι λεπτομέρειες ενός τέτοιου συστήματος προειδοποίησης και αναφοράς μπορεί να ποικίλουν, αλλά ο στόχος που εξυπηρετεί, δηλαδή η διάθεση και η ανταλλαγή πληροφοριών μεταξύ των αρμόδιων φορέων, είναι ιδιαίτερα σημαντικός.

1.3.2 Ποιότητα

Μετά την προσεκτική διαμόρφωση του πρωτοκόλλου ακολουθεί η διαδικασία εφαρμογής του. Σχεδόν πάντα, κάποιες πτυχές του πρωτοκόλλου μπορούν να ερμηνευτούν με διάφορους τρόπους, με αποτέλεσμα κάποια στιγμή να υπάρξουν λάθη, είτε στη διεξαγωγή της μελέτης είτε στο γραφειοκρατικό της κομμάτι. Η διατήρηση της ποιότητας μιας μελέτης σε υψηλό επίπεδο σημαίνει τη συνεχή προσπάθεια εφαρμογής του γράμματος αλλά και του πνεύματος του πρωτοκόλλου. Πιο συγκεκριμένα, σημαίνει ότι ο υπεύθυνος ερευνητής πρέπει να είναι σε θέση να κρίνει την καταλληλότητα των συμμετεχόντων ασθενών, και να διαπιστώσει πιθανές παραβιάσεις του πρωτοκόλλου. Σημαίνει ότι οι συντονιστές της μελέτης θα πρέπει να επιδιώκουν με αποφασιστικότητα την ολοκληρωμένη αξιολόγηση των ασθενών και τη σχετική τεκμηρίωση. Σε αντίθετη περίπτωση, τα αποτελέσματα της μελέτης θα είναι δύσκολο να ερμηνευτούν και μπορεί να μην είναι αποδεκτά από τους αρμόδιους οργανισμούς και τις αρχές που επιβλέπουν τη διαδικασία.

1.3.3 Το ανθρώπινο στοιχείο

Διαφορές μεταξύ ποντικών και ανθρώπων

Παρά το γεγονός ότι το 99% των γονιδίων ενός ποντικού είναι πανομοιότυπα με αυτά των ανθρώπων, αρκετά σημαντικά στοιχεία διαχωρίζουν τα δύο είδη και καθιστούν τις κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους μια εντελώς ξεχωριστή, αλλά και απαραίτητη διαδικασία, σε σχέση

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή στις κλινικές δοκιμές

με τους εργαστηριακούς ελέγχους που πραγματοποιούνται σε πειραματόζωα. Αναφέρουμε ενδεικτικά τα ακόλουθα:

- Οι βιολογικές διαφορές μεταξύ ανθρώπων και ποντικών μπορούν να οδηγήσουν αντίστοιχα σε σημαντικές διαφορές στον μεταβολισμό του φαρμάκου που επιτυγχάνει κάθε οργανισμός, δηλαδή διαφορές στην φαρμακοκινητική.
- Ανθρώπινα μοσχεύματα που εμφυτεύονται σε ποντικούς και ενδεχομένως παρουσιάζουν θετική απόκριση στη νέα θεραπεία, δεν αποτελούν ασφαλή ένδειξη για τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών φάσης II.
- Η ηθική θεώρηση των πραγμάτων υπαγορεύει την αναγκαιότητα διαφοροποίησης εργαστηριακών (προ-κλινικών) και κλινικών μελετών, τόσο στους στόχους όσο και στη διεξαγωγή τους. Παρότι πάντα επιδιώκεται η ελαχιστοποίηση του πόνου και της δυσφορίας ενός πειραματόζωου, είναι γενικώς αποδεκτό ότι η τοξικότητα μιας νέας ουσίας πρέπει να διερευνηθεί σε όσο το δυνατόν μεγαλύτερο βαθμό, για την προστασία των ανθρώπων που θα εκτεθούν σε αυτήν στη συνέχεια. Αντίθετα, οι δοκιμές σε ανθρώπους διακρίνονται σε στάδια, τα οποία εξελίσσονται με τέτοιο τρόπο ώστε να αποφεύγεται η έκθεση των ασθενών σε υπερβολική τοξικότητα.

Κλινικές δοκιμές και ηθική

Υπάρχουν διάφορες πτυχές της ηθικής που επηρεάζουν την ανάπτυξη νέων φαρμάκων και τις κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους, άλλες περισσότερο και άλλες λιγότερο προφανείς. Είναι για παράδειγμα, καθολικά αποδεκτό, ότι η μη χορήγηση μιας αποτελεσματικής θεραπείας σε έναν ασθενή, εφόσον υπάρχει αυτή η δυνατότητα, με μοναδικό σκοπό την παρατήρηση εξέλιξης της νόσου, είναι ανήθικη τακτική. Υπάρχουν όμως και λιγότερο κατάφωρες περιπτώσεις θεμάτων ηθικής, που επίσης έχουν αντίκτυπο στο σχεδιασμό των κλινικών δοκιμών.

Οι μελέτες φάσης I, από τη φύση τους, θέτουν κάποιους ηθικούς προβληματισμούς, καθώς έχουν σαν στόχο τους, κατά κύριο λόγο, την εκτίμηση της τοξικότητας και της κατάλληλης δόσης ενός νέου φαρμάκου, και όχι τόσο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς του. Αυτό σημαίνει ότι οι συμμετέχοντες εκτίθενται σε μια ουσία που δεν έχει δοκιμαστεί ξανά σε ανθρώπους, με ό,τι κινδύνους αυτό συνεπάγεται, και με το κέρδος από αυτή τη διαδικασία για τους ίδιους, να είναι αβέβαιο. Παρόλα αυτά, οι δοκιμές φάσης I είναι καθολικά αποδεκτές, για διάφορους λόγους, με πρώτο και κυριότερο το γεγονός, ότι από τη στιγμή που γίνονται έρευνες για την καταπολέμηση μιας ασθένειας, η δοκιμή ενός νέου φαρμάκου στον ανθρώπινο πληθυσμό, είναι ένα στάδιο αναγκαίο και αναπόφευκτο. Βέβαια αυτό πρέπει να γίνει προσεκτικά και συστηματικά, για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων, που δυστυχώς δεν είναι δυνατόν να εξαλειφθούν.

Ένα άλλο στοιχείο υπέρ των δοκιμών φάσης I είναι ότι, οι ασθενείς που συμμετέχουν έχουν εξαντλήσει όλες τις πιθανότητες θεραπείας με τις υπάρχουσες μεθόδους, και η ελπίδα, έστω και μικρή, για ένα θετικό αποτέλεσμα, αποτελεί σημαντικό κίνητρο για αυτούς. Σε κάθε περίπτωση όμως, οι μελέτες φάσης I είναι αυτές που κινδυνεύουν περισσότερο να κατηγορηθούν για παραβίαση των ηθικών αρχών και εκμετάλλευση της απελπισίας ενός ευάλωτου πληθυσμού ασθενών.

Μία άλλη ηθική πρόκληση που έχουν να αντιμετωπίσουν οι μελέτες φάσης I ανακύπτει κατά τον καθορισμό της δοσολογίας ενός νέου φαρμάκου. Στην ογκολογία για παράδειγμα, έχει παρατηρηθεί ότι τα οφέλη από τη χορήγηση κυτταροτοξικών φαρμάκων είναι μεγαλύτερα όταν οι δόσεις είναι κοντά στο μέγιστο ανεκτό όριο σε σχέση με τις παρενέργειες. Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν μικρότερες δόσεις στα πρώτα στάδια της μελέτης είναι λιγότερο πιθανό να ωφεληθούν, αλλά ταυτόχρονα εκτίθενται και σε χαμηλότερα επίπεδα τοξικότητας. Γίνεται αντιληπτό λοιπόν ότι οι δοκιμές φάσης I ισορροπούν ανάμεσα στην ελαχιστοποίηση των κινδύνων από ένα νέο φάρμακο και στη μεγιστοποίηση του αριθμού των ασθενών που θα επωφεληθούν από αυτό. Κατά συνέπεια, εναπόκειται στους ερευνητές να υπολογίσουν προσεκτικά τα βήματα αύξησης της δοσολογίας στον σχεδιασμό του πρωτοκόλλου, και να εκτιμήσουν τη σοβαρότητα των παρενεργειών καθώς εξελίσσεται η δοκιμή.

Οι μελέτες φάσης II επίσης θέτουν ηθικές προκλήσεις, παρόλο που είναι περισσότερο πιθανό να αποφέρουν οφέλη στους ασθενείς σε σχέση με τη φάση I. Μια δύσκολη απόφαση για παράδειγμα, αφορά στο αν θα πρέπει να σταματήσει η δοκιμή μετά από μια ενδιάμεση ανάλυση των δεδομένων και ανάλογα με τα αποτελέσματα που θα προκύψουν. Αποφάσεις τέτοιου είδους συνήθως αποτελούν αρμοδιότητα μιας επιτροπής παρακολούθησης και ασφάλειας δεδομένων που συστήνεται για αυτόν ακριβώς το λόγο, όπως θα δούμε στη συνέχεια.

Ας θεωρήσουμε μία κλινική δοκιμή που πραγματοποιείται για μια ορμονοθεραπεία (letrozole), η οποία εφαρμόζεται μετά από χειρουργική επέμβαση για καρκίνο του μαστού. Εάν η δοκιμή διακοπεί, όταν οι ασθενείς εμφανίσουν στην ενδιάμεση ανάλυση, μικρότερα ποσοστά υποτροπής της νόσου, τίθεται το λογικό ερώτημα, αν η μελέτη – άρα και η εφαρμογή της θεραπείας - θα έπρεπε να συνεχιστεί μέχρι να υπάρξουν πληρέστερα δεδομένα ή να παρατηρηθεί διαφορά στο ποσοστό επιβίωσης. Παρόλο που η αποφυγή επανεμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι ιδιαίτερα σημαντική, το κόστος υιοθέτησης μιας τέτοιας θεραπείας πρέπει να σταθμιστεί σε σχέση με τον κίνδυνο να χαρακτηριστεί η μελέτη ελλιπής ή να χαθεί η ευκαιρία ανακάλυψης μιας άλλης δυνητικά καλύτερης θεραπείας.

Γενικά, σε μια κοινωνία, τα οφέλη από μια θεραπεία εξετάζονται σε σχέση με το κόστος που απαιτείται για την εφαρμογή της και το αντίκτυπο που έχει αυτή σε διάφορους άλλους κοινωνικούς και ηθικούς τομείς. Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι η ηθική στις κλινικές δοκιμές δεν είναι απλά μια θεωρητική έννοια αλλά ένα αναπόσπαστο κομμάτι τους.

Ποιότητα ζωής

Μια άλλη πτυχή της έρευνας που διαχωρίζει τη φάση της κλινικής δοκιμής από τα στάδια που έχουν προηγηθεί, είναι η ανθρώπινη αντίληψη των διάφορων παθολογικών καταστάσεων. Η δυσφορία που επιδεικνύει ένας ασθενής είναι υποκειμενική, μπορεί να εκτείνεται σε μια ευρεία κλίμακα και οφείλεται στα δυσάρεστα συμπτώματα της νόσου (πόνος, δύσπνοια ή κάτι άλλο). Αυτή ακριβώς η δυσφορία, αν και λιγότερο συγκεκριμένη έννοια σε σχέση π.χ. με το ποσοστό επιβίωσης, και κατά συνέπεια δυσκολότερο να αξιολογηθεί, μπορεί να έχει μεγάλη σημασία για τους ασθενείς και τους ερευνητές. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα για παράδειγμα, η αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου κρίνεται

από τα στοιχεία για την ποιότητα ζωής των ασθενών και τον περιορισμό των συμπτωμάτων. Μάλιστα, οι ερευνητές θα πρέπει να χρησιμοποιούν εγκεκριμένες κλίμακες μετρήσεων, ώστε τα αποτελέσματα να είναι όσο το δυνατόν λιγότερο αμφισβητήσιμα. Χαρακτηριστικά αναφέρουμε ότι στο πεδίο της ογκολογίας, η κλίμακα ποιότητας ζωής, δεν έχει αναγνωριστεί ακόμα από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α. (FDA) ως κριτήριο αρκετό για την τελική έγκριση ενός φαρμάκου. Αντιθέτως, άλλες απλές και κατανοητές μετρήσεις του πόνου ή σύνθετα κριτήρια με βασικό στοιχείο τον πόνο, έχουν γίνει αποδεκτά ως βάση για την εμπορευματοποίηση κάποιου υποψήφιου φαρμάκου.

1.3.4 Η πολυσχιδής φύση των κλινικών δοκιμών

Η επίπονη εργασία σε πολλούς και διαφορετικούς τομείς και η μεγάλη εμπειρία που απαιτείται για τη διεξαγωγή σύγχρονων κλινικών δοκιμών, αναδεικνύουν την ανάγκη συμμετοχής και συνεισφοράς πολλών κατηγοριών ειδικών και επιστημόνων. Πριν την έναρξη μιας κλινικής δοκιμής, πρέπει να εξασφαλιστεί ότι οι συμμετέχοντες όλων των ειδικοτήτων γνωρίζουν ακριβώς τι πρέπει να κάνουν και ποια είναι τα καθήκοντά τους. Ακολουθεί μια λίστα με τα άτομα και τις ομάδες που τυπικά απαιτούνται για τη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής. Η σειρά έχει να κάνει με το στάδιο της δοκιμής στο οποίο κάθε ειδικός διαδραματίζει ένα ρόλο, και όχι με το πόσο σημαντικός είναι αυτός ο ρόλος.

1. **Προϊστάμενος ερευνητής:** Είναι αυτός που έχει τη συνολική ευθύνη για τη διεξαγωγή της δοκιμής, χωρίς να είναι απαραίτητο να την έχει σχεδιάσει ο ίδιος.
2. **Φορέας / Εταιρία χρηματοδότησης:** Μπορεί να είναι μια εταιρία ιδιωτικών συμφερόντων ή ένας κυβερνητικός ή μη κερδοσκοπικός οργανισμός. Πολλές φορές, παράλληλα με τη χρηματοδότηση συνεισφέρουν και το φάρμακο, ενώ συχνά συμμετέχουν και στη λήψη και καταχώρηση αναφορών για ανεπιθύμητες παρενέργειες.
3. **Στατιστικολόγος:** Οι στατιστικολόγοι συμμετέχουν στο σχεδιασμό της μελέτης και στις ενδιάμεσες και τελικές αναλύσεις των δεδομένων.
4. **Συντονιστής:** Οι συντονιστές έχουν ενεργό ρόλο σε όλους τους τομείς των κλινικών δοκιμών. Στη διαμόρφωση του πρωτοκόλλου και των διαδικασιών, στην υποβολή του πρωτοκόλλου στα διάφορα ελεγκτικά συμβούλια και τους αρμόδιους κυβερνητικούς φορείς, στην εγγραφή των εθελοντών ασθενών, καθώς και στη συλλογή των δεδομένων που προκύπτουν από τις δοκιμές.
5. **Οικονομικός διαχειριστής:** Το άτομο αυτό διαπραγματεύεται τις συμφωνίες μεταξύ του χρηματοδοτικού φορέα και του κέντρου που θα διεξάγει την κλινική δοκιμή, βοηθά στη διαμόρφωση του προϋπολογισμού και διανέμει κατάλληλα το διαθέσιμο κεφάλαιο για τη διεξαγωγή της δοκιμής.
6. **Επιτροπή επιστημόνων:** Το όργανο αυτό εξετάζει την επιστημονική αξία της κλινικής δοκιμής και μπορεί να προτείνει βελτιώσεις στο σχεδιασμό και τις διαδικασίες.
7. **Επιτροπή υγιεινής και ασφάλειας:** Είναι υπεύθυνη για τη διασφάλιση τήρησης των κανόνων ασφαλείας σχετικά με μολυσματικές και επικίνδυνες ουσίες. Σε κάποιες μελέτες παραλείπεται η σύσταση μιας τέτοιας επιτροπής.

8. **Ελεγκτικό συμβούλιο / Επιτροπή ηθικής:** Το όργανο αυτό αξιολογεί, κατά πόσο μία μελέτη πληροί τις προδιαγραφές που αφορούν στο σεβασμό των συμμετεχόντων ασθενών, διέπεται από την αρχή της δικαιοσύνης, αποσκοπεί και λειτουργεί με γνώμονα το όφελος του συνόλου. Σε αντίθετη περίπτωση, απαγορεύει την έναρξη ή τη συνέχιση της μελέτης.
9. **Συμβούλιο επίβλεψης και ασφάλειας δεδομένων:** Το όργανο αυτό σχηματίζεται πριν την έναρξη των δοκιμών, και αρμοδιότητά του είναι η αντικειμενική παρακολούθηση της εξέλιξης της μελέτης και των δεδομένων που συγκεντρώνονται. Έχει σαν στόχο να αποτρέψει την άσκοπη συνέχιση μιας μελέτης, είτε όταν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα της υποψήφιας θεραπείας πριν την ολοκλήρωση των δοκιμών, είτε όταν παρατηρηθούν υψηλά επίπεδα τοξικότητας.
10. **Φαρμακοποιός:** Είναι υπεύθυνος για τον έλεγχο και τη διαχείριση του υπό έρευνα φαρμάκου.
11. **Νοσηλευτικό προσωπικό:** Απαιτείται για εργασίες όπως χορήγηση του φαρμάκου στους ασθενείς, λήψη βιολογικών δειγμάτων για τη διενέργεια αναλύσεων κλπ.
12. **Ειδικός φαρμακοκινητικής:** Συμμετέχει κυρίως στις μελέτες φάσης I και το σχεδιασμό της δοσολογίας του φαρμάκου, με συλλογή και ανάλυση δειγμάτων. Πολλές φορές λαμβάνει μέρος και σε μελέτες επόμενων φάσεων.
13. **Προσωπικό αξιολόγησης αποτελεσμάτων:** Ανάλογα με το είδος των αποτελεσμάτων που πρόκειται να αξιολογηθούν, απαιτούνται ιατροί και επιστήμονες διαφόρων ειδικοτήτων (π.χ. ακτινολόγοι) για την ερμηνεία των δεδομένων της μελέτης. Σε κάποιες περιπτώσεις, για την όσο το δυνατόν αντικειμενική κρίση της μελέτης, χρησιμοποιείται ανεξάρτητο επιστημονικό προσωπικό που αγνοεί την προέλευση των δεδομένων που θα αναλύσει.

1.3.5 Ο ρόλος της στατιστικής επιστήμης

Για τις περισσότερες μελέτες είναι σημαντικό να συμπεριληφθεί εξαρχής στο ανθρώπινο δυναμικό ένας έμπειρος στατιστικολόγος. Η συνεισφορά του είναι απαραίτητη στο να προκύψει ένα χρήσιμο αποτέλεσμα από μία μελέτη, καθώς για να γίνει αυτό, πρέπει να καθοριστεί πριν την έναρξη των δοκιμών, η βασική υπόθεση, το κυρίως ερώτημα που καλείται να απαντήσει η μελέτη, αλλά και το είδος του στατιστικού ελέγχου που θα διενεργηθεί. Αντιθέτως, έχει παρατηρηθεί ότι οι εκ των υστέρων (post-hoc) στατιστικές αναλύσεις μπορούν να οδηγήσουν σε νέες υποθέσεις για μελλοντικές έρευνες, αλλά δεν μπορούν να δώσουν συγκεκριμένες απαντήσεις.

Ένας στατιστικολόγος μπορεί να συνεισφέρει στο σχεδιασμό μιας κλινικής μελέτης και με άλλους τρόπους. Έστω για παράδειγμα μια μελέτη φάσης II σχετικά με την καρδιακή ανεπάρκεια, όπου το ζητούμενο είναι να αξιολογηθεί η διαφορά στη διάρκεια άσκησης και την αντοχή, μεταξύ δύο ομάδων εθελοντών. Ένας στατιστικολόγος, λαμβάνοντας υπόψη την αναμενόμενη ή την ελάχιστη αποδεκτή διαφορά και τα επιθυμητά ποσοστά σφάλματος, μπορεί να προτείνει τον κατάλληλο αριθμό ασθενών που θα πρέπει να

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή στις κλινικές δοκιμές

συμμετέχουν στις δοκιμές, ώστε η μελέτη να μην υστερεί σε στατιστική ισχύ, αλλά ούτε και να εκθέτει περισσότερους ασθενείς από όσους χρειάζονται σε μια πειραματική θεραπεία.

Αντίστοιχα, σε μια μελέτη φάσης III, υπάρχουν αρκετά θέματα που πρέπει να καθοριστούν εξαρχής, με τη βοήθεια πάντα ενός στατιστικολόγου. Κάποια από αυτά είναι:

- Η αναμενόμενη διαφορά στα αποτελέσματα μεταξύ του υπό δοκιμή φαρμάκου και ενός στοιχείου ελέγχου, που θα πρέπει να κυμαίνεται σε ρεαλιστικά επίπεδα.
- Το αν θα γίνει έλεγχος ανωτερότητας ή μη κατωτερότητας της νέας θεραπείας, έναντι άλλων τυπικών θεραπευτικών μεθόδων. Από την επιλογή αυτή εξαρτάται το μέγεθος του δείγματος και η παράμετρος ελέγχου.
- Ο αριθμός των κλινικά σημαντικών γεγονότων που απαιτούνται για να είναι δυνατή η πραγματοποίηση επαρκούς ανάλυσης των δεδομένων.

Όπως είναι φανερό, εκτός από τις ηθικές προκλήσεις που είδαμε σε προηγούμενη παράγραφο, και οι στατιστικές προκλήσεις που συναντά κανείς κατά το σχεδιασμό και τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών, είναι σημαντικές.

1.3.6 Η απήχηση των κλινικών δοκιμών

Κατά το σχεδιασμό μιας κλινικής δοκιμής, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ποιοι είναι οι άμεσα ενδιαφερόμενοι. Πρώτα από όλα, υπάρχει ο ασθενής, για τον οποίο η δοκιμή θα πρέπει να είναι ασφαλής και ελκυστική. Υπάρχει ο κλινικός ερευνητής και το ελεγκτικό συμβούλιο, οι οποίοι πρέπει να κρίνουν αντίστοιχα ότι από τη δοκιμή θα προκύψουν επιστημονικά και ηθικά οφέλη. Υπάρχει η αρμόδια επιτροπή, που θα εγκρίνει αρχικά την έναρξη μιας κλινικής δοκιμής, ενώ μετά την ολοκλήρωσή της και την ανάλυση των αποτελεσμάτων, θα δώσει την τελική έγκριση για τη γενικευμένη χρήση της νέας θεραπείας. Τέλος, είναι η αγορά, η οποία διαμορφώνεται από τους ασθενείς, τους κλινικούς ιατρούς και τον ανταγωνισμό ανάμεσα στις υπάρχουσες θεραπείες, και η οποία, αν και σαν όρος περιλαμβάνει εξ' ορισμού το κέρδος, εξυπηρετεί τον απώτερο στόχο, που είναι η όσο το δυνατόν καλύτερη περίθαλψη των ασθενών.

Τρέχουσες και αναπτυσσόμενες πρακτικές

Οι κλινικές δοκιμές δεν διεξάγονται με όρους απομόνωσης αλλά συνυπάρχουν με τις γνωστές τυπικές θεραπείες. Το γεγονός αυτό έχει αντίκτυπο στις μεθόδους που χρησιμοποιούνται. Έστω για παράδειγμα, μια μελέτη σχετικά με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), που περιλαμβάνει δύο ομάδες ασθενών, την πειραματική ομάδα και την ομάδα ελέγχου. Η χορήγηση στους ασθενείς της πρώτης ομάδας μόνο της πειραματικής θεραπείας θα μπορούσε να κριθεί ανεπαρκής, με αποτέλεσμα την εφαρμογή ενός συνδυασμού πειραματικής και τυπικής θεραπείας (methotrexate). Αντίστοιχα, η καθυστέρηση εφαρμογής κάποιας θεραπείας στους ασθενείς της δεύτερης ομάδας, και η χρήση μόνο ενός placebo, θα έθετε σοβαρά θέματα ηθικής. Είναι προφανές ότι και στις δύο περιπτώσεις, η συγκεκριμένη μελέτη θα αντιμετώπιζε προβλήματα είτε έγκρισης είτε αποτελεσματικότητας.

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή στις κλινικές δοκιμές

Για το λόγο αυτό, πολλές φορές υιοθετείται από τους ερευνητές, ως κλινική πρακτική, ένα πιο ευέλικτο θεραπευτικό σχήμα, όπου ο καθορισμός των ομάδων ασθενών δεν είναι τόσο αυστηρός και η πρακτική που εφαρμόζει κάθε κλινικός γιατρός που συμμετέχει στη μελέτη, είναι αυτή που ο ίδιος κρίνει ως καταλληλότερη. Με τον τρόπο αυτό, από τη μία ενισχύεται η γενικότητα της μελέτης, από την άλλη όμως γίνονται λιγότερο ξεκάθαρα τα στοιχεία και οι θεραπείες που συγκρίνονται μεταξύ τους.

2. Στατιστικά εργαλεία για τον σχεδιασμό και την ανάλυση κλινικών δοκιμών

2.1 Μπεϋσιανή στατιστική

2.1.1 Εισαγωγή

Η επιστήμη της στατιστικής και τα μαθηματικά που την τεκμηριώνουν χρησιμοποιούν δύο βασικά μοντέλα, το συμβατικό (frequentist – “με βάση τη συχνότητα”) και το Μπεϋσιανό (Bayesian – Thomas Bayes, 1702–1761, Βρετανός μαθηματικός και στατιστικολόγος). Το πρώτο ερμηνεύει την έννοια της πιθανότητας ενός γεγονότος ως το όριο της σχετικής συχνότητας εμφάνισής του σε ένα μεγάλο αριθμό δοκιμών. Δηλαδή,

$$P(x) \approx \frac{n_x}{n_t} \quad \text{και} \quad P(x) = \lim_{n_t \rightarrow \infty} \frac{n_x}{n_t}$$

Στο σημείο αυτό όμως, υπάρχει η ένσταση ότι μπορούμε να παρατηρήσουμε μόνο πεπερασμένες ακολουθίες γεγονότων, κι έτσι, μια αναγωγή στο άπειρο συνεπάγεται παραδοχές που δεν μπορούν να τεκμηριωθούν.

Η Μπεϋσιανή ερμηνεία της έννοιας της πιθανότητας πλησιάζει κατά πολύ τη σημασία της λέξης ‘πιθανότητα’ όπως τη χρησιμοποιούμε στον καθημερινό λόγο, δηλαδή μια αφηρημένη έννοια που αντιπροσωπεύει το μέτρο της γνώσης μας για ένα ενδεχόμενο. Για τον υπολογισμό της πιθανότητας μιας υπόθεσης σύμφωνα με το Μπεϋσιανό μοντέλο, καθορίζεται μια αρχική πιθανότητα, η οποία στη συνέχεια επαναπροσδιορίζεται βάσει νέων δεδομένων που θα προκύψουν και αφορούν στην υπόθεση.

Οι Μπεϋσιανές μέθοδοι παρέχουν ένα ολοκληρωμένο μοντέλο για στατιστική συμπερασματολογία και λήψη αποφάσεων υπό συνθήκες αβεβαιότητας. Λόγω του ότι προκύπτουν από ένα σύστημα αξιωμάτων, τα χαρακτηριστικά τους είναι η γενικότητα και η συνεκτικότητα. Περιλαμβάνουν πολλές συμβατικές στατιστικές διαδικασίες ως ειδικές περιπτώσεις, επιλύουν προβλήματα μεγάλης πολυπλοκότητας που δεν μπορούν να αντιμετωπίσουν οι κλασικές στατιστικές μέθοδοι, και επεκτείνουν την εφαρμογή της επιστήμης της στατιστικής σε πολλούς νέους τομείς. Το στατιστικό συμπέρασμα για μια τυχαία μεταβλητή ορίζεται ως αλλαγή του βαθμού αβεβαιότητας σχετικά με την τιμή της, υπό το φως συγκεκριμένων ενδείξεων, και το θεώρημα του Bayes, που είναι η βάση της Μπεϋσιανής στατιστικής, περιγράφει ακριβώς αυτή τη διαδικασία.

2.1.2 Το θεώρημα του Bayes

Η θεμελιώδης ιδέα πίσω από όλη την Μπεϋσιανή στατιστική είναι το θεώρημα του Bayes, το οποίο προκύπτει με εύκολο τρόπο με χρήση της έννοιας της δεσμευμένης πιθανότητας. Η πιθανότητα είναι ένας αριθμός μεταξύ 0 και 1 (συμπεριλαμβανομένων των άκρων), που

Κεφάλαιο 2: Στατιστικά εργαλεία για τον σχεδιασμό και την ανάλυση κλινικών δοκιμών

αναπαριστά το βαθμό της πίστης μας σε ένα γεγονός ή μία πρόβλεψη, γενικά σε ένα ενδεχόμενο. Το 1 σημαίνει βεβαιότητα ότι το ενδεχόμενο είναι αληθές, ενώ το 0 ότι δεν είναι. Η δεσμευμένη πιθανότητα είναι η πιθανότητα που βασίζεται συγκεκριμένα σε μια πληροφορία, η οποία συνδέεται με το ενδεχόμενο που εξετάζουμε. Ο συμβολισμός $P(A|B)$ είναι η δεσμευμένη πιθανότητα του ενδεχομένου A, δεδομένου ότι το B είναι αληθές.

Η πιθανότητα δύο ενδεχόμενα να ισχύουν ταυτόχρονα μπορεί να γραφτεί ως:

$$P(A \text{ και } B)$$

Η ποσότητα αυτή ισοδυναμεί με το γινόμενο των ξεχωριστών πιθανοτήτων, δηλαδή:

$$P(A \text{ και } B) = P(A) P(B)$$

μόνο όταν τα δύο ενδεχόμενα είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους.

Στη γενική περίπτωση, αποδεικνύεται ότι ισχύει:

$$P(A \text{ και } B) = P(A) P(B|A)$$

Επίσης, ισχύει:

$$P(A \text{ και } B) = P(B \text{ και } A)$$

Σε αυτό το σημείο είμαστε σε θέση να διατυπώσουμε το θεώρημα του Bayes, το οποίο περιγράφεται από την παρακάτω σχέση:

$$P(A|B) = \frac{P(A)P(B|A)}{P(B)}$$

Το θεώρημα του Bayes, αν και εκ πρώτης όψεως φαίνεται απλό, αποτελεί ένα πολύ ισχυρό στατιστικό εργαλείο. Για την ερμηνεία του θεωρήματος, ορίζουμε ένα ενδεχόμενο H και ένα σύνολο δεδομένων D. Μπορούμε λοιπόν να πούμε ότι το θεώρημα του Bayes μας παρέχει έναν τρόπο να επαναπροσδιορίσουμε την πιθανότητα του ενδεχομένου H σύμφωνα με τα νέα δεδομένα D. Η σχέση, με τους νέους συμβολισμούς, γράφεται ως εξής:

$$P(H|D) = \frac{P(H)P(D|H)}{P(D)}$$

- Ο όρος $P(H)$ είναι η πιθανότητα της υπόθεσης πριν την εμφάνιση των νέων δεδομένων, η αρχική πιθανότητα.
- Ο όρος $P(H|D)$ είναι αυτό που θέλουμε να υπολογίσουμε, δηλαδή η πιθανότητα της υπόθεσης μετά την αποκάλυψη των δεδομένων, η τελική πιθανότητα.
- Ο όρος $P(D|H)$ είναι η πιθανότητα των δεδομένων εάν θεωρήσουμε την υπόθεση αληθή.
- Τέλος, ο όρος $P(D)$ είναι η πιθανότητα των δεδομένων ανεξαρτήτως οποιασδήποτε υποθέσεως, και ονομάζεται σταθερά κανονικοποίησης.

Ο τρίτος όρος είναι συνήθως ο πιο εύκολος να υπολογιστεί. Η αρχική πιθανότητα και η σταθερά κανονικοποίησης παρουσιάζουν κάποια δυσκολία, ιδιαίτερα σε πολυσύνθετα

Κεφάλαιο 2: Στατιστικά εργαλεία για τον σχεδιασμό και την ανάλυση κλινικών δοκιμών

προβλήματα, λόγω της υποκειμενικής ερμηνείας των πληροφοριών στις οποίες βασιζόμαστε για τον υπολογισμό τους. Αρκετά συχνά, για να απλοποιήσουμε κάπως την κατάσταση, ορίζουμε ένα σετ υποθέσεων, εκ των οποίων μόνο μία μπορεί να είναι αληθής, είναι δηλαδή αλληλοαναιρούμενες, με πιθανότητα 100%.

Παράδειγμα

Ας θεωρήσουμε ότι υπάρχει ένας διαγνωστικός έλεγχος (τεστ) που ανιχνεύει τον καρκίνο. Εάν ένας ασθενής που θα πάρει μέρος στον έλεγχο έχει καρκίνο, τότε αυτός θα ανιχνευθεί με πιθανότητα 100%. Όταν ο ασθενής δεν έχει καρκίνο, τα αποτελέσματα του ελέγχου επιβεβαιώνουν αυτό το γεγονός στο 90% των περιπτώσεων. Αυτό σημαίνει ότι με πιθανότητα 10%, ο έλεγχος θα υποδείξει λανθασμένα ότι ο ασθενής πάσχει από καρκίνο. Τα δεδομένα αυτά συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Κατάσταση ασθενούς	Το τεστ ανιχνεύει τον καρκίνο	Το τεστ δεν ανιχνεύει τον καρκίνο
Ο ασθενής πάσχει από καρκίνο	100%	0%
Ο ασθενής δεν πάσχει από καρκίνο	10%	90%

Πίνακας 2.1: Απόδοση διαγνωστικού ελέγχου ανίχνευσης καρκίνου

Επίσης, η πιθανότητα ενός ανθρώπου από τον γενικό πληθυσμό να πάσχει από καρκίνο είναι 1%. Έστω λοιπόν ότι ο επόμενος ασθενής στον οποίο διενεργείται ο συγκεκριμένος έλεγχος διαγιγνώσκεται με καρκίνο. Στατιστικά, ο ασθενής αυτός πάσχει όντως από καρκίνο;

Με τη συμβατική στατιστική προσέγγιση, η απάντηση είναι θετική, λαμβάνοντας υπόψη ότι:

- Εάν ο ασθενής έχει καρκίνο, υπάρχει 100% πιθανότητα να πάρουμε την παραπάνω διάγνωση.
- Εάν ο ασθενής δεν έχει καρκίνο, υπάρχει μόνο 10% πιθανότητα να πάρουμε την παραπάνω διάγνωση.

Έτσι, το σενάριο με τη μεγαλύτερη πιθανότητα να δώσει τα αποτελέσματα που πήραμε από τον έλεγχο, φαίνεται πως είναι το πρώτο, ότι δηλαδή ο ασθενής έχει καρκίνο.

Στην πραγματικότητα τα πράγματα είναι διαφορετικά, καθώς η προσέγγιση αυτή δε λαμβάνει υπόψη της την αρχική πιθανότητα του ασθενή να πάσχει από καρκίνο, που είναι 1%. Ας εφαρμόσουμε το θεώρημα του Bayes σύμφωνα με την γενική ερμηνεία που έχουμε δώσει. Θεωρούμε το ενδεχόμενο H να πάσχει ο ασθενής από καρκίνο και το δεδομένο D , που είναι το θετικό αποτέλεσμα του διαγνωστικού ελέγχου. Αναζητούμε την πιθανότητα $P(H|D)$ με τους υπόλοιπους όρους να είναι:

- $P(D|H)$ είναι η πιθανότητα θετικής διάγνωσης, εφόσον ο ασθενής πάσχει πραγματικά από καρκίνο, και ισούται με 100% ή 1.
- $P(H)$ είναι η αρχική πιθανότητα, ο ασθενής να πάσχει από καρκίνο, και ισούται με 1% ή 0,01.

- $P(D)$ είναι η συνολική πιθανότητα θετικού αποτελέσματος του διαγνωστικού ελέγχου. Αν υποθέσουμε ότι ο έλεγχος διενεργείται σε 1000 ανθρώπους, θα διαγνωστούν σωστά θετικά οι 10 (σύμφωνα με το 1% που είναι το $P(H)$) και από τους υπόλοιπους 990 θα διαγνωστούν λανθασμένα θετικά οι 99 (σύμφωνα με την πιθανότητα 10% λανθασμένης διάγνωσης σε υγιείς ανθρώπους). Έτσι, το σύνολο των θετικών διαγνώσεων είναι $10+99=109$ στους 1000 ελέγχους, δηλαδή το $P(D)$ λαμβάνεται ίσο με $109/1000=0,109$.

Τελικά, η πιθανότητα ο ασθενής που μόλις διαγνώστηκε με καρκίνο να πάσχει όντως από την νόσο είναι, σύμφωνα με το θεώρημα του Bayes:

$$\frac{P(H)P(D|H)}{P(D)} = \frac{0,01 * 1}{0,109} = 0,092 \text{ ή } 9,2\%$$

Προκύπτει λοιπόν με βεβαιότητα 90%, ότι ο διαγνωστικός έλεγχος παρήγαγε λάθος αποτέλεσμα και ότι ο ασθενής είναι υγιής, κάτι που αρχικά φαινόταν αρκετά απίθανο, διαισθητικά τουλάχιστον.

2.1.3 Θεμελίωση

Τα αποτελέσματα επιστημονικών πειραμάτων ή παρατηρήσεων αποτελούνται γενικά από πολλά σετ δεδομένων, ομογενών ως ένα βαθμό, τα οποία πρέπει με κάποιο τρόπο να ερμηνευθούν. Έτσι λοιπόν, για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τη φύση της διεργασίας που παρήγαγε αυτά τα αποτελέσματα, ή την αναμενόμενη συμπεριφορά της ίδιας διεργασίας στο μέλλον, χρησιμοποιούνται διάφορες στατιστικές μέθοδοι. Το βασικό στοιχείο κάθε είδους στατιστικής ανάλυσης, είναι ο καθορισμός ενός στοχαστικού μοντέλου (μια μαθηματική σχέση που περιέχει ένα στοιχείο τυχαιότητας), το οποίο θεωρείται ότι περιγράφει το μηχανισμό δημιουργίας των παρατηρούμενων δεδομένων, ως συνάρτηση ενός διανύσματος παραμέτρων, για το οποίο οι πληροφορίες είναι περιορισμένες. Είναι προφανές ότι όλα τα στατιστικά συμπεράσματα που εξάγονται είναι υπό τον όρο του στοχαστικού μοντέλου που χρησιμοποιήθηκε.

Οι συμβατικές μέθοδοι στατιστικής συμπερασματολογίας υστερούν στον τρόπο θεμελίωσής τους, και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, πολλές φορές η ανάλυση των ίδιων δεδομένων από δύο διαφορετικές διεργασίες, που διαισθητικά είναι και οι δύο σωστές, να οδηγεί σε διαφορετικά, ασύμβατα μεταξύ τους αποτελέσματα. Αντιθέτως, η Μπεϋσιανή προσέγγιση στην εξαγωγή στατιστικών συμπερασμάτων βασίζεται σε θεμελιώδη αξιώματα, έχει ενοποιημένη, λογική δομή και περιλαμβάνει διάφορες μεθόδους συνεκτικές και συμβατές μεταξύ τους. Τα πρακτικά πλεονεκτήματα της εφαρμογής του Μπεϋσιανού μοντέλου είναι:

- Η μετατροπή μιας διαδικασίας στατιστικής συμπερασματολογίας σε ένα πρόβλημα θεωρίας πιθανοτήτων, που είναι πιο εύκολα διαχειρίσιμο.
- Η δυνατότητα διάκρισης και κατηγοριοποίησης διαφόρων συμβατικών στατιστικών τεχνικών, είτε με λογικά επιχειρήματα υπέρ κάποιων (ορίζοντας με σαφή τρόπο τις

συνθήκες κάτω από τις οποίες ισχύουν), είτε αποδεικνύοντας τη λογική ασυνέχεια κάποιων άλλων.

Το χαρακτηριστικό στοιχείο μιας Μπεϋσιανής προσέγγισης είναι η περιγραφή όλων των άγνωστων μεγεθών ενός προβλήματος με κατανομές πιθανότητας, οι οποίες περιέχουν όλες τις πληροφορίες που διαθέτουμε για αυτά τα μεγέθη. Σε αντίθεση με τη συμβατική στατιστική, οι παράμετροι ενός στοχαστικού μοντέλου αντιμετωπίζονται ως τυχαίες μεταβλητές (αν και συνήθως είναι άγνωστες αλλά σταθερές ποσότητες) εκφράζοντας με αυτόν τον τρόπο τον βαθμό αβεβαιότητας σχετικά με την τιμή τους.

Μια σημαντική ειδική περίπτωση προκύπτει όταν είτε δεν υπάρχουν αρχικές πληροφορίες σχετικά με ένα πρόβλημα, είτε όταν οι διαθέσιμες πληροφορίες είναι υποκειμενικές και απαιτείται μια αντικειμενική ανάλυση, που να βασίζεται σε αποδεκτές παραδοχές για το μοντέλο και καλά τεκμηριωμένα δεδομένα. Αυτή η περίπτωση επιλύεται μέσω μιας ειδικής μεθόδου ανάλυσης (reference analysis), που χρησιμοποιεί έννοιες από τη θεωρία πληροφορίας για να καταλήξει σε κατάλληλες κατανομές πιθανότητας, που να ενσωματώνουν επαγωγικά συμπεράσματα σχετικά με τις ποσότητες που ενδιαφέρουν, αποκλειστικά και μόνο με βάση το υποτιθέμενο μοντέλο και τα συγκεντρωμένα δεδομένα.

2.1.4 Πεδίο Εφαρμογής

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, η Μπεϋσιανή στατιστική αναφέρεται στον όρο “πιθανότητα” ακριβώς με τον ίδιο τρόπο με τον οποίο η λέξη χρησιμοποιείται στην καθημερινή γλώσσα. Δηλαδή, ως ένα μέτρο της αβεβαιότητας σχετικά με ένα συγκεκριμένο γεγονός, υπό τις συνθήκες που καθορίζονται από τις διαθέσιμες πληροφορίες και τις αποδεκτές παραδοχές. Έτσι, η πιθανότητα $P(E|C)$ είναι ένα μέτρο της πεποίθησής μας για ένα ενδεχόμενο E υπό τις συνθήκες C . Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η πιθανότητα είναι πάντα μια συνάρτηση δύο μεταβλητών, του ενδεχομένου E του οποίου μετράται η αβεβαιότητα, και των συνθηκών C , κάτω από τις οποίες πραγματοποιείται η μέτρηση. Κατά συνέπεια, δεν έχει νόημα να μιλάμε για “απόλυτη πιθανότητα”.

Σε διάφορες τυπικές εφαρμογές, αυτό που ενδιαφέρει είναι η πιθανότητα ενός ενδεχομένου E , υπό τις προϋποθέσεις των διαθέσιμων δεδομένων D , των παραδοχών A σχετικά με το μηχανισμό που παρήγαγε τα δεδομένα και της υφιστάμενης γνώσης K , που πιθανόν να υπάρχει στη σχετική βιβλιογραφία. Έτσι, η πιθανότητα $P(E|D, A, K)$ ερμηνεύεται ως το μέτρο της πεποίθησής μας για το ενδεχόμενο E υπό τις συνθήκες D , A και K . Κάποιες φορές, χωρίς όμως αυτό να είναι κανόνας, η πιθανότητα ενός ενδεχομένου υπό δεδομένες συνθήκες μπορεί να σχετίζεται με τη σχετική συχνότητα εμφάνισης παρόμοιων ενδεχομένων υπό παρόμοιες συνθήκες. Γενικά, η έννοια της πιθανότητας ως μέτρο της αβεβαιότητας υπό όρους, βρίσκει εφαρμογή σε πολλά στατιστικά προβλήματα, όπως:

- **Πιθανολογική διάγνωση**
Η εκτίμηση της πιθανότητας να ισχύει (V) η θετική διάγνωση μιας κατάστασης ($+$), που είναι το αποτέλεσμα ενός μηχανισμού ελέγχου, δεδομένης της γενικής πιθανότητας εμφάνισης της κατάστασης σε έναν πληθυσμό (K) και των παραδοχών για τον μηχανισμό αυτόν (A), και εκφράζεται ως $P(V|+, A, K)$ (αντίστοιχα με το παράδειγμα στην ενότητα που αναφέρεται στο θεώρημα Bayes).
- **Εκτίμηση αναλογίας**
Η εκτίμηση του ποσοστού (θ) εμφάνισης μιας ιδιότητας στον γενικό πληθυσμό, όταν έχει ληφθεί n πεπερασμένος αριθμός δειγμάτων και έχουν βρεθεί r άτομα με τη συγκεκριμένη ιδιότητα, δεδομένων των παραδοχών για τον μηχανισμό παραγωγής δεδομένων (A) και την υπάρχουσα γνώση για τη συγκεκριμένη ιδιότητα (K), και εκφράζεται ως $P(a < \theta < b|r, n, A, K)$.
- **Μέτρηση φυσικής σταθεράς**
Η πιθανότητα που έχει η τιμή (μ) μιας άγνωστης φυσικής σταθεράς να κυμαίνεται μεταξύ ενός διαστήματος (α, β), όταν έχουν πραγματοποιηθεί $\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ μετρήσεις, δεδομένων των παραδοχών (A) για τον μηχανισμό μετρήσεων και την οποιαδήποτε προϋπάρχουσα γνώση (K) σχετικά με την τιμή της σταθεράς, και εκφράζεται ως $P(a < \mu < b|x_1, x_2, \dots, x_n, A, K)$.
- **Πρόβλεψη**
Η πρόβλεψη για τον αριθμό εμφανίσεων (r) ενός γεγονότος υπό συγκεκριμένες συνθήκες, όταν έχουν πραγματοποιηθεί n επαναλήψεις του ίδιου πειράματος σε παρόμοιες συνθήκες και έχουν καταγραφεί r_i εμφανίσεις του γεγονότος στην i -οστή επανάληψη, δεδομένων των παραδοχών (A) για τον τυχαίο μηχανισμό παραγωγής των r_i και οποιασδήποτε σχετικής διαθέσιμης γνώσης K , και εκφράζεται ως $P(r|r_1, r_2, \dots, r_n, A, K)$.
- **Εξαγωγή συμπερασμάτων και θεωρία αποφάσεων**
Η θεωρία αποφάσεων παρέχει μια ακριβή μεθοδολογία αντιμετώπισης προβλημάτων, όπου απαιτείται η λήψη αποφάσεων υπό συνθήκες αβεβαιότητας. Το τελικό αποτέλεσμα ενός τέτοιου προβλήματος, με όρους Μπεϋσιανής στατιστικής, ανάγεται στην αντίστοιχη τελική κατανομή πιθανότητας. Η όλη διαδικασία μπορεί να περιγραφεί σαν αναζήτηση της κατάλληλης δράσης, που θα οδηγήσει σε μια τελική κατανομή πιθανότητας του μεγέθους που μας ενδιαφέρει, η οποία να είναι συμβατή με τις αποδεκτές παραδοχές.

2.1.5 Πραγματικό παράδειγμα

Το Slater είναι ένα δημοτικό σχολείο στην Καλιφόρνια των Η.Π.Α., όπου οι δάσκαλοι και το προσωπικό ανησυχούσαν για την ύπαρξη δύο γραμμών μεταφοράς υψηλής τάσης εγκατεστημένων πολύ κοντά στο σχολείο. Οι ανησυχίες τους επικεντρώνονταν στο

σημαντικό αριθμό κρουσμάτων καρκίνου μεταξύ των εργαζομένων, 8 περιπτώσεις στα συνολικά 145 άτομα. Ακολούθησε η διεξαγωγή μιας στατιστικής ανάλυσης, που έλαβε υπόψη της:

- Τις 8 περιπτώσεις καρκίνου στο σχολείο
- Τα συνολικά έτη απασχόλησης του προσωπικού
- Τα ετήσια ποσοστά εμφάνισης καρκίνου μεταξύ των γυναικών στην Αμερική, που ανήκουν στις ηλικίες 40 έως 44 έτη, την ηλικιακή ομάδα δηλαδή στην οποία κατατάσσονται κατά μέσο όρο οι εργαζόμενοι στο σχολείο

Η ανάλυση υπολόγισε ότι ο αναμενόμενος αριθμός περιπτώσεων καρκίνου στο σχολείο είναι 4,2 άτομα στα συνολικά 145, ένα ποσοστό δηλαδή περίπου 3% ($\theta=0,03$), το οποίο αντιστοιχεί και στον εθνικό μέσο όρο. Εάν ισχύει αυτή η θεωρία τότε δεν υπάρχει λόγος ιδιαίτερης ανησυχίας μεταξύ των εργαζομένων στο Slater. Για την επαλήθευση του αποτελέσματος θα πραγματοποιηθούν δύο αναλύσεις, μία με τον κλασικό τρόπο και μία με την Μπεϋσιανή μέθοδο.

A. Στην κλασική στατιστική, για τον έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης, που στην περίπτωση μας είναι η $H_0: \theta=0,03$, έναντι της εναλλακτικής υπόθεσης $H_1: \theta>0,03$, πρέπει να υπολογιστεί η τιμή p-value, η πιθανότητα δηλαδή υπό το ενδεχόμενο H_0 , να παρατηρήσουμε ένα αποτέλεσμα τουλάχιστον αντίστοιχο με αυτό που παρατηρήθηκε στην πράξη, και ήταν τα $X=8$ κρούσματα καρκίνου. Δηλαδή:

$$P\text{-value}=P(X=8|\theta=0,03)+P(X=9|\theta=0,03)+P(X=10|\theta=0,03)+\dots+P(X=145|\theta=0,03)$$

Για τους σκοπούς του παραδείγματος, κάνουμε δύο παραδοχές: 1) Η εμφάνιση (ή μη) καρκίνου σε έναν εργαζόμενο είναι ένα ανεξάρτητο γεγονός, και 2) Όλοι οι εργαζόμενοι έχουν την ίδια πιθανότητα θ εμφάνισης καρκίνου. Κατόπιν αυτού, θεωρούμε ότι η τυχαία μεταβλητή X που εκφράζει τον αριθμό εμφανίσεων καρκίνου (0-145), ακολουθεί διωνυμική κατανομή, κι έτσι ισχύει:

$$P(X = x|\theta) = \binom{145}{x} \theta^x (1 - \theta)^{145-x}$$

Άρα τελικά, παίρνουμε p-value \approx 0,07. Το αποτέλεσμα αυτό είναι πολύ κοντά στην ευρέως αποδεκτή κρίσιμη τιμή 0,05, κάτω από την οποία η μηδενική υπόθεση απορρίπτεται. Με άλλα λόγια, η κλασική ανάλυση των δεδομένων είναι πολύ κοντά στο να απορρίψει το ποσοστό 0,03, όσον αφορά στο σχολείο Slater και να εντείνει τις ανησυχίες των εργαζομένων για την ύπαρξη των γραμμών μεταφοράς.

B. Κατά την εφαρμογή της Μπεϋσιανής μεθοδολογίας, οφείλουμε να λάβουμε υπόψη μας όλες τις υπάρχουσες πληροφορίες σχετικά με το πρόβλημα που μας ενδιαφέρει. Καταρχήν, από επιδημιολογικές μελέτες που έχουν γίνει πάνω στο θέμα, κάποιες έχουν αναδείξει θετική συσχέτιση ανάμεσα στα ποσοστά του καρκίνου και την ύπαρξη γραμμών υψηλής τάσης σε κοντινή απόσταση, ενώ κάποιες άλλες όχι. Κατά δεύτερον, υπάρχουν εκθέσεις φυσικών και βιολόγων, όπου αναφέρεται ότι η ενέργεια των μαγνητικών πεδίων που σχετίζονται με τις γραμμές μεταφοράς υψηλής τάσης είναι πολύ μικρή για να προκαλέσει σημαντικές βιολογικές επιδράσεις. Είναι κατανοητό ότι δεν προκύπτει κάποιο συγκεκριμένο

συμπέρασμα από αυτές τις πληροφορίες, παρόλα αυτά αποτελούν δεδομένα που πρέπει να τα αξιοποιήσουμε.

