



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

**Πληροφοριακό Σύστημα για την Ανάλυση,
το Σχεδιασμό και την Υλοποίηση Κλινικών
Μελετών**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΡΟΜΠΑΣ

Αθήνα, Ιούνιος 2017



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

Πληροφοριακό Σύστημα για την Ανάλυση, το Σχεδιασμό και την Υλοποίηση Κλινικών Μελετών

Συμβουλευτική Επιτροπή:

Καθηγητής Δημήτριος-Διονύσιος Κουτσούρης (Ε.Μ.Π)

Αν.Καθηγητής Γεώργιος Ματσόπουλος (Ε.Μ.Π)

Αν.Καθηγήτρια Ανδριάννα Πρέντζα (Πανεπιστήμιο Πειραιώς)

Εγκρίθηκε από την επταμελή εξεταστική επιτροπή 28/6/2017 :

Δημήτριος-Διονύσιος Κουτσούρης (Καθηγητής Ε.Μ.Π)

Γεώργιος Ματσόπουλος (Αν.Καθηγήτρια Ε.Μ.Π)

Ανδριάννα Πρέντζα (Αν.Καθηγήτρια Πανεπιστήμιο Πειραιώς)

Παναγιώτης Τσανάκας (Καθηγητής Ε.Μ.Π)

Κωνσταντίνα Νικήτα (Καθηγήτρια Ε.Μ.Π)

Αθηνά Λαζακίδου (Επ. Καθηγήτρια Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου)

Κωνσταντίνος Πάντος (Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α)

Αθήνα, Ιούνιος 2017

.....

Αλέξανδρος Ρόμπας

Διδάκτωρ Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π

Copyright © Αλέξανδρος Ρόμπας, 2017

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 Μετσόβειου Πολυτεχνείου.

Περίληψη

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή αναπτύξαμε ένα πληροφοριακό σύστημα για την ανάλυση, τον σχεδιασμό και την υλοποίηση κλινικών μελετών*. Για τον σχεδιασμό κλινικών μελετών, το πληροφοριακό σύστημα περιλαμβάνει τους διαφόρους σχεδιασμούς που μπορούν να ενσωματωθούν σε μια κλινική μελέτη ώστε να επιτυγχάνονται οι κλινικοί “στόχοι” της, για παράδειγμα *ισοδυναμίας, μη κατωτερότητας, υπεροχής* ως προς την κλινική επίδραση, αποτελεσματικότητα ή/και την ασφάλεια, της υπό μελέτη θεραπείας. Συγκεκριμένα, ενσωματώνουμε τον παράλληλο σχεδιασμό, τον σχεδιασμό διασταύρωσης και τον σχεδιασμό εμπλουτισμού κλινικής μελέτης. Ακόμα, υποθέτουμε ένα μεταβλητό πληθυσμό-στόχο για την ένταξη των διαφόρων προσαρμογών μιας κλινικής μελέτης ως προς τον αρχικό σχεδιασμό, πρωτόκολλο.

Για την υλοποίηση των κλινικών μελετών, σε κάθε αλλαγή/προσαρμογή του πρωτοκόλλου κατά την διάρκεια της μελέτης, χρησιμοποιούνται προσαρμοστικές ακολουθιακές και πλήρως ακολουθιακές μέθοδοι. Επίσης, για την ανάλυση των κλινικών μελετών, στην παρούσα διατριβή χρησιμοποιούνται στατιστικές, Μπεϋζιανές και αναλυτικές μέθοδοι για την εύρεση των παραμέτρων μια κλινικής μελέτης.

Να σημειωθεί, ότι η ανάλυση-προσομοίωση κλινικών μελετών χρησιμοποιείται ευρέως στην φαρμακοβιομηχανία και μπορεί να θεωρηθεί ως μία “αρχικοποίηση” των κλινικών παραμέτρων. Ακόμα, στην παρούσα διδακτορική εργασία ευελπιστούμε στην εφαρμογή ενός αναλυτικού φάσματος προσομοιώσεων κλινικών σεναρίων για τις διάφορες προσαρμογές κλινικών παραμέτρων στον υπό μελέτη σχεδιασμό.

Λέξεις Κλειδιά

Προσαρμοστικός σχεδιασμός, ακολουθιακές και πλήρως ακολουθιακές, ανάλυση κλινικών μελετών, υλοποίηση κλινικών μελετών, αρχικοποίηση.

* Με τον όρο κλινική ορίζεται “κάθε ερευνητική μελέτη που αναθέτει μελλοντικά σε ανθρώπους (συμμετέχοντες) ή σε ομάδες ανθρώπων μία ή περισσότερες σχετιζόμενες με την υγεία παρεμβάσεις, για την αξιολόγηση των επιπτώσεών τους στην υγεία” (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, Π.Ο.Υ).

Abstract

In the present PhD thesis we developed an information system for the analysis, design and implementation of clinical studies. For the design of clinical studies, the proposed information system includes the various designs that can be integrated into a clinical study to achieve its clinical "goals", for example *equivalence*, *non-inferiority*, *superiority* in clinical effect, efficacy and/or safety of the treatment under study. In particular, we incorporate parallel design, crossover design and enrichment designs. In addition, we assume a variable target-population to integrate the various adaptations of a clinical trial into the original protocol design.

For the implementation of clinical studies, every protocol change or adaptation during the study uses adaptive sequential and fully sequential methods. Specifically, any adaptation and/or interim analysis suggests re-estimation of the study sample size, study duration, clinical hypothesis, breakpoints and randomization of sample size.

Also, for the analysis of clinical trials, we use statistical, Bayesian and analytical methods for finding the parameters of a clinical trial, for example the parameter of the dose-toxicity curve function, the optimum sample number, etc.

The analysis of clinical studies is performed by simulating for various clinical designs, parameters and adaptations. Furthermore, in this PhD thesis we hope to apply a comprehensive range of clinical scenario simulations for the various clinical parameter adjustments in the design under study.

KeyWords

adaptive and sequential clinical, simulation for various clinical designs, parameters, adaptations, Bayesian methods for finding parameters for clinical trial.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν στην πραγματοποίηση της διδακτορικής μου διατριβής καθ'όλη την διάρκεια εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον επιβλέποντα καθηγητή μου, Καθηγητή κ. Δημήτριο Κουτσούρη, Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου, για την καθοριστική επίβλεψη και καθοδήγηση που μου παρείχε κατά την διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής μου εργασίας.

Θα ήθελα πρόσθετα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής μου επιτροπής, τον Αν.Καθηγητή (Ε.Μ.Π) κ. Γεώργιο Ματσόπουλο και την Αν.Καθηγήτρια (Πανεπιστήμιο Πειραιώς) κα. Ανδριάννα Πρέντζα για την ουσιώδη συμμετοχή τους και τις χρήσιμες συμβουλές τους.

Θα ήθελα ακόμα να ευχαριστήσω τα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, την Καθηγήτρια (Ε.Μ.Π) κα. Κωνσταντίνα Νικήτα, την Επ.Καθηγήτρια (Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου) κα. Αθηνά Λαζακίδου, τον Καθηγητή (Ε.Κ.Π.Α) κ. Κωνσταντίνο Πάντο και τον Καθηγητή (Ε.Μ.Π) κ. Παναγιώτη Τσανάκα.

Θα ήθελα κατόπιν να ευχαριστήσω τα μέλη του Εργαστηρίου Βιοϊατρικής Τεχνολογίας για τις πολυτίμες συμβουλές τους και την συνεργασία που είχαμε όλα αυτά τα χρόνια. Θα ήθελα επιπλέον, να ευχαριστήσω τον Δρ. Αθανάσιο Αναστασίου και την Δρ. Τζώρτζια Κουτσούρη.

Τέλος και θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, τον αδερφό μου Σωτήρη, τους γονείς μου Κώστα και Όλγα για την αμέριστη στήριξή τους, την υπομονή τους και την καθοριστική συμβολή τους.

Εισαγωγή

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελείται από 9 Κεφάλαια. Ειδικότερα, στο Κεφάλαιο 1^ο παρουσιάζεται η ιστορία, το κανονιστικό και ηθικό πλαίσιο κλινικών μελετών. Συγκεκριμένα, περιγράφονται η ιστορία και εξέλιξη των κλινικών μελετών, η εξέλιξη του ηθικού και κανονιστικού πλαισίου. Επιπλέον, περιγράφονται οι τύποι, οι φάσεις και το πρωτόκολλο των κλινικών μελετών.

Στα Κεφάλαια 2^ο έως και το Κεφάλαιο 8^ο, αναλύονται τα κύρια δομικά χαρακτηριστικά για την διεξαγωγή κλινικής μελέτης, όπως το απαιτούμενο μέγεθος δείγματος N για την εύρεση κλινικής επίδρασης δ , τα όρια προσαρμογής μεταξύ των ενδιάμεσων αναλύσεων κ.α. Επίσης, για λόγους ευχρηστίας η παρουσίαση των Κεφαλαίων (από το Κεφάλαιό 2^ο έως το Κεφάλαιο 8^ο), γίνεται στο κάθε Κεφάλαιο, από την ανάλυση αφενός των επιμέρους δομικών χαρακτηριστικών μιας κλινικής μελέτης και αφετέρου των επιμέρους συμπερασμάτων/αποτελεσμάτων μέσω της εφαρμογής του συστήματός μας.

Στο Κεφάλαιο 2^ο παρουσιάζεται μία ταξινόμηση κλινικών υποθέσεων και σχεδιασμών κλινικών μελετών. Συγκεκριμένα, εξετάζονται ο παράλληλος σχεδιασμός, ο σχεδιασμός διαστράυρωσης, ο σχεδιασμός εμπλουτισμού και οι σχεδιασμοί Williams. Πρόσθετα, εξετάζονται οι κλινικές υποθέσεις ισοδυναμίας, μη κατωτερότητας, υπεροχής. Ακόμα, παραθέτονται τα αποτελέσματα της απόδοσης σχεδιασμών κλινικών μελετών στους διάφορες κλινικές υποθέσεις.

Στο Κεφάλαιο 3^ο περιγράφονται οι μέθοδοι εξεύρεσης φαρμακευτικής δόσης. Συγκεκριμένα, εξετάζονται οι άνω και κάτω σχεδιασμοί, αλγόριθμος 3+3, η μέθοδος συνεχούς επανεκτίμησης, ενός και δύο σταδίων και η στοχαστική προσέγγιση των Robbins-Monro. Ακόμα, παραθέτονται τα αποτελέσματα των μεθόδων εξευρεσής φαρμακευτικής δόσης MTD.

Στο Κεφάλαιο 4^ο παρουσιάζονται οι μεθοδολογίες προσαρμοστικών ακολουθιακών και πλήρως ακολουθιακών κλινικών μελετών. Συγκεκριμένα, υποθέτουμε προσαρμοστικό πληθυσμό-στόχο. Ακόμα, εξετάζονται ο δείκτης ευαισθησίας Δ , οι

προσαρμοστικοί ακολουθιακοί και ακολουθιακοί σχεδιασμοί ανά ομάδα. Επιπλέον, εξετάζονται τα όρια πρόωρης διακοπής τοξικότητας α_k , αποτελεσματικότητας β_k και τα όρια πρόωρης διακοπής για τον ταυτόχρονο έλεγχο α_k, β_k . Πρόσθετα, αναλύονται οι συναρτήσεις δαπάνης παραμέτρου α , και οι μέθοδοι υπολογισμού προσαρμοστικών ορίων διακοπής. Κατόπιν, παραθέτονται τα αποτελέσματα των μεθόδων ακολουθιακών μελετών και προσαρμοστικών ακολουθιακών μελετών ανά ομάδα.

Στο Κεφάλαιο 5^ο παρουσιάζονται οι μέθοδοι προσαρμοστικής επανεκτίμησης μεγέθους δείγματος. Συγκεκριμένα, εξετάζονται η μέθοδος επανυπολογισμού μεγέθους δείγματος χωρίς την χρήση δεδομένων, η μέθοδος των Hang-Cui-Wang-Lawrence, η μέθοδος των Proschan-Hunsberger, η μέθοδος των Muller-Schafar και η μέθοδος των Bauer-Kohne. Ακόμα, παραθέτονται τα αποτελέσματα των μεθόδων προσαρμοστικού επανυπολογισμού μεγέθους δείγματος κλινικών μελετών.

Στο Κεφάλαιο 6^ο παρουσιάζονται οι αδιάλειπτοι σχεδιασμοί κλινικών μελετών Φάσης II/III. Συγκεκριμένα, εξετάζονται οι προσαρμοστικοί σχεδιασμοί και οι τμηματικοί έλεγχοι, οι τύποι προσαρμοστικών αδιάλειπτων σχεδιασμών Φάσης II/III και οι προσαρμοστικοί αδιάλειπτοι σχεδιασμοί, με αφαίρεση του υποδεέστερου. Ακόμα, παραθέτονται τα αποτελέσματα των μεθόδων προσαρμοστικών αδιάλειπτων σχεδιασμών κλινικών μελετών.

Στο Κεφάλαιο 7^ο παρουσιάζεται η Μπεϋζιανή προσέγγιση κλινικών μελετών. Συγκεκριμένα, περιγράφονται οι βασικές έννοιες της Μπεϋζιανής προσέγγισης σε σχεδιασμούς κλινικών μελετών. Πρόσθετα, εξετάζονται οι μέθοδοι της εκ των υστέρων αξιόπιστης προσέγγισης διαστήματος κλινικού σχεδιασμού και η Μπεϋζιανή προσέγγιση του εκ των υστέρων σφάλματος. Ακόμα, παραθέτονται τα αποτελέσματα των μεθόδων Μπεϋζιανού σχεδιασμού κλινικών μελετών.

Στο Κεφάλαιο 8^ο παρουσιάζονται οι μέθοδοι τυχαιοποίησης δείγματος κλινικών μελετών. Συγκεκριμένα, περιγράφονται οι μέθοδοι μη προσαρμοστικής τυχαιοποίησης δείγματος, προσαρμοστικής τυχαιοποίησης δείγματος, προσαρμοστικής τυχαιοποίησης δείγματος συμμεταβλητών και προσαρμοστικής τυχαιοποίησης βάση παρατηρούμενων αποκρίσεων. Ακόμα, παραθέτονται τα αποτελέσματα των μεθόδων τυχαιοποίησης κλινικών μελετών.

Στο Κεφάλαιο 9^ο παρουσιάζεται μία κύρια ανασκόπηση των αποτελεσμάτων συνδεδεμένα, με την βασική συνεισφορά της παρούσας εργασίας και δίνονται οι πιθανές προοπτικές και μελλοντικές εξελίξεις. Τέλος, παρατίθεται μια εκτενής βιβλιογραφία.

Τέλος, στην αρχή της παρούσας διατριβής παρουσιάζεται σε ξεχωριστή ενότητα, η δομή του πληροφοριακού συστήματος που αναπτύχθηκε για την εν λόγω έρευνα. Επίσης, γίνεται ειδική αναφορά στους λόγους επιλογής της γλώσσας προγραμματισμού, R, που χρησιμοποιήθηκε, σε σχέση με τις άλλες μεθόδους της βιβλιογραφίας.

Επιπρόσθετα, παρουσιάζεται στην ενότητα του παραρτήματος, ενδεικτικά αποτελέσματα της χρήσης του πρωτογενούς κώδικα για τις ανάγκες υλοποίησης του συστήματος και εφαρμογής των υπό μελέτη μεθόδων κλινικής έρευνα στην προτεινόμενη γλώσσα R.

Δομή Πληροφοριακού Συστήματος

Για την διεξαγωγή των αποτελεσμάτων, στην παρούσα εργασία, προσαρμοστικών κλινικών μελέτων απαιτήθηκε η ανάπτυξη ενός πληροφοριακού συστήματος, με σκοπό την προσομοίωση των υπό μελέτη κλινικών σεναρίων για την ακολουθιακή παρακολούθηση ως προς τις διάφορες τιμές των κλινικών παραμέτρων. Επιπλέον, η υλοποίηση του συστήματος πραγματοποιήθηκε στην γλώσσα προγραμματισμού R. Η γλώσσα R προτιμήθηκε καταρχάς βάση της διεθνούς βιβλιογραφίας, (Venkatraman, 2015), (Kosuke, 2013), (Bjoern et al., 2009), (Chen & Peace, 2010). Επιπλέον, χρησιμοποιείται εκτενώς για την διεξαγωγή κλινικών μελετών, όπως (Leach et al., 2005), (Scher et al., 2008), (Lip et al., 2010).

Επιπρόσθετα, η R είναι open-source, με συνέπεια όλες οι εσωτερικές λειτουργίες μπορούν να προβληθούν και οι υποκείμενοι αλγόριθμοι να τροποποιηθούν. Επίσης, η R είναι διαθέσιμη για διαφορετικά λειτουργικά συστήματα, παρέχει ένα ισχυρό περιβάλλον για τον χειρισμό δεδομένων και την εφαρμογή διάφορων προσαρμοστικών τεχνικών. Έπεται, ότι πολλές μέθοδοι που είναι ενσωματωμένες στην R (και παρέχονται στα πρόσθετα πακέτα) γράφονται στον ίδιο κώδικα και άρα υπάρχει ελάχιστη διάκριση μεταξύ των χρηστών και των προγραμματιστών, σε αντίθεση, με στατιστικά πακέτα, που παρέχουν μια αποσπασματική μη τυποποιημένη πρόσβαση της μεθοδολογίας. Όπως για παράδειγμα, το SPSS και SAS, αποτελούν μια μακροοικονομική γλώσσα, με την έλλειψη ενός περιβάλλοντος για την ανάπτυξη ή την εφαρμογή μεθόδων κλινικής έρευνας. Διότι, έχουν αναπτυχθεί χωρίς συστηματικό σχεδιασμό και έχουν συσσωρεύσει νέες λειτουργίες και συχνά αυτή η λειτουργικότητα παρέχεται με ένα στενό και συγκεκριμένο τρόπο. Επιπλέον, υπογραμμίζεται πως οι διαφορές μεταξύ των κοινών τεχνικών (π.χ. ANOVA vs .R περιλαμβάνει εντολές πληκτρολόγησης, αλλά η R παρέχει ένα συστηματικό, συνεκτικό περιβάλλον για στατιστική ανάλυση) (Faraway, 2002).

Η R, όπως η S, (Bleuler, 2003) σχεδιάζεται γύρω από μια γλώσσα υπολογιστή και επιτρέπει στους χρήστες να προσθέτουν πρόσθετες λειτουργίες καθορίζοντας νέες λειτουργίες. Μεγάλο μέρος του συστήματος είναι γραμμένο στη διάλεκτο R της S, το οποίο καθιστά εύκολο για τους χρήστες να ακολουθήσουν τις αλγοριθμικές επιλογές που έγιναν. Για υπολογιστικές εργασίες, οι κώδικες C, C++ και Fortran μπορούν να συνδεθούν και να καλούνται στο χρόνο εκτέλεσης.

Συμπερασματικά, η R είναι ένα ευέλικτο περιβάλλον στο οποίο μπορούν να παραχθούν ποικίλα εργαλεία, για την βιοπληροφορική, επιπλέον, παρέχει ένα γενικό περιβάλλον για εργαλεία όπως, η τροφοδοσία δεδομένων και η λήψη αποτελεσμάτων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα, είναι ο βιοαντιδραστήρας (Bioconductor) που παρέχει ένα ευρύ πλαίσιο εφαρμογών κλινικής έρευνας.

Ως αποτέλεσμα, για τη δημιουργία του πληροφοριακού συστήματος, χρησιμοποιήθηκε ανοιχτός κώδικας μέσω των βιβλιοθηκών της R, σε σχέση με πρωτογενή κώδικα, για τον υπολογισμό των επιμέρους συναρτήσεων. Αναλυτική αναφορά σε ότι αφορά τον κώδικα, παρουσιάζεται στην ενότητα του παραρτήματος.

Πίνακας Περιεχομένων

Κεφάλαιο 1^ο Ιστορία κλινικών μελέτων κανονιστικό και ηθικό πλαίσιο	1
1. Ιστορία κλινικών μελέτων, κανονιστικό και ηθικό πλαίσιο	1
1.1 Κλινικές Μελέτες.....	1
1.2 Ιστορία των κλινικών μελετών.	2
1.1.1 Εξέλιξη των κλινικών μελετών.	2
1.3 Εξέλιξη Ηθικού και Κανονιστικού Πλαισίου.	4
1.4 Τύποι Κλινικών Μελετών.	5
1.5 Φάσεις Κλινικών Μελετών.....	6
1.6 Πρωτόκολλο Κλινικής Μελέτης.....	12
Κεφάλαιο 2^ο Ταξινόμηση κλινικών υποθέσεων και σχεδιασμών κλινικών μελετών 15	
2. Ταξινόμηση κλινικών υποθέσεων και σχεδιασμών κλινικών μελετών.	15
2.1 Εισαγωγή.....	15
2.2 Παράλληλος Σχεδιασμός.....	15
2.3 Σχεδιασμός διασταύρωσης κλινικών μελετών.	18
2.4 Σχεδιασμοί Williams.....	20
2.5 Σχεδιασμός Εμπλουτισμού κλινικών μελετών.....	23
2.6 Κλινικές υποθέσεις.....	24
Αποτελέσματα μεθόδων σχεδιασμών κλινικών μελετών στους διάφορους κλινικούς ελέγχους.....	28
Κεφάλαιο 3^ο Μοντελοποίηση εξεύρεσης φαρμακευτικών δόσεων	32
3. Μεθοδολογίες μοντέλων εξεύρεσης φαρμακευτικών δόσεων.	32
3.1 Εισαγωγή.....	32
3.2 Άνω και κάτω σχεδιασμοί ενός ή δύο σταδίων, ο αλγόριθμος 3+3.	34
3.3 Σχεδιασμοί ενός σταδίου μελέτης φάσης I	35
3.4 Σχεδιασμοί δύο σταδίων μελέτης φάσης I.	38
3.5 Μέθοδος Συνεχούς Επανεκτίμησης.....	39
3.6 Σχεδιασμός μεθόδου συνεχούς επανεκτίμησης, CRM, ενός σταδίου.....	40
3.7 Μέθοδος CRM δύο σταδίων.	42
3.8 Στοχαστική προσέγγιση (Robbins-Monro).....	43
Αποτελέσματα μεθόδων εύρεσης δόσης μελέτης Φάσης I.	45
Κεφάλαιο 4^ο Προσαρμοστικές ακολουθιακές και ακολουθιακές μέθοδοι κλινικών μελετών	55
4. Μεθοδολογία προσαρμοστικών ακολουθιακών και πλήρως ακολουθιακών κλινικών μελετών.	55
4.1 Εισαγωγή.....	55
4.2 Δείκτης ευαισθησίας Δ και πληθυσμός στόχος ασθενών.	57

4.3	Προσαρμοστικοί ακολουθιακοί και ακολουθιακοί σχεδιασμοί ανά ομάδα.....	59
4.4	Όριο πρόωρης διακοπής για την αποτελεσματικότητα α_k	59
4.5	Όριο πρόωρης διακοπής τοξικότητας, β_k	60
4.6	Όρια πρόωρης διακοπής για τον ταυτόχρονο έλεγχο τοξικότητας β_k και αποτελεσματικότητας α_k	60
4.7	Συναρτήσεις δαπάνης παραμέτρου άλφα α	60
4.8	Υπολογισμός α_k, β_k προσαρμοστικής ακολουθιακής μεθόδου ανά ομάδα.....	61

Αποτελέσματα μεθόδων ακολουθιακών μελετών ανά ομάδα και προσαρμοστικών ακολουθιακών μελετών ανά ομάδα	62
--	-----------

Κεφάλαιο 5^ο Προσαρμοστική επανεκτίμηση μεγέθους δείγματος..... 69

5. Προσαρμοστική επανεκτίμηση μεγέθους δείγματος.....	69
5.1 Επαναπροσδιορισμός μεγέθους δείγματος χωρίς την χρήση δεδομένων.....	70
5.2 Επαναπροσδιορισμός μεγέθους δείγματος, μέθοδος Hung-Cui-Wang-Lawrence.	72
5.3 Επαναπροσδιορισμός μεγέθους δείγματος, μέθοδος Proschan-Hunsberger.	74
5.4 Επαναπροσδιορισμός του μεγέθους δείγματος, μέθοδος Müller-Schafer.....	75
5.5 Εναλλακτικός προσδιορισμός μεγέθους δείγματος, μέθοδος Bauer-Kohne.	76

Αποτελέσματα μεθόδων προσαρμοστικής επανεκτίμησης μεγέθους δείγματος	79
---	-----------

Κεφάλαιο 6^ο Προσαρμοστικοί αδιάλειπτοι σχεδιασμοί κλινικών μελετών Φάσης II/III..... 87

6. Προσαρμοστικοί αδιάλειπτοι σχεδιασμοί κλινικών μελετών.	87
6.1 Προσαρμοστικοί σχεδιασμοί και τμηματικοί έλεγχοι.	89
6.2 Τύποι προσαρμοστικών αδιάλειπτων σχεδιασμών Φάσης II/III.	89
6.3 Προσαρμοστικός αδιάλειπτος σχεδιασμός, αφαίρεση του υποδεέστερου.	90

Αποτελέσματα μεθόδων προσαρμοστικών αδιάλειπτων σχεδιασμών κλινικών μελετών	92
--	-----------

Κεφάλαιο 7^ο Μπεϋζιανή προσέγγιση κλινικών μελετών 95

7. Μπεϋζιανή προσέγγιση κλινικών μελετών.	95
7.1 Βασικές έννοιες της Μπεϋζιανής προσέγγισης σε σχεδιασμούς κλινικών μελετών..	95
7.2 Εκ των υστέρων αξιόπιστη προσέγγιση διαστήματος κλινικής μελέτης.....	96
7.3 Μπεϋζιανή προσέγγιση του εκ των υστέρων σφάλματος.....	99

Αποτελέσματα μεθόδων με την Μπεϋζιανή προσέγγιση κλινικών μελετών	100
--	------------

Κεφάλαιο 8^ο Τυχοποίηση κλινικών μελετών 106

8. Τυχοποίηση κλινικών μελετών.....	106
8.1 Μη Προσαρμοστική τυχοποίηση δείγματος κλινικής μελέτης.	107
8.2 Προσαρμοστική τυχοποίηση δείγματος κλινικής μελέτης.....	109
8.3 Προσαρμοστική τυχοποίηση συμμεταβλητών μεγέθους δείγματος.....	111

8.4	Προσαρμοστική τυχαιοποίηση βάση παρατηρούμενων αποκρίσεων.....	113
	Θέματα προσαρμοστικών μεθόδων τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος.....	116
	Αποτελέσματα μεθόδων τυχαιοποίησης κλινικών μελετών	120
	Κεφάλαιο 9^ο Κύρια Συνεισφορά & Μελλοντική έρευνα	128
9.	Κύρια Συνεισφορά και μελλοντική έρευνα.	128
	Βιβλιογραφία.....	136

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2.1 ΠΑΡΑΛΛΗΛΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΑΝΑ ΟΜΑΔΑ	18
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2.2 ΤΥΠΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΔΙΑΣΤΑΥΡΩΣΗΣ ΔΥΟ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΩΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΔΥΟ ΠΕΡΙΟΔΩΝ.	20
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2.3 ΔΙΠΛΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΔΙΑΣΤΑΥΡΩΣΗΣ ΔΥΟ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΩΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΤΡΙΩΝ ΠΕΡΙΟΔΩΝ.	20
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2.1 ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΕΝΑΝΤΙ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ $\Delta \in (0.1, 1.5)$, ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΙΑ ΜΟΝΟΠΛΕΥΡΟ ΚΑΙ ΑΜΦΙΠΛΕΥΡΟ, ΜΕ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΕΣ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ $A = \{5\%, 2.5\%\}$ ΚΑΙ $B = (20\%, 10\%)$	30
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.1 ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ Α.	36
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.2 ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ Β.	37
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.1 ΜΕΣΗ ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΔΟΣΗ ΓΙΑ ΤΙΣ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ΚΑΜΠΥΛΕΣ ΔΟΣΗΣ~ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ (ΛΟΓΙΣΤΙΚΗ, ΕΚΘΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΥΠΕΡΒΟΛΙΚΗΣ ΕΦΑΡΤΟΜΕΝΗΣ), ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.	48
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.2 ΜΕΣΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΝΑ ΔΟΣΗ ΓΙΑ ΤΙΣ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ΚΑΜΠΥΛΕΣ ΔΟΣΗΣ~ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ (ΛΟΓΙΣΤΙΚΗ, ΕΚΘΕΤΙΚΗ, ΥΠΕΡΒΟΛΙΚΗΣ ΕΦΑΡΤΟΜΕΝΗΣ).	52
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.1 ΜΕΓΙΣΤΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑ ΕΝΑΝΤΙ “ΔΑΠΑΝΗΣ” ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥ Α, ΣΕ ΕΝΔΙΑΜΕΣΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ $K = 5$, ΜΕ $\Sigma = 15$, $\Delta = 5$, ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΕΛΕΤΗΣ $P = 80\%$ ΚΑΙ $A = 0.025$, $\theta = \{0.25, -4\}$, ΜΕ ΤΙΣ Ο΄BRIEN-FLEMMING = “Δ”, ΡΟСОСK = “x”, ΚΙM-DEMETs = “□”, ΗWANG-SHIIH-DECANI = “ο”	63
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5.1 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΝΑ ΟΜΑΔΑ, ΓΙΑ $K = 1$ ΕΝΔΙΑΜΕΣΩΝ ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ, $Z_{ADP} \sim \Phi^{-1}$, ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΗ ΔΕΣΜΕΥΜΕΝΗ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ $P_{ADP} \in (0.3, 0.9)$, ΛΟΓΩ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ $\theta/\theta_1 \in (0, 1.92)$	81
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5.2 ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΗ ΑΚΟΛΟΥΘΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΝΑ ΟΜΑΔΑ, $K = 1$ ΕΝΔΙΑΜΕΣΩΝ ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ, ΧΡΟΝΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ $T = 0.5$, ΣΤΑΘΕΡΟ ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ $N_{FIX} = 100$, ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΔΑΠΑΝΗΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥ Α = 2.5% ΗΑNG-SHIIH-DECANI, ΙΣΧΥΣ $1-B = 90\%$	82
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5.3 ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΗ ΑΚΟΛΟΥΘΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΝΑ ΟΜΑΔΑ, $K = 1$ ΕΝΔΙΑΜΕΣΩΝ ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ, ΧΡΟΝΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ $T = 0.5$, ΣΤΑΘΕΡΟ ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ $N_{FIX} = 100$, ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΔΑΠΑΝΗΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥ Α = 2.5% ΗΑNG-SHIIH-DECANI, ΙΣΧΥΣ $1-B = 90\%$	82
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 8.1 ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΜΕΡΟΛΗΨΙΑΣ ΑΝΑΘΕΣΗΣ ΤΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ.	121
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 8.2 ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΜΕΡΟΛΗΨΙΑΣ ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗΣ ΤΩΝ ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ.	121
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 8.3 ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΓΡΑΜΜΙΚΗΣ ΜΕΡΟΛΗΨΙΑΣ ΤΩΝ ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ.	121

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.1 ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΟ ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΜΟΝΟΠΛΕΥΡΟ ΕΛΕΓΧΟ ΜΗ ΚΑΤΩΤΕΡΟΤΗΤΑΣ/ΥΠΕΡΟΧΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ $\theta \in (0.1, 1.5)$, ΜΕ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΕΣ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ $A = \{5\%, 2.5\%$ ΚΑΙ $B = \{20\%, 10\%\}$	29
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.2 ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΟ ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΜΦΙΠΛΕΥΡΟ ΕΛΕΓΧΟ ΜΗ ΚΑΤΩΤΕΡΟΤΗΤΑΣ/ΥΠΕΡΟΧΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ $\theta \in (0.1, 1.5)$, ΜΕ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΕΣ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ $A = \{5\%, 2.5\%$ ΚΑΙ $B = \{20\%, 10\%\}$, ΛΟΓΟ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ $K = \{1, 2\}$	31
ΠΙΝΑΚΑΣ 5.1 ΕΝΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΙΑ ΚΥΜΑΙΝΟΜΕΝΕΣ ΤΙΜΕΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ. Π ΔΕΣΜΕΥΜΕΝΗ ΙΣΧΥΣ, Δ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΑ, Θ ΚΑΝΟΝΙΚΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ, N_2 ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΔΙΑΣΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	83
ΠΙΝΑΚΑΣ 5.2 ΕΝΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΙΑ ΚΥΜΑΙΝΟΜΕΝΕΣ ΤΙΜΕΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ. P_{ADP} ΔΕΣΜΕΥΜΕΝΗ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ, Δ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΑ, Θ ΚΑΝΟΝΙΚΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ, N_2 ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΥΡΕΣΗ ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΗΣ (ΜΗ ΚΑΤΩΤΕΡΟΤΗΤΑ, ΥΠΕΡΟΧΗΣ) ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΙΑΦΟΡΑΣ.....	84
ΠΙΝΑΚΑΣ 5.3 ΕΠΑΝΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ, ΜΕ ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΟ ΟΡΙΟ $Z_{ADP} \sim \Phi^{-1}$, ΟΡΙΟ ΔΙΑΚΟΠΗΣ HANG-SHIN-DECANI, ΣΤΑΘΕΡΟ ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ $N_{FIX} = 100$, ΜΕΓΙΣΤΟΣ ΛΟΓΟΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗΣ $P_{ADP} = 2$	85
ΠΙΝΑΚΑΣ 5.4 ΕΠΑΝΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ, ΜΕ ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΟ ΟΡΙΟ $Z_{ADP} \sim \Phi^{-1}$, ΟΡΙΟ ΔΙΑΚΟΠΗΣ HANG-SHIN-DECANI, ΣΤΑΘΕΡΟ ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ $N_{FIX} = 100$, ΜΕΓΙΣΤΟΣ ΛΟΓΟΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗΣ $P_{ADP} = 2$	85
ΠΙΝΑΚΑΣ 5.5 ΕΝΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ, ΜΕ ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΟ ΟΡΙΟ $Z_{ADP} \sim \text{FISHER.T}$, ΟΡΙΟ ΔΙΑΚΟΠΗΣ HANG-SHIN-DECANI, ΣΤΑΘΕΡΟ ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ $N_{FIX} = 100$, ΜΕΓΙΣΤΟΣ ΛΟΓΟΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗΣ $P_{ADP} = 2$	86
ΠΙΝΑΚΑΣ 6.1 ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΗ ΑΔΙΑΛΕΙΠΤΗ ΜΕΛΕΤΗ, “CT-SD=SPIESSENS AND DEBOI”, “CT-S=SIMES”, “CT-BONFERRONI”, “CONDITIONAL ERROR”, ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΑΝΑΛΥΣΗ $T = 0.5$, ΥΠΟΜΑΔΑΣ $N_1 = 200$, ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΕΣ $W_1 = 0.5, W_2 = 0.87$, ΟΡΙΟ ΑΥΞΗΣΗΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ $N_{ADP} = 200, A = 2.5\%$	93
ΠΙΝΑΚΑΣ 6.2 ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΗ ΑΔΙΑΛΕΙΠΤΗ ΜΕΛΕΤΗ, ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΑΝΑΛΥΣΗ $T = 0.5$, ΟΜΑΔΕΣ $O_1 = 1, 2, 3, 4, 5$, ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΕΣ $W_1 = 0.5, W_2 = 0.87$, $A = 2.5\%$, ΚΑΝΟΝΕΣ ΜΕΤΑΒΑΣΗΣ “0= ΜΕΤΑΒΑΣΗ ΟΛΩΝ”, “1= ΜΕΤΑΒΑΣΗ ΑΠΟΔΟΤΙΚΟΤΕΡΟΥ”, “2= ΜΕΤΑΒΑΣΗ ΤΩΝ ΔΥΟ ΠΙΟ ΑΠΟΔΟΤΙΚΩΝ”, “3= ΜΕΤΑΒΑΣΗ ΤΡΙΩΝ ΠΙΟ ΑΠΟΔΟΤΙΚΩΝ”, “4= ΜΕΤΑΒΑΣΗ ΒΕΛΤΙΣΤΗΣ ΜΕΣΗΣ ΤΙΜΗΣ”, “5= ΤΥΧΑΙΑ ΜΕΤΑΒΑΣΗ”, “6= ΜΕΤΑΒΑΣΗ ΜΕ ΚΑΤΩΦΛΙ”.....	94
ΠΙΝΑΚΑΣ 7.1 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ, ΜΟΝΟΠΛΕΥΡΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ, ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΟΥ ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ, ΜΕ $L = \{0.2, 0.5\}$ ΜΕΓΕΘΟΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΟΥ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ, $B = \{2, 5\}$, $\Omega = 2$ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΓΑΜΜΑ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ, $A = \{0.20, 0.10, 0.05, 0.001\}$ ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΗΜΑΝΤΗΚΟΤΗΤΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ, $N_0 \{10, 50\}$ ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΜΕΝΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ, “Κ.Μ.Κ= ΚΡΙΤΗΡΙΟ ΜΕΣΗΣ ΚΑΛΥΨΗΣ”, “Κ.Μ.Α.Δ= ΚΡΙΤΗΡΙΟ ΜΕΣΟΥ ΑΞΙΟΠΙΣΤΟΥ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ, “ΕΜ.Π= ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ”, “Κ.Χ.Ε= ΚΡΙΤΗΡΙΟ ΧΕΙΡΟΤΗΡΗΣ ΈΚΒΑΣΗΣ, ΓΙΑ ΟΡΙΑ ΕΚΒΑΣΗΣ 90%, 95%”.....	102
ΠΙΝΑΚΑΣ 7.2 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ, ΜΟΝΟΠΛΕΥΡΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ, ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΟΥ ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ, ΜΕ $L = \{0.2, 0.5\}$ ΜΕΓΕΘΟΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΟΥ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ, $B = \{2, 5\}$, $\Omega = 5$ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΓΑΜΜΑ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ, $A = \{0.20, 0.10, 0.05, 0.001\}$ ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΗΜΑΝΤΗΚΟΤΗΤΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ, $N_0 \{10, 50\}$ ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΜΕΝΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ, “Κ.Μ.Κ= ΚΡΙΤΗΡΙΟ ΜΕΣΗΣ ΚΑΛΥΨΗΣ”, “Κ.Μ.Α.Δ= ΚΡΙΤΗΡΙΟ ΜΕΣΟΥ ΑΞΙΟΠΙΣΤΟΥ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ, “ΕΜ.Π= ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ”, “Κ.Χ.Ε= ΚΡΙΤΗΡΙΟ ΧΕΙΡΟΤΗΡΗΣ ΈΚΒΑΣΗΣ, ΓΙΑ ΟΡΙΑ ΕΚΒΑΣΗΣ 90%, 95%”...103	103
ΠΙΝΑΚΑΣ 7.3 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΜΟΝΟΠΛΕΥΡΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ, ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΟΥ ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΔΥΟ ΟΜΑΔΩΝ $N_1 = N_2$, ΜΕ $L = \{0.2, 0.5\}$ ΜΕΓΕΘΟΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΟΥ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ, $B = \{2, 5\}$, $\Omega = 2$ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΓΑΜΜΑ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ, $A = 0.20, 0.10, 0.05, 0.001$ ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΗΜΑΝΤΗΚΟΤΗΤΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ, $N_0 = N_{01} = N_{02} = \{10, 50\}$ ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΜΕΝΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ, ΓΙΑ ΤΙΣ ΜΕΘΟΔΟΥΣ “Κ.Μ.Κ= ΚΡΙΤΗΡΙΟ ΜΕΣΗΣ ΚΑΛΥΨΗΣ”, “Κ.Μ.Α.Δ= ΚΡΙΤΗΡΙΟ ΜΕΣΟΥ ΑΞΙΟΠΙΣΤΟΥ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ, “ΕΜ.Π= ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ”, “Κ.Χ.Ε= ΚΡΙΤΗΡΙΟ ΧΕΙΡΟΤΗΡΗΣ ΈΚΒΑΣΗΣ, ΓΙΑ ΟΡΙΑ ΕΚΒΑΣΗΣ 90%, 95%”.....	104
ΠΙΝΑΚΑΣ 7.4 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΜΟΝΟΠΛΕΥΡΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ, ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΟΥ ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΔΥΟ ΟΜΑΔΩΝ $N_1 = N_2$, ΜΕ $L = \{0.2, 0.5\}$ ΜΕΓΕΘΟΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΟΥ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ, $B = \{2, 5\}$, $\Omega = 5$ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΓΑΜΜΑ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ, $A = 0.20, 0.10, 0.05, 0.001$ ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΗΜΑΝΤΗΚΟΤΗΤΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ, $N_0 = N_{01} = N_{02} = \{10, 50\}$ ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΜΕΝΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ, ΓΙΑ ΤΙΣ ΜΕΘΟΔΟΥΣ “Κ.Μ.Κ= ΚΡΙΤΗΡΙΟ ΜΕΣΗΣ ΚΑΛΥΨΗΣ”, “Κ.Μ.Α.Δ= ΚΡΙΤΗΡΙΟ ΜΕΣΟΥ ΑΞΙΟΠΙΣΤΟΥ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ, “ΕΜ.Π= ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ”, “Κ.Χ.Ε= ΚΡΙΤΗΡΙΟ	