Θεωρώντας και τις δύο εκδοχές εξίσου έγκυρες, είναι λογικό να πάρουμε την πιθανότητα της αρχικής θεωρίας $\theta=0,03$ να είναι αληθής, ίση με το να είναι ψευδής, άρα $\frac{1}{2}$. Είναι, δηλαδή:

$$\text{Θεωρία } A: \theta = 0,03 \text{ και } P(A) = \frac{1}{2}$$

Κατόπιν, προτείνουμε τρεις επιπλέον θεωρίες, οι οποίες θα εξηγούσαν ίσως καλύτερα το μεγάλο αριθμό εμφανίσεων καρκίνου στο σχολείο, και λαμβάνουμε τις μεταξύ τους πιθανότητες ίσες. Άρα, σε συνδυασμό και με την παραδοχή για τη θεωρία A, έχουμε:

$$\text{Θεωρία } B: \theta=0,04$$

$$\text{Θεωρία } \Gamma: \theta=0,05$$

$$\text{Θεωρία } \Delta: \theta=0,06$$

$$P(A) = \frac{1}{2} = P(B) + P(\Gamma) + P(\Delta)$$

$$P(B) = P(\Gamma) = P(\Delta) = \frac{1}{6}$$

Αυτές οι πιθανότητες είναι οι αρχικές πιθανότητες (αντίστοιχα με την αρχική κατανομή, μόνο που εδώ έχουμε διακριτές τιμές για το θ) και εκφράζουν το σύνολο της γνώσης μας για το ποσοστό θ πριν την ενσωμάτωση των πληροφοριών από το σχολείο Slater. Αυτό που μας ενδιαφέρει είναι η πιθανότητα κάθε θεωρίας να είναι αληθής, με δεδομένο το $X=8$, που είναι ο πραγματικός αριθμός κρουσμάτων στο σχολείο. Με εφαρμογή του θεωρήματος Bayes παίρνουμε:

$$P(A|X = 8) = \frac{P(A \text{ και } X = 8)}{P(X = 8)}$$

$$= \frac{P(A \text{ και } X = 8)}{P(A \text{ και } X = 8) + P(B \text{ και } X = 8) + P(\Gamma \text{ και } X = 8) + P(\Delta \text{ και } X = 8)}$$

$$= \frac{P(A)P(X = 8|A)}{P(A)P(X = 8|A) + P(B)P(X = 8|B) + P(\Gamma)P(X = 8|\Gamma) + P(\Delta)P(X = 8|\Delta)}$$

$$= \frac{\left(\frac{1}{2}\right)(0,036)}{\left(\frac{1}{2}\right)(0,036) + \left(\frac{1}{2}\right)(0,096) + \left(\frac{1}{2}\right)(0,134) + \left(\frac{1}{2}\right)(0,136)} = 0,23$$

Τελικά, τα αποτελέσματα είναι:

$$\begin{aligned}P(A|X = 8) &= 0,23 \\P(B|X = 8) &= 0,21 \\P(\Gamma|X = 8) &= P(\Delta|X = 8) = 0,28\end{aligned}$$

Αυτές είναι οι τελικές πιθανότητες και ερμηνεύονται ως η νέα γνώση μας για το θ , υπό το φως των δεδομένων που ελήφθησαν από την περίπτωση του σχολείου Slater. Πιο συγκεκριμένα, μπορούμε να πούμε ότι οι 4 θεωρίες είναι κατά προσέγγιση εξίσου πιθανές, ή ακόμα ότι το ποσοστό καρκίνου στο Slater είναι μεγαλύτερο από 0,03 με πιθανότητα περίπου 3 προς 1.

Στην ουσία, αυτό που προκύπτει από την ανάλυση με τη συγκεκριμένη μέθοδο είναι ότι δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις εναντίον της αρχικής θεωρίας A. Άρα, το ποσοστό εμφάνισης καρκίνου στο σχολείο έχει αρκετές πιθανότητες να είναι πολύ κοντά στο γενικό ποσοστό και οι φόβοι των εργαζομένων να είναι αδικαιολόγητοι.

Διαπιστώνουμε τελικά ότι στο συγκεκριμένο παράδειγμα, η κλασική και η Μπεϋσιανή στατιστική τείνουν προς αντίθετα συμπεράσματα.

Σε μια διαφορετική προσέγγιση του προβλήματος επαλήθευσης της αρχικής θεωρίας, έγινε η εκτίμηση ότι από τα 8000 σχολεία της πολιτείας της Καλιφόρνια, περίπου 1000 βρίσκονται κοντά σε γραμμές υψηλής τάσης. Στην περίπτωση αυτή, είναι αρκετά πιθανό τουλάχιστον σε 1 από τα 1000 σχολεία να εμφανιστούν 8 κρούσματα καρκίνου, χωρίς αυτό να αποτελεί σημαντικό στοιχείο ενάντια στο ενδεχόμενο $H_0: \theta=0,03$. Με βάση αυτή τη θεώρηση του προβλήματος, επαναλαμβάνεται η ανάλυση με δύο μεθόδους όπως προηγουμένως [6], την οποία παραλείπουμε, παραθέτοντας απευθείας τα αποτελέσματα:

A)Κλασική στατιστική: Προκύπτει μία τιμή p-value περίπου ίση με 1. Το μηδενικό ενδεχόμενο H_0 είναι αληθές σχεδόν με απόλυτη βεβαιότητα. Να σημειωθεί ότι, ακόμα και αν ο αριθμός των σχολείων κοντά σε πυλώνες ληφθεί ίσος με 10 αντί 1000, η τιμή p-value ισούται με 0,52, εξακολουθεί δηλαδή να είναι σαφώς υπέρ του H_0 .

B)Μπεϋσιανή στατιστική: Τα αποτελέσματα της σύγκρισης των 4 θεωριών είναι υπέρ της θεωρίας A με μια διαφορά τουλάχιστον της τάξης του 10^{46} .

Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι η Μπεϋσιανή στατιστική απορρίπτει την αρχική ανησυχητική υπόθεση και με τους δύο τρόπους προσέγγισης, σε αντίθεση με την κλασική στατιστική, η οποία συμπεριφέρεται διαφορετικά, ανάλογα με το μέγεθος του δείγματος. Με το συγκεκριμένο παράδειγμα δηλαδή, φαίνεται ότι οι Μπεϋσιανές μέθοδοι παράγουν πιο αξιόπιστα αποτελέσματα σε σχέση με τη συμβατική ανάλυση, σε περιπτώσεις μικρών δειγμάτων, χαρακτηριστικό ιδιαίτερα χρήσιμο στον τομέα των κλινικών μελετών.

2.1.6 Επίλογος

Ανακεφαλαιώνοντας, θα αναφέρουμε τα βασικά χαρακτηριστικά, της Μπεϋσιανής στατιστικής, τα οποία την διαφοροποιούν θετικά ως προς την κλασική στατιστική.

Συνοχή

Το Μπεϋσιανό μοντέλο, με τη χρήση κατανομών πιθανότητας για την περιγραφή όλων των αγνώστων μεγεθών ενός προβλήματος, επιτυγχάνει τη μετατροπή μιας στατιστικής διαδικασίας εξαγωγής συμπερασμάτων σε πρόβλημα εφαρμοσμένων πιθανοτήτων, εξασφαλίζοντας έτσι τη συνοχή των προτεινόμενων λύσεων. Οι λύσεις αυτές δεν απαιτούν διερεύνηση ως προς τη λογική τους ορθότητα, καθώς ένα αποτέλεσμα που προκύπτει μέσω της Μπεϋσιανής μεθοδολογίας είναι απλά μια μαθηματική αλληλουχία ρητά καθορισμένων παραδοχών. Αντίθετα, οι συμβατικές στατιστικές μέθοδοι βρίθουν από περιπτώσεις, με τις οποίες αποδεικνύεται η αναξιοπιστία τους. Κάποιες από αυτές είναι αρνητικές εκτιμήσεις θετικών ποσοτήτων, εύρος εμπιστοσύνης μιας παραμέτρου που περιλαμβάνει όλο το δειγματοχώρο, και ασύμβατες μεταξύ τους απαντήσεις από διαφορετικές μεθοδολογίες, που όμως όλες υποστηρίζονται από κοινή θεωρία.

Η Μπεϋσιανή προσέγγιση βέβαια απαιτεί τον προσδιορισμό μιας αρχικής κατανομής πιθανότητας, η αδυναμία εύρεσης της οποίας για συγκεκριμένα προβλήματα, αποτελεί τον συνηθέστερο λόγο υιοθέτησης και εφαρμογής άλλων στατιστικών μεθόδων. Παρόλα αυτά, σύμφωνα με το γενικό θεώρημα αναπαράστασης, υπάρχει αρχική κατανομή όταν οι παρατηρήσεις μπορούν να θεωρηθούν εναλλάξιμες (όταν έχει σημασία μόνο η τιμή τους και όχι η σειρά εμφάνισης) άρα και το δείγμα τυχαίο. Αυτό είναι ένα γεγονός που δεν μπορεί να αγνοηθεί, ασχέτως αν ο καθορισμός μιας κατανομής με αυτόν τον τρόπο είναι επίπονος.

Αντικειμενικότητα

Είναι γενικά αποδεκτό ότι κάθε στατιστική ανάλυση είναι υποκειμενική, με την έννοια ότι εξαρτάται από τις παραδοχές που έχουν γίνει (για τη δομή των δεδομένων και το στοχαστικό μοντέλο), οι οποίες, αν και πιθανώς καλά θεμελιωμένες, είναι αναμφισβήτητα υποκειμενικές επιλογές. Για αυτό το λόγο, είναι απαραίτητο να είναι καθορισμένες με σαφή τρόπο.

Οι υποστηρικτές των κλασικών στατιστικών μεθόδων ισχυρίζονται ότι μπορούν να δώσουν πιο αντικειμενικές απαντήσεις σε σχέση με την Μπεϋσιανή προσέγγιση, στην οποία καταλογίζουν υποκειμενικότητα κατά την επιλογή της αρχικής κατανομής. Αγνοούν όμως επιλεκτικά το γεγονός ότι υπάρχει μέθοδος εξαγωγής της αρχικής κατανομής από το επιλεγμένο στοχαστικό μοντέλο, και άρα η αρχική κατανομή είναι τόσο αντικειμενική όσο και το ίδιο το μοντέλο.

Εφαρμοσιμότητα

Σε αντίθεση με τις περισσότερες συμβατικές μεθόδους, οι οποίες μπορούν να εφαρμοστούν σε σχετικά απλές και τυποποιημένες περιπτώσεις, οι Μπεϋσιανές μέθοδοι είναι, στη θεωρία τουλάχιστον, γενικές. Πράγματι, για ένα δεδομένο στοχαστικό μοντέλο και μια αρχική κατανομή σχετικά με τις παραμέτρους του, ο υπολογισμός της τελικής κατανομής είναι μια καλά ορισμένη μαθηματική άσκηση. Πιο συγκεκριμένα, οι Μπεϋσιανές μέθοδοι δεν απαιτούν κάποιες ειδικές συνθήκες όσον αφορά στο στοχαστικό μοντέλο, δεν εξαρτώνται από την ύπαρξη μεγεθών πεπερασμένων διαστάσεων, δε στηρίζονται σε

ασυμπτωτικές σχέσεις και δεν έχουν ανάγκη την ύπαρξη μιας ρινοτ ποσότητας, της οποίας η κατανομή να είναι ανεξάρτητη των παραμέτρων.

Παρόλα αυτά, όταν χρησιμοποιούνται σε πολύπλοκα μοντέλα με πολλές παραμέτρους, οι Μπεϋσιανές μέθοδοι συχνά απαιτούν τον υπολογισμό πολυδιάστατων ορισμένων ολοκληρωμάτων, κάτι που μέχρι και πριν λίγα χρόνια έθετε πρακτικά όρια στο είδος των προβλημάτων που μπορούσαν να αντιμετωπιστούν με αυτόν τον τρόπο. Κάτι τέτοιο δεν ισχύει πλέον, λόγω της μεγάλης αύξησης ισχύος των υπολογιστικών συστημάτων και ταυτόχρονα, την ανάπτυξη αριθμητικών μεθόδων προσομοίωσης, όπως η MCMC (Markov Chain Monte Carlo) που θα περιγράψουμε στη συνέχεια.

2.2 Η Μέθοδος Monte Carlo

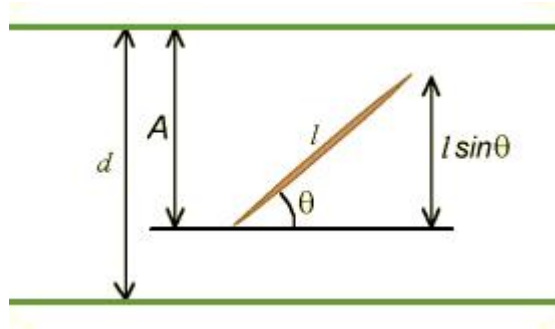
2.2.1 Ιστορικά στοιχεία

Ο όρος “Μέθοδοι Monte Carlo” συμπεριλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα τεχνικών επίλυσης προβλημάτων. Οι τεχνικές αυτές χρησιμοποιούν τυχαίους αριθμούς και πιθανότητες, για τον υπολογισμό αποτελεσμάτων που είναι πρακτικά αδύνατο να προκύψουν μέσω ντετερμινιστικών αλγορίθμων (π.χ. ειδικές κατηγορίες πολλαπλών ολοκληρωμάτων), και την προσομοίωση συστημάτων πολλών βαθμών ελευθερίας. Εφευρέτης της μεθοδολογίας θεωρείται ο Stanislaw Ulam (1909-1984), Πολωνός μαθηματικός, που κατά τη διάρκεια του Β' Παγκοσμίου Πολέμου κατέφυγε στις Η.Π.Α. και έγινε γνωστός κυρίως για τη συμμετοχή του στην ανάπτυξη της πρώτης ατομικής βόμβας (Manhattan Project). Το όνομα Monte Carlo δόθηκε από τον ελληνικής καταγωγής φυσικό και μαθηματικό Νικόλαο Μητρόπουλο, προϊστάμενο της ερευνητικής ομάδας του Ulam, με αφορμή τις συχνές επισκέψεις του θείου του δεύτερου στο ομώνυμο καζίνο.

Στην πραγματικότητα, ο Ulam δεν ανακάλυψε τη στατιστική δειγματοληψία, απλές μορφές της οποίας είχαν ήδη εφαρμοστεί για την επίλυση ποσοτικών προβλημάτων, αλλά αναγνώρισε τη συνεισφορά που μπορεί να έχει ο νεοεμφανιζόμενος ηλεκτρονικός υπολογιστής στην αυτοματοποίηση της διαδικασίας της δειγματοληψίας. Με την εργασία του πάνω στο θέμα, συνεισέφερε στη μετατροπή της στατιστικής δειγματοληψίας σε τυπική μεθοδολογία που μπορεί να εφαρμοστεί σε ένα μεγάλο εύρος προβλημάτων.

2.2.2 Περιγραφή της μεθόδου

Ένας απλός και άμεσος τρόπος να περιγραφεί η λογική πίσω από τη μέθοδο Monte Carlo είναι το παράδειγμα με τη βελόνα του Buffon (Buffon's needle), το οποίο προτάθηκε από τον Γάλλο μαθηματικό George Louis Leclerc, 200 χρόνια πριν την καθιέρωση της μεθόδου. Στο συγκεκριμένο πρόβλημα, το ζητούμενο είναι η πιθανότητα μιας βελόνας μήκους l , η οποία αφήνεται να πέσει με τυχαίο τρόπο σε μια οριζόντια επιφάνεια που ορίζεται από 2 παράλληλες γραμμές με απόσταση $d > l$ μεταξύ τους, να διασταυρώσει μία από τις γραμμές.



Σχήμα 2.1: Η διάταξη του πειράματος του Buffon

Όπως φαίνεται και στο σχήμα, το ζητούμενο ισοδυναμεί με την πιθανότητα του ενδεχομένου $A < l \sin \theta$. Η απόσταση A και η γωνία θ ορίζουν ένα τυχαίο διάνυσμα που περιγράφει την τελική θέση της βελόνας ως προς τις 2 παράλληλες γραμμές. Το (A, θ) κατανέμεται ομοιόμορφα στην περιοχή $[0, d) \times [0, \pi)$ και άρα, η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας του τυχαίου διανύσματος ισούται με $\frac{1}{d\pi}$. Έτσι λοιπόν, η πιθανότητα της βελόνας να διασταυρωθεί με μία από τις 2 γραμμές, δίνεται από το ολοκλήρωμα:

$$\int_0^{\pi} \int_0^{l \sin \theta} \frac{1}{d\pi} dA d\theta$$

Το ολοκλήρωμα αυτό υπολογίζεται εύκολα και άρα η ζητούμενη πιθανότητα ισούται με $\frac{2l}{d\pi}$. Σε αυτή τη λύση όμως κρύβεται ένας τρόπος προσέγγισης της τιμής του αριθμού π , κάτι που συνέλαβε ο μεγάλος μαθηματικός Laplace. Πράγματι, αν το πείραμα του Buffon επαναληφθεί n φορές, και ορίσουμε ως M την τυχαία μεταβλητή για τον αριθμό διασταυρώσεων της βελόνας με μία από τις γραμμές, τότε η ζητούμενη πιθανότητα ισοδυναμεί με $\frac{E(M)}{n}$. Αν λοιπόν εξισώσουμε τις δύο τελευταίες σχέσεις, αφού αναπαριστούν την ίδια πιθανότητα, και λύσουμε ως προς π , θα πάρουμε:

$$\pi = \left(\frac{n}{E(M)} \right) \left(\frac{2l}{d} \right)$$

Τελικά προκύπτει ότι η ποσότητα $\frac{n}{M} \frac{2l}{d}$ είναι ένας στατιστικός εκτιμητής του π και η συγκεκριμένη μέθοδος μας δίνει τη δυνατότητα να προσεγγίσουμε στατιστικά όχι απλά μια πιθανότητα αλλά μία “άγνωστη” ποσότητα που δεν εμπεριέχει κανένα στοιχείο τυχειότητας.

Ας δούμε τώρα τα αποτελέσματα από τρεις διαδοχικές διενέργειες του πειράματος αυτού, με κάποιες παραλλαγές, οι οποίες αναδεικνύουν δύο σημαντικά στοιχεία της μεθόδου Monte Carlo.

n	m	l (inches)	d (inches)	Επιφάνεια	Εκτίμηση του π
500	236	3	4	Στατική	3,1780
530	253	3	4	Περιστρεφόμενη	3,1423
590	939	5	2	Περιστρεφόμενη	3,1416

Πίνακας 2.2: Τα αποτελέσματα του πειράματος του Buffon

Όπως φαίνεται στον πίνακα, το πρώτο πείραμα δεν απέδωσε την τιμή του π με μεγάλη ακρίβεια και για αυτό το λόγο, τα δύο επόμενα πειράματα πραγματοποιήθηκαν με την επιφάνεια να κινείται περιστροφικά με μικρή ταχύτητα, ώστε να μειωθεί η οποιαδήποτε επίδραση μπορεί να είχε στην τυχαιότητα της τελικής θέσης της βελόνας, η αρχική θέση ρίψης. Αυτό, αντικατοπτρίζει στη σημερινή εποχή το πρόβλημα που προκύπτει κατά την εφαρμογή της μεθόδου Monte Carlo με τις γεννήτριες τυχαίων αριθμών, όπως θα δούμε στη συνέχεια.

Στο τρίτο πείραμα, αυτό που άλλαξε είναι οι διαστάσεις της διάταξης, με αύξηση του μεγέθους της βελόνας και μείωση της απόστασης μεταξύ των παράλληλων γραμμών που ορίζουν την επιφάνεια. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα να αυξηθεί κατά πολύ ο αριθμός διασταυρώσεων που παρατηρήθηκαν, αλλά και να γίνει καλύτερη τελική εκτίμηση του π. Η συγκεκριμένη παραλλαγή είναι προπομπός των σημερινών τεχνικών μείωσης της διασποράς, στις οποίες επίσης θα αναφερθούμε παρακάτω.

2.2.3 Χαρακτηριστικά

Εν γένει, ένας αλγόριθμος Monte Carlo αποτελείται από τα ακόλουθα στοιχεία:

- Γεννήτρια τυχαίων αριθμών

Μια αξιόπιστη γεννήτρια τυχαίων αριθμών είναι πολύ σημαντική για την επιτυχία της μεθόδου Monte Carlo, ειδικά σε εφαρμογές προσομοίωσης, όπου απαιτείται η διενέργεια μεγάλου αριθμού επαναλήψεων. Και ενώ στην πραγματική ζωή η υλοποίηση μιας διαδικασίας επιλογής τυχαίων αριθμών από ένα σύνολο είναι κάτι απλό, σε ένα υπολογιστικό σύστημα είναι σχεδόν αδύνατο. Αυτό εξηγείται εύκολα αν λάβουμε υπόψη μας ότι ένας υπολογιστής, για να επιτελέσει οποιαδήποτε λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης και της παραγωγής τυχαίων αριθμών, εκτελεί έναν αλγόριθμο, που εξορισμού πρέπει να είναι σαφής και αναπαράξιμος, δηλαδή ντετερμινιστικός και όχι στοχαστικός.

Έτσι, το πρόβλημα προσεγγίζεται με τη χρήση κατάλληλου κώδικα και την παραγωγή ψευδο-τυχαίων αριθμών. Οι γεννήτριες αυτές, πολλές φορές παρουσιάζουν μειονεκτήματα, κάποια από τα οποία είναι η επανάληψη σημείων έστω και με μεγάλη περιοδικότητα και η συσχέτιση που παρατηρείται μεταξύ δύο διαδοχικών “τυχαίων” αριθμών. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι σε πολλές εφαρμογές της γλώσσας C, η περιοδικότητα της γεννήτριας ψευδο-τυχαίων αριθμών είναι της τάξεως των 32767 σημείων. Το νούμερο αυτό δεν είναι καθόλου μεγάλο αν αναλογιστούμε ότι μια τυπική μέθοδος Monte Carlo απαιτεί 10^6

διαφορετικά σημεία, που σημαίνει ότι κατά την εφαρμογή της μεθόδου, το “σχέδιο” των τυχαίων αριθμών θα επαναληφθεί περίπου 30 φορές.

- Συναρτήσεις κατανομής πιθανότητας

Η μέθοδος Monte Carlo αφορά στη δειγματοληψία μιας τυχαίας μεταβλητής σύμφωνα με μία συνάρτηση κατανομής πιθανότητας. Η απλούστερη μορφή δειγματοληψίας είναι αυτή κατά την οποία όλες οι πιθανές επιλογές έχουν ίσες πιθανότητες, δηλαδή ακολουθούν την ομοιόμορφη κατανομή. Άλλες σημαντικές κατανομές που χρησιμοποιούνται στη μέθοδο Monte Carlo, είναι η κανονική, η εκθετική, η Boltzmann κλπ. Τυχαίες μεταβλητές που υπακούουν στις συγκεκριμένες κατανομές, μπορούν να προκύψουν από τυχαίους αριθμούς ομοιόμορφα κατανεμημένους, με μία μέθοδο αντιστοίχισης, που βασίζεται στην αρχή της αντίστροφης κατανομής (inverse distribution method).

- Τεχνικές μείωσης διασποράς - Κανόνες δειγματοληψίας

Κατά την εφαρμογή της μεθόδου Monte Carlo, λαμβάνονται δείγματα από έναν χώρο δειγματοληψίας, σύμφωνα με ένα διάνυσμα τυχαίων αριθμών. Όταν η δειγματοληψία πραγματοποιείται χωρίς κανόνες, τότε η ακρίβεια της λύσης εξαρτάται από τον αριθμό των δειγμάτων. Παρόλα αυτά, σε πολλές περιπτώσεις δεν συνεισφέρουν εξίσου στη λύση όλα τα σημεία του χώρου. Κάποια, δηλαδή είναι μέγιστης σημασίας και κάποια άλλα μπορούν με ασφάλεια να παραλειφθούν, χωρίς να επηρεάζουν την ακρίβεια του αποτελέσματος. Υπό αυτές τις συνθήκες, είναι συμφέρον από την άποψη εξοικονόμησης υπολογιστικής ισχύος, να πραγματοποιείται στοχευμένη δειγματοληψία, κατά την οποία προτιμάται ο χώρος με μεγάλη συνεισφορά στη λύση και αποφεύγεται το υπόλοιπο τμήμα.

Πρέπει να σημειωθεί όμως ότι αυτή η μέθοδος δειγματοληψίας εισάγει υποκειμενικότητα, η οποία πρέπει να αντιμετωπιστεί με άλλους τρόπους ώστε να μην επηρεάσει το τελικό αποτέλεσμα.

Γενικά, οι τεχνικές που αφορούν σε δειγματοληψία με συγκεκριμένους κανόνες ονομάζονται τεχνικές μείωσης διασποράς, και επιτυγχάνουν την εξοικονόμηση υπολογιστικής ισχύος, μέσω της έκφρασης της ζητούμενης παραμέτρου σαν συνάρτηση μιας τυχαίας μεταβλητής με όσο το δυνατόν μικρότερη διασπορά. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση του αριθμού των επαναλήψεων που απαιτούνται για την εκτίμηση του αγνώστου μεγέθους με ικανοποιητική ακρίβεια, και την αύξηση της ταχύτητας σύγκλισης της μεθόδου. Οι σημαντικότερες από τις τεχνικές αυτές είναι οι ακόλουθες:

- ✓ Importance Sampling
- ✓ Conditional Sampling
- ✓ Stratified Sampling
- ✓ Control Variates
- ✓ Antithetic Variates

- Εκτίμηση σφάλματος

Με τη χρήση του κεντρικού οριακού θεωρήματος μπορεί να καθοριστεί το διάστημα εμπιστοσύνης που αντιστοιχεί στην τελική εκτίμηση του αγνώστου μεγέθους. Αυτό είναι

ένα σημαντικό πλεονέκτημα της μεθόδου, καθώς τα διαστήματα εμπιστοσύνης ενισχύουν την αξιοπιστία των εκτιμήσεων.

2.2.4 Markov Chain Monte Carlo

Μια εντελώς διαφορετική προσέγγιση για τη λήψη δειγμάτων από μια κατανομή πιθανότητας, περιλαμβάνεται στη μέθοδο MCMC (Markov Chain Monte Carlo). Η MCMC αποτελεί εξέλιξη της κλασικής μεθόδου Monte Carlo, και έχει σαν στόχο την επίλυση του προβλήματος λήψης δειγμάτων όταν το τυχαίο μέγεθος δεν είναι μια απλή μεταβλητή αλλά ένα διάνυσμα. Η δειγματοληψία σε αυτήν την περίπτωση βασίζεται στην κατασκευή μιας αλυσίδας Markov, της οποίας η στάσιμη κατανομή αντιστοιχεί στην επιθυμητή κατανομή δειγματοληψίας. Η μέθοδος MCMC είναι ιδιαίτερα δημοφιλής σε ένα μεγάλο εύρος εφαρμογών, και χρησιμοποιείται για την εξαγωγή συμπερασμάτων στην κλασική και την Μπεϋσιανή στατιστική.

Στη στοχευμένη δειγματοληψία, που αναφέραμε προηγουμένως, αλλά και σε όλες τις άλλες ειδικές τεχνικές δειγματοληψίας που εφαρμόζονται στη μέθοδο Monte Carlo, τα σημεία που λαμβάνονται είναι (ή τουλάχιστον θεωρούνται) εντελώς ανεξάρτητα μεταξύ τους, με τυχαία σειρά και ασυσχέτιστα. Η MCMC προσεγγίζει τη διαδικασία από το εντελώς αντίθετο άκρο, λαμβάνοντας δηλαδή σημεία με τέτοιο τρόπο ώστε το καθένα να εξαρτάται άμεσα από το προηγούμενο. Έτσι, τα δείγματα σχετίζονται μεταξύ τους, αλλά εφόσον ο αριθμός τους γίνει αρκετά μεγάλος, οδηγούν στην επιθυμητή κατανομή δειγματοληψίας. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω μιας αλυσίδας Markov.

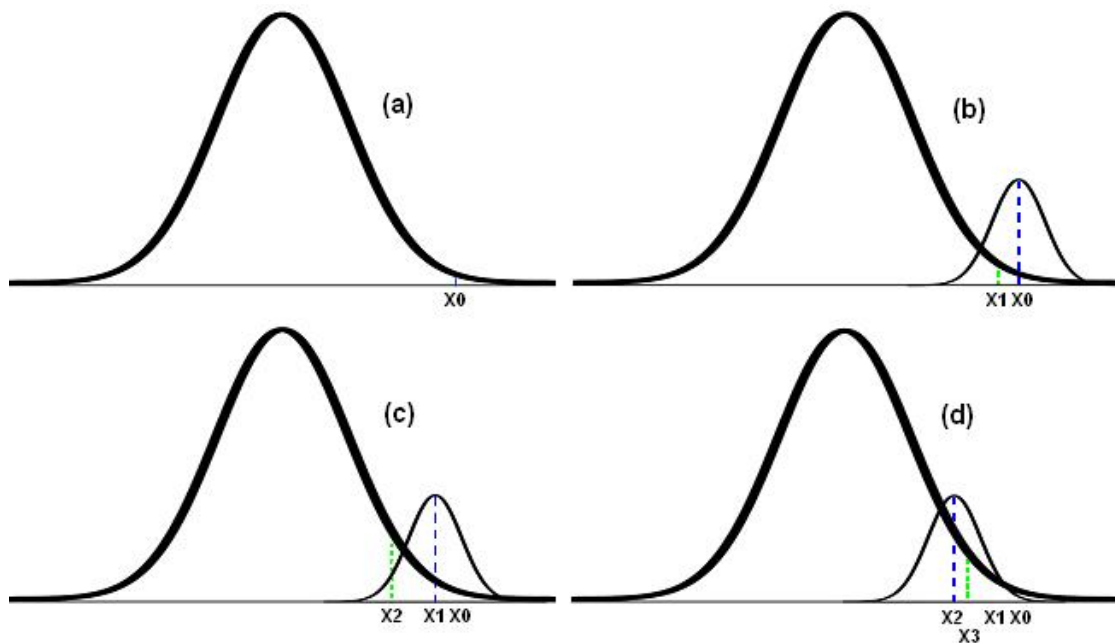
Η αλυσίδα Markov είναι μια ακολουθία των καταστάσεων x_i ενός συστήματος, όπου i ένας ακέραιος αριθμός, η οποία έχει την εξής ιδιότητα: Η πιθανότητα μιας συγκεκριμένης κατάστασης x_s , εξαρτάται από την αμέσως προηγούμενη κατάσταση του συστήματος και από καμία άλλη. Δηλαδή, $P(x_s) = P(x_{s-1} \rightarrow x_s)$, ενώ αντιθέτως, σε ένα ασυσχέτιστο σύστημα ισχύει $P(x_s) = \text{σταθερή}$. Για να είναι δυνατή η δημιουργία μιας συγκεκριμένης κατανομής με τη χρήση μιας αλυσίδας Markov, πρέπει κάθε πιθανή τιμή x που ανήκει στην κατανομή, να είναι προσβάσιμη μέσω της αλυσίδας σε ένα πεπερασμένο αριθμό βημάτων, ανεξάρτητα από την κατάσταση που λαμβάνουμε ως αρχική. Η ιδιότητα αυτή ονομάζεται εργοδικότητα.

Υπάρχουν πολλοί αλγόριθμοι για την εφαρμογή της μεθόδου MCMC, όπως ο Metropolis, ο Metropolis – Hastings (MH), ο δειγματολήπτης Gibbs (Gibbs sampler) κλπ. Ο Metropolis αποτελεί την αρχική μορφή των εν λόγω αλγορίθμων, και παρουσιάστηκε το 1953 από τον Νικόλαο Μητρόπουλο από τον οποίο πήρε και το όνομά του. Για την περιγραφή των βημάτων του αλγορίθμου, θεωρούμε ότι έχουμε ένα εργοδικό σύστημα και ότι θέλουμε να δημιουργήσουμε σημεία που να ανήκουν σε μια κατανομή $f(x)$, της οποίας η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας $p(x)$ είναι γνωστή. Επίσης, υποθέτουμε ότι το x είναι ένα διάνυσμα στον καρτεσιανό χώρο, διάστασης M , και η μετάβαση μεταξύ καταστάσεων του συστήματος αντιστοιχεί σε μετατόπιση του διανύσματος. Ο αλγόριθμος λειτουργεί ως εξής:

Κεφάλαιο 2: Στατιστικά εργαλεία για τον σχεδιασμό και την ανάλυση κλινικών δοκιμών

- Επιλέγουμε μια αρχική κατάσταση x_0 , για την οποία ισχύει ότι $\rho(x_0) > 0$, και μια μέγιστη τιμή μετατόπισης Δx_{max} .
- Υπολογίζουμε το $\rho(x_0)$.
- Δημιουργούμε ένα τυχαίο διάνυσμα $u = (u_1, u_2, \dots, u_M)$, κάθε στοιχείο του οποίου είναι ένας αριθμός ομοιόμορφα κατανομημένος στο διάστημα από -1 έως 1.
- Δημιουργούμε μια νέα δοκιμαστική κατάσταση, μέσω της σχέσης $x' = x + u\Delta x_{max}$.
- Υπολογίζουμε την τιμή της συνάρτησης στη δοκιμαστική κατάσταση $\rho' = \rho(x')$.
- Αποφασίζουμε αν θα μεταβούμε στην επόμενη κατάσταση με βάση τους παρακάτω κανόνες:
 - Εάν $\rho' \geq \rho$ αποδεχόμαστε τη νέα κατάσταση
 - Εάν $\rho' < \rho$ αποδεχόμαστε τη νέα κατάσταση μόνο όταν ισχύει $v < \rho'/\rho$, όπου v ένας τυχαίος αριθμός στο διάστημα $[0,1]$
 - Αποδοχή σημαίνει μετάβαση στη νέα κατάσταση x' , άρα $x = x'$
 - Μη αποδοχή σημαίνει παραμονή στην παρούσα κατάσταση, άρα $x = x_0$
- Υπολογίζουμε τη νέα τιμή της συνάρτησης $\rho = \rho(x)$
- Αξιοποιούμε στατιστικά την τρέχουσα τιμή του x και κατόπιν, επιστρέφουμε στο πρώτο βήμα για την επόμενη επανάληψη του αλγορίθμου.

Στο διάγραμμα που ακολουθεί απεικονίζεται σχηματικά η προσέγγιση της επιθυμητής κατανομής με κάθε επανάληψη του αλγορίθμου.



Σχήμα 2.2: Προσέγγιση της επιθυμητής κατανομής με τον αλγόριθμο MCMC

2.3 Ανάλυση ROC

Η καμπύλη ROC (Receiver Operating Characteristic) είναι ένα γράφημα, το οποίο απεικονίζει την απόδοση ενός συστήματος δυαδικής ταξινόμησης καθώς μεταβάλλεται η τιμή κατωφλίου. Η ανάλυση ROC, που βασίζεται στις αντίστοιχες καμπύλες, παρέχει μεθόδους για την επιλογή των βέλτιστων μοντέλων κατά περίπτωση, και σχετίζεται με τη λήψη αποφάσεων και τη σύγκριση του κέρδους έναντι του κόστους σε διάφορα πιθανά ενδεχόμενα.

2.3.1 Παράδειγμα

Έστω ένας διαγνωστικός έλεγχος, ο οποίος αξιοποιεί την τιμή της ορμόνης θυροξίνης (T4) για να αποφανθεί αν το άτομο στο οποίο διενεργήθηκε ο έλεγχος πάσχει ή όχι από υποθυρεοειδισμό. Κατόπιν μετρήσεων της τιμής της ορμόνης T4 σε 125 άτομα, 32 από τα οποία όντως πάσχουν από υποθυρεοειδισμό ενώ τα υπόλοιπα 93 όχι, ελήφθησαν τα ακόλουθα αποτελέσματα:

Τιμή T4	Άτομα με υποθυρεοειδισμό	Άτομα με ευθυρεοειδισμό
<5	18	1
5,1 – 7	7	17
7,1 – 9	4	36
>9	3	39
Σύνολο	32	93

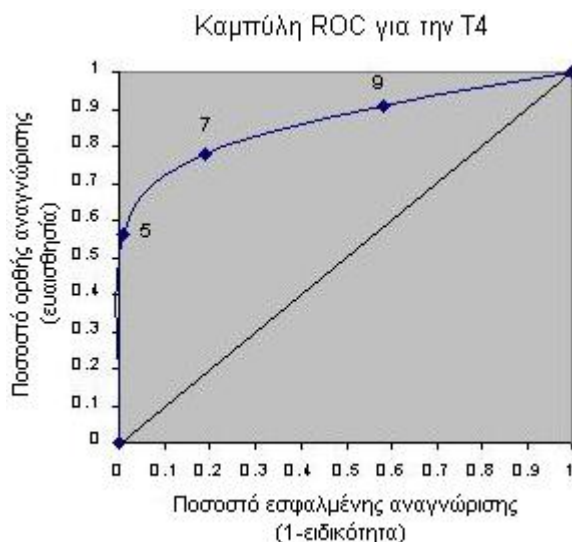
Πίνακας 2.3: Αποτελέσματα διαγνωστικού ελέγχου για τον υποθυρεοειδισμό

Στη συνέχεια, θεωρούμε 3 διαφορετικά κριτήρια για την κατάταξη των ατόμων σε πάσχοντες και μη, και πιο συγκεκριμένα 3 τιμές κατωφλίου για την ορμόνη T4. Οι τιμές αυτές είναι 5, 7 και 9, και οι μετρήσεις που είναι μικρότερες του κατωφλίου μεταφράζονται ως υποθυρεοειδισμός, ενώ μετρήσεις μεγαλύτερες του κατωφλίου ως ευθυρεοειδισμός. Τα ποσοστά του διαγνωστικού ελέγχου ορθής και εσφαλμένης αναγνώρισης της ασθένειας (ο όρος αναγνώριση αντιστοιχεί σε θετική διάγνωση), υπολογίζονται κατά περίπτωση ως εξής:

Τιμή κατωφλίου T4	Ορθή αναγνώριση(%)	Εσφαλμένη αναγνώριση (%)
5	$18/32 = 0,56$	$1/93 = 0,01$
7	$(18+7)/32 = 0,78$	$(1+17)/93 = 0,19$
9	$(18+7+4)/32 = 0,91$	$(1+17+36)/93 = 0,58$

Πίνακας 2.4: Ποσοστά ορθής και εσφαλμένης αναγνώρισης του υποθυρεοειδισμού

Αποτυπώνοντας τα ποσοστά αυτά σε ένα γράφημα, σχηματίζουμε την καμπύλη ROC για τον συγκεκριμένο διαγνωστικό έλεγχο, ο οποίος αποτελεί ένα σύστημα δυαδικής ταξινόμησης των εξεταζόμενων ατόμων σε πάσχοντες ή μη, με μεταβαλλόμενη την τιμή κατωφλίου για την ορμόνη T4.



Σχήμα 2.3: Καμπύλη ROC του διαγνωστικού ελέγχου για τον υποθυρεοειδισμό

Τα ποσοστά ορθής και εσφαλμένης αναγνώρισης αποτελούν στατιστικές μετρήσεις της απόδοσης ενός δυαδικού ταξινομητή και ονομάζονται ευαισθησία και ειδικότητα, αντίστοιχα. Από μία καμπύλη ROC μπορούν να εξαχθούν αρκετά χρήσιμα συμπεράσματα:

- Η καμπύλη απεικονίζει την αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ της ευαισθησίας και της ειδικότητας.
- Όσο πιο κοντά πλησιάζει η καμπύλη στο αριστερό και εν συνεχεία στο άνω όριο του χώρου ROC, τόσο πιο ακριβής είναι ο ταξινομητής.
- Αντιθέτως, όσο πιο κοντά πλησιάζει η καμπύλη στη διαγώνιο 45°, τόσο περισσότερο ανακριβές θεωρείται το σύστημα ταξινόμησης.
- Οι δύο προηγούμενες παρατηρήσεις ομαδοποιούνται στην ακόλουθη πρόταση: Όσο μεγαλύτερος είναι ο χώρος κάτω από την καμπύλη, τόσο ποιοτικότερος είναι ο έλεγχος.
- Η κλίση της εφαπτομένης της καμπύλης στα σημεία κατωφλίου ισούται με το λόγο πιθανότητας LR (Likelihood Ratio) για τα σημεία αυτά. Η ποσότητα LR αποτελεί μέτρο της χρησιμότητας ενός διαγνωστικού ελέγχου, του κατά πόσο δηλαδή το αποτέλεσμα του ελέγχου επηρεάζει την πιθανότητα μιας συνθήκης να ισχύει ή όχι.

Στο συγκεκριμένο παράδειγμα, ο χώρος κάτω από την καμπύλη υπολογίζεται ότι ισούται με το 86% του συνολικού χώρου ROC, και το γεγονός αυτό κατατάσσει τον διαγνωστικό έλεγχο για υποθυρεοειδισμό μέσω της ορμόνης T4, στην κατηγορία “πολύ καλός”.

Παρατηρήσεις

- Ο τρόπος υπολογισμού του χώρου κάτω από την καμπύλη ξεφεύγει από τους σκοπούς της εργασίας και η περιγραφή του θα παραλειφθεί.
- Η κατάταξη έγινε ενδεικτικά, σύμφωνα με το γνωστό ακαδημαϊκό σύστημα βαθμολόγησης.

3. Μέθοδοι προσαρμοστικού σχεδιασμού κλινικών δοκιμών

3.1 Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια, η χρήση μεθόδων προσαρμοστικού σχεδιασμού σε κλινικές δοκιμές έχει προσελκύσει σε μεγάλο βαθμό το ενδιαφέρον κλινικών ερευνητών και βιοστατιστικολόγων. Προσαρμογές, δηλαδή τροποποιήσεις ή αλλαγές, στις διαδικασίες των εν εξελίξει κλινικών δοκιμών με βάση συσσωρευμένα δεδομένα, εφαρμόζονται στην πράξη για χρόνια στην κλινική έρευνα και ανάπτυξη. Τις τελευταίες δεκαετίες όμως, έχουν υιοθετηθεί στατιστικές διαδικασίες από τη βιβλιογραφία και έχουν εφαρμοστεί απευθείας στο κομμάτι του σχεδιασμού των κλινικών δοκιμών.

Οι μέθοδοι προσαρμοστικού σχεδιασμού στην κλινική έρευνα και ανάπτυξη είναι ελκυστικές για τους κλινικούς επιστήμονες και ερευνητές για πολλούς λόγους. Πρώτον, αντικατοπτρίζουν την ιατρική πρακτική στον πραγματικό κόσμο και σε ένα δυναμικό περιβάλλον με μεταβλητές παραμέτρους. Δεύτερον, δεν παραβιάζουν ηθικούς κανόνες που σχετίζονται με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των υπό έρευνα δοκιμαστικών θεραπειών. Τρίτον, αποτελούν ένα ευέλικτο αλλά και αποτελεσματικό εργαλείο για την κλινική ανάπτυξη, ειδικά κατά την πρώιμη φάση της. Παρόλα αυτά, εγείρονται αρκετά ζητήματα κατά την εφαρμογή τους καθώς υπάρχει ο κίνδυνος, η χρήση αυτών των μεθόδων να οδηγήσει σε μια εντελώς διαφορετική δοκιμή, που δεν είναι σε θέση να διερευνήσει τα επιστημονικά και ιατρικά ερωτήματα, τα οποία η αρχική δοκιμή έχει ως στόχο να απαντήσει.

Όσον αφορά στον ορισμό των μεθόδων προσαρμοστικού σχεδιασμού στην κλινική έρευνα, το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας εστιάζεται στις προσαρμοστικές διαδικασίες τυχαιοποίησης με βάση τη θεραπεία, την κλινική ανταπόκριση και άλλους παράγοντες, και τις μεθόδους προσαρμοστικού σχεδιασμού με ενδιάμεσες αναλύσεις και επαναξιολόγηση του μεγέθους του δείγματος. Αν πρέπει να δοθεί ένας ευρύτερος ορισμός θα λέγαμε ότι οι μέθοδοι προσαρμοστικού σχεδιασμού περιλαμβάνουν οποιοσδήποτε προσαρμογές, τροποποιήσεις ή αλλαγές του πρωτοκόλλου και των στατιστικών διαδικασιών, που γίνονται κατά τη διεξαγωγή των δοκιμών.

3.1.1 Προσαρμογές του πρωτοκόλλου

Στην κλινική έρευνα, ο απώτερος στόχος μιας κλινικής δοκιμής είναι να αξιολογήσει την επίδραση (αποτελεσματικότητα και ασφάλεια) μιας δοκιμαστικής θεραπείας, σε σύγκριση με ένα στοιχείο ελέγχου, π.χ. ένα εικονικό φάρμακο (placebo), μία τυπική θεραπεία, ή κάποιον άλλο παράγοντα που αποδεδειγμένα επιδρά θετικά στον ασθενή. Για να εξασφαλιστεί η επιτυχία της κλινικής δοκιμής, είναι απαραίτητο ένα καλά σχεδιασμένο πρωτόκολλο μελέτης. Το πρωτόκολλο είναι ένα σχέδιο που περιγράφει με λεπτομέρειες το

Κεφάλαιο 3: Μέθοδοι προσαρμοστικού σχεδιασμού κλινικών δοκιμών

πώς μια κλινική δοκιμή πρόκειται να πραγματοποιηθεί και πώς τα δεδομένα πρέπει να συλλέγονται και να αναλύονται. Είναι ένα εξαιρετικά κρίσιμο στοιχείο και το πιο σημαντικό έγγραφο στις κλινικές δοκιμές, διότι εξασφαλίζει την ποιότητα και την ακεραιότητα της κλινικής έρευνας σε ότι αφορά το σχεδιασμό, την εκτέλεση, τη διεξαγωγή, και την ανάλυση των δεδομένων. Έτσι, η προσκόλληση στο πρωτόκολλο είναι ζωτικής σημασίας και τυχόν αποκλίσεις ή παραβιάσεις μπορεί να εισάγουν μεροληψία στα δεδομένα που συλλέγονται από τη δοκιμή. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, τα συμπεράσματα μιας κλινικής δοκιμής να θεωρηθούν μη αξιόπιστα.

Τα χαρακτηριστικά μιας καλά δομημένης κλινικής μελέτης, τα οποία πρέπει να καθορίζονται με σαφή τρόπο στο πρωτόκολλο, είναι:

- ✓ οι στόχοι
- ✓ οι μέθοδοι ανάλυσης
- ✓ ο σχεδιασμός
- ✓ η επιλογή πληθυσμού ασθενών
- ✓ ο τρόπος ανάθεσης των ασθενών σε ομάδες θεραπείας
- ✓ οι συμμετέχοντες στις διαδικασίες της μελέτης
- ✓ η εκτίμηση των αποκρίσεων των ασθενών
- ✓ η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων

Πιο αναλυτικά, στο πρωτόκολλο της μελέτης είναι απαραίτητο να προσδιορίζονται επακριβώς οι στόχοι της μελέτης. Ο σχεδιασμός της μελέτης πρέπει να είναι σωστά θεμελιωμένος, ώστε να παρέχει μια αμερόληπτη αξιολόγηση της επίδρασης της θεραπείας σε σύγκριση με ένα στοιχείο ελέγχου. Ο υπό εξέταση πληθυσμός των ασθενών θα πρέπει να καθορίζεται με κριτήρια ικανά να διασφαλίσουν τις κατάλληλες συνθήκες για τη μελέτη μιας ασθένειας και μιας νέας πειραματικής θεραπείας. Διαδικασίες τυχαιοποίησης, όπως η τύφλωση, πρέπει να εφαρμόζονται προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα προκατάληψης και να εξασφαλιστεί η συγκρισιμότητα μεταξύ των ομάδων θεραπείας και η εγκυρότητα της δοκιμής. Τα κριτήρια για εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία θα πρέπει να είναι προκαθορισμένα και αξιόπιστα. Τέλος, κατάλληλες στατιστικές μέθοδοι θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του αποτελέσματος.

Είναι φανερό λοιπόν ότι μια προσαρμογή του πρωτοκόλλου μπορεί να αφορά σε οποιοδήποτε από τα παραπάνω χαρακτηριστικά. Για παράδειγμα, στο στάδιο του σχεδιασμού μιας κλινικής δοκιμής, ως εναλλακτική της τυπικής διαδικασίας τυχαιοποίησης, μπορεί να επιλεγθεί μια προσαρμοστική διαδικασία με βάση την ανταπόκριση στη θεραπεία, επιτυγχάνοντας έτσι σωστότερη κατανομή των ασθενών στις θεραπευτικές ομάδες. Γενικά, οι κάθε είδους τροποποιήσεις ή αλλαγές, γίνονται με βάση δεδομένα που συγκεντρώνονται μέχρι κάποιο σημείο της διαδικασίας. Τυπικά παραδείγματα προσαρμογών είναι:

- Η τροποποίηση των κριτηρίων συμμετοχής ασθενών στη μελέτη.
- Η προσαρμογή της δόσης ή της θεραπευτικής αγωγής.
- Η επέκταση της διάρκειας θεραπείας.
- Οι μεταβολές των βασικών παραμέτρων ελέγχου και της αρχικής υπόθεσης μιας μελέτης.

- Η τροποποίηση στο σχεδιασμό της μελέτης, με ενδιάμεσες διαδοχικές αναλύσεις των δεδομένων που συλλέγονται μετά από κάθε βήμα της δοκιμής.
- Ο ευέλικτος σχεδιασμός που περιλαμβάνει πολλά στάδια δοκιμών ενοποιημένα σε μία μελέτη.

3.1.2 Τύποι προσαρμοστικού σχεδιασμού - Πρακτικά ζητήματα

Προσαρμογή πληθυσμού

Στις κλινικές δοκιμές είναι σημαντικός ο σωστός καθορισμός του υπό μελέτη πληθυσμού για μια συγκεκριμένη ασθένεια. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω κριτηρίων επιλεξιμότητας, τα οποία συνεισφέρουν στην όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ομοιογένεια του πληθυσμού. Οποιαδήποτε τροποποίηση αυτών των κριτηρίων μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολή της μέσης απόκρισης των ασθενών ως προς τη βασική παράμετρο ελέγχου, με αποτέλεσμα να διαμορφωθεί ένας παρόμοιος αλλά πάντως διαφορετικός πληθυσμός σε σχέση με τον αρχικό. Ένα ζήτημα λοιπόν που τίθεται κατά την υιοθέτηση σημαντικών προσαρμογών στην επιλογή των ασθενών, είναι ο κίνδυνος διαμόρφωσης ενός εντελώς διαφορετικού πληθυσμού, γεγονός που θα έχει αρνητικές συνέπειες στην ακρίβεια και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της δοκιμής.

Προσαρμοστικές διαδικασίες τυχαιοποίησης

Οι διαδικασίες τυχαιοποίησης που εφαρμόζονται στις κλινικές δοκιμές εξασφαλίζουν την αμερόληπτη και ισορροπημένη κατανομή των ασθενών σε ομάδες προκαθορισμένου μεγέθους. Αυτό παίζει σημαντικό ρόλο σε μια δοκιμή, καθώς η στατιστική αξιολόγηση των δεδομένων που συγκεντρώνονται, εξαρτάται από την κατανομή πιθανότητας του δείγματος που θα αναλυθεί, η οποία αντίστοιχα εξαρτάται από τη μέθοδο τυχαιοποίησης που εφαρμόζεται. Στην πράξη, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η δυνατότητα προσαρμογής της πιθανότητας ανάθεσης ενός ασθενή σε μια συγκεκριμένη θεραπεία, με στόχο την αύξηση των πιθανοτήτων επιτυχίας της δοκιμής. Μια τέτοιου είδους προσαρμογή μπορεί να γίνει με βάση πληροφορίες από προηγούμενους ασθενείς. Στην περίπτωση αυτή, μια μέθοδος δυναμικής τυχαιοποίησης θα μπορούσε να έχει αντίκτυπο στο μέγεθος του δείγματος που απαιτείται για την επίτευξη επαρκούς στατιστικής ισχύος, και στα τελικά συμπεράσματα σχετικά με την πειραματική θεραπεία.

Προσαρμογή υποθέσεων

Οι υποθέσεις που καλούνται να εξετάσουν οι ερευνητές μέσω κλινικών δοκιμών, κατηγοριοποιούνται σε βασικές και δευτερεύουσες. Ο έλεγχος μιας υπόθεσης πραγματοποιείται συνήθως μέσω του ποσοστού σφαλμάτων τύπου I. Πολλές φορές στην πράξη, είναι αναγκαία η τροποποίηση αυτών των υποθέσεων κατά τη διάρκεια διεξαγωγής μιας δοκιμής, είτε για λόγους διαδικαστικούς είτε κατόπιν συστάσεων της επιτροπής παρακολούθησης και ασφάλειας δεδομένων. Η τροποποίηση γίνεται μετά από ενδιάμεσες αναλύσεις των δεδομένων και μπορεί να αφορά σε μεταβολή του ειδικού βάρους μιας υπόθεσης ή εισαγωγή μιας νέας υπόθεσης. Σε κάθε περίπτωση, η επίδραση των αλλαγών αυτών στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της νέας θεραπείας, είναι αναπόφευκτη.

Προσαρμογή χορηγούμενης δόσης

Στις δοκιμές κλιμάκωσης δόσης, στόχος είναι ο καθορισμός της μέγιστης ανεκτής δόσης και της σχέσης μεταξύ δόσης και απόκρισης, και η ανίχνευση κάποιων αρχικών ενδείξεων για την επίδραση του νέου φαρμάκου. Οι ερευνητές καλούνται πολλές φορές να επιτύχουν αυτούς τους στόχους με περιορισμένους πόρους και σε στενά χρονικά πλαίσια. Η πραγματικότητα αυτή οδήγησε σε νέες προσαρμοστικές μεθόδους κλιμάκωσης δόσης, που έχουν σαν αποτέλεσμα λιγότεροι ασθενείς να εκτίθενται στον κίνδυνο παρενεργειών ενός πειραματικού φαρμάκου, και περισσότεροι ασθενείς από αυτούς που συμμετέχουν στη μελέτη να λαμβάνουν σωστότερη δοσολογία. Προς αυτήν την κατεύθυνση, έχουν προταθεί μεταξύ άλλων, η μέθοδος CRM στην ογκολογία, και μια υβριδική προσαρμοστική προσέγγιση με χρήση κλασικής και Μπεϋσιανής στατιστικής.

Προσαρμοστική σχεδίαση με διαδοχικές αναλύσεις

Ο συγκεκριμένος σχεδιασμός είναι ιδιαίτερα δημοφιλής, γιατί αποδεικνύεται στην πράξη ότι μπορεί να αντιμετωπίσει με επιτυχία δύο ενδεχόμενα, τα οποία επηρεάζουν σημαντικά το ποσοστό σφαλμάτων τύπου I. Το πρώτο είναι η αλλαγή της βασικής κλινικής παραμέτρου ελέγχου, μετά την έναρξη μιας δοκιμής, και το δεύτερο είναι η απαίτηση αύξησης του μεγέθους του δείγματος σε σχέση με το αρχικό σχέδιο, μετά τη συγκέντρωση των πρώτων δεδομένων. Ο συνηθέστερος σχεδιασμός εφαρμόζει προσαρμογή δύο σταδίων, με ανεξάρτητα δεδομένα και με τα αποτελέσματα από το πρώτο στάδιο να χρησιμοποιούνται ως οδηγός προσαρμογής της δοκιμής για το δεύτερο στάδιο. Η μεθοδολογία αυτή, οδήγησε τα τελευταία χρόνια στην ανάπτυξη ευέλικτων προσαρμοστικών σχεδιασμών που υπαγορεύουν ενδιάμεσες αναλύσεις δεδομένων από πολλές διαδοχικές ομάδες ασθενών. Ο σχεδιασμός αυτός, σε συνδυασμό με τις νέες τεχνολογίες για την παρακολούθηση της εξέλιξης κλινικών δοκιμών σε πραγματικό χρόνο, δίνει τη δυνατότητα επιτάχυνσης των διαδικασιών και μείωσης του απαιτούμενου κόστους διεξαγωγής.

Προσαρμογή του μεγέθους του δείγματος

Στην περίπτωση που μία ή περισσότερες παράμετροι μιας μελέτης διαφοροποιούνται κατά τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής, τότε στα δεδομένα υπεισέρχεται μεροληψία και ανακρίβεια. Για την αντιμετώπιση του φαινομένου απαιτείται μια στατιστική διαδικασία που να υπολογίζει εκ νέου το απαιτούμενο μέγεθος δείγματος. Για παράδειγμα, όταν ο πραγματικός πληθυσμός διαφέρει από τον αρχικό ή όταν η βάση για τον εντοπισμό μιας κλινικά σημαντικής διαφοράς έχει μεταβληθεί, τότε το μέγεθος του δείγματος πρέπει να προσαρμοστεί με τέτοιο τρόπο ώστε να διατηρηθεί η επιθυμητή στατιστική ισχύς της δοκιμής. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι διαδικασίες προσαρμογής του μεγέθους του δείγματος γίνονται ιδιαίτερα περίπλοκες όταν αφορούν σε μεταβολές περισσότερων από μία παραμέτρους της μελέτης.

Προσαρμοστική σχεδίαση ενοποιημένων φάσεων II/III

Μία κλινική μελέτη φάσης II συνήθως έχει σαν στόχο να μελετήσει τη σχέση δόσης-απόκριση και να προσδιορίσει έτσι το καταλληλότερο επίπεδο δόσης που θα

χρησιμοποιηθεί σε μια δοκιμή φάσης III που θα ακολουθήσει. Η ενοποίηση των δοκιμών φάσης II και III θα μπορούσε να συνεισφέρει στην αποτελεσματικότερη αξιοποίηση των δεδομένων και τον περιορισμό του χρόνου που απαιτείται για την ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου. Προς αυτήν την κατεύθυνση, έχουν προταθεί από αρκετούς ερευνητές, προσαρμοστικοί σχεδιασμοί ενοποιημένων φάσεων II/III, οι οποίοι προβλέπουν την τελική ανάλυση όλων των δεδομένων, από ασθενείς που συμμετείχαν στη δοκιμή, πριν και μετά τις απαραίτητες προσαρμογές. Η εφαρμογή αυτής της μεθοδολογίας παρουσιάζει κάποιες ιδιαιτερότητες, στις οποίες θα αναφερθούμε σε επόμενη παράγραφο.

Εναλλαγή θεραπειάς

Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας μιας πειραματικής θεραπείας, για προοδευτικές ασθένειες όπως ο καρκίνος και ο HIV, συνήθως διεξάγονται τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με ένα ενεργό στοιχείο ελέγχου (δηλαδή μια τυπική θεραπεία που είναι ήδη διαθέσιμη στην φαρμακευτική αγορά) και παράλληλες ομάδες θεραπειάς. Στις δοκιμές αυτές δίνεται η δυνατότητα στους ασθενείς να μεταβούν από τη μία θεραπεία στην άλλη, όταν διαπιστώνονται ενδείξεις επιδείνωσης της κατάστασής τους. Αυτό αναπόφευκτα επηρεάζει τη διαδικασία εκτίμησης της αποτελεσματικότητας μιας νέας θεραπείας. Η πρόκληση αφορά κυρίως τους βιοστατιστικούς, καθώς δυσκολεύει η ανάλυση κάποιων βασικών παραμέτρων ελέγχου, όπως ο μέσος χρόνος ζωής των ασθενών. Σε πολλές περιπτώσεις η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων πραγματοποιείται χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η εναλλαγή μεταξύ των θεραπειών από τους ασθενείς. Στη συνέχεια του κεφαλαίου παρουσιάζονται κάποιες μέθοδοι προσαρμοστικής εναλλαγής θεραπειών και εκτίμησης του μέσου χρόνου ζωής υπό προϋποθέσεις.

Μπεϋσιανές και υβριδικές προσεγγίσεις

Η ανάπτυξη ενός φαρμάκου αποτελείται από μια αλληλουχία διαδικασιών, που η κάθε μία περιλαμβάνει ένα στάδιο λήψης αποφάσεων, με βάση δεδομένα και πληροφορίες που ανανεώνονται συνεχώς. Εξορισμού, η Μπεϋσιανή στατιστική ταυτίζεται με έναν τέτοιο μηχανισμό. Παρόλα αυτά, δεν έχει ακόμη καθιερωθεί στη διαμόρφωση των κριτηρίων για την έγκριση κυκλοφορίας ενός νέου φαρμάκου, κάτι που αναμένεται να γίνει στο άμεσο μέλλον. Κατά συνέπεια, η βέλτιστη επιλογή επί του παρόντος είναι η χρήση Μπεϋσιανής προσέγγισης για τη βελτιστοποίηση του σχεδιασμού κλινικών δοκιμών και την αύξηση των πιθανοτήτων επιτυχίας, σύμφωνα με τα ισχύοντα κριτήρια.

Προσομοίωση κλινικών δοκιμών

Ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για την εκτίμηση της επίδρασης που θα έχει σε μια κλινική δοκιμή η μεταβολή μίας ή περισσότερων παραμέτρων, είναι η προσομοίωση της διαδικασίας σε ηλεκτρονικό υπολογιστή. Με τον τρόπο αυτό, επισημαίνονται τα στοιχεία που πρέπει να λάβουν υπόψη τους οι ερευνητές κατά τη διεξαγωγή της πραγματικής δοκιμής, και επιπλέον γίνεται αξιολόγηση της επίδοσης ενός δεδομένου προσαρμοστικού σχεδιασμού.

3.2 Τροποποιήσεις πρωτοκόλλου και μεταβολή πληθυσμού

3.2.1 Εισαγωγή

Σε κλινικές δοκιμές που εξελίσσονται, πολλές φορές πραγματοποιούνται τροποποιήσεις των μεθόδων διεξαγωγής, για λόγους επιστημονικούς, στατιστικούς, ή εξαιτίας ιατρικών αναθεωρήσεων, θεμάτων που αφορούν στους κανονισμούς, επιχειρηματικών συμφερόντων και αποφάσεων. Πριν την εφαρμογή οποιασδήποτε τροποποίησης, γίνεται απαραίτητα η αντίστοιχη αναθεώρηση του πρωτοκόλλου, η οποία καταχωρείται σε ανεξάρτητα θεσμικά συμβούλια παρακολούθησης κλινικών ερευνών (IRB) για επικύρωση και έγκριση. Όπως αναφέραμε προηγουμένως, οι σημαντικές προσαρμογές της διεξαγωγής και των στατιστικών διαδικασιών μιας εν εξελίξει κλινικής δοκιμής, θα μπορούσε να διαφοροποιήσει τον πληθυσμό των ασθενών της μελέτης και, κατά συνέπεια, να οδηγήσει σε μια εντελώς διαφορετική κλινική δοκιμή που δεν είναι σε θέση να απαντήσει τα επιστημονικά και ιατρικά ερωτήματα που η αρχική δοκιμή έχει ως στόχο να αντιμετωπίσει. Στη συνέχεια, θα εξετάσουμε τις επιπτώσεις των τροποποιήσεων του πρωτοκόλλου στον πληθυσμό των ασθενών, μέσω μιας παραμέτρου μετατόπισης, μιας παραμέτρου κλίμακας, και ενός δείκτη ευαισθησίας.

3.2.2 Ο πραγματικός πληθυσμός ασθενών

Ο πληθυσμός ασθενών, ο οποίος προκύπτει μετά από τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου μιας κλινικής δοκιμής, ονομάζεται πραγματικός πληθυσμός και συμβολίζεται με (μ_1, σ_1) , όπου $\mu_1 = \mu + \varepsilon$ είναι η μέση τιμή και $\sigma_1 = C\sigma$ ($C > 0$) η τυπική απόκλιση του πληθυσμού όσον αφορά στη βασική παράμετρο της μελέτης. Με τα ε και C αναφερόμαστε στις παραμέτρους μετατόπισης και κλίμακας, οι οποίες αποτελούν μέτρα μεταβολής του αρχικού πληθυσμού ασθενών (μ, σ) . Όπως είναι φανερό, η διαφορά μεταξύ του πραγματικού (μ_1, σ_1) και του αρχικού (μ, σ) πληθυσμού μπορεί να διατυπωθεί ως εξής:

$$\left| \frac{\mu_1}{\sigma_1} \right| = \left| \frac{\mu + \varepsilon}{C\sigma} \right| = \left| \frac{\Delta\mu}{\sigma} \right| = |\Delta| \left| \frac{\mu}{\sigma} \right|$$

όπου το

$$\Delta = \frac{1 + \frac{\varepsilon}{\mu}}{C}$$

ονομάζεται δείκτης ευαισθησίας. Όταν $\varepsilon = 0$ και $C = 1$, δηλαδή η τροποποίηση που έγινε δεν είχε καμία επίπτωση στον αρχικό πληθυσμό, τότε το Δ ισούται με 1 και δηλώνει ακριβώς ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ του αρχικού και του πραγματικού πληθυσμού. Σε ένα άλλο παράδειγμα, αν $\varepsilon = 0$ και $C = 0,5$, δηλαδή δεν υπάρχει αλλαγή στη μέση τιμή, αλλά η τυπική απόκλιση έχει μειωθεί κατά 50% ως αποτέλεσμα της τροποποίησης, τότε $\Delta = 2$, που αποτελεί ένδειξη ευαισθησίας και μεταφράζεται με σημαντική αύξηση του μεγέθους επίδρασης της θεραπείας που πρέπει να ανιχνευθεί στην πράξη, σε σχέση με τον αρχικό προγραμματισμό.

Στην περίπτωση πολλαπλών τροποποιήσεων της διαδικασίας δοκιμής, ο πραγματικός πληθυσμός των ασθενών μετά την i -οστή τροποποίηση ορίζεται ως (μ_i, σ_i) , όπου $\mu_i = \mu + \varepsilon_i$ και $\sigma_i = C_i \sigma$, $i = 0, 1, \dots, m$. Σημειωτέον, με $i = 0$ προκύπτει ο αρχικός πληθυσμός ασθενών (μ, σ) , δηλαδή $\varepsilon_0 = 0$ και $C_0 = 1$. Μετά από m τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου, ο προκύπτων πραγματικός πληθυσμός ασθενών γίνεται (μ_m, σ_m) , όπου $\mu_m = \mu + \sum_{i=1}^m \varepsilon_i$ και $\sigma_m = \prod_{i=1}^m C_i \sigma$. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι (ε_i, C_i) , $i = 1, \dots, m$ είναι στην πραγματικότητα τυχαίες μεταβλητές. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, ο προκύπτων πραγματικός πληθυσμός ασθενών να είναι μεταβλητός και όχι σταθερός. Ένα ακόμη αξιοσημείωτο στοιχείο είναι ότι η επίδραση του ε_i μπορεί να αντισταθμιστεί από την επίδραση του C_i για μια δεδομένη τροποποίηση i , καθώς και από τα (ε_j, C_j) για κάποια άλλη τροποποίηση j . Κατά συνέπεια είναι δύσκολο, εάν όχι αδύνατο, να γίνουν εκτιμήσεις των επιδράσεων των (ε_i, C_i) , $i = 1, \dots, m$.

Για παράδειγμα, μία μετατόπιση της τάξης του 10% στη μέση τιμή θα μπορούσε να αντισταθμιστεί από 10% αύξηση της μεταβλητότητας. Ως αποτέλεσμα, το Δ μπορεί να μην είναι ευαίσθητο, λόγω της συγκαλυμμένης επίδρασης μεταξύ ε και C . Ωστόσο, όταν ένα εκ των C και ε παραμένει αμετάβλητο, το Δ είναι ένα εύλογο μέτρο ευαισθησίας, καθώς απομακρύνεται από την τιμή 1 μηδενικής μεταβολής, όσο το ε ή αντίστοιχα το C αυξάνεται. Γενικά λοιπόν, για μια έγκυρη και αμερόληπτη αξιολόγηση της επίδρασης μιας θεραπείας στον αρχικό πληθυσμό ασθενών, με βάση τα κλινικά δεδομένα που συλλέγονται από τον πραγματικό πληθυσμό, είναι επιθυμητό να περιοριστεί η συνδυασμένη επίδραση των (ε_i, C_i) , $i = 0, \dots, m$ σε ένα αποδεκτό εύρος.

3.2.3 Εκτίμηση παραμέτρων

Η εκτίμηση των παραμέτρων μετατόπισης και κλίμακας, ε και C , μπορεί να γίνει σύμφωνα με τις σχέσεις:

$$\varepsilon = \mu_{\text{πραγμ.}} - \mu \quad \text{και} \quad C = \sigma_{\text{πραγμ.}} / \sigma$$

όπου (μ, σ) και $(\mu_{\text{πραγμ.}}, \sigma_{\text{πραγμ.}})$ ο αρχικός και ο πραγματικός πληθυσμός αντίστοιχα. Κατόπιν, μπορεί να γίνει εκτίμηση και του δείκτη ευαισθησίας Δ , με βάση τις τιμές που θα υπολογιστούν για τα ε και C .

Οι εκτιμήσεις για τα μ και σ που αναφέρονται στον αρχικό πληθυσμό γίνονται με βάση δεδομένα που συλλέγονται πριν τις οποιεσδήποτε τροποποιήσεις της κλινικής δοκιμής. Υποθέτοντας λοιπόν ότι η τυχαία μεταβλητή απόκρισης x , ακολουθεί την κανονική κατανομή $N(\mu, \sigma^2)$, και i, j είναι δείκτες που αναφέρονται στους ασθενείς και τις τροποποιήσεις, αντίστοιχα, τότε οι εκτιμήσεις μέγιστης πιθανοφάνειας για τα μ και σ^2 είναι:

$$\mu = \frac{1}{n_0} \sum_{i=1}^{n_0} x_{0i}$$

$$\sigma^2 = \frac{1}{n_0} \sum_{i=1}^{n_0} (x_{0i} - \mu)^2$$

Για την εκτίμηση των $\mu_{\text{πραγμ.}}$ και $\sigma_{\text{πραγμ.}}$ θεωρούμε την περίπτωση κατά την οποία η $\mu_{\text{πραγμ.}}$ είναι τυχαία και η $\sigma_{\text{πραγμ.}}$ είναι σταθερή. Υποθέτουμε πάλι ότι η τυχαία μεταβλητή απόκρισης x , ακολουθεί την κανονική κατανομή $N(\mu_{\text{πραγμ.}}, \sigma_{\text{πραγμ.}}^2)$, αλλά και η $\mu_{\text{πραγμ.}}$ κατανέμεται σύμφωνα με την $N(\mu_{\mu}, \sigma_{\mu}^2)$. Αυτό ισοδυναμεί με κανονική κατανομή του x , $N(\mu_{\mu}, \sigma_{\text{πραγμ.}}^2 + \sigma_{\mu}^2)$. Έτσι λοιπόν, οι εκτιμήσεις μέγιστης πιθανοφάνειας για τα μ_{μ} , σ_{μ}^2 και $\sigma_{\text{πραγμ.}}^2$ είναι οι εξής:

$$\mu_{\mu} = \frac{1}{n} \sum_{j=0}^m \sum_{i=1}^{n_j} x_{ji}$$

$$\sigma_{\mu}^2 = \frac{1}{n} \sum_{j=0}^m [n_j (\mu_j - \mu_{\mu})^2]$$

$$\sigma^2 = \frac{1}{n} \sum_{j=0}^m \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ji} - \mu_j)^2$$

όπου

$$\mu_j \approx \frac{1}{n_j} \sum_{i=1}^{n_j} x_{ji}$$

Πλέον, έχουμε υπολογίσει όλα τα απαραίτητα στοιχεία για την εκτίμηση των παραμέτρων ϵ , C και Δ . Πρέπει να σημειωθεί ότι η μετατόπιση μεταξύ αρχικού και πραγματικού πληθυσμού είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς αυξάνουν τα μ_{μ} και σ_{μ}^2 .

Αυτό που απομένει είναι ο στατιστικός έλεγχος των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής και η εξαγωγή των απαραίτητων συμπερασμάτων. Κατά τη διαδικασία αυτή, πρέπει να ληφθούν υπόψη ως επιπλέον στοιχεία, η μετατόπιση της μέσης τιμής και η αύξηση ή μείωση της μεταβλητότητας της απόκρισης των ασθενών, μέτρα των οποίων αποτελούν οι παράμετροι ϵ , C και Δ . Σε αντίθετη περίπτωση, αν δηλαδή αγνοηθούν οι τυχόν τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου, και τα συμπεράσματα ως προς τον αρχικό θεωρητικό πληθυσμό βασιστούν απλά, στα δεδομένα που ελήφθησαν από τον πραγματικό πληθυσμό, τίθεται σοβαρό ζήτημα ανακρίβειας και αναξιοπιστίας της κλινικής μελέτης.

Εναλλακτική προσέγγιση

Για την περιγραφή της μετατόπισης του πληθυσμού εξαιτίας τροποποιήσεων του πρωτοκόλλου, οι Chow και Shao (2005) πρότειναν τη χρήση ενός μοντέλου, που περιλαμβάνει χαρακτηριστικά των ασθενών και παραμέτρους, όπως η ηλικία, εθνικά γνωρίσματα, διάρκεια θεραπείας, χορηγούμενη δοσολογία κλπ. Το προτεινόμενο μοντέλο είναι το εξής:

$$\mu_k = \beta_0 + \beta x_k$$

όπου $k=0, 1, \dots, K$ είναι ο αριθμός τροποποιήσεων του πρωτοκόλλου, β_0 και β είναι άγνωστες παράμετροι, που η εκτίμησή τους υλοποιείται με μια συγκεκριμένη διαδικασία (την περιγραφή της οποίας θα παραλείψουμε επί του παρόντος) και x είναι το διάνυσμα των παραμέτρων του πληθυσμού. Η συγκεκριμένη προσέγγιση παρέχει έγκυρα στατιστικά συμπεράσματα σε αρκετές περιπτώσεις τροποποιήσεων του πρωτοκόλλου, κυρίως όταν το προτεινόμενο γραμμικό μοντέλο είναι επαρκές και δεν απαιτείται μια μη γραμμική σχέση ως προς το διάνυσμα x .

3.2.4 Συμπεράσματα

Οι τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου μιας κλινικής δοκιμής είναι απαραίτητες, για την περιγραφή των αλλαγών που έχουν πραγματοποιηθεί στη διαδικασία, και έχουν σαν στόχο να ενισχύσουν την εγκυρότητα και να αυξήσουν τις πιθανότητες επιτυχίας μιας μελέτης. Παρόλα αυτά, υπάρχει ο κίνδυνος οι τροποποιήσεις αυτές να διαφοροποιήσουν σημαντικά τον πληθυσμό ασθενών σε σχέση με τον αρχικό σχεδιασμό, γεγονός που μπορεί να έχει αντίθετα αποτελέσματα από αυτά στα οποία αποσκοπούν οι προσαρμογές της κλινικής δοκιμής. Για αυτό το λόγο, έχει μεγάλο ενδιαφέρον η εκτίμηση της επίδρασης που μπορεί να έχει στον πληθυσμό, μια τροποποίηση του πρωτοκόλλου, η οποία όπως περιγράψαμε μπορεί να γίνει με τη βοήθεια των παραμέτρων ϵ και C , και του δείκτη ευαισθησίας Δ .

Στην πράξη όμως, και ειδικά σε δοκιμές με μικρό μέγεθος δείγματος, δεν είναι πάντα εφικτός ο αξιόπιστος υπολογισμός των παραμέτρων αυτών. Η εκτίμηση δηλαδή, μπορεί να μην είναι ακριβής, λόγω του μικρού αριθμού διαθέσιμων παρατηρήσεων μετά από μία τροποποίηση, όταν μάλιστα και ο αριθμός τροποποιήσεων είναι μεγάλος, ή ακόμα χειρότερα τυχαίος. Οδηγούμαστε λοιπόν στο συμπέρασμα ότι, οι αναθεωρήσεις του πρωτοκόλλου θα πρέπει να γίνονται μετά από προσεκτική αξιολόγηση όλων των δεδομένων, προς αποφυγή του ενδεχομένου εισαγωγής μεροληψίας στη δοκιμή, και αν δυνατόν να περιορίζονται σε 2 ή 3 κάθε φορά.

3.3 Προσαρμοστική τυχαιοποίηση

3.3.1 Εισαγωγή

Η τυχαιοποίηση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κλινική έρευνα, γιατί αφενός εξασφαλίζει ότι οι ασθενείς που έχουν επιλεγεί για μια κλινική δοκιμή αποτελούν αντιπροσωπευτικό δείγμα της υπό μελέτη ασθένειας, και αφετέρου δίνει τη δυνατότητα αμερόληπτης και δίκαιης αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας μιας πειραματικής θεραπείας. Με βάση την πιθανότητα ανάθεσης ενός ασθενή σε μια ομάδα θεραπείας, οι διαδικασίες τυχαιοποίησης που συνήθως χρησιμοποιούνται στις κλινικές δοκιμές μπορούν να ταξινομηθούν σε τέσσερις κατηγορίες:

- ✓ συμβατική τυχαιοποίηση
- ✓ προσαρμοστική τυχαιοποίηση βάσει θεραπείας
- ✓ προσαρμοστική τυχαιοποίηση βάσει διαφόρων παραγόντων που μπορούν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της μελέτης
- ✓ προσαρμοστική τυχαιοποίηση βάσει απόκρισης

Η συμβατική τυχαιοποίηση αναφέρεται σε οποιαδήποτε διαδικασία τυχαιοποίησης, με σταθερή πιθανότητα ανάθεσης θεραπείας. Αντιθέτως, οι πιθανότητες ανάθεσης θεραπείας σε μια προσαρμοστική διαδικασία τυχαιοποίησης συνήθως διαφοροποιούνται με το χρόνο, ανάλογα με τη συσσώρευση πληροφοριών σχετικά με προηγούμενους ασθενείς. Στην πράξη, οι συμβατικές διαδικασίες τυχαιοποίησης μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρή ανισορροπία της θεραπευτικής διαδικασίας, είτε σε κάποιο ενδιάμεσο σημείο είτε στο τέλος της δοκιμής, ειδικά όταν υπάρχει μια χρονοεξαρτώμενη παράμετρος που σχετίζεται με τα αποτελέσματα της θεραπείας. Μια τέτοια ανισορροπία θα μπορούσε να μειώσει τη στατιστική δύναμη επίδειξης των επιδράσεων της πειραματικής θεραπείας και, κατά συνέπεια, την ισχύ της δοκιμής. Οι συνήθεις χρησιμοποιούμενες συμβατικές διαδικασίες τυχαιοποίησης περιλαμβάνουν την απλή τυχαιοποίηση, την κατηγοριοποιημένη τυχαιοποίηση και την ομαδική τυχαιοποίηση.

Ομοίως με τη συμβατική τυχαιοποίηση, οι προσαρμοστικές διαδικασίες τυχαιοποίησης με βάση τη θεραπεία μπορούν και αυτές να σχεδιαστούν εκ των προτέρων. Για προσαρμοστικές διαδικασίες τυχαιοποίησης με βάση άλλους παράγοντες ή την απόκριση του ασθενή, οι κώδικες τυχαιοποίησης συνήθως δημιουργούνται δυναμικά σε πραγματικό χρόνο. Αυτό οφείλεται στο ότι η διαδικασία τυχαιοποίησης βασίζεται στις πληροφορίες που λαμβάνονται από τον ασθενή σχετικά με διάφορες κλινικές μεταβλητές και την απόκριση που παρατηρήθηκε μέχρι τη στιγμή που θα εφαρμοστεί η μέθοδος. Γενικά, οι προσαρμοστικές μέθοδοι τυχαιοποίησης συμβάλουν στη μείωση των ανισορροπιών και της απόκλισης της αναλογίας μεγέθους, μεταξύ των ομάδων ασθενών. Επιπλέον, η προσαρμοστική τυχαιοποίηση βάσει απόκρισης, ενισχύει την ηθική πλευρά μιας μελέτης, καθώς με τον τρόπο αυτόν χορηγείται στους ασθενείς η καλύτερη δυνατή θεραπεία, βάσει των ενδείξεων που έχουν καταγραφεί μέχρι εκείνο το σημείο.

3.3.2 Συμβατική τυχαιοποίηση

Απλή τυχαιοποίηση

Η συγκεκριμένη μέθοδος είναι πιθανότατα μία από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες συμβατικές τεχνικές στις κλινικές δοκιμές. Για την περιγραφή της, θεωρούμε μια κλινική δοκιμή για τον έλεγχο k θεραπειών συγκεκριμένων ασθενειών. Κάθε ασθενής τοποθετείται σε μία από τις k ομάδες θεραπείας με σταθερή πιθανότητα για κάθε ομάδα p_i ($i=1, \dots, k$), όπου $\sum_{i=1}^k p_i = 1$. Για την επίτευξη ισορροπίας μεταξύ των θεραπειών, πολλές φορές εξισώνεται η πιθανότητα p_i για όλες τις ομάδες, δηλαδή $p_i = p$. Με τον τρόπο αυτό, ενισχύεται η στατιστική ισχύς ανίχνευσης ενός κλινικά σημαντικού στοιχείου, υπό την προϋπόθεση ομοιογενών ομάδων. Έτσι, στη συνηθισμένη περίπτωση μιας κλινικής δοκιμής

με δύο παράλληλες ομάδες θεραπείας, η απλή τυχαιοποίηση εφαρμόζεται εύκολα, θεωρώντας την ανάθεση σε μία από τις δύο ομάδες ως τυχαία μεταβλητή Bernoulli με πιθανότητα επιτυχίας 0,5. Στην ουσία δηλαδή, η μέθοδος εν προκειμένω, αντιστοιχεί στο πείραμα ρίψης ενός νομίσματος.

Παρόλα αυτά, στην πράξη, η ανισορροπία στη θεραπεία είναι κάποιες φορές επιθυμητή, αλλά επίσης μπορεί να προκύψει και τυχαία λόγω κάποιων απρόβλεπτων παραγόντων. Για τον χειρισμό μιας τέτοιας περίπτωσης, προτείνεται η επόμενη μέθοδος.

Κατηγοριοποιημένη τυχαιοποίηση

Όπως αναφέραμε προηγουμένως, η απλή τυχαιοποίηση δεν εξασφαλίζει ισορροπία μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Το γεγονός αυτό μπορεί να επηρεάσει αρνητικά σε μεγάλο βαθμό την εξέλιξη μιας κλινικής δοκιμής, κυρίως υπό την ύπαρξη παραμέτρων που παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση των αποτελεσμάτων. Στην περίπτωση αυτή, ενδείκνυται η εφαρμογή κατηγοριοποιημένης τυχαιοποίησης. Ο πληθυσμός δηλαδή των ασθενών, διαιρείται σε ομογενείς ομάδες, που καθορίζονται από συνδυασμούς παραμέτρων, όπως δημογραφικά στοιχεία (φύλλο, ηλικία, εθνικότητα, γνωστικό επίπεδο, επάγγελμα κλπ.) και άλλα χαρακτηριστικά. Έπειτα, εφαρμόζεται απλή τυχαιοποίηση σε κάθε ομάδα ξεχωριστά. Παρόλα αυτά, όταν ο αριθμός των ομάδων είναι μεγάλος, δυσκολεύει η διατήρηση της ισορροπίας σε όλα τα στάδια της θεραπευτικής διαδικασίας, με κίνδυνο και πάλι τη μείωση της ισχύος της στατιστικής ανάλυσης της δοκιμής.

Ομαδική τυχαιοποίηση

Σε κάποιες κλινικές δοκιμές, είναι καταλληλότερο να πραγματοποιείται τυχαιοποίηση όχι ανά άτομο όπως συνήθως, αλλά ανά ομάδες ασθενών. Σε αυτήν την περίπτωση, έχουμε την ομαδική τυχαιοποίηση. Ένα παράδειγμα ανάγκης εφαρμογής αυτής της τεχνικής είναι όταν οι διαδικασίες, οι παρεμβάσεις και τα ερωτήματα που καλείται να απαντήσει μια κλινική μελέτη είναι από τη φύση τους σχεδιασμένα για εφαρμογή σε επίπεδο συνόλων, π.χ. κοινότητες ανθρώπων με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι η ανάλυση μιας τέτοιας κλινικής δοκιμής διαφέρει κατά πολύ από αυτήν μιας δοκιμής, στην οποία έχει γίνει τυχαιοποίηση ανά μεμονωμένο ασθενή.

3.3.3 Προσαρμοστική τυχαιοποίηση βάσει θεραπείας

Ο ρόλος της τυχαιοποίησης με βάση τη θεραπεία είναι η επίτευξη ενός πιο ισορροπημένου σχεδιασμού και η κατά το δυνατόν εξίσωση της πραγματικής αναλογίας μεγέθους των ομάδων θεραπείας ως προς το συνολικό πληθυσμό, με το θεωρητικό στόχο. Οι δημοφιλέστερες τεχνικές για τη συγκεκριμένη μεθοδολογία είναι οι εξής:

- ✓ Block Randomization
- ✓ Biased-Coin Model
- ✓ Urn Models

Θα αναφερθούμε σε αυτές τις διαδικασίες τυχαιοποίησης, θεωρώντας μια κλινική δοκιμή με δύο παράλληλες ομάδες, για τη σύγκριση μιας πειραματικής θεραπείας Α με ένα στοιχείο ελέγχου Β.

Block Randomization

Η βασική ιδέα της συγκεκριμένης τεχνικής είναι η διαίρεση του συνόλου των ασθενών σε τμήματα (blocks), για το κάθε ένα από τα οποία, εφαρμόζεται στη συνέχεια απλή τυχαιοποίηση, με μια όμως ιδιαιτερότητα, και τέλος γίνεται διάταξη των block που έχουν δημιουργηθεί με τυχαία σειρά. Η ιδιαιτερότητα τυχαιοποίησης για κάθε block είναι ότι, όταν γίνει ανάθεση η ασθενών σε μία από τις δύο θεραπείες – το η ισούται με το μισό του προκαθορισμένου μεγέθους κάθε block – τότε οι υπόλοιποι ασθενείς που απαιτούνται για την πλήρωση του block, τοποθετούνται στην ομάδα της άλλης θεραπείας. Έτσι, στην περίπτωση ομάδων θεραπείας Α και Β, με μέγεθος block 4, οι δυνατοί συνδυασμοί σε κάθε block είναι, (1) AABB, (2) BBAA, (3) ABAB, (4) BABA, (5) ABBA και (6) BAAB. Γενικά, το μέγεθος του block επιλέγεται έτσι ώστε να είναι αρκετά μικρό, για τον περιορισμό της ανισορροπίας στην κατανομή των ασθενών στις ομάδες θεραπείας, και αρκετά μεγάλο ώστε να ενισχύεται η τυχειότητα της διαδικασίας. Συνεπάγεται ότι για την αποφυγή μεροληψίας κατά τον σχηματισμό των ομάδων, το μέγεθος του block πρέπει να είναι άγνωστο στους κλινικούς ερευνητές.

Biased-Coin Model

Το συγκεκριμένο μοντέλο παρουσιάστηκε από τον Efron το 1971, με σκοπό την ισορροπημένη ανάθεση θεραπειών στους ασθενείς. Για δύο ομάδες Α και Β, η πιθανότητα τοποθέτησης ενός ασθενή στην πρώτη ομάδα, καθορίζεται ως εξής:

$$P(\delta_j | \Delta_{j-1}) = \begin{cases} 0,5 & \text{αν } N_A(j) = N_B(j) \\ p & \text{αν } N_A(j) < N_B(j) \\ 1 - p & \text{αν } N_A(j) > N_B(j) \end{cases}$$

όπου $N_A(j)$ και $N_B(j)$ είναι το μέγεθος του δείγματος στο βήμα j για τις θεραπείες Α και Β αντίστοιχα. Είναι φανερό ότι καθώς το p τείνει στο 1, επιτυγχάνεται απόλυτη ισορροπία μεταξύ των δύο ομάδων.

Urn Model του Lachin

Η περιγραφή του μοντέλου έχει ως εξής. Έστω ένα δοχείο (urn), το οποίο αρχικά περιέχει N_A λευκές μπάλες και N_B κόκκινες μπάλες. Μία μπάλα επιλέγεται τυχαία κάθε φορά χωρίς να αντικαθίσταται, και εάν είναι λευκή ο ασθενής τοποθετείται στην ομάδα Α, ενώ αν είναι κόκκινη, στην ομάδα Β. Συνεπώς, εφόσον τα N_A και N_B είναι τα επιθυμητά μεγέθη δείγματος για τις θεραπείες Α και Β αντίστοιχα, επιτυγχάνεται απόλυτη ισορροπία όταν ολοκληρωθεί η ανάθεση του συνόλου των ασθενών, ενώ η μέγιστη ανισορροπία εμφανίζεται στο μέσο της διαδικασίας.

Urn Model των Friedman-Wei

Όπως και στο προηγούμενο μοντέλο, επιλέγεται τυχαία μέσα από ένα δοχείο - που περιέχει μπάλες δύο χρωμάτων και ίσης ποσότητας N - μία μπάλα, η οποία αν είναι λευκή γίνεται

ανάθεση στην ομάδα A, και αν είναι κόκκινη, στην ομάδα B. Η διαφορά είναι ότι τώρα, κάθε μπάλα που βγαίνει από το δοχείο αντικαθίσταται, και επιπλέον, η μπάλες του αντίθετου χρώματος προστίθενται μετά από κάθε βήμα στο δοχείο. Τα μεγέθη N και n μπορούν να αντιστοιχούν σε οποιοδήποτε λογικό, μη αρνητικό αριθμό, και σε συνδυασμό με το επιθυμητό μέγεθος δείγματος, καθορίζουν την πιθανότητας ανάθεσης σε κάθε ομάδα.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η συγκεκριμένη μέθοδος εξασφαλίζει ισορροπία σε σχετικά μικρές δοκιμές, αλλά όσο το μέγεθος του δείγματος αυξάνει, η συμπεριφορά της προσεγγίζει την απλή τυχαιοποίηση. Επίσης, θεωρείται λιγότερο ευάλωτη στον κίνδυνο μεροληψίας κατά τη διαδικασία ανάθεσης θεραπείας, σε σχέση με τις τεχνικές, στις οποίες αναφερθήκαμε προηγουμένως.

3.3.4 Προσαρμοστική τυχαιοποίηση βάσει παραμέτρων του πληθυσμού

Η παραμετροποίηση βάσει χαρακτηριστικών παραμέτρων θεωρείται ότι περιορίζει την ανισορροπία μεταξύ των ομάδων θεραπείας, όσον αφορά κάποιες κρίσιμες παραμέτρους. Η πιθανότητα ανάθεσης ενός ασθενή σε μια συγκεκριμένη ομάδα μεταβάλλεται καθώς εξελίσσεται η δοκιμή, σύμφωνα με κάποιες τιμές βάσης που αφορούν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, αλλά και την επιλογή θεραπείας για προηγούμενους ασθενείς. Κάποιες από τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους είναι οι εξής:

- ✓ Το μοντέλο Zelen
- ✓ Το μοντέλο Pocock-Simon
- ✓ Το σχέδιο marginal urn του Wei
- ✓ Η ελαχιστοποίηση
- ✓ Το βέλτιστο μοντέλο του Atkinson

Το μοντέλο Zelen

Το μοντέλο Zelen παρουσιάστηκε το 1974 και η βασική ιδέα είναι ότι εφαρμόζεται η απλή τυχαιοποίηση, μέχρι η ανισορροπία να φτάσει μια συγκεκριμένη τιμή κατωφλίου. Τότε, ο επόμενος ασθενής τοποθετείται στην ομάδα με τα λιγότερα άτομα. Το κατώφλι επιλέγεται ανάμεσα στις τιμές 2, 3 και 4, σύμφωνα με τον εμπνευστή του μοντέλου.

Το μοντέλο Pocock-Simon

Οι Pocock και Simon πρότειναν το 1975 μια εναλλακτική διαδικασία, παρόμοια με το μοντέλο Zelen. Η παραλλαγή αφορά στον υπολογισμό της διαφοράς μεγέθους μεταξύ των υποομάδων, που έχουν διαμορφωθεί βάσει συγκεκριμένων χαρακτηριστικών. Ο υπολογισμός λοιπόν περιλαμβάνει έναν συντελεστή ειδικού βάρους, που εξαρτάται από τη σημασία που αποδίδεται στην αντίστοιχη παράμετρο. Στη συνέχεια, εφαρμόζεται ο ακόλουθος κανόνας: Εάν η τιμή της συνολικής σταθμισμένης διαφοράς είναι μικρότερη από $\frac{1}{2}$, τότε ο επόμενος ασθενής τοποθετείται στη θεραπεία A με πιθανότητα $p = \frac{c^*+1}{3}$, όπου $c^* \in [\frac{1}{2}, 1]$. Εάν η διαφορά είναι μεγαλύτερη από $\frac{1}{2}$, ο επόμενος ασθενής τοποθετείται στη

Θεραπεία Β με την ίδια πιθανότητα p . Τέλος, αν η διαφορά είναι ίση με $\frac{1}{2}$, ο επόμενος ασθενής τοποθετείται στη θεραπεία Α με πιθανότητα $\frac{1}{2}$. Εύκολα διαπιστώνεται ότι, αν $c^* = 1$, ο κανόνας είναι παρόμοιος με το μοντέλο Biased-Coin του Efron.

Το σχέδιο marginal urn του Wei

Στην πράξη, όταν ο αριθμός των κρίσιμων παραμέτρων οδηγεί σε πολλές υποομάδες ασθενών μικρού μεγέθους, η χρήση ξεχωριστού “δοχείου” για κάθε υποομάδα, μπορεί να προκαλέσει ανισορροπία στην ανάθεση θεραπείας. Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος, προτάθηκε η συγκεκριμένη μέθοδος από τον Wei το 1978. Η μέθοδος προβλέπει τη χρήση δοχείων, όχι ανά υποομάδα αλλά ανά επίπεδο κάθε αξιολογούμενης παραμέτρου. Στη συνέχεια, η ανάθεση θεραπείας γίνεται με βάση το δοχείο που βρίσκεται σε κατάσταση μεγαλύτερης ανισορροπίας, από αυτά τα οποία αντιστοιχούν στα χαρακτηριστικά του ασθενή. Ακολουθεί ένα παράδειγμα για την καλύτερη κατανόηση της μεθόδου.

Έστω ότι για μια διαδικασία τυχαιοποίησης, λαμβάνονται υπόψη τρεις παράγοντες, μια κλινική παράμετρος με 10 διαφορετικά επίπεδα, το είδος της θεραπείας που έχει προηγηθεί (καμία, ραδιοθεραπεία ή χημειοθεραπεία) και το φύλο. Έτσι, για έναν άντρα ασθενή με κλινική παράμετρο 5 και με ιστορικό χημειοθεραπείας, εξετάζονται τα 3 δοχεία που αφορούν στις συγκεκριμένες κατηγορίες των υπό εξέταση παραμέτρων. Εάν η ανισορροπία ως προς τις λευκές και κόκκινες μπάλες είναι 2:0 για το δοχείο επιπέδου 5, και 5:6 και 8:11 στα άλλα δύο δοχεία, τότε το πρώτο δοχείο θα καθορίσει την ανάθεση θεραπείας. Συγκεκριμένα, αν οι πραγματικοί αριθμοί είναι 1 λευκή μπάλα και 3 κόκκινες, ο ασθενής θα τοποθετηθεί στη θεραπεία Α με πιθανότητα 25% και στη θεραπεία Β με πιθανότητα 75%. Μετά την επιλογή, η μπάλα αντικαθίσταται και επιπλέον, η μπάλες του αντίθετου χρώματος προστίθενται σε κάθε ένα από τα 3 δοχεία που χρησιμοποιήθηκαν.

Το μοντέλο ελαχιστοποίησης της ανισορροπίας

Όταν ο αριθμός των παραμέτρων που μπορούν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα μιας κλινικής μελέτης είναι μεγάλος, τότε χρησιμοποιείται η συγκεκριμένη τεχνική τυχαιοποίησης. Κάθε ασθενής τοποθετείται δοκιμαστικά σε όλες τις ομάδες θεραπείας διαδοχικά, και υπολογίζεται το μέτρο της ανισορροπίας που προκύπτει κάθε φορά, ως το απόλυτο άθροισμα των διαφορών στον αριθμό ασθενών σε κάθε θεραπεία, για όλες τις ελεγχόμενες παραμέτρους. Η τελική ανάθεση θεραπείας γίνεται στην ομάδα που ελαχιστοποιεί την ανισορροπία.

3.3.5 Προσαρμοστική τυχαιοποίηση βάσει απόκρισης

Η τυχαιοποίηση βάσει απόκρισης είναι μια τεχνική, στην οποία η ανάθεση των ασθενών σε ομάδες θεραπείας εξαρτάται από την απόκριση προηγούμενων ασθενών. Το αποτέλεσμα είναι η παροχή της καλύτερης δυνατής θεραπείας στους ασθενείς με βάση τις διαθέσιμες πληροφορίες μέχρι το σημείο ανάθεσης. Οι γνωστότερες μέθοδοι αυτή της κατηγορίας είναι οι εξής:

- ✓ Το μοντέλο play-the-winner (PW)
- ✓ Το μοντέλο βελτιστοποίησης του Rosenberger
- ✓ Το μοντέλο Bandit
- ✓ Το βέλτιστο μοντέλο πεπερασμένου πληθυσμού

Το μοντέλο play-the-winner

Στη συγκεκριμένη περίπτωση θεωρείται ότι το αποτέλεσμα του προηγούμενου ασθενή είναι διαθέσιμο κατά το χρόνο ανάθεσης του επόμενου ασθενή. Η βασική ιδέα είναι πολύ απλή, και προβλέπει ότι ένας ασθενής θα τοποθετηθεί στην ομάδα A, αν ο προηγούμενος παρουσίασε θετική απόκριση στη θεραπεία A, ή στην ομάδα B αν ο προηγούμενος αντίστοιχα ανταποκρίθηκε θετικά στην θεραπεία B. Εάν η αμέσως προηγούμενη διάγνωση δεν είναι διαθέσιμη, χρησιμοποιείται η τελευταία υπάρχουσα πληροφορία ή πραγματοποιείται τυχαία ανάθεση.

Μία παραλλαγή του μοντέλου είναι η RPW (Randomized Play-the-Winner), κατά την οποία χρησιμοποιείται ένα δοχείο, όπως στα Urn Models, στα οποία έχουμε ήδη αναφερθεί. Μετά από κάθε επιλογή μπάλας, ανάθεσης θεραπείας και λήψης των αποτελεσμάτων ενός ασθενή, προστίθενται στο δοχείο ένας αριθμός από μπάλες, που αντιστοιχούν στην πιο επιτυχημένη μέχρι εκείνη τη στιγμή θεραπεία, ενισχύοντας τις πιθανότητές της. Επίσης, υπάρχει και το βέλτιστο μοντέλο RPW, που έχει σαν στόχο να ελαχιστοποιήσει τον αριθμό αποτυχημένων θεραπειών σε μια κλινική δοκιμή, διαμορφώνοντας τις πιθανότητες ανάθεσης με τρόπο τέτοιο, ώστε να ανταποκρίνονται όσο το δυνατόν καλύτερα στο ιστορικό απόκρισης μιας θεραπείας σε προηγούμενους ασθενείς.

Το μοντέλο Bandit

Ένας κανόνας ανάθεσης τύπου Bandit είναι μια Μπεϋσιανή προσέγγιση, που χρησιμοποιεί υπάρχουσες πληροφορίες σχετικά με άγνωστες παραμέτρους, σε συνδυασμό με εισερχόμενα δεδομένα, για τον καθορισμό της βέλτιστης ανάθεσης θεραπείας σε κάθε στάδιο μιας κλινικής δοκιμής. Γενικά, πρόκειται για μια τεχνική, που αποσκοπεί στην εύρεση της βέλτιστης στρατηγικής, σε μια διαδικασία διαδοχικών βημάτων και αντίστοιχων αποφάσεων. Στόχος είναι η μεγιστοποίηση του αναμενόμενου κέρδους, που υπολογίζεται ως το άθροισμα των γινομένων του αποτελέσματος σε κάθε βήμα (1 : επιτυχία/ 0 : αποτυχία) επί έναν συντελεστή α_i , όπου i ο αριθμός βήματος. Το είδος της αλληλουχίας των συντελεστών α_i καθορίζει τις ιδιότητες ενός κανόνα Bandit. Οι δύο συνηθέστεροι τύποι είναι ο Uniform Bandit και ο Gittins Lower Bound.

3.3.6 Ζητήματα προσαρμοστικής τυχαιοποίησης

Κατά την εφαρμογή των μεθόδων προσαρμοστικής τυχαιοποίησης, υπάρχει ο κίνδυνος εμφάνισης μεροληψίας, με διάφορους τρόπους. Καταρχήν, παρατηρείται το φαινόμενο, κάποιιοι εθελοντές να επιθυμούν τη συμμετοχή τους σε μια κλινική μελέτη, όχι από την αρχή αλλά σε ένα προχωρημένο στάδιο. Με τον τρόπο αυτό επωφελούνται από τα συγκεντρωμένα δεδομένα και τα αποτελέσματα προηγούμενων ασθενών, αυξάνοντας τις

πιθανότητες τους να λάβουν μια βελτιωμένη θεραπεία σε σχέση με τους ασθενείς των αρχικών σταδίων.

Ένα ακόμη στοιχείο που περιγράψαμε εκτενώς και μπορεί να επηρεάσει τη στατιστική ισχύ μιας κλινικής δοκιμής, είναι η μη ισορροπημένη, αριθμητικά αλλά και βάσει συγκεκριμένων παραμέτρων, ανάθεση θεραπείας. Το ζήτημα αυτό είναι γνωστό στους ερευνητές και όπως είδαμε, υπάρχουν οι κατάλληλες μέθοδοι τυχαιοποίησης για την αντιμετώπισή του. Παρόλα αυτά, υπάρχει περίπτωση ένας κρίσιμος κλινικός παράγοντας ατυχώς να διαφύγει της προσοχής των ερευνητών, ή να γίνει λάθος εκτίμηση για τη σπουδαιότητά του, με αποτέλεσμα τα δεδομένα που θα ληφθούν να είναι παραπλανητικά. Γενικά πάντως, το συγκεκριμένο ενδεχόμενο δεν αποτελεί μείζον πρόβλημα, κατά την εφαρμογή των διαφόρων μεθόδων ανάθεσης θεραπείας.

Πρέπει επίσης να αναφερθούμε στη μεροληψία που εμφανίζεται σε μελέτες, οι οποίες δεν εφαρμόζουν την πρακτική τύφλωσης ως προς τους διεξάγοντες τη δοκιμή. Υπό αυτές τις συνθήκες, ένας ερευνητής, γνωρίζοντας την ανάθεση θεραπείας στους ασθενείς που προηγήθηκαν, πιθανώς να μπορεί να μαντέψει το αποτέλεσμα της διαδικασίας ανάθεσης για τους επόμενους ασθενείς. Έτσι, έχει τη δυνατότητα να επιλέξει ο ίδιος τον ασθενή που θα τοποθετηθεί σε μια συγκεκριμένη ομάδα θεραπείας, σύμφωνα με τη δική του προσωπική θεώρηση, καταργώντας ουσιαστικά την τυχαιότητα του δείγματος.

Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι ανάλυση των αποτελεσμάτων μιας κλινικής δοκιμής με διαδικασίες τυχαιοποίησης, έχει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, και διαφέρει από την ανάλυση με χρήση ενός πληθυσμιακού μοντέλου. Η κεντρική θεώρηση σε αυτήν την περίπτωση είναι ότι οι παρατηρούμενες διαφορές απόκρισης μεταξύ των ομάδων θεραπείας, εξαρτώνται αποκλειστικά από τον τρόπο με τον οποίο έγινε η ανάθεση των ασθενών και τη μέθοδο τυχαιοποίησης, χωρίς καμία επιπλέον παραδοχή.

3.4 Προσαρμογή υποθέσεων

3.4.1 Εισαγωγή

Οι τροποποιήσεις των υποθέσεων σε εν εξελίξει κλινικές δοκιμές με βάση συσσωρευμένα δεδομένα, έχει σίγουρα αντίκτυπο στην στατιστική ισχύ μιας διαδικασίας με προ-επιλεγμένο μέγεθος δείγματος. Πιο συγκεκριμένα, οι προσαρμογές των υποθέσεων μπορούν να επηρεάσουν την κλινικά σημαντική ένδειξη που πρέπει να ανιχνευθεί (π.χ., το μέγεθος της επίδρασης ενός νέου φαρμάκου, το περιθώριο μη-κατωτερότητας, ή το όριο ισοδυναμίας), και συνεπώς το μέγεθος του δείγματος πρέπει να ρυθμιστεί κατάλληλα για την επίτευξη της επιθυμητής στατιστικής ισχύος. Τέτοιες τροποποιήσεις μπορεί να οφείλονται σε διάφορους λόγους, όπως:

- Ελλιπής σχεδιασμός μιας κλινικής μελέτης, χωρίς πλήρη τεκμηρίωση των αναγκαίων ερευνητικών μεθόδων.
- Έλλειψη αναγκαίων πληροφοριών για τον προγραμματισμό του επόμενου σταδίου της μελέτης.

- Ανάγκη μεταβολής της χορηγούμενης δοσολογίας.
- Συστάσεις της επιτροπής παρακολούθησης και ασφάλειας δεδομένων, με στόχο είτε την εξοικονόμηση πόρων είτε την αποφυγή σοβαρών κινδύνων για τους συμμετέχοντες ασθενείς.
- Απόφαση του εκάστοτε φορέα χρηματοδότησης, για μετατροπή της αρχικά σχεδιασμένης υπόθεσης ανωτερότητας, σε υπόθεση μη κατωτερότητας¹, με στόχο την αύξηση των πιθανοτήτων επιτυχίας μιας μελέτης.

Οι περιπτώσεις αυτές θα συζητηθούν στις επόμενες παραγράφους.

3.4.2 Τροποποιήσεις υποθέσεων

Ο στόχος της τροποποίησης των υποθέσεων, κατόπιν μελέτης των πρώτων αποτελεσμάτων μιας κλινικής δοκιμής, είναι η διασφάλιση της επιτυχίας της διαδικασίας όσον αφορά στον καθορισμό των πιθανών οφελών των ασθενών από μια νέα πειραματική θεραπεία. Οι συνηθέστερες καταστάσεις που κάτι ανάλογο συμβαίνει στην πράξη, περιγράφονται στη συνέχεια.

Μετατροπή υπόθεσης ανωτερότητας σε υπόθεση μη κατωτερότητας

Για ένα νέο φάρμακο, το οποίο μετά από τους εργαστηριακούς ελέγχους κρίνεται ως πολλά υποσχόμενο, συνήθως προτιμάται ένας σχεδιασμός με έλεγχο ανωτερότητας, και αντίστοιχα υπολογίζεται και το απαραίτητο μέγεθος του δείγματος. Κάποιες φορές όμως, τα αποτελέσματα μιας ενδιάμεσης ανάλυσης δεν είναι ικανά να υποστηρίξουν την αρχική υπόθεση ανωτερότητας. Στην περίπτωση αυτή, αντί να κριθεί η δοκιμή ως αποτυχημένη, προτείνεται η αλλαγή του τύπου ελέγχου σε υπόθεση μη κατωτερότητας, υπό την προϋπόθεση εφαρμογής των κατάλληλων στατιστικών μεθόδων και διαδικασιών εξαγωγής συμπερασμάτων που απαιτούν οι νέες συνθήκες.

Μετατροπή μιας απλής υπόθεσης σε μια σύνθετη υπόθεση

Μια ακόμη συνηθισμένη περίπτωση είναι όταν η απλή υπόθεση μετατρέπεται σε σύνθετη, η οποία δηλαδή περιλαμβάνει περισσότερες από μία ελεγχόμενες παραμέτρους, ανεξάρτητες ή μη, μεταξύ τους. Αυτό συμβαίνει σε πολλές κλινικές δοκιμές, όταν η ανάλυση των δεδομένων στα αρχικά στάδια, αποκαλύπτει κλινικά οφέλη ως προς

¹ Τύποι ελέγχου

- Ανωτερότητας (Superiority): Σκοπός της μελέτης είναι η επίδειξη της ανωτερότητας μιας πειραματικής θεραπείας έναντι μιας άλλης, τυπικής θεραπείας.
- Ισοδυναμίας (Equivalence): Σκοπός της μελέτης είναι η επίδειξη της ισοδυναμίας δύο θεραπειών, όσον αφορά σε συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά.
- Μη κατωτερότητας (Non-Inferiority): Σκοπός της μελέτης είναι η επίδειξη ότι μια πειραματική θεραπεία δεν υστερεί έναντι μιας άλλης τυπικής θεραπείας.

δευτερεύουσες παραμέτρους αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Υπό τέτοιες συνθήκες, είναι προς όφελος των ερευνητών, η μετατροπή μιας απλής υπόθεσης, βάσει της οποίας ελέγχεται μια βασική παράμετρος, σε σύνθετη υπόθεση ή πολλαπλές υποθέσεις, ώστε να αξιολογηθούν επιπλέον στοιχεία, που μπορούν να φανερώσουν την αποτελεσματικότητα μιας νέας θεραπείας.

Αλλαγή της υπόθεσης λόγω εναλλαγής των ελεγχόμενων παραμέτρων

Στις δοκιμές για τον καρκίνο, δεν υπάρχει μια καθολικά αποδεκτή τακτική σχετικά με την επιλογή της βασικής παραμέτρου αξιολόγησης της υπό διερεύνηση θεραπείας. Τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα κριτήρια αποτελεσματικότητας ενός νέου φαρμάκου, στην περίπτωση του καρκίνου, είναι το ποσοστό θετικής απόκρισης, ο χρόνος μέχρι να παρατηρηθεί επιδείνωση της νόσου και ο συνολικός χρόνος επιβίωσης. Μια τυπική προσέγγιση είναι η επιλογή ενός εξ' αυτών ως βασική παράμετρο, και η θεώρηση των υπολοίπων ως δευτερεύοντες παράγοντες διερεύνησης των κλινικών αποτελεσμάτων. Εντούτοις, μετά την εξέταση των αρχικών δεδομένων, μπορεί να παρατηρηθεί σημαντική βελτίωση των ασθενών, όχι ως προς την κύρια παράμετρο, αλλά ως προς μία από τις δευτερεύουσες. Στην περίπτωση αυτή, οι ερευνητές μετατρέπουν τη συγκεκριμένη δευτερεύουσα παράμετρο σε κύρια, οδηγώντας τη δοκιμή προς μια διαφορετική κατεύθυνση, και αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο τις πιθανότητες επιτυχίας.

Κατάργηση ομάδων θεραπείας

Σε κλινικές δοκιμές όπου συγκρίνονται περισσότερες από δύο θεραπείες, ή δοσολογίες του ίδιου φαρμάκου με ένα ψευδοφάρμακο ή ένα ενεργό στοιχείο ελέγχου, χρησιμοποιείται σχεδιασμός με παράλληλες ομάδες ασθενών. Μετά από την εξέταση των πρώτων δεδομένων, κάποιες ομάδες θεραπείας είτε δεν παρουσιάζουν καμία ένδειξη θετικής απόκρισης, είτε αντιμετωπίζουν σοβαρές παρενέργειες. Το γεγονός αυτό οδηγεί στην κατάργηση των συγκεκριμένων ομάδων, με αντίστοιχη μετατροπή των υποθέσεων της δοκιμής και των απαραίτητων στατιστικών μεθόδων για την ορθή αξιολόγηση της πειραματικής θεραπείας.

Εναλλαγή μεταξύ μηδενικής και εναλλακτικής υπόθεσης

Έστω ότι μια φαρμακευτική εταιρία διεξάγει μια μελέτη σχετικά με τη βιοδιαθεσιμότητα² ενός φαρμάκου, μεταξύ μιας νέας και μιας ήδη εγκεκριμένης μορφής χορήγησης της ουσίας. Ως μηδενική υπόθεση λαμβάνεται η μη ισοδυναμία των δύο μορφών όσον αφορά στις βιολογικές ιδιότητές τους, με εναλλακτική υπόθεση την ισοδυναμία. Μετά την ανάλυση των πρώτων δεδομένων διαφαίνεται ότι οι σχετικές βιοδιαθεσιμότητες δεν είναι παρόμοιες, άρα δεν είναι δυνατό να απορριφθεί η μηδενική υπόθεση, σύμφωνα με τον αρχικό στόχο της μελέτης, και να αποδειχθεί η ισοδυναμία. Στην προκειμένη περίπτωση, οι

² Μία από τις βασικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες, η βιοδιαθεσιμότητα αποτελεί μέτρο του ποσοστού της χορηγούμενης δόσης ενός φαρμάκου που φτάνει στη συστηματική κυκλοφορία.

ερευνητές μπορούν είτε να μείνουν στο συμπέρασμα της μη ισοδυναμίας, είτε να θέσουν ένα νέο μεγαλύτερο στόχο, την επίδειξη ανωτερότητας της νέας μορφής του φαρμάκου.

3.4.3 Μετατροπή υπόθεσης ανωτερότητας σε υπόθεση μη κατωτερότητας

Μία από τις συνηθέστερες προσαρμογές στην υπόθεση μιας κλινικής δοκιμής, για να αυξηθεί η πιθανότητα επιτυχίας της, είναι η μετατροπή του αρχικά σχεδιασμένου ελέγχου ανωτερότητας σε έλεγχο μη κατωτερότητας. Κατά τη σύγκριση μιας πειραματικής θεραπείας με ένα ενεργό στοιχείο ελέγχου, τα ενδεχόμενα της ανωτερότητας και της μη κατωτερότητας μπορούν να ενοποιηθούν στις ακόλουθες σχέσεις:

Μηδενική υπόθεση $H_0: \epsilon \leq \delta$ και εναλλακτική υπόθεση $H_1: \epsilon > \delta$,

όπου $\epsilon = \mu_2 - \mu_1$ είναι η διαφορά στη μέση απόκριση ανάμεσα στη πειραματική θεραπεία (μ_2) και το στοιχείο ελέγχου (μ_1), και δ είναι το περιθώριο ελέγχου. Όταν $\delta > 0$ οι σχέσεις αφορούν υπόθεση ανωτερότητας, και όταν $\delta < 0$, υπόθεση μη κατωτερότητας.

Η επιλογή του περιθωρίου ελέγχου δ είναι ένα κρίσιμο στοιχείο μιας δοκιμής, καθώς μπορεί να επηρεάσει τη μέθοδο ανάλυσης και να διαφοροποιήσει τα τελικά συμπεράσματα μιας μελέτης. Αν και δεν υπάρχει ένας χρυσός κανόνας για τον καθορισμό του περιθωρίου ελέγχου, γενικά ισχύει ότι η επιλογή πρέπει να βασίζεται στη στατιστική λογική αλλά και την κλινική εμπειρία. Για το σκοπό αυτό λοιπόν, πολλές φορές προτείνεται η αξιοποίηση των δεδομένων από προηγούμενες κλινικές δοκιμές, με παρόμοιες συνθήκες διεξαγωγής, και στοιχείο ελέγχου ένα ψευδοφάρμακο. Στην περίπτωση αυτή, πρέπει απαραίτητα να ισχύει η συνθήκη σταθερότητας, σύμφωνα με την οποία η διαφορά επίδρασης ενεργού στοιχείου και ψευδοφαρμάκου, παραμένει η ίδια μεταξύ των προηγούμενων και της παρούσας κλινικής δοκιμής. Όπως είναι φυσικό, η συγκεκριμένη συνθήκη παίζει σημαντικό ρόλο στην εγκυρότητα των αποτελεσμάτων ενός ελέγχου με τη χρήση ιστορικών δεδομένων.

Ένα ακόμη στοιχείο που πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά τη διαμόρφωση του περιθωρίου ελέγχου είναι οι παράμετροι του εξεταζόμενου πληθυσμού. Διαισθητικά, το περιθώριο ελέγχου θα πρέπει να είναι μικρό, όταν η επίδραση του ενεργού στοιχείου ελέγχου σε σχέση με του ψευδοφαρμάκου είναι μικρή, και όταν η μεταβλητότητα των παραμέτρων του πληθυσμού είναι μεγάλη. Το Διεθνές Συνέδριο για την Εναρμόνιση των τεχνικών απαιτήσεων ελέγχων στις κλινικές δοκιμές (ICH), προτείνει την επιλογή του περιθωρίου δ έτσι ώστε να ικανοποιούνται τουλάχιστον δύο κριτήρια:

- ✓ Όσον αφορά μια πειραματική θεραπεία, το περιθώριο ελέγχου θα πρέπει να μπορεί να οδηγήσει σε συμπέρασμα μη κατωτερότητας έναντι ενός ενεργού στοιχείου ελέγχου, και ανωτερότητας έναντι ενός ψευδοφαρμάκου.
- ✓ Το περιθώριο ελέγχου θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τη μεταβλητότητα των παραμέτρων του πληθυσμού.

3.5 Προσαρμογές χορηγούμενης δόσης

3.5.1 Εισαγωγή

Στην κλινική έρευνα, ο όρος “απόκριση” σε μία μελέτη απόκρισης δόσης θα μπορούσε να αναφέρεται στη βιολογική απόκριση ως προς την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα ενός νέου πειραματικού φαρμάκου. Για παράδειγμα, σε μία μελέτη τοξικότητας της δόσης, ο στόχος είναι να προσδιορισθεί η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD). Από την άλλη πλευρά, σε μια μελέτη απόκρισης για την αποτελεσματικότητα της δόσης, ο πρωταρχικός στόχος είναι συνήθως να απαντηθούν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα ερωτήματα:

- Υπάρχει οποιαδήποτε ένδειξη της επίδρασης του φαρμάκου;
- Ποια είναι η φύση της απόκρισης της χορηγούμενης δόσης;
- Ποια είναι η βέλτιστη δόση;

Στην πράξη, αποτελεί πάντα θέμα προβληματισμού ο τρόπος αξιολόγησης της σχέσης δόσης-απόκρισης, με περιορισμένους πόρους και μέσα σε ένα σχετικά στενό χρονικό πλαίσιο. Αυτός ο προβληματισμός οδήγησε σε νέους σχεδιασμούς κλινικών δοκιμών, οι οποίοι συμβάλουν στη μείωση του αριθμού των ασθενών που εκτίθενται σε πιθανές παρενέργειες και στην αύξηση του αριθμού ασθενών, στους οποίους χορηγείται δόση σε δυνητικά αποτελεσματικά επίπεδα. Μία τέτοια σχεδίαση επιτρέπει επίσης στις φαρμακευτικές εταιρείες να αξιοποιήσουν πλήρως τους πόρους τους για την ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών προϊόντων.

3.5.2 Μεθοδολογίες κλιμάκωσης δόσης

Οι παραδοσιακοί κανόνες κλιμάκωσης δόσης (Traditional Escalation Rules - TER), που είναι επίσης γνωστοί ως κανόνες “3 + 3”, χρησιμοποιούνται συνήθως στην πρώιμη φάση μελετών στην ογκολογία. Ο κανόνας “3 + 3” προβλέπει την εισαγωγή τριών ασθενών σε κάθε νέο επίπεδο δόσης, και την εισαγωγή επιπλέον τριών ασθενών στο επίπεδο που θα παρατηρηθεί το άνω όριο τοξικότητας (DLT). Στη συνέχεια γίνεται αξιολόγηση των έξι αυτών ασθενών ώστε να αποφασιστεί αν η δοκιμή θα πρέπει να διακοπεί σε αυτό το επίπεδο ή να συνεχιστεί με αύξηση της δόσης. Βασικά, υπάρχουν δύο τύποι του κανόνα “3 + 3”, ο παραδοσιακός κανόνας κλιμάκωσης (TER) και ο αυστηρός παραδοσιακός κανόνας κλιμάκωσης (Strict TER ή STER). Ο TER δεν επιτρέπει αποκλιμάκωση της δόσης. Αντιθέτως, ο STER επιτρέπει μείωση της δόσης όταν δύο από τους τρεις ασθενείς ενός επιπέδου εμφανίσουν DLT. Οι κανόνες “3 + 3” μπορούν να γενικευτούν στους “m + n” TER και STER κανόνες κλιμάκωσης. Οι Chang και Chow (2006) έδωσαν μια λεπτομερή περιγραφή των σχεδιασμών με γενικούς κανόνες “m + n”, με ή χωρίς αποκλιμάκωση δόσης.

Πρόσφατα, έχουν αναπτυχθεί πολλές νέες μέθοδοι, όπως η αξιολόγηση της απόκρισης δόσης με τη χρήση σχεδίων πολλαπλών σταδίων (Crowley, 2001) και η μέθοδος συνεχούς επανεκτίμησης (CRM). Στη μέθοδο CRM, η σχέση δόσης-απόκρισης επαναξιολογείται συνεχώς με βάση αθροιστικά δεδομένα που συλλέγονται από τη δοκιμή. Κάθε ασθενής που εισέρχεται διαδοχικά στην δοκιμή, τοποθετείται σε ένα δυνητικά MTD επίπεδο. Η

προσέγγιση αυτή είναι περισσότερο αποτελεσματική από τον συνήθη κανόνα TER, όσον αφορά στον εντοπισμό της MTD. Όμως, η αποτελεσματικότητα της CRM μπορεί να τεθεί σε κίνδυνο λόγω της καθυστερημένης απόκρισης των ασθενών στη χορηγούμενη δόση ή εξαιτίας των περιορισμών που υφίστανται στην πράξη σχετικά με το βήμα αύξησης της δόσης.

Τα τελευταία χρόνια, για την περιγραφή της σχέσης δόσης-απόκρισης, έχει γίνει ιδιαίτερα δημοφιλής η χρήση των μεθόδων προσαρμοστικού σχεδιασμού, καθώς το προσαρμοστικό σχέδιο είναι ένα δυναμικό σύστημα που επιτρέπει στον ερευνητή να βελτιστοποιήσει τις διαδικασίες, με τη βοήθεια πληροφοριών που συλλέγονται κατά τη διάρκεια της δοκιμής. Επίσης, στις μελέτες απόκρισης δόσης εφαρμόζεται και Μπεϋσιανός προσαρμοστικός σχεδιασμός, για τον οποίο κάποιοι ερευνητές προτείνουν τη χρήση της συνάρτησης ζημίας/κέρδους (loss/utility function), σε συνδυασμό με τον καθορισμό της δόσης βάσει της ελαχιστοποίησης και μεγιστοποίησης αυτής της συνάρτησης, αντίστοιχα.

Σε αυτό το κεφάλαιο, περιγράφεται μια προσαρμοστική μέθοδος που προτάθηκε από τους Chang, Chow, και Pong (2005), η οποία συνδυάζει τη CRM και την προσαρμοστική τυχαιοποίηση βάσει κέρδους (Utility Adaptive Randomization - UAR). Η προτεινόμενη τεχνική UAR είναι μια επέκταση της προσαρμοστικής τυχαιοποίησης βάσει απόκρισης (Response Adaptive Randomization - RAR), για δοκιμές πολλαπλών παραμέτρων ελέγχου. Στη μέθοδο UAR, η πιθανότητα αντιστοίχισης ενός ασθενούς σε ένα συγκεκριμένο επίπεδο δόσης καθορίζεται από την κανονικοποιημένη τιμή κέρδους (που κυμαίνεται από 0 έως 1). Η CRM, όσον αφορά στη στατιστική προσέγγιση, μπορεί να είναι συμβατική, Μπεϋσιανή ή υβριδική. Η προτεινόμενη αυτή μέθοδος έχει το πλεονέκτημα ότι επιτυγχάνει το βέλτιστο σχεδιασμό, μέσω προσαρμογής στα δεδομένα που συσσωρεύονται καθώς η δοκιμή εξελίσσεται.

Επιπλέον, η CRM θα μπορούσε να παρέχει μια καλύτερη πρόβλεψη της σχέσης δόσης-απόκρισης επιλέγοντας ένα κατάλληλο μοντέλο, σε σύγκριση με τη μέθοδο που βασίζεται απλώς στην παρατηρούμενη απόκριση. Στην πράξη για παράδειγμα, είναι σύνηθες, σε περιπτώσεις όπου η μεγάλη δόση θα έπρεπε να αντιστοιχεί σε υψηλά ποσοστά απόκρισης, να παρατηρούνται τα ακριβώς αντίθετα αποτελέσματα. Με τη χρήση της CRM, το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίζεται με την ενσωμάτωση στο μοντέλο μιας μονότονης συνάρτησης, όπως είναι η λογιστική συνάρτηση.

Η προτεινόμενη προσαρμοστική μέθοδος αντιμετωπίζει την περίπτωση πολλαπλών παραμέτρων με δύο τρόπους. Η πρώτη προσέγγιση είναι η μοντελοποίηση κάθε σχέσης δόσης-παραμέτρου ξεχωριστά, με τα μοντέλα να είναι συνήθως συναρτήσεις που ανήκουν στην οικογένεια των μονοτονικών συναρτήσεων, όπως η λογιστική συνάρτηση ή κάποια συνάρτηση δύναμης. Η δεύτερη προσέγγιση είναι ο συνδυασμός των πολλαπλών παραμέτρων σε έναν ενιαίο δείκτη κέρδους, και στη συνέχεια η μοντελοποίηση του κέρδους, με τη χρήση μιας πιο ευέλικτης συνάρτησης, όπως η υπερ-λογιστική.

3.5.3 Η μέθοδος CRM στις μελέτες φάσης I στην ογκολογία

Η CRM αρχικά χρησιμοποιήθηκε στις δοκιμές φάσης I στην ογκολογία, των οποίων ο πρωταρχικός στόχος είναι η αξιολόγηση τη σχέσης δόσης-τοξικότητας και ο προσδιορισμός της MTD. Λόγω πιθανής υψηλής τοξικότητας του υπό μελέτη φαρμάκου, στην πράξη συνήθως μόνο ένας μικρός αριθμός ασθενών (π.χ. 3 έως 6) υποβάλλονται στη θεραπεία σε κάθε αυξανόμενο επίπεδο δόσης. Η πιο κοινή μέθοδος κλιμάκωσης δόσης είναι η "3 + 3" TER με προκαθορισμένα βήματα για την αύξηση της δόσης. Ωστόσο, αυτή η προσέγγιση συχνά είναι αναποτελεσματική και υποτιμά την MTD, ειδικά όταν η αρχική δόση είναι υπερβολικά χαμηλή. Η CRM λοιπόν σχεδιάστηκε έτσι ώστε να μπορεί να αντιμετωπίσει αυτούς τους περιορισμούς. Η εκτίμηση ή η πρόβλεψη μέσω της CRM, σταθμίζεται με βάση έναν αριθμό δεδομένων. Επομένως, εάν οι τιμές των δεδομένων αυτών είναι ως επί το πλείστον γύρω από την εκτιμώμενη τιμή, τότε η εκτίμηση είναι πιο ακριβής. Επίσης, η CRM εισάγει περισσότερους ασθενείς κοντά στην MTD, και κατά συνέπεια, η εκτίμηση της MTD είναι πολύ πιο ακριβής και αξιόπιστη. Στην πράξη, αυτό είναι το πιο επιθυμητό χαρακτηριστικό της Μπεϋσιανής CRM.

Μοντελοποίηση της σχέσης δόσης - τοξικότητας

Στις περισσότερες δοκιμές φάσης I, θεωρείται ότι η σχέση ανάμεσα στη δόση και την τοξικότητα είναι μονότονη, δηλαδή μια δόση χωρίς βιολογικές επιδράσεις είναι χαμηλότερη από τη δόση που προκαλεί ορατά αποτελέσματα, η οποία με τη σειρά της είναι χαμηλότερη από τη δόση που επιφέρει τοξικότητα. Ένα μοντέλο που χρησιμοποιείται συχνά για την περιγραφή μιας τέτοιας σχέσης είναι το λογιστικό, δηλαδή:

$$p(x) = [1 + b \exp(-ax)]^{-1}$$

όπου $p(x)$ εδώ είναι η πιθανότητα τοξικότητας που σχετίζεται με τη δόση x , και τα a και b είναι θετικές παράμετροι που πρέπει να προσδιοριστούν. Εάν ορίσουμε ως θ την πιθανότητα εμφάνισης DLT, τότε η MTD μπορεί να εκφραστεί με την ακόλουθη σχέση:

$$MTD = \left(\frac{1}{a}\right) \ln\left(\frac{b\theta}{1-\theta}\right)$$

Εάν είναι δυνατή η εκτίμηση των παραμέτρων a και b ή των τελικών κατανομών τους, μπορεί ακολούθως να καθοριστεί η MTD ή να προσδιοριστούν οι πιθανότητες σχετικά με την τιμή της. Η τιμή του θ εξαρτάται από τη φύση της αναμενόμενης τοξικότητας και το είδος του όγκου. Για παράδειγμα, στην περίπτωση ενός επιθετικού όγκου και μιας παροδικής και μη απειλητικής για τη ζωή τοξικότητας, το θ μπορεί να είναι μέχρι και 0,5. Αντιθέτως, για μια επίμονη και σοβαρή τοξικότητα και ένα λιγότερο επιθετικό όγκο, η τιμή αυτή κυμαίνεται από 0,1 ως 0,25.

Επίπεδα δόσης

Η αρχική δόση που χορηγείται στους ασθενείς σε μια μελέτη φάσης I θα πρέπει να είναι αρκετά χαμηλή για την αποφυγή σοβαρών παρενεργειών αλλά και αρκετά μεγάλη ώστε να παρατηρηθεί κάποια επίδραση του φαρμάκου στους ασθενείς. Συνήθως επιλέγεται η δόση

με ποσοστό 10% θνησιμότητας στα ποντίκια. Στη συνέχεια, τα επόμενα επίπεδα δόσης υπολογίζονται από τη σχέση:

$$x_i = f_{i-1}x_{i-1}, (i = 1, 2, \dots, k)$$

όπου το f_i ονομάζεται συντελεστής κλιμάκωσης δόσης. Γενικά, αν και η μέθοδος CRM δεν απαιτεί προκαθορισμένα επίπεδα δόσης, συχνά κάτι τέτοιο εφαρμόζεται στην πράξη για πρακτικούς λόγους.

Εκτίμηση παραμέτρων

Για την εκτίμηση της παραμέτρου α του μοντέλου (η παράμετρος b στα τυπικά λογιστικά μοντέλα είναι προκαθορισμένη) απαιτείται μια αρχική παραδοχή. Εν συνεχεία, η εκτίμηση συνεχώς ανανεώνεται με βάση τα δεδομένα που συγκεντρώνονται κατά τη δοκιμή. Η μέθοδος εκτίμησης μπορεί να είναι είτε συμβατική (για παράδειγμα, εκτίμηση μέγιστης πιθανοφάνειας ή εκτίμηση ελαχίστων τετραγώνων) είτε Μπεϋσιανή. Η δεύτερη ως γνωστόν απαιτεί τη θεώρηση μιας αρχικής κατανομής για την παράμετρο α , ώστε να μπορεί να γίνει ο προσδιορισμός της τελικής κατανομής, άρα και η εκτίμηση της MTD με όρους πιθανοτήτων.

Ανάθεση ασθενών

Το ενημερωμένο μοντέλο μετά από κάθε επίπεδο δόσης χρησιμοποιείται στην επιλογή δόσης για τον επόμενο ασθενή, ο οποίος με λίγα λόγια τοποθετείται στο επίπεδο που αντιστοιχεί στην τρέχουσα εκτίμηση για την MTD. Με τον τρόπο αυτό, χορηγείται στην πλειοψηφία των ασθενών δόση κοντά στην MTD, γεγονός που επιτρέπει την ακριβή εκτίμηση της MTD με τον ελάχιστο δυνατό αριθμό ασθενών. Σε κάθε περίπτωση και για λόγους ασφαλείας, λαμβάνονται υπόψη συγκεκριμένοι περιορισμοί, όπως το άνω όριο αύξησης της δόσης και ο χρόνος αναμονής καθυστερημένης απόκρισης.

3.5.4 Υβριδικό προσαρμοστικό σχέδιο κλιμάκωσης δόσης

Τα δύο βασικά χαρακτηριστικά της προσαρμοστικής μεθόδου που θα περιγράψουμε είναι η χρήση υβριδικής στατιστικής και η τυχαιοποίηση βάσει κέρδους. Το πρώτο, συνεισφέρει στην αντιμετώπιση των αριθμητικών ανωμαλιών και των υψηλών υπολογιστικών απαιτήσεων που παρουσιάζει μια καθαρά Μπεϋσιανή προσέγγιση, σε μοντέλα πολλαπλών παραμέτρων. Το δεύτερο, επιτρέπει την ανάθεση περισσότερων ασθενών σε ανώτερα, άρα και πιθανά αποτελεσματικότερα, επίπεδα δόσης. Η προτεινόμενη προσέγγιση δομείται σε 8 βήματα, τα οποία είναι τα εξής:

- Βήμα 1: Κατασκευή μιας συνάρτησης κέρδους σύμφωνα με το στόχο της κλινικής δοκιμής.
- Βήμα 2: Προτείνεται ένα στοχαστικό μοντέλο για τη σχέση δόσης-απόκρισης.
- Βήμα 3: Προσδιορισμός των αρχικών κατανομών πιθανότητας των παραμέτρων του μοντέλου.

Κεφάλαιο 3: Μέθοδοι προσαρμοστικού σχεδιασμού κλινικών δοκιμών

- Βήμα 4: Κατασκευή της συνάρτησης πιθανότητας για τις παραμέτρους του μοντέλου, με βάση τις πληροφορίες που συσσωρεύονται κατά τη διεξαγωγή της δοκιμής.
- Βήμα 5: Επανεκτίμηση των παραμέτρων ή υπολογισμός της τελικής κατανομής πιθανότητας.
- Βήμα 6: Ενημέρωση της συνάρτησης κέρδους σύμφωνα με το ανανεωμένο μοντέλο δόσης-απόκρισης.
- Βήμα 7: Καθορισμός των επόμενων ενεργειών, στις οποίες μπορεί να περιλαμβάνονται τροποποιήσεις της διαδικασίας τυχαιοποίησης ή κατάργηση κάποιων ομάδων θεραπείας.
- Βήμα 8: Περαιτέρω συλλογή δεδομένων και επανάληψη των βημάτων 5 έως 7, μέχρι την ικανοποίηση των κριτηρίων τερματισμού της δοκιμής.

Κατασκευή συνάρτησης κέρδους

Εάν με x_i συμβολίζεται οποιαδήποτε ενέργεια που μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα της δοκιμής ή τη λήψη απόφασης σε κάποιο σημείο της διαδικασίας, και με y_i το αποτέλεσμα που ενδιαφέρει, τότε η συνάρτηση κέρδους ορίζεται ως εξής:

$$U = \sum_{j=1}^m w_j = \sum_{j=1}^m w(y_j)$$

με τα w_j να είναι προκαθορισμένα βάρη. Η συνάρτηση U είναι κανονικοποιημένη στο διάστημα 0 έως 1.

Στοχαστικό μοντέλο

Σε περιπτώσεις μονότονων σχέσεων χρησιμοποιείται το λογιστικό μοντέλο, όπως είδαμε και στη μέθοδο CRM. Παρόλα αυτά, μια συνάρτηση κέρδους δεν είναι γνωστό εκ των προτέρων αν είναι μονότονη ή όχι. Για το λόγο αυτό προτείνεται η χρήση του ακόλουθου μοντέλου, το οποίο για λόγους συντομίας ονομάζουμε υπερ-λογιστικό:

$$p_j(x, a) = [a_{j1} \exp(a_{j2}x) + a_{j3} \exp(-a_{j4}x)]^{-m}, \quad j = 1 \dots m$$

όπου τα α_{ji} και m έχουν συνήθως θετική τιμή, και ειδικά το m λαμβάνεται ως επί το πλείστον ίσο με 1. Αξίζει να σημειωθεί ότι όταν $\alpha_{j1} = 1$, $\alpha_{j2} = 0$ και $m = 1$, η σχέση καταλήγει στο τυπικό λογιστικό μοντέλο. Επίσης, όταν $\alpha_{j1} = \alpha_{j3} = 1$, $\alpha_{j2} = 0$ και $\alpha_{j4} = 2$, η σχέση οδηγεί στο μοντέλο υπερβολικής εφασπτομένης. Η υπερ-λογιστική συνάρτηση είναι χρήσιμη στη συγκεκριμένη εφαρμογή κυρίως λόγω του ότι δεν είναι απαραίτητα μονότονη, αλλά συστήνεται ο εξαρχής καθορισμός του εύρους τιμών των παραμέτρων και η εξέταση των μορφών στις οποίες αντιστοιχούν.

Προσδιορισμός αρχικής κατανομής και συνάρτησης πιθανότητας

Η Μπεϋσιανή προσέγγιση απαιτεί τον καθορισμό μιας αρχικής κατανομής πιθανότητας για τον άγνωστο τανυστή παραμέτρων α_{ji} . Επίσης, είναι απαραίτητη η κατασκευή της συνάρτησης πιθανότητας για τις παραμέτρους του μοντέλου, που ισοδυναμεί με την

πιθανότητα ενός σετ τιμών παραμέτρων υπό την προϋπόθεση των παρατηρούμενων αποτελεσμάτων. Η σχέση που την περιγράφει είναι η εξής:

$$f_{jn}(r|a) = \prod_{i=1}^n [\Gamma_j^{-1}(\alpha_{jmi}x_{mi})]^{r_{ji}} [1 - \Gamma_j^{-1}(\alpha_{jmi}x_{mi})]^{1-r_{ji}}, \quad j = 1 \dots m$$

όπου

$$r_{ji} = \begin{cases} 1 & \text{αν } y_{ji} \geq \tau_j \\ 0 & \text{διαφορετικά} \end{cases}$$

$$\Gamma_j(p) = \sum_{i=1}^k a_{ji}x_i$$

Εκτίμηση παραμέτρων

Η εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου μπορεί να γίνει με τρεις τρόπους, δηλαδή με συμβατική, Μπεϋσιανή ή υβριδική προσέγγιση. Με την πρώτη μέθοδο, παρέχεται η καλύτερη δυνατή εκτίμηση για τις παραμέτρους ενώ στις άλλες δύο περιπτώσεις γίνεται υπολογισμός της κατανομής πιθανότητας των παραμέτρων. Στη συμβατική στατιστική υπάρχει η δυνατότητα του εκτιμητή μέγιστης πιθανοφάνειας, ο οποίος υπολογίζει τη μέγιστη τιμή της συνάρτησης πιθανότητας, καθώς και η μέθοδος των ελαχίστων τετραγώνων, που υπολογίζει την ελάχιστη τιμή της διαφοράς μεταξύ της εκτιμώμενης και της παρατηρούμενης πιθανότητας. Στη Μπεϋσιανή προσέγγιση υπολογίζεται η τελική κατανομή των παραμέτρων με χρήση του θεωρήματος Bayes.

Τέλος, η υβριδική προσέγγιση χρησιμοποιεί συμβατικές μεθόδους για την εκτίμηση όλων των παραμέτρων και Μπεϋσιανή στατιστική για την επαναξιολόγηση της κατανομής πιθανότητας κάποιων παραμέτρων. Με τον τρόπο αυτόν, επιτρέπεται η ενσωμάτωση προγενέστερων πληροφοριών σχετικά με τις παραμέτρους του μοντέλου και ταυτόχρονα αποφεύγονται υπολογιστικές δυσχέρειες και αριθμητική αστάθεια.

Καθορισμός επόμενης ενέργειας

Η απόφαση για το ποια θα είναι η επόμενη ενέργεια ή προσαρμογή, μπορεί να ληφθεί με δύο τρόπους. Ο πρώτος είναι ντετερμινιστικός και προβλέπει την ανάθεση του επόμενου ασθενή με βάση τη μεγιστοποίηση της συνάρτησης κέρδους. Παρόλα αυτά, παρουσιάζει δυσκολίες κατά την εφαρμογή του. Ο δεύτερος τρόπος είναι στοχαστικός και αναφέρεται στην προσαρμογή της διαδικασίας τυχαιοποίησης βάσει κέρδους. Η συγκεκριμένη τεχνική συνδυάζει τα προσαρμοστικά μοντέλα τυχαιοποίησης play-the-winner και urn του Lachin. Η βασική ιδέα είναι ότι η πιθανότητα τοποθέτησης σε μια ομάδα θεραπείας είναι ανάλογη με την τρέχουσα εκτίμηση κέρδους ή ποσοστού απόκρισης που αφορά σε αυτήν την ομάδα. Επίσης, όταν ένας ασθενής τοποθετείται σε μία ομάδα, η πιθανότητα της συγκεκριμένης ομάδας μειώνεται.

Μία ακόμη δυνατότητα είναι η κατάργηση, για λόγους ηθικούς και οικονομικούς, των αναποτελεσματικών ομάδων θεραπείας, δηλαδή των ομάδων που αντιστοιχούν σε επίπεδα δόσης που δεν προκάλεσαν σημαντική απόκριση των ασθενών. Το ζήτημα στην προκειμένη

περίπτωση είναι ο καθορισμός αυτών των ομάδων με συγκεκριμένη στατιστική βεβαιότητα, και για το σκοπό αυτό υπάρχουν πολλοί πιθανοί κανόνες αποκλεισμού. Πολλές φορές πάντως επιλέγεται η διατήρηση όλων των ομάδων, ώστε να υπάρχει η δυνατότητα σύγκρισης, η οποία μπορεί να ενισχύσει τη διαδικασία εξαγωγής συμπερασμάτων.

Κανόνες τερματισμού

Υπάρχουν πολλοί κανόνες τερματισμού μιας κλινικής δοκιμής. Κάποιοι από αυτούς είναι οι εξής:

- Γενικός κανόνας: Το συνολικό μέγεθος δείγματος ξεπερνάει μια τιμή κατωφλίου.
- Κανόνες κέρδους: Μεγιστοποίηση της διαφοράς αρχικού και τελικού κέρδους με στενό περιθώριο εμπιστοσύνης.
- Κανόνες μη αποτελεσματικότητας: Η διαφορά κέρδους αποτυγχάνει να ξεπεράσει την κατώτατη αποδεκτή τιμή, με επίσης στενό περιθώριο εμπιστοσύνης.

3.5.5 Προσομοίωση

Για την αξιολόγηση της απόδοσης της προτεινόμενης μεθόδου, πραγματοποιήθηκαν 1000 προσομοιώσεις μιας κλινικής δοκιμής, στην οποία έχουν οριστεί 5 διαφορετικά επίπεδα δόσης. Το υποτιθέμενο ποσοστό απόκρισης που αντιστοιχεί σε κάθε δόση εμφανίζεται στον ακόλουθο πίνακα:

Επίπεδο Δόσης	1	2	3	4	5
Ποσοστό Απόκρισης	0.02	0.07	0.37	0.73	0.52

Πίνακας 3.1: Ποσοστά απόκρισης για την προσομοίωση κλινικής δοκιμής με υβριδικό σχεδιασμό κλιμάκωσης δόσης

Κατά την προσομοίωση χρησιμοποιήθηκαν 4 διαφορετικά μεγέθη δείγματος, τα οποία είναι 20, 30, 50 και 100 ασθενείς. Η μέση τιμή των αποτελεσμάτων ανά περίπτωση απεικονίζεται παρακάτω:

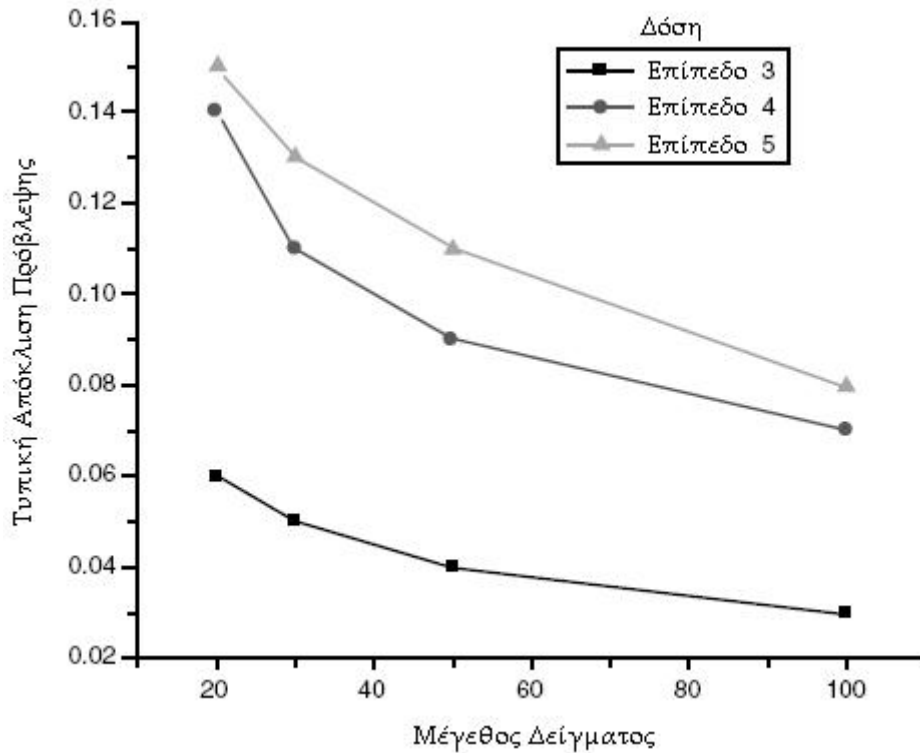
Κεφάλαιο 3: Μέθοδοι προσαρμοστικού σχεδιασμού κλινικών δοκιμών

Μέγεθος Δείγματος	Επίπεδο Δόσης	1	2	3	4	5
n = 100	"Πραγματικό" ποσοστό	0.02	0.07	0.37	0.73	0.52
	Ποσοστό εξομοίωσης	0.02	0.07	0.36	0.73	0.52
	Πρόβλεψη ποσοστού	0.02	0.07	0.41	0.68	0.43
	Τυπική απόκλιση	0.00	0.01	0.08	0.07	0.03
	Αριθμός ασθενών	1.71	4.78	25.2	41.8	26.6
n = 50	Ποσοστό εξομοίωσης	0.02	0.07	0.36	0.73	0.52
	Πρόβλεψη ποσοστού	0.02	0.07	0.40	0.65	0.41
	Τυπική απόκλιση	0.00	0.02	0.11	0.09	0.04
	Αριθμός ασθενών	1.02	2.48	12.6	20.5	13.4
n = 30	Ποσοστό εξομοίωσης	0.02	0.05	0.36	0.73	0.51
	Πρόβλεψη ποσοστού	0.02	0.07	0.40	0.63	0.40
	Τυπική απόκλιση	0.00	0.02	0.13	0.11	0.05
	Αριθμός ασθενών	1.00	1.62	7.50	11.9	8.00
n = 20	Ποσοστό εξομοίωσης	0.02	0.06	0.34	0.72	0.51
	Πρόβλεψη ποσοστού	0.02	0.07	0.37	0.58	0.38
	Τυπική απόκλιση	0.00	0.02	0.15	0.14	0.06
	Αριθμός ασθενών	1.00	1.03	4.68	7.60	5.68

Πίνακας 3.2: Αποτελέσματα προσομοίωσης κλινικής δοκιμής με υβριδικό σχεδιασμό κλιμάκωσης δόσης

Παρατηρούμε ότι ο αριθμός των ασθενών που τοποθετούνται με τη μέθοδο αυτή σε κάθε ομάδα, είναι κατά προσέγγιση ανάλογος με το αντίστοιχο κέρδος ή ποσοστό απόκρισης. Αποδεικνύεται δηλαδή η αποτελεσματικότητα της συγκεκριμένης τεχνικής τυχαιοποίησης, η οποία "έξυπνα" αναθέτει την πλειοψηφία των ασθενών στα πιο αποτελεσματικά επίπεδα δόσης. Όσον αφορά στην ακρίβεια της πρόβλεψης, μέτρο της οποίας είναι η τυπική απόκλιση, παρατηρούμε ότι μειώνεται καθώς μικραίνει το μέγεθος του δείγματος, αλλά ακόμα και με 20 ασθενείς παραμένει ικανοποιητική.

Χαρακτηριστικό είναι το ακόλουθο γράφημα για τη σχέση ακρίβειας και μεγέθους δείγματος.



Σχήμα 3.1: Γράφημα σχέσης τυπικής απόκλισης πρόβλεψης και μεγέθους δείγματος

Να σημειωθεί επίσης ότι η ακρίβεια εξαρτάται και από τον αριθμό παραμέτρων του μοντέλου. Για την παρούσα προσομοίωση χρησιμοποιήθηκε ένα υπερ-λογιστικό μοντέλο τριών παραμέτρων, και συνεπώς υπάρχουν θεωρητικά περιθώρια βελτίωσης της ακρίβειας, με τη χρήση π.χ. ενός μοντέλου μιας παραμέτρου.

3.5.6 Επίλογος

Η υβριδική CRM προσέγγιση με χρήση υπερ-λογιστικού μοντέλου παρέχει αξιόπιστη πρόβλεψη της σχέσης δόσης-απόκρισης, με μικρό αριθμό ασθενών. Επιπλέον, η προσαρμοστική διαδικασία τυχαιοποίησης που περιλαμβάνει, έχει ως αποτέλεσμα την ανάθεση περισσότερων ασθενών σε επίπεδα δόσης με μεγαλύτερο ποσοστό απόκρισης, γεγονός που ενισχύει την ηθική πλευρά της διαδικασίας, αλλά ταυτόχρονα επιτρέπει την αξιολόγηση των ομάδων αυτών με μεγαλύτερη ακρίβεια. Ο συνδυασμός συμβατικών και Μπεϋσιανών στατιστικών τεχνικών συνεισφέρει στην αριθμητική σταθερότητα, την ευελιξία και την προγνωστική δύναμη της μεθόδου. Εκτός από δοκιμές κλιμάκωσης δόσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε μελέτες ενοποιημένων φάσεων II/III για την επιτάχυνση της διαδικασίας ανάπτυξης μιας νέας θεραπείας.

3.6 Προσαρμοστική σχεδίαση με διαδοχικές αναλύσεις

3.6.1 Εισαγωγή

Στις κλινικές δοκιμές, είναι συνηθισμένη πρακτική η συνεχής παρατήρηση των δεδομένων για λόγους ασφάλειας, και η διεξαγωγή ενδιάμεσων αναλύσεων των αποτελεσμάτων που έχουν ληφθεί μέχρι ένα ορισμένο χρονικό σημείο, κατά τη διάρκεια εξέλιξης της διαδικασίας. Ο στόχος είναι η αξιολόγηση της προόδου και της ακεραιότητας διεξαγωγής της δοκιμής, όπως επίσης και της πιθανότητας πρόωρου τερματισμού της δοκιμής, εάν υπάρχουν ενδείξεις ότι η υγεία των συμμετεχόντων τίθεται σε αδικαιολόγητο κίνδυνο ή ότι η θεραπεία είναι αναποτελεσματική. Πρέπει εδώ να τονιστεί ότι όλες οι ενδιάμεσες αναλύσεις θα πρέπει να έχουν σχεδιαστεί προσεκτικά εκ των προτέρων και να περιγράφονται αναλυτικά στο πρωτόκολλο, για την αποφυγή του κινδύνου εισαγωγής μεροληψίας στη συνέχεια της δοκιμής.

Συνοψίζοντας τους κυριότερους λόγους διεξαγωγής ενδιάμεσων αναλύσεων στις κλινικές δοκιμές, θα λέγαμε ότι είναι οι εξής:

- Ηθικοί προβληματισμοί
- Διαχειριστικά θέματα
- Οικονομικοί περιορισμοί

Στην πράξη, επειδή οι κλινικές μελέτες αφορούν σε ανθρώπους, είναι ηθικά σωστό η διαδικασία να παρακολουθείται από την αρχή έως το τέλος, ώστε να διασφαλίζεται ότι οι ασθενείς δεν εκτίθενται σε μη ασφαλείς ή αναποτελεσματικές θεραπευτικές αγωγές. Όταν οι δοκιμές χαρακτηρίζονται αρνητικές, δηλαδή η θεραπεία φαίνεται να είναι αναποτελεσματική, υπάρχει η ηθική επιταγή να τερματίζονται νωρίς. Η ηθική θεώρηση των πραγμάτων υποδεικνύει ότι τα κλινικά δεδομένα πρέπει να αξιολογούνται σε πραγματικό χρόνο όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της υπό μελέτη θεραπείας, με βάση συσσωρευμένα δεδομένα, σε συνδυασμό με επιπλέον κλινικές πληροφορίες από τη βιβλιογραφία ή άλλες προγενέστερες κλινικές δοκιμές.

Από διαχειριστική άποψη, οι ενδιάμεσες αναλύσεις είναι απαραίτητες έτσι ώστε να διασφαλιστεί ότι οι κλινικές δοκιμές εκτελούνται ως έχουν προγραμματιστεί. Για παράδειγμα, αποτελεί πάντα ένα κρίσιμο ζήτημα το κατά πόσον τα άτομα που ικανοποιούν τα κριτήρια επιλεξιμότητας ανήκουν στον αντιπροσωπευτικό πληθυσμό των ασθενών για μια μελέτη. Επίσης, είναι σημαντικό να εξασφαλιστεί ότι οι διαδικασίες μιας κλινικής δοκιμής, η δόση, η θεραπευτική αγωγή και η διάρκεια της θεραπείας, ακολουθούν πιστά το πρωτόκολλο της μελέτης. Μια ανάλυση σε πρώιμο στάδιο των αρχικών αποτελεσμάτων μιας δοκιμής μπορεί να αποκαλύψει τυχόν προβλήματα, όπως αποκλίσεις ή παραβιάσεις του πρωτοκόλλου, κι έτσι μπορούν να ληφθούν άμεσα μέτρα για την αντιμετώπιση τέτοιων θεμάτων. Μία πρώιμη ενδιάμεση ανάλυση μπορεί επίσης να επαληθεύσει κρίσιμες παραδοχές που έγιναν κατά το στάδιο σχεδιασμού των δοκιμών. Σε περίπτωση σοβαρών παραβιάσεων των παραδοχών, δίνεται η δυνατότητα άμεσων τροποποιήσεων ή προσαρμογών για τη διασφάλιση της ποιότητας και εγκυρότητας των δοκιμών.

Οι περιορισμένοι οικονομικοί πόροι ήταν πιθανότατα το αρχικό κίνητρο ανάπτυξης μεθόδων με ενδιάμεσες διαδοχικές αναλύσεις. Ο πρώτος τερματισμός μιας κλινικής δοκιμής με θετικά αποτελέσματα σημαίνει ότι το νέο προϊόν μπορεί να βγει στην αγορά και να αποφέρει κέρδη, νωρίτερα του αναμενομένου. Αντίστοιχα, σε περίπτωση αρνητικών αποτελεσμάτων, με την πρόωρη διακοπή της δοκιμής αποφεύγονται άσκοπες δαπάνες. Γενικά, οι μέθοδοι ενδιάμεσων αναλύσεων συνεισφέρουν στην οικονομία χρόνου, στη μείωση του απαιτούμενου κόστους και μεγέθους του δείγματος, και στη σωστή εκμετάλλευση των διαθέσιμων οικονομικών πόρων, κατά την ανάπτυξη μιας νέας υποσχόμενης πειραματικής θεραπείας.