ΧΕΙΡΟΤΗΡΗΣ ΈΚΒΑΣΗΣ, ΓΙΑ ΟΡΙΑ ΕΚΒΑΣΗΣ 90%, 95%”	105
ΠΙΝΑΚΑΣ 8.1 ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΜΕΣΗΣ ΕC, ΕΛΑΧΙΣΤΗΣ ΜΙΝ(С), ΜΕΓΙΣΤΗΣ ΜΑΧ(С), ΤΥΠΙΚΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ S.D(С), ΕΚΑΤΟΣΤΗΜΟΡΙΟΥ Pr5%, Pr25%, Pr50%, Pr75%, Pr95%, ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΕΣΦΜΑΛΜΕΝΗΣ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΤΟ ΚΡΙΤΗΡΙΟ ΣΥΓΚΛΙΣΗΣ.	123
ΠΙΝΑΚΑΣ 8.2 ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΜΕΣΗΣ ΕC, ΕΛΑΧΙΣΤΗΣ ΜΙΝ(С), ΜΕΓΙΣΤΗΣ ΜΑΧ(С), ΤΥΠΙΚΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ S.D(С), ΕΚΑΤΟΣΤΗΜΟΡΙΟΥ Pr5%, Pr25%, Pr50%, Pr75%, Pr95%, ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΕΣΦΜΑΛΜΕΝΗΣ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΤΟ ΚΡΙΤΗΡΙΟ ΑΝΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ.	124
ΠΙΝΑΚΑΣ 8.3 ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΜΕΣΗΣ ΕC, ΕΛΑΧΙΣΤΗΣ ΜΙΝ(С), ΜΕΓΙΣΤΗΣ ΜΑΧ(С), ΤΥΠΙΚΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ S.D(С), ΕΚΑΤΟΣΤΗΜΟΡΙΟΥ Pr5%, Pr25%, Pr50%, Pr75%, Pr95%, ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΕΣΦΜΑΛΜΕΝΗΣ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΤΟ ΚΡΙΤΗΡΙΟ ΜΕΡΟΛΗΨΙΑΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ.....	125
ΠΙΝΑΚΑΣ 8.4 ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΜΕΣΗΣ ΕC, ΕΛΑΧΙΣΤΗΣ ΜΙΝ(С), ΜΕΓΙΣΤΗΣ ΜΑΧ(С), ΤΥΠΙΚΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ S.D(С), ΕΚΑΤΟΣΤΗΜΟΡΙΟΥ Pr5%, Pr25%, Pr50%, Pr75%, Pr95%, ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΕΣΦΜΑΛΜΕΝΗΣ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΤΟ ΚΡΙΤΗΡΙΟ ΜΕΡΟΛΗΨΙΑΣ ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗΣ.	126
ΠΙΝΑΚΑΣ 8.5 ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΜΕΣΗΣ ΕC, ΕΛΑΧΙΣΤΗΣ ΜΙΝ(С), ΜΕΓΙΣΤΗΣ ΜΑΧ(С), ΤΥΠΙΚΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ S.D(С), ΕΚΑΤΟΣΤΗΜΟΡΙΟΥ Pr5%, Pr25%, Pr50%, Pr75%, Pr95%, ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΕΣΦΜΑΛΜΕΝΗΣ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΤΟ ΚΡΙΤΗΡΙΟ ΔΑΠΑΝΗΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΕΥΡΕΣΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΙΑΦΟΡΑΣ.	127

Κεφάλαιο 1^ο

Ιστορία κλινικών μελέτων, κανονιστικό και ηθικό πλαίσιο

1. Ιστορία κλινικών μελέτων, κανονιστικό και ηθικό πλαίσιο

1.1 Κλινικές Μελέτες.

Οι κλινικές μελέτες είναι κλινικές έρευνες. Έχουν αναπτυχθεί διάφοροι ορισμοί από διάφορους μελετητές και οργανισμούς σε διαφορετικές χρονικές περιόδους. Για παράδειγμα, ο Κώδικας Ομοσπονδιακών Κανονισμών (Code of Federal Regulations, CFR) ορίζει την κλινική μελέτη ως “κλινική διερεύνηση ενός φαρμάκου το οποίο χορηγείται, διανέμεται ή χρησιμοποιείται με τη συμμετοχή ενός ή περισσότερων ανθρώπων” (21 CFR 312.3). Ο Meinert (Meinert, 1986) ορίζει ότι “κλινική μελέτη είναι μια ερευνητική δραστηριότητα που αφορά τη διαχείριση μιας δοκιμαστικής θεραπείας σε μια πειραματική μονάδα, με σκοπό να αξιολογηθεί η θεραπεία”. Επιπλέον, ορίζει την κλινική μελέτη ως “ένα προγραμματισμένο πείραμα σχεδιασμένο για να αποτιμηθεί η αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας σε ανθρώπους, συγκρίνοντας τα αποτελέσματα σε μια ομάδα ασθενών που έχει λάβει τη δοκιμαστική αγωγή με εκείνα που παρατηρούνται σε μια συγκρίσιμη ομάδα ασθενών στην οποία χορηγείται μια θεραπεία ελέγχου, με ένταξη, θεραπεία και παρακολούθηση των ασθενών και στις δύο ομάδες κατά την ίδια χρονική περίοδο” (ο ορισμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της αποδοτικότητας μιας θεραπείας).

Ο Piantadosi (1997) ορίζει την κλινική μελέτη ως “πειραματική δοκιμή μιας ιατρικής αγωγής σε ανθρώπινα υποκείμενα”. Ο Spilker (Spilker, 1991) θεωρεί τις κλινικές μελέτες ως “ένα υποσύνολο κλινικών ερευνών οι οποίες αξιολογούν δοκιμαζόμενα φάρμακα σε φάσεις I, II και III, όπου οι κλινικές έρευνες αποτελούν την κατηγορία όλων των επιστημονικών προσεγγίσεων με σκοπό την αξιολόγηση της ιατρικής πρόληψης ασθενειών, διαγνωστικών τεχνικών και θεραπειών”. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ορίζει ότι μια κλινική μελέτη είναι “κάθε

ερευνητική μελέτη που αναθέτει μελλοντικά σε άνθρωπους (συμμετέχοντες) ή σε ομάδες ανθρώπων μία ή περισσότερες σχετιζόμενες με την υγεία παρεμβάσεις, για την αξιολόγηση των επιπτώσεών τους στην υγεία”. Ο NIH (Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας~ *National Institute of Health*) ορίζει μια κλινική μελέτη (αναθεωρημένος το 2015) ως “μια ερευνητική μελέτη στην οποία ένα ή περισσότερα ανθρώπινα υποκείμενα ανατίθενται μελλοντικά σε μία ή περισσότερες παρεμβάσεις (οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν εικονικό φάρμακο/placebo ή θεραπεία ελέγχου/control) για την αξιολόγηση των επιπτώσεων των εν λόγω παρεμβάσεων σε βιοϊατρικά ή συμπεριφορικά αποτελέσματα που σχετίζονται με την υγεία”.

1.2 Ιστορία των κλινικών μελετών.

1.1.1 Εξέλιξη των κλινικών μελετών.

Η εξέλιξη της κλινικής έρευνας διασχίζει ένα μακρύτερο ταξίδι από ότι θα ανέμενε κανείς. Η πρώτη καταγεγραμμένη ιστορία κλινικών δοκιμών πηγαίνει πίσω στο 600 π.Χ.. Η διαδρομή κινείται από τη διαιτητική θεραπεία - όσπρια και τα λεμόνια-στα φάρμακα με την μορφή που γνωρίζουμε σήμερα. Μετά την βασική προσέγγιση της κλινικής μελέτης τον 18ο αιώνα, οι προσπάθειες που έγιναν επικεντρώθηκαν στην βελτίωση του σχεδιασμού και των στατιστικών μεθοδολογιών με αποτέλεσμα την ανάπτυξη μιας πιο “αυστηρής” δομής των κλινικών μελετών, συγκεκριμένα:

- Το 605 π.Χ. η πρώτη κλινική δοκιμή καταγράφεται όταν ο βασιλιάς Ναβουχοδονόσορας διέταξε τους ανθρώπους του να τρώνε για τρία χρόνια μόνο κρέας και να πίνουν μόνο κρασί, μια διατροφή που πίστευε ότι θα τους κρατήσει σε καλή φυσική κατάσταση. Ο Δανιήλ και τρεις νέοι άνδρες με την σύμφωνη γνώμη του Ναβουχοδονόσορα τους επιτράπη να ακολουθήσουν μια διατροφή με όσπρια και νερό για 10 ημέρες. Μέτα τις δέκα μέρες, οι χορτοφάγοι φαίνεται να ήταν υγιείς σε σχέση τους κρεατοφάγους.
- Το 1537, η πρώτη κλινική μελέτη νέας θεραπείας διεξήχθη κατά λάθος από τον διάσημο χειρουργό Ambroise Pare, ενώ ήταν υπεύθυνος για την θεραπεία των ανοιχτών πληγών σε τραυματίες στρατιώτες, έχοντας έλλειψη της βασικής

θεραπείας, βρασμένο λάδι. Διαπίστωσε, ότι ένα μείγμα από κρόκους αυγών, λάδι από τριαντάφυλλα και νέφτι ήταν πιο αποτελεσματικό στην θεραπεία κατά των μολύνσεων ανοικτών πληγών του πεδίου μάχης.

- Το 1747, ο Δρ. James Lind (1716-1794) πραγματοποιήσει την πρώτη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, ενώ εργάζεται ως χειρουργός σε ένα πλοίο (Salisbury), για την πιο αποτελεσματική θεραπεία κατά του σκορβούτου. Για τον σκοπό αυτό επιλέγει 12 ασθενείς, οι οποίοι ακολουθούν την ίδια δίαιτα με την διαφορά ότι ανά δύο λαμβάνουν διαφορετικές “θεραπείες” (δύο κουταλιές ξύδι, 25 σταγόνες ελιξίριο βιτριόλι, κ.ο.κ.) Το γκρούπ που λάμβανε πορτοκάλια και λεμόνια είχε τα καλύτερα αποτελέσματα μετά από έξι μέρες θεραπείας. Με δεύτερο αυτό που λάμβανε μηλίτη.
- Η λέξη ψευδοφάρμακο/placebo εμφανίστηκε για πρώτη φορά στην ιατρική βιβλιογραφία στις αρχές της δεκαετίας του 1800, στο Ιατρικό Λεξικό του Hooper 1811. Ορίζεται ως “ένα επίθετο που δίνεται σε οποιοδήποτε φάρμακο περισσότερο για να ευχαριστήσει παρά να ωφελήσει τον ασθενή.” Ωστόσο, το 1863 στις Ηνωμένες Πολιτείες πραγματοποιείται η πρώτη κλινική μελέτη που σύγκρινε μια εικονική θεραπεία με μια δραστική θεραπεία, από τον γιατρό Austin Flint.
- Το Ιατρικό Ερευνητικό Συμβούλιο (Medical Research Council~MRC) στο Ηνωμένο Βασίλειο πραγματοποίησε μια μελέτη σε 1943-4 για να διερευνήσει τη θεραπεία πατουλίνη (patulin), (απόσπασμα από *Penicillium patulinum*), για το κοινό κρυολόγημα. Αυτή ήταν η πρώτη διπλή τυφλή (double blind) συγκριτική μελέτη με ταυτόχρονους ελέγχους στο γενικό πληθυσμό. Η μελέτη ήταν αυστηρά ελεγχόμενη διατηρώντας άγνωστη την λαμβανόμενη θεραπεία στον ιατρό και στον ασθενή. Η κατανομή της θεραπείας έγινε χρησιμοποιώντας την διαδικασία εναλλαγής.
- Η ιδέα της τυχαιοποίησης εισήχθη το 1923. Η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου στρεπτομυκίνης στην πνευμονική φυματίωση διεξήχθη το 1946 από το Ιατρικό Ερευνητικό Συμβούλιο του Ηνωμένου Βασιλείου (MRC) με

επικεφαλής τους Marshall, Hill και Hart. Η μελέτη ήταν ένα πρότυπο μοντέλο στο σχεδιασμό και την υλοποίηση, με συστηματικά κριτήρια εγγραφής και συλλογής δεδομένων σε σχέση με άλλες σύγχρονες έρευνες. Ένα βασικό πλεονέκτημα του συστήματος τυχαιοποίησης Δρ.Hill από την διαδικασία εναλλαγής ήταν «η απόκρυψη της κατανομής» κατά την ένταξη των ασθενών στη μελέτη. Επίσης, σημαντικό χαρακτηριστικό της μελέτης, ήταν η χρήση αντικειμενικών μέτρων, όπως η ερμηνεία των ακτίνων Χ από εμπειρογνώμονες, οι οποίοι δεν γνώριζαν την θεραπεία του ασθενούς.

1.3 Εξέλιξη Ηθικού και Κανονιστικού Πλαισίου.

Η συγκατάθεση “εν γνώση” για συμμετοχή σε έρευνα που περιγράφεται το 1900, στο Κώδικα της Νυρεμβέργης και υπογραμμίζει την αναγκαιότητα της συναίνεσης του εθελοντισμού.

- Το πρώτο Διεθνές Πλαίσιο δεοντολογίας ιατρικής έρευνας που σχετίζεται με υποκείμενα - Κώδικας της Νυρεμβέργης, διαμορφώθηκε το 1947.
- Το 1964 στο Ελσίνκι, ο Παγκόσμιος Ιατρικός Σύλλογος συνέταξε γενικές αρχές και συγκεκριμένες κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη χρήση των ανθρώπινων υποκειμένων στην ιατρική έρευνα, γνωστή ως Διακήρυξη του Ελσίνκι. Η Διακήρυξη του Ελσίνκι μεταβάλλεται κάθε λίγα χρόνια.
- Ο νόμος Εθνικής Έρευνας των ΗΠΑ του 1974 και η Έκθεση Belmont του 1979 ήταν σημαντικές προσπάθειες στη διαμόρφωση της ηθικής στον ανθρώπινο πειραματισμό.
- Το 1996, η Διεθνής Διάσκεψη για την Εναρμόνιση δημοσιεύει την Καλή Κλινική Πρακτική, η οποία έχει γίνει το παγκόσμιο πρότυπο για την ηθική διεξαγωγή κλινικών μελετών.

Παράλληλα με τις δεοντολογικές κατευθυντήριες γραμμές, οι κλινικές μελέτες άρχισαν να ενσωματώνονται στον κανονισμό, διότι οι κυβερνητικές αρχές άρχισαν να

αναγνωρίζουν την ανάγκη για τον έλεγχο των ιατρικών θεραπειών στις αρχές του 20ου αιώνα.

Να σημειωθεί, ότι ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) ιδρύθηκε το 1862 ως ένα επιστημονικό ίδρυμα και έγινε ένας οργανισμός επιβολής του νόμου, με την ψήφιση του νόμου περί Τροφίμων και Φαρμάκων το 1906.

1.4 Τύποι Κλινικών Μελετών.

Οι συνήθεις διαφορετικοί τύποι κλινικής έρευνας που χρησιμοποιούνται στα διάφορα είδη μελετών κλινικής έρευνας είναι:

- Η έρευνα *Θεραπείας*, ονομάζεται επίσης κλινική δοκιμή, περιλαμβάνει, μια παρέμβαση όπως η φαρμακευτική αγωγή, ψυχοθεραπεία, νέες συσκευές, ή νέες προσεγγίσεις χειρουργικής επέμβασης ή ακτινοθεραπείας.
- Η έρευνα *Πρόληψης* αναζητά καλύτερους τρόπους για την πρόληψη της ανάπτυξης ή της επανάληψης διαταραχών. Τα διαφορετικά είδη ερευνών πρόληψης περιλαμβάνουν την μελέτη σε φάρμακα, βιταμίνες, εμβόλια, ανόργανα άλατα, ή αλλαγές στον τρόπο ζωής.
- Η *Διάγνωση* αναφέρεται στην πρακτική της αναζήτησης καλύτερων τρόπων για τον προσδιορισμό μιας συγκεκριμένης διαταραχής ή κατάστασης.
- Η *Απεικόνιση* (Απεικόνιστική έρευνα) έχει ως στόχο την εύρεση καλύτερων μεθόδων για την ανίχνευση ορισμένων διαταραχών ή καταστάσεων υγείας.
- Η έρευνα για την *Ποιότητα ζωής, υποστηρικτική φροντίδα*, διερευνά τρόπους για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής για άτομα με χρόνιες ασθένειες.
- Οι *Γενετικές* μελέτες αποσκοπούν στη βελτίωση της πρόβλεψης των διαταραχών με τον προσδιορισμό και την κατανόηση της συσχέτισης των γονιδίων και των ασθενειών. Ο τομέας των γενετικών μελετών διερευνά τους τρόπους με τους οποίους τα γονίδια ενός ατόμου καθορίζουν σε μεγαλύτερο

ή μικρότερο βαθμό την ανάπτυξη μιας διαταραχής. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπειών που βασίζονται στον γονότυπο του ασθενούς.

- Οι *Επιδημιολογικές* μελέτες προσπαθούν να προσδιορίσουν τα πρότυπα, τις αιτίες και τον έλεγχο των διαταραχών σε μεγάλες ομάδες ανθρώπων.

1.5 Φάσεις Κλινικών Μελετών.

Οι φάσεις μιας κλινικής μελέτης είναι τα βήματα κατά τα οποία οι επιστήμονες διενεργούν πειράματα παρεμβατικά ως προς την υγεία με σκοπό να βρουν αρκετά στοιχεία μιας διαδικασίας η οποία θα ήταν χρήσιμη ως ιατρική θεραπεία. Όπως αναφέραμε, οι κλινικές μελέτες (Spilker 1991) ορίζονται ως “ένα υποσύνολο κλινικών ερευνών οι οποίες αξιολογούν δοκιμαζόμενα φάρμακα σε φάσεις I, II και III, όπου οι κλινικές έρευνες αποτελούν την κατηγορία όλων των επιστημονικών προσεγγίσεων με σκοπό την αξιολόγηση της ιατρικής πρόληψης ασθενειών, διαγνωστικών τεχνικών και θεραπειών”. Πιο συγκεκριμένα, σε ένα σύνολο κανονισμών που εκδόθηκαν το 1987 από τον FDA, οι φάσεις των κλινικών ερευνών χωρίζονται σε τρεις, Φάση I, Φάση II, Φάση III (21 CFR 312.21). Τα βήματα αυτά της κλινικής μελέτης συνήθως διεξάγονται διαδοχικά, αλλά μπορεί και να επικαλύπτονται. Κατά συνέπεια, οι κλινικές μελέτες ακολουθούν μια τυπική σειρά από πρώιμες, μικρής κλίμακας, Φάσης I κλινικές δοκιμές έως σε προχωρημένο στάδιο, μεγάλης κλίμακας, μελέτες Φάσης III.

Προκλινική Φάση

Πριν τις κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους για κάθε νέο φάρμακο, οι ερευνητές διεξάγουν εκτεταμένες προκλινικές μελέτες. Αυτές περιλαμβάνουν *in vitro* (δοκιμαστικό σωλήνα ή κυτταρική καλλιέργεια) και *in vivo* πειράματα σε ζωντανούς οργανισμούς (ζώα) χρησιμοποιώντας ένα ευρύ φάσμα δόσεων του υπό μελέτη φαρμάκου για την λήψη προκαταρκτικής αποτελεσματικότητας, τοξικότητας και φαρμακοκινητικών πληροφοριών (pk~pharmacokinetics). Το FDA (21 CFR Part 58.1) απαιτεί από τους ερευνητές να χρησιμοποιούν καλές εργαστηριακές πρακτικές (Good Laboratory Studies, GLPs), όπως εξοπλισμό, εγκαταστάσεις, διαδικασία λειτουργίας

κ.ο.κ. Οι δοκιμές αυτές βοηθούν τους ερευνητές να αποφασίσουν εάν ένα υποψήφιο φάρμακο έχει επιστημονική αξία για την περαιτέρω ανάπτυξη ως δοκιμαζόμενο νέο φάρμακο (IND).

Φάση I

Η Φάση I των κλινικών ερευνών παρέχει μια αρχική εισαγωγή ενός δοκιμαζόμενου φαρμάκου για τον άνθρωπο. Κατά την διάρκεια Φάσης I κλινικής μελέτης, με διάρκεια μερικούς μήνες, οι ερευνητές δοκιμάζουν ένα νέο φάρμακο σε υγιείς εθελοντές. Η Φάση I στοχεύει στην αξιολόγηση της ασφάλειας (pharmacovigilance), της ανεκτικότητας, των φαρμακοκινητικών (pk) και φαρμακοδυναμικών (pd~pharmacodynamics) ιδιοτήτων ενός φαρμάκου. Το πλήθος των συμμετεχόντων στην Φάση I συνήθως, κυμαίνεται από 20 έως 80 υγιείς εθελοντές ή ανθρώπους με την ασθένεια/κατάσταση. Στην περίπτωση, που το υπό έρευνα φάρμακο προορίζεται για χρήση σε ασθενείς με καρκίνο, οι ερευνητές διεξάγουν την Φάση I σε ασθενείς που πάσχουν από αυτόν τον τύπο καρκίνου. Οι κλινικές μελέτες Φάσης I ονομάζονται και μελέτες αυξανόμενης δόσης, διότι έχουν ως στόχο αφενός την αναζήτηση της ασφαλέστερης και αποδοτικότερης δόσης αφετέρου την εύρεση του σημείου το οποίο είναι επιβλαβής η χορήγηση του φαρμάκου. Τα κλιμακούμενα δοσολογικά σχήματα του νέου φαρμάκου καθορίζονται με βάση τα δεδομένα ερευνών σε ζώα, προκλινική φάση, με σκοπό την εύρεση της μέγιστης ανεκτής δόσης (Maximum Tolerable Dose~MTD), δηλαδή της μέγιστης δοσολογίας ανεκτή από το ανθρώπινο σώμα και τις όποιες πιθανές οξείες παρενέργειές της. Καθόλη την διάρκεια της Φάσης I, οι κλινικοί ερευνητές απαντούν σε ερευνητικά ερωτήματα που σχετίζονται με την λειτουργία του νέου φαρμάκου στο ανθρώπινο σώμα, τις παρενέργειες που συνδέονται με την αυξημένη δοσολογία του και αρχικές πληροφορίες σχετικά με τον προσδιορισμό του καλύτερου τρόπου χορήγησης του φαρμάκου ώστε να περιοριστούν οι πιθανοί κίνδυνοι και να μεγιστοποιηθούν τα πιθανά οφέλη. Αυτό είναι σημαντικό για τον σχεδιασμό της επόμενης φάσης, Φάσης II, της μελέτης. Να σημειωθεί ότι περίπου το 70% των υπό μελέτη φαρμάκων προχωρούν στην Φάση II.

Φάση II

Οι μελέτες Φάσης II είναι οι πρώτες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ενός φαρμάκου. Στις μελέτες Φάσης II, πραγματοποιείται χορήγηση του νέου φαρμάκου σε μια ομάδα ασθενών με την ασθένεια ή την κατάσταση για την οποία αναπτύσσεται το νέο φάρμακο. Πρωταρχικοί στόχοι των μελετών φάσης II είναι η αρχική αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας ενός φαρμάκου με βάση τα κλινικά καταληκτικά σημεία για μία συγκεκριμένη ένδειξη ή ενδείξεις σε ασθενείς με τη νόσο ή την κατάσταση υπό μελέτη, και ο προσδιορισμός των περιοχών δοσολογίας και δόσεων για την επόμενη φάση, φάση III, της μελέτης. Οι μελέτες Φάσης II συνήθως έχουν διάρκεια από (αρκετούς) μήνες έως και 2 χρόνια και περιλαμβάνουν μερικές εκατοντάδες ασθενείς, από 100 έως 300. Επίσης αυτή η φάση μπορεί να διαφοροποιηθεί σε φάσεις IIA και IIB. Οι κλινικές μελέτες που έχουν σκοπό να αξιολογηθεί η δοσολογία του νέου φαρμάκου αναφέρονται ως φάση IIA, ενώ οι κλινικές μελέτες που σκοπό έχουν τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας του νέου φαρμάκου αναφέρονται ως φάση IIB. Στις μελέτες Φάσης II η σχέση μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν μέρος και του χρόνου της μελέτης δεν είναι επαρκής για να δείξει την αποδοτικότητα του υπό έρευνα φαρμάκου. Σκοπός της μελέτης Φάσης II είναι να προσφέρει στους ερευνητές πρόσθετα δεδομένα για την ασφάλεια αρχικά, και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Αυτά τα δεδομένα, χρησιμεύουν για τον επαναπροσδιορισμό των ερευνητικών ερωτήσεων, την ανάπτυξη μεθόδων έρευνας και το σχεδιασμό νέων ερευνητικών πρωτοκόλλων Φάσης III. Να σημειωθεί ότι περίπου το 33% των υπό μελέτη φαρμάκων προχωρούν στην Φάση III.

Φάση III

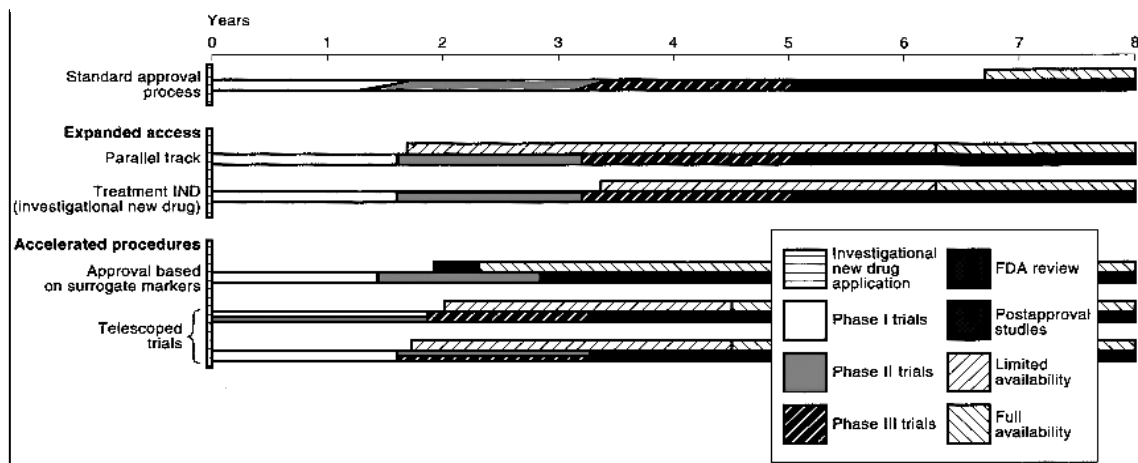
Οι κλινικές μελέτες Φάσης III επεκτείνονται σε ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες. Είναι τυχαιοποιημένες μελέτες κατά συνέπεια οι συμμετέχοντες, ενίοτε και οι κλινικοί ερευνητές, δεν γνωρίζουν ποια θεραπεία λαμβάνουν, ώστε να ελεγχθεί τυχόν μεροληψία στην τυχαιοποίηση. Ο σχεδιασμός μελετών Φάσης III απαντά στο ερώτημα κατά πόσο ή όχι ένα προϊόν (φαρμακευτικό, διαγνωστικό κ.α.) προσφέρει ένα θεραπευτικό όφελος σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό. Οι μελέτες Φάσης II είναι

γνωστές και ως πιλοτικές μελέτες, περιλαμβάνουν από 300 έως 3.000 συμμετέχοντες και έχουν διάρκεια από 1 έως 4 χρόνια. Παρέχουν περισσότερα δεδομένα ασφάλειας και αποσκοπούν στην “οριστική” εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου. Επειδή, οι μελέτες Φάσης III είναι μεγαλύτερες ως προς την χρονική διάρκεια και ως προς τον αριθμό των ασθενών, τα αποτελέσματα μιας μελέτης Φάσης III είναι πιθανό να καταδείξουν μακροχρόνιες ή σπάνιες παρενέργειες του νέου προϊόντος. Συνήθως, απαιτείται να πραγματοποιηθούν τουλάχιστον δύο επιτυχημένες κλινικές μελέτες Φάσης III, επιδεικνύοντας την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου, προκειμένου να λάβει έγκριση από τις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές όπως το FDA (ΗΠΑ), ή η EMA (Ευρωπαϊκή Ένωση). Κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν μετά την υποβολή και πριν από την έγκριση του φαρμάκου αναφέρονται και ως μελέτες φάσης IIIb. Να σημειωθεί ότι περίπου το 25% με 30% παίρνουν έγκριση για την διανομή τους στην φαρμακευτική αγορά.

Φάση IV

Οι μελέτες Φάσης IV διεξάγονται με την έγκριση του προϊόντος (φαρμακευτικό, διαγνωστικό) από τον αντίστοιχο οργανισμό φαρμάκων (FDA/EMA). Οι μελέτες φάσης IV μπορεί να απαιτηθούν από τις ρυθμιστικές αρχές ή να διεξαχθούν από την χορηγούσα εταιρεία για ανταγωνιστικούς, εύρεση νέας αγοράς για το φάρμακο, ή για άλλους λόγους για παράδειγμα, συνεργικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, Οι μελέτες Φάσης IV περιλαμβάνουν αρκετές χιλιάδες ασθενών. Σκόπος της μελέτης Φάσης IV είναι η παρακολούθηση της ασφάλειας του φαρμακευτικού προϊόντος για πιθανές μακροπρόθεσμες ή σπάνιες παρενέργειες και της μακροπρόθεσμης ωφέλειας-αποδοτικότητάς του από ότι ήταν δυνατόν κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών φάσης I-III. Τυχόν βλαβερές συνέπειες μπορούν να οδηγήσουν ακόμη και στην απόσυρση του φαρμάκου από την φαρμακευτική αγορά.

Διάγραμμα 1.1 Τυπικό χρονοδιάγραμμα κλινικής μελέτης από την προ κλινική φάση έως την έγκριση ενός φαρμάκου από τον αντίστοιχο οργανισμό φαρμάκων.



Πηγή 1.1(Kessler and Faiden 1995).

Πίνακας 1.1 Περίληψη Φάσεων των κλινικών δοκιμών.

Περίληψη Φάσεων των κλινικών δοκιμών						
Φάση	Πρωταρχικός Στόχος	Δόσεις [†]	Παρακολούθηση Ασθενή	Αριθμός Συμμετεχόντων	Ποσοστό Επιτυχίας [‡]	Χρήση
Προκλινικά	Δοκιμές του φαρμάκου σε μη-ανθρώπινα υποκείμενα, για τη συγκέντρωση πληροφορίας για την αποτελεσματικότητα, την τοξικότητα και φαρμακοκινητικές πληροφορίες	Μη περιορισίμη	Επιστημονικός Ερευνητής	εφαρμόζεται μόνο σε in vitro και in vivo μελέτες		
Φάση 0	Φαρμακοκινητική, ιδιαίτερα στοματική βιοδιαθεσιμότητα και ο χρόνος ημί-ζωής του φαρμάκου	Πολύ μικρές, υποθεραπευτικές	Κλινικός Ερευνητής	10 ασθενείς		Συχνά παραλείπεται για τη Φάση I
Φάση I	Δοκιμή του φαρμάκου σε υγιείς εθελοντές για την εύρεση δοσολογίας	Συχνά υποθεραπευτικές, με αυξανόμενες δόσεις	Κλινικός Ερευνητής	20-100 υγιείς εθελοντές	Περίπου το 70%	Καθορίζει αν το φάρμακο είναι ασφαλές για να ακολουθήσει ο έλεγχος της αποτελεσματικότητας
Φάση II	Δοκιμή του φαρμάκου σε ασθενείς για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και των πιθανών παρενεργειών του	Θεραπευτική δόση	Κλινικός Ερευνητής	100-300 ασθενείς με συγκεκριμένες ασθένειες	Περίπου το 33%	Καθορίζει εάν το φάρμακο έχει οποιαδήποτε αποτελεσματικότητα. Σε αυτό το σημείο, το φάρμακο δεν θεωρείται ότι έχει κάποια θεραπευτική δράση
Φάση III	Δοκιμές του φαρμάκου σε ασθενείς για την αξιολόγηση της ωφελιμότητας, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια	Θεραπευτική δόση	Κλινικός Ερευνητής και προσωπικός ιατρός	300-3,000 ασθενείς με συγκεκριμένες ασθένειες	Περίπου το 25-30%	Καθορίζει το θεραπευτικό αποτέλεσμα ενός φαρμάκου. Σε αυτή τη φάση, το φάρμακο θεωρείται ότι έχει κάποια επίδραση
Φάση IV	Μετά την κυκλοφορία, επιτήρηση του φαρμάκου παρατηρώντας την χρήση του από το κοινό	Θεραπευτική δόση	Προσωπικός γιατρός	όποιος ζητά θεραπεία από το γιατρό του	N/A	Παρακολούθηση των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων του φαρμάκου

[†] Ο όρος δόσεις αναφέρεται στο δοσολογικό σχήμα της κλινικής μελέτης στην μονάδα μέτρησης του υπό μελέτη φαρμάκου, π.χ. mg/m^2 .