3.6.2 Βασικές έννοιες

- Πλήρως διαδοχικός έλεγχος: Έλεγχος ο οποίος διεξάγεται με βάση δεδομένα που έχουν συσσωρευτεί μέχρι το σημείο καταγραφής μιας νέας παρατήρησης.
- Διαδοχικός έλεγχος ανά ομάδες: Έλεγχος ο οποίος διεξάγεται με βάση δεδομένα που συγκεντρώνονται ανά τακτά προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα.
- Διόγκωση ποσοστού σφάλματος: Στην περίπτωση διεξαγωγής K διαδοχικών αναλύσεων, η εφαρμογή ελέγχου σημαντικότητας μεταξύ όλων των ενδιάμεσων αποτελεσμάτων, οδηγεί σε διόγκωση του ποσοστού σφάλματος τύπου I, σύμφωνα με τον τύπο:

$$1-(1-\alpha^k)$$

όπου α το είναι το θεωρούμενο επίπεδο σημαντικότητας του ελέγχου. Για παράδειγμα, με αρχικό $\alpha=0,025$ για μονόπλευρο έλεγχο, το α^* στην περίπτωση 5 ενδιάμεσων αναλύσεων είναι 0,071, είναι δηλαδή περίπου 3 φορές πιθανότερο να απορριφθεί λανθασμένα μια αληθής μηδενική υπόθεση.

- Όρια τερματισμού: Είναι ένα σετ κρίσιμων τιμών με τις οποίες συγκρίνονται τα αποτελέσματα των στατιστικών ελέγχων των πραγματικών δεδομένων, ώστε να καθοριστεί εάν η δοκιμή θα πρέπει να συνεχιστεί ή να τερματιστεί.
- Κλίμακες ορίων: Πολλές διαφορετικές κλίμακες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την κατασκευή των ορίων τερματισμού. Οι πιο συνηθισμένες είναι:
 - Η τυποποιημένη ελεγχοσυνάρτηση Z
 - Η κλίμακα μέσης τιμής
 - Η κλίμακα αθροίσματος μέσης τιμής
 - Η συνάρτηση Error-Spending

Οι κλίμακες αυτές είναι ισοδύναμες μεταξύ τους με τη χρήση κατάλληλων μετασχηματισμών. Στην παρούσα εργασία δεν θα επεκταθούμε στη μαθηματική περιγραφή τους.

- Βέλτιστος προσαρμοστικός σχεδιασμός πολλαπλών σταδίων: Ο σχεδιασμός αυτός αποσκοπεί στο να προσδιοριστεί αν μια πειραματική θεραπεία είναι αρκετά υποσχόμενη, ώστε να δικαιολογείται περαιτέρω έλεγχος. Εφαρμόζεται συνήθως σε κλινικές δοκιμές φάσης II για τον καρκίνο. Στο βασικό σχέδιο που περιλαμβάνει δύο

μόνο στάδια, η θεραπεία χορηγείται σε n_1 ασθενείς του πρώτου σταδίου και αν η απόκριση είναι ικανοποιητική, τότε εφαρμόζεται το δεύτερο στάδιο με n_2 ασθενείς, ενώ σε αντίθετη περίπτωση, η δοκιμή τερματίζεται. Η τελική απόφαση για το αν η θεραπεία είναι υποσχόμενη λαμβάνεται με βάση το συνολικό ποσοστό απόκρισης των $n_1 + n_2$ ασθενών. Η συγκεκριμένη λογική μπορεί εύκολα να επεκταθεί και να εφαρμοστεί σε δοκιμές κατά τις οποίες συγκρίνονται περισσότερες από δύο θεραπείες.

3.6.3 Επιτροπή παρακολούθησης δεδομένων

Σε κλινικές δοκιμές με σχεδιασμό ενδιάμεσων διαδοχικών αναλύσεων, συνήθως συστήνεται μια επιτροπή παρακολούθησης δεδομένων. Ο ρόλος της είναι η αξιολόγηση όλων των πτυχών μιας δοκιμής, όπως ο βαθμός ακεραιότητας του τρόπου διεξαγωγής, η ποιότητα, τα πιθανά οφέλη και οι κίνδυνοι που σχετίζονται με αυτήν, πριν τη λήψη οποιασδήποτε απόφασης σχετικά με τον πρόωρο τερματισμό της. Στην πράξη έχει αποδειχθεί ότι η απόφαση τερματισμού μιας κλινικής δοκιμής είναι δύσκολη απόφαση, ακόμα και όταν η δοκιμή έχει εκτελεστεί με πιστή εφαρμογή του πρωτοκόλλου και οι συνθήκες διεξαγωγής συμφωνούν απόλυτα με αυτές που έχουν οριστεί στη φάση σχεδιασμού. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ο κανόνας τερματισμού που έχει επιλεγθεί μπορεί να μην είναι άμεσα εφαρμόσιμος, εξαιτίας πολύπλοκων παραγόντων και καταστάσεων που πρέπει να αντιμετωπιστούν. Υπό αυτές τις συνθήκες, ο ρόλος της επιτροπής παρακολούθησης αποκτά ιδιαίτερη βαρύτητα.

Αρχές παρακολούθησης δοκιμών ενδιάμεσων αναλύσεων

- Βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιδράσεις

Όταν τα αρχικά δεδομένα μιας κλινικής δοκιμής παρέχουν ισχυρές ενδείξεις σχετικά με τις βραχυπρόθεσμες επιδράσεις μιας θεραπείας, αλλά ο χρόνος παρακολούθησης των ασθενών δεν είναι αρκετός για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας μακροπρόθεσμα, τότε μια απόφαση πρόωρου τερματισμού της δοκιμής δεν μπορεί να θεωρηθεί απόλυτα τεκμηριωμένη, και είναι πιθανό να εγείρει ηθικά ζητήματα. Γενικά, η σχετική σημασία μεταξύ βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων εξαρτάται από τα στοιχεία και τις συνθήκες μιας κλινικής δοκιμής.

- Φιλοσοφίες πρόωρου τερματισμού

Τρία σημαντικά ερωτήματα μπορούν να επηρεάσουν τη φιλοσοφία λήψης απόφασης για πρόωρο τερματισμό μιας κλινικής δοκιμής. Πρώτον, ποια είναι η απαραίτητη κλινική διαφορά και σε πόσο χρονικό διάστημα πρέπει αυτή να παρατηρηθεί, ώστε να μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα θετικής επίδρασης μιας θεραπείας, σε τέτοιο βαθμό που να δικαιολογεί τον πρόωρο τερματισμό της δοκιμής; Δεύτερον, για την απόδειξη της αναποτελεσματικότητας μιας πειραματικής θεραπείας, μπορεί να χρησιμοποιηθεί το ίδιο επίπεδο στοιχείων (ποσοτικά και ποιοτικά) όπως και στην περίπτωση της θετικής έκβασης

μιας δοκιμής; Τέλος, όταν τα δεδομένα μιας δοκιμής δεν κλίνουν προς κάποια συγκεκριμένη κατεύθυνση, η δοκιμή θα πρέπει να συνεχιστεί και να ολοκληρωθεί βάσει προγραμματισμού;

➤ Ανταπόκριση σε άμεσα κλινικά οφέλη

Ο βέλτιστος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών σε μια κλινική δοκιμή, η οποία παρουσιάζει άμεσα θετικά αποτελέσματα, είναι δύσκολο να καθοριστεί. Ιδανικά, η μέγιστη ποσότητα κλινικά χρήσιμης πληροφορίας μπορεί να προκύψει, αξιολογώντας τη χρονική διάρκεια του οφέλους από τη θεραπεία και συνεχίζοντας παράλληλα την παρακολούθηση των ασθενών για τον εντοπισμό πιθανών παρενεργειών, σε ένα πιο εκτεταμένο χρονικό διάστημα. Παρόλα αυτά, σε περιπτώσεις ασθενειών που απειλούν άμεσα τη ζωή των ασθενών, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, ο καρκίνος και ο HIV σε προχωρημένο στάδιο, ο πρόωρος τερματισμός μπορεί να θεωρηθεί δικαιολογημένος, έτσι ώστε να αξιοποιηθούν τα άμεσα κλινικά οφέλη μιας νέας θεραπείας, ακόμα κι αν είναι άγνωστη η διάρκειά τους. Θα πρέπει όμως να γίνει και ένας σχεδιασμός για μακροπρόθεσμη παρακολούθηση της πορείας των ασθενών, για την αποφυγή περιστατικών σοβαρής τοξικότητας.

➤ Ανταπόκριση σε άμεσα αρνητικά αποτελέσματα

Όταν, κατά τα αρχικά στάδια μιας κλινικής δοκιμής, εμφανίζονται τα πρώτα αποτελέσματα και είναι αρνητικά, τότε η αρμόδια επιτροπή παρακολούθησης καλείται να εξετάσει κάποια κριτήρια, πριν τη σύσταση τροποποίησης ή τερματισμού της διαδικασίας. Αυτά είναι τα εξής:

- Υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης κάποιας θετικής επίδρασης της θεραπείας μέχρι την ολοκλήρωση της δοκιμής;
- Μήπως οι αρνητικές ενδείξεις έχουν υπερκεράσει μια μικρή επίδραση κλινικού ενδιαφέροντος;
- Είναι οι αρνητικές ενδείξεις τόσο ισχυρές ώστε να οδηγούν σε συμπέρασμα επιβλαβούς επίδρασης της θεραπείας;

Σε κάθε περίπτωση, η επιτροπή πρέπει να λάβει υπόψη της και το επίπεδο στατιστικής ισχύος της κλινικής δοκιμής, καθώς μια δοκιμή με ισχύ μικρότερη της απαιτούμενης, που παρουσιάζει αρνητικά αποτελέσματα, θα ικανοποιήσει τα κριτήρια τερματισμού γρηγορότερα από μια δοκιμή πλήρους ισχύος.

➤ Ανταπόκριση σε μη αναμενόμενα θέματα ασφαλείας

Στην περίπτωση εμφάνισης μιας μη αναμενόμενης και ανησυχητικής τοξικότητας, δημιουργούνται συνθήκες που δεν έχουν προβλεφθεί στον αρχικό σχεδιασμό, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να συμπεριληφθούν στην εφαρμογή των προκαθορισμένων στατιστικών μεθόδων. Απαιτείται λοιπόν η άμεση παρέμβαση της επιτροπής, με στοχο την τροποποίηση ή τον τερματισμό της δοκιμής.

➤ Ανταπόκριση σε ακαθόριστα αποτελέσματα

Σε κάποιες δοκιμές, δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις, ούτε προς την κατεύθυνση της θετικής αλλά ούτε και προς την κατεύθυνση της αρνητικής επίδρασης της πειραματικής θεραπείας. Σε μια τέτοια περίπτωση, πρέπει να ληφθεί μια απόφαση για την περαιτέρω βιωσιμότητα της δοκιμής, λαμβάνοντας υπόψη τους απαιτούμενους οικονομικούς πόρους, την επένδυση σε ανθρώπινο δυναμικό και την καταπόνηση των ασθενών.

3.6.4 Πρακτικά ζητήματα

Οι διαδικασίες διαδοχικών αναλύσεων ανήκουν στο γενικό πλαίσιο του ελέγχου υποθέσεων, ο στόχος τους δηλαδή είναι ο καθορισμός της βέλτιστης θεραπείας. Πολλές νέες πειραματικές θεραπείες, όπως για παράδειγμα τα αντικαρκινικά φάρμακα, είναι πολύ ακριβές ή προκαλούν σοβαρές παρενέργειες. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, η τελική έγκριση χορήγησης να δίνεται μόνο σε θεραπείες που τα οφέλη τους ξεπερνούν το κατώφλι που αντιστοιχεί στις ελάχιστες κλινικές απαιτήσεις, που αφορούν σε μια συγκεκριμένη παθολογική κατάσταση. Κατά συνέπεια, μια κλινική δοκιμή για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας ενός νέου φαρμάκου, θα πρέπει να έχει τη δυνατότητα εξαγωγής όχι μόνο ποιοτικών αλλά και ποσοτικών συμπερασμάτων, να παρέχει δηλαδή μια αντικειμενική εκτίμηση του μεγέθους των θετικών επιδράσεων μιας πειραματικής θεραπείας.

Ένας σχεδιασμός με σταθερό μέγεθος δείγματος και χωρίς ενδιάμεσες αναλύσεις, είναι σε θέση να επιτύχει το στόχο της ποιοτικής και ποσοτικής αξιολόγησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας. Παρόλα αυτά, μια διαδικασία με διαδοχικές αναλύσεις, ειδικά με τη χρήση της μεθόδου μέγιστης πιθανοφάνειας, πολλές φορές υπερεκτιμά τα κλινικά οφέλη μιας θεραπείας, γεγονός που οφείλεται στην επιλογή των κανόνων τερματισμού. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε πολλούς ερευνητές στο να επικεντρωθούν στο συγκεκριμένο πρόβλημα και να προτείνουν νέες στατιστικές μεθόδους, όπως ο τροποποιημένος εκτιμητής μέγιστης πιθανοφάνειας (MLE) και ο αντικειμενικός εκτιμητής μέσης τιμής (MUE). Πρέπει να σημειωθεί όμως ότι οι διαδικασίες αυτές έχουν μεγάλες απαιτήσεις σε υπολογιστική ισχύ.

Ένα επιπλέον ζήτημα αποτελεί το γεγονός ότι η έρευνα έχει εστιάσει στην εκτίμηση του μεγέθους επίδρασης μιας θεραπείας ως προς τις κύριες κλινικές παραμέτρους μιας δοκιμής. Υπάρχουν όμως και πολλές δευτερεύουσες παράμετροι ασφάλειας και αποτελεσματικότητας που πρέπει να αξιολογηθούν στην ίδια δοκιμή. Η επίδραση λοιπόν σε αυτές τις δευτερεύουσες παραμέτρους, που μπορεί να έχει ένας πρόωρος τερματισμός με βάση την κύρια παράμετρο, δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί. Επιπρόσθετα, οι μέθοδοι διαδοχικών αναλύσεων και οι σχετιζόμενοι εκτιμητές επικεντρώνονται στις μέσες τιμές των αποτελεσμάτων του συνολικού πληθυσμού. Αυτό εντούτοις δεν είναι αρκετό για ειδικές κατηγορίες φαρμάκων και ασθενειών, στις οποίες παίζει σημαντικό ρόλο η εκτίμηση της μεταβλητότητας των δεδομένων, ένας τομέας του οποίου η συμμετοχή σε μια απόφαση πρόωρου τερματισμού δεν έχει ακόμα διερευνηθεί πλήρως.

3.7 Προσαρμογή του μεγέθους του δείγματος

3.7.1 Εισαγωγή

Στις κλινικές δοκιμές, είναι επιθυμητό να υπάρχει ο επαρκής αριθμός ασθενών προκειμένου να επιτευχθεί η απαραίτητη στατιστική ισχύς για τη σωστή ανίχνευση μιας κλινικά σημαντικής διαφοράς, αν αυτή η διαφορά υπάρχει πραγματικά. Για το σκοπό αυτό, διεξάγεται συχνά μία προ μελέτης ανάλυση της ισχύος, ώστε να εκτιμηθεί το κατάλληλο μέγεθος δείγματος υπό συγκεκριμένες παραδοχές, όπως η μεταβλητότητα που σχετίζεται με την παρατηρούμενη απόκριση, όσον αφορά στην κύρια παράμετρο της μελέτης. Γενικά, όταν η πραγματική μεταβλητότητα είναι πολύ μικρότερη από τις αρχικές υποθέσεις, τότε η μελέτη είναι υπερδιαστασιολογημένη. Από την άλλη πλευρά, αν η μεταβλητότητα είναι πολύ μεγαλύτερη από την αρχική εικασία, η μελέτη μπορεί να μην επιτυγχάνει την επιθυμητή ισχύ. Σε αυτήν την περίπτωση, το συμπέρασμα ότι τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τη μελέτη δεν οφείλονται αποκλειστικά και μόνο σε τυχαίους παράγοντες, δεν είναι δυνατόν να τεκμηριωθεί στατιστικά. Υπό αυτό το πρίσμα, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον η προσαρμοστική μεταβολή του μεγέθους του δείγματος, με βάση συσσωρευμένα δεδομένα σε ενδιάμεσα σημεία μιας κλινικής δοκιμής.

Η προσαρμογή του μεγέθους του δείγματος περιλαμβάνει είτε προγραμματισμένες είτε έκτακτες και απρόσμενες μεταβολές. Μια προγραμματισμένη προσαρμογή αναφέρεται ως επανεκτίμηση του μεγέθους του δείγματος, κατά τη διεξαγωγή ενδιάμεσων αναλύσεων σε κλινικές δοκιμές σχεδιασμένες με ανάλογο τρόπο. Οι απρογραμμάτιστες προσαρμογές οφείλονται συνήθως σε αλλαγές που γίνονται στο πρωτόκολλο εν εξελίξει μελετών ή απροσδόκητες διαχειριστικές αποφάσεις που βασίζονται σε ενδιάμεσα συσσωρευμένα στοιχεία. Το Κεφάλαιο 2 παρέχει ένα συντελεστή προσαρμογής για το μέγεθος του δείγματος, ως αποτέλεσμα των τροποποιήσεων του πρωτοκόλλου. Στη συνέχεια, θα εστιάσουμε μόνο στην προγραμματισμένη ρύθμιση του μεγέθους του δείγματος, που περιλαμβάνεται σε ένα σχεδιασμό ενδιάμεσων διαδοχικών αναλύσεων.

3.7.2 Επανεκτίμηση δείγματος με διατήρηση τύφλωσης

Στις κλινικές δοκιμές, το μέγεθος του δείγματος καθορίζεται από την κλινικά σημαντική διαφορά που απαιτείται να εντοπιστεί, και τη μεταβλητότητα των δεδομένων ως προς τη βασική παράμετρο ελέγχου. Καθώς όμως η απόκριση σε μια πειραματική θεραπεία δεν μπορεί να προβλεφθεί πλήρως, ειδικά όταν το φάρμακο ανήκει σε μια νέα κατηγορία, η εκτίμηση της μεταβλητότητας κατά το στάδιο του σχεδιασμού της μελέτης μπορεί να είναι λανθασμένη. Αν αυτό επιβεβαιωθεί από τα πρώτα αποτελέσματα κατά τη διεξαγωγή της δοκιμής, τότε είναι αναγκαία η διορθωτική ρύθμιση του μεγέθους του δείγματος. Για τη διατήρηση της εγκυρότητας της μελέτης, προτείνεται η ρύθμιση αυτή να πραγματοποιείται χωρίς αποκάλυψη των κωδικών ανάθεσης θεραπείας.

Θεωρούμε την κλασική περίπτωση μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής, με δύο παράλληλες ομάδες για τη σύγκριση της πειραματικής θεραπείας με ένα ψευδοφάρμακο. Αν σ^2 είναι η διασπορά που υπολογίστηκε στο στάδιο σχεδιασμού, και σ'^2 είναι η

πραγματική διασπορά, η οποία προκύπτει αρκετά μεγαλύτερη από την σ^{*2} , τότε η επανεκτίμηση του μεγέθους του δείγματος N' γίνεται σύμφωνα με τον τύπο:

$$N' = N \frac{\sigma'^2}{\sigma^{*2}}$$

όπου N είναι το αρχικό μέγεθος δείγματος. Η εκτίμηση της σ'^2 πραγματοποιείται με βάση τα δεδομένα που συγκεντρώνονται από τους πρώτους n μεταξύ των N ασθενών. Η πιο απλή προσέγγιση βασίζεται στη διασπορά του δείγματος μεγέθους n , που υπολογίζεται από τη σχέση:

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \sum \sum (y_{ij} - \bar{y})^2$$

όπου y_{ij} είναι η j -οστή παρατήρηση στην ομάδα i , με $i = 1$ για την ομάδα της πειραματικής θεραπείας και $i = 2$ για την ομάδα του ψευδοφαρμάκου, και \bar{y} είναι η συνολική μέση τιμή του δείγματος. Εάν το δείγμα είναι αρκετά μεγάλο, τότε θεωρείται ότι η μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων προσεγγίζει ικανοποιητικά τη ζητούμενη κλινικά σημαντική διαφορά Δ , κι έτσι η εκτίμηση της σ'^2 είναι:

$$\sigma'^2 = \frac{n-1}{n-2} \left(s^2 - \frac{\Delta^2}{4} \right)$$

Το μειονέκτημα αυτής της προσέγγισης είναι ότι εξαρτάται από την επιθυμητή μέση τιμή της διαφοράς, η οποία μπορεί να είναι άγνωστη, και για αυτό το λόγο αναπτύχθηκαν εναλλακτικές μέθοδοι που δεν απαιτούν τη γνώση μιας τιμής για το Δ .

3.7.3 Επανεκτίμηση δείγματος με αποκάλυψη δεδομένων

Θα αναφερθούμε επιγραμματικά στις μεθόδους που έχουν προταθεί για την επανεκτίμηση του μεγέθους του δείγματος με αποκάλυψη δεδομένων, σε κλινικές δοκιμές με ενδιάμεσες αναλύσεις.

Μέθοδος των Cui-Hung-Wang

Τα πλεονεκτήματα της συγκεκριμένης μεθόδου είναι ότι δεν παρουσιάζει δυσκολίες κατά την εφαρμογή της και ότι χρησιμοποιεί τα αρχικά κριτήρια τερματισμού. Τα μειονεκτήματα είναι ότι δεν μπορεί εύκολα να γενικευτεί, κι επίσης ότι σταθμίζει με άνισο τρόπο τα αποτελέσματα ασθενών από διαφορετικά στάδια της δοκιμής, κάτι που δεν είναι κλινικά απόλυτα ορθό.

Μέθοδος των Proschan και Hunsberger

Εφαρμόζεται σε κλινικές δοκιμές δύο σταδίων και προβλέπει τη ρύθμιση του μεγέθους του δείγματος στο δεύτερο στάδιο με βάση την αξιολόγηση της στατιστικής ισχύος από τα δεδομένα του πρώτου σταδίου.

Μέθοδος των Muller και Schafer

Οι Muller και Schafer (2001) έδειξαν ότι είναι εφικτή η πραγματοποίηση αλλαγών σε μια κλινική δοκιμή εν εξελίξει, χωρίς παράλληλη αύξηση του ποσοστού σφαλμάτων τύπου I. Για να επιτευχθεί κάτι τέτοιο, στην ουσία απαιτείται μετά από κάθε αλλαγή, η διατήρηση του ποσοστού στο εναπομείναν κομμάτι της διαδικασίας. Έτσι, η μέθοδος των Muller και Schafer προσεγγίζει την επανεκτίμηση του μεγέθους του δείγματος, από την πλευρά των υπό συνθήκη σφαλμάτων.

Μέθοδος των Bauer και Köhne

Η μέθοδος βασίζεται στο γεγονός ότι η τιμή p-value για τον έλεγχο μιας μηδενικής υπόθεσης, γενικά κατανέμεται ομοιόμορφα στο διάστημα [0,1], υπό την προϋπόθεση ότι η τυχαία μεταβλητή του στατιστικού ελέγχου είναι συνεχής. Επιπλέον, η κατανομή της τιμής p-value δεν εξαρτάται από προηγούμενες μετρήσεις τυχαίων μεταβλητών. Κατά συνέπεια, ο σχεδιασμός με βάση συσσωρευμένα δεδομένα, π.χ. μεταβολή του μεγέθους του δείγματος, δεν επηρεάζει τη χρήσιμη ιδιότητα της ανεξαρτησίας και της ομοιόμορφης κατανομής των τιμών p-value.

Προτείνεται λοιπόν ένας σχεδιασμός 2 ή 3 σταδίων, με ξεχωριστές τιμές p-value, που αφορούν σε ένα τμήμα του δείγματος που συμμετέχει σε κάθε στάδιο, και στη συνέχεια χρήση της μεθόδου του Fisher για συνδυασμό των αποτελεσμάτων των ανεξάρτητων στατιστικών ελέγχων και τελική αξιολόγηση της κοινής μηδενικής υπόθεσης.

3.7.4 Γενίκευση της μεθόδου ανεξάρτητων τιμών p-value

Σε συνέχεια της μεθόδου των Bauer και Köhne, στην οποία αναφερθήκαμε προηγουμένως, θεωρούμε μια κλινική δοκιμή K σταδίων, με διεξαγωγή ελέγχου σε κάθε στάδιο του εξεταζόμενου ενδεχομένου, και ενέργειες που εξαρτώνται από τα αποτελέσματα κάθε ανάλυσης. Οι ενέργειες αυτές μπορεί να είναι πρόωρος τερματισμός της δοκιμής λόγω ισχυρών ενδείξεων αποτελεσματικότητας ή σοβαρών παρενεργειών, επανεκτίμηση του μεγέθους του δείγματος, τροποποίηση της διαδικασίας τυχαιοποίησης ή άλλες προσαρμογές. Ο στόχος μιας τέτοιας δοκιμής μπορεί να εκφραστεί με τη χρήση ενός συνολικού ελέγχου της μηδενικής υπόθεσης, που είναι η ένωση των επιμέρους ελέγχων, σε κάθε ενδιάμεσο στάδιο της διαδικασίας:

$$H_0: H_{01} \cap \dots \cap H_{0K}$$

όπου H_{0k} είναι ο έλεγχος του μηδενικού ενδεχομένου στην υπ' αριθμόν k ανάλυση, και βασίζεται στο τμήμα του συνολικού δείγματος στο k στάδιο, με τον στατιστικό έλεγχο και την τιμή p-value να ορίζονται ως T_k και p_k , αντίστοιχα. Οι κανόνες τερματισμού σε αυτήν την περίπτωση είναι:

- Τερματισμός λόγω θετικής εξέλιξης, αν $T_k \leq \alpha_k$
- Τερματισμός λόγω αρνητικής εξέλιξης, αν $T_k > \beta_k$
- Συνέχιση με προσαρμογές, αν $\alpha_k < T_k \leq \beta_k$

όπου α_k και β_k είναι τα όρια αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, αντίστοιχα.

Ο στατιστικός έλεγχος T_k μπορεί να διαμορφωθεί με πολλούς τρόπους. Για τη διατήρηση όμως της συνάρτησης πυκνότητας πιθανότητας $f_{T_1 \dots T_k}$ σε απλή μορφή, υπάρχουν οι εξής δυνατότητες:

- Έλεγχος με βάση ανεξάρτητες τιμές p-value από διαφορετικά στάδια της δοκιμής (MIP). Σε αυτήν την περίπτωση είναι:

$$T_k = p_k$$

- Έλεγχος με βάση το άθροισμα των τιμών p-value (MSP). Δηλαδή, έχουμε:

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

Η σχέση αυτή και η προηγούμενη είναι ειδικές περιπτώσεις του γραμμικού συνδυασμού των τιμών p-value, που περιγράφεται από τον τύπο:

$$T_k = \sum_{i=1}^k w_{ki} p_i, \quad k = 1 \dots K$$

όπου w_{ki} είναι ένας συντελεστής βάρους.

- Έλεγχος με βάση το γινόμενο των τιμών p-value (MPP). Δηλαδή, προκύπτει ότι:

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

Ανάλογα με τη μορφή του στατιστικού ελέγχου, θα πρέπει να γίνει ο αντίστοιχος καθορισμός των ορίων τερματισμού και ο υπολογισμός της προσαρμοσμένης τιμής p-value. Σε κάθε περίπτωση, για την επιλογή του βέλτιστου σχεδιασμού, συνίσταται η διεξαγωγή προσομοιώσεων με διαφορετικά σενάρια.

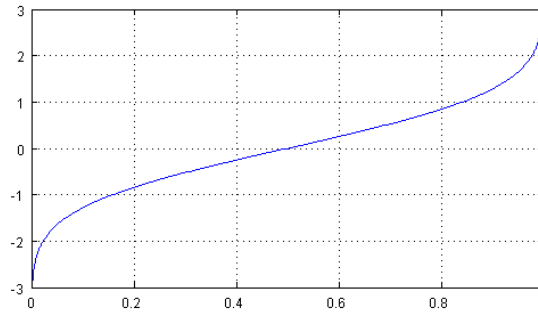
3.7.5 Η μέθοδος της αντίστροφης κανονικής κατανομής

Η μέθοδος προτάθηκε το 1999 από τους Lehman και Wassmer. Ο στατιστικός έλεγχος συνδυάζει τις ανεξάρτητες τιμές p-value και δίνεται από τη σχέση:

$$\frac{1}{\sqrt{k}} \sum_{i=1}^k \Phi^{-1}(1 - p_i)$$

όπου το Φ^{-1} υποδηλώνει τη συνάρτηση αντίστροφης κανονικής κατανομής. Η αντίστροφη κανονική κατανομή είναι μια μη-γραμμική συνάρτηση για την οποία δεν υπάρχει λύση

κλειστής μορφής. Η συνάρτηση είναι συνεχής, μονότονα αύξουσα, απείρως διαφορίσιμη, και αντιστοιχεί το ανοικτό διάστημα $(0,1)$ σε ολόκληρη την πραγματική ευθεία.



Σχήμα 3.2: Η αντίστροφη κανονική κατανομή

Παράδειγμα

Σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, με διπλή τύφλωση και στοιχείο ελέγχου ένα ψευδοφάρμακο, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα μιας συνδυαστικής θεραπείας στην αντιμετώπιση της ακμής *papulopustulosa*. Με συμμετοχή 24 και 26 ασθενών στις ομάδες θεραπείας και ψευδοφαρμάκου αντίστοιχα, τα αποτελέσματα ανέδειξαν εμφανή διαφορά στη μείωση των βακτηρίων μεταξύ των δύο ομάδων, με τη συνδυαστική θεραπεία να υπερτερεί σημαντικά.

Εναλλακτικά για την ίδια κλινική δοκιμή, θεωρώντας προσαρμοστικό σχεδιασμό 3 σταδίων με βάση το μοντέλο του Pocock, και εφαρμόζοντας τη μέθοδο αντίστροφης κανονικής κατανομής, οδηγούμαστε σε πρόωρο τερματισμό της δοκιμής λόγω αποτελεσματικότητας, στο δεύτερο στάδιο. Σημειωτέον, ο αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν στο πρώτο στάδιο είναι 12 ανά ομάδα και στο δεύτερο στάδιο, 6 ανά ομάδα.

3.7.6 Συμπεράσματα

Η προσαρμοστική ρύθμιση του μεγέθους του δείγματος με βάση ενδιάμεσα συσσωρευμένα δεδομένα, αποσκοπεί στην επίτευξη της απαραίτητης στατιστικής ισχύος μιας κλινικής δοκιμής και στη δυνατότητα πρόωρου τερματισμού για εξοικονόμηση πόρων. Συνήθως, για τη διατήρηση της ακεραιότητας μιας δοκιμής, πραγματοποιείται η σύσταση μιας ανεξάρτητης επιτροπής παρακολούθησης δεδομένων, η οποία μπορεί να προτείνει:

- Συνέχιση της δοκιμής χωρίς αλλαγές
- Μεταβολή του μεγέθους του δείγματος
- Πρόωρο τερματισμό της δοκιμής
- Τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου

Την τελευταία δεκαετία έχει παρατηρηθεί μια αυξανόμενη τάση στο ποσοστό των κλινικών δοκιμών που τερματίζονται πρόωρα, το γεγονός αυτό όμως έχει προκαλέσει κριτικές, οι οποίες εστιάζουν στο ότι η πλειοψηφία των δοκιμών αυτών δεν έχει την απαραίτητη δομή

για κάτι τέτοιο. Σε κάθε περίπτωση, μια μεταβολή του μεγέθους του δείγματος απαιτεί και αντίστοιχη τροποποίηση των στατιστικών μεθόδων που εφαρμόζονται. Επιπλέον, πριν τη λήψη της απόφασης για πρόωρο τερματισμό μιας δοκιμής, θα πρέπει να αξιολογηθεί η λεγόμενη πιθανότητα επαναληψιμότητας. Το μέγεθος αυτό, η πιθανότητα δηλαδή αναπαραγωγής παρόμοιων αποτελεσμάτων στην περίπτωση που μια κλινική δοκιμή επαναλαμβάνεται υπό τις ίδιες συνθήκες, αποτελεί μέτρο της επάρκειας της κλινικής δοκιμής για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας μιας νέας πειραματικής θεραπείας.

3.8 Προσαρμοστική σχεδίαση ενοποιημένων φάσεων II/III

3.8.1 Εισαγωγή

Ο σχεδιασμός κλινικών δοκιμών ενοποιημένων φάσεων II/III είναι ένα πρόγραμμα που αποσκοπεί στην επίτευξη μέσω μίας ενιαίας δοκιμής, των αποτελεσμάτων και των στόχων που συνήθως επιτυγχάνονται μέσω ξεχωριστών δοκιμών, στις φάσεις IIβ και III μιας κλινικής έρευνας. Σε ένα προσαρμοστικό ενιαίο σχέδιο αυτού του τύπου, υπάρχει συνήθως η λεγόμενη φάση εκμάθησης η οποία εξυπηρετεί τον ίδιο σκοπό με μια τυπική μελέτη φάσης II, και η φάση επιβεβαίωσης, που αντιστοιχεί σε μια τυπική μελέτη φάσης III. Σε σύγκριση με τους τυπικούς σχεδιασμούς, ένα ενιαίο σχέδιο μπορεί όχι μόνο να μειώσει το μέγεθος του δείγματος, αλλά επίσης και να συντομεύσει το χρόνο που απαιτείται για να φτάσει ένα υποψήφιο φάρμακο με θετικά αποτελέσματα στην αγορά.

Στη συνέχεια, θα αναφερθούμε σε διάφορα είδη ενιαίου προσαρμοστικού σχεδιασμού και τα χαρακτηριστικά τους, καθώς επίσης και σε ζητήματα που προκύπτουν συχνά κατά την εφαρμογή τους.

3.8.2 Αποδοτικότητα σχεδιασμού ενοποίησης φάσεων

Η χρήση σχεδιασμού ενοποιημένων φάσεων παρουσιάζει κάποια χαρακτηριστικά, τα οποία ενισχύουν την αποδοτικότητα μιας κλινικής δοκιμής. Καταρχάς, το γεγονός ότι δεν υπάρχει χρόνος καθυστέρησης μεταξύ των φάσεων εκμάθησης και επιβεβαίωσης, συμβάλει στη δυνατότητα εξοικονόμησης πόρων μέσω πρόωρου τερματισμού της δοκιμής, είτε όταν το φάρμακο είναι αναποτελεσματικό είτε όταν έχει σοβαρές παρενέργειες. Επιπλέον, η τελική ανάλυση για την εξαγωγή των κλινικών συμπερασμάτων, πραγματοποιείται με συνδυασμό δεδομένων και από τις δύο φάσεις της διαδικασίας, με αποτέλεσμα να είναι πληρέστερη και πιο τεκμηριωμένη.

Η πιο σημαντική όμως διαφορά ανάμεσα σε ένα προσαρμοστικό σχέδιο ενοποιημένων φάσεων και την κλασική προσέγγιση με ξεχωριστές δοκιμές φάσεων II και III, είναι ο έλεγχος του α , δηλαδή του ποσοστού σφαλμάτων τύπου I, και της στατιστικής ισχύος για τον ορθό εντοπισμό μιας κλινικά σημαντικής διαφοράς. Έτσι, αν στην κλασική προσέγγιση το α ισούται με $\alpha_{II,III}$, δηλαδή με το γινόμενο των α στις αντίστοιχες φάσεις, ο ενιαίος σχεδιασμός προβλέπει $\alpha = \alpha_{III}$, που σημαίνει ότι σε αυτήν την περίπτωση το πραγματικό α

είναι $1/\alpha_{II}$ φορές μεγαλύτερο σε σχέση με την κλασική προσέγγιση. Παρομοίως, η ισχύς ενός ενιαίου προσαρμοστικού σχεδιασμού είναι $power_{III}$, δηλαδή $1/power_{II}$ φορές μεγαλύτερη από την ισχύ στον κλασικό σχεδιασμό, η οποία ισούται με $power_{II} * power_{III}$.

3.8.3 Σύγκριση σχεδίων ενοποίησης φάσεων

Σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά και τις προσαρμογές που περιλαμβάνονται στα σχέδια ενοποίησης φάσεων, αυτά διακρίνονται στις ακόλουθες τέσσερις κατηγορίες:

- Σταθερός αριθμός θεραπευτικών αγωγών και δυνατότητα πρόωρου τερματισμού, με ή χωρίς επανεκτίμηση του μεγέθους του δείγματος.
- Ευέλικτος αριθμός θεραπευτικών αγωγών, προσαρμογή υποθέσεων και προσαρμοστικές διαδικασίες τυχαιοποίησης βάσει απόκρισης.
- Προσαρμογή πληθυσμού, με μεταβολή του αριθμού των ομάδων των ασθενών μεταξύ της φάσης εκμάθησης και επιβεβαίωσης. Οι ομάδες συνήθως διαμορφώνονται σύμφωνα με κοινά γονιδιωματικά χαρακτηριστικά.
- Συνδυασμοί των περιπτώσεων (ii) και (iii).

Θα συγκρίνουμε τέσσερα διαφορετικά προσαρμοστικά σχέδια ενοποιημένων φάσεων, κάθε ένα από τα οποία περιλαμβάνει για τη φάση εκμάθησης 5 ομάδες θεραπείας, μεταξύ των οποίων μία ομάδα ελέγχου. Τα τέσσερα αυτά σχέδια είναι:

1. Σχέδιο με διαδοχικές ενδιάμεσες αναλύσεις 5 σταδίων
2. Σχέδιο προσαρμοστικών υποθέσεων
3. Σχέδιο Drop-The-Loser, σύμφωνα με το οποίο καταργούνται οι δύο ομάδες με τα λιγότερο θετικά αποτελέσματα, και παραμένουν για τη φάση επιβεβαίωσης οι υπόλοιπες τρεις, συμπεριλαμβανομένης και της ομάδας ελέγχου.
4. Σχέδιο Keep-The-Winner, σύμφωνα με το οποίο, για τη φάση επιβεβαίωσης παραμένουν μόνο η ομάδα με τα καλύτερα αποτελέσματα και η ομάδα ελέγχου.

Γενικά, στις κλινικές δοκιμές με M ομάδες, χρησιμοποιείται ο έλεγχος υποθέσεων με συντελεστές διαφοροποίησης. Θεωρούμε δηλαδή:

$$\text{Μηδενική υπόθεση } H_0 : L(\mathbf{u}) \leq 0, \text{ έναντι εναλλακτικής υπόθεσης } H_a : L(\mathbf{u}) = \varepsilon > 0$$

όπου το

$$L(\mathbf{u}) = \sum_{i=1}^M c_i u_i$$

είναι ένας γραμμικός συνδυασμός του αποτελέσματος της i -οστής ομάδας u_i , $i = 1, \dots, M$, το οποίο μπορεί να είναι μέση τιμή, αναλογία ή ποσοστό, που σχετίζεται με τη βασική παράμετρο ελέγχου της δοκιμής. Τα c_i είναι οι συντελεστές αντίθεσης που ικανοποιούν τη σχέση:

$$\sum_{i=1}^M c_i = 0$$

και το ε είναι μια προκαθορισμένη σταθερά. Έτσι, για τους προαναφερθέντες σχεδιασμούς 5 ομάδων, η μηδενική υπόθεση και ο στατιστικός έλεγχος δίνονται από τις σχέσεις:

$$H_0 : \sum_{i=1}^5 c_i u_i > 0 \quad \text{και} \quad T = \sum_{i=1}^5 c_i \hat{u}_i$$

Στον σχεδιασμό (2) οι συντελεστές διαφοροποίησης c_i μεταβάλλονται δυναμικά σύμφωνα με την απόκριση u_i , για την επίτευξη της μέγιστης δυνατής στατιστικής ισχύος. Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζεται η ισχύς των τεσσάρων προσαρμοστικών σχεδίων για 3 διαφορετικές μορφές απόκρισης και συντελεστών διαφοροποίησης. Οι υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν με χρήση της μεθόδου Fisher, μια τεχνική η οποία στη γενική της μορφή συνδυάζει αποτελέσματα διαφορετικών στατιστικών ελέγχων, που αφορούν σε μια κοινή μηδενική υπόθεση.

Απόκριση	Σχεδιασμός	Αντίθεση		
		Μονότονη	Κυματική	Βηματική
Μονότονη	Διαδ. Αναλύσεων	96.5	27.1	71.0
	Προσαρ. Υποθέσεων	83.4	50.0	70.0
	Drop-the-losers	94.6	72.7	87.9
	Keep-the-winner	97.0	84.9	94.2
Κυματική	Διαδ. Αναλύσεων	26.5	95.8	23.3
	Προσαρ. Υποθέσεων	49.5	82.1	48.0
	Drop-the-losers	56.1	85.6	54.6
	Keep-the-winner	67.7	88.7	66.6
Βηματική	Διαδ. Αναλύσεων	42.6	14.6	72.4
	Προσαρ. Υποθέσεων	41.0	26.4	54.6
	Drop-the-losers	64.9	49.6	78.9
	Keep-the-winner	77.5	64.6	87.9

Πίνακας 3.3: Συγκριτικός πίνακας σχεδιασμών ενοποίησης φάσεων

Παρατηρούμε ότι ο σχεδιασμός Keep-the-winner είναι αρκετά ισχυρός σε όλες τις περιπτώσεις. Επίσης, επαληθεύεται η πρόταση ότι η μέγιστη στατιστική ισχύς, ανεξαρτήτως τύπου σχεδιασμού, επιτυγχάνεται όταν οι μορφές της απόκρισης και των συντελεστών αντίθεσης συμπίπτουν (Stewart και Ruberg – 2000, Chang και Chow – 2006).

Γενικά, όταν η μορφή της απόκρισης είναι άγνωστη, η μέγιστη ισχύς επιτυγχάνεται με τον προσαρμοστικό σχεδιασμό Drop-the-losers. Ο συγκεκριμένος σχεδιασμός περιλαμβάνει δύο στάδια, και μεταξύ αυτών απαιτείται η λήψη αποφάσεων με βάση συγκεντρωμένα δεδομένα. Στην πρώιμη φάση της δοκιμής, οι ερευνητές χορηγούν K πειραματικές θεραπείες σε n ασθενείς ανά θεραπεία, όπως επίσης και μια θεραπεία ελέγχου. Τα δεδομένα σχετικά με τις αποκρίσεις των ασθενών συλλέγονται στο τέλος του πρώτου

σταδίου, και η καλύτερη ομάδα θεραπείας παραμένει μαζί με την ομάδα ελέγχου, ενώ οι άλλες ομάδες καταργούνται και δεν συνεχίζουν στο δεύτερο στάδιο.

Άλλοι σχεδιασμοί προς την κατεύθυνση της εξοικονόμησης χρόνου με ενοποίηση φάσεων, είναι οι εξής:

- Χρήση δεδομένων από μια αρχική πιλοτική φάση, για το σχεδιασμό της κλινικής δοκιμής, και συνδυασμός όλων των στοιχείων για την τελική ανάλυση (Gould – 1992, Zucker - 1999).
- Ρύθμιση του μεγέθους του δείγματος με βάση συγκεντρωμένα δεδομένα, για την κατάλληλη διαμόρφωση της ισχύος μιας δοκιμής (Proschan και Hunsberger - 1995).
- Σχεδιασμός δύο σταδίων με δυνατότητα πρόωρου τερματισμού της δοκιμής ή κατάργησης κάποιων ομάδων θεραπείας (Bauer και Kieser - 1999).
- Σχεδιασμοί με διαδοχικές αναλύσεις και διαμόρφωση περιθωρίων εμπιστοσύνης, για την ερμηνεία της κλινικής σημασίας των αποτελεσμάτων (Brannath, Koenig, και Bauer - 2003).

3.8.4 Πρακτικά ζητήματα

Όπως τονίσαμε προηγουμένως, ένα προσαρμοστικό σχέδιο ενοποιημένων φάσεων II/III είναι ευέλικτο και αποδοτικό, σε σύγκριση με ξεχωριστές κλινικές δοκιμές των αντίστοιχων φάσεων. Παρόλα αυτά, τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα ενός τέτοιου σχεδίου πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά πριν την υιοθέτησή του, όπως επίσης και η πιθανή επίδραση που μπορεί να έχει στην στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων. Στην πράξη, ο ενιαίος σχεδιασμός δεν είναι πάντα εφαρμόσιμος, και για το λόγο αυτό έχουν προταθεί κάποια κριτήρια καθορισμού της δυνατότητας χρήσης του και της σκοπιμότητάς του. Τα κριτήρια αυτά περιλαμβάνουν τις παραμέτρους ελέγχου μιας κλινικής δοκιμής, τις προϋποθέσεις συμμετοχής, τους χρόνους που απαιτούνται για την ολοκλήρωση των διαδικασιών καθώς και υλικοτεχνικά θέματα.

Ένα από τα πιο σημαντικά κριτήρια που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι ο χρόνος απόκρισης των ασθενών όσον αφορά στη βασική παράμετρο ελέγχου. Εάν ο χρόνος αυτός είναι μεγάλος, τότε η απόδοση του ενιαίου σχεδιασμού μειώνεται σε μη αποδεκτά επίπεδα, και απαιτείται η χρήση ενός εναλλακτικού δείκτη αξιολόγησης των αποτελεσμάτων. Είναι σκόπιμο λοιπόν, πριν την εφαρμογή ενός σχεδίου ενοποίησης φάσεων σε μια κλινική μελέτη, να έχει γίνει προσεκτική θεώρηση των παραμέτρων ελέγχου και να έχουν προκαθοριστεί εναλλακτικές διαδικασίες για την αντιμετώπιση τυχόν χρονικών αποκλίσεων. Γενικά, θα πρέπει να αξιολογηθεί η πιθανότητα μείωσης του απαιτούμενου χρόνου κλινικής ανάπτυξης, καθώς αυτός είναι ο πρωταρχικός σκοπός υιοθέτησης και εφαρμογής ενός σχεδίου ενοποίησης φάσεων.

Όσον αφορά στα υλικοτεχνικά θέματα που αναφέραμε, αυτά σχετίζονται με τη συσκευασία και την τροφοδοσία των φαρμάκων. Η εφαρμογή ενιαίου σχεδιασμού προτείνεται σε περιπτώσεις, κατά τις οποίες οι θεραπευτικές αγωγές που πρέπει να χορηγηθούν στους ασθενείς είναι όσο το δυνατόν λιγότερο δαπανηρές και πολύπλοκες.

3.9 Εναλλαγή Θεραπείας

3.9.1 Εισαγωγή

Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας μιας δοκιμαστικής θεραπείας για προοδευτικά κλιμακούμενες ασθένειες, όπως ο καρκίνος ή ο HIV, συνήθως διεξάγεται μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με παράλληλες ομάδες και ένα ενεργό στοιχείο ελέγχου. Σύμφωνα με το σχεδιασμό μιας τέτοιας μελέτης, επιλεγμένοι ασθενείς τοποθετούνται με τυχαίο τρόπο είτε στην ομάδα ελέγχου, στην οποία χορηγείται μια τυπική θεραπεία ή μια θεραπεία που διατίθεται ήδη στην αγορά, είτε στην ομάδα της πειραματικής θεραπείας. Στους ασθενείς δίνεται η δυνατότητα για ηθικούς λόγους, να στραφούν από τη μία θεραπεία στην άλλη, κατόπιν αξιολόγησης των πρώτων δεδομένων και εφόσον υπάρχουν ενδείξεις για απουσία θετικής επίδρασης της αρχικής θεραπείας ή επιδείνωσης της νόσου.

Στην πράξη, είναι σύνηθες ένα ποσοστό 80% των ασθενών να επιλέγουν τη μεταπήδηση από τη μία θεραπεία στην άλλη. Αυτό έχει σίγουρα αντίκτυπο στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της πειραματικής θεραπείας. Είναι αξιοσημείωτο ότι σε πολλές κλινικές δοκιμές, παρότι επιτρέπεται η εναλλαγή μεταξύ δύο θεραπειών, γίνεται σύγκριση της δοκιμαστικής θεραπείας με το ενεργό στοιχείο ελέγχου, σαν να μην άλλαξε θεραπεία κανείς από τους ασθενείς. Έχει αποδειχτεί ότι ο χρόνος επιβίωσης ενός ασθενή, ο οποίος πραγματοποίησε εναλλαγή θεραπείας, μπορεί να είναι κατά μέσο όρο μεγαλύτερος από το χρόνο επιβίωσης εάν ο ίδιος ασθενής είχε προσκολληθεί στην αρχική θεραπεία (είτε πρόκειται για την πειραματική θεραπεία είτε για μια άλλη τυπική θεραπεία), με την προϋπόθεση ότι η αλλαγή θεραπείας βασίζεται σε προγνωστικά στοιχεία με σκοπό τη βέλτιστη ανάθεση θεραπείας στους ασθενείς σε βάθος χρόνου. Η κλινική διαφορά που παρατηρείται ως αποτέλεσμα της εναλλαγής θεραπείας αναφέρεται ως επίδραση εναλλαγής. Στη συνέχεια περιγράφονται κάποια μοντέλα για την προσαρμοστική αλλαγή θεραπείας, καθώς και στατιστικές μέθοδοι εξαγωγής συμπερασμάτων υπό αυτά τα μοντέλα.

3.9.2 Το μοντέλο *Latent Event Times*

Θεωρούμε μια κλινική δοκιμή με 2 ομάδες θεραπείας (πειραματική και τυπική), στην οποία δεν επιτρέπεται στους ασθενείς η αλλαγή ομάδας. Αν T_1, \dots, T_n είναι οι χρόνοι επιβίωσης των n ασθενών, ανεξάρτητοι μεταξύ τους, τότε η κατανομή του χρόνου επιβίωσης συνολικά δίνεται από τη σχέση:

$$P(T_i \leq t) = F_\theta(e^{\beta k_i t}), \quad t > 0$$

όπου $F_\theta(t)$ είναι η κατανομή του χρόνου επιβίωσης για την τυπική θεραπεία, $e^{-\beta}$ είναι το πλάτος της επίδρασης της πειραματικής θεραπείας στο χρόνο επιβίωσης των ασθενών, και k_i είναι ο δείκτης θεραπείας για τον i -οστό ασθενή, δηλαδή $k_i = 1$ για την πειραματική θεραπεία και $k_i = 0$ για την τυπική θεραπεία.

Στην περίπτωση τώρα που δίνεται η δυνατότητα στους ασθενείς να αλλάξουν τη θεραπεία τους, συμβολίζουμε με S_i το χρόνο από την έναρξη της δοκιμής, μετά από τον οποίο ο i -οστός ασθενής επέλεξε εναλλαγή θεραπείας. Οι Branson και Whitehead (2002) παρουσίασαν την έννοια του χρόνου latent event (λανθάνων συμβάν), ο οποίος ορίζεται ως εξής. Για έναν ασθενή ο οποίος παρέμεινε στην αρχική θεραπεία, ο χρόνος latent event είναι ίσος με τον χρόνο επιβίωσής του. Στην περίπτωση όμως ενός ασθενή i , ο οποίος πραγματοποίησε εναλλαγή θεραπείας μετά από χρόνο S_i , ο χρόνος latent event T_i ορίζεται ως ο χρόνος επιβίωσης του ασθενή εάν αυτός δεν είχε αλλάξει θεραπεία. Το μοντέλο λοιπόν που περιγράφει την κατανομή του χρόνου T_i , δίνεται από τη σχέση:

$$T_i \triangleq S_i + e^{\beta}(T_i - S_i)$$

με το \triangleq να υποδηλώνει ισότητα ως προς την κατανομή.