[‡] Μέσο ποσοστό επιτυχίας, {σύμφωνα με τον FDA}, για την μετάβαση στην επόμενη Φάση της κλινικής μελέτης, π.χ. η μέση πιθανότητα μετάβασης από την Φάση I στην επόμενη φάση, Φάση II, ισούται με $p(\Phi_1 \rightarrow \Phi_2) = 70\%$.

1.6 Πρωτόκολλο Κλινικής Μελέτης.

Για να εξασφαλιστεί η επιτυχία ενός δοκιμαζόμενου νέου φαρμάκου, ένα καλά σχεδιασμένο πρωτόκολλο είναι απαραίτητο για τη διεξαγωγή μιας κλινικής μελέτης. Ως πρωτόκολλο ορίζεται, “ένα σχέδιο που περιγράφει με λεπτομέρειες την διεξαγωγή, τον τρόπο συλλογής και ανάλυσης των δεδομένων μιας κλινικής μελέτης”. Είναι ένα κρίσιμο και σημαντικό έγγραφο, διότι διασφαλίζει την ποιότητα και την ακεραιότητα της κλινικής έρευνας σε σχέση με τον σχεδιασμό, την εκτέλεση, και τη διεξαγωγή της κλινικής μελέτης, καθώς και την ανάλυση των δεδομένων. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται η μορφή και το περιεχόμενο του πρωτοκόλλου κλινικής μελέτης.

Πίνακας 1.2 Περίληψη πρωτοκόλλου κλινικής μελέτης.

<u>1.Εξώφυλλο</u>		
<u>2.Ιστορικό</u>		
<u>3.Στόχοι</u>		
a). Πρωταρχικός	b). Δευτερεύων	
<u>4.Σχέδιο Μελέτης</u>		
a). Σχεδιασμός της Μελέτης	b). Κριτήρια ένταξης	c). Κριτήρια Απόκλεισμού
<u>5.Μελέτη Φαρμάκων</u>		
a). Δόση και μέθοδος δοσοληψίας	b). Μέθοδος Διανομής	c). Μέθοδος χρόνου χορήγησης
d). Περιγραφή των ελέγχων	e). Μέθοδος τυχαίας επιλογής	f). Συσκευασία και ετικέτα
g). Διάρκεια της θεραπείας	h). Συγχορηγούμενα φάρμακα	i). Ταυτόχρονες διαδικασίες
<u>6.Μετρήσεις και Παρατηρήσεις</u>		
a). Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	b). Παράμετροι ασφαλείας	c). Εγκυρότητα Μετρήσεων
d). Διαλογή , περίοδος έναρξης	e). Θεραπεία	f). Μετά την Θεραπεία

7.Στατιστικές Μέθοδοι

- | | | |
|---|--|---|
| a). Διαδικασίες διαχείρισης βάσεων δεδομένων | b). Μέθοδοι ελαχιστοποίησης μεροληψίας | c). Προσδιορισμός μέγεθος του δείγματος |
| d). Γενικές Στατιστικές εκτιμήσεις | e). Τυχαιοποίηση | f). Αποχωρήσεις, πρόωρη λήξη και δεδομένα που λείπουν |
| g). Βασικές στατιστικές παράμετροι, και συμεταβλητές | h). Πολυκεντρικές μελέτες | i). Πολλαπλές μελέτες |
| j). Ανάλυση των υποομάδων | k). Ενδιάμεση ανάλυση | l). Στατιστική δημογραφική ανάλυση και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη |
| m). Στατιστική ανάλυση των εδομένων αποτελεσματικότητας | n). Στατιστική ανάλυση των δεδομένων ασφαλείας | |
-
-

8.Ανεπιθύμητες ενέργειες

- | | | |
|---|--|--------------------------------------|
| a). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες | b). Αιτίες ανεπιθύμητων παρενεργειών | c). Ένταση ανεπιθύμητων παρενεργειών |
| d). Καταγραφή ανεπιθύμητων παρενεργειών | e). Ανωμαλίες εργαστηριαστικων εξετάσεων | |
-
-

9.Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

10.Θέματα αιφνίδειας αποχώρησης και διακοπής

- | | | |
|-----------------------|-------------------------|-----------------------|
| a). Θέματα αποχώρησης | b). Τέλος της θεραπείας | c). Τέλος της μελέτης |
|-----------------------|-------------------------|-----------------------|
-
-

11.Αλλαγές πρωτοκόλλου και αποκλίσεις από το πρωτόκολλο

- | | | |
|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| a). Αλλαγές στο πρωτόκολλο | b). Απόκλιση από το πρωτόκολλο | c). Τερματισμός της μελέτης |
|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
-
-

12.Θεσμική αναθεώρηση και απαιτήσεις συναίνεσης

- | | | |
|---|-----------------------------|---|
| a). Επιτροπή δεοντολογίας | b). Συναίνεση
“εν γνώση” | c). Υποχρεώσεις των ερευνητών και διοικητικά ζητήματα |
| d). Μελέτη της εγκυρότητας του φαρμάκου | e). Κατα περίπτωση εκθέσεις | f). Εργαστηριακές και άλλες εκθέσεις |
| g). Παρακολούθηση μελέτης | h). Εγγραφή μητρώου μελέτης | i). Διατήρηση αρχείων |
| j). Συμπλήρωση Φόρμας (FDA 1572) | k). Υπογραφές των ερευνητών | l). Δημοσίευση των αποτελεσμάτων, εμπιστευτικότητα |

13.Διάγραμμα ροής των δραστηριοτήτων της μελέτης

14.Βιβλιογραφικές αναφορές

15. Παραρτήματα

Κεφάλαιο 2^ο

Ταξινόμηση κλινικών υποθέσεων και σχεδιασμών κλινικών μελετών

2. Ταξινόμηση κλινικών υποθέσεων και σχεδιασμών κλινικών μελετών.

2.1 Εισαγωγή.

Η επιλογή του κατάλληλου σχεδιασμού μιας κλινικής μελέτης είναι σημαντική για την διαδικασία ανάπτυξης φαρμακευτικών προϊόντων. Στην πράξη, όταν ένα νέο προϊόν (φαρμακευτικό/διαγνωστικό) φθάνει στο στάδιο της κλινικής ανάπτυξης, οι φαρμακολογικές/φαρμακοκινητικές του ιδιότητες, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του έχουν μελετηθεί μέσω *in vitro* και *in vivo* δοκιμών. Κατά συνέπεια, στο πρώιμο στάδιο ανάπτυξης του φαρμάκου, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του στους ανθρώπους δεν είναι γνωστές. Ακόμα, όπως αναφέρθηκε στο πρώτο κεφάλαιο, κάθε φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να αξιολογείται μέσω κλινικών μελετών βάση του ηθικού και κανονιστικού πλαισίου. Επίσης, σκοπός της φάσης I (και της φάσης II σε πρώιμο στάδιο) μιας κλινικής μελέτης δεν μόνο να χαρακτηρίσει το προφίλ ασφαλείας αλλά και να προσδιορίσει, το θεραπευτικό εύρος του υπό μελέτη φαρμάκου, δηλαδή να αποκτηθούν πληροφορίες σχετικά με την έγκαιρη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του υπό μελέτη προϊόντος. Οι πληροφορίες που λαμβάνονται, στην φάση I, είναι εξαιρετικά χρήσιμες για τον προγραμματισμό των επόμενων φάσεων (φάση II, III). Για να ληφθεί όσο το δυνατόν περισσότερη πληροφορία απαιτείται η χρήση ενός αποτελεσματικού σχεδιασμού κλινικής μελέτης.

2.2 Παράλληλος Σχεδιασμός.

Ο παράλληλος σχεδιασμός μιας κλινικής μελέτης είναι ένας πλήρης τυχαιοποιημένος σχεδιασμός στον οποίο κάθε ασθενής λαμβάνει μία και μόνο μία

θεραπεία με τυχαίο τρόπο. Υπάρχουν δύο τύποι παράλληλων σχεδιασμών συγκριτικών κλινικών μελετών, ο παράλληλος σχεδιασμός σύγκρισης ομάδων (ή παράλληλες ομάδες) και ο παράλληλος σχεδιασμός ανά ζεύγη.

Συγκεκριμένα, ο παράλληλος σχεδιασμός δύο ομάδων συγκρίνει μία ομάδα ελέγχου έναντι μίας ομάδας θεραπείας. Στον παράλληλο σχεδιασμό ομάδων, ο αριθμός των ασθενών συνήθως είναι ίδιος σε κάθε ομάδα θεραπείας. Σύμφωνα με τις “Στατιστικές αρχές για τις κλινικές δοκιμές” ο σχεδιασμός παράλληλων ομάδων προτείνεται για επιβεβαιωτικές κλινικές μελέτες (ICH, 1998). Τα πλεονεκτήματα του παράλληλου σχεδιασμού ομάδων είναι, α) η εύκολη χρήση και εφαρμογή του, β) είναι αποδεκτός/επαρκής, γ) εφαρμόζεται σε οξείες καταστάσεις (π.χ. μόλυνση ή έμφραγμα του μυοκαρδίου), δ) η ανάλυση είναι λιγότερο περίπλοκη και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων είναι απλή.

Ακόμα, λόγω του ηθικού κανονιστικού πλαισίου των κλινικών μελετών στον παράλληλο σχεδιασμό ομάδων επιτρέπεται οι ασθενείς να κατανεμηθούν με άνισο τρόπο στις ομάδες θεραπείας ώστε να επιτρέπεται σε περισσότερους ασθενείς να λαμβάνουν τη θεραπεία έναντι ενός εικονικού φαρμάκου (για παράδειγμα, σε αναλογία 2 προς 1 ή 3 προς 1). Να σημειωθεί ότι, ο παράλληλος σχεδιασμός ομάδας είναι ο επικρατέστερος σχεδιασμός φάσεων II και III κλινικών μελετών. Ο παράλληλος σχεδιασμός ομάδων ωστόσο, απαιτεί περισσότερους ασθενείς από άλλους συγκριτικούς σχεδιασμούς.

Ο *παράλληλος σχεδιασμός ανά ζεύγη* είναι ένας πλήρως τυχαιοποιημένος σχεδιασμός με μέγεθος στοιβάδας $n = 2$, το οποίο αντιστοιχεί σε κάθε ασθενή με έναν αντίστοιχο, με παρόμοια προγνωστικά χαρακτηριστικά ως προς την υπό εξέταση ασθένεια.

Στο κάθε ζεύγος, ο ένας ασθενής λαμβάνει την υπό μελέτη θεραπεία και ο άλλος λαμβάνει εικονικό φάρμακο. Σε σύγκριση με την παράλληλο σχεδιασμό ανά ομάδα, ο παράλληλος σχεδιασμός ανά ζεύγος μπορεί να μειώσει τη μεταβλητότητα της σύγκρισης της θεραπείας. Επιπρόσθετα, ο παράλληλος σχεδιασμός ανά ομάδα απαιτεί μικρότερο πληθυσμό ασθενών, ως εκ τούτου, θεωρείται καταλληλότερος για

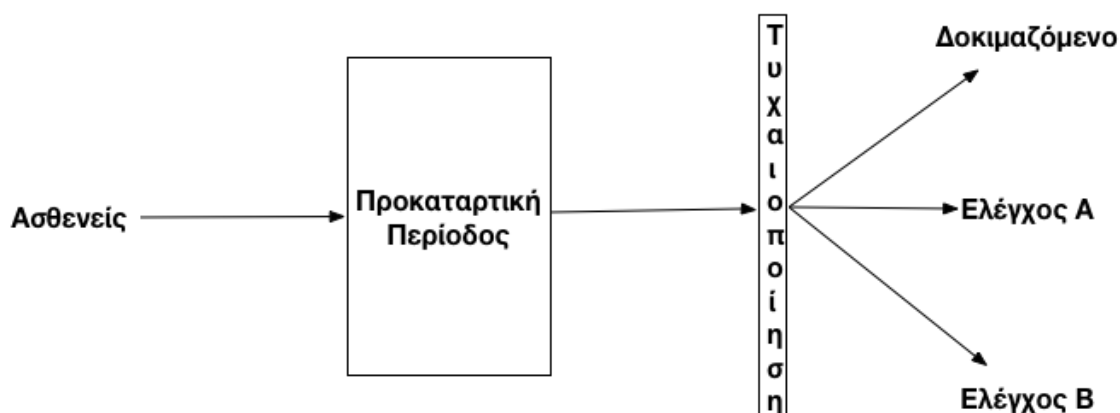
προοδευτικές ασθένειες, για παράδειγμα καρκίνος. Οι παράλληλοι σχεδιασμοί ανά ζεύγος έχουν τα εξής μειονεκτήματα, α) τα προγνωστικά χαρακτηριστικά δεν προσδιορίζονται εύκολα, β) η πρόσληψη ασθενών είναι συνήθως αργή.

Ακόμα, ο παράλληλος σχεδιασμός ανά ζεύγος είναι μία τετριμμένη περίπτωση διαστρωμάτωσης, η οποία επιτυγχάνει ισορροπία σε συντεταγμένες ή προγνωστικούς παράγοντες όταν ο αριθμός των συμμεταβλητών είναι μεγάλος και κατά συνέπεια ο συνδυασμός των ζευγών είναι δύσκολος να εφαρμοστεί. Ως εκ τούτου, ο παράλληλος σχεδιασμός ανά ζεύγη δεν έχει πρακτικό ενδιαφέρον σε μια τέτοια περίπτωση. Στην πράξη, η μεροληψία επιλογής στους παράλληλους σχεδιασμούς ανά ζεύγη περιορίζει την εφαρμογή τους στις κλινικές μελέτες.

Στις κλινικές μελέτες, για ένα δεδομένο κλινικό καταληκτικό σημείο, υπάρχουν δύο είδη μεταβλητότητας που σχετίζονται με την απόκριση των αποτελεσμάτων της υπό μελέτης θεραπείας, την μεταβλητότητα του κάθε ασθενούς (intrapatient) και την μεταβλητότητα ανάμεσα στους ασθενείς (interpatient). Στην πράξη, όσο μικρότερες είναι οι μεταβλητές αυτές, τόσο πιο ακριβή και αξιόπιστα θα είναι τα κλινικά αποτελέσματα. Για τους παράλληλους σχεδιασμούς ανά ομάδα, οι δύο αυτές μεταβλητές δεν μπορούν να εντοπισθούν διότι κάθε ασθενής λαμβάνει την ίδια θεραπεία κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης. Με άλλα λόγια, η παρατηρούμενη μεταβλητότητα λόγω της φύσης του παράλληλου σχεδιασμού ανά ομάδα για οποιοσδήποτε σύγκριση ανάμεσα στις ομάδες περιέχει τόσο μεταβλητότητα βάση του κάθε ασθενούς όσο και μεταβλητότητα ανάμεσα στους ασθενείς η οποία είναι μη διαχωρίσιμη. Ως αποτέλεσμα, ο παράλληλος σχεδιασμός δεν παρέχει ανεξάρτητες εκτιμήσεις για τις μεταβλητές, την διακύμανση του κάθε ασθενή και τη διακύμανση μεταξύ ασθενών.

Στην πράξη, ένας παράλληλος σχεδιασμός ομάδας είναι ένας κατάλληλος σχεδιασμός για συγκριτικές κλινικές μελέτες εάν η μεταβλητότητα μεταξύ των ασθενών είναι σχετικά μικρή σε σύγκριση με τη μεταβλητότητα του κάθε ασθενή, αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι συχνά αξιολογείται μία έγκυρη και αποτελεσματική σύγκριση μεταξύ των ομάδων σχέση με τη μεταβλητότητα του κάθε ασθενή.

διάγραμμα 2.1 Παράλληλος σχεδιασμός ανά ομάδα



2.3 Σχεδιασμός διασταύρωσης κλινικών μελετών.

Ο σχεδιασμός διασταύρωσης είναι ένας τροποποιημένος τυχαίος σχεδιασμός ανά στοιβάδα στον οποίο κάθε στοιβάδα λαμβάνει περισσότερες από μία θεραπευτικές αγωγές σε διαφορετικές περιόδους δοσολογίας. Μία στοιβάδα μπορεί να αποτελείται από έναν ασθενή ή μια ομάδα ασθενών. Οι ασθενείς σε κάθε στοιβάδα λαμβάνουν διαφορετικές ακολουθίες θεραπειών. Ο σχεδιασμός διασταύρωσης, ονομάζεται πλήρης σχεδιασμός διασταύρωσης αν κάθε ακολουθία περιέχει όλες τις υπό έρευνα θεραπείες. Σε ένα σχεδιασμό διασταύρωσης δεν είναι απαραίτητο ο αριθμός των θεραπειών στην κάθε ακολουθία να είναι μεγαλύτερος ή ίσος με τον αριθμό των θεραπειών που πρόκειται να συγκριθούν. Ένας κλινικός σχεδιασμός αναφέρεται ως ένας σχεδιασμός διασταύρωσης $p \times q$ εάν υπάρχουν p ακολουθίες θεραπειών που χορηγούνται σε q διαφορετικές περιόδους. Ο κλινικός σχεδιασμός διασταύρωσης έχει τα εξής πλεονεκτήματα, α) επιτρέπει μια σύγκριση μεταξύ ασθενών στις διαφορετικές θεραπείες, δεδομένου ότι ο κάθε ασθενής χρησιμεύει ως έλεγχος του/της εαυτού της/του, β) αφαιρεί τη μεταξύ των ασθενών μεταβλητότητα (interpatient) από την σύγκριση μεταξύ των θεραπειών, γ) με βάση την σωστή τυχαίωση των ασθενών ανά θεραπεία, παρέχει τις καλύτερες αμερόληπτες εκτιμήσεις για τις διαφορές μεταξύ των υπό έρευνα θεραπειών.

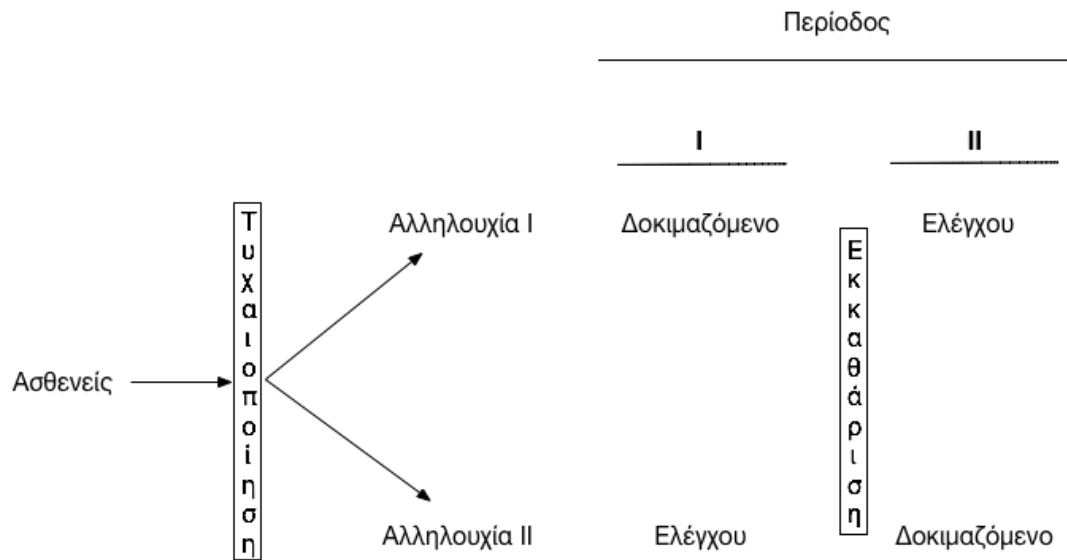
Αξίζει να σημειωθεί, ότι η χρήση των σχεδιασμών διασταύρωσης αναφέρεται εκτενώς στην βιβλιογραφία των κλινικών μελετών, όπως (Brown, 1980; Huitson et al., 1982) (Jones & Kenward, 2003), (Chow & Liu, 2000). Ακόμα, σε ένα σχεδιασμό διασταύρωσης οι έννοιες εκκαθάρισης και της παρατεταμένης επίδρασης είναι σημαντικές για την ανάλυση και την συλλογή των κλινικών δεδομένων. Η περίοδος εκκαθάρισης ορίζεται ως “η περίοδος μεταξύ δύο περιόδων θεραπείας για τις οποίες η επίδραση μιας θεραπείας που χορηγείται δεν μεταφέρεται στην επόμενη”. Κατά συνέπεια, σε ένα σχεδιασμό διασταύρωσης η περίοδος εκκαθάρισης πρέπει να είναι αρκετά μεγάλη ώστε το αποτέλεσμα της θεραπείας να μην μεταφερθεί από τη μία περίοδο θεραπείας στην επόμενη. Ακόμα, η περίοδος εκκαθάρισης εξαρτάται από τη φύση του φαρμάκου. Μια κατάλληλη περίοδος εκκαθάρισης πρέπει να είναι αρκετά μεγάλη ώστε να μην επιφέρει τυχόν αλλαγές που επηρεάζουν την κλινική απόκριση.

Αν, ένα φάρμακο έχει μεγάλο χρόνο ημι ζωής ή εάν η περίοδος εκκαθάρισης μεταξύ των περιόδων θεραπείας είναι πολύ μικρή, η επίδραση του φαρμάκου μπορεί να παραμείνει και μετά το τέλος της περιόδου λήψης της θεραπείας. Σε αυτή την περίπτωση είναι απαραίτητο να γίνει διακριτή η διαφορά μεταξύ του αποτελέσματος ενός φαρμάκου και των επιδράσεων μεταφοράς. Η άμεση επίδραση ενός φάρμακου είναι το αποτέλεσμα που ένα φαρμακευτικό προϊόν έχει κατά τη διάρκεια της περιόδου κατά την οποία χορηγείται το φάρμακο, ενώ το αποτέλεσμα μεταφοράς επίδρασης ενός φαρμάκου είναι το αποτέλεσμα του φαρμακευτικού προϊόντος μετά το τέλος της περιόδου χορήγησης.

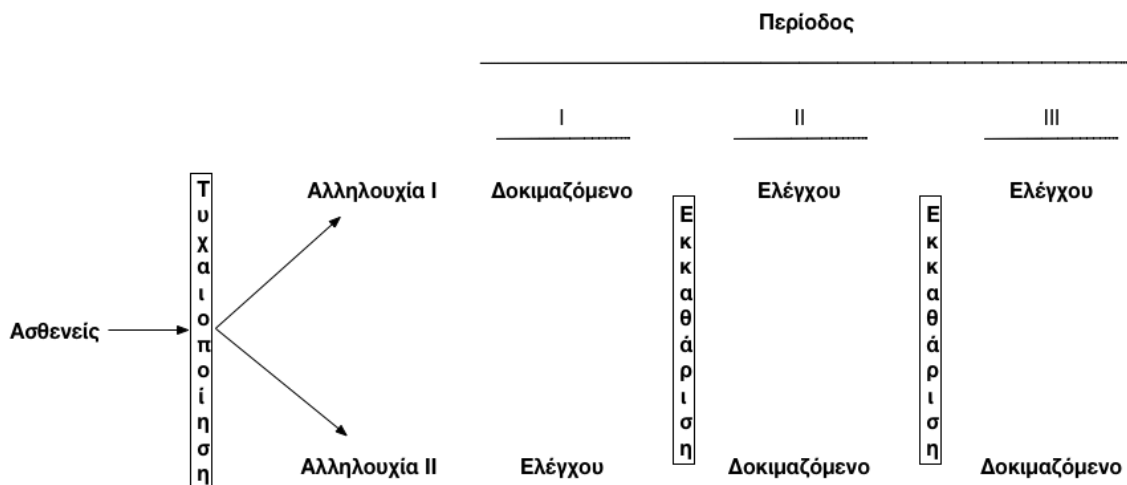
Τέλος, οι σχεδιασμοί διασταύρωσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε κλινικές μελέτες στις ακόλουθες περιπτώσεις όπου, α) λαμβάνονται αντικειμενικές μετρήσεις και τα δεδομένα ερμηνεύουν τόσο την αποτελεσματικότητα όσο και για την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος, b) εάν είναι υπό μελέτη χρόνια ασθένεια, c) εάν εξετάζονται προφυλακτικά φάρμακα, με σχετικά βραχύ χρόνο ημισείας ζωής, d) στην περίπτωση που εξετάζονται σχετικά σύντομες περίοδοι θεραπείας, e) εάν οι περίοδοι ζωής του φαρμάκου και εκκαθάρισης είναι εφικτές, f) ένας επαρκής αριθμός ασθενών για την ανίχνευση του αποτελέσματος μεταφοράς με επαρκή ισχύ που αντιπροσωπεύει τις αναμενόμενες αποχωρήσεις είναι εφικτός ή επιπλέον πληροφορίες της μελέτης είναι διαθέσιμες για να αποφανθούν για το αποτέλεσμα

μεταφοράς επίδρασης. Επίσης, ο Dubey (Dubey, 1991) υπογραμμίζει ότι πρέπει να πραγματοποιούνται κατάλληλες αναλύσεις ώστε να αντικατοπτρίζουν το σχεδιασμό της μελέτης όταν χρησιμοποιούνται σχεδιασμοί διασταύρωσης σε κλινικές μελέτες.

Διάγραμμα 2.2 Τυπικός σχεδιασμός διασταύρωσης δύο αλληλουχιών διάρκειας δύο περιόδων.



Διάγραμμα 2.3 Διπλός σχεδιασμός διασταύρωσης δύο αλληλουχιών διάρκειας τριών περιόδων.



2.4 Σχεδιασμοί Williams.

Οι σχεδιασμοί Williams είναι μια ειδική περίπτωση των σχεδιασμών διασταύρωσης και των σχεδιασμών λατινικών* τετραγώνων. Ένα Λατινικό τετράγωνο, είναι ένας τετραγωνικός πίνακας όπου κάθε θεραπεία αντιπροσωπεύεται μία φορά, και μόνο μία φορά, σε κάθε στήλη και σε κάθε γραμμή και παράγει έναν ομοιόμορφο σχεδιασμό διασταύρωσης. Η ομοιομορφία ενός σχεδιασμού, αντιπροσωπεύεται τόσο εντός των περιόδων όσο και εντός των αλληλουχιών. Για την ανάπτυξη της υψηλότερης δυνατής αποτελεσματικότητας, ο σχεδιασμός πρέπει να είναι ισορροπημένος, δηλαδή κάθε μία από τις θεραπείες να εμφανίζεται τον ίδιο αριθμό φορές σε κάθε περίοδο και ο αριθμός των ατόμων που λαμβάνουν τη θεραπεία i σε μια περίοδο και τη θεραπεία j στην επόμενη περίοδο να είναι ο ίδιος για κάθε $i \neq j$ (Jones & Kenward, 2003). Για παράδειγμα στον πίνακα 2.1, κάθε θεραπεία διαδέχεται οποιαδήποτε άλλη τον ίδιο αριθμό φορές. Ένας τέτοιος σχεδιασμός διασταύρωσης Williams (Williams, 1949), λέγεται ότι είναι ισορροπημένος σε σχέση με τη μεταφορά επίδρασης πρώτης τάξης. Επιπλέον, οι σχεδιασμοί Williams απαιτούν λιγότερα άτομα από αυτούς που βασίζονται σε πλήρη σύνολα ορθογώνιων λατινικών τετραγώνων.

Τέλος, εάν ο αριθμός των θεραπειών που πρόκειται να δοκιμαστούν είναι άρτιος, ο σχεδιασμός απαιτεί μόνο ένα λατινικό τετράγωνο, μονός Williams, ενώ για κάθε άλλη περίπτωση αποτελείται από δύο Λατινικά τετράγωνα (εκτός από μερικές ειδικές περιπτώσεις), ζεύγος Williams (Bate & Jones, 2006)

Πίνακας 2.1 Σχεδιασμός Williams με αριθμό θεραπειών $t = 4$, και αριθμό περιόδων $\pi = 4$.

Αριθμός Ανθρώπων	Αριθμός Αλληλουχίας	Περιεχόμενο Αλληλουχίας	Περίοδος			
			1	2	3	4
1	1	A-B-C-D	A	B	C	D
2	2	B-C-A-C	B	C	A	C
3	3	C-A-D-B	C	A	D	B
4	4	D-C-B-A	D	C	B	A

* Στην συνδυαστική και στον πειραματικό σχεδιασμό, ένα λατινικό τετράγωνο είναι ένας πίνακας $n \times n$ που περιέχει n διαφορετικά σύμβολα, με κάθε ένα να εμφανίζεται ακριβώς μία φορά σε κάθε σειρά και ακριβώς μία φορά σε κάθε στήλη.

Πρακτική κατασκευή ενός σχεδιασμού Williams.

Ένας σχεδιασμός Williams μπορεί να κατασκευαστεί με την αναδιάταξη ενός "τυπικού" σχεδιασμού λατινικού τετραγώνου, όπου η πρώτη γραμμή και η πρώτη στήλη αποτελούνται από γράμματα γραμμένα με αλφαβητική σειρά. Συγκεκριμένα, ο αλγόριθμος για την κατασκευή ενός σχεδιασμού Williams (Sheehe & Bross, 1961) αποτελείται από τα εξής βήματα (Jones και Kenward 2003):

- a). Αριθμός των θεραπειών από 1 έως t , t =αριθμός θεραπειών για σύγκριση.
- b). Ξεκινήστε με ένα κυκλικό $t \times t$ λατινικό τετράγωνο. Σε ένα κυκλικό λατινικό τετράγωνο οι θεραπείες στην $i - th$ γραμμή είναι $\{i, i + 1, \dots, t, 1, 2, \dots, i - 1\}$.
- c). Συνδυάστε την κάθε γραμμή του κυκλικού λατινικού τετραγώνου με την αντίστροφη εικόνα του (αντίστροφη σειρά), για παράδειγμα, για $t = 4$, η πρώτη γραμμή του κυκλικού Λατινικού τετραγώνου είναι 1, 2, 3, 4 τότε η αντίστροφη εικόνα του είναι 4, 3, 2, 1. Συνδυάστε τις δύο σειρές, 1, 4, 2, 3, 3, 2, 4, 1.
- d). Διαχωρίστε το αποτέλεσμα του $t \times 2t$ πίνακα σε δύο $t \times t$ συστοιχίες. Οι στήλες της κάθε $t \times t$ συστοιχίας αντιστοιχούν στις περιόδους, οι σειρές αντιστοιχούν στις ακολουθίες θεραπειών και οι αριθμοί μέσα στο τετράγωνο αντιστοιχούν στις θεραπείες.
- e). Εάν ο αριθμός των θεραπειών είναι άρτιος, επιλέγεται οποιαδήποτε από τις δύο $t \times t$ συστοιχίες, ενώ εάν ο αριθμός των θεραπειών είναι περιττός, και οι δύο συστοιχίες χρησιμοποιούνται.

Ατελής Ισορροπημένος σχεδιασμός ανά στοιβάδα.

Στην περίπτωση που αντιμετωπίζουμε μεγάλο αριθμό θεραπειών που πρέπει να συγκριθούν, ένας πλήρης σχεδιασμός διασταύρωσης είναι μη εφικτός. Εναλλακτικά, προτείνεται η χρήση ενός τυχαίου σχεδιασμού στον οποίο δεν είναι όλες οι θεραπείες παρόν σε κάθε στοιβάδα, καλείται τυχαίος ατελής σχεδιασμός ανά στοιβάδα. Ακόμα, μια αλληλουχία/στοιβάδα ονομάζεται ελλιπής εάν ο αριθμός των θεραπειών της

στοιβάδας είναι μικρότερος από τον αριθμό των θεραπειών που πρέπει να συγκριθούν. Όταν μία ατελής στοιβάδα χρησιμοποιείται, συνιστάται η τυχαία εκχώρηση των θεραπειών σε κάθε στοιβάδα με ισορροπημένο τρόπο ώστε ο σχεδιασμός να έχει κάποιες βέλτιστες ιδιότητες, ο σχεδιασμός αυτός αναφέρεται ως ατελής ισορροπημένος σχεδιασμός ανά στοιβάδα. Ακόμα, ένας ισορροπημένος ελλειπής σχεδιασμός ανά στοιβάδα είναι ένας ατελής σχεδιασμός ανά στοιβάδα στον οποίο οποιεσδήποτε δύο θεραπείες εμφανίζονται μαζί ίδιο αριθμό φορές. Στην πράξη, είναι επιθυμητό ο αριθμός των περιόδων να είναι μικρότερος από τον αριθμό των θεραπειών που πρέπει να συγκριθούν. Να σημειωθεί ότι, ένας σχεδιασμός Williams μπορεί να χρησιμοποιηθεί, παρόλα αυτά ο χρόνος που απαιτεί ο σχεδιασμός για να ολοκληρωθεί δεν επιτρέπει την πρακτική εφαρμογή του.

Τέλος, σημειώνεται ότι ένας ισορροπημένος ελλειπής σχεδιασμός ανά στοιβάδα έχει κάποιες καλές ιδιότητες, για παράδειγμα οι αμερόληπτες εκτιμήσεις των αποτελεσμάτων της θεραπείας είναι διαθέσιμες και η διαφορά ανά ζεύγος μπορεί να εκτιμηθεί στον ίδιο βαθμό ακριβείας.

2.5 Σχεδιασμός Εμπλουτισμού κλινικών μελετών.

Ορισμένοι θεραπευτικοί παράγοντες είναι πιθανόν να είναι αποτελεσματικοί σε συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών στον οποίο παρατηρείται μια υποκείμενη διαταραχή και που μπορεί να ανταποκρίνονται στον χειρισμό των επιπέδων του δοσολογικού σχήματος ενός ή αρκετών διαφορετικών θεραπευτικών παραγόντων. Στην πράξη, αντί για μία μη επιλεγμένη ομάδα ασθενών, είναι προτιμότερο να εντοπιστούν οι ασθενείς στους οποίους ο παράγοντας δοκιμής είναι πιθανόν να είναι επωφελής στην πρώιμη φάση της μελέτης. Η φάση αυτή του χειρισμού των επιπέδων του δοσολογικού σχήματος του ίδιου θεραπευτικού παράγοντα ή η δοκιμή διαφόρων παραγόντων για την αναγνώριση ασθενών με αποτελεσματικότητα στο φάρμακο, ονομάζεται φάση εμπλουτισμού. Στη συνέχεια, οι ασθενείς που αναγνωρίστηκαν στην φάση εμπλουτισμού με αποτελεσματικότητα στο φαρμακευτικό προϊόν, τυχαιοποιούνται για να λάβουν είτε την αποτελεσματική δόση

του παράγοντα δοκιμής είτε την αντίστοιχη δοσολογία εικονικού φαρμάκου. Ένας σχεδιασμός εμπλουτισμού αποτελείται συνήθως από δύο, τουλάχιστον, φάσεις.

Η πρώτη φάση είναι η φάση εμπλουτισμού στην οποία διεξάγεται ανοικτή μελέτη με σχεδιασμό τιτλοδότησης για την χρήση μερικών πρωτογενών φαρμακολογικών επιδράσεων για να εντοπισμό ασθενών με κλινική ανταπόκριση. Η δεύτερη φάση είναι συνήθως τυχαίοποιημένη και διπλή-τυφλή, πιθανώς με ταυτόχρονη χορήγηση του εικονικού φαρμάκου και του ελέγχου για την σωστή και αυστηρή διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των υπό μελέτη θεραπευτικών παραγοντών.

2.6 Κλινικές υποθέσεις.

Στις κλινικές δοκιμές, ως υπόθεση καλείται μια δήλωση που γίνεται όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια ή άλλα φαρμακοοικονομικά αποτελέσματα, για παράδειγμα ποιότητα ζωής, ενός υπό μελέτη φαρμακευτικού προϊόντος. Μια τέτοια υπόθεση, αντικατοπτρίζει συνήθως μία υπό έρευνα επιστημονική ερώτηση, όπως την κλινική ανωτερότητα ή/και μη κατωτερότητα ένος φαρμακευτικού προϊόντος έναντι κάποιου ελέγχου, όπως σάνταρ ή εικονική θεραπεία. Επίσης, στόχος των κλινικών μελετών είναι η μετάφραση του επιστημονικού ερωτήματος σε συγκεκριμένους κλινικούς στόχους, καταληκτικά σημεία της μελέτης. Δοθέντος, της επιλογής και του ορισμού του(ων) κλινικού(ων) στόχου(ων), ένα τυχαίο δείγμα μπορεί να εξαχθεί μέσω του κατάλληλου σχεδιασμού κλινικής μελέτης. Κατά συνέπεια, ένας τυπικός έλεγχος υποθέσεως κλινικού στόχου αποτυπώνεται:

H_0 : Δεν παρατηρείται διαφορά
έναντι

H_a : Παρατηρείται διαφορά

Αξίζει να σημειωθεί ότι, οι δύο κύριες κατηγορίες ελέγχων κλινικών υποθέσεων είναι,

α. ο μονόπλευρος έλεγχος και β. ο αμφίπλευρος έλεγχος, δεν υπάρχει συγκεκριμένος οδηγός σχετικά με τον καταλληλότερο έλεγχο υποθέσεων, αρκετή συζήτηση μπορεί να βρεθεί στην βιβλιογραφία σχετικά με την χρήση των μονόπλευρων έναντι των αμφίπλευρων ελέγχων κλινικών υποθέσεων.