Για την εκτίμηση της άγνωστης παραμέτρου β και τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων που προκύπτουν μετά από εναλλαγή θεραπείας, οι Branson και Whitehead πρότειναν μια επαναληπτική μέθοδο, η οποία συσχετίζει τις κατανομές των χρόνων επιβίωσης που παρουσιάζουν οι ασθενείς από τις δύο διαφορετικές ομάδες θεραπείας. Σαν πρώτο βήμα, θεωρείται μια αρχική εκτίμηση του β και με αυτήν την τιμή υπολογίζονται οι χρόνοι latent event για τους ασθενείς που πραγματοποίησαν εναλλαγή θεραπείας. Στη συνέχεια, γίνεται νέα εκτίμηση του β χρησιμοποιώντας τους χρόνους που υπολογίστηκαν στο προηγούμενο βήμα, και η διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρις ότου το β να συγκλίνει.

Παρόλα αυτά, το μοντέλο latent event times στην αρχική του μορφή δε λαμβάνει υπόψη του το γεγονός ότι η εναλλαγή θεραπείας συνήθως βασίζεται σε προγνωστικά στοιχεία ή την κρίση των κλινικών ερευνητών. Για παράδειγμα, ένας ασθενής μπορεί να αλλάξει θεραπεία γιατί η απόκρισή του στην αρχική θεραπεία είναι μηδαμινή. Με τον τρόπο αυτόν τελικά, χορηγείται στον ασθενή η βέλτιστη δυνατή θεραπεία και δυνητικά αυξάνεται ο χρόνος επιβίωσής του σε σχέση με άλλους ασθενείς που διατήρησαν την αρχική θεραπεία τους. Αγνοώντας λοιπόν την επίδραση που μπορεί να έχει η εναλλαγή θεραπείας σε έναν ασθενή, υπάρχει κίνδυνος λανθασμένης αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας μιας πειραματικής θεραπείας. Για το λόγο αυτό, οι Shao, Chang και Chow (2005) πρότειναν το ακόλουθο βελτιωμένο μοντέλο για τον χρόνο latent event:

$$T_i \triangleq S_i + e^{\beta(1-2k_i)}w_{k,n}(S_i)(T_i - S_i)$$

όπου το n είναι ένα διάλυσμα παραμέτρων και η $w_{k,n}(S)$ είναι συνάρτηση του χρόνου εναλλαγής S , δοθέντων των n και k . Τυπικά, η $w_{k,n}(S)$ πλησιάζει την τιμή 1 όταν το S τείνει στο 0, δηλαδή η επίδραση της εναλλαγής είναι αμελητέα όταν αυτή πραγματοποιείται πολύ νωρίς.

3.9.3 Το μοντέλο αναλογικού κινδύνου

Η προσέγγιση για τους χρόνους latent event που μόλις περιγράψαμε είναι χρήσιμη, αν και παραμετρική. Το μειονέκτημά της λοιπόν είναι ότι η στατιστική ανάλυση των δεδομένων με

τη χρήση ενός παραμετρικού μοντέλου που πιθανόν να μην έχει προσδιοριστεί σωστά, μπορεί να μην είναι ικανοποιητική. Έτσι, σε κλινικές δοκιμές στις οποίες ο χρόνος επιβίωσης των ασθενών αποτελεί σημαντική παράμετρο, μπορεί εναλλακτικά να χρησιμοποιηθεί το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox, το οποίο είναι ημιπαραμετρικό.

Αν $F(t)$ είναι η κατανομή του χρόνου επιβίωσης και $f(t)$ η αντίστοιχη συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας, τότε το ποσοστό κινδύνου στο χρόνο t ορίζεται ως

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{1 - F(t)}$$

και το μοντέλο του Cox δίνεται από τη σχέση

$$\lambda_{ki}(t) = \lambda_0(t)e^{\beta k_i}$$

όπου k_i είναι ο δείκτης θεραπείας. Σε μια πιο γενική μορφή, το k_i και το β μπορούν να αντικατασταθούν από διανύσματα παραμέτρων που σχετίζονται με τον i -οστό ασθενή.

Στην περίπτωση που πραγματοποιούνται εναλλαγές θεραπείας αλλά αγνοείται η επίδραση εναλλαγής, δηλαδή η εναλλαγή επιλέγεται τυχαία για κάθε ασθενή, το μοντέλο τροποποιείται αντικαθιστώντας το k_i ανάλογα με το χρόνο εναλλαγής S_i και σύμφωνα με τη σχέση:

$$k_i(t) = \begin{cases} 1 - k_i & , t \geq S_i \\ k_i & , t < S_i \end{cases}$$

Ας θεωρήσουμε τώρα την περίπτωση που η εναλλαγή θεραπείας δεν γίνεται τυχαία και άρα η επίδραση εναλλαγής $w_{k,n}(S_i)$ εξαρτάται από προγνωστικά στοιχεία και την εκτίμηση των ερευνητών. Υπό αυτές τις συνθήκες, η επίδραση εναλλαγής πρέπει να συμπεριληφθεί στο μοντέλο αναλογικού κινδύνου, δηλαδή θα έχουμε:

$$\lambda_{ki}(t) = \lambda_0(t)e^{\beta k_i} w_{k,n}(t, S_i)$$

όπου

$$w_{k,n}(t, S_i) = \begin{cases} w_{k,n}(S_i) & , t \geq S_i \\ 1 & , t < S_i \end{cases}$$

Αξίζει να σημειωθεί ότι, εφόσον η κατανομή του χρόνου επιβίωσης είναι εκθετική, δηλαδή

$$F(t) = 1 - e^{-t/\theta}$$

τότε το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox συμπίπτει με το μοντέλο latent event times που είδαμε στην προηγούμενη παράγραφο.

Εφαρμογή

Για τη μελέτη της απόδοσης του μοντέλου του Cox με επίδραση εναλλαγής, πραγματοποιήθηκε η προσομοίωση μιας κλινικής δοκιμής, που συγκρίνει μια πειραματική θεραπεία με ένα ενεργό στοιχείο ελέγχου. Τα δεδομένα της προσομοίωσης είναι:

Κεφάλαιο 3: Μέθοδοι προσαρμοστικού σχεδιασμού κλινικών δοκιμών

- ✓ 300 ασθενείς ανά ομάδα θεραπείας.
- ✓ Εκθετική κατανομή για τους χρόνους επιβίωσης, με μέση τιμή 14,43 και 21,65 μήνες, για την ομάδα ελέγχου και την πειραματική θεραπεία αντίστοιχα.
- ✓ Εκθετική κατανομή για το χρόνο εναλλαγής θεραπείας, με μέση τιμή 7,22 και 10,82 μήνες, για την ομάδα ελέγχου και την πειραματική θεραπεία αντίστοιχα.
- ✓ Ποσοστό εναλλαγής 67% και για τις δύο ομάδες, το οποίο βρίσκεται εντός του εύρους 60 έως 80%, που αντιστοιχεί στα πραγματικά ποσοστά εναλλαγής θεραπειάς, όπως προκύπτουν από την κλινική εμπειρία.
- ✓ 1000 επαναλήψεις της προσομοίωσης για διάφορους συνδυασμούς των β και $\eta_{k,j}$.

Για λόγους σύγκρισης και επίδειξης της αποτελεσματικότητας του μοντέλου, θεωρούνται κατά την προσομοίωση δύο εναλλακτικές μέθοδοι. Η πρώτη (Μέθοδος 1) λαμβάνει υπόψη της μόνο τα δεδομένα από τους ασθενείς που διατήρησαν την αρχική θεραπεία τους και αγνοεί τα δεδομένα των ασθενών που πραγματοποίησαν εναλλαγή, ενώ η δεύτερη προβλέπει την εκτίμηση του β με $w_{k,n}(t, S_i) = 1$ (είναι η περίπτωση που αγνοούμε την επίδραση εναλλαγής). Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Παράμετρος	Προτεινόμενη Μέθοδος					Μέθοδος 1	Μέθοδος 2
	β	$\eta_{0,0}$	$\eta_{0,1}$	$\eta_{1,0}$	$\eta_{1,1}$	β	β
Πραγματική τιμή	-0.406	0.100	0.009	0.080	0.010	-0.406	-0.406
Εκτίμηση (μέση τιμή)	-0.396	0.098	0.009	0.082	0.010	-0.393	0.033
Τυπική απόκλιση εκτίμησης	0.128	0.052	0.004	0.049	0.004	0.147	0.094

Πίνακας 3.4: Αποτελέσματα προσομοίωσης κλινικής δοκιμής με εναλλαγή θεραπειάς σύμφωνα με το μοντέλο του Cox

Όπως είναι φανερό, οι εκτιμήσεις με βάση την προτεινόμενη μέθοδο είναι πολύ ικανοποιητικές, με το σχετικό σφάλμα σε κάθε περίπτωση να μην ξεπερνάει το 3%. Η μέθοδος 1 έχει εξίσου ικανοποιητικά αποτελέσματα όσον αφορά στην εκτίμηση του β , που αναφέρεται στην επίδραση της θεραπείας, αλλά εμφανίζει μεγαλύτερη τυπική απόκλιση. Αυτό στην πράξη μεταφράζεται ως ανάγκη για μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος σε σχέση με την προτεινόμενη μέθοδο, για τη διατήρηση της αποτελεσματικότητας στα ίδια επίπεδα. Εντούτοις, και η απόδοση της προτεινόμενης μεθόδου επηρεάζεται ως ένα βαθμό από το γεγονός ότι πραγματοποιεί εκτίμηση 4 επιπλέον παραμέτρων $\eta_{k,j}$, που αφορούν στην επίδραση εναλλαγής. Τέλος, η μέθοδος 2 παρουσιάζει εντελώς λανθασμένη εκτίμηση του β , και άρα συμπεραίνουμε ότι δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση δεδομένων μιας κλινικής δοκιμής με εναλλαγές θεραπειάς.

3.9.4 Το μικτό εκθετικό μοντέλο

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, η εναλλαγή θεραπείας σε μια κλινική δοκιμή καθιστά δύσκολο το διαχωρισμό των επιδράσεων των διαφόρων θεραπειών που συγκρίνονται κατά τη δοκιμή. Εάν για παράδειγμα, μια πειραματική θεραπεία είναι πολύ πιο αποτελεσματική

από την τυπική θεραπεία, η πλειοψηφία των ασθενών στην ομάδα ελέγχου θα πραγματοποιήσουν εναλλαγή θεραπείας. Έτσι, η διαφορά στην απόκριση ή στον χρόνο επιβίωσης μεταξύ των δύο ομάδων θα μειωθεί δραματικά. Επιπλέον, εάν η πειραματική θεραπεία είναι περισσότερο αποτελεσματική σε ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο της ασθένειας, αγνοώντας την επίδραση της εναλλαγής θεραπείας, μπορούμε εύκολα να οδηγηθούμε σε λανθασμένα συμπεράσματα.

Για αυτούς ακριβώς τους λόγους, τα εκθετικά μοντέλα με μία παράμετρο που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων, δεν είναι κατάλληλα στη συγκεκριμένη περίπτωση. Εναλλακτικά, προτείνεται ένα μικτό εκθετικό μοντέλο πολλαπλών παραμέτρων, το οποίο είναι ιδιαίτερα ευέλικτο και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ένα μεγάλο εύρος εφαρμογών.

Στις κλινικές δοκιμές, ο πληθυσμός των ασθενών συνήθως αποτελείται από 2 ή περισσότερες ομάδες, οι οποίες διαμορφώνονται με βάση συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Στην περίπτωση λοιπόν δύο ομάδων ασθενών με εκθετικούς χρόνους επιβίωσης και ρυθμούς επιδείνωσης της ασθένειας λ_1 και λ_2 αντίστοιχα, ο χρόνος επιβίωσης για τον συνολικό πληθυσμό περιγράφεται από ένα μικτό εκθετικό μοντέλο με συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας

$$P_1 \lambda_1 e^{-\lambda_1 t} + P_2 \lambda_2 e^{-\lambda_2 t}, \quad t > 0$$

όπου t είναι ο χρόνος επιβίωσης και P_1, P_2 η αναλογία κάθε ομάδας ως προς τον συνολικό πληθυσμό.

Στην περίπτωση των ασθενών με καρκίνο, παρουσιάζονται ενδείξεις ή συμπτώματα (βιοδείκτες), που υποδηλώνουν την κατάσταση της ασθένειας και μια ενδεχόμενη αποτυχία της θεραπείας. Κατά συνέπεια, είναι λογικό το μοντέλο του χρόνου επιβίωσης να βασίζεται στο μηχανισμό εξέλιξης της ασθένειας. Έτσι, αν με τ_i συμβολίσουμε το χρόνο μεταξύ του $i-1$ και του i -οστού επεισοδίου επιδείνωσης της ασθένειας, τότε ο χρόνος επιβίωσης t μπορεί να γραφτεί ως:

$$t = \sum_{i=1}^n \tau_i$$

όπου $i=1, \dots, n$ και τ_i ανεξάρτητοι μεταξύ τους. Τελικά, η συνάρτηση του χρόνου επιβίωσης ορίζεται ως

$$S(t, n) = \sum_{i=1}^n w_i e^{-\lambda_i t}, \quad t > 0, n \geq 1$$

όπου τα w_i είναι συντελεστές βάρους που εξαρτώνται από τα λ_i . Η μέση τιμή και η διασπορά του χρόνου επιβίωσης δίνονται αντίστοιχα από τις σχέσεις:

$$\mu = \sum_{i=1}^n \frac{w_i}{\lambda_i} \quad \text{και} \quad \sigma^2 = \sum_{i=1}^n \frac{w_i}{\lambda_i^2}$$

Εφαρμογή

Για να διαπιστωθεί η απόδοση του μικτού εκθετικού μοντέλου στην εκτίμηση του χρόνου επιβίωσης, πραγματοποιήθηκε προσομοίωση τριών διαφορετικών σεναρίων, όσον αφορά στις τιμές των λ_1 και λ_2 . Έτσι, με $\lambda_1 = 1$ και $\lambda_2 = 1,5$, $\lambda_1 = 1$ και $\lambda_2 = 2$, $\lambda_1 = 1$ και $\lambda_2 = 5$, και 5000 επαναλήψεις για κάθε ζευγάρι τιμών, λαμβάνουμε τα ακόλουθα αποτελέσματα:

	λ_1	λ_2	μ	λ_1	λ_2	μ	λ_1	λ_2	μ
Πραγματική	1.00	1.50	1.67	1.00	2.00	1.50	1.00	5.00	1.20
Εκτίμηση	1.00	1.70	1.67	1.06	2.14	1.51	1.06	5.28	1.20
Μέτρο Διασποράς	0.18	0.30	0.08	0.20	0.37	0.08	0.18	0.44	0.09

Πίνακας 3.5: Αποτελέσματα προσομοίωσης κλινικής δοκιμής με εναλλαγή θεραπείας σύμφωνα με το μικτό εκθετικό μοντέλο

Όπως φαίνεται και στον πίνακα, το μοντέλο έχει λειτουργήσει άψογα και στις τρεις περιπτώσεις, δίνοντας με ακρίβεια το μέσο χρόνο επιβίωσης. Η απόκλιση αυξάνει στις εκτιμήσεις των λ_1 και ειδικά του λ_2 , γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η αξιολόγηση της επίδρασης μιας πειραματικής θεραπείας είναι προτιμότερο να πραγματοποιείται με βάση την εκτίμηση του μέσου χρόνου επιβίωσης των ασθενών και όχι με βάση την εκτίμηση του ρυθμού επιδείνωσης της ασθένειας.

3.9.5 Έλεγχος υπόθεσης και ανάλυση ισχύος

Σε κλινικές δοκιμές με δύο παράλληλες ομάδες θεραπείας για τη σύγκριση του μέσου χρόνου επιβίωσης των ασθενών, η μηδενική και η εναλλακτική υπόθεση είναι οι εξής:

$$H_0 : \mu_1 \geq \mu_2$$

$$H_a : \mu_1 < \mu_2$$

όπου μ_1 είναι ο μέσος χρόνος επιβίωσης της ομάδας ελέγχου και μ_2 ο μέσος χρόνος επιβίωσης της ομάδας της πειραματικής θεραπείας. Για τον έλεγχο των υποθέσεων και την ανάλυση ισχύος, μπορούν να χρησιμοποιηθούν δύο διαφορετικές προσεγγίσεις, που είναι οι μη παραμετρικές μέθοδοι, όπως ο έλεγχος λογαριθμικής τάξης, και η προσομοίωση. Εντούτοις, οι μη παραμετρικές μέθοδοι μπορεί να μην είναι κατάλληλες για κλινικές δοκιμές με εναλλαγή θεραπείας. Αντιθέτως, η προσομοίωση μέσω υπολογιστή είναι ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο, που μπορεί να εφαρμοστεί απευθείας σε όλα τα προβλήματα ελέγχου υποθέσεων και υπολογισμού μεγέθους δείγματος. Επιπλέον, μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς πρόβλημα σε περιπτώσεις εναλλαγής θεραπείας, με ή χωρίς censoring.

Η έννοια censoring, που κυριολεκτικά μεταφράζεται ως λογοκρισία, χρησιμοποιείται στις κλινικές δοκιμές για να περιγράψει την κατάσταση κατά την οποία τα δεδομένα κάποιων ασθενών δεν είναι διαθέσιμα στο τέλος της δοκιμής, είτε γιατί οι ασθενείς έχουν

αποσυρθεί για οποιοδήποτε λόγο είτε γιατί η δοκιμή ολοκληρώνεται προτού οι ασθενείς παρουσιάσουν αποτελέσματα κλινικού ενδιαφέροντος.

Παράδειγμα

Θεωρούμε μια κλινική δοκιμή για τη σύγκριση μιας πειραματικής θεραπείας (ομάδα 2) έναντι μιας θεραπείας ελέγχου (ομάδα 1), όσον αφορά στον χρόνο επιβίωσης. Η διάρκεια της μελέτης είναι 3,2 έτη και το πρωτόκολλο επιτρέπει εναλλαγή θεραπειάς, εφόσον παρατηρηθεί επιδείνωση της ασθένειας σε κάποιον ασθενή. Θεωρούμε επίσης τις τιμές $\lambda_{11} = 1$, $\lambda_{12} = 5$, $\lambda_{21} = 0,7$ και $\lambda_{22} = 1,5$. Τα λ_{11} και λ_{12} είναι οι ρυθμοί επιδείνωσης ενός ασθενή της ομάδας 1, πριν και μετά την εναλλαγή θεραπειάς αντίστοιχα. Με την ίδια λογική, τα λ_{21} και λ_{22} είναι οι ρυθμοί επιδείνωσης ενός ασθενή της ομάδας 2, πριν και μετά την εναλλαγή θεραπειάς. Χρησιμοποιώντας τη σχέση $\mu = \sum_{i=1}^n \frac{w_i}{\lambda_i}$ υπολογίζουμε τους μέσους χρόνους επιβίωσης για κάθε ομάδα, ως $\mu_1 = 1,2$ και $\mu_2 = 2,095$. Διαπιστώνουμε λοιπόν ότι η πειραματική θεραπεία είναι ανώτερη της θεραπείας ελέγχου.

Σε περίπτωση που η εναλλαγή θεραπειάς δεν ληφθεί υπόψη, τότε ο μέσος χρόνος επιβίωσης υπολογίζεται ως εξής:

$$\mu_1 = \frac{1}{\lambda_{11}} + \frac{1}{\lambda_{22}} = 1,667$$

$$\mu_2 = \frac{1}{\lambda_{21}} + \frac{1}{\lambda_{12}} = 1,629$$

Προκύπτει δηλαδή ένα αποτέλεσμα που όπως φαίνεται μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένα συμπεράσματα. Για αυτό το λόγο είναι κρίσιμο να ενσωματώνεται στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων η επίδραση της εναλλαγής θεραπειάς.

Στον πίνακα που ακολουθεί συνοψίζονται τα αποτελέσματα της προσομοίωσης και οι εκτιμήσεις των ζητούμενων μεγεθών μετά από 5000 επαναλήψεις.

	λ_{11}	λ_{12}	μ_1	λ_{21}	λ_{22}	μ_2	$\mu_2 - \mu_1$
Πραγματική	1	5	1.2	0.7	1.5	2.10	0.90
Εκτίμηση	1.00	5.25	1.24	0.71	1.64	2.06	0.82
Τυπική απόκλιση	0.14	1.81	0.17	0.07	0.42	0.20	0.34

Πίνακας 3.6: Εκτίμηση μέσω προσομοίωσης του χρόνου επιβίωσης σε κλινική δοκιμή με εναλλαγή θεραπειάς

3.10 Μπεϋσιανές μέθοδοι

3.10.1 Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια, οι Μπεϋσιανές προσεγγίσεις στις κλινικές δοκιμές παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον μεταξύ των επιστημόνων και ερευνητών του τομέα ανάπτυξης ιατροφαρμακευτικών προϊόντων, επειδή προσφέρουν μια μέθοδο απόκτησης έγκυρων

πληροφοριών με τρόπο που είναι δυνητικά πιο οικονομικός σε χρόνο, απαιτούμενους πόρους και εξεταζόμενους ασθενείς, σε σχέση με τις κλασικές μεθόδους. Παράλληλα, η ανάγκη για τον εξορθολογισμό της διαδικασίας ανάπτυξης νέων θεραπειών, γίνεται ολοένα και πιο εμφανής. Είναι χαρακτηριστικό ότι, όπως επισημαίνεται και από τον Temple (2005), στελέχη του οργανισμού τροφίμων και φαρμάκων των Η.Π.Α. (FDA) χρησιμοποιούν ήδη κατά τη λήψη αποφάσεων σχετικά με κλινικές μελέτες, κάποιες από τις διαδικασίες που περιλαμβάνονται σε Μπεϋσιανές προσεγγίσεις, αν και αυτές καθαυτές οι Μπεϋσιανές μέθοδοι δεν εφαρμόζονται ακόμη για την έγκριση κυκλοφορίας ενός νέου φαρμάκου.

Όπως έχουμε δει σε προηγούμενο κεφάλαιο, στο Μπεϋσιανό μοντέλο, οι αρχικές πεποιθήσεις σχετικά με μια παράμετρο ενδιαφέροντος (διακριτή ή συνεχή) εκφράζονται με μια αρχική κατανομή. Στη συνέχεια, τα στοιχεία από δεδομένα που συγκεντρώνονται εκ των υστέρων, μοντελοποιούνται από μια συνάρτηση πιθανότητας. Το κανονικοποιημένο γινόμενο της αρχικής κατανομής και της συνάρτησης πιθανότητας διαμορφώνει την τελική κατανομή, από την οποία μπορούν πλέον να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την παράμετρο ενδιαφέροντος.

Μπεϋσιανές προσεγγίσεις σε μελέτες κλιμάκωσης της δόσης έχουν ήδη συζητηθεί σε προηγούμενη παράγραφο. Η Μπεϋσιανή προσέγγιση μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί στη διαμόρφωση ενός σχεδιασμού πολλαπλών σταδίων για δοκιμές με μία ενιαία ομάδα θεραπείας. Στη συνέχεια θα αναφερθούμε σε μία ακόμη εφαρμογή της Μπεϋσιανής τεχνικής στις κλινικές μελέτες, που αφορά στην επιλογή του βέλτιστου προσαρμοστικού σχεδιασμού.

3.10.2 Βέλτιστος προσαρμοστικός σχεδιασμός

Στην πράξη, οι διαφορετικές προσαρμογές και επιλογές αρχικών θεωρήσεων για μια κλινική μελέτη, μπορούν να οδηγήσουν σε διάφορα είδη προσαρμοστικού σχεδιασμού. Η επιλογή του πιο αποδοτικού εξ' αυτών είναι ένα κρίσιμο ζήτημα για τους ερευνητές. Για το σκοπό αυτό, προτείνεται η χρήση ενός δείκτη κέρδους, για την επιλογή με τη χρήση Μπεϋσιανής προσέγγισης, του βέλτιστου προσαρμοστικού σχεδιασμού, του σχεδιασμού δηλαδή με το μέγιστο αναμενόμενο κέρδος για την υγεία των ασθενών, υπό τους οικονομικούς, χρονικούς και άλλους περιορισμούς που υφίστανται στην πραγματικότητα.

Ως εφαρμογή, θα πραγματοποιηθεί επιλογή ανάμεσα σε 3 σχέδια, που χρησιμοποιούνται πολύ συχνά στην φαρμακευτική έρευνα και ανάπτυξη. Το πρώτο σχέδιο αφορά στην κλασική προσέγγιση ξεχωριστών κλινικών δοκιμών φάσης II και III, με δύο ομάδες θεραπείας για κάθε φάση. Τα άλλα δύο σχέδια προβλέπουν ενοποιημένες φάσεις II/III, με ενδιάμεσες αναλύσεις και κριτήρια τερματισμού O'Brien-Fleming και Pocock, αντίστοιχα. Για κάθε σχέδιο θα υπολογιστεί ο δείκτης κέρδους, σταθμισμένος με βάση την αρχική πιθανότητα. Επίσης, θεωρούμε κάποιες πληροφορίες γνωστές εκ των προτέρων, κοινές και για τα 3 σχέδια, που αφορούν σε τρία διαφορετικά σενάρια, τα οποία είναι:

Κεφάλαιο 3: Μέθοδοι προσαρμοστικού σχεδιασμού κλινικών δοκιμών

Σενάριο	Μέγεθος Επίδρασης	Αρχική Πιθανότητα π
1	0	0.2
2	0.1	0.2
3	0.2	0.6

Πίνακας 3.7: Αρχικά δεδομένα για τη σύγκριση προσαρμοστικών σχεδιασμών

Η κλασική προσέγγιση περιλαμβάνει τις φάσεις II και III με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

Σενάριο	Μέγεθος Επίδρασης	Αρχική Πιθανότητα π	Πιθαν. συνέχισης στη φάση III, P_c	Ισχύς φάσης III, P_3
1	0	0.2	0.1	0.025
2	0.1	0.2	0.4	0.639
3	0.2	0.6	0.9	0.996

Πίνακας 3.8: Λειτουργικά χαρακτηριστικά σχεδιασμού κλασικής προσέγγισης

Για την κλινική δοκιμή φάσης II, υποθέτουμε μέγεθος επίδρασης $\delta = 0,2$, μονόπλευρο έλεγχο με $\alpha = 0,1$ και ισχύ $= 0,8$. Έτσι, το απαιτούμενο μέγεθος δείγματος υπολογίζεται σε $n_1 = 450$. Για τη δοκιμή φάσης III είναι:

$$\delta = 0.2(0) + 0.2(0.1) + 0.6(0.2) = 0,14$$

Επιπλέον, υποθέτοντας μονόπλευρο έλεγχο $\alpha = 0,025$ και ισχύ $= 0,9$, το απαιτούμενο μέγεθος δείγματος υπολογίζεται σε $n = 2144$. Η συνολική σταθμισμένη πιθανότητα συνέχισης στη φάση III προκύπτει ως εξής:

$$P_c = \sum_{i=1}^3 P_c(i)\pi(i) = 0,2(0,1) + 0,2(0,4) + 0,6(0,9) = 0,64$$

Κατά συνέπεια, το αναμενόμενο μέσο μέγεθος δείγματος, ισούται με:

$$N = (1 - P_c) n_1 + P_c n = (1 - 0.64)(450) + 0.64 (2144) = 1500$$

Τέλος, η συνολική αναμενόμενη ισχύς υπολογίζεται ως εξής:

$$P = \sum_{i=1}^3 P_c(i)\pi(i)P_3(i) = 0,2(0,1)(0,025) + 0,2(0,4)(0,639) + 0,6(0,9)(0,996) = 0,59$$

Θα εξετάσουμε τώρα το δεύτερο σχέδιο, με ενοποιημένες φάσεις II/III και τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

Κεφάλαιο 3: Μέθοδοι προσαρμοστικού σχεδιασμού κλινικών δοκιμών

Σενάριο	Μέγεθος Επίδρασης	Αρχική Πιθανότητα π	$N_{\text{αναμ.}}$	Ισχύς
1	0	0.2	1600	0.025
2	0.1	0.2	1712	0.46
3	0.2	0.6	1186	0.98

Πίνακας 3.9: Λειτουργικά χαρακτηριστικά σχεδιασμού O'Brien-Fleming

Επιπλέον στοιχεία:

- Μέγεθος επίδρασης $\delta = 0,14$
- Μονόπλευρος έλεγχος $\alpha = 0,025$
- Ισχύς 0,90
- O'Brien-Fleming κριτήρια τερματισμού λόγω αποτελεσματικότητας
- Συμμετρικά κριτήρια τερματισμού λόγω ασφάλειας
- Ενδιάμεση ανάλυση μετά από τη συμμετοχή του 50% των ασθενών

Το μέσο αναμενόμενο μέγεθος δείγματος υπολογίζεται ως εξής:

$$\sum \pi(i)N_{\text{αναμ.}}(i) = 0,2(1600) + 0,2(1712) + 0,6(1186) = 1374$$

Αντίστοιχα, η μέση ισχύς ισούται με:

$$\sum \pi(i)N_{\text{αναμ.}}(i)P(i) = 0,2(0,025) + 0,2(0,46) + 0,6(0,98) = 0,69$$

Το τρίτο σχέδιο είναι ένας διαφορετικός τύπος προσαρμοστικού σχεδιασμού ενοποιημένων φάσεων II/III, με χαρακτηριστικά:

Σενάριο	Μέγεθος Επίδρασης	Αρχική Πιθανότητα π	$N_{\text{αναμ.}}$	Ισχύς
1	0	0.2	1492	0.025
2	0.1	0.2	1856	0.64
3	0.2	0.6	1368	0.996

Πίνακας 3.10: Λειτουργικά χαρακτηριστικά σχεδιασμού Pocock

Επιπλέον στοιχεία:

- Μέγεθος επίδρασης $\delta = 0,14$
- Μονόπλευρος έλεγχος $\alpha = 0,025$
- Ισχύς 0,90
- Pocock κριτήρια τερματισμού λόγω αποτελεσματικότητας
- Συμμετρικά κριτήρια τερματισμού λόγω ασφάλειας

Όπως και προηγουμένως, το μέσο αναμενόμενο μέγεθος δείγματος και η μέση ισχύς υπολογίζονται ως εξής:

$$\sum \pi(i)N_{\text{αναμ.}}(i) = 0,2(1492) + 0,2(1856) + 0,6(1368) = 1490$$

$$\sum \pi(i)N_{\text{αναμ.}}(i)P(i) = 0,2(0,025) + 0,2(0,64) + 0,6(0,996) = 0,73$$

Οι επιδόσεις των τριών μεθόδων και τα συγκριτικά αποτελέσματα συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Σχεδιασμός	Μέγεθος Δείγματος	Μέση Ισχύς	Αναμενόμενο Κέρδος
Κλασικός	1500	0.59	\$0.515B
OB	1374	0.69	\$0.621B
Pocock	1490	0.73	\$0.656B

Πίνακας 3.11: Συγκριτικά αποτελέσματα μεθόδων κλασικού και προσαρμοστικού σχεδιασμού

Είναι φανερό ότι ο σχεδιασμός Pocock υπερτερεί έναντι των άλλων δύο, λόγω μεγαλύτερης ισχύος, δηλαδή ικανότητας αξιόπιστης ανίχνευσης του μεγέθους της επίδρασης της πειραματικής θεραπείας, και μεγαλύτερου αναμενόμενου κέρδους, το οποίο εδώ υπολογίζεται με βάση την ισχύ και το μέγεθος δείγματος.

3.10.3 Συμπεράσματα

Η εφαρμογή Μπεϋσιανής στατιστικής στην φαρμακευτική ανάπτυξη παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα. Καταρχάς, παρέχει τη δυνατότητα συνεχούς ενημέρωσης των πληροφοριών σχετικά με μια υπό μελέτη πειραματική θεραπεία, και αξιοποίησης της νέας γνώσης στην ερευνητική διαδικασία. Επίσης, η Μπεϋσιανή προσέγγιση είναι μια διαδικασία λήψης αποφάσεων, που μπορεί να προσαρμοστεί με ακρίβεια σε μια συγκεκριμένη κλινική δοκιμή, ένα πρόγραμμα κλινικής έρευνας, αλλά και στο χαρτοφυλάκιο μιας εταιρείας ανάπτυξης φαρμακευτικών προϊόντων. Στην πράξη, οι αρμόδιοι οργανισμοί για την έγκριση νέων φαρμάκων, θέτουν αυστηρούς περιορισμούς στην εφαρμογή Μπεϋσιανού σχεδιασμού στις κλινικές μελέτες, αλλά αυτό τείνει να αλλάξει τα τελευταία χρόνια με την εξοικείωση των επιστημόνων στις νέες μεθόδους.

Ο τομέας της φαρμακευτικής έρευνας και ανάπτυξης έχει δεχθεί ισχυρές κριτικές για το μεγάλο χρόνο που απαιτείται για να φτάσει στην αγορά, ένα νέο υποσχόμενο και ασφαλές φάρμακο. Πολιτικοί φορείς αλλά και καταναλωτές ασκούν αυξανόμενες πιέσεις, απαιτώντας πιο αποτελεσματικές, ασφαλείς αλλά και γρήγορες διαδικασίες. Υπό αυτές τις συνθήκες όμως, υπάρχει ο κίνδυνος απόκλισης από τις θεμελιώδεις επιστημονικές αρχές. Ως απάντηση λοιπόν στις πιέσεις, προτείνεται ολοένα και περισσότερο η Μπεϋσιανή προσέγγιση, για την εξοικονόμηση χρόνου και απαιτούμενων πόρων χωρίς να θυσιάζονται οι επιστημονικές διαδικασίες. Στην παρούσα φάση, οι τομείς της φαρμακευτικής έρευνας που οποιούς γίνεται εκτεταμένη χρήση Μπεϋσιανών μεθόδων είναι:

- ✓ Κλινικές δοκιμές για ασθένειες όπως ο καρκίνος, στις οποίες η ύπαρξη μεγάλου αριθμού βιοδεικτών επιτρέπει τη σωστή μοντελοποίηση και τη λεπτομερή παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου.
- ✓ Κλινικές δοκιμές πρώιμων φάσεων, I ή II, ειδικά στην ογκολογία.
- ✓ Σχεδιασμός στρατηγικής και διαχείριση χαρτοφυλακίου φαρμακευτικών εταιρειών.

Στο μέλλον προβλέπεται η επέκταση της εφαρμογής της Μπεϋσιανής προσέγγισης σε πολλές ακόμα φάσεις της φαρμακευτικής ανάπτυξης.

3.11 Προσομοίωση κλινικών δοκιμών

3.11.1 Εισαγωγή

Η προσομοίωση κλινικών δοκιμών είναι μια διαδικασία που χρησιμοποιεί υπολογιστές για να μιμηθεί τη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής, δημιουργώντας εικονικούς ασθενείς και εκτιμώντας ή προβλέποντας τα κλινικά αποτελέσματα για κάθε εικονικό ασθενή με βάση προκαθορισμένα μοντέλα. Ο πρωταρχικός στόχος της προσομοίωσης κλινικών δοκιμών είναι πολύπλευρος. Καταρχάς, είναι η παρακολούθηση της διεξαγωγής μιας δοκιμής, η προβολή των αποτελεσμάτων, η πρόβλεψη των πιθανών προβλημάτων και η διαμόρφωση προτάσεων για προληπτικά διορθωτικά μέτρα με σκοπό την αποφυγή μιας αναπάντεχης αποτυχίας. Δεύτερον, είναι να γίνει εκτίμηση ή πρόβλεψη των κλινικών αποτελεσμάτων μιας δοκιμής, πέραν του πεδίου των προηγούμενων μελετών από τις οποίες προέκυψαν τα υπάρχοντα μοντέλα με τη χρήση τεχνικών μοντελοποίησης. Τρίτον, είναι η αξιολόγηση της εγκυρότητας και της ισχύος της δοκιμής, υπό διαφορετικές παραδοχές για το σχεδιασμό της μελέτης.

Η προσομοίωση κλινικών δοκιμών συχνά διεξάγεται για την επαλήθευση και την επιβεβαίωση των μοντέλων που εκφράζουν τις σχέσεις μεταξύ των μεταβλητών εισόδου, όπως η δόση, ο χρόνος μεταξύ των δόσεων, τα χαρακτηριστικά του ασθενή και η σοβαρότητα της ασθένειας, και των κλινικών αποτελεσμάτων, όπως οι μεταβολές των ενδείξεων και των συμπτωμάτων ή ανεπιθύμητες ενέργειες μέσα στο πλαίσιο της μελέτης. Η προσομοίωση κλινικών δοκιμών θεωρείται ότι μπορεί να προβλέψει πιθανές κλινικές εκβάσεις, υπό διαφορετικές υποθέσεις και σενάρια κατά το στάδιο σχεδιασμού μιας κλινικής δοκιμής, ώστε να επιτευχθεί με τον τρόπο αυτό ο βέλτιστος σχεδιασμός που θα εφαρμοστεί στην πραγματικότητα.

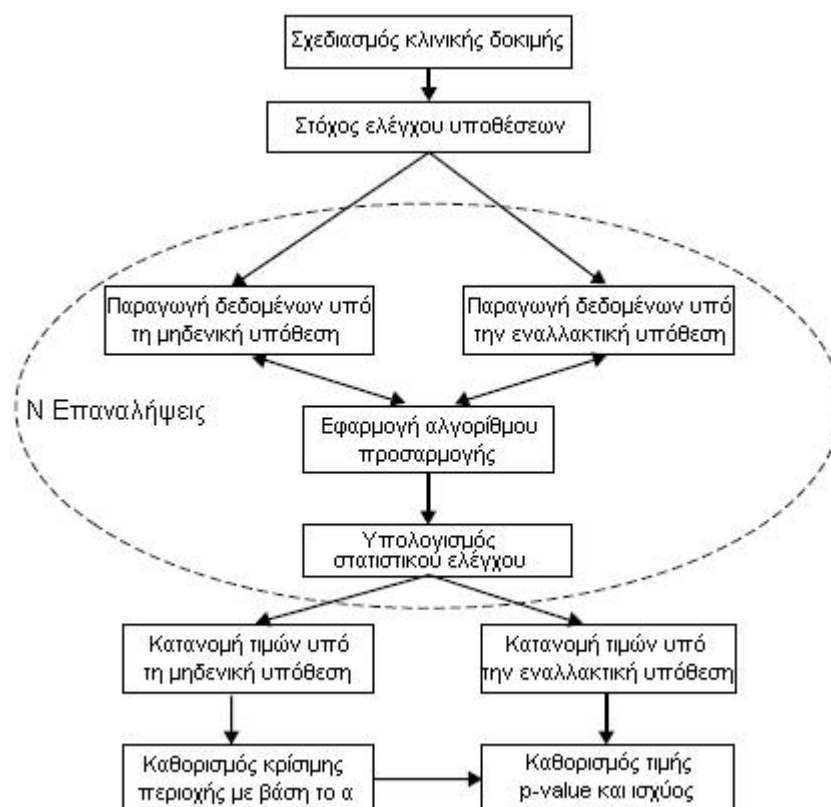
Η προσομοίωση κλινικών δοκιμών είναι ένα ισχυρό εργαλείο στην φαρμακευτική έρευνα και ανάπτυξη, για την αξιολόγηση της απόδοσης μιας πειραματικής θεραπείας, ειδικά κάτω από σύνθετες καταστάσεις. Η έννοια της προσομοίωσης είναι απλή και εύκολη στην εφαρμογή της. Ο στόχος μπορεί να επιτευχθεί με τις ελάχιστες παραδοχές, ελέγχοντας αποτελεσματικά το ποσοστό των σφαλμάτων τύπου I. Η προσομοίωση μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να απεικονίσει τη δυναμική διαδικασία της δοκιμής, από την επιλογή ασθενών, τη χορήγηση του φαρμάκου, τη διαχείριση της θεραπείας, και τις φαρμακοκινητικές διεργασίες, μέχρι την ανάπτυξη βιοδεικτών και την κλινική ανταπόκριση.

Στη συνέχεια, θα εξετάσουμε την εφαρμογή της προσομοίωσης κλινικών δοκιμών τόσο σε πρώιμες όσο και σε προχωρημένες φάσεις της ανάπτυξης ενός φαρμακευτικού προϊόντος.

3.11.2 Θεμελιώδης δομή

Η θεμελιώδης δομή της προσομοίωσης κλινικών δοκιμών είναι σχετικά απλή. Όπως και μια πραγματική δοκιμή, αποτελείται από το σχεδιασμό, τους στόχους και τις υποθέσεις, το μοντέλο και τον στατιστικό έλεγχο. Στο σχεδιασμό πρέπει να καθορίζονται με σαφήνεια τα χαρακτηριστικά που αφορούν στις ομάδες θεραπείας, στον αλγόριθμο προσαρμογής, στις υποθέσεις και στον τύπο ελέγχου. Στη συνέχεια, είναι απαραίτητο ένα στατιστικό μοντέλο για τη δημιουργία εικονικών ασθενών και την εξαγωγή των αποτελεσμάτων. Τέλος, γίνεται αξιολόγηση της επίδοσης της πειραματικής θεραπείας, μέσω κατάλληλων στατιστικών ελέγχων.

Πιο αναλυτικά, μια προσομοίωση ξεκινά με την επιλογή ενός στατιστικού μοντέλου υπό συγκεκριμένες παραδοχές, σύμφωνα με τις συνθήκες και τις ιδιαιτερότητες της δοκιμής. Με χρήση του μοντέλου, δημιουργούνται εικονικοί ασθενείς και διαμορφώνονται τα αποτελέσματα για κάθε ασθενή. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται m φορές για τη μηδενική υπόθεση και σε κάθε επανάληψη υπολογίζεται ο στατιστικός έλεγχος. Με τον τρόπο αυτό, διαμορφώνεται τελικά μία κατανομή για τις τιμές του στατιστικού ελέγχου υπό την μηδενική υπόθεση. Τα ίδια βήματα εφαρμόζονται στη συνέχεια και για την εναλλακτική υπόθεση, λαμβάνοντας έτσι μια δεύτερη κατανομή για τον στατιστικό έλεγχο. Οι δύο αυτές κατανομές χρησιμοποιούνται στη συνέχεια για τον καθορισμό της κρίσιμης περιοχής για ένα δεδομένο επίπεδο σημαντικότητας, της τιμής p -value και της στατιστικής ισχύος. Το ακόλουθο διάγραμμα ροής αναπαριστά το πλαίσιο λειτουργίας της προσομοίωσης κλινικών δοκιμών:



Σχήμα 3.3: Θεμελιώδης δομή προσομοίωσης κλινικών δοκιμών

Για την παραγωγή δεδομένων συνήθως χρησιμοποιούνται απλές κατανομές, όπως η κανονική κατανομή για συνεχείς μεταβλητές, η διωνυμική κατανομή για διακριτές μεταβλητές και η εκθετική κατανομή για χρονικά μεταβαλλόμενα στοιχεία. Η παραγωγή δεδομένων πραγματοποιείται μια φορά για κάθε επανάληψη της προσομοίωσης. Στο γενικό πλαίσιο που περιγράψαμε μπορούν να ενταχθούν και άλλα χαρακτηριστικά, όπως για παράδειγμα κανόνες τερματισμού, πιθανότητες υπό συνθήκη κλπ.

3.11.3 Προσομοίωση σε πρώιμες φάσεις ανάπτυξης

Η προσομοίωση κλινικών δοκιμών έχει εφαρμοστεί ευρέως στις πρώιμες φάσεις ανάπτυξης, σε περιπτώσεις όπως μοντελοποίηση της φαρμακοκινητικής και της φαρμακοδυναμικής, εκτίμηση της επιμήκυνσης του διαστήματος QT στο καρδιογράφημα και στρατηγικές καθορισμού της βέλτιστης δόσης. Στις προσομοιώσεις κλιμάκωσης δόσης για παράδειγμα, όπως και στις πραγματικές αντίστοιχες δοκιμές, οι βασικές παράμετροι που πρέπει να καθοριστούν, είναι η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) και το άνω όριο τοξικότητας (DLT), το αρχικό επίπεδο δόσης και το βήμα αύξησης, το μέγεθος δείγματος για κάθε επίπεδο δόσης και το σχέδιο κλιμάκωσης.

Παράδειγμα

Θεωρούμε μια κλινική δοκιμή κλιμάκωσης δόσης με στόχο τον καθορισμό της μέγιστης ανεκτής δόσης για μια νέα πειραματική θεραπεία. Θα συγκρίνουμε δύο διαφορετικούς

αλγορίθμους κλιμάκωσης, τον TER (3+3) και τον (TSER), που περιλαμβάνει δύο στάδια, στο πρώτο εκ των οποίων μόνο ένας ασθενής προστίθεται σε κάθε νέο επίπεδο δόσης. Υποθέτουμε ότι με βάση τα αποτελέσματα εργαστηριακών ερευνών που προηγήθηκαν, η αρχική δόση καθορίζεται σε $30\text{mg}/\text{m}^2$ και η μέγιστη ανεκτή δόση εκτιμάται στα $300\text{mg}/\text{m}^2$. Για τη σχέση δόσης – τοξικότητας χρησιμοποιείται το ακόλουθο λογιστικό μοντέλο:

$$\text{Logit}(p) = -4,952 + 0,011\text{Dose}$$

όπου το p είναι η πιθανότητα εμφάνισης DLT. Επιπλέον, ορίζουμε 7 βήματα κλιμάκωσης της δόσης με σταθερό συντελεστή αύξησης 1,5. Μετά από 20000 επαναλήψεις λαμβάνουμε τα εξής αποτελέσματα:

Δόση	30	45	68	101	151	228	342
Μέση τιμή n	1.1	1.1	1.2	1.3	1.5	5.9	5.2
Ποσοστό MTD (%)	0	0	0	0	2	69	29

Μέθοδος	MTD	\overline{MTD}	σ_{MTD}	N	Συμβάντα DLT	n
3 + 3 TER	300	257	70	26	2	5
Δύο σταδίων	300	258	66	17	2	5.2

Πίνακας 3.12: Αποτελέσματα προσομοίωσης κλινικής δοκιμής πρώιμης φάσης

όπου n ο αριθμός των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε δόση μεγαλύτερη της MTD. Από τα αποτελέσματα της προσομοίωσης μπορούν να εξαχθούν αρκετά συμπεράσματα. Καταρχάς, παρατηρούμε σημαντική διαφορά στο αναμενόμενο μέγεθος δείγματος N (26 έναντι 17), στοιχείο βάσει του οποίου η μέθοδος δύο σταδίων υπερτερεί έναντι της κλασικής μεθόδου TER. Επίσης, από τον πρώτο πίνακα διαπιστώνουμε ότι η MTD είναι μεταξύ των επιπέδων δόσης 6 και 7, και πιο συγκεκριμένα από τον δεύτερο πίνακα βλέπουμε ότι εκτιμάται στις τιμές 257 και 258, ανάλογα με τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο. Στο σημείο αυτό, λόγω του ότι και οι δύο αλγόριθμοι υποτιμούν την MTD περίπου κατά 13%, θα μπορούσαμε να προτείνουμε τη χρήση κάποιας άλλης μεθόδου, όπως η CRM.

3.11.4 Προσομοίωση σε προχωρημένες φάσεις ανάπτυξης

Η μέθοδος της προσομοίωσης είναι πολύ αποτελεσματική στον προσδιορισμό σύνθετων μοντέλων με τις ελάχιστες δυνατές παραδοχές, και για το λόγο αυτό έχει γίνει ιδιαίτερα δημοφιλής ως εργαλείο καθορισμού του βέλτιστου σχεδιασμού κλινικών δοκιμών σε προχωρημένες φάσεις μιας μελέτης. Αυτό ισχύει ειδικά στην περίπτωση του προσαρμοστικού σχεδιασμού, ο οποίος εμπεριέχει πολύπλοκη στατιστική θεωρία με περιορισμένες ή και ανύπαρκτες αναλυτικές λύσεις. Κατά τη διεξαγωγή λοιπόν προσομοίωσης μιας κλινικής δοκιμής με προσαρμογές, απαιτείται όπως και στις

Κεφάλαιο 3: Μέθοδοι προσαρμοστικού σχεδιασμού κλινικών δοκιμών

πραγματικές δοκιμές, ο καθορισμός βασικών στοιχείων και κανόνων. Σε αυτά περιλαμβάνονται οι διαδικασίες τυχαιοποίησης, τα κριτήρια τερματισμού, η ρύθμιση του μεγέθους του δείγματος κλπ.

Παράδειγμα

Με τη χρήση προσομοίωσης θα συγκρίνουμε ένα συμβατικό σχεδιασμό πολλαπλών ομάδων θεραπείας με έναν προσαρμοστικό σχεδιασμό τύπου Play-The-Winner. Στην πρώτη περίπτωση, με 8 ομάδες των 100 ασθενών και 0,5 ποσοστό απόκρισης υπό την μηδενική υπόθεση, ο συνολικός αριθμός ασθενών με θετική απόκριση είναι 433 και η ισχύς 80%. Στην περίπτωση του προσαρμοστικού σχεδιασμού με κοινά χαρακτηριστικά, λαμβάνουμε τα ακόλουθα αποτελέσματα:

Μηδενική Υπόθεση						
Επίπεδο Δόσης	1	2	3	4	5	6
Ποσοστό απόκρισης	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Παρατηρούμενο ποσοστό	0.50	0.49	0.49	0.49	0.49	0.49

Εναλλακτική Υπόθεση						
Επίπεδο Δόσης	1	2	3	4	5	6
Αριθμός ασθενών	200	74	100	133	176	116
Ποσοστό απόκρισης	0.5	0.4	0.5	0.6	0.7	0.55
Παρατηρούμενο ποσοστό	0.50	0.39	0.49	0.59	0.7	0.54

Πίνακας 3.13: Αποτελέσματα προσομοίωσης κλινικής δοκιμής προχωρημένης φάσης

Σύμφωνα με τα δεδομένα που προκύπτουν από την προσομοίωση, η ισχύς στην προκειμένη περίπτωση είναι 80% και οι ασθενείς με θετική απόκριση 447. Συμπεραίνουμε δηλαδή, ότι ο προσαρμοστικός σχεδιασμός είναι ανώτερος του συμβατικού τόσο όσον αφορά στην ισχύ όσο και στο ποσοστό απόκρισης στην πειραματική θεραπεία.

Διαπιστώνουμε λοιπόν ότι, συγκρίνοντας με τη βοήθεια της προσομοίωσης, τα λειτουργικά χαρακτηριστικά διαφόρων σχεδιασμών, πιθανώς πολυσύνθετων, έχουμε τη δυνατότητα να επιλέξουμε τη βέλτιστη στρατηγική. Με αυτόν τον τρόπο βελτιώνουμε τις διαδικασίες, αυξάνουμε τις πιθανότητες επιτυχίας, μειώνουμε το κόστος και εν τέλει παρέχουμε στους ασθενείς την καλύτερη δυνατή θεραπεία.

4. Εφαρμογές προσαρμοστικών μεθόδων σχεδιασμού κλινικών δοκιμών

4.1 Νέα Προσαρμοστική Μέθοδος δοκιμών φάσης I στην Ογκολογία

4.1.1 Εισαγωγή

Ο στόχος των δοκιμών φάσης I στην ογκολογία είναι η αξιολόγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης για ένα υποψήφιο φάρμακο, με όσο πιο μικρό δείγμα ασθενών. Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζεται μια νέα προσαρμοστική προσέγγιση με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- Εκτελεί διάκριση του κάθε είδους τοξικότητας και των βαθμών τους.
- Προσδιορίζει τη μέγιστη τοξικότητα, από την οποία εξαρτάται το ανώτατο όριο της δόσης, ως λογικό συνδυασμό γεγονότων που είναι αποτέλεσμα αυτής της τοξικότητας.
- Μοντελοποιεί τους κινδύνους των τοξικών συμβάντων ως συνάρτηση της δόσης του φαρμάκου.
- Ενσωματώνει όλους τους επιμέρους παράγοντες, οι οποίοι επηρεάζουν τον καθορισμό της δόσης.