Ακόμα, είναι σημαντική η διάκριση μεταξύ κλινικής σημαντικότητας και της σημαντικότητας σε επίπεδο α του ελέγχου υποθέσεως μιας κλινικής έρευνας. Η κλινική σημαντικότητα παρουσιάζεται εάν η προκαθορισμένη διαφορά για την H_a έχει κλινική σημασία, ενώ ένας κλινικός έλεγχος παρουσιάζει σημαντικότητα μεταξύ των θεραπειών, εάν η H_0 απορριφθεί σε επίπεδο α . Για την επιτυχημένη έκβαση μίας κλινικής μελέτης θα πρέπει η σημαντικότητα του ελέγχου να ισοδυναμεί σε κλινική διάφορα, δ .

Το μέγεθος μιας κλινικά σημαντικής διαφοράς, δ , ποικίλλει. Στην πράξη, δεν υπάρχει ακριβής ορισμός για την κλινική σημαντική διαφορά. Η κλινική σημαντικότητα, δ , εξαρτάται από την ασθένεια, την ένδειξη, θεραπευτική περιοχή, την κατηγορία του φαρμάκου και κύρια καταλικτικά σημεία της μελέτης για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Οι Chow και Liu (Chow & Liu, 2000) αναφέρουν τα εξής παραδείγματα, για αντικαταθλιπτικούς παράγοντες (π.χ. Serzone), μια αλλαγή από τη γραμμή βάσης της τάξεως του $\delta = 8$ στην βαθμίδα Hamilton (Ham-D) ή 50% μείωση από τη βασική γραμμή στην βαθμίδα Hamilton (Ham-D), κλίμακα κατάθλιψης, με βαθμολογία βάσης πάνω από 20 μπορεί να θεωρηθεί ότι παρουσιάζει κλινική σημαντικότητα. Ενώ, στην περίπτωση έρευνας σε αντιμικροβιακούς παράγοντες (π.χ., Cefil), η μείωση κατά 15% στη βακτηριολογική εκρίζωση θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι παρουσιάζει κλινικά σημαντική βελτίωση. Ομοίως, ως κλινικά σημαντική θα μπορούσε επίσης να χαρακτηριστεί για παράγοντες αναστολής τύπου ACE (Angiotensin Converting Enzyme) στη θεραπεία υπερτασικών ασθενών μια μείωση της τάξεως των 10 mm Hg στην καθιστή διαστολική αρτηριακή πίεση.

Τα παραδείγματα κλινικής σημαντικότητας για αντικαταθλιπτικούς ή αντιυπερτασικούς παράγοντες παρουσιάζουν την λεγόμενη μεμονωμένη κλινική σημασία, και βρίσκουν εφαρμογή στην αξιολόγηση της θεραπείας για μεμονωμένους ασθενείς στη συνήθη κλινική πρακτική. Έτσι, δεν μπορούν να εφαρμοστούν για την

μέτρηση της κλινικής σημαντικότητας σε συγκριτικές κλινικές μελέτες, μίας θεραπείας έναντι μίας εικονικής ή στάνταρ θεραπείας, διότι η ατομική κλινική σημαντικότητα αντανακλά μόνο την κλινική αλλαγή μετά τη θεραπεία.

Υπάρχουν τέσσερα διαφορετικές εκβάσεις για σημαντικότητας σε μία κλινική μελέτη, α) παρατηρείται σημαντικότητα της κλινικής υπόθεσης και του ελέγχου H , β) παρατηρείται σημαντικότητα του ελέγχου H , ωστόσο δεν παρατηρείται σημαντικότητα της κλινικής υπόθεσης, γ) παρατηρείται σημαντικότητα της κλινικής υπόθεσης, όμως δεν παρατηρείται σημαντικότητα του ελέγχου H και δ) δεν παρατηρείται σημαντικότητα του ελέγχου H και της κλινικής υπόθεσης. Αξίζει να σημειωθεί ότι, οι περιπτώσεις *b,c* παρουσιάζονται σε αρκετές συγκριτικές μελέτες και μπορεί να οφείλονται σε *α*. ασυνήθιστα μικρή (ή μεγάλη) μεταβλητότητα ή *β*. σε σχετικά μεγάλο (ή μικρό) μέγεθος δείγματος.

Συνοπτικά οι έλεγχοι κλινικών υποθέσεων, για διαφορά ε , $\varepsilon = \mu_\theta - \mu_\varepsilon$, μεταξύ των μ_ε , μ_θ , όπου μ_ε η μέση παρατηρηθήσα απόκριση του ψευδοφαρμάκου ή στάνταρ θεραπείας και μ_θ η μέση παρατηρηθήσα απόκριση της δοκιμαζόμενης θεραπείας, χωρίζονται σε *ισότητας*, *ανωτερότητας/μη κατωτερότητας*, *ισοδυναμίας*.

Έλεγχος:

Ισότητα $H_0: \varepsilon = 0$ έναντι $H_a: \varepsilon \neq 0$.

Ανωτερότητα/μη κατωτερότητα $H_0: \varepsilon \leq \delta$ έναντι $H_a: \varepsilon > \delta$.

Για $\delta > 0$ έχουμε έλεγχο για την ανωτερότητα.

Για $\delta < 0$ έχουμε έλεγχο για την κατωτερότητα.

Ισοδυναμία $H_0: |\varepsilon| \geq \delta$ έναντι $H_a: |\varepsilon| < \delta$.

Για τον έλεγχο και την αξιολόγηση της βιοϊσοδυναμίας μεταξύ ενός γενόσημου φαρμακευτικού προϊόντος και ενός πρωτότυπου φαρμακευτικού προϊόντος (ή με ένα φάρμακο αναφοράς), το όριο βιοϊσοδυναμίας δ συνήθως επιλέγεται να είναι το 20% της βιοδιαθεσιμότητας του προϊόντος αναφοράς. Έπεται, πως το ε κυμαίνεται στο διάστημα $\varepsilon \pm 20\%$, του λόγου των μέσων παρατηρηθέντων αποκρίσεων $\mu_\varepsilon/\mu_\theta$. Ακόμα, στη περίπτωση που αναλύονται στοιχεία μετασχηματισμένα στην λογαριθμική κλίμακα τα όρια ισούται, κάτω όριο $l = 80\%$ και άνω όριο $u = 125\%$.

Επιπλέον, σύμφωνα με τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων της Αμερικής, FDA, δεν επιτρέπεται στους χορηγούς κλινικών μελετών να συμπεράνουν, βάση των αποτελεσμάτων κλινικών μελετών που έχουν σχεδιαστεί για την ανίχνευση κλινικής σημαντικότητας μίας θεραπείας, ισοδυναμία/μη κατωτερότητα. Για να συμπεριληφθεί σε μια κλινική μελέτη ο έλεγχος ισοδυναμίας/μη κατωτερότητας μεταξύ δύο φαρμακευτικών προϊόντων, πρέπει να εφαρμόζεται ένας έλεγχος υπόθεσης διαστήματος προκαθορισμένου ορίου κλινικής σημαντικότητας, με την κλινική μη κατωτερότητα να συμπεραίνεται εάν το ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης, σε έναν μονόπλευρο έλεγχο, είναι μικρότερο από το προκαθορισμένο όριο δ . Κατά συνέπεια, ο προσδιορισμός του μεγέθους δείγματος N , για κλινικές μελέτες ισοδυναμίας/μη κατωτερότητας προσδιορίζεται από την κλινική διαφορά δ , η οποία μπορεί να κριθεί ως κλινικά αποδεκτή.

Τέλος, οι κλινικές μελέτες ισοδυναμίας/μη κατωτερότητας χωρίς την ένταξη ομάδας εικονικού φαρμάκου χαρακτηρίζονται ως “ανοιχτού τύπου” μελέτες διότι βασίζονται στην επικύρωση υποτιθέμενων επιδράσεων ευαισθησίας φαρμάκου. Επιπλέον, η επιλογή των ορίων ισοδυναμίας μιας κλινικής μελέτης είναι ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα ανάμεσα στη φαρμακοβιομηχανία και στους ρυθμιστικούς οργανισμούς.

2. Αποτελέσματα*

2.1 Απόδοση μεθόδων σχεδιασμών κλινικών μελετών στους διάφορους κλινικούς ελέγχους.

Για την απόδοση των μεθόδων υπολογισμού ελάχιστου μεγέθους δείγματος, εξετάζονται σχεδιασμοί συγκριτικών κλινικών μελετών i ομάδων έναντι ομάδας ελέγχου. Συγκεκριμένα, εξετάζονται οι περιπτώσεις μονόπλευρου και αμφίπλευρου ελέγχου για την εύρεση κλινικής επίδρασης $\delta \in (0,1.5)$, συγκριτικής κλινικής μελέτης $i = \{1,2\}$ ομάδων θεραπείας, με πιθανότητες σφάλματος εύρεσης κλινικής επίδρασης $\alpha = \{5\%, 2.5\%\}$ και $\beta = \{20\%, 10\%\}$ αντίστοιχα. Ακόμα, υποθέτουμε ότι οι παρατηρούμενες αποκρίσεις είναι κανονικά κατανομημένες $N(\mu_i, \sigma^2)$, με διασπορά σ^2 . Επιπλέον, εξετάζονται οι περιπτώσεις λόγου κατανομής μεγέθους δείγματος μεταξύ της ομάδας θεραπείας και της ελέγχου, $K = \{1,2\}$.

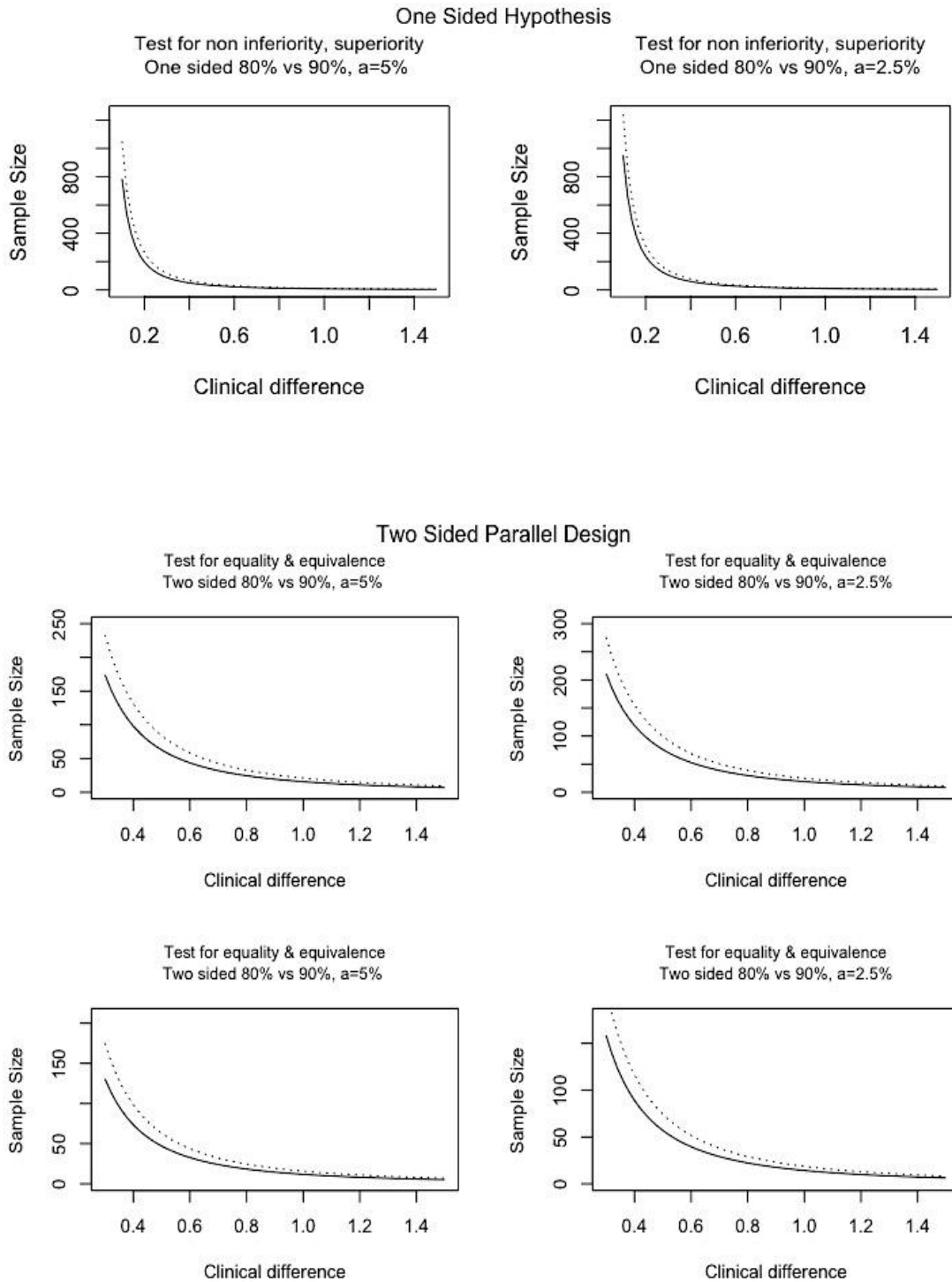
Σκοπός των αποτελεσμάτων, είναι η διερεύνηση των μεθόδων υπολογισμού απαιτούμενου μεγέθους δείγματος, για τον έλεγχο εύρεσης κλινικής επίδρασης ισοδυναμίας, μη κατωτερότητας/υπεροχής. Συγκεκριμένα, διακρίνονται οι περιπτώσεις υπολογισμού μεγέθους δείγματος, μονόπλευρου και αμφιπλεύρου ελέγχου ισοδυναμίας, μη κατωτερότητας/υπεροχής την εύρεση κλινικής διαφοράς $\delta \in (0,1.5)$ και $\delta \in (0,1.38)$ αντίστοιχα. Στους Πίνακες 2.1-2.2 παρουσιάζεται το ελάχιστο απαιτούμενο μέγεθος δείγματος με πιθανότητες σφάλματος $\alpha = \{5\%, 2.5\%\}$ και $\beta = \{20\%, 10\%\}$ ως προς τον λόγο κατανομής $K = \{1,2\}$. Επιπλέον, μελετάται η σχέση απαιτούμενου μεγέθους δείγματος για τις διάφορες τιμές κλινικής απόκρισης, στην περίπτωση μονόπλευρου $\alpha = 5\%$ και αμφίπλευρου $\alpha = 2.5\%$, ελέγχου με πιθανότητα σφάλματος $\beta = \{20\%, 10\%\}$, διάγραμμα 2.1-2.2.

* Σε ότι αφορά τον κωδικά που σχετίζεται με τα αποτελέσματα και την δομή του πληροφοριακού συστήματος, γίνεται αναλυτική παράθεση στο παράρτημα.

Πίνακας 2.1 Απαιτούμενο μέγεθος δείγματος συγκριτικής κλινικής μελέτης για τον μονόπλευρο έλεγχο μη κατωτερότητας/υπεροχής κλινικής επίδρασης $\theta \in [0.1, 1.5]$, με πιθανότητες σφάλματος $\alpha = \{5\%, 2.5\%\}$ και $\beta = \{20\%, 10\%\}$.

θ	$\alpha = 5\%$		$\alpha = 2.5\%$		θ	$\alpha = 5\%$		$\alpha = 2.5\%$		θ	$\alpha = 5\%$		$\alpha = 2.5\%$		θ	$\alpha = 5\%$		$\alpha = 2.5\%$		θ	$\alpha = 5\%$		$\alpha = 2.5\%$	
	$1 - \beta =$					$1 - \beta =$					$1 - \beta =$					$1 - \beta =$								
	80%	90%	80%	90%		80%	90%	80%	90%		80%	90%	80%	90%		80%	90%	80%	90%		80%	90%	80%	90%
0.10	785	1051	951	1241	0.38	54	73	66	86	0.66	18	24	22	28	0.94	9	12	11	14	1.22	5	7	6	8
0.12	545	730	660	862	0.40	49	66	59	78	0.68	17	23	21	27	0.96	9	11	10	13	1.24	5	7	6	8
0.14	400	536	485	633	0.42	44	60	54	70	0.70	16	21	19	25	0.98	8	11	10	13	1.26	5	7	6	8
0.16	307	410	371	485	0.44	41	54	49	64	0.72	15	20	18	24	1.00	8	11	10	12	1.28	5	6	6	8
0.18	242	324	293	383	0.46	37	50	45	59	0.74	14	19	17	23	1.02	8	10	9	12	1.30	5	6	6	7
0.20	196	263	238	310	0.48	34	46	41	54	0.76	14	18	16	21	1.04	7	10	9	11	1.32	5	6	5	7
0.22	162	217	196	256	0.50	31	42	38	50	0.78	13	17	16	20	1.06	7	9	8	11	1.34	4	6	5	7
0.24	136	182	165	215	0.52	29	39	35	46	0.80	12	16	15	19	1.08	7	9	8	11	1.36	4	6	5	7
0.26	116	155	141	184	0.54	27	36	33	43	0.82	12	16	14	18	1.10	6	9	8	10	1.38	4	6	5	7
0.28	100	134	121	158	0.56	25	34	30	40	0.84	11	15	13	18	1.12	6	8	8	10	1.40	4	5	5	6
0.30	87	117	106	138	0.58	23	31	28	37	0.86	11	14	13	17	1.14	6	8	7	10	1.42	4	5	5	6
0.32	77	103	93	121	0.60	22	29	26	34	0.88	10	14	12	16	1.16	6	8	7	9	1.44	4	5	5	6
0.34	68	91	82	107	0.62	20	27	25	32	0.90	10	13	12	15	1.18	6	8	7	9	1.46/48	4	5	4	6
0.36	61	81	73	96	0.64	19	26	23	30	0.92	9	12	11	15	1.20	5	7	7	9	1.50	3	5	4	6

Διάγραμμα 2.1 Μεγέθος δείγματος έναντι κλινικής επίδρασης $\delta \in [0.1, 1.5]$, συγκριτικής κλινικής μελέτης για μόνοπλευρο και αμφίπλευρο, με πιθανότητες σφάλματος $\alpha = \{5\%, 2.5\%$ και $\beta = \{20\%, 10\%\}$.



Πίνακας 2.2 Απαιτούμενο μέγεθος δείγματος συγκριτικής κλινικής μελέτης για τον αμφίπλευρο έλεγχο μη κατωτερότητας/υπεροχής κλινικής επίδρασης $\theta \in [0.1, 1.5]$, με πιθανότητες σφάλματος $\alpha = \{5\%, 2.5\%\}$ και $\beta = \{20\%, 10\%\}$, λόγω κατανομής δείγματος $K = \{1, 2\}$.

θ	$K = 1$				$K = 2$			
	$\alpha = 5\%$		$\alpha = 2.5\%$		$\alpha = 5\%$		$\alpha = 2.5\%$	
	80%	90%	80%	90%	80%	90%	80%	90%
0.30	174	233	211	276	131	175	158	207
0.32	153	205	186	242	115	154	139	182
0.34	136	182	164	215	102	136	123	161
0.36	121	162	147	192	91	122	110	144
0.38	109	146	132	172	82	109	99	129
0.40	98	131	119	155	74	99	89	116
0.42	89	119	108	141	67	89	81	106
0.44	81	109	98	128	61	81	74	96
0.46	74	99	90	117	56	74	67	88
0.48	68	91	83	108	51	68	62	81
0.50	63	84	76	99	47	63	57	74
0.52	58	78	70	92	44	58	53	69
0.54	54	72	65	85	40	54	49	64
0.56	50	67	61	79	38	50	45	59
0.58	47	62	57	74	35	47	42	55
0.60	44	58	53	69	33	44	40	52
0.62	41	55	49	65	31	41	37	48
0.64	38	51	46	61	29	38	35	45
0.66	36	48	44	57	27	36	33	43
0.68	34	45	41	54	25	34	31	40
0.70	32	43	39	51	24	32	29	38
0.72	30	41	37	48	23	30	28	36
0.74	29	38	35	45	21	29	26	34
0.76	27	36	33	43	20	27	25	32
0.78	26	35	31	41	19	26	23	31
0.80	25	33	30	39	18	25	22	29
0.82	23	31	28	37	18	23	21	28
0.84	22	30	27	35	17	22	20	26
0.86	21	28	26	34	16	21	19	25
0.88	20	27	25	32	15	20	18	24
0.90	19	26	23	31	15	19	18	23
0.92	19	25	22	29	14	19	17	22
0.94	18	24	22	28	13	18	16	21
0.96	17	23	21	27	13	17	15	20
0.98	16	22	20	26	12	16	15	19
1.00	16	21	19	25	12	16	14	19
1.02	15	20	18	24	11	15	14	18
1.04	15	19	18	23	11	15	13	17
1.06	14	19	17	22	10	14	13	17
1.08	13	18	16	21	10	14	12	16
1.10	13	17	16	21	10	13	12	15
1.12	13	17	15	20	9	13	11	15
1.14	12	16	15	19	9	12	11	14
1.16	12	16	14	18	9	12	11	14
1.18	11	15	14	18	8	11	10	13
1.20	11	15	13	17	8	11	10	13
1.22	11	14	13	17	8	11	10	13
1.24	10	14	12	16	8	10	9	12
1.26	10	13	12	16	7	10	9	12
1.28	10	13	12	15	7	10	9	11
{1.30 – 134}	9	12	11	{14 – 15}	7	9	8	{11 – 10}
{1.36 – 138}	8	11	10	13	6	{8 – 9}	{8 – 7}	10

Κεφάλαιο 3^ο

Μοντελοποίηση εξεύρεσης φαρμακευτικών δόσεων

3. Μεθοδολογίες μοντέλων εξεύρεσης φαρμακευτικών δόσεων.

3.1 Εισαγωγή.

Κύριος σκοπός των μελετών φάσης I ενός νέου φαρμάκου είναι να αποτιμηθούν οι τοξικές παρενέργειες του φαρμάκου και να ευρεθεί μια συνιστώμενη δόση για περαιτέρω κλινική έρευνα, φάση II. Αυτή η συνιστώμενη δόση, είναι κατά κανόνα η μέγιστη δοκιμαζόμενη δόση που δεν υπερβαίνει ένα αποδεκτό επίπεδο τοξικότητας, και ονομάζεται *μέγιστη ανεκτή δόση (Maximum Tolerable Dose, MTD)*. Ακόμα, μια μη αποδεκτή ως προς το πρόφιλ ασφάλειας, δόση, ονομάζεται οριακή δόση τοξικότητας (*Dose-limiting Toxicity*). Έπεται ότι, η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD), είναι η υψηλότερη δυνατή ανεκτή δόση σε σχέση με κάποια προκαθορισμένη οριακή δόση τοξικότητας (DLT) (Storer 1993; Korn et al., 1994)). Με βάση τον προηγούμενο ορισμό και απουσία πληροφοριών σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την κλινική απόκριση του φαρμάκου, θεωρείται πως αυτή η δόση (MTD) αποτελεί τη βέλτιστη δόση.

Για *κυτταροτοξικά* φάρμακα, η τοξικότητα μπορεί να θεωρηθεί ως ένα υποκαθιστούμενο μέτρο της αποδοτικότητας του φαρμάκου εάν θεωρήσουμε μια γραμμική σχέση μεταξύ τους. Κατά μια έννοια, όσο μικρότερη η τοξικότητα τόσο

μικρότερη η συχνότητα εμφάνισης οριακής τοξικότητας, τόσο μεγαλύτερη η αποτελεσματικότητα της βέλτιστης δόσης.

Για μη-κυτταροτοξικές ουσίες-στόχους και θεραπείες για άλλες ασθένειες, η τοξικότητα δεν παίζει θεραπευτικό ρόλο. Σε κάθε περίπτωση η ασφάλεια παραμένει αρχικός στόχος στην φάση I ανάπτυξη ενός φαρμάκου κατά συνέπεια είναι χρήσιμο να οριστεί ένα ανώτατο όριο ασφάλειας της δοσολογίας για τις μετέπειτα κλινικές μελέτες φάσης II. Επιπλέον, με την παραδοχή (συμβιβασμό) ότι η αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου αυξάνεται με τη δοσολογία, η δόση ορίζεται στο υψηλότερο επιτρεπτό επίπεδο. Στο πλαίσιο αυτό, ορίζονται ως εξής:

Ορισμός 2.1 (Μέγιστη ανεκτή δόση MTD – συμβιβαστική προοπτική).

Σε μια μελέτη με K δοκιμαστικές δόσεις, έστω ότι p_k δηλώνει την πιθανότητα τοξικότητας που σχετίζεται με το επίπεδο δόσης k για $k = 1, \dots, K$. Η μέγιστη ανεκτή δόση MTD, σύμφωνα με τη συμβιβαστική προοπτική, δηλούμενη ως γ , ορίζεται ως το υψηλότερο επίπεδο δόσης με πιθανότητα τοξικότητας που δεν υπερβαίνει την προκαθορισμένη τιμή κατωφλίου p_0 , δηλαδή, $\gamma \equiv \max(k: p_k \leq p_0)$.

Ορισμός 2.2 (Μέγιστη ανεκτή δόση MTD – υποκαταστατική προοπτική).

Σε μια μελέτη με K δοκιμαστικές δόσεις, έστω ότι p_k δηλώνει την πιθανότητα τοξικότητας που σχετίζεται με το επίπεδο δόσης k για $k = 1, \dots, K$. Η μέγιστη ανεκτή δόση MTD, σύμφωνα με την υποκαταστατική προοπτική, δηλούμενη ως ν , ορίζεται ως το επίπεδο δόσης με πιθανότητα τοξικότητας όσο το δυνατόν πλησιέστερη στην προκαθορισμένη πιθανότητα-στόχο p_0 , δηλαδή, $\nu \equiv \operatorname{argmin}_k |p_k - p_0|$.

Να σημειωθεί ότι στην περίπτωση που έχουμε ένα συνεχές διάστημα δοκιμαστικών δόσεων, είναι εύκολο να επαληθεύσουμε ότι $\nu = \gamma$, όταν η καμπύλη δόσης–τοξικότητας είναι μια συνεχής και γνησίως αύξουσα συνάρτηση της δόσης. Στην πράξη όμως, οι περισσότερες μελέτες επιτρέπουν έναν διακριτό αριθμό δοκιμαστικών δόσεων, και στην περίπτωση αυτή, ο ορισμός 2.2 μπορεί να δώσει μια ελαφρώς πιο επιθετική σύσταση δοσολογίας από τον ορισμό 2.1, καθώς $\nu \geq \gamma$.

Παρατηρούμε ότι και οι δύο ορισμοί, τόσο της υποκατάστασης όσο και του συμβιβασμού, ορίζουν τη MTD δόση σε σχέση με μια πιθανότητα-στόχο τοξικότητας p_0 και ως εκ τούτου διατυπώνουν την εύρεση δοσολογίας ως πρόβλημα εκτίμησης ποσοστού. Άρα, η μεγίστη ανεκτή δόση, MTD, είναι η δόση όπου ένα συγκεκριμένο ποσοστό ασθενών, έστω p_0 , παρουσιάζει οριακή τοξικότητα, DLT. Ο Storer (1997) έδειξε ότι το $p_0 \in [0.1, 0.4]$. Έστω Y μια δυαδική μεταβλητή τοξικότητας, με $Y = 1$ να δηλώνει την εμφάνιση μιας προκαθορισμένης τοξικότητας και $\{d_i, i = 1, 2, \dots, I\}$ ένα σύνολο σταθερών διακριτών δόσεων. Τότε, η σχέση μεταξύ δόσης και τοξικότητας μπορεί να περιγραφεί ως, $\text{logit}[P(x, \theta)] = \alpha + \beta x$, όπου $\text{logit}(\cdot)$ είναι η λογαριθμική συνάρτηση της πιθανότητας εμφάνισης τοξικότητας, x είναι μία από τις δόσεις d_i και $\theta = (\alpha, \beta)$. Συνεπώς, η MTD ορίζεται ως $x_m = (k_p - \alpha)/\beta$, με $k_p = \text{logit} = \ln[p_0/(1 - p_0)]$. Ο καθορισμός του συνόλου των δόσεων $\{d_i, i = 1, 2, \dots, I\}$ προέρχεται από τις πληροφορίες κατά την προκλινική φάση, όπου ορίζεται η αρχική δόση ίση με το ένα δέκατο ή ένα τρίτο της παρατηρούμενης τοξικότητας (Storer 1997) και οι υπόλοιπες δόσεις κατανέμονται ομοιόμορφα στην λογαριθμική κλίμακα.

Συνοπτικά, οι μεθοδολογίες κλινικών μελετών φάσης I μπορούν να χωριστούν σε τρεις κατηγορίες, *a. Άνω και κάτω σχεδιασμοί ενός ή δύο σταδίων (αλγόριθμος 3+3)* *b. Μέθοδος Συνεχούς Επανεκτίμησης (CRM)* *c. Μπεϋζιανός σχεδιασμός (Bayesian).*

3.2 Άνω και κάτω σχεδιασμοί ενός ή δύο σταδίων, ο αλγόριθμος 3+3.

Ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα μοντέλα μελέτης φάσης I είναι οι άνω και κάτω σχεδιασμοί και συγκεκριμένα ο αλγόριθμος 3+3. Το πλεονέκτημα τους είναι η απλή εφαρμογή τους, διότι οι κανόνες για την κλιμάκωση της δόσης καθορίζονται πριν την έναρξη της μελέτης. Σύμφωνα με τον σχεδιασμό που ακολουθείται, η μελέτη ξεκινά σε κάποια χαμηλή δόση d_i και στη συνέχεια κλιμακώνεται μετά από κάθε τρεις (3) (ή έναν {1}) έως έξι (6) (ή δύο {2} διαδοχικούς) ασθενείς ανά δόση. Η μέγιστη ανεκτή δόση ορίζεται ως η μεγαλύτερη δόση στην οποία, λιγότεροι από δύο ασθενείς παρουσιάζουν *οριακή τοξικότητα*, (DLT), κατά το πρώτο στάδιο της θεραπείας. Συγκεκριμένα, έχουμε τους σχεδιασμούς ενός και δύο σταδίων.

3.3 Σχεδιασμοί ενός σταδίου μελέτης φάσης I

Στους σχεδιασμούς ενός σταδίου η εύρεση της συνιστώμενης δόσης ορίζεται ως η άμεσα μικρότερη προκαθορισμένη δόση από την διακόπη του σχήματος. Οι προτεινόμενοι σχεδιασμοί ενός σταδίου είναι ο Σχεδιασμός A, ο Σχεδιασμός B, ο Σχεδιασμός C και ο Σχεδιασμός D (αλγόριθμος 3+3).

Σχεδιασμός A

Στο σχεδιασμό A, ξεκινάμε με μια ομάδα τριών ασθενών, οι οποίοι αντιμετωπίζονται στο χαμηλότερο επίπεδο δόσης, d_i . Η κλιμάκωση της δόσης προκύπτει, εάν δεν παρατηρηθεί τοξικότητα σε κανέναν από τους τρεις ασθενείς. Διαφορετικά, τρεις επιπλέον ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία στην d_i . Στην περίπτωση που ένας ανά έξι ασθενείς παρουσιάζει τοξικότητα, τότε προχωράμε στην επόμενη δόση, d_{i+1} . Σε άλλη περίπτωση, εάν δύο ή περισσότεροι ασθενείς διαδοχικών τριάδων παρουσιάσουν τοξικότητα, η διαδικασία διακόπτεται.

Σχεδιασμός B

Στο σχεδιασμό B, ένας ασθενής λαμβάνει θεραπεία στο επίπεδο δόσης, d_i . Ο επόμενος ασθενής λαμβάνει θεραπεία στο χαμηλότερο επίπεδο δόσης d_{i-1} , εάν παρατηρηθεί τοξικότητα, αλλιώς στο επόμενο υψηλότερο επίπεδο δόσης, d_{i+1} .

Σχεδιασμός C

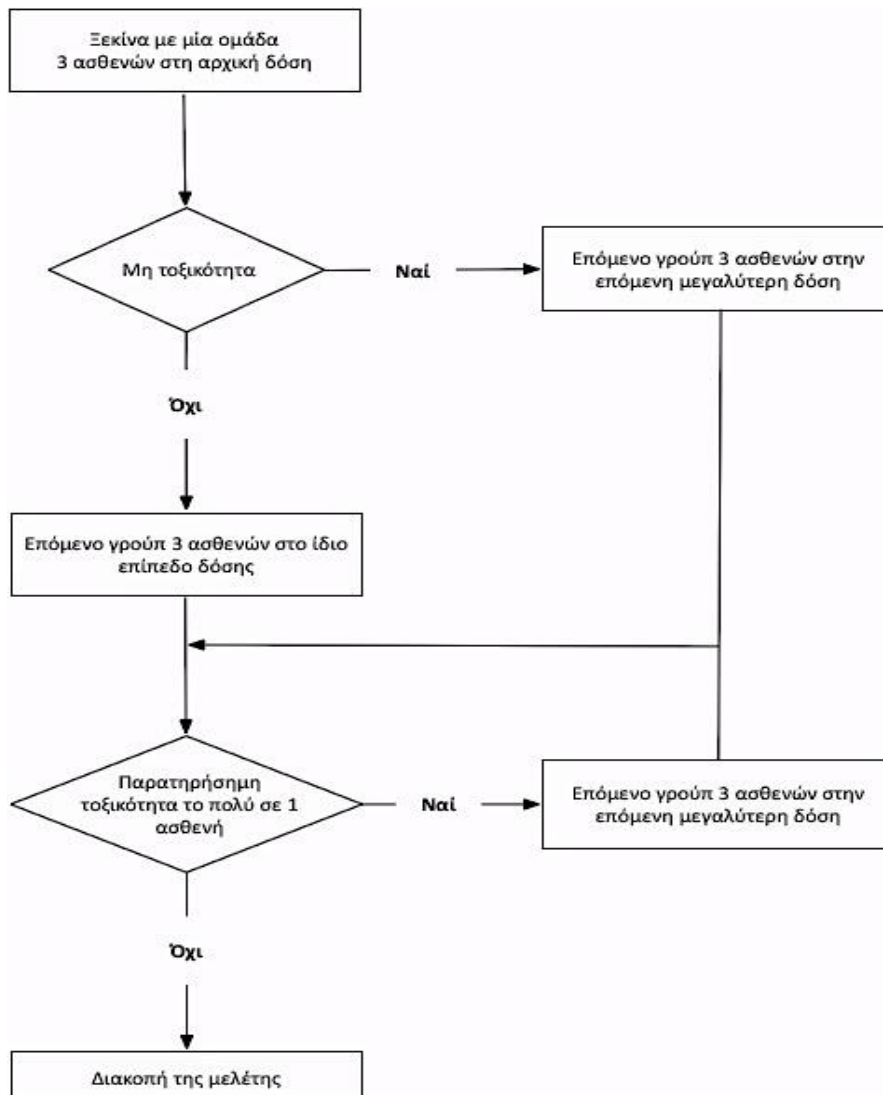
Στο σχεδιασμό C, ένας ασθενής λαμβάνει θεραπεία κάθε φορά, με την διαφορά σε σχέση με το σχεδιασμό B, ότι δύο διαδοχικές μη τοξικές αποκρίσεις πρέπει να

παρατηρηθούν για την κλιμάκωση της δόσης, ενώ η αποκλιμάκωση ενεργοποιείται για κάθε παρατηρούμενη τοξική απόκριση.

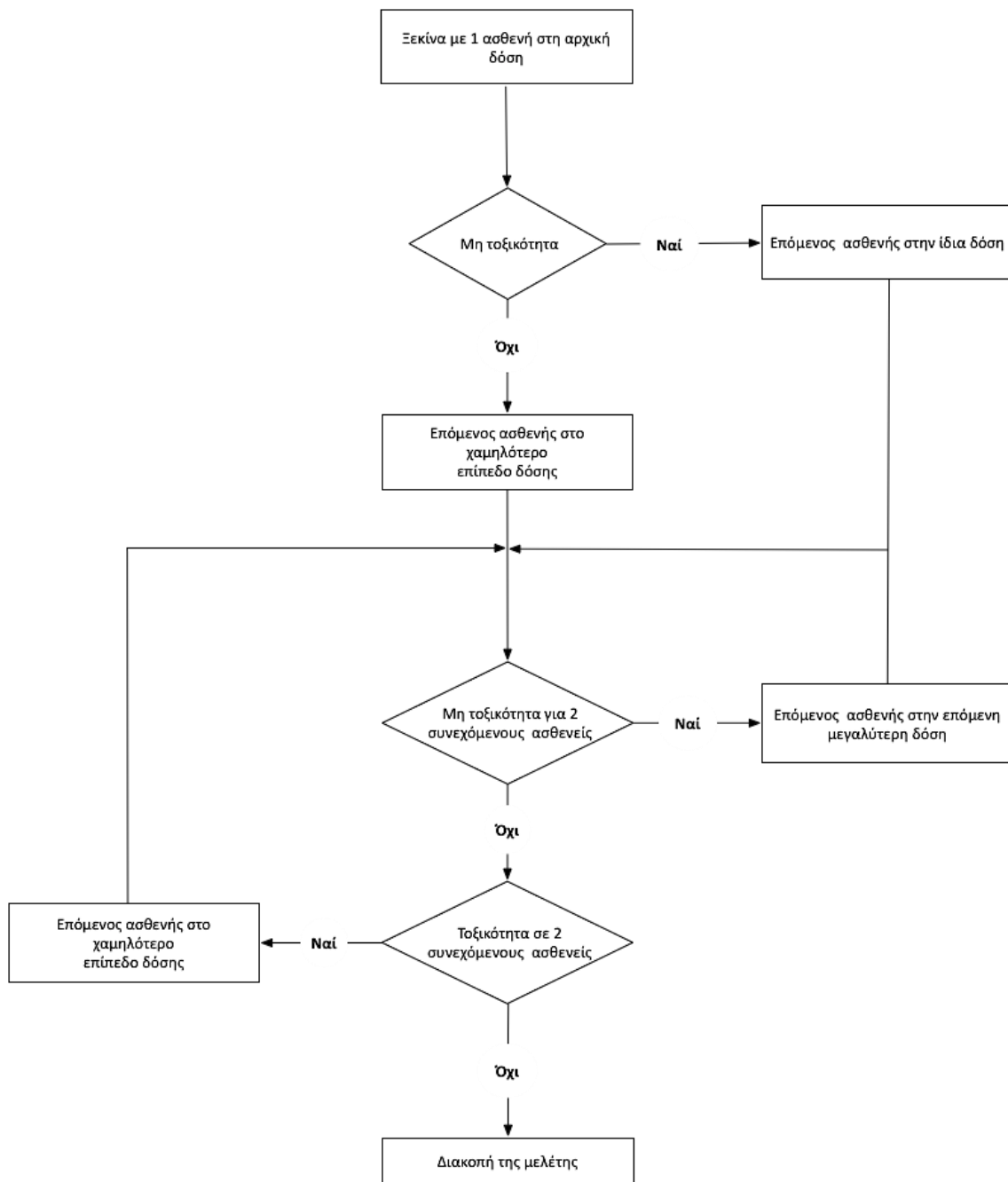
Σχεδιασμός D (αλγόριθμος 3+3)

Στο σχεδιασμό D, παίρνουμε ομάδες τριών ασθενών. Κλιμάκωση προκύπτει, εάν δεν εμφανίζεται τοξικότητα και αποκλιμάκωση αν περισσότεροι από ένας ασθενής εμφανίζουν τοξικότητα. Εάν ένας ασθενής έχει τοξικότητα, τότε η επόμενη ομάδα αντιμετωπίζεται στο ίδιο επίπεδο δόσης.

Διάγραμμα 3.1 Διάγραμμα ροής σχεδιασμού A.



Διάγραμμα 3.2 Διάγραμμα ροής σχεδιασμού Β.



3.4 Σχεδιασμοί δύο σταδίων μελέτης φάσης I.

Σχεδιασμός BD (Storer, 1989; Storer, 2001).

Στο σχεδιασμό BD, ξεκινάμε το σχεδιασμό B μέχρι να διακοπεί η μελέτη, όπως περιγράφεται στο Σχεδιασμό B. Στο Στάδιο δύο, συνεχίζουμε σύμφωνα με τον Σχεδιασμό D. Εάν, παρατηρηθεί τοξικότητα στη δόση, d_i , στον τελευταίο ασθενή κατά το πρώτο στάδιο, στη συνέχεια, η αρχική δόση του δεύτερου σταδίου είναι η αμέσως χαμηλότερη, d_{i-1} , δόση. Αντίθετα, εάν δεν παρατηρηθεί τοξικότητα στον τελευταίο ασθενή κατά το πρώτο στάδιο, τότε η αρχική δόση στο δεύτερο στάδιο είναι η δόση του τελευταίου ασθενούς κατά το πρώτο στάδιο.

Σχεδιασμός BC

Ο σχεδιασμός BC ακολουθεί τον σχεδιασμό B μέχρι να παρατηρηθεί η πρώτη οριακή τοξικότητα, όπου στο σημείο αυτό ο επόμενος ασθενής λαμβάνει την αμέσως χαμηλότερη δόση. Στο δεύτερο στάδιο, εφαρμόζεται ο σχεδιασμός C μέχρι την εμφάνιση οριακής τοξικότητας.

Πίνακας 3.1 Περιγραφή αλγορίθμου 3+3

Αριθμός Ασθενών n	Οριακή τοξικότητα	Ενέργεια (άνω και κάτω βήμα)
3	0	Κλιμάκωση στην επόμενη δόση
3	1	Θεραπεία τριών πρόσθετων ασθενών με την τρέχουσα δόση
6	1	Κλιμάκωση στην επόμενη υψηλότερη δόση
3 ή 6	≥ 2	Διακοπή κλιμάκωσης και τερματισμός μελέτης [§]

[§] Η δόση MTD εκτιμάται με βάση την τελευταία δόση πριν την τελική δόση.

3.5 Μέθοδος Συνεχούς Επανεκτίμησης.

Στη μέθοδο συνεχούς επανεκτίμησης (*Continual Reassessment Method, CRM*), (O'Quigley et al. το 1990), η εύρεση συνιστώμενης δόσηςπραγματοποιείται ακολουθιακά βάση μιας καμπύλης δόσης-τοξικότητας, η οποία ενημερώνεται κατά την διάρκεια της μελέτης ενώ συλλέγονται τα δεδομένα. Η μέθοδος συνεχούς επανεκτίμησης αντλεί πληροφορίες για την τοξικότητα των δόσεων μέσω των παραμετρικών παραδοχών της καμπύλης δόσης-τοξικότητας το οποίο είναι ιδιαίτερα σημαντικό διότι τα μεγέθη των δειγμάτων κατά την φάση I είναι μικρά κατά συνέπεια και το πληροφοριακό περιεχόμενό τους. Επιπλέον, η μέθοδος συνεχούς επανεκτίμησης “επιτρέπει” την εκκίνηση της μελέτης σε δόση υψηλότερη από την χαμηλότερη δόση, αρά η μελέτη επικεντρώνεται γύρω την πιθανή συνιστώμενη δόση. Η μέθοδος συνεχούς επανεκτίμησης ακολουθεί μια Μπεϋζιανή προσέγγιση, με άλλα λόγια ενημερώνει ακολουθιακά την αβεβαιότητα σχετικά με την καμπύλη δόσης-τοξικότητας για την εκ των υστέρων κατανομή, με βάση τα έως τώρα ληφθέντα δεδομένα. Μια τέτοια προσέγγιση είναι από τη φύση της αυτοματοποιημένη, στον βαθμό που οι εκ των υστέρων υπολογισμοί μπορούν να προγραμματιστούν και να αναπαραχθούν αποτελεσματικά. Ένα πλεονέκτημα της αυτοματοποίησης αυτής είναι ότι μια προσεκτικά βαθμονομημένη καμπύλη δόσης-τοξικότητας μπορεί να αντιμετωπίσει έκτακτα συμβάντα με τρόπο που είναι συνεπής με τον στόχο της μελέτης.

Οι δύο κύριες κατηγορίες της μεθόδου συνεχούς επανεκτίμησης (*Continual Reassessment Method, CRM*) είναι α. Ο σχεδιασμός ενός σταδίου, β. Ο σχεδιασμός δύο σταδίων.

3.6 Σχεδιασμός μεθόδου συνεχούς επανεκτίμησης, CRM, ενός σταδίου.

Μια μελέτη με K δόσεις, αριθμητικούς δείκτες $\{d_i: d_1, \dots, d_K\}$ και ένταξη ασθενών σε ομάδες με μέγεθος $m \geq 1$, και έστω ότι $x_i \in \{d_1, \dots, d_K\}$, η δόση που λαμβάνει η i -ή ομάδα, η δυαδική μεταβλητή τοξικότητας Y_i , i -στός ασθενής και έπειτα, ακολουθεί την κατανομή Bernoulli, $Y_i \sim B(m, p_m)$, με πιθανότητα τοξικότητας $\pi(x_i) = p_i$, όπου $\pi(x)$ είναι μια μονότονα αύξουσα συνάρτηση ως προς x_i . Σκοπός είναι να βρεθεί το επίπεδο δόσης $v \in \{1, \dots, K\}$ που αντιστοιχεί στην πιθανότητα τοξικότητας p_m .

Η μέθοδος CRM υποθέτει μια καμπύλη δόσης-τοξικότητας $F(x, \beta)$, με $\exists \beta_0 \in \mathbb{R}$, $F(x, \beta_0)$ να είναι η πραγματική καμπύλη δόσης-τοξικότητας $p(x)$, με την $F(x, \beta)$ να είναι μονότονα αύξουσα στα $x_i \in \{d_1, \dots, d_K\}$. Οι τρεις καμπύλες δόσης-τοξικότητας που χρησιμοποιούνται συχνότερα στη μέθοδο της συνεχούς επανεκτίμησης είναι η εμπειρική, η λογαριθμική (ή λογιστική) και υπερβολικής εφαπτομένης*.

- εμπειρική: $F(x, \beta) = x^{\exp(\beta)}$ για $0 < x < 1$
- λογιστική: $F(x, \beta) = \frac{\exp(a_0 + \exp(\beta)x)}{1 + \exp(a_0 + \exp(\beta)x)}$ για $-\infty < x < +\infty$
- υπερβολική εφαπτομένη: $F(x, \beta) = \tanh\left(1 + \frac{1}{2}\right)^{\exp(\beta)}$, για $-\infty < x < +\infty$

Η μέθοδος CRM χρησιμοποιεί μια Μπεϋζιανή προσέγγιση, αυτό συνεπάγεται ότι η παράμετρος β ακολουθεί μια εκ των προτέρων κατανομή, $\beta \sim G(\beta)$, συχνά έχουμε $\beta \sim N(\hat{\beta}_0, \sigma_\beta^2)$. Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της μεθόδου είναι ότι οι αριθμητικοί δείκτες δόσεων d_i , δεν είναι οι πραγματικές δόσεις που χορηγούνται, αλλά μια εννοιολογική κλίμακα που αντιπροσωπεύει μια ταξινόμηση, μονότονα αύξουσα,

* Οι συναρτήσεις εκτίμησης δόσης-τοξικότητας παρουσιάζονται παραμετροποιημένες ως προς β , για $\beta \in \mathbb{R}$.

πιθανής τοξικότητας. Στην πράξη, για να εξασφαλιστεί η μονοτονία, ο δείκτης d_k υπολογίζεται με επίλυση του τύπου $p_{0k} = F(d_k, \hat{\beta}_0)$, με p_{0k} η εκτίμηση της πιθανότητας για την δόση k και $\hat{\beta}_0$ ο εκ των προτέρων μέσος όρος. Το σύνολο των αρχικών εκτιμήσεων $\{p_{0k}\}$ καλείται «σκελετός» της μεθόδου, με τα $p_{01} < p_{02} < \dots < p_{0K}$. Πρακτικά είναι μη ρεαλιστικό να παρέχονται αξιόπιστες εκτιμήσεις για όλες τις δόσεις, d_i , μιας μελέτης, για αυτό ακολουθείται μια προσέγγιση σύμφωνα με την οποία ο σκελετός $\{p_{0k}\}$ είναι αριθμητικά βαθμονομημένος για να εξασφαλίσει καλά χαρακτηριστικά λειτουργίας του σχεδιασμού.

Η μέθοδος CRM ξεκινά την θεραπεία του πρώτου ασθενούς στην δόση v_0 με πιθανότητα τοξικότητας ίση (ή όσο το δυνατόν πλησιέστερη) στην p_m , δηλαδή $x_1 = d_{v_0}$, και ορίζει ακολουθιακά τις επόμενες δόσεις, $x_i = \mathcal{D}_i(H_i) = \operatorname{argmin}_{d_k} |F(d_k, \hat{\beta}_{i-1}) - p_m|$ με βάση το ιστορικό των παρατηρήσεων $H_i = \{(x_j, Y_j) : j < i\}$ για $i \geq 2$, όπου $\hat{\beta}_{i-1} = \int_{-\infty}^{\infty} \beta L_{i-1}(\beta) dG(\beta) / \int_{-\infty}^{\infty} L_{i-1}(\beta) dG(\beta)$, ο εκ των υστέρων μέσος όρος της παραμέτρου β με δεδομένο H_i , και $L_{i-1}(\beta)$ η διωνυμική πιθανοφάνεια. Η τελική εκτίμηση της δόσης MTD δίνεται από την σχέση $x_{N+1} = \mathcal{D}_1(H_{N+1})$, δηλαδή τη δόση του $(N+1)$ στού ασθενή της μελέτης. Συνοπτικά, η εφαρμογή ενός (Μπεϋζιανού) της μεθόδου, ενός σταδίου, συνεχούς επανεκτίμησης (CRM) για την εύρεση δόσης μπορεί να συνοψίζεται.

1. Ρύθμιση κλινικών παραμέτρων:
 - Στοχευμένη πιθανότητα τοξικότητας p_m
 - Αριθμός δόσεων δοκιμής K
 - Εκ των προτέρων MTD v_0
 - Μέγεθος δείγματος N
2. Βαθμονόμηση παραμέτρων μοντέλου:
 - Συναρτησιακή μορφή μοντέλου δόσης–τοξικότητας $F(\cdot, \beta)$
 - Σκελετός $\{p_{0k}\}$ και δείκτες δόσεων d_{ks} με αντίστροφη υποκατάσταση
 - Εκ των προτέρων κατανομή $G(\beta)$ του β
3. Εκτέλεση: Χορηγήστε στον πρώτο ασθενή θεραπεία με δόση v_0 , και στους επόμενους ασθενείς την πιο πρόσφατη δόση MTD βάσει μεθόδου, καθώς συλλέγονται δεδομένα κατά την εκτέλεση της μελέτης.

3.7 Μέθοδος CRM δύο σταδίων.

Η χρήση της Μπεϋζιανής μεθόδου CRM ενός σταδίου παρουσιάζει δύο πρακτικές δυσκολίες. Πρώτον, η θεραπεία του πρώτου ασθενούς με την εκ των προτέρων δόση MTD μπορεί να δημιουργήσει θέματα ασφάλειας. Δεύτερον, η χρήση μιας εκ των προτέρων κατανομής $G(\beta)$ μπορεί να είναι υποκειμενική και αυθαίρετη. Για να αντιμετωπιστεί η πρώτη δυσκολία, προτείνεται η μέθοδος CRM να ξεκινά από τη χαμηλότερη δόση και να εφαρμοστούν περιορισμοί στην κλιμάκωση της δόσης όταν η δόση MTD που υπολογίζεται φαίνεται να είναι επιθετική. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να υλοποιηθεί με την εφαρμογή της μεθόδου CRM σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο, ορίζεται ένας αρχικός σχεδιασμός ως μια προκαθορισμένη ακολουθία δόσεων $x_{i,0}$, τέτοιος ώστε $x_{i-1,0} \leq x_{i,0}$. Στη συνέχεια, ορίζεται μια μέθοδος CRM $\mathcal{D}_2(H_i)$,

$$\mathcal{D}_2(H_i) = \begin{cases} x_{i,0}, & \text{εάν } Y_j = 0 \text{ για όλα τα } j < i, \\ \mathcal{D}_1(H_1) & \text{εάν } Y_j = 1 \text{ για ορισμένα } j < i, \end{cases}$$

Με βάση την $\mathcal{D}_2(H_i)$, ο αρχικός σχεδιασμός παραμένει σε ισχύ ώσπου να παρατηρηθεί η πρώτη τοξικότητα. Μόλις παρατηρηθεί μια τοξική έκβαση στα $x_{i,0}$, η επόμενες δόσεις υπολογίζονται όπως στην μέθοδο CRM ενός σταδίου. Ο προγραμματισμός και η εφαρμογή της μεθόδου CRM δύο σταδίων για την εύρεσης δόσης γίνεται στα εξής βήματα.

1. Ρύθμιση κλινικών παραμέτρων:
 - Στοχευμένη πιθανότητα τοξικότητας p_m
 - Αριθμός δόσεων δοκιμής K
 - Εκ των προτέρων MTD v_o
 - Μέγεθος δείγματος N
2. Βαθμονόμηση παραμέτρων μοντέλου:
 - Συναρτησιακή μορφή μοντέλου δόσης–τοξικότητας $F(\cdot, \beta)$
 - Σκελετός $\{p_{0K}\}$ και δείκτες δόσεων d_{iK} με αντίστροφη υποκατάσταση
 - Εκ των προτέρων κατανομή $G(\beta)$ του β , εάν χρησιμοποιείται Μπεϋζιανή μέθοδος CRM
 - Ορισμός ακολουθίας αρχικής δόσης: $x_{1,0} \leq x_{2,0} \leq \dots \leq x_{N,0}$.
3. Εκτέλεση: Χορηγήστε στους ασθενείς θεραπεία σύμφωνα με $\{x_{i,0}\}$. Με την πρώτη τοξική έκβαση, χορηγήστε στον επόμενο ασθενή την πιο πρόσφατη δόση MTD

βάσει της μεθόδου, καθώς συλλέγονται δεδομένα κατά την εκτέλεση της μελέτης.

3.8 Στοχαστική προσέγγιση (Robbins-Monro).

Οι Robbins και Monro (Robbins & Monro, 1951) εισήγαγαν την πρώτη μέθοδο στοχαστικής προσέγγισης που αντιμετωπίζει το πρόβλημα εύρεσης ρίζας μιας συνάρτησης παλινδρόμησης $M(x)$. Για την ακρίβεια, εάν $Y = Y(x)$ δηλώνει μια τυχαία έκβαση για την τ.μ. x , με $E(Y) = M(x)$, σκοπός είναι να προσεγγίσουμε ακολουθιακά τη ρίζα x^* της εξίσωσης $M(x^*) = x_r$ για μια δεδομένη τιμή x_r . Στην περίπτωση όπου Y είναι ένας δυαδικός δείκτης τοξικότητας, $Y = 0$ ή $Y = 1$, και x είναι η δόση, η συνάρτηση παλινδρόμησης ισούται προς την πιθανότητα τοξικότητας στη δόση x_i , δηλαδή $M(x_i) = \pi(x_i) = \Pr(Y_i = 1|x_i)$ και η ρίζα x_r είναι το r -στό εκατοστημόριο στην καμπύλη δόσης-τοξικότητας $\pi(x)$. Σύμφωνα με τα προηγούμενα, η επίλυση της $M(x^*) = x_r$ ισοδυναμεί με την εκτίμηση της μέγιστης ανεκτής δόσης, MTD, σύμφωνα τον ορισμό 2.1 (υποκαταστατική προοπτική). Οπότε, η στοχαστική προσέγγιση των Robbins-Monro εκφράζει μια φυσική μέθοδο εύρεσης δόσης.

Η διαδικασία των Robbins-Monro, αρχίζει σε ένα προκαθορισμένο επίπεδο x_1 και εκτιμά το x^* με διαδοχική προσέγγιση του x_i για $i > 1$ παλινδρομικά:

$$x_{i+1} = x_i - \frac{1}{ib} \{Y(x_i) - x_r\}, b > 0$$

Η παλινδρόμηση δίνει μια συνεπή ακολουθία για την τιμή x^* , δηλαδή $x_i \rightarrow x^*$ με πιθανότητα ίση προς τη μονάδα για συγκεκριμένους περιορισμούς της συνάρτησης $M(x)$ και της έκβασης $Y(x)$. Εάν, η σταθερά b επιλέγεται ώστε $b < 2M'(x^*)$, τότε $i^{1/2}(x_i - x^*)$ έχει ασύμπτωτη κανονική κατανομή με διασπορά $\sigma_{x^*}^2 = \frac{\sigma_0^2}{b(2\beta - b)}$ όπου $\beta = M'(x^*)$ και $\sigma_0^2 = \text{var}\{Y(x^*)\}$.

Η διαδικασία των Robbins-Monro, (Robbins & Monro, 1951), είναι μια μη παραμετρική μέθοδος με την έννοια ότι τα αποτελέσματα σύγκλισης δεν εξαρτώνται

από την κατανομή του $Y(x)$ και τη συνάρτηση παλινδρόμησης $M(x)$. Στην πράξη, η επιλογή του b στη μέθοδο των Robbins-Monro έχει κρίσιμη σημασία.

Πρώτον, για να ευσταθεί η ασυμπτωτική κανονικότητα, η σταθερά b υποθέτουμε πως είναι μικρότερη από το ανώτερο όριο 2β , το οποίο όμως είναι άγνωστο. Δεύτερον, η ασυμπτωτική διασπορά, σ_{x^*} , φτάνει στο ελάχιστο σ_0^2/β^2 όταν η σταθερά b ορίζεται ίση προς β . Επειδή, η τιμή του β είναι άγνωστη στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτά τα θεωρητικά αποτελέσματα δεν μπορούν να εφαρμοστούν άμεσα.

Η εφαρμογή της μεθόδου των Robbins-Monro της προϋποθέτει την εκτίμηση της τιμής της παραμέτρου β με βάση τα δεδομένα που έχουμε ήδη παρατηρήσει. Στην περίπτωση εφαρμογής της μεθόδου, χρησιμοποιήσουμε την εκτίμηση της παραμέτρου β στον τύπο παλινδρόμησης αντί της σταθεράς b . Για τον σκοπό αυτό οι (Cheung & Elkind, 2010) εισήγαγαν την έννοια των ιδεατών παρατηρήσεων, ορίζοντας την ιδεατή παρατήρηση της i ομάδας ασθενών με $V_i = O_i + b(x_i^* - x_i)$, με x_i^* η εκχωρημένη δόση της ομάδας, O_i τα δεδομένα της ομάδας. Στην περίπτωση όπου η δόση x_i που δίδεται στην ομάδα μπορεί να λάβει οποιαδήποτε πραγματική τιμή (δηλαδή, όταν διατίθεται ένα συνεχές από δοσολογίες), η δόση x_i ισούται προς την εκχωρημένη δόση x_i^* . Στην διακριτή περίπτωση όπου $x_i \in \{1, \dots, K\}$, οι (Cheung και Elkind) ορίζουν $x_i = C(x_i^*)$. Επειδή, η εκχωρημένη δόση x_i^* μπορεί να λάβει οποιαδήποτε τιμή από μια συνεχή κλίμακα, μπορούμε να παραγάγουμε την ακολουθία $\{x_i^*\}$ με τη μέθοδο των Robbins-Monro που βασίζεται στις ιδεατές παρατηρήσεις $V_i: x_{i+1}^* = x_i^* + \frac{1}{ib}(V_i - t_0)$.

Η αρχική εκχωρημένη δόση $x_i^* \in \{1, \dots, K\}$ ορίζεται σύμφωνα με την κλινική επιλογή της αρχικής δόσης. Σημειώνεται ότι, η δόση x_i λαμβάνεται είναι στρογγυλοποιημένη, όπως στη διακριτοποιημένη περίπτωση των Robbins-Monro, ενώ, η ενημέρωση της εκχωρημένης δόσης x^* γίνεται χωρίς στρογγυλοποίηση, με αποτέλεσμα, ο όρος $ib^{-1}(V_i - t_0)$, ο οποίος είναι της τάξης του $O(i^{-1})$, να μεταφέρεται σε μελλοντικές ενημερώσεις. Επειδή, $M(k) \neq \theta$ για όλες τις τιμές k και σκοπός της εξεύρεσης δόσης είναι ο προσδιορισμός $v = \operatorname{argmin}_k |M(k) - \theta|$. Με

παραδοχές για τα $Q(x) = R(x) + \sigma_Q(x)e$, να είναι ένα παραμετρικό μοντέλο και $\sigma_Q(x) \equiv \sigma_Q$, όπου e είναι μη παρατηρούμενος θόρυβος από μια γνωστή κατανομή η που έχει μέσο όρο 0 και μοναδιαία διασπορά, η εκχωρημένη ακολουθία $\{x_i^*\}$ συγκλίνει προς v_b για ορισμένα $v_b \in v \pm 0.5$ και η στρογγυλοποιημένη ακολουθία $\{x_i\}$ προς την πραγματική τιμή του v . Εάν, σε μια καμπύλη δόσης~τοξικότητας όπου $M(k) \notin (\theta_L, \theta_U)$ για κάθε $k \neq v$, για ορισμένα $\theta_L < \theta < \theta_U$, με $b < \sigma_Q^2(x^*) \min((c_\theta - c_\theta^2)/c_L, c_\theta - c_U)$, όπου $c_L = \eta^{-1}(1 - \theta_L)$ και $c_U = \eta^{-1}(1 - \theta_U)$. Τότε μια ιδεατή παρατήρηση μπορεί να διατυπωθεί μέσω μιας αντικειμενικής συνάρτησης $h(x) = E(V_i | x^* = x_i) = f\{C(x) + b\{x - C(x)\}\}$, που ορίζεται στην πραγματική γραμμή και έχει τοπική κλίση στο διάστημα $\{1, \dots, K\}$ τέτοια ώστε η λύση της να μπορεί να προσεγγιστεί με τη λύση του v_b για $h(x) = t_0$.

Επειδή, η αντικειμενική συνάρτηση h έχει γνωστή κλίση b γύρω από το v_b , μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε το ίδιο b όπως στον ορισμό των ιδεατών παρατηρήσεων. Αυτό, μας επιτρέπει να επιτύχουμε ασύμπτωτη βελτιστότητα, χωρίς την προσαρμοστική εκτίμηση της κλίσης. Με άλλα λόγια, η χρήση της αναδρομής των ιδεατών παρατηρήσεων αντιμετωπίζει την πρακτική επιλογή του b . Αποδεικνύεται, ότι η ασύμπτωτη διασπορά της εκχωρημένης ακολουθίας $\{x_i^*\}$ είναι αντιστρόφως ανάλογη του b^2 . Υπό την παραδοχή της μονοτονίας του $\sigma_Q(x)$, μπορούμε να εκτιμήσουμε το ανώτερο όριο $b < 2M'(x^*)$ αντικαθιστώντας $\sigma_Q(x^*)$ με μια εκτίμηση $\hat{\sigma}_Q^*$ για $\sigma_Q(0)$, χρησιμοποιώντας πιλοτικά δεδομένα από ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία. Τότε, ορίσουμε $b \approx 2\hat{\sigma}_Q^* \min(c_\theta - c_\theta^2/c_L, c_\theta - c_U)$.

3. Αποτελέσματα*

Για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε η γλώσσα R. Η επιλογή αυτή έγινε σε συνέχεια της διεθνούς βιβλιογραφίας των κλινικών μελετών, (Korn et al., 1994; Garrett-Mayer, 2006). Επίσης, η επιλογή της γλώσσας R επιτρέπει την σύγκριση των μεθόδων μέσω των διαφόρων βιβλιοθηκών, ενδεικτικά (Benjamin,

* Σε ότι αφορά τον κωδικά που σχετίζεται με τα αποτελέσματα και την δομή του πληροφοριακού συστήματος, γίνεται αναλυτική παράθεση στο παράρτημα.

2015). Στόχος των αποτελεσμάτων, σύμφωνα με την βιβλιογραφία, είναι η σύγκριση των δύο μεθόδων, μέθοδος συνεχούς επανεκτίμησης (CRM) και σχεδιασμός D (αλγόριθμος 3+3). Η διερεύνηση της “ευαισθησίας” ως προς την αποδοτικότητα των μεθόδων για την εύρεση της μέγιστης ανεκτής δόσης (MTD), σε σχέση με τις μεταβολές των παραμέτρων, για παράδειγμα (β, N, α) . Η διερεύνηση της εξάρτησης των μεθόδων ως προς τις αρχικές τιμές, για παράδειγμα (p_0, β_0) και η σχέση μεταξύ δόσης~τοξικότητας βάση των προ κλινικών δεδομένων. Οι πιο πάνω περιορισμοί, όπως η “ευαισθησία” και η “αρχικοποίηση” των τιμών των παραμέτρων, αποτυπώνονται στην καμπύλη δόσης~τοξικότητας. Συγκεκριμένα, ο αλγόριθμος 3+3 παρουσιάζει “ακαμψία” ως προς τις αρχικές τιμές, διότι δεν υποθέτει μία τέτοια σχέση, δόσης~τοξικότητας, δηλαδή αντιμετωπίζει ακολουθιακά μόνο την κατανομή των ασθενών στις διάφορες δόσεις d_i και όχι τον πίνακα πιθανότητας μετάβασης, P^* , μεταξύ των δόσεων. Αντίθετα, η μέθοδος συνεχούς επανεκτίμησης υποθέτει την ύπαρξη μιας συναρτησιακής σχέσης (καμπύλη) δόσης~τοξικότητας, με αποτέλεσμα οι αρχικές τιμές των παραμέτρων να καθορίζουν την ταχύτητα “προσαρμογής” της καμπύλης. Στα αποτελέσματα, παρουσιάζονται οι τρεις επικρατέστερες, βάση της βιβλιογραφίας, καμπύλες δόσης~τοξικότητας, η λογιστική, η εμπειρική και η καμπύλη της υπερβολικής επαφτομένης. Ακόμα, τα αποτελέσματα υποστηρίζουν την εξάρτηση της μεθόδου συνεχούς επανεκτίμησης στο μοντέλο δόσης~τοξικότητας.

Συγκεκριμένα, για μικρό μέγεθος δείγματος, $N \leq 30$ οι τρεις καμπύλες δόσης~τοξικότητας δεν καταλήγουν στην ίδια μέγιστη ανεκτή δόση. Για παράδειγμα, η μέθοδος συνεχούς επανεκτίμησης προτείνει μέγιστη ανεκτή δόση, εάν υποθέσουμε την υπερβολική επαφτομένη, d_5 , σε σχέση με τις MTD εάν υποθέσουμε την λογιστική ή την εκθετική καμπύλη $\{d_3, d_4\}$. Έπεται, πως μια τέτοια επιλογή μπορεί να αυξήσει την εμφάνιση τοξικότητας στις επόμενες φάσεις της μελέτης με αποτέλεσμα την αύξηση του μεγέθους δείγματος και άρα την διάρκεια της μελέτης, την αλλαγή του αρχικού ελέγχου από υπεροχής-σε μη κατωτερότητας ή την πρόωρη διακοπή της.

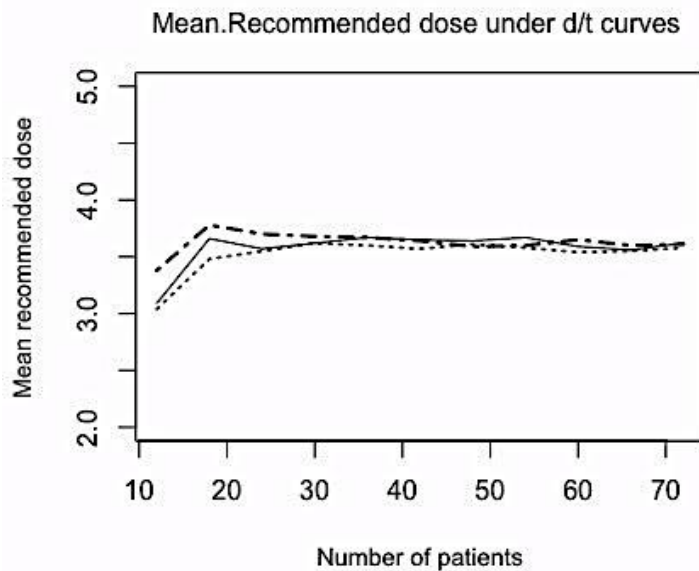
* Ο πίνακας πιθανότητας μετάβασης στο βήμα $i = 1, \dots, J$ του αλγόριθμου 3+3 ισούται με P^i , με $P = \begin{bmatrix} p_{11} & \dots & p_{1k} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{k1} & \dots & p_{kk} \end{bmatrix}$ για τις δόσεις $j = 1, \dots, k$.

3.1 Απόδοση μεθόδων εύρεσης δόσης μελέτης Φάσης Ι.

Για την εύρεση της απόδοσης εύρεσης συνιστώμενης δόσης με την μέθοδο συνεχούς επανεκτίμησης, προσομοίωσα 1000 μελέτες για τις τρεις καμπύλες δόσης τοξικότητας για διαφορετικό αριθμό ασθενών. Ο αριθμός των δόσεων της μελέτης, K , ορίστηκε σε πέντε και η πιθανότητα τοξικότητας της συνιστώμενης δόσης ίσος με 0.33. Επιπλέον, υποθέτουμε γκρουπ των τριών και περιορισμούς στην κλιμάκωση και την αποκλιμάκωση της επόμενης προτεινόμενης δόσης της μεθόδου, $d_i \leftrightarrow d_{i\pm 1}$, έτσι ώστε να μην υπερβαίνει τον αρχικό σχεδιασμό του σχήματος της δοσολογίας. Στον πίνακα 3.1 παρουσιάζεται η μέση ανάθεση ασθενών για κάθε δόση, $d_i: i = 1,2,3,4,5$ για τους διαφορετικούς αριθμούς δειγμάτων N , σε σχέση με τις τρεις καμπύλες δόσης~τοξικότητας. Στον πίνακα 3.2 παρουσιάζεται η πιθανότητα τοξικότητας για κάθε δόση, $d_i: i = 1,2,3,4,5$ για τους διαφορετικούς αριθμούς δειγμάτων N , σε σχέση με τις τρεις καμπύλες δόσης~τοξικότητας. Στον πίνακα 3.3 παρουσιάζουμε τον αναμενόμενο αριθμό εκτιμήσεων συνιστώμενης δόσης για κάθε δόση, $d_i: i = 1,2,3,4,5$ για τους διαφορετικούς αριθμούς δειγμάτων N , σε σχέση με τις τρεις καμπύλες δόσης~τοξικότητας. Ο μέσος προτεινόμενος δείκτης d_i για την συνιστώμενη δόση x_i σε σχέση με τις καμπύλες δόσης~τοξικότητας μεγιστοποιείται, στην περίπτωση που υποθέτουμε την λογαριθμική καμπύλη δόσης~τοξικότητας για μέγεθος δείγματος $N = 36$, με $d_i = 3.67$, με 31.1 τις εκατό να προτείνεται η δόση d_3 έναντι 34.8 τις εκατό της δόσης d_4 . Για την εκθετική καμπύλη δόσης~τοξικότητας ο προτεινόμενος δείκτης d_i μεγιστοποιείται για μέγεθος δείγματος $N = 30$, με $d_i = 3.62$, με 31.7 τις εκατό να προτείνεται η δόση d_3 έναντι 29.7 τις εκατό να προτείνεται η δόση d_4 . Ο μέσος προτεινόμενος δείκτης d_i στην περίπτωση που υποθέτουμε καμπύλη δόσης~τοξικότητας την υπερβολική εφαπτομένη, μεγιστοποιείται για μέγεθος δείγματος $N = 18$, με $d_i = 3.78$, με 26.7 τις εκατό να προτείνεται η δόση d_3 έναντι 27.7 τις εκατό της δόσης d_4 . Ο ρυθμός αναπροσαρμογής της παραμέτρου β_i στην περίπτωση της υπερβολικής και τις άλλες δύο καμπύλες δόσης~τοξικότητας (λογαριθμική, εκθετική), δηλαδή ο “σκελετός” της μεθόδου $\{p_{0k}\}$ εκφράζεται επαρκώς. Κατά συνέπεια, παρατηρείται μεγαλύτερη συχνότητα ανάθεσης ασθενών σε υψηλότερες δόσεις, διότι οι πιθανότητες εμφάνισης τοξικότητας, $(p_{\xi i}: i = 1,2,3,4,5)$ για N μικρό, είναι οι ελάχιστες ανάμεσα στις

καμπύλες δόσης~τοξικότητας. Στο διάγραμμα 3.1 παρουσιάζεται ο μέσος προτεινόμενος δείκτης d_i για τις τρεις καμπύλες δόσης~τοξικότητας σε σχέση με το μέγεθος δείγματος της μελέτης.