Επίσης, παρουσιάζονται τα δεδομένα από μια πραγματική παιδιατρική δοκιμή φάσης I του φαρμάκου Taxol, η μελέτη των οποίων αποκάλυψε ότι η ηλικία αποτελεί ισχυρό παράγοντα εξατομίκευσης της μέγιστης ανεκτής δόσης για κάθε ασθενή. Επιπλέον, μια προσομοίωση μελέτης αναδεικνύει την πρακτική της διαδοχικής συμπερίληψης ασθενών, των περιορισμών στη διαδικασία εύρεσης της κατάλληλης δόσης και των κανόνων διακοπής της δοκιμής. Τέλος, καταγράφονται τα συμπεράσματα, σύμφωνα με τα οποία η συγκεκριμένη προσέγγιση επιτρέπει τη γρήγορη εκτίμηση της μέγιστης ανεκτής δόσης με ένα μικρό δείγμα ασθενών και βοηθά στο σχεδιασμό των δοκιμών φάσης I στην ογκολογία.

4.1.2 Δοκιμές φάσης I στην ογκολογία – Τι ισχύει

Ο στόχος των μελετών φάσης I στην ογκολογία είναι να εκτιμηθεί η μέγιστη ανεκτή δόση (Maximum Tolerated Dose - MTD). Αυτή ορίζεται ως η υψηλότερη δόση φαρμάκου, η οποία συνδέεται με έναν οριακά αποδεκτό κίνδυνο δυσμενών τοξικών συμβάντων που προκαλούνται από την θεραπεία. Αυτές οι ανεπιθύμητες παρενέργειες σε συνδυασμό με τον βαθμό τοξικότητάς τους, αξιολογούνται προκειμένου να καθοριστεί το μέγιστο όριο τοξικότητας (Dose Limiting Toxicity - DLT), από το οποίο εξαρτάται και η MTD. Ο βαθμός τοξικότητας είναι κωδικοποιημένος σε μια διεθνή κλίμακα, την NCI-CTC 2.0 (Common Toxicity Criteria – Κριτήρια τοξικότητας).

Λόγω της επιθετικότητας των αντικαρκινικών φαρμάκων, οι μελέτες φάσης I στην ογκολογία περιλαμβάνουν ένα μικρό μόνο δείγμα ασθενών, οι οποίοι από την πλευρά τους ευελπιστούν να επωφεληθούν από τη θεραπεία. Για να μειωθεί ο αριθμός των ασθενών

που συμπεριλαμβάνονται σε μια δοκιμή, το σχέδιο κλιμάκωσης της δόσης πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο αποτελεσματικό. Τα σχέδια που χρησιμοποιούνται συνήθως για μελέτες φάσης I στην ογκολογία χαρακτηρίζονται από (1)την αρχική δόση, (2)την αύξηση της δόσης μεταξύ των διαδοχικών επιπέδων, (3)τους κανόνες λήψης αποφάσεων, και (4)τους κανόνες τερματισμού της δοκιμής. Αρχικά, τα σχέδια κλιμάκωσης της δόσης ήταν εμπειρικά και παρουσίαζαν αρκετές αδυναμίες. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα οι δοκιμές κλιμάκωσης να εξελίσσονται αργά, ένας μεγάλος αριθμός ασθενών να λαμβάνουν δόση μικρότερη από την ενδεδειγμένη, και πολλές φορές, η τελική εκτίμηση της MTD να είναι υποτιμημένη.

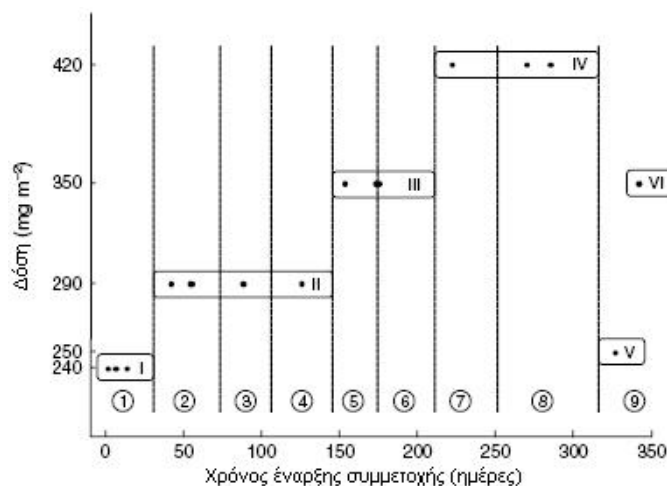
Μια ορθολογική προσέγγιση για την εύρεση της MTD, η οποία παρουσιάστηκε για πρώτη φορά από τον O'Quigley και τους συνεργάτες του [βιβλ.], είναι η μέθοδος συνεχούς επανεκτίμησης (Continual Reassessment Method - CRM). Η CRM είναι ένα προσαρμοστικό σχέδιο κλιμάκωσης δόσης, σύμφωνα με το οποίο, σε ένα δεδομένο επίπεδο δόσης, το μοντέλο κινδύνου ενημερώνεται σύμφωνα με όλες τις παρατηρήσεις που έχουν συγκεντρωθεί από την αρχή της δοκιμής (στάδιο εκτίμησης). Το ενημερωμένο μοντέλο χρησιμοποιείται κατόπιν για τον υπολογισμό της δόσης του επόμενου σταδίου (στάδιο σχεδιασμού). Η μέθοδος CRM οδήγησε σε διάφορες παραλλαγές (Bayesian, μέθοδος της πιθανότητας, mCRM, TITE-CRM, EWOC, και ούτω καθεξής), με τη χρήση όλων να αυξάνει συνεχώς.

Η δυσκολία εκτίμησης της MTD, ειδικά σε μελέτες φάσης I στην παιδιατρική ογκολογία, προέρχεται από το γεγονός ότι δεν υπάρχουν πολλοί ασθενείς. Απαιτείται λοιπόν εμπλουτισμός των δεδομένων για την αξιόπιστη εκτίμηση του MTD, και για το σκοπό αυτό προτείνεται να ληφθούν υπόψη με συστηματικό τρόπο όλες οι καταγεγραμμένες παρατηρήσεις που αφορούν στον καθορισμό του DLT, και να συμπεριληφθούν σε ένα προσαρμοστικό σχεδιασμό. Η συγκεκριμένη μεθοδολογία περιγράφεται αναλυτικά στη συνέχεια, μέσω της εφαρμογής της σε μια πραγματική μελέτη για το αντικαρκινικό φάρμακο Taxol, καθώς και σε μια μελέτη προσομοίωσης. Με αυτόν τον τρόπο, αναδεικνύεται η συνεισφορά της μεθοδολογίας στην εξέλιξη των μελετών φάσης I, χωρίς μάλιστα να παραβιάζονται πρακτικοί και ηθικοί περιορισμοί.

4.1.3 Εφαρμογή της νέας μεθόδου σε πραγματικά δεδομένα

Η μελέτη, στα δεδομένα της οποίας θα εφαρμοστεί η νέα μεθοδολογία, πραγματοποιήθηκε από το Γαλλικό ινστιτούτο παιδιατρικής ογκολογίας, σε 17 παιδιά τα οποία είχαν διαγνωστεί με όγκο, και είχε διάρκεια 342 μέρες. Στόχος της μελέτης ήταν ο καθορισμός της MTD με κλιμάκωση δόσης, κατά τη χορήγηση του φαρμάκου Taxol. Η αύξηση της δόσης μεταξύ των διαδοχικών επιπέδων ήταν της τάξεως του 20% και το χρονικό διάστημα καταγραφής των συμβάντων τοξικότητας μεταξύ των δόσεων, για κάθε ασθενή, ορίστηκε στις 3 εβδομάδες. Τα δεδομένα της δοκιμής παρουσιάζονται στο παρακάτω σχήμα:

Κεφάλαιο 4: Εφαρμογές προσαρμοστικών μεθόδων σχεδιασμού κλινικών δοκιμών



Σχήμα 4.1: Δεδομένα κλινικής δοκιμής κλιμάκωσης δόσης για το Taxol

Οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται στο σχήμα είτε βάσει της δόσης που έλαβαν (6 ομάδες με λατινικούς αριθμούς) είτε βάσει του χρόνου έναρξής τους στις δοκιμές (9 ομάδες). Τα στοιχεία από τις διαδοχικές ομάδες, ανάλογα με το κριτήριο που έχει επιλεγεί, χρησιμοποιούνται για την ενημέρωση των παραμέτρων του μοντέλου, σε κάθε βήμα κλιμάκωσης της δόσης. Επιπρόσθετοι παράγοντες που αξιολογούνται για την επανεκτίμηση των αποτελεσμάτων είναι το σωματικό βάρος, η ηλικία και κάποιες φαρμακοκινητικές παράμετροι. Μεταξύ αυτών, η ηλικία των ασθενών (που συμβολίζεται ως c) διαπιστώθηκε ότι έχει τη μεγαλύτερη βαρύτητα σε ότι αφορά τον εξατομικευμένο υπολογισμό της MTD.

Το επιλεγμένο εμπειρικό μοντέλο είναι γραμμικό ως προς τη δόση d και ενσωματώνει το διάνυσμα παραμέτρων $\underline{a} = [a_1 a_2 a_3]^T$ σε έναν εκθετικό όρο, ο οποίος περιλαμβάνει τα:

$$\lambda_1 = a_1 \exp(a_3 c) d \quad \text{και} \quad \lambda_2 = a_2 \exp(a_3 c) d$$

Ακολουθεί ο πίνακας ανάλυσης των δεδομένων με βάση το επίπεδο δόσης που χορηγήθηκε σε κάθε ασθενή:

Αριθμός ασθενή	Ηλικία (έτη)	Χορηγούμενη δόση (mg m ⁻²)	Τοξικότητα	Προηγούμενες ομάδες	Εκτίμηση παραμέτρων			Ποσοστό κινδύνου	Επανεξιολόγηση δόσης (mg m ⁻²)
					a_1 (mg ⁻¹ m ²)	a_2 (mg ⁻¹ m ²)	a_3 (year ⁻¹)		
1-2-3	13-19-9	240	10-20-20	—	—	—	—	—	
4-5-6-7-8-9	13-14-17.5-4-9-6.5	290	30-21-33-21-30-30	P1-P3	—	—	—	—	
10-11-12	4-7-6	350	01-12-40	P1-P9	7.30×10^{-3}	1.38×10^{-3}	3.26×10^{-2}	0.234-0.276-0.262	434-394-407
13-14-15	13-6-9	420	14-10-44	P1-P12	5.64×10^{-3}	1.44×10^{-3}	4.48×10^{-2}	0.457-0.292-0.360	331-453-396
16	1.6 ^b	250	20	P1-P15	4.81×10^{-3}	2.04×10^{-3}	5.17×10^{-2}	0.060	535
17	7.5	350	12	P1-P16	5.04×10^{-3}	1.99×10^{-3}	5.04×10^{-2}	0.271	391
				P1-P17	4.81×10^{-3}	2.12×10^{-3}	5.00×10^{-2}		

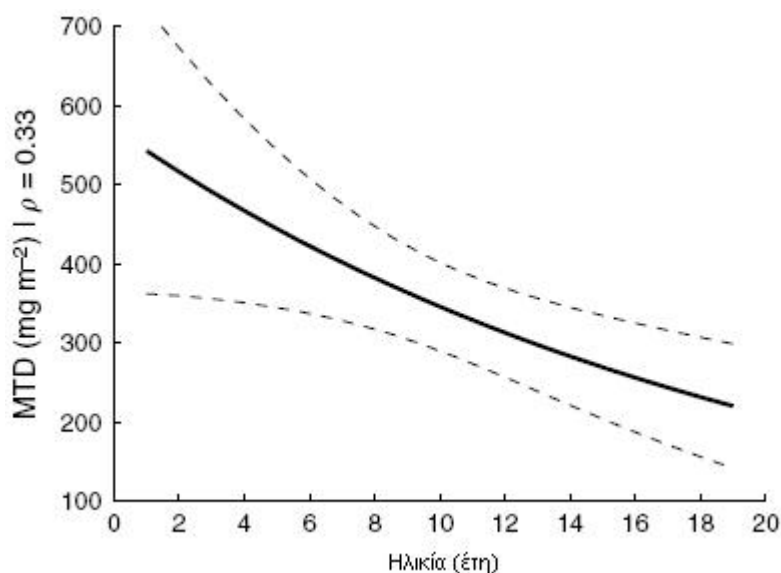
Πίνακας 4.1: Αποτελέσματα κλινικής δοκιμής Taxol

Αν εξετάσουμε την περίπτωση του επτάχρονου ασθενή Νο11, βλέπουμε ότι ανήκει στην ομάδα III των ασθενών 10-12, στους οποίους χορηγήθηκε δόση 350 mg/m^2 . Σύμφωνα με την προτεινόμενη προσέγγιση, η ενδεδειγμένη δόση για αυτόν τον ασθενή μπορεί να υπολογιστεί με βάση τα δεδομένα από τις 2 προηγούμενες ομάδες, δηλαδή τους ασθενείς 1-9. Τα στοιχεία αυτά οδηγούν σε μια συγκεκριμένη εκτίμηση για τις παραμέτρους του μοντέλου, που σε συνδυασμό με την ηλικία του ασθενή, παράγουν την τιμή 0,276 αναφορικά με το ποσοστό κινδύνου DLT, δηλαδή την πιθανότητα εμφάνισης τοξικότητας

στο ανώτατο όριο. Λαμβάνοντας ως αποδεκτό ποσοστό κινδύνου το $\rho=0,33$, γίνεται αντιληπτό ότι η δόση για τον ασθενή Νο11 θα μπορούσε να αυξηθεί και να προσαρμοστεί σε μια νέα τιμή που υπολογίζεται στα $394\text{mg}/\text{m}^2$. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται και από το επίπεδο τοξικότητας που καταγράφηκε στον συγκεκριμένο ασθενή, το οποίο χαρακτηρίζεται ως μεσαίο και σε κάθε περίπτωση κάτω από το όριο DLT.

Αντίστοιχα, με την εφαρμογή της μεθόδου στην ομάδα ασθενών IV, στους οποίους χορηγήθηκε δόση $420\text{mg}/\text{m}^2$, θα μπορούσε να αποφευχθεί ο θάνατος ενός εξ' αυτών, που ήταν αποτέλεσμα του συνδρόμου πολυοργανικής ανεπάρκειας, λόγω της υψηλής δόσης φαρμάκου. Παρόμοια ανάλυση μπορεί να πραγματοποιηθεί και με την ομαδοποίηση των ασθενών σύμφωνα με το χρόνο ένταξής τους στις δοκιμές. Σε αυτήν την περίπτωση ο ασθενής Νο11 ανήκει στην ομάδα 5 και ο υπολογισμός της κατάλληλης δόσης θα γίνει με βάση τα στοιχεία από τις προηγούμενες 4 ομάδες ασθενών.

Τελικά, τα αποτελέσματα της μεθόδου μετά την ανάλυση όλων των διαθέσιμων δεδομένων από τους ασθενείς, μπορούν να αναπαρασταθούν με τη μορφή του παρακάτω γραφήματος, στο οποίο απεικονίζεται η MTD σαν συνάρτηση της ηλικίας, με το αντίστοιχο περιθώριο εμπιστοσύνης.



Σχήμα 4.2: Γράφημα σχέσης MTD και ηλικίας

Όπως είναι φανερό, ο κίνδυνος DLT αυξάνεται με την ηλικία, συμπέρασμα που ταυτίζεται και με άλλες κλινικές παρατηρήσεις, σύμφωνα με τις οποίες ο οργανισμός των παιδιών αντιδρά καλύτερα στη χημειοθεραπεία από ότι των ενηλίκων.

4.1.4 Μελέτη προσομοίωσης

Για την επίδειξη της προσαρμοστικότητας και της αποτελεσματικότητας της προτεινόμενης μεθόδου, πραγματοποιήθηκε η προσομοίωση 5000 δοκιμών κλιμάκωσης δόσης με τη συμμετοχή 24 εικονικών ασθενών σε κάθε μία. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την

ανάλυση της πραγματικής μελέτης για το Ταχο1 σχετικά με τις παραμέτρους του μοντέλου, χρησιμοποιούνται ως αναφορά για τις τιμές που θα υπολογιστούν με την προσομοίωση. Κάποια από τα χαρακτηριστικά της μελέτης είναι:

- Η ηλικία των ασθενών ορίζεται ως τυχαία μεταβλητή, που ακολουθεί την κατανομή βήτα, με κάτω και άνω όριο τα 2 και 19 έτη αντίστοιχα.
- Το χρονικό διάστημα μεταξύ δύο διαδοχικών εντάξεων ασθενών ορίζεται ως τυχαία μεταβλητή, που ακολουθεί την κατανομή γάμμα.
- Η αρχική δόση ορίζεται στα $100\text{mg}/\text{m}^2$. Επίσης, το μέγιστο βήμα κλιμάκωσης της δόσης περιορίζεται στο 50% του προηγούμενου επιπέδου.
- Ο κανόνας τερματισμού της δοκιμής είναι τα δύο διαδοχικά συμβάντα DLT και έχει οριστεί αυθαίρετα, κάτι που ισχύει και για την επιλογή του περιορισμού στην αύξηση της δόσης. Θα πραγματοποιηθούν δύο σετ δοκιμών, ένα που ακολουθεί το συγκεκριμένο κανόνα και ένα χωρίς κανόνα διακοπής, στο οποίο η δοκιμή τερματίζεται στον τελευταίο ασθενή.
- Η προσομοίωση πραγματοποιείται υπό δύο διαφορετικές συνθήκες εργασίας. Η πρώτη αφορά στο κλασικό μοντέλο, σύμφωνα με το οποίο ένα τοξικό συμβάν περιλαμβάνει 2 ενδεχόμενα, παρουσία ή απουσία DLT. Η δεύτερη συνθήκη χαρακτηρίζεται από το προτεινόμενο μοντέλο, το οποίο λαμβάνει υπόψη του όλες τις διαβαθμίσεις των τοξικών συμβάντων.

Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της προσομοίωσης, υπό τη μορφή της μέσης τιμής των εκτιμήσεων και ενός μέτρου της στατιστικής διασποράς της.

	a_1 (mg^{-1}m^2)	a_2 (mg^{-1}m^2)	a_3 (year^{-1})	MTD/10 έτη (mg m^{-2})	a_1 (mg^{-1}m^2)	a_2 (mg^{-1}m^2)	a_3 (year^{-1})	MTD/10 έτη (mg m^{-2})
Τιμές αναφοράς	4.81×10^{-3}	2.12×10^{-3}	5.00×10^{-2}	346.2	4.81×10^{-3}	2.12×10^{-3}	5.00×10^{-2}	346.2
Με κανόνα τερματισμού								
Μέση τιμή εκτιμήσεων	4.76×10^{-3}	2.10×10^{-3}	5.10×10^{-2}	341.6	2.99×10^{-4}	2.14×10^{-4}	6.23×10^{-2}	493.4
Μέτρο διασποράς	0.675	0.722	0.910	0.252	2.481	2.507	3.163	0.877
Χωρίς κανόνα τερματισμού								
Μέση τιμή εκτιμήσεων	4.72×10^{-3}	2.12×10^{-3}	5.11×10^{-2}	344.2	3.78×10^{-4}	3.04×10^{-4}	5.37×10^{-2}	407.9
Μέτρο διασποράς	0.526	0.556	0.835	0.195	1.217	1.263	1.322	0.450

Πίνακας 4.2: Αποτελέσματα προσομοίωσης κλινικής δοκιμής κλιμάκωσης δόσης σύμφωνα με το μοντέλο πολυβάθμιας τοξικότητας

Είναι φανερό ότι η μέθοδος με το προτεινόμενο μοντέλο πολυβάθμιας τοξικότητας, της οποίας τα αποτελέσματα διακρίνονται στο αριστερό τμήμα του πίνακα, έχει πλησιάσει πάρα πολύ στις τιμές αναφοράς, σε αντίθεση με τις εκτιμήσεις της κλασικής μεθόδου, που καταγράφονται στο δεξί τμήμα. Η ακρίβεια και στις δύο περιπτώσεις δεν είναι ικανοποιητική, αν και στη σύγκριση μεταξύ των δύο μεθόδων, σαφώς υπερτερεί η προτεινόμενη προσέγγιση. Αυτό οφείλεται στη μεγάλη ανομοιογένεια των δεδομένων σε συνδυασμό με το σχετικά μικρό αριθμό δειγμάτων.

Επιπλέον συμπεράσματα που προκύπτουν κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων της προσομοίωσης είναι ότι η κλασική μέθοδος συγκλίνει πιο αργά σε σχέση με το προσαρμοστικό μοντέλο και πριν την σταθεροποίηση της εκτίμησης περιλαμβάνει μια χρονική περίοδο υπερδοσολογίας. Επίσης, και στις δύο περιπτώσεις, η χρήση του κανόνα τερματισμού συμβάλει στη μείωση των συμβάντων DLT ανά δοκιμή.

4.1.5 Συζήτηση

Ο στόχος της συγκεκριμένης μελέτης είναι η βελτίωση της μεθοδολογίας προσδιορισμού της δόσης ενός νέου φαρμάκου στην ογκολογία, με την αύξηση της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων και την ενσωμάτωση των ισχυόντων κλινικών περιορισμών. Όπως και η μέθοδος CRM, η προτεινόμενη προσέγγιση είναι προσαρμοστική, με εναλλασσόμενα βήματα ενδιάμεσων εκτιμήσεων και σχεδιασμού.

Από τη μία πλευρά, η CRM και οι παραλλαγές της βασίζονται σε ένα σύστημα κλιμάκωσης της δόσης, που περιλαμβάνει παρατηρήσεις των συμβάντων τοξικότητας, τα οποία χαρακτηρίζονται από δύο πιθανά ενδεχόμενα, την εμφάνιση ή την απουσία DLT. Στην πραγματικότητα, οι μετρήσεις της τοξικότητας στις δοκιμές κλιμάκωσης της δόσης εκφράζονται σε μια κανονικοποιημένη κλίμακα με βαθμούς 0-4, και η προηγούμενη θεώρηση με τις δύο καταστάσεις, DLT ή μη DLT, αποτελεί μια υπεραπλούστευση της κλινικής πραγματικότητας. Για να αναφερθούν στα διαφορετικά επίπεδα τοξικότητας και τους συναφείς βαθμούς, κάποιιοι συγγραφείς χρησιμοποιούν συστήματα με στάθμες. Εναλλακτικά, το μοντέλο που παρουσιάζεται εδώ, εκφράζει την DLT ως λογικό συνδυασμό διαφόρων τοξικών συμβάντων.

Από την άλλη πλευρά, και όπως όλες οι προσαρμοστικές προσεγγίσεις, η συγκεκριμένη μέθοδος επεξεργάζεται τις πληροφορίες που συγκεντρώνονται από τοξικά συμβάντα χαμηλότερου βαθμού για να προβλέψει συμβάντα υψηλότερων βαθμών που περιλαμβάνονται στον ορισμό της DLT και να καταλήξει στην εκτίμηση της MTD. Ταυτόχρονα, παρέχει μια ακριβή κλινική αξιολόγηση και γνώση του τοξικολογικού προφίλ του φαρμάκου.

Επιπλέον, με τη χρήση των συμμεταβλητών, δηλαδή των επιμέρους παραγόντων από τους οποίους εξαρτάται η επίδραση ενός φαρμάκου, παρέχεται η δυνατότητα εξατομίκευσης της δόσης. Κατά τα πρώτα στάδια κλιμάκωσης της δόσης, όταν μόνο λίγες παρατηρήσεις είναι διαθέσιμες, οι παράγοντες αυτοί δεν μπορούν να προσδιοριστούν. Σε αυτή την περίπτωση, οι ήδη υπάρχουσες πληροφορίες θα μπορούσαν να διευκολύνουν την αρχικοποίηση του προσαρμοστικού σχεδιασμού (δηλαδή, η χρήση μιας Bayesian προσέγγισης). Καθώς η δοκιμή κλιμάκωσης της δόσης εξελίσσεται, μπορεί να εντοπιστεί μια μεταβλητή επιρροής και έτσι η δόση μπορεί να εξατομικευτεί.

Η εξατομίκευση της δόσης ενός φαρμάκου φαίνεται να έρχεται σε σύγκρουση με την έννοια του ομοιογενούς δείγματος ασθενών που συναντάται στις περισσότερες κλινικές δοκιμές. Ωστόσο, η προσέγγιση που παρουσιάζεται είναι σε θέση να επεξεργάζεται πληροφορίες που συγκεντρώνονται από ανομοιογενείς ομάδες (π.χ., στη μελέτη για το Taxol, οι ηλικίες ποικίλλουν από 1,9 έως 19 έτη και, κατά συνέπεια, αντίστοιχα διαμορφώνονται και οι εξατομικευμένες δόσεις).

Όσον αφορά στη διαδοχική ένταξη ασθενών σε μια δοκιμή, και ειδικά στην περίπτωση που ένας και μόνο νέος ασθενής εισάγεται σε κάθε στάδιο ενδιάμεσης εκτίμησης και επανασχεδιασμού, διαπιστώνεται επιμήκυνση του χρόνου που απαιτείται για τη διεξαγωγή της δοκιμής. Η πρακτική αυτή εφαρμόζεται σε μία παραλλαγή της CRM, την "CRM σε δύο στάδια", όπου η κλιμάκωση της δόσης γίνεται σε κάθε ασθενή ξεχωριστά για όσο χρόνο δεν

εμφανίζεται ένα συμβάν DLT. Επίσης, παράταση της διάρκειας δοκιμών είναι πιθανό να παρατηρηθεί, όταν επιλέγεται η καταγραφή του χρόνου εμφάνισης των αποτελεσμάτων της τοξικότητας αντί του συστήματος ταξινόμησης της τοξικότητας, ανάλογα με το επίπεδο των συμπτωμάτων. Για την αποφυγή αυτού του ενδεχομένου, προτείνεται η σύσταση ανομοιογενών ομάδων όσον αφορά στη χορηγούμενη δόση, εξατομίκευση εν συνεχεία της δόσης μέσω κατάλληλων κριτηρίων, εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου μετά την ολοκλήρωση των δοκιμών στο σύνολο των ασθενών, και εφαρμογή κανόνων τερματισμού.

Η απαίτηση που υπάρχει σήμερα για τις δοκιμές φάσης I με κλιμάκωση της δόσης, είναι η διεξαγωγή τους με τον ελάχιστο δυνατό αριθμό ασθενών και ο προσδιορισμός της MTD όσο το δυνατόν ταχύτερα. Όπως έδειξε η ανάλυση μιας πραγματικής μελέτης παιδιατρικής ογκολογίας, αλλά και η μελέτη προσομοίωσης, η ενσωμάτωση όλων των διαθέσιμων πληροφοριών σχετικά με τις προκαλούμενες τοξικότητες και τους βαθμούς τους, μπορεί να συμβάλει στην επίτευξη αυτών των στόχων. Η νέα προτεινόμενη μέθοδος, η οποία βασίζεται ακριβώς σε αυτό το στοιχείο της αξιολόγησης όλων των παραγόντων που συμμετέχουν στη διαμόρφωση ενός αποτελέσματος, αποδείχτηκε περισσότερο αποτελεσματική και αξιόπιστη έναντι της συμβατικής προσέγγισης.

4.2 Η χρήση Μπεϋσιανής στατιστικής και ανάλυσης ROC στις δοκιμές νέων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, για την πρόβλεψη της εικονικής απόκρισης.

4.2.1 Εισαγωγή

Ένα διαπιστωμένο πρόβλημα στη χρήση τυχαιοποιημένων δοκιμών, διπλά τυφλών και με στοιχείο ελέγχου ένα εικονικό φάρμακο³, για την αξιολόγηση των κλινικών ιδιοτήτων νέων θεραπειών κατά της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (Major Depressive Disorder - MDD), είναι τα συχνά ανεπιτυχή αποτελέσματα. Για παράδειγμα, μία ανάλυση των πέντε αντικαταθλιπτικών φαρμάκων που κυκλοφόρησαν στις ΗΠΑ τη δεκαετία 1990-2000, έδειξε ότι μόνο το 14% από τις 39 κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν, αποδείχθηκαν ικανές να αναδείξουν σημαντική διαφοροποίηση των δραστικών ουσιών έναντι του εικονικού φαρμάκου, τόσο στις βασικές όσο και σε δευτερεύουσες κλινικές παραμέτρους. Μεταξύ

³ Χαρακτηριστικά κλινικών δοκιμών

- *Εικονικό φάρμακο ως στοιχείο ελέγχου:* Η χρήση ενός εικονικού φαρμάκου επιτρέπει στους ερευνητές να απομονώσουν τα πραγματικά αποτελέσματα της πειραματικής θεραπείας από το φαινόμενο της εικονικής απόκρισης.
- *Τυχαιοποιημένη:* Καθορίζεται με τυχαίο τρόπο το αν θα χορηγηθεί η δραστική ουσία ή το εικονικό φάρμακο, σε κάθε ασθενή που συμμετέχει στη δοκιμή.
- *Διπλά τυφλή:* Το είδος της θεραπείας που χορηγείται σε κάθε ασθενή (πραγματική ή εικονική) είναι άγνωστο, τόσο στον ίδιο όσο και στους ερευνητές. Η μέθοδος αυτή αποσκοπεί στο να εξαλείψει οποιαδήποτε μορφή υποκειμενικότητας κατά την εφαρμογή της διαδικασίας.

των διαφόρων παραγόντων που μέχρι στιγμής έχουν εντοπιστεί να συμβάλλουν στο πρόβλημα, ξεχωρίζει η απόκριση που παρουσιάζουν κάποιοι ασθενείς στο εικονικό φάρμακο.

Παραδοσιακά, η απόκριση στο εικονικό φάρμακο ορίζεται ως η βελτίωση της κλινικής κατάστασης των ασθενών, που τυχαία συγκαταλέγονται στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο. Το γεγονός ότι το ποσοστό απόκρισης στο εικονικό φάρμακο στις κλινικές μελέτες έχει σταδιακά αυξηθεί τα τελευταία 30 χρόνια, έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον των ερευνητών, οι οποίοι στοχεύουν πλέον σε μια πληρέστερη κατανόηση του φαινομένου.

Αυτό το ενδιαφέρον έχει διοχετευθεί σε δύο κύριους τομείς έρευνας, που είναι η νευροβιολογία της απόκρισης στο εικονικό φάρμακο και η ανάπτυξη κλινικών δοκιμών μεγαλύτερης ευαισθησίας (όσον αφορά στην ανάλυση των δεδομένων) και καλύτερου σχεδιασμού. Η πρώτη προσέγγιση επικεντρώνεται στις πρόσφατες εξελίξεις στους τομείς της νευροαπεικόνισης, της ηλεκτροφυσιολογίας και της φαρμακογενετικής, που επί του παρόντος θεωρείται κατά ένα μεγάλο βαθμό, ότι βρίσκονται ακόμα σε ερευνητικό στάδιο και σπάνια υλοποιούνται σε κλινικές δοκιμές για νέες υποψήφιες θεραπείες. Η δεύτερη προσέγγιση βασίζεται στην διαθεσιμότητα κλινικών βάσεων δεδομένων, στις οποίες αποθηκεύονται αξιόπιστες πληροφορίες που προέρχονται από κατάλληλες κλινικές δοκιμές, και διατίθενται για περαιτέρω ανάλυση και μαθηματική μοντελοποίηση.

Και οι δύο προσεγγίσεις έχουν σαν στόχο να εντοπίσουν τις παραμέτρους που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την έγκαιρη αναγνώριση του φαινομένου της εικονικής απόκρισης, και άρα τη διαμόρφωση μιας κατάλληλης ομάδας ελέγχου, στοιχεία που θα οδηγήσουν στον αποτελεσματικότερο σχεδιασμό κλινικών δοκιμών για νέες αντικαταθλιπτικές θεραπείες.

4.2.2 Προσέγγιση του προβλήματος

Γενικά ισχύει ότι, η συνολική πιθανότητα ενός ασθενή να παρουσιάσει θετική απόκριση κατά τις κλινικές δοκιμές για μια νέα θεραπεία, μπορεί να υπολογιστεί ως το άθροισμα της πιθανότητας απόκρισης σε εικονικό φάρμακο και της πιθανότητας κλινικής απόκρισης που σχετίζεται με τη δραστική ουσία. Εξ ορισμού λοιπόν, δεν υπάρχει καμία πιθανότητα ανάδειξης της αποτελεσματικότητας ενός φαρμάκου σε άτομα με 100% απόκριση στο εικονικό φάρμακο. Κατά συνέπεια, όσο χαμηλότερη είναι η εικονική απόκριση, τόσο μεγαλύτερη θα είναι η πιθανότητα ανάδειξης της επίδρασης ενός φαρμάκου. Η παρούσα προσέγγιση λοιπόν, έχει ως στόχο την μεγιστοποίηση της πιθανότητας ανίχνευσης ενός κλινικά σημαντικού στοιχείου, με κατάλληλη επιλογή ασθενών, οι οποίοι ανταποκρίνονται καλύτερα στη δραστικότητα ενός φαρμάκου, ειδικά όταν η ευαισθησία ανίχνευσης είναι χαμηλή, όπως στις μελέτες για την MDD.

Στις κλινικές έρευνες για την MDD, οι ασθενείς με ικανοποιητική ανταπόκριση γενικά θεωρούνται αυτοί που βελτιώνουν την κλινική βαθμολογία τους κατά 50% στο τέλος της δοκιμής (δηλαδή σε 6-12 εβδομάδες), σε σχέση με την αρχική επίδοση αναφοράς. Κατά συνέπεια, ένας ασθενής με σημαντική εικονική απόκριση έχει εξ αρχής μεγάλη πιθανότητα

να βελτιώσει την κλινική του επίδοση, περισσότερο από 50%. Ως εκ τούτου, η επισήμανση ή η εξαίρεση, κατά την έναρξη της δοκιμής, των ασθενών που μπορεί να εμφανίσουν σε μεγάλο βαθμό το φαινόμενο της εικονικής απόκρισης, θα βοηθούσε στην επιλογή ενός πληθυσμού για τη μελέτη, ο οποίος ανταποκρίνεται κυρίως στις φαρμακολογικές επιδράσεις της θεραπείας, μειώνοντας την παραπλανητική επιρροή της απόκρισης στο εικονικό φάρμακο. Η προσέγγιση αυτή έχει ιδιαίτερη αξία σε κλινικές δοκιμές MDD, όπου η ευαισθησία εκτίμησης είναι χαμηλή, σε μελέτες στις οποίες η σχετική βελτίωση της κλινικής επίδοσης μεταξύ 50% και 100% είναι μικρής σημασίας, και τέλος, όταν διερευνώνται νέες θεραπείες με καινοτόμους μηχανισμούς.

Η συγκεκριμένη στρατηγική ονομάζεται “εμπλουτισμός”, και έχει σαν στόχο να εντοπίσει ασθενείς που είναι πιθανό να ανταποκριθούν καλύτερα στην πειραματική θεραπεία, και να εμπλουτίσει με αυτούς τον πληθυσμό που έχει επιλεγεί για τη μελέτη, απορρίπτοντας ταυτόχρονα όσους έχουν μεγάλη πιθανότητα εικονικής απόκρισης. Με τον τρόπο αυτό, βελτιώνονται τα ποσοστά επιτυχίας των κλινικών δοκιμών, με αντάλλαγμα όμως ότι ο εμπλουτισμένος πληθυσμός είναι λιγότερο αντιπροσωπευτικός του συνόλου των ασθενών. Εν τούτοις, αυτό δεν αποτελεί σημαντικό μειονέκτημα, καθώς η μέθοδος χρησιμοποιείται κυρίως για τον εντοπισμό ενός πρώτου σημαντικού κλινικού στοιχείου, σε έρευνες φαρμάκων με ένα εντελώς νέο μηχανισμό δράσης.

Πολλές εκθέσεις έχουν επισημάνει ότι η κλινική βελτίωση ενός ασθενή κατά τις 2 πρώτες εβδομάδες της αντικαταθλιπτικής θεραπείας, είναι σε μεγάλο βαθμό ένδειξη διατήρησης της κλινικής ανταπόκρισης μέχρι το τέλος της μελέτης. Ορισμένα δεδομένα μάλιστα υποδεικνύουν ότι αυτές οι προβλέψεις μπορούν να εφαρμοστούν και στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο. Συνεπώς, είναι λογικό να θεωρήσουμε την πιθανότητα διασύνδεσης των κλινικών μετρήσεων στην πρώιμη φάση μιας δοκιμής, με το προφίλ ανταπόκρισης των ασθενών στη θεραπεία, στο τέλος της μελέτης. Μία πρώιμη τυπική συμπεριφορά κατά τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου, με χαρακτηριστικά την παρατεταμένη θετική απόκριση και το χαμηλό ποσοστό υποτροπής, θα μπορούσε ίσως να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό του πληθυσμού των ασθενών με μεγάλη εικονική απόκριση.

Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι η ανάπτυξη μαθηματικών μοντέλων που να περιγράφουν την εικονική απόκριση σε πάσχοντες από MDD, και η αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ των πρόωρων μεταβολών στην κλινική επίδοση, που μετράται χρησιμοποιώντας την Κλίμακα Αξιολόγησης 17 σημείων του Hamilton για την κατάθλιψη (Hamilton’s Rating Scale for Depression HAMD-17) σε διάφορα χρονικά σημεία (δηλαδή στην εβδομάδα 2 ή 4), και την επίδοση HAMD-17 στο τέλος της μελέτης (δηλαδή στην εβδομάδα 8). Η HAMD-17 είναι μια καθιερωμένη κλίμακα, αναγνωρισμένη από πολλούς οργανισμούς και αρμόδιους φορείς, η οποία ορίζει τις παραμέτρους για την έγκυρη αξιολόγηση των επιδράσεων και της αποτελεσματικότητας νέων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων.

Η προτεινόμενη προσέγγιση περιλαμβάνει Μπεϋσιανή ανάλυση για την εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου πρόβλεψης του βαθμού κλινικής απόκρισης των ασθενών, σαν συνάρτηση της επίδοσής τους σε πρώιμο στάδιο. Στο τέλος της διαδικασίας, πραγματοποιείται ανάλυση ROC για τη μέτρηση της ακρίβειας της πρόβλεψης.

4.2.3 Η Μέθοδος

Για την αξιολόγηση της απόδοσης της προτεινόμενης μεθόδου στην πρόγνωση της τελικής κλινικής επίδοσης και τον εντοπισμό ασθενών με μεγάλη εικονική απόκριση, μέσω των πρώιμων μετρήσεων HAM-D-17, χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία από τη βάση δεδομένων της εταιρίας GlaxoSmithKline. Τα στοιχεία αυτά σχετίζονται με 7 διαφορετικές κλινικές δοκιμές, οι οποίες διεξήχθησαν από το 1991 έως το 2004, και αφορούσαν στη δραστική ουσία παροξετίνη (paroxetine) και την επίδρασή της σε ασθενείς με MDD. Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με δύο ανεξάρτητα μοντέλα, ένα διαμήκες-διαχρονικό που περιγράφει τη χρονική εξέλιξη των επιδόσεων HAM-D-17, και ένα λογιστικό⁴, μέσω του οποίου γίνεται η εκτίμηση της πιθανότητας ενός ασθενή να βελτιώσει την κλινική του εικόνα περισσότερο από 50% στην εβδομάδα 8, ως συνάρτηση της κλινικής του επίδοσης την εβδομάδα 2 ή 4.

Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε περιελάμβανε το διαχωρισμό των δεδομένων σε δύο υποσύνολα, το πρώτο για τον καθορισμό των μοντέλων και την εκτίμηση των παραμέτρων τους (σετ εκμάθησης), και το δεύτερο για τον έλεγχο της απόδοσης των μοντέλων (σετ ελέγχου).

Λογιστικό μοντέλο: Ορίζεται μια τιμή κατωφλίου ίση με 50% για τη μεταβολή της επίδοσης HAM-D-17 σε κάθε ασθενή στον οποίο χορηγείται εικονικό φάρμακο, και περιγράφεται ως επιτυχία ένα αποτέλεσμα που θα ξεπεράσει αυτήν την τιμή, ενώ αποτυχία θεωρείται μια μικρότερη βαθμολογία. Έπειτα, με τη χρήση ενός λογιστικού μοντέλου, γίνεται η εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης μιας επιτυχίας, σαν συνάρτηση της επίδοσης HAM-D-17 στις εβδομάδες 2 και 4:

$$P = \frac{e\lambda}{1 + e\lambda}, \quad \lambda = \theta_1 + [\theta_2 * (\% \text{ HAM-D} - 17)]$$

όπου θ_1 είναι το σημείο τομής της λογιστικής καμπύλης με τους άξονες, και θ_2 η κλίση της.

Διαμήκες-Διαχρονικό μοντέλο: Η χρονική εξέλιξη της κλινικής απόκρισης στην κατάθλιψη, γενικά παρουσιάζει μια μη γραμμική συμπεριφορά. Αρχικά παρατηρείται σημαντική μεταβολή σε σχέση με την τιμή αναφοράς και στη συνέχεια, αργή επιστροφή προς την αρχική επίδοση. Έτσι, μεταξύ των πολλών εναλλακτικών μοντέλων που διερευνήθηκαν, επιλέχθηκε μια μικτή Weibull-γραμμική συνάρτηση, με κριτήρια την καλύτερη συσχέτισή της με τα δεδομένα και τον αποδεκτό βαθμό πολυπλοκότητας του μοντέλου:

$$f(t) = Ae^{-(t/t_d)^b} + h_{rect}t$$

⁴ Η λογιστική συνάρτηση είναι μια τυπική σιγμοειδής καμπύλη, η οποία περιγράφει την αύξηση ενός πληθυσμού, αρχικά με σχεδόν εκθετικό ρυθμό, που στη συνέχεια όμως επιβραδύνει και τελικά φτάνει στον κορεσμό και παύει να αναπτύσσεται περαιτέρω.

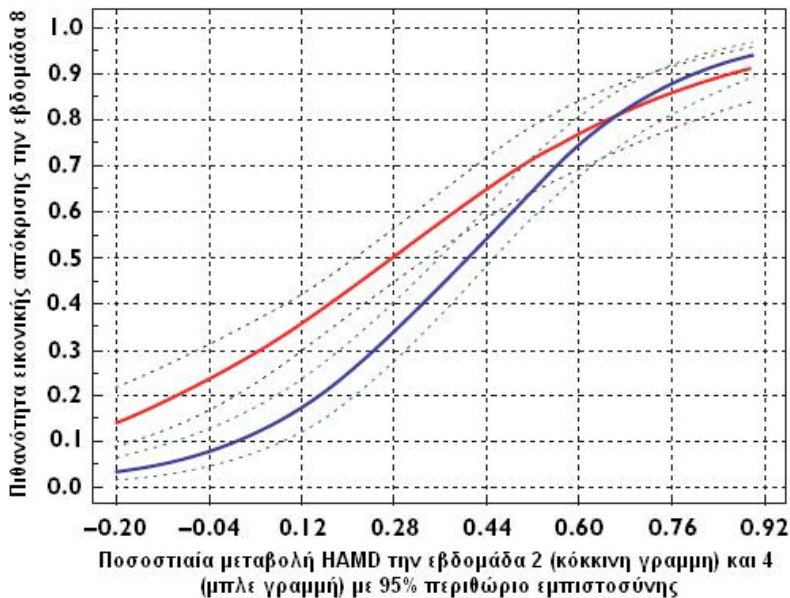
όπου A είναι η HAMD-17 επίδοση βάσης, t_d είναι ο χρόνος που αντιστοιχεί σε μεταβολή 63,2%, b είναι ο αρχικός ρυθμός μεταβολής της απόκρισης και h_{rec} είναι ο ρυθμός επιστροφής προς την αρχική τιμή. Για την εκτίμηση αυτών των παραμέτρων, χρησιμοποιήθηκε μία Μπεϋσιανή προσέγγιση, κατά την οποία, οι άγνωστες σταθερές θεωρούνται τυχαίες μεταβλητές, στις οποίες αποδίδεται μια αρχική κατανομή, που αντιπροσωπεύει όλες τις υπάρχουσες πληροφορίες σχετικά με τις παραμέτρους, πριν την έλευση νέων δεδομένων. Επιπλέον, για κάθε ασθενή i υπολογίζεται η τελική μεταβολή HAMD-17 στην εβδομάδα 8 (CH8), ως προς την αρχική του επίδοση:

$$CH8_i = \frac{A_i - f_i(8)}{A_i} = \frac{A_i - \{A_i e^{-(t/t_d)^{bi}} + h_{rec,i}8\}}{A_i}$$

4.2.4 Αποτελέσματα

Σετ Εκμάθησης

Αρχικά, έγινε εκτίμηση της κατανομής των παραμέτρων, θ_1 και θ_2 , με λογιστική ανάλυση των δεδομένων του σετ εκμάθησης, που αφορούν στην ποσοστιαία μεταβολή της επίδοσης HAMD, τις εβδομάδες 2 και 4. Στη συνέχεια υπολογίστηκε η πρόβλεψη της πιθανότητας εικονικής απόκρισης την εβδομάδα 8, ως συνάρτηση των μεταβολών HAMD τις εβδομάδες 2 και 4, η οποία απεικονίζεται στο ακόλουθο γράφημα:

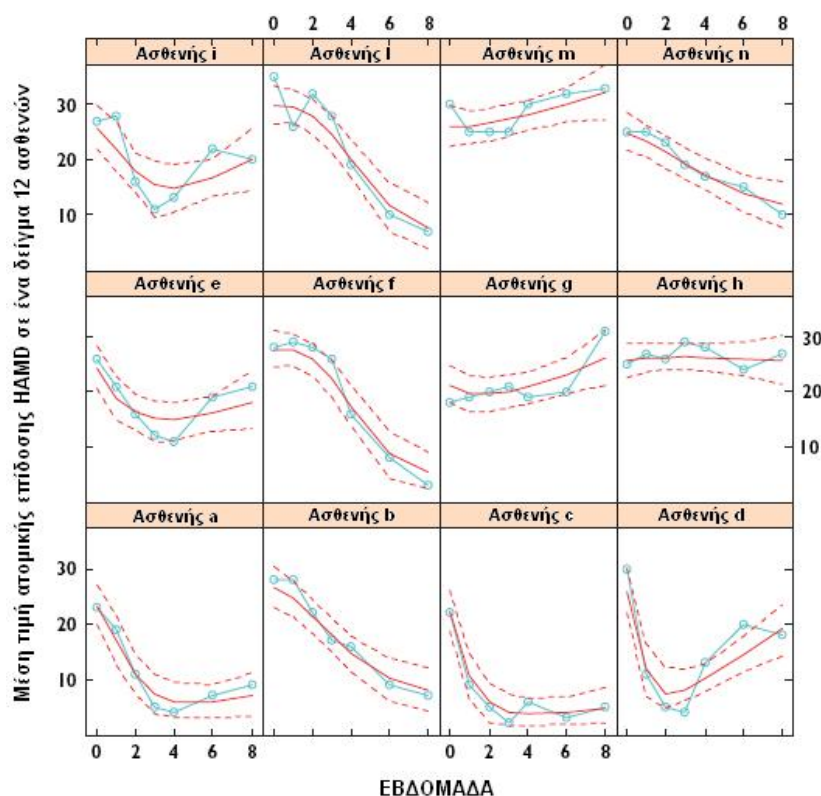


Σχήμα 4.3: Γράφημα σχέσης πιθανότητας εικονικής απόκρισης και ποσοστιαίας μεταβολής HAMD, με τη χρήση λογιστικού μοντέλου

Παρατηρούμε ότι μια μεταβολή της τάξης του 28% καταγεγραμμένη την εβδομάδα 2, έναντι του ίδιου ποσοστού την εβδομάδα 4, σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα εικονικής απόκρισης στο τέλος της μελέτης. Επίσης, μια μεταβολή μεγαλύτερη από 50%, είτε στην εβδομάδα 2 είτε στην εβδομάδα 4, δηλαδή μια άμεση και αισθητή κλινική

απόκριση, αυξάνει τη ζητούμενη πιθανότητα και στις δύο περιπτώσεις, πάνω από την τιμή 0,7.

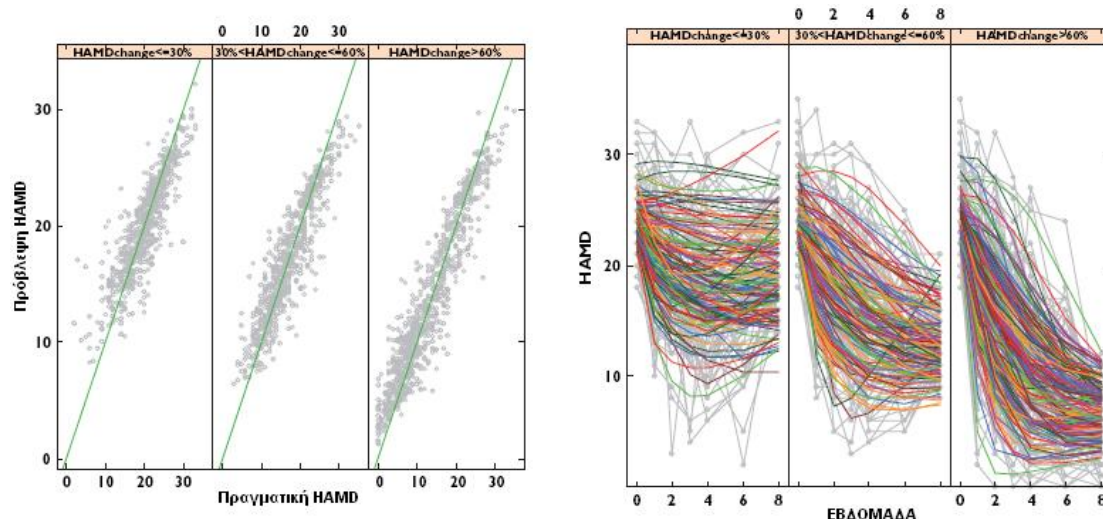
Με την ίδια διαδικασία έγινε η εκτίμηση της κατανομής των παραμέτρων για το διαμήκης-διαχρονικό μοντέλο. Κατόπιν, για τη διερεύνηση της ευελιξίας του μοντέλου, υπολογίστηκε η πρόβλεψη της χρονικής εξέλιξης της επίδοσης HAMD σε 12 ασθενείς με τυπικό προφίλ εικονικής απόκρισης, και απεικονίζεται σε γράφημα, συγκρινόμενη με τις καταγεγραμμένες τιμές.



Σχήμα 4.4: Γράφημα της επίδοσης HAMD σε 12 ασθενείς και η αντίστοιχη πρόβλεψη, με τη χρήση διαμήκους-διαχρονικού μοντέλου

Η συμπαγής κόκκινη γραμμή είναι η πρόβλεψη και οι διακεκομμένες γραμμές ορίζουν ένα περιθώριο εμπιστοσύνης 95%. Είναι φανερό ότι το επιλεγμένο μοντέλο περιγράφει επιτυχώς όλες τις ετερογενείς μορφές της χρονικής εξέλιξης των ατομικών επιδόσεων, που περιλαμβάνουν γραμμικές, σιγμοειδείς και εκθετικές μεταβολές.

Η επίδοση του μοντέλου στο σύνολο των δεδομένων του σετ εκμάθησης, απεικονίζεται στα 2 παρακάτω γραφήματα, στα οποία έχει γίνει κατηγοριοποίηση των ασθενών ανάλογα με το ποσοστό μεταβολής HAMD.