Διάγραμμα 3.1 Μέση συνιστώμενη δόση για τις διαφορετικές καμπύλες δόσης~τοξικότητας (λογιστική, εκθετική και υπερβολικής εφαπτομένης), σε σχέση με το μέγεθος δείγματος της μελέτης.



Παρατηρούμε ότι για μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος N , οι καμπύλες δόσης~τοξικότητας συγκλίνουν στην ίδια συνιστώμενη δόση d_i . Στην περίπτωση για μέγεθος δείγματος $N = 12$, οι καμπύλες δόσης~τοξικότητας καταλήγουν σε διαφορετική συνιστώμενη δόση, για τις δύο καμπύλες, λογαριθμική και εκθετική, έχουμε την d_3 να είναι η προτεινόμενη δόση ενώ στην περίπτωση της υπερβολικής εφαπτομένης η βέλτιστη προτεινόμενη δόση είναι η d_4 . Κατά συνέπεια, η επιλογή της συνάρτησης που εκφράζει την πιθανότητα εύρεσης συνιστώμενης δόσης ορίζει την επιθετικότητα της προσέγγισης της μεθόδου στο δοσολογικό σχήμα. Επίσης, για N μικρό οι αρχικές τιμές των παραμέτρων $p(d_m)$ και β_0 έχουν εκτιμηθεί βάση προκλινικών ή άλλων δεδομένων και πιθανόν να μην εκφράζουν μια επαρκή εκτίμηση των πραγματικών τιμών των $\pi(d_i)$ και β , που ορίζονται ακολουθιακά από το μέγεθος N/n_i στην μέθοδο συνεχούς επανεκτίμησης.

Πίνακας 3.1 Ποσοστό (%) ασθενών ανά δόση για τις διαφορετικές καμπύλες δόσης-τοξικότητας.

Ποσοστό (%) ασθενών	N=12	N=18	N=24	N=30	N=36	N=42	N=48	N=54	N=60	N=66	N=72	
Δόση I	Λογαριθμική	36.10%	25.33%	19.00%	15.20%	12.66%	10.85%	9.50%	8.44%	7.60%	6.91%	6.33%
	Εκθετική	35.58%	25.67%	19.04%	15.73%	13.06%	11.14%	10.10%	9.11%	7.98%	7.20%	6.93%
	Υπερ.Εφαπτομένης	27.75%	19.78%	15.21%	12.13%	10.19%	8.69%	7.71%	6.74%	6.30%	5.65%	5.15%
Δόση II	Λογαριθμική	30.00%	25.77%	19.33%	15.46%	12.88%	11.04%	9.66%	8.59%	7.73%	7.03%	6.44%
	Εκθετική	29.33%	26.89%	24.67%	23.20%	21.28%	20.07%	20.15%	19.07%	17.87%	16.02%	16.39%
	Υπερ.Εφαπτομένης	34.42%	26.56%	25.46%	22.00%	20.53%	18.76%	18.21%	16.19%	16.47%	15.71%	13.79%
Δόση III	Λογαριθμική	22.00%	22.38%	16.79%	13.43%	11.19%	9.59%	8.39%	7.46%	6.71%	6.10%	5.59%
	Εκθετική	25.00%	25.44%	25.58%	26.23%	26.75%	27.76%	28.85%	30.85%	31.57%	32.42%	32.01%
	Υπερ.Εφαπτομένης	22.33%	22.94%	24.12%	24.63%	25.06%	26.64%	26.52%	28.54%	28.48%	30.92%	30.32%
Δόση IV	Λογαριθμική	11.70%	15.33%	11.50%	9.20%	7.66%	6.57%	5.75%	5.11%	4.60%	4.18%	3.83%
	Εκθετική	10.17%	13.67%	16.75%	20.27%	21.94%	23.90%	24.52%	26.30%	28.32%	29.73%	29.32%
	Υπερ.Εφαπτομένης	15.50%	18.72%	20.12%	24.13%	26.28%	26.43%	29.04%	30.31%	29.75%	31.03%	32.86%
Δόση V	Λογαριθμική	0.00%	11.16%	8.37%	6.70%	5.58%	4.78%	4.18%	3.72%	3.35%	3.04%	2.79%
	Εκθετική	0.00%	8.39%	14.00%	14.57%	16.97%	17.12%	16.38%	14.69%	14.27%	14.62%	15.30%
	Υπερ.Εφαπτομένης	0.00%	12.00%	15.08%	17.10%	17.94%	19.48%	18.52%	18.22%	19.00%	16.67%	17.86%

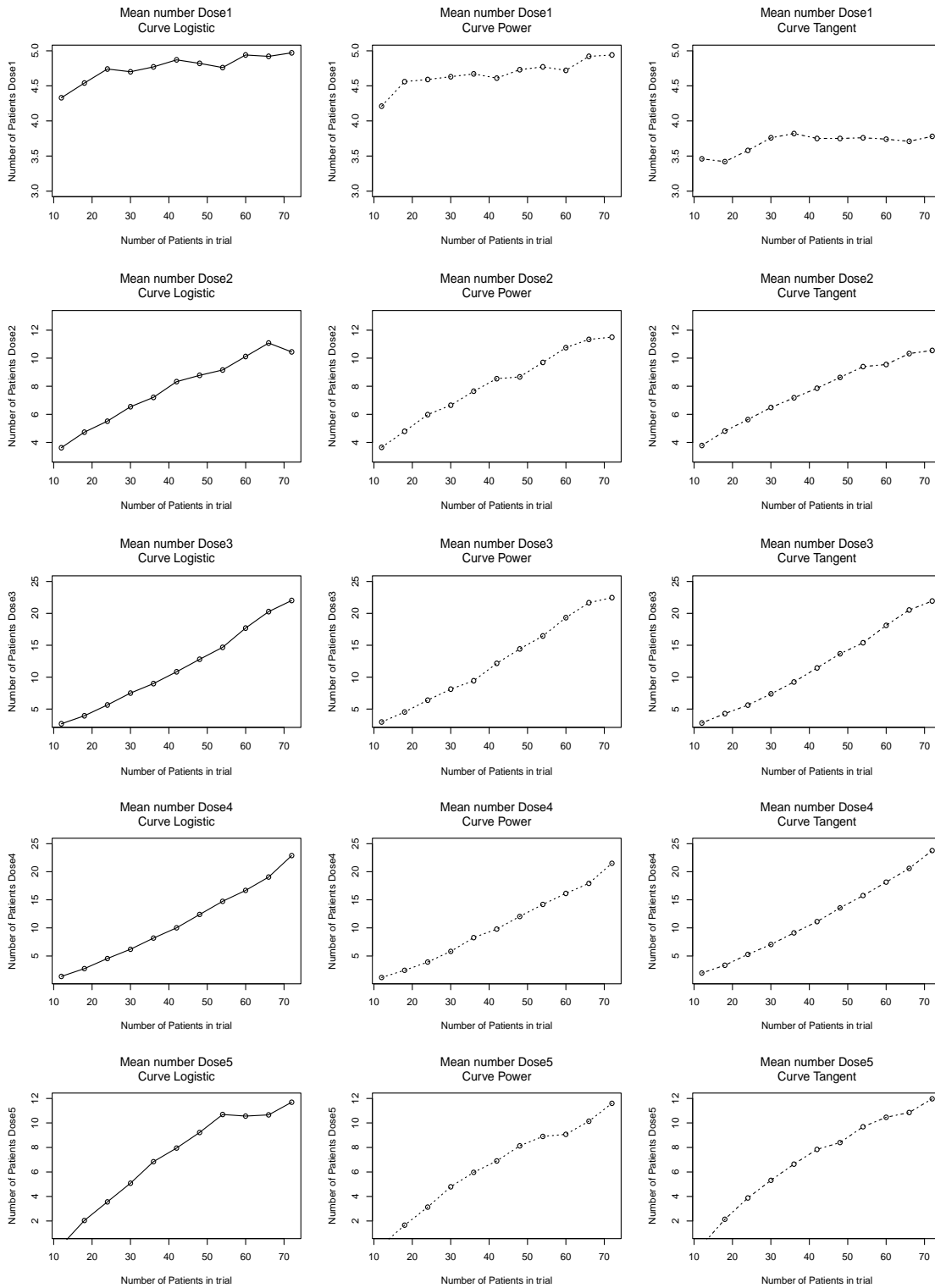
Πίνακας 3.2 Πιθανότητα τοξικότητας ανά δόση για τις διαφορετικές καμπύλες δόσης~τοξικότητας.

Πιθανότητα τοξικότητας	N=12	N=18	N=24	N=30	N=36	N=42	N=48	N=54	N=60	N=66	N=72	
Δόση I	Λογαριθμική	0.1076	0.1031	0.1068	0.1076	0.1030	0.1046	0.1028	0.1025	0.1048	0.1046	0.1029
	Εκθετική	0.1115	0.1124	0.1065	0.1073	0.1025	0.1041	0.1050	0.1054	0.1048	0.1040	0.1026
	Υπερ.Εφαπτομένης	0.1063	0.1010	0.1060	0.1017	0.1008	0.1006	0.0998	0.1003	0.1019	0.1017	0.1001
Δόση II	Λογαριθμική	0.1963	0.1955	0.2034	0.2057	0.1998	0.2029	0.2005	0.2003	0.2042	0.2042	0.2017
	Εκθετική	0.2021	0.2082	0.2024	0.2044	0.1987	0.2017	0.2034	0.2044	0.2039	0.2030	0.2012
	Υπερ.Εφαπτομένης	0.1976	0.1934	0.2019	0.1975	0.1966	0.1967	0.1961	0.1975	0.1998	0.1998	0.1978
Δόση III	Λογαριθμική	0.2824	0.2870	0.2983	0.3019	0.2958	0.3001	0.2975	0.2974	0.3024	0.3027	0.2997
	Εκθετική	0.2917	0.3027	0.2980	0.3012	0.2953	0.2991	0.3014	0.3028	0.3026	0.3017	0.2997
	Υπερ.Εφαπτομένης	0.2892	0.2869	0.2977	0.2938	0.2931	0.2935	0.2933	0.2952	0.2978	0.2981	0.2959
Δόση IV	Λογαριθμική	0.4141	0.4275	0.4418	0.4467	0.4414	0.4465	0.4441	0.4442	0.4497	0.4502	0.4472
	Εκθετική	0.3367	0.3501	0.3462	0.3497	0.3440	0.3481	0.3505	0.3520	0.3520	0.3511	0.3490
	Υπερ.Εφαπτομένης	0.3356	0.3344	0.3459	0.3424	0.3418	0.3422	0.3422	0.3443	0.3470	0.3473	0.3452
Δόση V	Λογαριθμική	0.4141	0.4275	0.4418	0.4467	0.4414	0.4465	0.4441	0.4442	0.4497	0.4502	0.4472
	Εκθετική	0.4281	0.4457	0.4432	0.4473	0.4421	0.4464	0.4490	0.4507	0.4508	0.4500	0.4480
	Υπερ.Εφαπτομένης	0.4301	0.4308	0.4430	0.4404	0.4400	0.4406	0.4409	0.4432	0.4459	0.4463	0.4442

Πίνακας 3.3 Ποσοστό (%) προτεινόμενη συνιστώμενη δόση ανά δοσολογία για τις διαφορετικές καμπύλες δόσης~τοξικότητας.

Ποσοστό(%)προτεινόμενη συνιστώμενη δόση		N=12	N=18	N=24	N=30	N=36	N=42	N=48	N=54	N=60	N=66	N=72
Δόση I	Λογαριθμική	4.6	2.5	1.3	0.5	0.4	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.2
	Εκθετική	4.5	2.2	0.9	0.8	0.3	0.0	0.0	0.2	0.1	0.0	0.0
	Υπερ.Εφαπτομένης	3.2	1.1	0.9	0.2	0.3	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0	0.0
Δόση II	Λογαριθμική	18.3	16.4	15.2	16.8	12.4	10.7	10.4	9.8	8.9	8.8	8.0
	Εκθετική	20.1	20.6	17.0	15.8	12.4	11.5	11.1	9.2	8.1	7.5	4.9
	Υπερ.Εφαπτομένης	14.9	15.6	16.0	13.6	11.5	9.4	8.8	7.0	6.6	5.5	3.9
Δόση III	Λογαριθμική	20.9	23.1	30.6	29.5	31.1	34.6	35.6	35.7	38.4	38.8	36.2
	Εκθετική	27.1	27.8	28.4	31.7	30.8	34.9	36.0	38.6	39.6	39.7	39.5
	Υπερ.Εφαπτομένης	25.2	26.7	28.5	30.2	30.4	34.3	31.9	35.5	38.7	40.0	38.5
Δόση IV	Λογαριθμική	22.0	27.2	29.8	31.5	34.8	39.5	36.0	37.9	39.8	41.9	45.4
	Εκθετική	18.5	23.4	29.7	29.7	35.8	35.8	35.8	38.6	42.3	41.5	45.5
	Υπερ.Εφαπτομένης	20.1	27.7	30.9	33.7	37.3	37.1	42.0	42.5	41.4	41.5	45.7
Δόση V	Λογαριθμική	34.2	30.8	23.1	21.7	21.3	15.2	17.9	16.5	12.9	10.5	10.2
	Εκθετική	29.8	26.0	24.0	22.0	20.7	17.8	17.1	13.4	9.9	11.3	10.1
	Υπερ.Εφαπτομένης	36.6	28.9	23.7	22.3	20.5	19.2	17.2	15.0	13.1	13.0	11.9

Διάγραμμα 3.2 Μέση κατανομή ασθενών ανά δόση για τις διαφορετικές καμπύλες δόσης~τοξικότητας (λογιστική, εκθετική, υπερβολικής εφαστομένης).



Πίνακας 3.4 Σύγκριση μεθόδων συνεχούς επανεκτίμησης για τις διαφορετικές καμπύλες δόσης~τοξικότητας έναντι του αλγορίθμου 3+3.

Σύγκριση μεθόδων CRM vs 3+3		Ποσοστό (%) ασθενών	Πιθανότητα τοξικότητας	Ποσοστό (%) προτεινόμενη συνιστώμενη δόση
Δόση I	Λογαριθμική	4.33%	0.1071	4.1
	Εκθετική	4.21%	0.1129	4.8
	Υπερ.Εφαπτομένης	3.46%	0.1045	3.9
	Αλγόριθμος 3+3	3.62%	0.0918	25.5
Δόση II	Λογαριθμική	3.62%	0.1962	17.9
	Εκθετική	3.65%	0.2051	20.4
	Υπερ.Εφαπτομένης	3.78%	0.1945	14.5
	Αλγόριθμος 3+3	3.74%	0.1962	31.4
Δόση III	Λογαριθμική	2.69%	0.2829	21.8
	Εκθετική	2.97%	0.2959	27.3
	Υπερ.Εφαπτομένης	2.81%	0.2854	21.6
	Αλγόριθμος 3+3	2.83%	0.2907	19.6
Δόση IV	Λογαριθμική	1.36%	0.3266	23.0
	Εκθετική	1.17%	0.3415	20.0
	Υπερ.Εφαπτομένης	1.96%	0.3415	21.7
	Αλγόριθμος 3+3	1.53%	0.3275	11.8
Δόση V	Λογαριθμική	0.00%	0.4159	33.2
	Εκθετική	0.00%	0.4339	27.5
	Υπερ.Εφαπτομένης	0.00%	0.4261	38.3
	Αλγόριθμος 3+3	0.61%	0.4732	3.0

Στον πίνακα 3.4, παρατηρούμε ότι η κατανομή του ποσοστού προτεινόμενης συνιστώμενης δόσης για τον αλγόριθμο 3+3 είναι ομοιόμορφη, στις δόσεις I, II, III έναντι της μεθόδου συνεχούς επανεκτίμησης. Κατά συνέπεια, ο αλγόριθμος 3+3, τείνει να χορηγεί σε πολλούς ασθενείς χαμηλές και αναποτελεσματικές δόσεις λόγω του συντηρητικού σχήματος κλιμάκωσης. Ακόμα, στόχος των μελετών φάσης I είναι η εύρεση της μέγιστης ανεκτής δόσης, με την υπόθεση ότι η συσχέτιση δόσης-απόδοσης είναι θετική, άρα και τοξικότητας, και οι δύο μέθοδοι υποθέτουν μονότονη

σχέση. Επιπλέον, η καμπύλη δόσης~τοξικότητας δεν αναπροσαρμόζεται όπως στην περίπτωση της μεθόδου συνεχούς επανεκτίμησης, καθώς η μέθοδος δεν έχει την ιδιότητα διακοπής κλιμάκωσης της δόσης σε κάποιο δεδομένο εκατοστημόριο. Έτσι, η κατανομή της συνιστώμενης δόσης εξαρτάται αυθαίρετα από την καμπύλη δόσης~τοξικότητας και τον αριθμό των δοκιμαστικών δόσεων. Η κακή επιλογή της δόσης κατά το πρώιμο στάδιο πιθανά θα μεταφερθεί και στις επόμενες φάσεις της ανάπτυξης.

Κεφάλαιο 4^ο

Προσαρμοστικές ακολουθιακές και ακολουθιακές μέθοδοι κλινικών μελετών

4. Μεθοδολογία προσαρμοστικών ακολουθιακών και πλήρως ακολουθιακών κλινικών μελετών.

4.1 Εισαγωγή.

Στην κλινική έρευνα, στόχος μιας κλινικής μελέτης είναι η αξιολόγηση της επίδρασης (αποτελεσματικότητα, ασφάλεια) μιας υπό μελέτης θεραπείας σε σύγκριση με έναν έλεγχο θεραπείας. Κατά τη διεξαγωγή μιας κλινικής μελέτης, δεν είναι ασυνήθιστο να προσαρμόζουμε την δόμη της μελέτης ή/και τις στατιστικές μεθόδους, με βάση τα καταγεγραμμένα στοιχεία, στο στάδιο σχεδιασμού ή κατά τη διάρκεια. Τυπικές προσαρμογές κατά την εξέλιξη μιας μελέτης, είναι η τροποποίηση των κριτηρίων ένταξης/αποκλεισμού, η προσαρμογή της δόσης, η παράταση της διάρκειας της θεραπείας, οι αλλαγές στα τελικά σημεία της μελέτης, και τροποποίηση στο σχεδιασμό της μελέτης. Κατά την PhRMA*, ως προσαρμοστικός σχεδιασμός κλινικής μελέτης ορίζεται μια κλινική μελέτη που χρησιμοποιεί τα συσσωρευμένα δεδομένα για να αποφανθεί σχετικά με την τροποποίησή της κατά την διάρκεια διεξαγωγής της, διατηρώντας την εγκυρότητα και την ακεραιότητά της (Gallo et al., 2006). Επίσης (PhRMA), “προσαρμογή” είναι ένα χαρακτηριστικό αλλαγής του σχεδιασμού με στόχο την ενίσχυση της κλινικής μελέτης, δεν είναι μια διόρθωση ανεπαρκή σχεδιασμού.

Ακόμα οι (Chow et al., 2005) ορίζουν ένα προσαρμοστικό σχεδιασμό μιας κλινικής μελέτης ως ένα σχεδιασμό που επιτρέπει προσαρμογές ή τροποποιήσεις σε ορισμένες πτυχές (π.χ., μελέτη ή / και στατιστικές διαδικασίες) της μελέτης μετά την έναρξή της,

* Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

χωρίς να υπονομεύεται η εγκυρότητα και την ακεραιότητα της μελέτης. Επισημαίνουν, πως, αλλαγές θα πρέπει να γίνονται λόγω σχεδιασμού και όχι σε ad hoc βάση. Επιπλέον, οι αλλαγές στο σχεδιασμό, δεν αντικατοπτρίζουν πραγματική κλινική πρακτική και δεν επιτρέπουν ευελιξία. Προσαρμογές ή τροποποιήσεις των εν εξελίξει κλινικών μελετών περιλαμβάνουν, κριτήρια επιλεξιμότητας, δόση, τη διάρκεια της θεραπείας, τα τελικά σημεία της μελέτης, τις εργαστηριακές δοκιμές, διαγνωστικές διαδικασίες, κριτήρια για δυνατότητα αξιολόγησης, αξιολόγηση των κλινικών αποκρίσεων, διαγραφή ή προσθήκη ομάδων θεραπείας, παραμέτρους ασφάλειας.

Στην πράξη, κατά τη διάρκεια διεξαγωγής μιας κλινικής μελέτης, στατιστικές διαδικασίες όπως η διαδικασία τυχαιοποίησης στην κατανομή της θεραπείας, στόχοι της μελέτης, επανεξέταση του δείγματος, σχεδιασμός, παρακολούθηση των δεδομένων, διαδικασία ενδιάμεσης ανάλυσης, σχέδιο στατιστικής ανάλυσης, και οι μέθοδοι για την ανάλυση των δεδομένων, συχνά ρυθμίζονται ώστε να αυξηθεί η πιθανότητα επιτυχίας της κλινικής μελέτης, με την στατιστική υπόθεση να υλοποιείται σε προκαθορισμένο σφάλμα τύπου I.

Σε πολλές περιπτώσεις, ένας προσαρμοστικός σχεδιασμός είναι γνωστός ως ευέλικτος σχεδιασμός (EMEA, 2002). Οι προσαρμοστικές μέθοδοι είναι ελκυστικοί για τους κλινικούς ερευνητές λόγω της ευελιξίας τους. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχει το απαραίτητο κανονιστικό πλαίσιο για το επίπεδο της ευελιξίας της μελέτης ή των διαδικασιών της. Οι προσαρμοστικές μέθοδοι δεν χρησιμοποιούνται ευρέως λόγω της έκτασης των τροποποιήσεων (ευελιξία) που πραγματοποιείται στις παραμέτρους τους, με αποτέλεσμα τα στατιστικά συμπεράσματα όπως τα διάστημα εμπιστοσύνης και οι p -τιμές για την επίδραση της υπό μελέτης θεραπείας να μην είναι αξιόπιστα.

Πίνακας 4.1 Τύποι προσαρμογών.

Προσαρμογή	Παραδείγματα
Προσδοκώμενη (από το σχεδιασμό)	<ul style="list-style-type: none"> • Ενδιάμεση ανάλυση • Πρόωρη διακοπή λόγω τοξικότητας/αποτελεσματικότητας • Επανεκτίμηση δείγματος
Σε εξέλιξη (ad hoc)	<ul style="list-style-type: none"> • Κριτήρια ένταξης / αποκλεισμού • Δόση, δοσολογικό σχήμα • Διάρκεια της θεραπείας
Αναδρομική	<ul style="list-style-type: none"> • Καταληκτικό σημείο της μελέτης • Αλλαγή υπεροχής σε μη-κατωτερότητας

4.2 Δείκτης ευαισθησίας (Δ) και πληθυσμός στόχος ασθενών.

Οι προσαρμογές σε μια μελέτη ή/και στις στατιστικές διαδικασίες έχουν άμεσο αντίκτυπο στον πληθυσμό-στόχο και, ως εκ τούτου, στην εγκυρότητα των στατιστικών αποτελεσμάτων και επιτυγχάνονται μέσω τροποποιήσεων του πρωτοκόλλου. Κατά συνέπεια, εισάγουν μεροληψία στην συλλογή των δεδομένων, και επομένως, μπορούν να οδηγήσουν σε ένα παρόμοιο αλλά ελαφρώς διαφορετικό πληθυσμό στόχο-ασθενών. Εάν, ορίζουμε τον πραγματικό πληθυσμό ασθενών με (μ, σ) και μετά από μία προσαρμογή στο πρωτόκολλο τον πραγματικό πληθυσμό ασθενών με (μ_1, σ_1) , όπου $\mu_1 = \mu + \varepsilon$ είναι ο μέσος πληθυσμός της μελέτης και $\sigma_1 = C\sigma$ ($C > 0$) να δηλώνει την τυπική απόκλιση πληθυσμού της μελέτης, και ε, C οι παράμετροι μετατόπισης και κλίμακας για τον πληθυσμό-στόχο, σύμφωνα με τους (Chow et al., 2002) μπορεί να οριστεί ένας δείκτης ευαισθησίας Δ , ως το μέτρο της αλλαγής του λόγου σήματος-προς-θόρυβο του πραγματικού πληθυσμού των ασθενών σε σύγκριση με τον αρχικό πληθυσμό-στόχο. Κατά συνέπεια, ο πραγματικός πληθυσμός στόχος, μετά από διαδοχικές τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου είναι μεταβλητός. Ακόμα (Chow et al., 2002), η επίδραση της παραμέτρου ε_i αντισταθμίζεται από την μεταβολή της C_i παραμέτρου για μια συγκεκριμένη τροποποίηση i , ως αποτέλεσμα οι εκτιμήσεις των επιπτώσεων των παραμέτρων για $i = 1, \dots, m$ να είναι δύσκολο, αν όχι αδύνατο, να επιτευχθούν. Στην πράξη, είναι επιθυμητό να περιοριστούν οι

συνδυασμένες επιδράσεις των (ε_i, C_i) σε ένα αποδεκτό εύρος για την έγκυρη εκτίμηση της επίδρασης της θεραπείας όσον αφορά τον πληθυσμό-στόχο βάση των κλινικών στοιχείων που συλλέγονται από τον πραγματικό πληθυσμό ασθενών. Ο πίνακας 4.2 ,παρέχει τις αλλαγές του δείκτη ευαισθησίας Δ σε σχέση με διάφορες τιμές των παραμέτρων (ε, μ, C) του.

Πίνακας 4.2 Αλλαγές στον δείκτη ευαισθησίας Δ σε σχέση με την μεταβλητότητα* των παραμέτρων $\varepsilon/\mu, C$.

<u>Αύξηση της Μεταβλητότητας</u>		<u>Μείωση της Μεταβλητότητας</u>		
ε/μ (%)	C (%)	Δ	C (%)	Δ
-20	100	0.8000	-	-
-20	110	0.7272	90	0.8888
-20	120	0.6666	80	1.0000
-20	130	0.6153	70	1.1428
-10	100	0.9000	-	-
-10	110	0.8181	90	1.0000
-10	120	0.7500	80	1.1250
-10	130	0.6923	70	1.2857
-5	100	0.9500	-	-
-5	110	0.8636	90	1.0555
-5	120	0.7916	80	1.1875
-5	130	0.7307	70	1.3571
0	100	1.0000	-	-
0	110	0.9090	90	1.1111
0	120	0.8333	80	1.2500
0	130	0.7692	70	1.4285
5	100	1.0500	-	-
5	110	0.9545	90	1.1666
5	120	0.8750	80	1.3125
5	130	0.8076	70	1.5000
10	100	1.1000	-	-
10	110	1.0000	90	1.2222
10	120	0.9166	80	1.3750
10	130	0.8461	70	1.5714
20	100	1.2000	-	-
20	110	1.0909	90	1.3333
20	120	1.0000	80	1.5000
20	130	0.92307	70	1.7142

* Για ε/μ (%) $\in (-20,20)$ και C (%) $\in (100,130)$ ως προς Δ .

4.3 Προσαρμοστικοί ακολουθιακοί και ακολουθιακοί σχεδιασμοί ανά ομάδα.

Ένας (πλήρως) ακολουθιακός έλεγχος αναφέρεται ως ο έλεγχος που διενεργείται με βάση την καταγραφή των δεδομένων μετά από κάθε νέα παρατήρηση. Ενώ ένας ακολουθιακός έλεγχος ανά ομάδα, αναφέρεται ως ο έλεγχος που εκτελείται με βάση τα καταγεγραμμένα στοιχεία μετά από προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα (Jennison & Turnbull, 2000). Συγκεκριμένα, σε μια ακολουθιακή κλινική μελέτη με $k: (1, 2, \dots, K)$ ενδιάμεσες αναλύσεις, στην κάθε $i -$ στή ανάλυση διενεργείται ένας έλεγχος υποθέσεων της μηδενικής H_0 , για την στατιστική z_k , με a_k, β_k όρια διακοπής, σε επίπεδο σημαντικότητας, $\alpha_k = 1 - (1 - \alpha^k)$. Ο ορισμός των ορίων διακοπής υπολογίζεται από διάφορες μεθόδους (μέσος όρος ανά ομάδα, αθροιστικός μέσος όρος κ.ο.κ) και καθορίζει την διάκοπη ή την συνέχιση της κλινικής μελέτης. Όσο μεγαλώνει ο αριθμός k ενδιάμεσων αναλύσεων τόσο αυξάνεται ο αριθμός των πιθανών σχεδιασμών για προκαθορισμένο, α (επίπεδο σημαντικότητας) και $1 - \beta$ (δύναμη στατιστικού ελέγχου). Σκοπός, είναι ένας βέλτιστος ή ευέλικτος σχεδιασμός πολλαπλών σταδίων για τον προσδιορισμό της περαιτέρω συνέχισης της κλινικής μελέτης όπως ο σχεδιασμός ελάχιστου μέγιστου, ο βέλτιστος σχεδιασμός δύο σταδίων (Simon, 1989) (Ensign et al., 1994) και οι ευέλικτοι σχεδιασμοί (Chen, 1997; Chen and Ng, 1998;) (Sargent & Goldberg, 2001).

4.4 Όριο πρόωρης διακοπής για την αποτελεσματικότητα (a_k).

Οι κανόνες απόφασης για τον καθορισμό του ορίου διακοπής (a_k), για την αποτελεσματικότητα, της υπόθεσης $H_0: \mu_A \leq \mu_B$, για τις δύο ομάδες θεραπείας A και B και την στατιστική Z δίνεται από:

- εάν $Z_k < a_k$ επόμενος έλεγχος
 - εάν $Z_k \geq a_k$, για $(k = 1, \dots, K - 1)$, απορρίπτουμε την μηδενική
- και
- εάν $Z_K < a_K$, δέχομαστε την μηδενική
 - εάν $Z_K \geq a_K$, απορρίπτουμε την μηδενική

4.5 Όριο πρόωρης διακοπής τοξικότητας, (β_k) .

Οι κανόνες απόφασης για τον καθορισμό του ορίου διακοπής (β_k) , τοξικότητας, της υπόθεσης $H_0: \mu_A \leq \mu_B$, για τις δύο ομάδες θεραπείας A και B και την στατιστική Z δίνεται από:

- εάν $Z_k < \beta_k$, για $(k = 1, \dots, K - 1)$, δέχομαστε την μηδενική
- εάν $Z_k \geq \beta_k$, επόμενος έλεγχος

και

- εάν $Z_K < \beta_K$, δέχομαστε την μηδενική
- εάν $Z_K \geq \beta_K$, απορρίπτουμε την μηδενική

4.6 Όρια πρόωρης διακοπής για τον ταυτόχρονο έλεγχο τοξικότητας (β_k) και αποτελεσματικότητας (α_k) .

Οι κανόνες απόφασης για τον καθορισμό των ορίων διακοπής $(\alpha_k), (\beta_k)$, της υπόθεσης $H_0: \mu_A \leq \mu_B$, για τις δύο ομάδες θεραπείας A και B και την στατιστική Z δίνεται από:

- εάν $Z_k < \beta_k$, για $(k = 1, \dots, K)$ δέχομαστε την μηδενική
- εάν $Z_k \geq \alpha_k$, για $(k = 1, \dots, K)$, απορρίπτουμε την μηδενική

4.7 Συναρτήσεις δαπάνης παραμέτρου άλφα $\{\alpha\}$.

Οι (Lan & DeMets, 1983) πρότειναν την κατανομή (ή τη δαπάνη) της συνολικής πιθανότητας ψευδών θετικών συστάσεων για ακολουθιακούς σχεδιασμούς ανά

ομάδες με ενδιάμεσες αναλύσεις, ως μια συνεχή συνάρτηση της πληροφορίας που λαμβάνεται στην μέγιστη διάρκεια T ενός σχεδιασμού. Κατά συνέπεια, τα όρια διακοπής μπορούν να υπολογιστούν ως μια συνεχής συνάρτηση του χρόνου πληροφορίας, $a(s)$, με s_i την χρονική περίοδο της ενδιάμεσης ανάλυσης i , που ονομάζεται συνάρτηση δαπάνης παραμέτρου άλφα (Alpha spending function).

4.8 Υπολογισμός a_k, β_k προσαρμοστικής ακολουθιακής μεθόδου ανά ομάδα.

Στις προσαρμοστικές ακολουθιακές μεθόδους ανά ομάδα, το εργαλείο που καθορίζει την συνέχιση ή την πρόωρη διακοπή μιας κλινικής μελέτης είναι η χρήση των διαδοχικών ορίων διακοπής, a_k, β_k . Για τον προσδιορισμό των διαδοχικών ορίων διακοπής απαιτείται ο αριθμός και ο χρόνος των ενδιάμεσων αναλύσεων να καθορίζονται εκ των προτέρων στο πρωτόκολλο της μελέτης. Ο Whitehead (1983, 1994) εισήγαγε μια μέθοδο υπολογισμού των διαδοχικών ορίων διακοπής, τα τριγωνικά όρια διακοπής του Whitehead, η οποία επιτρέπει απεριόριστες αναλύσεις κατά την εξέλιξη της μελέτης. Αυτή η μέθοδος αναφέρεται ως συνεχή διαδικασία παρακολούθησης.

Σε γενικές γραμμές, οι προσαρμοστικές διαδοχικές μέθοδοι ανά ομάδα επιτρέπουν δύο τύπους ορίων διακοπής, συμμετρικά και μη συμμετρικά. Η χρήση συμμετρικών ορίων απαιτεί το ίδιο επίπεδο δεδομένων για την πρόωρη διακοπή της μελέτης ως προς τα όρια διακοπής. Αντίθετα, στην περίπτωση μη συμμετρικών ορίων ο δείκτης πληροφορίας (δεδομένα) που απαιτείται είναι μικρότερος για την διακοπή της μελέτης λόγω τοξικότητας του φαρμάκου σε σχέση με την πρόωρη διακοπή λόγω αποτελεσματικότητας της μελέτης.

Συγκεκριμένα, τα διαδοχικά όρια διακοπής O'Brien-Fleming είναι προτιμότερα για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας, ενώ τα διαδοχικά όρια διακοπής Pocock παρέχουν καλύτερες εκτιμήσεις στην παρακολούθηση της ασφάλειας. Για K ενδιάμεσες αναλύσεις τα a_k, β_k υπολογίζονται από τις συναρτήσεις $a_k = c\kappa^\theta \alpha$, $\beta_k = b \left(\frac{1}{\kappa} - \frac{1}{K} \right) + c\kappa^\theta \alpha$, όπου b, c, θ σταθερές, με τον συντελεστή b να καθορίσει την

ταχύτητα συρρίκνωσης του συνεχούς φάσματος των δύο ορίων και την παράμετρο θ την καμπυλότητα των ορίων διακοπής α_k, β_k .

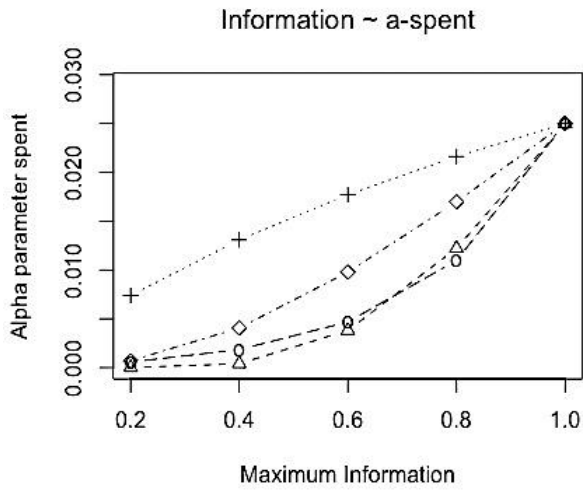
4. Αποτελέσματα *

4.1 Απόδοση μεθόδων ακολουθιακών μελετών ανά ομάδα και προσαρμοστικών ακολουθιακών μελετών ανά ομάδα.

Για την απόδοση της ακολουθιακής μεθόδου υποθέτουμε μια ακολουθιακή συγκριτική μελέτη ανά ομάδα, N ανεξάρτητων παρατηρήσεων $X_{il} \sim N(\mu_i, \sigma^2)$, με $i = 1, 2$ και $l = 1, 2, \dots, N/2$. Με έλεγχο υπόθεσης $H_0: \delta \leq 0$ και K διαδοχικές παρατηρήσεις, n_k . Σε κάθε ενδιάμεση ανάλυση, k , υπολογίζονται ακολουθιακά οι Z_k στατιστικές, με $Z_k = \hat{\delta}_k \sqrt{I_k}$, $k = 1, \dots, K$, I_k την πληροφορία Fisher και $\hat{\delta}_k$ τον εκτιμητή μέγιστης πιθανοφάνειας, εάν οι Z_k δεν υπερβαίνουν τα όρια διακοπής β_k , αλλιώς η μελέτη διακόπτεται. Τα όρια διακοπής β_k υπολογίζονται μέσω της συνάρτησης “δαπάνης” παραμέτρου α , σε κάθε ενδιάμεση ανάλυση της μελέτης με προκαθορισμένο όριο α . Συγκεκριμένα, εξετάζουμε τις περιπτώσεις ακολουθιακής μελέτης ανά ομάδα για $K = 2, 3, 4$ για τις συναρτήσεις “δαπάνης” O’Brien-Flemming, Pocock, Kim-DeMets και Hwang-Shih-DeCani, με παραμέτρους $\sigma = 15$, $\delta = 5$, στατιστική δύναμη της μελέτης $p = 80\%$ και $\alpha = 0.025$. Επίσης, τα όρια διακοπής για τις συναρτήσεις Kim-DeMets και Hwang-Shih-DeCani υποθέτουμε την παράμετρο θ ίση με 0.25 και -4 αντίστοιχα.

* Σε ότι αφορά τον κωδικά που σχετίζεται με τα αποτελέσματα και την δομή του πληροφοριακού συστήματος, γίνεται αναλυτική παράθεση στο παράρτημα.

διάγραμμα 4.1 Μέγιστη πληροφορία έναντι “δαπάνης” παραμέτρου α , σε ενδιάμεσες αναλύσεις $K = 5$, με $\sigma = 15$, $\delta = 5$, στατιστική δύναμη μελέτης $p = 80\%$ και $\alpha = 0.025$, $\theta = \{0.25, -4\}$, με τις O’Brien-Flemming = “ Δ ”, Pocock = “ \times ”, Kim-DeMets = “ \square ”, Hwang-Shih-DeCani = “ \circ ”.



Πίνακας 4.1 Ακολουθιακή μελέτη ανά ομάδα για $K = 2$ για τις συναρτήσεις “δαπάνης” O’Brien-Flemming, Pocock, Kim-DeMets και Hwang-Shih-DeCani, με παραμέτρους $\sigma = 15$, $\delta = 5$, και $\alpha = 0.025$. Για τις συναρτήσεις “δαπάνης” Kim-DeMets και Hwang-Shih-DeCani $\theta = \{0.25, -4\}$.

Τύπος ορίου διακοπής		O’Brien Fleming	Pocock	Kim DeMets	Hwang Shih DeCani
Άνω όριο	K=1	2.9630	2.1570	2.4240	1.9770
	K=2	1.9690	2.2010	2.0380	2.7970
Μέγιστη πληροφορία		0.3150	0.3520	0.3300	0.3170
“Δαπάνη” παραμέτρου α	K=1	0.0015	0.0155	0.0800	0.0029
	K=2	0.02500	0.0250	0.0250	0.0250
Απορρόφηση παραμέτρου α	K=1	2.5250	0.4693	1.1500	1.9840
	K=2	0.0000	0.000	0.0000	0.0000
Επαναλαμβανόμενο διαστήμα εμπιστοσύνης		1.1780	0.7220	1.0369	1.1520
Διαστήματα εμπιστοσύνης με βάση την διάταξη κατά βήμα {S-w ordering}		1.1010	0.3010	0.7099	1.0030
Επαναλαμβανόμενες p τιμές		0.0044	0.0083	0.0044	0.0044
P τιμές βάση της διάταξης κατά βήμα {S-w ordering}		0.0053	0.0178	0.0106	0.0064
Εκτιμητής μεγιστής πιθανοφάνειας		4.6850	4.4302	4.6081	4.6715
Μέσος αμερόληπτος εκτιμητής (με μέτρο πιθανοτικό)		4.6440	4.0968	4.6081	4.5928
Συνετός εκτιμητής		4.3037	4.1515	4.1219	4.6635

Πίνακας 4.2 Ακολουθιακή μελέτη ανά ομάδα για $K = 3$ για τις συναρτήσεις “δαπάνης” O’Brien-Flemming, Pocock, Kim-DeMets και Hwang-Shih-DeCani, με παραμέτρους $\sigma = 15$, $\delta = 5$, και $\alpha = 0.025$. Για τις συναρτήσεις “δαπάνης” Kim-DeMets και Hwang-Shih-DeCani $\theta = \{0.25, -4\}$.

Τύπος ορίου διακοπής		O’Brien Fleming	Pocock	Kim DeMets	Hwang Shih DeCani
Άνω όριο	K=1	3.7100	2.2790	2.7410	3.0110
	K=2	2.5110	2.2950	2.3050	2.5470
	K=3	1.9930	2.2960	2.0830	1.9990
Μέγιστη πληροφορία		0.3179	0.3674	0.3300	0.3191
“Δαπάνη” παραμέτρου α	K=1	0.0001	0.0113	0.0030	0.0013
	K=2	0.0060	0.0191	0.0120	0.0063
	K=3	0.0250	0.0250	0.0250	0.0250
Απορρόφηση παραμέτρου α	K=1	5.3764	0.9128	2.3520	3.2216
	K=2	1.1941	0.2573	0.6270	1.1943
	K=3	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Επαναλαμβανόμενο διαστήμα εμπιστοσύνης		1.1296	0.5512	0.9511	1.1165
Διαστήματα εμπιστοσύνης με βάση την διάταξη κατά βήμα {S-w ordering}		0.8249	0.1669	0.4718	0.8141
Επαναλαμβανόμενες p τιμές		0.0044	0.0112	0.0054	0.0044
P τιμές βάση της διάταξης κατά βήμα {S-w ordering}		0.0085	0.0208	0.0142	0.0088
Εκτιμητής μεγιστής πιθανοφάνειας		4.6641	4.3387	4.5712	4.6554
Μέσος αμερόληπτος εκτιμητής (με μέτρο πιθανοτικό)		4.4753	3.9238	4.5712	4.4708
Συνετός εκτιμητής		4.1222	3.9433	3.8822	4.6407

Πίνακας 4.3 Ακολουθιακή μελέτη ανά ομάδα για $K = 4$ για τις συναρτήσεις “δαπάνης” O’Brien-Flemming, Pocock, Kim-DeMets και Hwang-Shih-DeCani, με παραμέτρους $\sigma = 15$, $\delta = 5$, και $\alpha = 0.025$. Για τις συναρτήσεις “δαπάνης” Kim-DeMets και Hwang-Shih-DeCani $\theta = \{0.25, -4\}$.

Τύπος ορίου διακοπής	O’Brien Fleming	Pocock	Kim DeMets	Hwang Shih DeCani	
Άνω όριο	K=1	4.3330	2.3680	2.9890	3.1550
	K=2	2.9630	2.3670	2.5130	2.8180
	K=3	2.3590	2.3580	2.2710	2.4390
	K=4	2.0140	2.3500	2.1130	2.0140
Μέγιστη πληροφορία	0.3201	0.3755	0.3300	0.3207	
“Δαπάνη” παραμέτρου α	K=1	0.00001	0.00893	0.001	0.00080
	K=2	0.00153	0.01550	0.00700	0.00298
	K=3	0.00965	0.02070	0.01500	0.00890
	K=4	0.02500	0.02500	0.02500	0.02500
Απορρόφηση παραμέτρου α	K=1	8.3872	1.3327	3.5590	4.2215
	K=2	2.5065	0.5084	1.2670	2.0377
	K=3	0.7800	0.1777	0.4300	0.8618
	K=4	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Επαναλαμβανόμενο διαστήμα εμπιστοσύνης	1.0887	0.4569	0.8936	1.0883	
Διαστήματα εμπιστοσύνης με βάση την διάταξη κατά βήμα {S-w ordering}	0.6272	0.1137	0.3497	0.6716	
Επαναλαμβανόμενες p τιμές	0.0044	0.0122	0.0054	0.0054	
P τιμές βάση της διάταξης κατά βήμα {S-w ordering}	0.0112	0.0220	0.0164	0.0107	
Εκτιμητής μεγιστής πιθανοφάνειας	4.6484	4.2915	4.5490	4.6439	
Μέσος αμερόληπτος εκτιμητής (με μέτρο πιθανοτικό)	4.3215	3.8392	4.095	4.3601	
Συνετός εκτιμητής	4.0149	3.8276	3.7431	4.6235	

Για την απόδοση της προσαρμοστικής ακολουθιακής μεθόδου ανά ομάδα, υποθέτουμε, την αρχική μελέτη, την ακολουθιακή μέθοδο δύο σταδίων ανά ομάδα, πίνακας 4.4 , και την προσαρμογή στην $K = 1$ ενδιάμεση ανάλυση, πίνακας 4.5 για δείγμα $n_1 = 95$, με τον εκτιμητή μέσης αποδοτικότητα στο $T = 1$, $\hat{\delta}_1 = 3\{\delta_1 < \delta\}$, για $\hat{\sigma}_1 = 20$, με Z στατιστική ίση με 0.731. Ο μετασχηματισμός των ορίων διακοπής β_k , σκοπός της προσαρμοστικής μελέτης είναι η αύξηση της πιθανότητας πρόωρης διακοπής, είναι $\{\text{O'Brien-Flemming}\} \rightarrow \{\text{Pocock}\}$, $\{\text{Pocock}\} \rightarrow \{\text{O'Brien-Flemming}\}$, $\{\text{O'Brien-Flemming}\} \rightarrow \text{Kim-DeMets}$, $\{\text{HwangShihDeCani}\} \rightarrow \{\text{O'Brien-Flemming}\}$. Επίσης, θέτουμε επίπεδο σημαντικότητας την δεσμευμένη πιθανότητα απόρριψης της H_0 για το σφάλμα τύπου I, (Müller & Schäfer, 2001; Müller & Schäfer, 2001; Müller & Schäfer, 2001), της προσαρμοσμένης μελέτης. Ακόμα, ο μέγιστος ανά στάδιο αριθμός ορίζεται να είναι $N_i = 200$ για τον προσδιορισμό της αύξησης του αριθμού πληροφορίας I_k για ελάχιστο αριθμό ενδιάμεσων αναλύσεων ίσο με 2 και μέγιστο αριθμό ενδιάμεσων αναλύσεων ίσο με 5.

Πίνακας 4.4 Ακολουθιακή μελέτη ανά ομάδα, αρχική μελέτη, για $K = 2$ για τις συναρτήσεις “δαπάνης” O'Brien-Flemming, Pocock, Kim-DeMets και Hwang-Shih-DeCani, με παραμέτρους $\sigma = 15$, $\delta = 5$, και $\alpha = 0.025$. Για τις συναρτήσεις “δαπάνης” Kim-DeMets και Hwang-Shih-DeCani $\theta = \{0.25, -4\}$.

Τύπος ορίου διακοπής		O'Brien-Flemming	Pocock	Kim-DeMets	Hwang-Shih-DeCani
Άνω όριο	K=1	2.9625	2.1570	2.4238	2.7499
	K=2	1.9685	2.2009	2.0382	1.9811
Μέγιστη πληροφορία		0.3151	0.3524	0.3257	0.3169
“Δαπάνη” παραμέτρου α	K=1	0.00001	0.00893	0.001	0.00080
	K=2	0.0015	0.0155	0.0070	0.0029
Απορρόφηση παραμέτρου α	K=1	0.0015	0.0155	0.0076	0.0029
	K=2	0.0250	0.0250	0.0250	0.0250
Ενδιάμεση προσαρμογή					
T=1					
Z: 0.731					

Πίνακας 4.5 Προσαρμογή στην $K = 1$ ενδιάμεση ανάλυση, για δείγμα $n_1 = 95$, με τον εκτιμητή μέσης αποδοτικότητα στο $T = 1$, $\hat{\delta} = 4$, για $\hat{\sigma}_1 = 20$, με Z στατιστική ίση με 0.731 και $N_k = 200$. Ο μετασχηματισμός των όριων διακοπής β_k , O'Brien-Flemming=[1], Pocock=[2], Kim-DeMets=[3], Hwang-Shih-DeCani=[4]. Αριθμός πληροφορίας I_k min=2 ,max=5 αριθμό ενδιάμεσων αναλύσεων.

Τύπος ορίου διακοπής	O'Brien Fleming	Pocock	Kim DeMets	Hwang Shih DeCani	
Αλλαγή τύπου ορίου διακοπής	2	1	1	1	
Άνω όριο	K=1	2.5169	5.7578	5.2752	4.5395
	K=2	2.5110	3.9923	3.6446	3.1130
	K=3	2.4979	3.2011	2.9157	2.4810
	K=4	2.4868	2.7378	2.4921	2.1187
	K=5	2.4781	2.4292	2.2108	2.1187
Επαναλαμβανόμενο διαστήμα εμπιστοσύνης	0.2129	0.2523	0.4425	0.5306	
Διαστήματα εμπιστοσύνης με βάση την διάταξη κατά βήμα {S-w ordering}	0.0390	0.2347	0.1925	0.2863	
Επαναλαμβανόμενες p τιμές	0.0161	0.0141	0.0083	0.0083	
P τιμές βάση της διάταξης κατά βήμα {S-w ordering}	0.0234	0.0217	0.0181	0.0149	
Εκτιμητής μεγιστής πιθανοφάνειας	3.1287	3.0767	3.1138	3.1772	
Μέσος αμερόληπτος εκτιμητής (με μέτρο πιθανοτικό)	2.6484	2.7477	3.1138	2.7956	
Συνετός εκτιμητής	2.3448	2.4587	2.3740	2.7288	
Σφάλμα τύπου I	0.0200	0.0086	0.0157	0.0192	

Κεφάλαιο 5^ο

Προσαρμοστική επανεκτίμηση μεγέθους δείγματος

5. Προσαρμοστική επανεκτίμηση μεγέθους δείγματος.

Στις κλινικές μελέτες, είναι αναγκαίος ο υπολογισμός ενός επαρκούς αριθμού δείγματος προκειμένου να διερευνηθεί η κλινική σημαντικότητα μεταξύ δύο θεραπειών. Ακόμα, για δεδομένη ισχύ πραγματοποιείται μια προσομοίωση της μελέτης, προσαρμοσμένη ως προς την μεταβλητότητα της παρατηρούμενης απόκρισης του κύριου στόχου της μελέτης (Chow et al., 2003), για την εκτίμηση του μεγέθους του δείγματος. Η εκτίμηση της μεταβλητότητας της παρατηρούμενης απόκρισης είναι κρίσιμη, διότι αφενός, εάν η εκτιμηθείσα μεταβλητότητα είναι μεγαλύτερη από την παρατηρούμενη, η μελέτη δεν υπολογίζεται με βάση το όριο ισχύος, για παράδειγμα $p = 80\%$, κατά συνέπεια το μέγεθος του δείγματος δεν είναι το ελάχιστο. Αφετέρου, εάν η εκτιμώμενη μεταβλητότητα είναι μικρότερη από την παρατηρούμενη μεταβλητότητα το μέγεθος δείγματος της κλινικής μελέτης πιθανόν να μην είναι επαρκές για την επίτευξη της επιθυμητής ισχύος, κατά συνέπεια και κλινικής σημαντικότητας. Έτσι, είναι απαραίτητη η προσαρμογή του μεγέθους δείγματος μιας κλινικής μελέτης ακολουθιακά με βάση τα ενδιάμεσα δεδομένα.

Η ακολουθιακή προσαρμογή/επανεκτίμηση μεγέθους δείγματος μιας κλινικής μελέτης, περιλαμβάνει προγραμματισμένες και μη προγραμματισμένες προσαρμογές του μεγέθους δείγματος. Ως προγραμματισμένη προσαρμογή μεγέθους δείγματος, αναφέρεται η επανεκτίμηση μεγέθους δείγματος κατά τις ενδιάμεσες αναλύσεις σε μια ακολουθιακή κλινική μελέτη ανά ομάδα ή σε προσαρμοστικούς σχεδιασμούς $N -$ προσαρμογών κλινικών μελετών. Οι μη προγραμματισμένες προσαρμογές μεγέθους δείγματος οφείλονται σε αλλαγές που έγιναν κατά την διάρκεια της μελέτης στο πρωτόκολλο ή/και σε απροσδόκητες διοικητικές αποφάσεις βάση των έως τώρα δεδομένων. Οι κύριες προσαρμοστικές μέθοδοι επανεκτίμησης μεγέθους δείγματος

επικεντρώνονται στην περίπτωση των προγραμματισμένων προσαρμογών σε ακολουθιακές προσαρμοστικές κλινικές μελέτες ανά ομάδα, χωρίς να απαιτείται να εμφανιστούν οι κώδικες θεραπείας ή με βάση αποσπασματικά δεδομένα αντίστοιχα.

5.1 Επαναπροσδιορισμός μεγέθους δείγματος χωρίς την χρήση δεδομένων.

Το μέγεθος του δείγματος σε μία κλινική μελέτη προσδιορίζεται από την κλινική σημαντικότητα και τη μεταβλητότητα του πρωτεύοντος κλινικού σημείου. Ακόμα, η κατανομή της υπό έρευνα θεραπείας δεν είναι γνωστή κατά τη διάρκεια του σχεδιασμού της μελέτης κατά συνέπεια η εκτίμηση της μεταβλητότητας για το πρωτεύον κλινικό σημείο ενδέχεται να μην είναι επαρκής για την εκτίμηση του μεγέθους του δείγματος της μελέτης. Ακόμα, το προγραμματισμένο μέγεθος δείγματος της μελέτης πιθανόν να χρειάζεται αναπροσαρμογή κατά τη διάρκεια της μελέτης, εάν η εκτίμηση της μεταβλητότητας του πρωτεύοντος κλινικού σημείου, στο στάδιο του σχεδιασμού της μελέτης, δεν αποτυπώνει την παρατηρούμενη μεταβλητότητα της απόκρισης του συνόλου των δεδομένων. Για την διατήρηση της ακεραιότητας της κλινικής μελέτης ως προς την καλή πρακτική σχεδιασμού, πραγματοποιείται η εκ νέου εκτίμηση του μεγέθους δείγματος της μελέτης χωρίς την χρήση των κωδικών θεραπείας, εάν η μελέτη πρόκειται να διεξαχθεί με διπλό τυφλό τρόπο. Οι διαδικασίες που έχουν προταθεί για την προσαρμογή του μεγέθους δείγματος χωρίς την χρήση των κωδικών θεραπείας παρουσιάζονται από τους (Gould & Shih, 1992) (Gould, 1992). (Hung et al., 2005).

Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τον Gould (Gould, 1992) εάν σε έναν τυχαίοποιημένο παράλληλο σχεδιασμό κλινικής δοκιμής δύο ομάδων, εικονικού φαρμάκου έναντι μιας υπό έρευνα θεραπείας, με την υπόθεση κανονικά κατανεμημένης απόκρισης πρωτογενούς καταληκτικού σημείου, για ισχύ μελέτης ίση με $1 - \beta$, απαιτείται συνολικό μέγεθος δείγματος της μελέτης, σε αμφίπλευρο έλεγχο υποθέσης, $N = 4\sigma^2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})/\Delta^2$, όπου Δ είναι η κλινική σημαντικότητα και σ^2 η διακύμανση εντός γκρούπ βάση προηγούμενων μελετών. Τότε, η επανεκτίμηση του δείγματος, μεγέθους

Ν μίας προσαρμοστικής ακολουθιακής κλινικής μελέτης ανά ομάδα στην ενδιάμεση ανάλυση k , είναι ίση με $N' = N \sigma'^2 / \sigma^{*2}$.

Επίσης, στην έναρξη μιας κλινικής μελέτης, αναμένεται ότι η παρατηρούμενη μεταβλητότητα, σ'^2 , είναι παρόμοια με την εκτιμώμενη, σ^{*2} , ώστε να έχει επαρκή ισχύ για να την διερεύνηση τη κλινικής σημαντικότητας. Στην περίπτωση όπου, η παρατηρούμενη διακύμανση είναι μεγαλύτερη από την εκτιμώμενη σ^{*2} , θα χρειαστεί να επανεκτιμηθεί το μέγεθος δείγματος, χωρίς τους κώδικες τυχαιοποίησης. Επιπλέον, εάν το σ^2 εκφράζει την πραγματική μεταβλητότητα, τότε το μέγεθος του δείγματος υπολογίζεται για να επιτευχθεί $1-\beta$ επιθυμητή δύναμη, στο α επίπεδο σημαντικότητας, για H_a αμφίπλευρη.

Στην πράξη, η παρατηρούμενη μεταβλητότητα εντός ομάδας σ'^2 είναι συνήθως άγνωστη και πρέπει να εκτιμηθεί από τα συσσωρευμένα δεδομένα από ένα σύνολο n παρατηρήσεων από N ασθενείς, $\sigma'^2 \cong s^2(y_{ij}, \bar{y})^{\dagger}$, όπου y_{ij} είναι η j -οστή παρατήρηση στην ομάδα $i = 1, 2$ και \bar{y} είναι ο μέσος όρος των συσσωρευμένων δεδομένων, $n = n_1 + n_2$, με $i = 1$ (υπό έρευνα θεραπεία), $i = 2$ (εικονικό φάρμακο), $j = 1, \dots, n_i$. Ακόμα (Gould, 1992), εάν N είναι αρκετά μεγάλο ώστε, η μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων να παρέχει μία επαρκή προσέγγιση για την κλινική σημαντικότητα, Δ , η παρατηρούμενη διακύμανση σ'^2 , $\sigma'^2 = \frac{n-1}{n-2} \left(s^2 - \frac{\Delta^2}{4} \right)$, δεν απαιτεί τη γνώση της ανάθεσης θεραπείας των ασθενών. Κατά συνέπεια, οι κωδικοί θεραπείας διατηρούνται καθ' όλη την διάρκεια της μελέτης, ωστόσο ένα από τα μειονεκτήματα της προσέγγισης, (Gould, 1992), είναι ότι εξαρτάται από τη μέση διαφορά η οποία δεν υπολογίζεται και είναι άγνωστη.

Επιπλέον, οι (Gould & Shih, 1992), προτείνουν μία διαδικασία που βασίζεται στον αλγόριθμο προσδοκίας-μεγιστοποίησης (EM-Algorithm) για την εκτίμηση της παρατηρούμενης μεταβλητότητας σ'^2 χωρίς την χρήση της κλινικής σημαντικότητας, Δ .

* σ^{*2} είναι η διακύμανση εντός της ομάδας που καθορίζεται για τον προσδιορισμό του μεγέθους του δείγματος κατά το στάδιο σχεδιασμού της μελέτης. σ'^2 είναι η παρατηρηθείσα διακύμανση εντός της ομάδας.

[†] Η διακύμανση βάση των συσσωρευμένων δεδομένων δίνεται από $s^2 = \frac{1}{n-1} \sum \sum (y_{ij} - \bar{y})^2$

Συγκεκριμένα, υποθέτεται ότι οι αναθέσεις για τις δύο ομάδες θεραπείας, για n παρατηρήσεις ακολουθούν τυχαία κατανομή, ως δείκτη θεραπείας θέτουν, $\pi_i = 1$ εάν η θεραπεία είναι το φάρμακο δοκιμής και $\pi_i = 0$ εάν η θεραπεία είναι το εικονικό φάρμακο. Στο βήμα E, λαμβάνονται οι προσωρινές τιμές προσδοκίας του δείκτη π_i , δηλαδή η υποθετική πιθανότητα ότι στον ασθενή i έχει εκχωρηθεί η υπό μελέτη θεραπεία βάση των παρατηρήσεων, y_i . Στο βήμα M λαμβάνονται οι εκτιμήσεις μέγιστης πιθανοφάνειας των πληθυσμιακών μέσων (μ_1, μ_2) και σ μετά την ενημέρωση του δείκτη π_i κατά το βήμα E στην λογαριθμική συνάρτηση πιθανοτήτων βάση των προσωρινών τιμών. Τα βήματα E και M επαναλαμβάνονται μέχρι να συγκλίνουν οι τιμές.

Επιπλέον, οι Gould και Shih (Gould & Shih, 1992) έδειξαν ότι η χρήση του αλγόριθμου προσδοκίας-βελτιστοποίησης μπορεί να εκτιμήσει την παρατηρούμενη διακύμανση εντός ομάδας αρκετά ικανοποιητικά, αλλά αποτυγχάνει να παρέχει αξιόπιστη εκτίμηση για την κλινική σημαντικότητα, $\mu_1 - \mu_2$. Κατά συνέπεια, το μέγεθος του δείγματος της κλινικής μελέτης μπορεί να προσαρμοστεί χωρίς την γνώση των κωδικών θεραπείας.

5.2 Επαναπροσδιορισμός μεγέθους δείγματος, μέθοδος Hung-Cui-Wang-Lawrence.

Η μέθοδος επαναπροσδιορισμού του μεγέθους δείγματος κλινικής μελέτης των Hung-Cui-Wang-Lawrence, (Hung et al., 2005) χρησιμοποιεί ένα σύστημα φυσικής στάθμισης που προέρχεται από τον αρχικό σχεδιασμό, με την διαφορική στάθμιση τις συνεισφοράς των δεδομένων πριν από την επανεκτίμηση του μεγέθους του δείγματος της μελέτης και των δεδομένων μετά τον τροποποιημένο έλεγχο της μελέτης

Συγκεκριμένα, η μέθοδος των Hang-Cui-Wang-Lawrence, σε μια προσαρμοστική ακολουθιακή μελέτη ανά ομάδα, $[n_0, \delta, 0.05, 0.1]$ και όρια διακοπής, για την συνάρτηση δαπάνης παραμέτρου α , να δίνονται από την συνάρτηση O'Brien-Fleming για την παρακολούθηση της μελέτης, στην κάθε ενδιάμεση ανάλυση k για πιθανό

πρώρο τερματισμό, και τ_k τα δεδομένα που συνεισφέρουν ανά ομάδα μετά από την προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση $k = 1, \dots, l$. Εάν, η προσαρμοστική κλινική μελέτη συνεχίζει, μετά την αξιολόγηση k ενδιάμεσων αναλύσεων, και τον επανυπολογισμό νέου ορίου κλινικής σημαντικότητας $\delta^* (< \delta)$, η επανεκτίμηση του μεγέθους του δείγματος της μελέτης υπολογίζεται μετασχηματίζοντας τις πληροφορίες τ_k στην αρχική κλίμακα χρόνου, πριν την επαναπροσδιορισμό του μεγέθους δείγματος της κλινικής μελέτης, (Hung et al., 2005). Αρχικά, με την μέθοδο επανυπολογισμού μεγέθους δείγματος Hung-Cui-Wang-Lawrence, υπολογίζεται ένας παράγοντας πληθωρισμού b , έπειτα μετασχηματίζεται η πληροφορία της ενδιάμεσης ανάλυσης k , στην αρχική κλίμακα πληροφορίας για τον υπολογισμό των διαδοχικών ορίων z_k . Έτσι, διενεργείται ο προσαρμοστικός έλεγχος U^\wedge , για τον επανυπολογισμό του δείγματος της μελέτης M_k , όπου $M_k = (\delta/\Delta_k)^{1/2}$.

Η μέθοδος των Hung-Cui-Wang-Lawrence έχει τα ακόλουθα πλεονεκτήματα, η προσαρμογή του μεγέθους του δείγματος είναι αναλυτική και χρησιμοποιεί τα ίδια όρια διακοπής με τις προσαρμοστικές ακολουθιακές κλινικές μελέτες ανά ομάδα, ενώ αντίθετα η προσαρμογή του μεγέθους του δείγματος της μελέτης είναι ad-hoc και τα σταθμικά δεδομένα δεν είναι ομοιογενή για ασθενείς από διαφορετικά στάδια της μελέτης, με αποτέλεσμα να μην είναι εύκολο να ερμηνευθούν κλινικά.

Τέλος, οι Jennison και Turnbull, Tsiatis και Mehta (Jennison & Turnbull, 2003; Tsiatis & Mehta, 2003) επισημαίνουν ότι για ένα προσαρμοστικό σχεδιασμό με επανεκτίμηση μεγέθους δείγματος ίση με το μέγιστο μέγεθος δείγματος, N_{\max} και κριτήριο επανεκτίμησης μεγέθους δείγματος καλά ορισμένο, μπορεί να κατασκευαστεί ένας μη προσαρμοστικός συντηρητικός σχεδιασμός με καθορισμένο μέγιστο μέγεθος δείγματος, και μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από τον προσαρμοστικό σχεδιασμό. Συγκεκριμένα, σε έναν προσαρμοστικό σχεδιασμό, Hung-Cui-Wang-Lawrence, όσο μεγαλύτερη είναι η αύξηση του μεγέθους του δείγματος, τόσο μικρότερη είναι η επίδραση της προσαρμογής του ελέγχου, U , με αποτέλεσμα να επιτρέπει μία μη ρεαλιστική αύξηση μεγέθους δείγματος, έως και 16 φορές το μέγιστο αρχικό σχεδιασμό (Jennison & Turnbull, 2003). Στην πράξη, το αρχικό μέγεθος

[^] Ο προσαρμοστικός έλεγχος U είναι $U = z_k(N_k/N_{k+i})^{1/2} + W(1 - N_k/N_{k+i})^{1/2}$.

δείγματος σχεδιάζεται προσεκτικά και μια τέτοια μεγάλη αύξηση μεγέθους δείγματος σπάνια αναμένεται. Ακόμα, οι μέθοδοι σταθμισμένων δεδομένων για προσαρμοστικούς ελέγχους U, βρίσκουν εκτενή εφαρμογή στην ιατρική έρευνα.

5.3 Επαναπροσδιορισμός μεγέθους δείγματος, μέθοδος Proschan-Hunsberger.

Η μέθοδος επαναπροσδιορισμού μεγέθους δείγματος κλινικής μελέτης Proschan-Hunsberger, προτείνει μια μέθοδο διπλής δειγματοληψίας που χρησιμοποιεί πληροφορίες σχετικά με τη κλινική σημαντικότητα της θεραπείας σε μια προσαρμοστική μελέτη δύο σταδίων για τον προσδιορισμό του αριθμού των πρόσθετων παρατηρήσεων που είναι απαραίτητες και του ορίου της στατιστικής z που θα χρησιμοποιηθεί για να αποφανθεί η κλινική αποδοτικότητα της υπό μελέτης θεραπείας. Για να τον υπολογισμό της αναγκαίας πρόσθετης πληροφορίας, οι Proschan-Hunsberger (Proschan & Hunsberger, 1995) ορίζουν μια αυξανόμενη δεσμευμένη συνάρτηση σφάλματος $A(z)$, η οποία προσδιορίζει την ποσότητα του δεσμευμένου σφάλματος τύπου I, την ψευδή αποδοχή για την κλινική σημαντικότητα του φαρμάκου, μετά την ενδιάμεση ανάλυση, δεδομένου του παρατηρούμενου μη προσαρμοστικού ορίου z , της κλινικής μελέτης. Επιπλέον, η δεσμευμένη συνάρτηση σφάλματος $A(\cdot)$ επιλέγεται εκ των προτέρων έτσι ώστε το συνολικό δεσμευμένο σφάλμα τύπου I, υπολογιζόμενο κατά μέσο όρο για όλες τις πιθανές τιμές τις στατιστικής z , να είναι ένα προκαθορισμένο όριο α .

Συγκεκριμένα, οι Proschan και Hunsberger (Proschan & Hunsberger, 1995) έδειξαν ότι χωρίς την προσαρμογή των περιοχών των κρίσιμων σημείων, η πιθανότητα, $p(k^*)$ συνέχισης της μελέτης λόγω κλινικής σημαντικότητας, δ , αυξάνεται με την επανεκτίμηση του μεγέθους του δείγματος για τις πρώτες n_1 παρατηρήσεις, $\alpha = \alpha + 0.25e^{-z_a^2/2}$. Ακόμα, η μέγιστη πιθανότητα, α_{\max} εσφαλμένης αποδοχής κλινικής σημαντικότητας, εκφράζεται από μία κυκλική δεσμευμένη συνάρτηση σφάλματος

Όπου η $p(k^)$ τιμή αντιστοιχεί την τιμή $k^* > z_a$ στην κανονικά κατανομημένη τυχαία μεταβλητή p .

$A_{\text{cir}}(k)$ *. Η μέθοδος επαναπροσδιορισμού του μεγέθους δείγματος των Proschan και Hunsbeger είναι μία ευέλικτη διαδικασία, κατά συνέπεια είναι δύσκολο να υπολογιστεί η μη δεσμευμένη ισχύς της μελέτης.

Στην πράξη, η πιθανότητα συνέπειας του ελέγχου ως προς την κλινική σημαντικότητα, παράμετρος $1 - \beta$, δίνεται μετά τις πρώτες n_1 παρατηρήσεις. Εάν, η τιμή της στατιστικής z είναι αρκετά κοντά ώστε να αποφανθεί κλινική σημαντικότητα, η μέθοδος θέτει πολύ υψηλή τιμή δεσμευμένης ισχύς για την συνέχιση της κλινικής μελέτης, αντίθετα εάν, η τιμή της στατιστικής z είναι “μη σημαντική” για να αποφανθεί κλινική σημαντικότητα ώστε να προκαλέσει την επέκταση της μελέτης, υποθέτουμε χαμηλότερη δεσμευμένη ισχύ μετά της πρώτες n_1 παρατηρήσεις. Επίσης, δεν είναι εφικτή η σύγκριση της μεθόδου (Proschan & Hunsberger, 1995) με μία προσαρμοστική κλινική μελέτη σταθερού μεγέθους δείγματος, διότι απαιτείται ο υπολογισμός των πιθανών τιμών της δεσμευμένης ισχύς για τις διάφορες δεσμευμένες συναρτήσεις σφάλματος, $A(z)$.

5.4 Επαναπροσδιορισμός του μεγέθους δείγματος, μέθοδος Müller-Schafer.

Η μέθοδος Müller-Schafer (Müller & Schäfer, 2001) γενικεύει την προσέγγιση των προσαρμοστικών κλινικών σχεδιασμών που εξαρτώνται από τα προσλαμβανόμενα δεδομένα και τους ακολουθιακούς σχεδιασμούς ανά ομάδα συνδυάζοντας τις δύο προσεγγίσεις. Η προτεινόμενη μέθοδος επιτρέπει σε κάθε ενδιάμεση ανάλυση, την αλλαγή του μεγέθους του δείγματος, N , της συνάρτησης δαπάνης παραμέτρου a και του αριθμού των χρονικών σημείων των μελλοντικών ενδιάμεσων αναλύσεων, k . Το πλεονέκτημα της μεθόδου των Müller-Schafer είναι η εισαγωγή μη προγραμματισμένων ενδιάμεσων αναλύσεων σε περίπτωση όπου απαιτείται επαναπροσδιορισμός του μεγέθους δείγματος για την επίτευξη κλινικής σημαντικότητας για προκαθορισμένη ισχύ, β , της μελέτης .

* Η συνάρτηση $A_{\text{cir}}(k)$ * είναι κυκλική διότι η παράμετρος k εκφράζεται μέσω της κυκλικής εξίσωσης $y = \pm\sqrt{k^2 - x^2}$, με κέντρο την αρχή και ακτίνα k .

Συγκεκριμένα, προτείνεται η ανάλυση των διαδοχικών αναλύσεων ως ένας κανόνας συνδυασμού των δεδομένων που λαμβάνονται κατά την πρώτη ενδιάμεση ανάλυση, για την εύρεση πιθανοτικού ορίου p , και των δεδομένων στα περαιτέρω στάδια της μελέτης, για την εύρεση πιθανοτικού ορίου q . Ακόμα, οι Müller-Schafer χρησιμοποιούν έναν εναλλακτικό ορισμό των πιθανοτικών ορίων, p, q , που απλοποιεί την κατασκευή του κανόνα συνδυασμού, ωστόσο, οδηγεί στα ίδια όρια όπως στον συνηθισμένο ορισμό σύμφωνα με τη μέθοδο των Tsiatis, Rosner και Mehta (Tsiatis et al., 184). Για την εφαρμογή της μεθόδου αρχικά, καθορίζονται οι τυχαίες μεταβλητές $U = T_1$, να εξαρτάται μόνο από τα δεδομένα που συλλέγονται στο πρώτο στάδιο της μελέτης και $V = \min_{i=1, \dots, m} (T_i - T_1 - a_i)$, να εξαρτάται μόνο από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν στα στάδια 2 έως k^* , κατά συνέπεια οι τυχαίες μεταβλητές U και V είναι στοχαστικά ανεξάρτητες. Ο κανόνας απόφασης για την ακολουθιακή μελέτη ανά ομάδα κατά την πρώτη ενδιάμεση ανάλυση ορίζεται, ως μία συνάρτηση των $p = F_0(u)$ και $q = G_0(v)$, να δηλώσουν τις αθροιστικές κατανομές των U και V αντίστοιχα, για κλινική σημαντικότητα δ .

5.5 Εναπαπροσδιορισμός μεγέθους δείγματος, μέθοδος Bauer-Kohne.

Η μέθοδος Bauer-Kohne (Bauer & Kohne, 1994) προτείνει ένα συνδυασμό διαχωρίσιμων p τιμών που προκύπτουν από την ανάλυση της κλινικής μελέτης πριν και μετά από μία προσχεδιασμένη προσαρμογή του αρχικού σχεδιασμού, ως μια γενική μη παραμετρική μέθοδο ανάλυσης μελετών με προσαρμοστική ενδιάμεση ανάλυση. Η διαδικασία Bauer-Kohne χαρακτηρίζεται επίσης ως μία προκαταρκτική "μέτα-ανάλυση" της εσωτερικής πιλοτικής μελέτης και του δεύτερου μέρους της μελέτης.