Σχήμα 4.5: Γραφήματα σχέσης πρόβλεψης και πραγματικής επίδοσης HAMD, με τη χρήση διαμήκους-διαχρονικού μοντέλου

- Αριστερή ομάδα: Μεταβολή μέχρι 30%
- Μεσαία ομάδα: Μεταβολή μεταξύ 30% και 60%
- Δεξιά ομάδα: Μεταβολή άνω του 60%

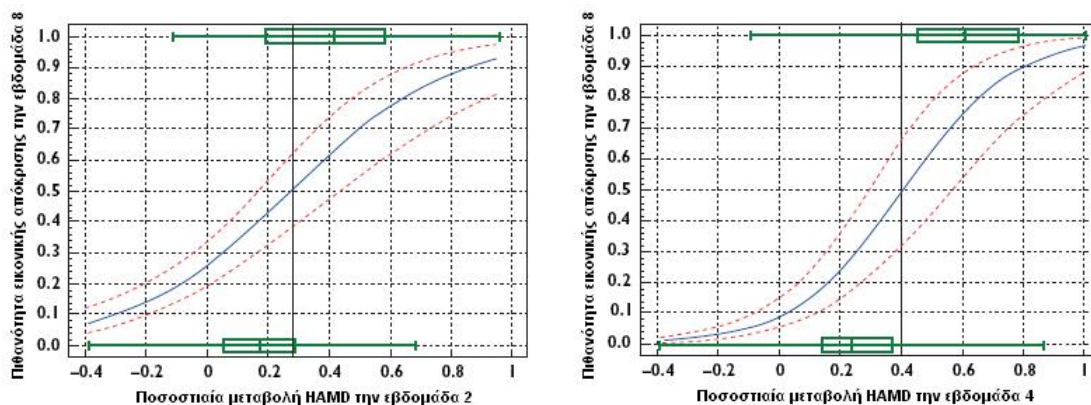
Το αριστερό γράφημα παρουσιάζει τη σχέση πρόβλεψης και πραγματικής επίδοσης HAMD. Όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση των σημείων κοντά στη διαγώνιο, η οποία αντιπροσωπεύει σχέση 1:1, τόσο πιο ικανοποιητική είναι η επίδοση του μοντέλου. Στο δεξιό γράφημα απεικονίζεται η χρονική εξέλιξη της επίδοσης HAMD, με γκρι η πραγματική και με διάφορα άλλα χρώματα η πρόβλεψη, με το ποσοστό ταύτισης να είναι σημαντικό.

Γενικά, παρατηρούμε τη σταθερότητα του συγκεκριμένου μοντέλου, η οποία αντισταθμίζει την ετερογένεια των αποκρίσεων μεταξύ των ομάδων ασθενών.

Σετ Ελέγχου

Πραγματοποιήθηκαν δύο ανεξάρτητες αναλύσεις των δεδομένων του σετ ελέγχου, μία με βάση την απόκριση την εβδομάδα 2 και μία με βάση την εβδομάδα 4, συνυπολογίζοντας την εκτίμηση των παραμέτρων του λογιστικού μοντέλου από το σετ εκμάθησης. Τα αποτελέσματα των αναλύσεων φαίνονται στο παρακάτω σχήμα, που απεικονίζει τις καμπύλες πιθανότητας εικονικής απόκρισης με περιθώριο εμπιστοσύνης 95%.

Κεφάλαιο 4: Εφαρμογές προσαρμοστικών μεθόδων σχεδιασμού κλινικών δοκιμών

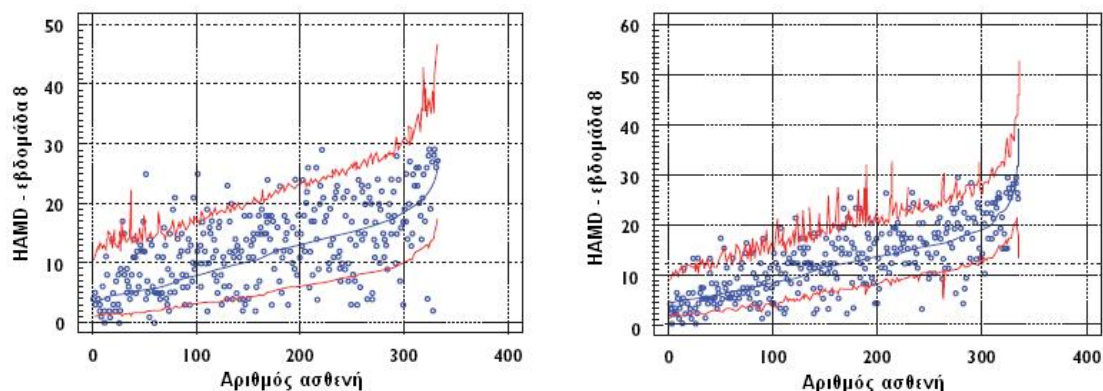


Σχήμα 4.6: Αποτελέσματα ανάλυσης με τη χρήση λογιστικού μοντέλου

Σε κάθε γράφημα εμφανίζονται δύο οριζόντιες γραμμές με ορθογώνια πλαίσια, που αναπαριστούν την κατανομή των ποσοστίων μεταβολών HAMD-17 στον ελεγχόμενο πληθυσμό. Η άνω γραμμή αντιστοιχεί στους ασθενείς με μεγάλη εικονική απόκριση και η κάτω γραμμή στους ασθενείς, στους οποίους το φαινόμενο δεν είναι τόσο έντονο, ενώ η μαύρη κάθετη γραμμή αναπαριστά την επιλεγμένη τιμή κατωφλίου. Με τη συγκεκριμένη μέθοδο απεικόνισης, γίνεται αντιληπτή η δυσκολία κατάταξης με απόλυτο τρόπο ενός ασθενή σε μία από τις δύο κατηγορίες, αναφορικά με την εικονική απόκριση. Η δυσκολία αυτή σχετίζεται με την υπερκάλυψη των ορθογώνιων πλαισίων και την κλίση της καμπύλης. Όπως είναι αναμενόμενο, ο βέλτιστος διαχωρισμός των ασθενών επιτυγχάνεται με τα δεδομένα της 4^{ης} εβδομάδας, αφού το αντίστοιχο γράφημα έχει πιο απότομη κλίση. Η λογική εξήγηση είναι ότι τα δεδομένα της εβδομάδας 4 είναι περισσότερα από αυτά της εβδομάδας 2, άρα η εκτίμηση της πιθανότητας είναι ασφαλέστερη και η ταξινόμηση των ασθενών πιο εύκολη.

Κατά την ανάλυση με το διαμήκες-διαχρονικό μοντέλο υπολογίστηκε η πρόγνωση των ατομικών επιδόσεων HAMD-17 την εβδομάδα 8, με δεδομένα τις βαθμολογίες των ασθενών μέχρι την εβδομάδα 2 και 4. Όπως ορίζει η Μπεϋσιανή προσέγγιση, χρησιμοποιήθηκαν ως αρχικές πληροφορίες, οι εκτιμήσεις για την κατανομή των παραμέτρων του μοντέλου από το σετ εκμάθησης. Στο σχήμα που ακολουθεί, απεικονίζεται η μέση τιμή της πρόγνωσης, το διάστημα εμπιστοσύνης 95% και οι πραγματικές καταγεγραμμένες επιδόσεις κάθε ασθενή.

Κεφάλαιο 4: Εφαρμογές προσαρμοστικών μεθόδων σχεδιασμού κλινικών δοκιμών

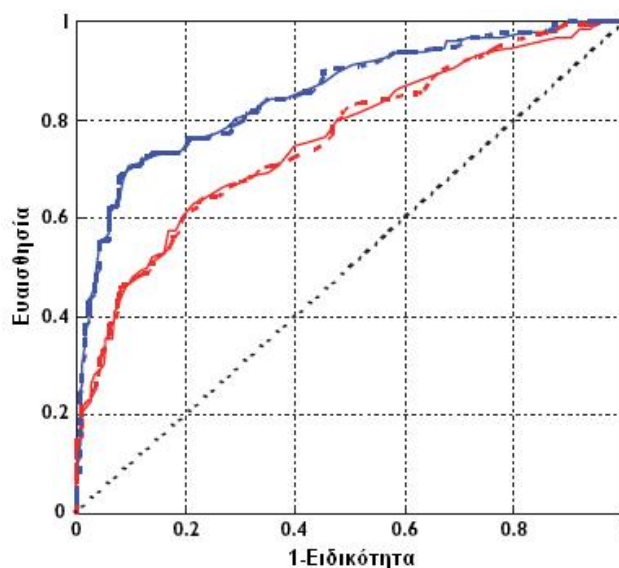


Σχήμα 4.7: Αποτελέσματα ανάλυσης με τη χρήση διαμήκους-διαχρονικού μοντέλου

Η αρίθμηση των ασθενών έγινε κατά αύξουσα τιμή της πρόγνωσης που αντιστοιχεί στον καθένα. Από την ανάλυση του διαγράμματος προκύπτει ότι, και στις δύο περιπτώσεις, με δεδομένα από την εβδομάδα 2 (αριστερά) και την εβδομάδα 4 (δεξιά), το ποσοστό επιτυχίας της πρόγνωσης (σημεία εντός του πλαισίου εμπιστοσύνης) ξεπερνά το 80%. Το εξαγόμενο συμπέρασμα λοιπόν είναι ότι, το φαινόμενο της εικονικής απόκρισης μπορεί να προβλεφθεί ικανοποιητικά με το διαμήκους-διαχρονικό μοντέλο, με δεδομένα ακόμη και από τις δύο πρώτες εβδομάδες θεραπείας. Η αξιοποίηση επιπλέον δεδομένων μέχρι την εβδομάδα 4, συμβάλει στη βελτίωση της εκτίμησης της διασποράς γύρω από τη μέση τιμή.

4.2.5 Ανάλυση ROC

Το γράφημα που ακολουθεί αποτελεί την καμπύλη ROC, που αναπαριστά την επίδοση της μεταβολής HAMD-17 τις εβδομάδες 2 και 4, ως κριτήριο ταξινόμησης των ασθενών σε κατάλληλους και μη, λόγω μικρής ή μεγάλης εικονικής απόκρισης, αντίστοιχα.



Σχήμα 4.8: Η καμπύλη ROC για την ανάλυση της απόδοσης του κριτηρίου HAMD-17 στην πρόβλεψη της εικονικής απόκρισης

Οι συνεχείς γραμμές αφορούν στο λογιστικό μοντέλο και οι διακεκομμένες στο διαμήκες-διαχρονικό. Το εμβαδό κάτω από την μπλε καμπύλη (πρόγνωση την εβδομάδα 4) ισούται με 0,86 του χώρου ROC, τιμή η οποία υποδεικνύει τη μεγάλη αξιοπιστία και ακρίβεια πρόγνωσης της μεθόδου.

Η επιλογή της βέλτιστης τιμής κατωφλίου μπορεί να γίνει με τη βοήθεια του διαγράμματος ROC, βάσει δύο διαφορετικών κριτηρίων.

- 1^ο κριτήριο: Μεγιστοποίηση της παράστασης [ευαισθησία + ειδικότητα - 1]
- 2^ο κριτήριο: Ελαχιστοποίηση της παράστασης [ευαισθησία - ειδικότητα]

Στον συγκριτικό πίνακα που ακολουθεί καταγράφονται τα ποσοστά επιτυχίας της ταξινόμησης των ασθενών βάσει του φαινομένου εικονικής απόκρισης, ανάλογα με το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε, την εβδομάδα κατά την οποία έγινε η εκτίμηση και το κριτήριο για τον καθορισμό της βέλτιστης τιμής κατωφλίου.

		Διαμήκες-Διαχρονικό μοντέλο			Λογιστικό μοντέλο		
		Βέλτιστη Τιμή Κατωφλίου	Ορθή αναγνώριση %	Εσφαλμένη αναγνώριση %	Βέλτιστη Τιμή Κατωφλίου	Ορθή αναγνώριση %	Εσφαλμένη αναγνώριση %
Κριτήριο 1	Εβδ. 2	0,52	67,65	32,35	0,52	69,30	30,31
	Εβδ. 4	0,61	86,32	13,68	0,54	79,10	20,90
Κριτήριο 2	Εβδ. 2	0,48	62,35	37,65	0,47	62,89	37,11
	Εβδ. 4	0,44	71,15	28,85	0,48	72,90	27,10

Πίνακας 4.3: Συγκριτικά αποτελέσματα του λογιστικού και του διαμήκους-διαχρονικού μοντέλου στην ανίχνευση του φαινομένου εικονικής απόκρισης

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα του πίνακα, διαπιστώνουμε ότι η καλύτερη επίδοση ταξινόμησης (86,32% σωστών εκτιμήσεων έναντι 13,68% εσφαλμένων) επιτεύχθηκε με τη χρήση του διαμήκους-διαχρονικού μοντέλου, με δεδομένα που συγκεντρώθηκαν μέχρι την

εβδομάδα 4 των δοκιμών και με καθορισμό της τιμής κατωφλίου σύμφωνα με το 1^ο κριτήριο.

4.2.6 Επίλογος

Η χρήση της Μπεϋσιανής στατιστικής και της ανάλυσης ROC αποτελούν ισχυρά εργαλεία στα χέρια των κλινικών ερευνητών, για τη λήψη αποφάσεων, και συνιστούν μία βιώσιμη επιλογή για το σχεδιασμό καινοτόμων πειραμάτων και ελέγχων, που βασίζονται στη στρατηγική εμπλουτισμού πληθυσμού.

Από τη συγκεκριμένη μελέτη, προκύπτει ότι το προτεινόμενο διαμήκες-διαχρονικό μοντέλο, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί όχι μόνο για τον έγκαιρο εντοπισμό του φαινομένου της εικονικής απόκρισης, αλλά επιπλέον, για την εκτίμηση της επίδρασης ενός φαρμάκου και την πρόβλεψη των τελικών αποτελεσμάτων μιας μελέτης, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που συγκεντρώνονται τις πρώτες εβδομάδες εφαρμογής μιας πειραματικής θεραπείας.

4.3 Εξατομικευμένη Ιατρική και κλινικές δοκιμές

4.3.1 Εισαγωγή

Ο κεντρικός στόχος της ιατρικής έρευνας είναι η ανακάλυψη αποτελεσματικών θεραπειών για την καταπολέμηση ασθενειών, ειδικά αυτών που απειλούν άμεσα τη ζωή των ασθενών. Η επικρατούσα προσέγγιση περιλαμβάνει τα ακόλουθα βήματα:

- Ανάπτυξη μιας υποψήφιας θεραπείας στο εργαστήριο
- Δοκιμές σε ζώα
- Διεξαγωγή κλινικών δοκιμών σε ανθρώπους

Στην πραγματικότητα, οι παραπάνω διαδικασίες είναι πολυδάπανες και συνήθως δε φέρνουν τα επιθυμητά αποτελέσματα. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι, πολύ λίγες υποψήφιες θεραπείες κατορθώνουν να φτάσουν στο στάδιο των κλινικών δοκιμών σε ανθρώπους, και από αυτές, μόνο το 10% περίπου επιδεικνύουν αρκετή αποτελεσματικότητα ώστε να πάρουν έγκριση για προώθηση στην αγορά.

Στην παρούσα μελέτη γίνεται αναφορά στην έννοια της εξατομικευμένης ιατρικής και στο πώς αυτή μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση του σχεδιασμού και των μεθόδων διεξαγωγής κλινικών δοκιμών. Η κεντρική θεώρηση της εξατομικευμένης ιατρικής είναι ότι τα γενετικά στοιχεία ενός ατόμου (βιοδείκτες) μπορούν να καθορίσουν την καταλληλότερη θεραπεία και ιατρική διαχείριση για το συγκεκριμένο άτομο. Σαφώς, η ιδέα επεκτείνεται και σε επιγενετικά χαρακτηριστικά ή και δεδομένα εργαστηριακών ελέγχων.

Οι προκλήσεις που καλείται να αντιμετωπίσει η εξατομικευμένη ιατρική είναι:

- Η καθιέρωση διαδικασιών που να διέπονται από συγκεκριμένες αρχές, για την ανακάλυψη και την αξιολόγηση νέων θεραπειών.
- Η ανάπτυξη στατιστικά αποτελεσματικών σχεδίων και μεθόδων ανάλυσης κλινικών δοκιμών, για την ανακάλυψη εξατομικευμένων ιατρικών αγωγών. Οι αγωγές αυτές μπορεί να είναι είτε τύπου ενός βήματος, δηλαδή μίας απόφασης, είτε τύπου πολλαπλών σταδίων, με πολλά διαδοχικά σημεία, στα οποία ο γιατρός καλείται να πάρει αποφάσεις (δυναμική αγωγή).
- Η ανάπτυξη αποτελεσματικών μεθόδων για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών που θα επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών, αξιολογώντας και επικυρώνοντας τις εξατομικευμένες θεραπείες.
- Η εύρεση τρόπων αξιοποίησης των δεδομένων από ήδη καταχωρημένες κλινικές μελέτες και άλλες πηγές, στην εξατομικευμένη ιατρική.
- Η αντιστάθμιση των μειονεκτημάτων των υφιστάμενων μεθοδολογιών, που αφορούν σε προβλήματα εφαρμογής της στατιστικής θεωρίας στην κλινική πρακτική, και σε υπολογιστικές προκλήσεις που συχνά δυσχεραίνουν τις διαδικασίες.
- Η καθιέρωση των νέων μεθόδων στο σύνολο της ιατρικής επιστημονικής κοινότητας.

4.3.2 Πεδίο εφαρμογής

Θα εξετάσουμε τώρα δύο περιπτώσεις, για τις οποίες θα διερευνηθεί η αξία εφαρμογής της εξατομικευμένης ιατρικής.

Περίπτωση 1

Στις τυπικές θεραπευτικές αγωγές για καρκίνο σε προχωρημένο στάδιο, του μαστού, των πνευμόνων και των ωοθηκών, χορηγείται στους ασθενείς:

- μία δραστική ουσία,
- σε συνδυασμό με ένα μίγμα με βάση το λευκόχρυσο,
- σε πολλαπλές φάσεις (γραμμές) θεραπείας.

Ειδικά στην περίπτωση του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (Non-Small Cell Lung Cancer - NSCLC), 2 ή 3 στάδια της θεραπείας αυξάνουν την πιθανότητα επιβίωσης. Στο σημείο αυτό τίθεται το ακόλουθο ερώτημα: Μπορούν να βελτιωθούν τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με NSCLC, με την εξατομίκευση της θεραπείας σε κάθε σημείο απόφασης, δηλαδή στην αρχή μιας νέας γραμμής θεραπείας;

Περίπτωση 2

Ένας σημαντικός κίνδυνος για τους ασθενείς με κυστική ίνωση (Cystic Fibrosis) είναι οι λοιμώξεις στους πνεύμονες, που προκαλούνται από το βακτήριο *Pseudomonas aeruginosa* (Pa). Αρχικά, οι νέοι ασθενείς αντιμετωπίζουν τη συγκεκριμένη λοίμωξη με επιτυχία, όμως αυτή επανεμφανίζεται και κάποια στιγμή γίνεται χρόνια. Μια χρόνια λοίμωξη Pa μπορεί να

μεταλλαχτεί σε μια σοβαρή βλεννώδη μορφή, ικανή να προκαλέσει το θάνατο του ασθενή. Σε αυτήν την περίπτωση, η μοναδική επιλογή είναι η μεταμόσχευση πνευμόνων, μια διαδικασία με τεράστιες δυσκολίες, που ξεκινούν από την εύρεση του κατάλληλου μοσχεύματος και καταλήγουν στον τρόπο ζωής μετά την επέμβαση.

Είναι λοιπόν προφανές ότι πρωταρχικός στόχος στη φροντίδα των ασθενών με κυστική ίνωση είναι η καθυστέρηση της έναρξης μετάλλαξης της λοίμωξης Pa. Έτσι, τίθεται κι εδώ ένα σημαντικό ερώτημα. Είναι δυνατόν να βελτιώσουμε τις υφιστάμενες μεθόδους θεραπείας, χρησιμοποιώντας εξατομικευμένους κανόνες, οι οποίοι θα εφαρμόζονται κάθε φορά που ανιχνεύεται μια λοίμωξη Pa;

Τα ερωτήματα αυτά έχουν αποτελέσει κίνητρο για μια τεράστια βιβλιογραφία σχετικά με στρατηγικές προγραμματισμού φαρμακευτικών θεραπειών (ιδιαίτερα για τον καρκίνο). Επιπρόσθετα, έχουν πραγματοποιηθεί εκτεταμένες έρευνες πάνω στον προσαρμοστικό σχεδιασμό για κλινικές δοκιμές, με κοινό στόχο τον εντοπισμό βιοδεικτών, οι οποίοι θα μπορούν να προβλέψουν την αποτελεσματικότητα μεμονωμένων φαρμάκων. Οι δοκιμές αυτές όμως δεν έχουν σχεδιαστεί και ούτε είναι σε θέση να καταλήξουν σε ολοκληρωμένους κανόνες φαρμακευτικών αγωγών, που να συνυπολογίζουν ταυτόχρονα πολλούς βιοδείκτες και να περιλαμβάνουν τη χορήγηση πολλών φαρμάκων συνδυαστικά. Κατά συνέπεια, δεν είναι δυνατή με αυτόν τον τρόπο η δημιουργία ολοκληρωμένων κανόνων εξατομικευμένης θεραπείας και η ανακάλυψη καινοτόμων στρατηγικών για δυναμικές θεραπείες.

4.3.3 Η προτεινόμενη προσέγγιση

Σε αντίθεση με τα κλασικά προσαρμοστικά σχέδια, τα “συστήματα δυναμικής θεραπείας”, ή αλλιώς “στρατηγικές προσαρμοστικής θεραπείας” (Murphy, 2005), δίνουν τη δυνατότητα σε μια θεραπεία να διαφοροποιείται με το χρόνο, με βάση ατομικά κλινικά δεδομένα.

Τα συστήματα δυναμικής θεραπείας είναι σε θέση να παρέχουν πληροφορίες όχι μόνο για την βέλτιστη αρχική επιλογή θεραπείας αλλά και για τις αποφάσεις που θα μεγιστοποιήσουν τα θετικά αποτελέσματα σε κάθε νέο κομβικό σημείο της θεραπείας, λαμβάνοντας υπόψη τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις. Η ιδιότητά τους αυτή τα καθιστά ένα νέο πρότυπο θεραπείας και μακροπρόθεσμης διαχείρισης των χρόνιων ασθενειών, καθώς επίσης και αντιμετώπισης εξαρτήσεων, όπως τα ναρκωτικά και το αλκοόλ.

Εντούτοις, δεν υπάρχουν μεθοδολογίες κλινικών δοκιμών για την ανακάλυψη εξατομικευμένων θεραπευτικών σχημάτων, για ασθένειες που παρουσιάζουν σημεία μη αναστρεψιμότητας, όπως ο καρκίνος ή η κυστική ίνωση. Προς αυτήν την κατεύθυνση λοιπόν, παρουσιάζεται στην παρούσα μελέτη ένα γενικό πλαίσιο ενισχυτικής μάθησης και οι σχετιζόμενες στατιστικές και υπολογιστικές μέθοδοι κλινικής έρευνας.

Η ενισχυτική μάθηση είναι ένας τομέας της επιστήμης των υπολογιστών, ένας κλάδος της τεχνητής νοημοσύνης, που περιγράφει τον τρόπο λήψης αποφάσεων υπό κάποιες συνθήκες, με στόχο τη μεγιστοποίηση ενός επιθυμητού αποτελέσματος. Η βασική

διαδικασία περιλαμβάνει δοκιμές μιας σειράς ενεργειών, καταγραφή των συνεπειών, στατιστική εκτίμηση της σχέσης μεταξύ δράσης και αποτελέσματος, και τελικά επιλογή της δράσης που οδηγεί στο πιο επιθυμητό αποτέλεσμα.

Η προτεινόμενη προσέγγιση λοιπόν, που θα μπορούσε να ονομαστεί “κλινικές δοκιμές με ενισχυτική μάθηση”, περιλαμβάνει τα εξής βήματα:

- Καθορίζεται ένας αριθμός σημείων αποφάσεων, ανάλογα με την υπό διερεύνηση θεραπευτική διαδικασία.
- Σε κάθε σημείο απόφασης, επιλέγεται τυχαία για κάθε ασθενή, από ένα ευρύ φάσμα, η μορφή της χορηγούμενης θεραπείας όσον αφορά το φάρμακο, τη δόση, το χρονοδιάγραμμα κλπ.
- Στο τέλος κάθε γραμμής θεραπείας, χρησιμοποιείται η τεχνική της ενισχυτικής μάθησης για την εκτίμηση της βέλτιστης θεραπείας, με βάση τα μέχρι εκείνη τη στιγμή δεδομένα του κάθε ασθενή και τους βιοδείκτες του.
- Ακολουθεί μια τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης III για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας της νέας θεραπευτικής αγωγής έναντι άλλων τυπικών θεραπειών.

Τα χαρακτηριστικά της νέας αυτής μεθόδου είναι ότι δεν στηρίζεται σε προκαθορισμένα μαθηματικά μοντέλα, βελτιώνει τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα αφού λαμβάνει υπόψη της καθυστερημένες επιδράσεις, και έχει τη δυνατότητα να επιλέξει τη βέλτιστη θεραπευτική αγωγή, όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα ενός φαρμάκου.

4.3.4 Q-learning

Η τεχνική ενισχυτικής μάθησης που εφαρμόζεται στην παρούσα προσέγγιση είναι η εκμάθηση-Q (Q-learning). Η συγκεκριμένη τεχνική περιλαμβάνει τον υπολογισμό μιας συνάρτησης Q, η οποία καθορίζει τη βέλτιστη αλληλουχία ενεργειών για την επίτευξη ενός επιθυμητού αποτελέσματος.

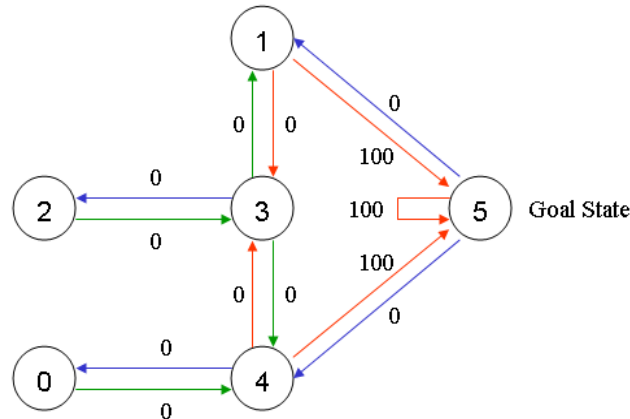
Πιο αναλυτικά, ορίζονται ως τυχαίες μεταβλητές εξαρτώμενες από το χρόνο, η κατάσταση S_t (State) ενός ασθενή και η ενέργεια A_t (Action), δηλαδή η επιλογή θεραπείας. Επίσης, ορίζεται η συνάρτηση ανταμοιβής R_t (Reward), που είναι το αποτέλεσμα της ενέργειας A_t και της μετάβασης από την κατάσταση S_t στην S_{t+1} , ήτοι $r_t = R(s_t a_t s_{t+1})$. Κατόπιν, υπολογίζεται η συνάρτηση Q_t , μέσω της αναδρομικής σχέσης:

$$Q(\text{state}, \text{action}) = R(\text{state}, \text{action}) + \gamma * \text{Max}[Q(\text{next state}, \text{all actions})]$$

Σύμφωνα με αυτή τη σχέση, η τιμή Q που αφορά μια συγκεκριμένη κατάσταση και ενέργεια, ισούται με το άθροισμα της αντίστοιχης τιμής R και της παραμέτρου γ ($0 < \gamma \leq 1$), πολλαπλασιασμένης επί τη μέγιστη τιμή Q, μεταξύ όλων των πιθανών ενεργειών στην επόμενη κατάσταση.

Παράδειγμα

Έστω οι καταστάσεις 0...5 και τελικός στόχος η κατάσταση 5. Όλες οι δυνατές ενέργειες και οι αντίστοιχες ανταμοιβές, απεικονίζονται στο σχήμα που ακολουθεί υπό τη μορφή κόμβων και μεταβάσεων:



Από το σχήμα μπορεί εύκολα να δημιουργηθεί ο πίνακας ανταμοιβής R:

	Action					
State	0	1	2	3	4	5
0	-1	-1	-1	-1	0	-1
1	-1	-1	-1	0	-1	100
2	-1	-1	-1	0	-1	-1
3	-1	0	0	-1	0	-1
4	0	-1	-1	0	-1	100
5	-1	0	-1	-1	0	100

όπου με -1 συμβολίζεται μια αδύνατη μετάβαση, δηλαδή μια ενέργεια με μηδενική πιθανότητα.

Αρχικά λοιπόν, ο ζητούμενος πίνακας Q είναι ίδιων διαστάσεων με τον R, αλλά μηδενικός:

	0	1	2	3	4	5
0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0

Επιλέγουμε την τιμή της παραμέτρου γ ίση με 0,8 και ορίζουμε τυχαία ως αρχική κατάσταση την 1. Όπως φαίνεται από το πρώτο σχήμα, οι πιθανές ενέργειες είναι μετάβαση στην 3 ή μετάβαση στην 5, από τις οποίες επιλέγουμε πάλι τυχαία τη δεύτερη. Σε αυτήν την περίπτωση, η αναδρομική σχέση για το Q γράφεται:

Κεφάλαιο 4: Εφαρμογές προσαρμοστικών μεθόδων σχεδιασμού κλινικών δοκιμών

$$Q(1, 5) = R(1, 5) + 0.8 * \text{Max}[Q(5, 1), Q(5, 4), Q(5, 5)] = 100 + 0.8 * 0 = 100$$

Το περιεχόμενο της αγκύλης είναι οι πιθανές ενέργειες στην επόμενη κατάσταση, που εν προκειμένω είναι η 5. Με αυτόν τον τρόπο υπολογίσαμε ένα στοιχείο του πίνακα Q, ο οποίος τώρα έγινε:

$$Q = \begin{matrix} & \mathbf{0} & \mathbf{1} & \mathbf{2} & \mathbf{3} & \mathbf{4} & \mathbf{5} \\ \mathbf{0} & \left[\begin{array}{cccccc} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{array} \right] \\ \mathbf{1} & \left[\begin{array}{cccccc} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 100 \end{array} \right] \\ \mathbf{2} & \left[\begin{array}{cccccc} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{array} \right] \\ \mathbf{3} & \left[\begin{array}{cccccc} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{array} \right] \\ \mathbf{4} & \left[\begin{array}{cccccc} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{array} \right] \\ \mathbf{5} & \left[\begin{array}{cccccc} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{array} \right] \end{matrix}$$

Επειδή η κατάσταση 5 είναι ο τελικός στόχος, η πρώτη επανάληψη σταματάει εδώ. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται με μια νέα τυχαία αρχική θέση, έστω την 3, και μετάβαση στην 1. Άρα θα έχουμε:

$$Q(3, 1) = R(3, 1) + 0.8 * \text{Max}[Q(1, 3), Q(1, 5)] = 0 + 0.8 * \text{Max}(0, 100) = 80$$

και

$$Q = \begin{matrix} & \mathbf{0} & \mathbf{1} & \mathbf{2} & \mathbf{3} & \mathbf{4} & \mathbf{5} \\ \mathbf{0} & \left[\begin{array}{cccccc} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{array} \right] \\ \mathbf{1} & \left[\begin{array}{cccccc} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 100 \end{array} \right] \\ \mathbf{2} & \left[\begin{array}{cccccc} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{array} \right] \\ \mathbf{3} & \left[\begin{array}{cccccc} 0 & 80 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{array} \right] \\ \mathbf{4} & \left[\begin{array}{cccccc} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{array} \right] \\ \mathbf{5} & \left[\begin{array}{cccccc} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{array} \right] \end{matrix}$$

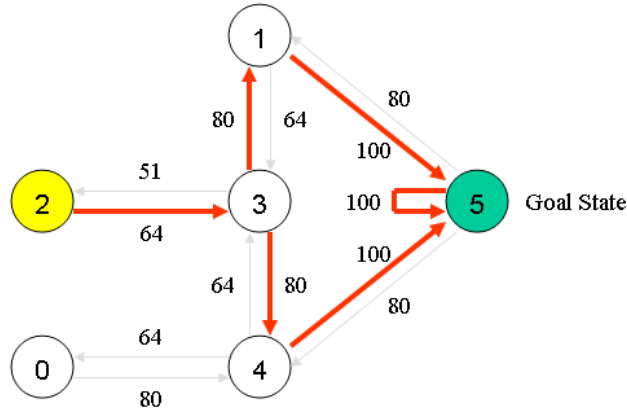
Για το $Q(1,5)$ χρησιμοποιήθηκε η τιμή 100 που προσδιορίστηκε στο πρώτο βήμα. Τώρα, η παρούσα κατάσταση είναι η 1 και επιλέγουμε τυχαία μετάβαση στην 5. Η αναδρομική σχέση γίνεται:

$$Q(1, 5) = R(1, 5) + 0.8 * \text{Max}[Q(5, 1), Q(5, 4), Q(5, 5)] = 100 + 0.8 * 0 = 100$$

Η δεύτερη επανάληψη ολοκληρώνεται χωρίς νέα μεταβολή του πίνακα Q. Κατόπιν πολλών επαναλήψεων, καταλήγουμε μέσω κριτηρίων σύγκλισης στο παρακάτω κανονικοποιημένο αποτέλεσμα για τον πίνακα Q:

$$Q = \begin{matrix} & \mathbf{0} & \mathbf{1} & \mathbf{2} & \mathbf{3} & \mathbf{4} & \mathbf{5} \\ \mathbf{0} & \left[\begin{array}{cccccc} 0 & 0 & 0 & 0 & 80 & 0 \end{array} \right] \\ \mathbf{1} & \left[\begin{array}{cccccc} 0 & 0 & 0 & 64 & 0 & 100 \end{array} \right] \\ \mathbf{2} & \left[\begin{array}{cccccc} 0 & 0 & 0 & 64 & 0 & 0 \end{array} \right] \\ \mathbf{3} & \left[\begin{array}{cccccc} 0 & 80 & 51 & 0 & 80 & 0 \end{array} \right] \\ \mathbf{4} & \left[\begin{array}{cccccc} 64 & 0 & 0 & 64 & 0 & 100 \end{array} \right] \\ \mathbf{5} & \left[\begin{array}{cccccc} 0 & 80 & 0 & 0 & 80 & 100 \end{array} \right] \end{matrix}$$

Ο πίνακας αυτός περιέχει τη βέλτιστη διαδρομή για τον στόχο, που είναι η κατάσταση 5. Πράγματι, θεωρώντας για παράδειγμα ως αρχή την κατάσταση 2 και ακολουθώντας τις συνδέσεις με τη μέγιστη τιμή, καταλήγουμε στην επιθυμητή κατάσταση μέσω της βέλτιστης διαδρομής:



4.3.5 Μελέτες προσομοίωσης

Για την επίδειξη της υπεροχής της προτεινόμενης μεθόδου, παρουσιάζονται δύο παραδείγματα με προσομοίωση κλινικών δοκιμών, που αφορούν στον καρκίνο NSCLC και την κυστική ίνωση, με τα οποία δίνεται απάντηση στα ερωτήματα των αντίστοιχων περιπτώσεων, που αναφέρθηκαν σε προηγούμενη παράγραφο.

Παράδειγμα 1

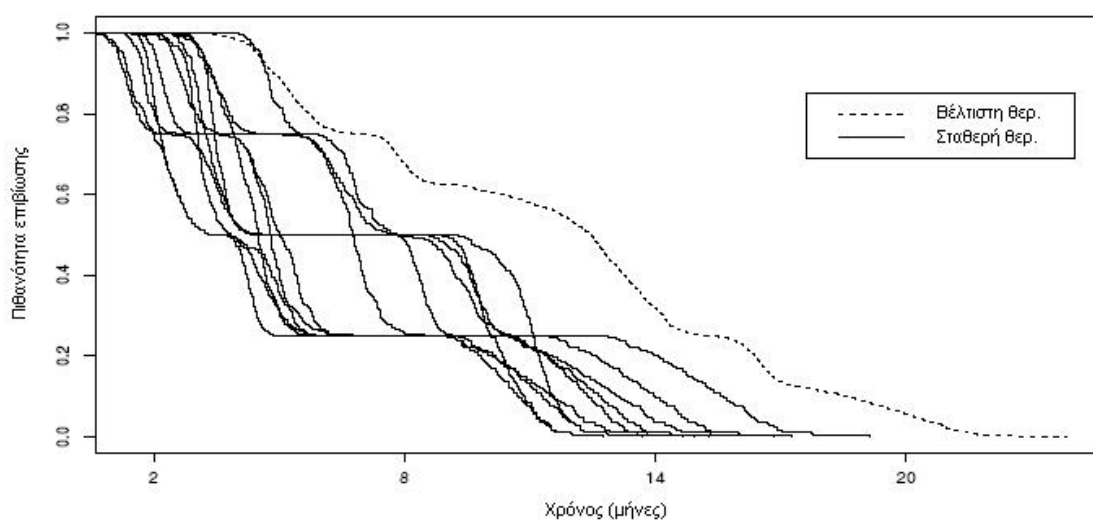
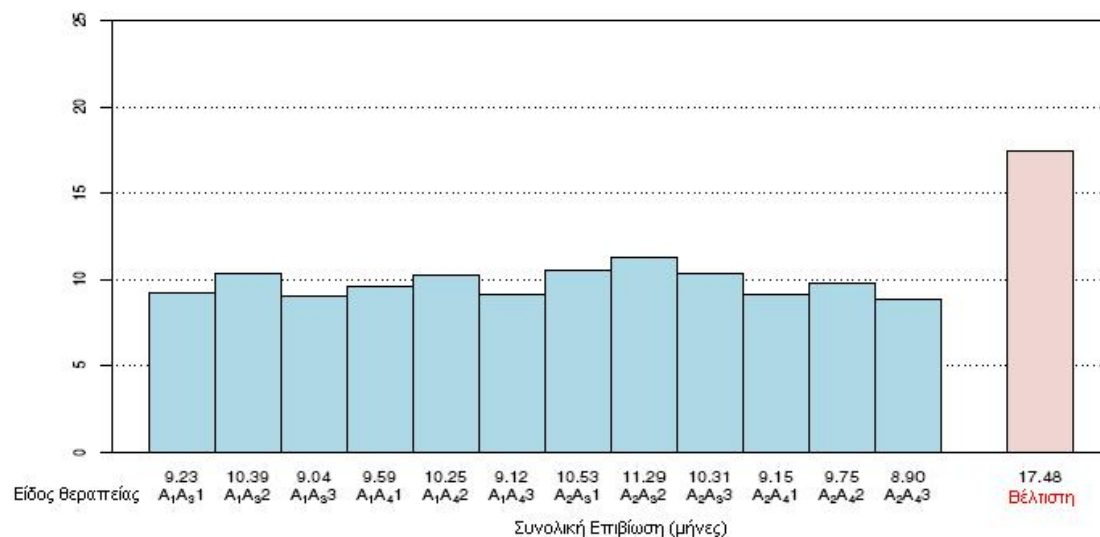
Θα πραγματοποιηθεί προσομοίωση μιας κλινικής δοκιμής για την εύρεση της καταλληλότερης θεραπείας για τον NSCLC, και θα εφαρμοστεί η μέθοδος της ενισχυτικής μάθησης. Οι παράμετροι της δοκιμής είναι οι εξής:

- Ορίζονται δύο γραμμές θεραπείας και δύο σημεία απόφασης, το (1) στην αρχή και το (2) στο τέλος της πρώτης γραμμής.
- Στο σημείο (1) θα παρθεί με τυχαίο τρόπο, η απόφαση για το φάρμακο που θα χορηγηθεί, ανάμεσα σε δύο επιλογές.
- Στο σημείο (2) θα παρθεί με τυχαίο τρόπο, η απόφαση για το χρόνο έναρξης της δεύτερης γραμμής (μεταξύ 3 επιλογών) και θα γίνει εκ νέου επιλογή του χορηγούμενου φαρμάκου.
- Ως παράμετρος ανταμοιβής για την εφαρμογή της τεχνικής Q-learning, ορίζεται ο συνολικός χρόνος επιβίωσης $TD = T1 + T2$, όπου T1 ο χρόνος επιβίωσης κατά την εφαρμογή της πρώτης γραμμής θεραπείας, και T2 ο χρόνος επιβίωσης μετά το τέλος της πρώτης γραμμής.
- Συμμετέχουν 400 ασθενείς, οι οποίοι κατηγοριοποιούνται σε 4 ομάδες των 100, με βάση το είδος της απόκρισής τους στη θεραπεία.
- Μετά την ολοκλήρωση της δοκιμής, χρησιμοποιείται η τεχνική Q-learning για την εκτίμηση της βέλτιστης εξατομικευμένης θεραπευτικής αγωγής.

Κεφάλαιο 4: Εφαρμογές προσαρμοστικών μεθόδων σχεδιασμού κλινικών δοκιμών

- Για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων, διεξάγεται μια δοκιμή φάσης III, με τη συμμετοχή 1300 ασθενών εκ των οποίων, στους 100 εφαρμόζεται η βέλτιστη αγωγή, και στους υπόλοιπους, ανά ομάδες των 100, χορηγείται σταθερά μία από τις 12 διαθέσιμες θεραπείες.

Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης απεικονίζονται στα παρακάτω γραφήματα:



Σχήμα 4.9: Αποτελέσματα προσομοίωσης κλινικής δοκιμής για τον NSCLC με εφαρμογή ενισχυτικής μάθησης

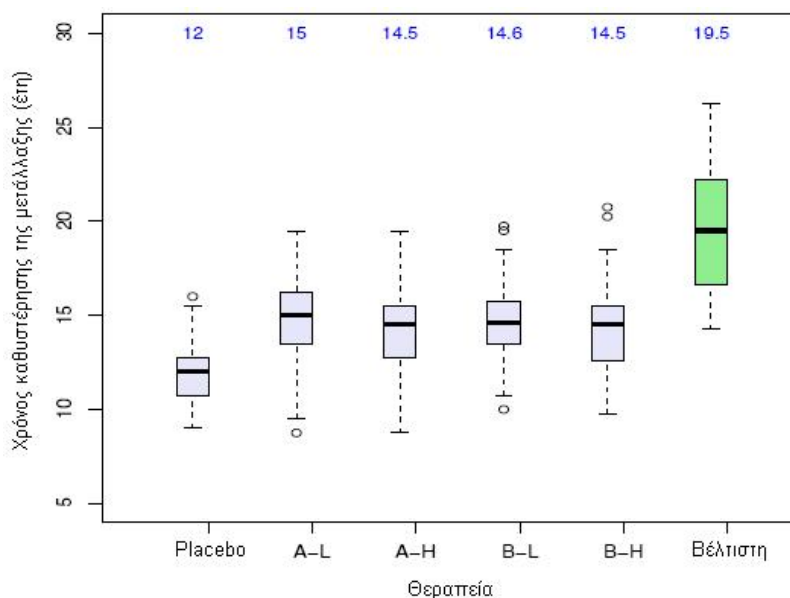
Είναι προφανές ότι η προτεινόμενη προσέγγιση δίνει τη δυνατότητα εύρεσης εξατομικευμένων θεραπευτικών αγωγών κατά του NSCLC, οι οποίες υπερέχουν σημαντικά έναντι των διαθέσιμων σταθερών θεραπειών, όσον αφορά τη βασική παράμετρο, που είναι ο χρόνος επιβίωσης των ασθενών. Ιδιαίτερη αξία έχει επίσης, το γεγονός ότι χρησιμοποιήθηκαν ομάδες ασθενών των 100 ατόμων, ένα μέγεθος δείγματος αρκετά μικρό σε σχέση με τον πληθυσμό που απαιτείται για τις τυπικές μεθοδολογίες κλινικών δοκιμών.

Παράδειγμα 2

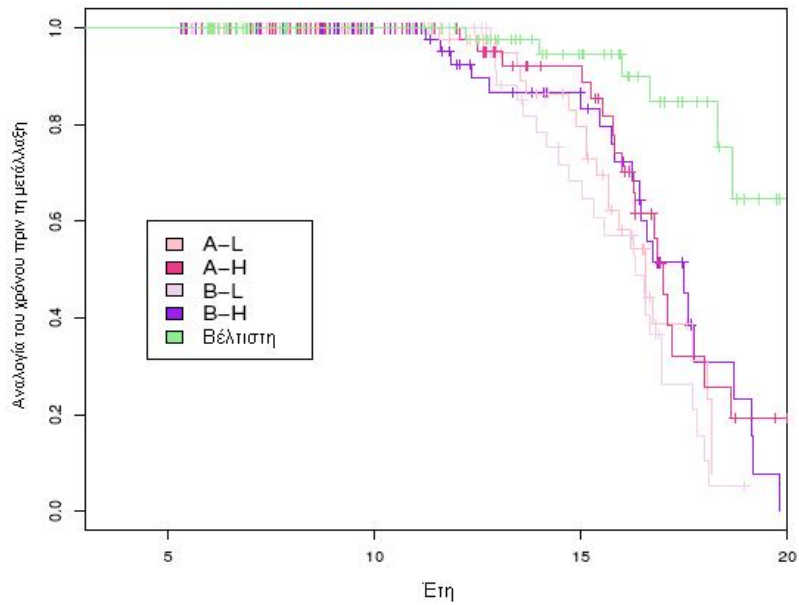
Θα πραγματοποιηθεί προσομοίωση μιας κλινικής δοκιμής με εφαρμογή της ενισχυτικής μάθησης, για την επιλογή της καλύτερης θεραπείας ασθενών με κυστική ίνωση, με στόχο την καθυστέρηση εμφάνισης της θανατηφόρας μορφής της μόλυνσης Pa. Οι παράμετροι της δοκιμής είναι οι εξής:

- Συμμετοχή ασθενών από 0 έως 20 ετών και παρακολούθησή τους για 2 χρόνια.
- Σε κάθε περίπτωση μόλυνσης Pa επιλέγεται τυχαία μία από τις 5 ακόλουθες θεραπείες: Εικονικό φάρμακο, AL, AH, BL και BH. Για κάθε ασθενή αποκλείονται κάποιες από τις πιθανές θεραπείες, με βάση ατομικά στοιχεία, όπως η ηλικία.
- Για το μαθηματικό μοντέλο εξέλιξης της θεραπείας, χρησιμοποιείται μια διακριτή διαδικασία Markov, με χρονικά βήματα τριών μηνών από τη γέννηση κάθε ασθενή. Θεωρούνται τρεις διαφορετικές καταστάσεις μόλυνσης Pa, οι οποίες είναι η αρνητική, η θετική και η θετική με μετάλλαξη στη βλενώδη, θανατηφόρα μορφή. Οι παράμετροι του μοντέλου περιλαμβάνουν το γένος, την ηλικία, το ιατρικό ιστορικό και γονιδιωματικά χαρακτηριστικά του ασθενούς.
- Μετά την ολοκλήρωση της δοκιμής, χρησιμοποιείται η τεχνική Q-learning για την εκτίμηση της βέλτιστης εξατομικευμένης θεραπευτικής αγωγής, ως συνάρτηση των κλινικών δεδομένων των ασθενών.
- Για την επιβεβαίωση της ανωτερότητας της εξατομικευμένης θεραπείας έναντι των σταθερών, τυπικών προσεγγίσεων, διεξάγεται μια τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης III.

Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης απεικονίζονται στα παρακάτω γραφήματα:



Κεφάλαιο 4: Εφαρμογές προσαρμοστικών μεθόδων σχεδιασμού κλινικών δοκιμών



Σχήμα 4.10: Αποτελέσματα προσομοίωσης κλινικής δοκιμής για την CF με εφαρμογή ενισχυτικής μάθησης

Όπως και στο προηγούμενο παράδειγμα, έτσι και σε αυτήν την περίπτωση είναι προφανής η επιτυχία της προτεινόμενης προσέγγισης στον καθορισμό των βέλτιστων εξατομικευμένων θεραπειών. Η απόδοση της μεθόδου ενισχύεται όταν συμπεριλαμβάνονται στο σχεδιασμό, επιπλέον δεδομένα που αφορούν σε γενετικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Βιβλιογραφία

- [1] **John Goffin**, Introduction to Clinical Trials. *Clinical Trials Handbook*, edited by Shayne Cox Gad
- [2] **Andrew Gelman & Cosma Rohilla Shalizi**, Philosophy and the practice of Bayesian statistics. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology* (2012)
- [3] **J. M. Bernardo**. Bayesian Statistics. *Probability and Statistics - R. Viertl*
- [4] **Allen B. Downey**. Think Bayes
- [5] **Theo Kypraios**. A Gentle Tutorial in Bayesian Statistics. *University of Nottingham - School of Mathematical Sciences*
- [6] **Michael Lavine**. What is Bayesian statistics and why everything else is wrong. *ISDS, Duke University, Durham, North Carolina*
- [7] **Sujit Sahu**. Tutorial Lectures on MCMC I. *University of Southampton*
- [8] **Kai Nordlund**. The Markov Chain Monte Carlo (MCMC) method. *Basics of Monte Carlo simulations, 2006*
- [9] **Daan Frenkel**. Introduction to Monte Carlo Methods. *John von Neumann Institute for Computing*
- [10] **D.J.C. Mackay**. Introduction to Monte Carlo Methods. *Department of Physics, Cambridge University*
- [11] **Richard J. Sadus**. Introduction to Monte Carlo Methods. *Centre for Molecular Simulation, Swinburne University of Technology, Australia*
- [12] **Scott D Patterson & Shi-Tao Yeh**. SAS[®] Markov Chain Monte Carlo (MCMC) Simulation in Practice. *Paper SP07. GlaxoSmithKline*
- [13] **Thomas G. Tape**. Plotting and Intrepretating an ROC Curve. *University of Nebraska Medical Center (Ηλεκτρονικό)*
- [14] **Shein-Chung Chow & Mark Chang**. Adaptive Design Methods in Clinical Trials.
- [15] **Kristin Sainani**. Introduction to Survival Analysis. *Stanford University - Department of Health Research and Policy*
- [16] **Christopher Jennison**. Combining Phase IIb and Phase III Clinical Trials. *Partnerships in Clinical Trials, Brussels, November 2006*
- [17] **Christopher Jennison & Bruce Turnbull**. Adaptivity in Group Sequential Designs. *Statistical Society of Canada. Annual Meetings, London, Ontario, May 2006*
- [18] **Christopher Jennison**. Flexible Clinical Trial Design. *Foreningen for Medicinsk Statistik, Goteberg, September 2007*
- [19] **Joachim Hartung**. A self-designing rule for Clinical Trials with Arbitrary Response Variables. *Department of Statistics, University of Dortmund*
- [20] **John D. Cook**. CRM Method Description
- [21] **L. J. Wei & John M. Lachin**. Properties of the Urn Randomization in Clinical Trials
- [22] **Donald A. Berry & Bert Fristedt**. Bernoulli One-Armed Bandits-Arbitrary Discount Sequences. *The Annals of Statistics* (1979)
- [23] **C. Meille, J.C. Gentet, D. Barbolosi, N. Andre, F. Doz & A. Iliadis**. New Adaptive Method for Phase I Trials in Oncology
- [24] **Michael R. Kosorok**. Clinical Trials and Personalized Medicine. *University of North Carolina at Chapel Hill*
- [25] **John McCulloch**. A Painless Q-Learning Tutorial. *Mnemosyne Studio (Ηλεκτρονικό)*
- [26] **Roberto Gomeni & Emilio Merlo-Pich**. Bayesian modelling and ROC analysis to predict placebo responders using clinical score measured in the initial weeks of treatment in depression trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*