Συγκεκριμένα, η διαδικασία των Bauer-Kohne (Bauer & Kohne, 1994) ελέγχει την συνολική πιθανότητα απόρριψης κλινικής σημαντικότητας της μελέτης, α , υποθέτοντας ότι η πιθανότητα κλινικής σημαντικότητας της μελέτης, p , με k ενδιάμεσες αναλύσεις, για ανεξάρτητα στοχαστικά δείγματα, n_k , είναι ομοιόμορφα

* k ο συνολικός αριθμός των ενδιάμεσων αναλύσεων της μελέτης.

κατανεμημένη στο διάστημα $[0,1]$ *, κατά συνέπεια, εάν ο έλεγχος μηδενικής κλινικής διαφοράς είναι αληθής, προσαρμογές εξαρτώμενες από τα δεδομένα, όπως ο επαναπροσδιορισμός του μεγέθους δείγματος, είναι εφικτές. Επίσης, η απώλεια ισχύος για την μέθοδο των Bauer-Kohne, κριτήριο Fisher, σε σύγκριση με τον βέλτιστο σχεδιασμό της κλινικής δοκιμής ως προς το συνολικό δείγμα της μελέτης, με επιπλέον κανόνες διακοπής και πρόωρης διακοπής της μελέτης, είναι μη σημαντική. Επιπλέον, οι Bauer-Kohne (Bauer & Kohne, 1994) επισημαίνουν ότι δεν είναι εφικτή η εφαρμογή ενός συνδυαστικού σταθμισμένου αναλυτικού ελέγχου σε μία κλινική μελέτη με προσαρμογές. Στην πράξη, για την ύπαρξη κλινικής διαφοράς μεταξύ δύο θεραπειών, για πιθανότητες, p_1, p_2 και δείγματα n_1 μέχρι την πρώτη ενδιάμεση ανάλυση και n_2 μετά την πρώτη ενδιάμεση ανάλυση, η μέθοδος Bauer-Kohne θέτει ως κρίσιμο σημείο $p_1 \times p_2 \leq c_a$. Έτσι, σε έναν σχεδιασμό τριών σταδίων, η μέθοδος Bauer-Kohne, ορίζει ακολουθιακά τους κανόνες διακοπής και πρόωρης διακοπής, στον χρόνο πληροφορίας τ_i των ενδιάμεσων αναλύσεων, ως α_0 σταθερό, το όριο διακοπής έλλειψης κλινικής σημαντικότητας, και ως $c_{a_i} \sim f(\chi_n^2)$ το όριο κλινικής σημαντικότητας μεταξύ των θεραπειών.

Μια σύντομη περιγραφή του τρόπου με τον οποίο σε μια προσαρμοστική διαδικασία, η μέθοδος των Bauer-Kohne, θα μπορούσε να εφαρμοστεί σε ένα πρωτόκολλο κλινικής μελέτης σχετίζεται, για παράδειγμα με μια κλινική δοκιμή που διερευνά μια νέα θεραπεία για μία ένδειξη στην οποία δεν υπάρχει αποτελεσματική τυποποιημένη θεραπεία. Σε μια τέτοια κατάσταση μπορεί να υπάρχουν διαφορετικά τελικά σημεία για την επιλογή του έλεγχου. Εάν, στο πρώτο στάδιο της δοκιμής έχει επιλεγεί σύνολο $k = 5$ μεμονωμένων τελικών σημείων και ληφθούν δείγματα από $n_1 = n_2 = 30$ ασθενείς στην ομάδα θεραπείας και στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα. Στην ενδιάμεση ανάλυση οι αλλαγές των πέντε μετρήσεων τελικού σημείου μ εβδομάδες μετά τη θεραπεία σε σύγκριση με τις βασικές τιμές πρέπει να συνδυαστούν σε ένα γενικευμένο κριτήριο ελαχίστων τετραγώνων (GLS) (O'Brien, 1984). Εάν, υποθεθεί συνολικό επίπεδο σημαντικότητας για έναν μονόπλευρο έλεγχο ίσο με .025 και στην ενδιάμεση ανάλυση παρατηρηθεί αρνητική τάση για το κριτήριο

* Σε περίπτωση που η κατανομή των p -τιμών είναι στοχαστικά μεγαλύτερη από την $U[0,1]$ έχουμε συντηρητική εκτίμηση της συνολικής πιθανότητας απόρριψης της κλινικής σημαντικότητας. Σε μερικές περιπτώσεις ένας συντηρητικός σχεδιασμός είναι επιθυμητός.

(GLS) η μελέτη πρέπει να διακοπεί με αρνητικό αποτέλεσμα, $p_1 > \alpha_0$. Αντίθετα, εάν το $p_1 < \alpha_1$ η δοκιμή πρέπει να σταματήσει με θετικό αποτέλεσμα, ενώ εάν $\alpha_1 < p_1 < \alpha_0$, μπορεί να πραγματοποιηθεί προσαρμογή. Το σύνολο των πέντε τελικών σημείων μπορεί να μειωθεί για διάφορους λόγους, παρατηρούμενα αποτελέσματα, μεταβλητότητα, επιβάρυνση για τους ασθενείς, κόστος. Τα ισορροπημένα μεγέθη δείγματος για το δεύτερο στάδιο $n'_1 = n'_2$ θα πρέπει να αξιολογούνται εξετάζοντας τις παρατηρούμενη διακυμάνσεις και την κλινική διαφορά.

Οι προσαρμογές που πραγματοποιήθηκαν τεκμηριώνονται σε μία προκαθορισμένη τροποποίηση του πρωτοκόλλου μελέτης. Στο τέλος της μελέτης ένας συνδυαστικός έλεγχος σε α επίπεδο σημαντικότητας πρέπει να εφαρμοστεί, για τις τιμές p_1 και p_2 διότι υπολογίζονται ξεχωριστά κατά το πρώτο και το δεύτερο στάδιο της μελέτης. Κατά το σχεδιασμό του πρώτου σταδίου, θα πρέπει να αποφευχθεί η εμφάνιση πολλών ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων, διότι αυτό θα οδηγούσε σε πρόωρη διακοπή της μελέτης "χωρίς επιπτώσεις". Κατά συνέπεια, η ισχύς $P_1[a_0]$ πρέπει να είναι επαρκώς υψηλή για να ανιχνευθεί μια σχετική διαφορά θεραπείας. Η επιλογή της σχετικής διαφοράς μεταξύ των γκρουπ, στην περίπτωση αυτή θα μπορούσε να είναι λιγότερο αισιόδοξη από ό,τι στην τελική ανάλυση της μελέτης, δεδομένου ότι εφαρμόζεται ένα "επίπεδο σημαντικότητας" όσο και το α_0 , επιτυγχάνεται επαρκής ισχύς με μέτρια μεγέθη δείγματος. Εάν υποθεθεί, ότι ο βέλτιστος έλεγχος στην ενδιάμεση ανάλυση της κλινικής μελέτης διενεργείται με 50 βαθμούς ελευθερίας. Τότε, η πιθανότητα μιας ψευδώς αρνητικής απόφασης στην ενδιάμεση ανάλυση της μελέτης σε περίπτωση υπάρχοντος αποτελέσματος ίσο με το ένα τρίτο της τυπικής απόκλισης, είναι ίση με $1 - P_1[a_0]$. Αν το αποτέλεσμα είναι ίσο με το μισό της τυπικής απόκλισης, η πιθανότητα μιας πρώιμης θετικής απόφασης είναι $P_1[a_0]$. Ενώ, εάν δεν υπάρχουν καθόλου αποτελέσματα, η πιθανότητα πρόωρης διακοπής της μελέτης με αρνητική απόφαση είναι $1 - \alpha_0$.

Ένα από τα μειονεκτήματα της μεθόδου Bauer-Kohne (Bauer & Kohne, 1994), είναι η έλλειψη συγκεκριμένων κανόνων για την κατάλληλη τροποποίηση του σχεδιασμού, όπως ο επανυπολογισμός του μεγέθους του δείγματος μίας μελέτης. Όμως, η διαδικασία παρέχει εργαλεία, όπως οι ακολουθιακές πιθανότητες διακοπής και

πρώρης διακοπής για τον επαναπροσδιορισμό του μεγέθους του δείγματος της μελέτης με έμμεσο τρόπο.

5. Αποτελέσματα*.

5.1 Απόδοση μεθόδων προσαρμοστικής επανεκτίμησης μεγέθους δείγματος.

Για την απόδοση των μεθόδων για προσαρμοστικές ακολουθιακές μελέτες ανά ομάδα με προσαρμογή του μεγέθους δείγματος κατά την ενδιάμεση ανάλυση. Υποθέτουμε, μία προσαρμοστική ακολουθιακή κλινική μελέτη ανά ομάδα για $\kappa = 1$ ενδιάμεσες αναλύσεις, με χρόνο πληροφορίας $\tau = 0.5$. Ακόμα, ο προσαρμοστικός έλεγχος H , διενεργείται για την εύρεση ισοδυναμίας $\delta \neq 0$, με όριο κλινικής σημαντικότητας > 1 . Επιπλέον, για τον υπολογισμό των ορίων πρώρης διακοπής χρησιμοποιείται η συνάρτηση δαπάνης παραμέτρου α Hang-Shih-DeCani, με τιμή παραμέτρου $\gamma = -8^\dagger$. Ακόμα, ο αριθμός μεγέθους δείγματος της “εναλλακτικής” προσαρμοστικής μελέτης ανά ομάδα, χωρίς την προσαρμογή του μεγέθους δείγματος, είναι ίσος με $N_{\text{fix}} = 100$, με το όριο, $\rho_{\text{adp}} = N_{\text{adp}}/N_{\text{fix}}$, μέγιστης προσαρμογής του μεγέθους δείγματος κατά την ενδιάμεση ανάλυση $\kappa = 1$, να ισούται με 2. Η πιθανότητα λανθασμένης εύρεσης κλινικής επίδρασης α , ισούται με 2.5%, ενώ η πιθανότητα λανθασμένης απόρριψης κλινικής σημαντικότητας έχει τεθεί ίση με 10%. Επιπλέον, υποθέτουμε ότι η έλλειψη απόδοσης δεδομένων l_d , ορίζεται ως ο συνολικός αριθμός εγγραφής ασθενών κατά τον χρόνο, τ_{l_d} , διεξαγωγής ενδιάμεσης ανάλυσης, $\tau = 0.5$, για την προσαρμογή του μεγέθους δείγματος της κλινικής μελέτης, ίση με 25 ασθενείς

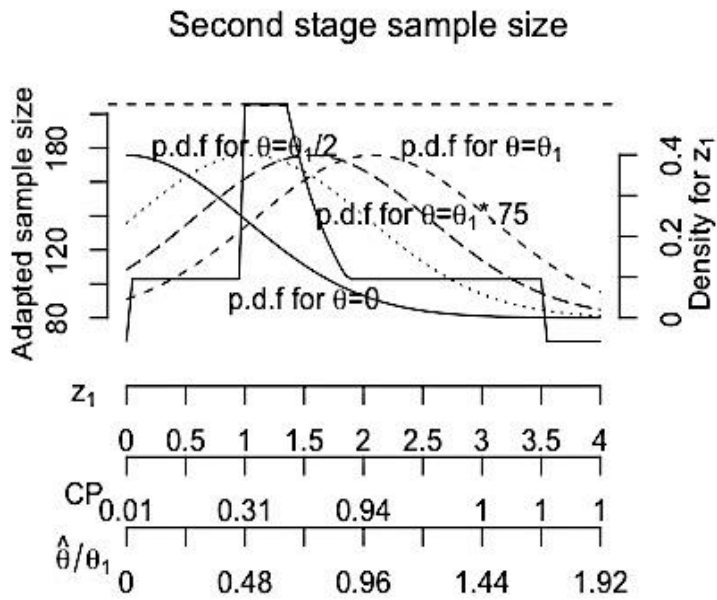
*Σε ότι αφορά τον κωδικά που σχετίζεται με τα αποτελέσματα και την δομή του πληροφοριακού συστήματος, γίνεται παράθεση στο παράρτημα.

[†] Η επιλογή της συνάρτησης δαπάνης παραμέτρου α Hang-Shih-DeCani ακολουθείται, διότι οι διάφορες τιμές της παραμέτρου γ , προσομοιώνουν επαρκώς τα ακολουθιακά όρια πρώρης διακοπής των συναρτήσεων δαπάνης παραμέτρου α {O'Brien – Fleming}, {Pocock}.

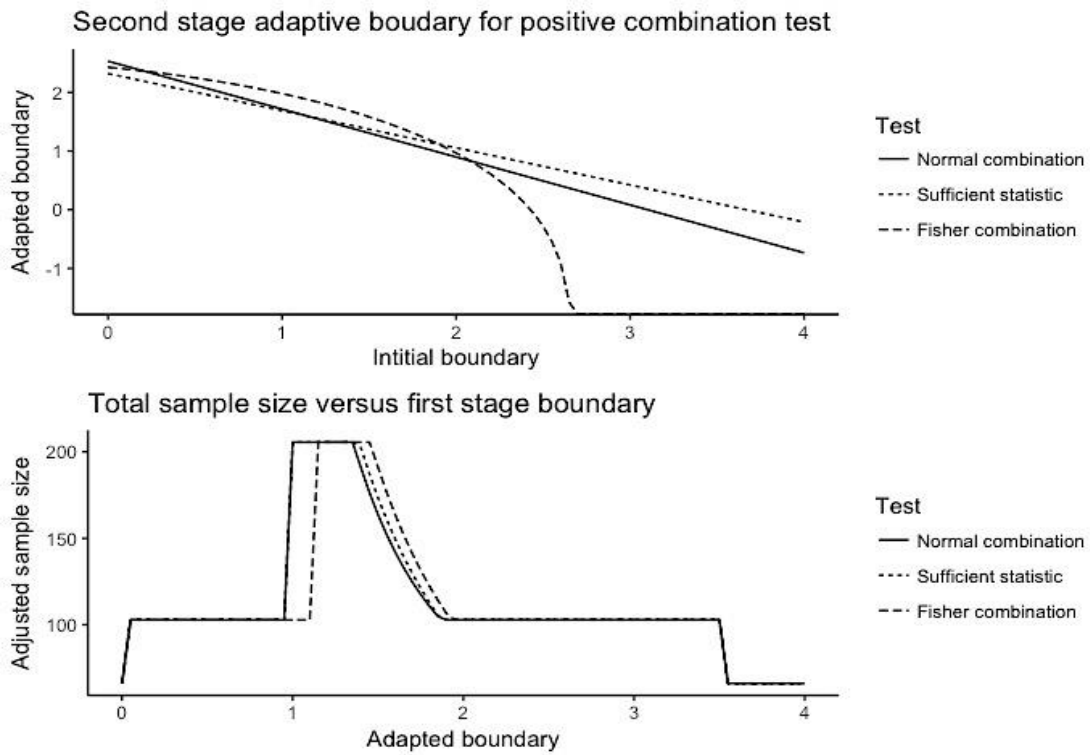
Σκοπός των αποτελεσμάτων είναι, η σύγκριση προσαρμοστικών μελετών ανά ομάδα με επαναπροσδιορισμό μεγέθους δείγματος κατά την ενδιάμεση ανάλυση, για τις μεθόδους Bauer-Kohne, Proschan και Hunsberger, Hung-Cui-Wang-Lawrence (Proschan & Hunsberger, 1995; Bauer & Kohne, 1994; Hung et al., 2005), για διάστημα δεσμευμένης πιθανότητας $P_{adp} \in [0.3, 0.9]$. Επιπλέον, υποθέτουμε τρεις συναρτήσεις για τον υπολογισμό του συνδυαστικού προσαρμοστικού ορίου z_{adp} της κλινικής μελέτης. Συγκεκριμένα, το συνδυαστικό προσαρμοστικό όριο μετά την k ενδιάμεση ανάλυση z_{adp} υπολογίζεται για τις συναρτήσεις Lehmatcher-Wassmer (Lehmatcher & Wassmer, 1999) (ή αντιστροφής κανονικής συνάρτησης), επαρκής στατιστικής συνάρτησης για πλήρη δεδομένα και του ελέγχου Fisher. Στο διάγραμμα 5.1, παρουσιάζεται το μέγεθος δείγματος προσαρμοστικής μελέτης ανά ομάδα, $k = 1$ ενδιάμεσων αναλύσεων, με το συνδυαστικό προσαρμοστικό όριο να ακολουθεί την συνάρτηση Lehmacher-Wassmer, σε σχέση με τις διάφορες τιμές του λόγου κλινικής επίδρασης και ως προς την προσαρμοστική δεσμευμένη πιθανότητα. Επιπλέον, εξετάζονται, οι περιπτώσεις, μεταβολής συνδυαστικού προσαρμοστικού ορίου ως προς το αρχικό όριο διακοπής για τις συναρτήσεις αντιστροφής κανονικής (Lehmatcher & Wassmer, 1999), επαρκής στατιστικής για πλήρη δεδομένα και του ελέγχου Fisher, μεταβολής του συνολικού μεγέθους δείγματος έναντι του αρχικού προσαρμοστικού ορίου διακοπής για τις τρεις συναρτήσεις υπολογισμού συνδυαστικού ορίου, (διάγραμμα 5.2).

Τέλος, εξετάζονται οι περιπτώσεις υπολογισμού δεσμευμένης πιθανότητας για την εύρεση κλινικής σημαντικότητας προσαρμοστικής μελέτης δύο σταδίων, με επανυπολογισμό μεγέθους δείγματος κατά την ενδιάμεση ανάλυση $k = 1$ έναντι ενός “εναλλακτικού” σχεδιασμού, προσαρμοστική ακολουθιακή μελέτη ανά ομάδα χωρίς προσαρμογή κατά την ενδιάμεση ανάλυση (διάγραμμα 5.3).

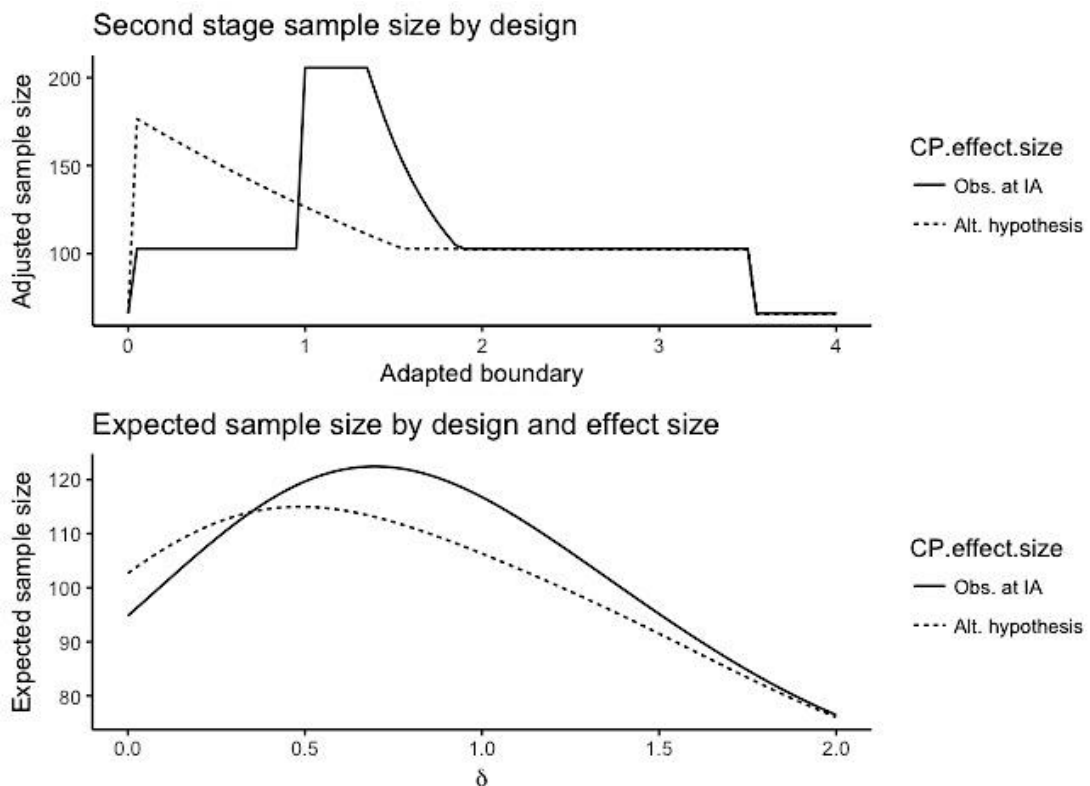
Διάγραμμα 5.1 Υπολογισμός μεγέθους δείγματος προσαρμοστικής μελέτης ανά ομάδα, για $\kappa = 1$ ενδιάμεσων αναλύσεων, $z_{\text{adp}} (\sim \Phi^{-1})$, προσαρμοστική δεσμευμένη πιθανότητα $P_{\text{adp}} \in (0.3, 0.9)$, λόγω κλινικής προσαρμοστικής επίδρασης $\theta/\theta_1 \in [0, 1.92]$.



Διάγραμμα 5.2 Προσαρμοστική ακολουθιακή μελέτη ανά ομάδα, $\kappa = 1$ ενδιάμεσων αναλύσεων, χρόνο πληροφορίας $\tau = 0.5$, σταθερό μέγεθος δείγματος $N_{\text{fix}} = 100$, συνάρτηση δαπάνης παραμέτρου $\alpha [= 2.5\%]$ Hang-Shih-DeCani, ισχύς $1 - \beta = 90\%$.



Διάγραμμα 5.3 Προσαρμοστική ακολουθιακή μελέτη ανά ομάδα, $\kappa = 1$ ενδιάμεσων αναλύσεων, χρόνο πληροφορίας $\tau = 0.5$, σταθερό μέγεθος δείγματος $N_{\text{fix}} = 100$, συνάρτηση δαπάνης παραμέτρου $\alpha [= 2.5\%]$ Hang-Shih-DeCani, ισχύς $1 - \beta = 90\%$.



Πίνακας 5.1 Εναπροσδιορισμός μεγέθους δείγματος της μελέτης για κυμαινόμενες τιμές κλινικής επίδρασης. Π δεσμευμένη ισχύς, δ κλινική διαφορά, θ κανονικοποιημένη κλινική επίδραση, n_2 μέγεθος δείγματος μετά την ενδιάση ανάλυση.

δ	θ	P_{adp}	n_2	δ	θ	P_{adp}	n_2
0.000	0.0000	0.0242	95	1.000	0.3242	0.9275	117
0.025	0.0081	0.0299	96	1.025	0.3323	0.9374	116
0.050	0.0162	0.0367	98	1.050	0.3404	0.9462	115
0.075	0.0243	0.0447	99	1.075	0.3485	0.9540	114
0.100	0.0324	0.0541	101	1.100	0.3566	0.9608	113
0.125	0.0405	0.0650	102	1.125	0.3647	0.9668	112
0.150	0.0486	0.0775	104	1.150	0.3728	0.9720	111
0.175	0.0567	0.0918	105	1.175	0.3809	0.9764	110
0.200	0.0648	0.1079	106	1.200	0.3890	0.9803	109
0.225	0.0729	0.1260	108	1.225	0.3971	0.9836	108
0.250	0.0810	0.1460	109	1.250	0.4052	0.9863	107
0.275	0.0891	0.1680	110	1.275	0.4133	0.9887	105
0.300	0.0972	0.1920	112	1.300	0.4214	0.9907	104
0.325	0.1053	0.2178	113	1.325	0.4295	0.9924	103
0.350	0.1135	0.2453	114	1.350	0.4376	0.9938	102
0.375	0.1216	0.2745	115	1.375	0.4457	0.9949	101
0.400	0.1297	0.3052	116	1.400	0.4538	0.9959	100
0.425	0.1378	0.3370	117	1.425	0.4619	0.9966	99
0.450	0.1459	0.3699	118	1.450	0.4700	0.9973	97
0.475	0.1540	0.4035	119	1.475	0.4781	0.9978	96
0.500	0.1621	0.4375	120	1.500	0.4862	0.9982	95
0.525	0.1702	0.4718	120	1.525	0.4943	0.9986	94
0.550	0.1783	0.5060	121	1.550	0.5024	0.9989	93
0.575	0.1864	0.5399	121	1.575	0.5105	0.9991	92
0.600	0.1945	0.5732	122	1.600	0.5186	0.9993	91
0.625	0.2026	0.6058	122	1.625	0.5267	0.9994	90
0.650	0.2107	0.6374	122	1.650	0.5349	0.9995	89
0.675	0.2188	0.6678	122	1.675	0.5430	0.9996	88
0.700	0.2269	0.6969	122	1.700	0.5511	0.9997	87
0.725	0.2350	0.7246	122	1.725	0.5592	0.9998	86
0.750	0.2431	0.7509	122	1.750	0.5673	0.9998	85
0.775	0.2512	0.7755	122	1.775	0.5754	0.9999	84
0.800	0.2593	0.7986	122	1.800	0.5835	0.9999	83
0.825	0.2674	0.8201	121	1.825	0.5916	0.9999	82
0.850	0.2755	0.8399	121	1.850	0.5997	0.9999	81
0.875	0.2836	0.8582	120	1.875	0.6078	0.9999	80
0.900	0.2917	0.8749	120	1.900	0.6159	1.0000	79
0.925	0.2998	0.8901	119	1.925	0.6240	1.0000	79
0.950	0.3079	0.9039	118	1.950	0.6321	1.0000	78
0.975	0.3160	0.9164	118	1.975	0.6402	1.0000	77
				2.000	0.6483	1.0000	76

Πίνακας 5.2 Εναπροσδιορισμός μεγέθους δείγματος της μελέτης για κυμαινόμενες τιμές κλινικής επίδρασης. P_{adp} δεσμευμένη πιθανότητα, δ κλινική διαφορά, θ κανονικοποιημένη κλινική επίδραση, n_2 μέγεθος δείγματος για την εύρεση απαιτούμενης (μη κατωτερότητα, υπεροχής) κλινικής διαφοράς.

δ	θ	P_{adp}	n_2	δ	θ	P_{adp}	n_2
0.000	0.0000	0.0242	103	1.025	0.3323	0.9414	106
0.025	0.0081	0.0296	104	1.050	0.3404	0.9501	105
0.050	0.0162	0.0361	105	1.075	0.3485	0.9577	104
0.075	0.0243	0.0437	106	1.100	0.3566	0.9643	104
0.100	0.0324	0.0525	107	1.125	0.3647	0.9699	103
0.125	0.0405	0.0627	108	1.150	0.3728	0.9748	102
0.150	0.0486	0.0745	109	1.175	0.3809	0.9789	101
0.175	0.0567	0.0878	110	1.200	0.3890	0.9825	101
0.200	0.0648	0.1028	111	1.225	0.3971	0.9855	100
0.225	0.0729	0.1196	111	1.250	0.4052	0.9880	99
0.250	0.0810	0.1383	112	1.275	0.4133	0.9901	99
0.275	0.0891	0.1589	113	1.300	0.4214	0.9919	98
0.300	0.0972	0.1814	113	1.325	0.4295	0.9933	97
0.325	0.1053	0.2057	114	1.350	0.4376	0.9946	96
0.350	0.1135	0.2319	114	1.375	0.4457	0.9956	95
0.375	0.1216	0.2598	114	1.400	0.4538	0.9964	95
0.400	0.1297	0.2894	115	1.425	0.4619	0.9971	94
0.425	0.1378	0.3203	115	1.450	0.4700	0.9976	93
0.450	0.1459	0.3526	115	1.475	0.4781	0.9981	92
0.475	0.1540	0.3858	115	1.500	0.4862	0.9985	92
0.500	0.1621	0.4199	115	1.525	0.4943	0.9988	91
0.525	0.1702	0.4545	115	1.550	0.5024	0.9990	90
0.550	0.1783	0.4893	115	1.575	0.5105	0.9992	89
0.575	0.1864	0.5241	115	1.600	0.5186	0.9994	88
0.600	0.1945	0.5586	114	1.625	0.5267	0.9995	87
0.625	0.2026	0.5926	114	1.650	0.5349	0.9996	87
0.650	0.2107	0.6258	114	1.675	0.5430	0.9997	86
0.675	0.2188	0.6579	113	1.700	0.5511	0.9997	85
0.700	0.2269	0.6888	113	1.725	0.5592	0.9998	84
0.725	0.2350	0.7183	113	1.750	0.5673	0.9998	83
0.750	0.2431	0.7463	112	1.775	0.5754	0.9999	83
0.775	0.2512	0.7726	112	1.800	0.5835	0.9999	82
0.800	0.2593	0.7972	111	1.825	0.5916	0.9999	81
0.825	0.2674	0.8199	111	1.850	0.5997	0.9999	80
0.850	0.2755	0.8410	110	1.875	0.6078	0.9999	80
0.875	0.2836	0.8602	109	1.900	0.6159	1.0000	79
0.900	0.2917	0.8777	109	1.925	0.6240	1.0000	78
0.925	0.2998	0.8935	108	1.950	0.6321	1.0000	77
0.950	0.3079	0.9076	108	1.975	0.6402	1.0000	77
0.975	0.3160	0.9203	107	2.000	0.6483	1.0000	76
1.000	0.3242	0.9315	106				

Πίνακας 5.3 Επανπροσδιορισμός μεγέθους δείγματος προσαρμοστικής μελέτης, με προσαρμοστικό όριο $z_{\text{adp}}(\sim\Phi^{-1})$, όριο διακόπτης Hang-Shih-DeCani, σταθερό μέγεθος δείγματος $N_{\text{fix}} = 100$, μέγιστος λόγος προσαρμογής $\rho_{\text{adp}} = 2$.

Όριο διακοπής z_1	Προσαρμοστικό όριο z_{adp}	n_2	Σφάλμα Τύπου II	Κλινική Διαφορά ($\theta = \delta$)
0.00	2.5316	66	0.0057	0.0000
{0.05, 0.95}	{2.4907, 1.7559}	103	{0.0076, 0.2768}	{0.0078, 0.1481}
1.00, 1.35	{1.7151, 1.4293}	206	{0.3120, 0.5887}	{0.1559, 0.2105}
1.40	1.3885	191	0.6279	0.2183
1.45	1.3476	176	0.6658	0.2261
1.50	1.3068	164	0.7020	0.2339
1.55	1.2660	152	0.7364	0.2417
1.60	1.2252	142	0.7687	0.2495
1.65	1.1843	133	0.7986	0.2573
1.70	1.1435	125	0.8260	0.2651
1.75	1.1027	117	0.8510	0.2729
1.80	1.0619	111	0.8734	0.2807
1.85	1.0210	105	0.8934	0.2885
{1.90, 3.50}	{0.9802, -0.3262}	103	{0.9110, 1.0000}	{0.2963, 0.5458}
{3.55, 4.00}	{-0.3670, -0.7344}	66	1.0000	{0.5536, 0.6238}

Πίνακας 5.4 Επανπροσδιορισμός μεγέθους δείγματος προσαρμοστικής μελέτης, με προσαρμοστικό όριο $z_{\text{adp}}(\sim\Phi^{-1})$, όριο διακόπτης Hang-Shih-DeCani, σταθερό μέγεθος δείγματος $N_{\text{fix}} = 100$, μέγιστος λόγος προσαρμογής $\rho_{\text{adp}} = 2$.

Όριο διακοπής z_1	Προσαρμοστικό όριο z_{adp}	n_2	Σφάλμα Τύπου II	Κλινική Διαφορά ($\theta = \delta$)
0.00	2.3202	66	0.0057	0.0000
{0.05, 0.95}	{2.2886, 1.7194}	103	{0.0076, 0.2768}	{0.0078, 0.1481}
1.00, 1.35	{1.6878, 1.4664}	206	{0.3120, 0.5887}	{0.1559, 0.2105}
1.40	1.4348	202	0.6279	0.2183
1.45	1.4032	187	0.6658	0.2261
1.50	1.3715	173	0.7020	0.2339
1.55	1.3399	161	0.7364	0.2417
1.60	1.3083	150	0.7687	0.2495
1.65	1.2767	139	0.7986	0.2573
1.70	1.2450	130	0.8260	0.2651
1.75	1.2134	121	0.8510	0.2729
1.80	1.1818	113	0.8734	0.2807
1.85	1.1502	105	0.8934	0.2885
{1.90, 3.50}	{1.1186, 0.1066}	103	0.9110, 1.0000	{0.2963, 0.5458}
{3.55, 4.00}	{0.0750, -0.2096}	66	1.0000	{0.5536, 0.6238}

Πίνακας 5.5 Εναπροσδιορισμός μεγέθους δείγματος προσαρμοστικής μελέτης, με προσαρμοστικό όριο z_{adp} (\sim Fisher.t), όριο διακοπής Hang-Shin-DeCani, σταθερό μέγεθος δείγματος $N_{\text{fix}} = 100$, μέγιστος λόγος προσαρμογής $\rho_{\text{adp}} = 2$.

Όριο διακοπής z_1	Προσαρμοστικό όριο z_{adp}	n_2	Σφάλμα Τύπου II	Κλινική Διαφορά ($\theta = \delta$)
0.00	2.4282	66	0.0076	0.0000
{0.05, 1.10}	{2.4134,1.9116}	103	{0.0093,0.2863}	{0.0078,0.1715}
{1.15, 1.45}	{1.8759,1.6296}	206	{0.3201,0.5582}	{0.1793,0.2261}
1.50	1.5823	191	0.6006	0.2339
1.55	1.5330	177	0.6426	0.2417
1.60	1.4815	164	0.6837	0.2495
1.65	1.4277	152	0.7235	0.2573
1.70	1.3714	141	0.7614	0.2651
1.75	1.3123	131	0.7970	0.2729
1.80	1.2503	122	0.8300	0.2807
1.85	1.1851	114	0.8601	0.2885
1.90	1.1164	107	0.8870	0.2963
{1.95, 3.50}	{1.0439, $-\infty$ }	103	0.9106	{0.3041,0.5458}
{3.55, 4.00}	$-\infty$	66	1.0000	{0.5536,0.6238}

Κεφάλαιο 6^ο

Προσαρμοστικοί αδιάλειπτοι σχεδιασμοί κλινικών μελετών Φάσης II/III

6. Προσαρμοστικοί αδιάλειπτοι σχεδιασμοί κλινικών μελετών.

Στις προσαρμοστικές κλινικές μελέτες, είναι επιθυμητό να συντομευθούν ο χρόνος διεξαγωγής της κλινικής δοκιμής, η ανάλυση και αναθεώρηση των δεδομένων, και κατά επέκταση η διαδικασία έγκρισης του υπό μελέτη φάρμακου προκειμένου διανεμηθεί στην αγορά όσο το δυνατόν νωρίτερα, κατά συνέπεια, προτείνονται διάφοροι κλινικοί σχεδιασμοί. Συγκεκριμένα, οι Gould (Gould, 1992) και Zucker (Zucker et al., 1999) προτείνουν, τη χρήση στοιχείων σε προσαρμοστικούς σχεδιασμούς κλινικών μελετών από την πιλοτική φάση και στη συνέχεια το συνδυασμό των δεδομένων στην τελική ανάλυση της μελέτης. Οι Proschan και Hunsberger (Proschan & Hunsberger, 1995) προτείνουν τον επαναπροσδιορισμό μεγέθους δείγματος σε τυχαιοποιημένα δεδομένα, ώστε να επιτυγχάνεται κλινική σημαντικότητα για συγκεκριμένη ισχύ. Επίσης, οι Bauer και Kieser (Bauer & Kieser, 1999) πρότείνουν ένα σχεδιασμό δύο φάσεων που επιτρέπει την πρόωρη διακοπή της μελέτης ή την αφαίρεση μιας ομάδας θεραπείας του υπό μελέτη προϊόντος λόγω αποτελεσματικότητας κατά τη πρώτη φάση. Ο σχεδιασμός Bauer και Kieser παρουσιάζει τα πλεονεκτήματα ότι, είναι ευέλικτος και οι κλινικές παραδοχές διατηρούνται στο ελάχιστο. Ακόμα, ο σχεδιασμός των Bauer και Kieser, επιτρέπει την διεξαγωγή του ελέγχου της κλινικής υπόθεσης στο στάδιο επιβεβαίωσης της μελέτης. Οι Brannath, Koenig και Bauer (Brannath et al., 2003) εξετάζουν ακολουθιακούς σχεδιασμούς ανά ομάδα, μέσω της κατασκευής προσαρμοστικών και επαναλαμβανόμενων διαστημάτων εμπιστοσύνης, για κανονικά κατανεμημένες αποκρίσεις.

Συγκεκριμένα, οι προσαρμοστικοί αδιάλειπτοι σχεδιασμοί κλινικών μελετών Φάσης II/III, στοχεύουν στην επίτευξη των πρωταρχικών κλινικών στόχων μίας κλινικής μελέτης σε μία μεμονωμένη Φάση, που συνήθως επιτυγχάνονται μέσω ξεχωριστών Φάσεων, Φάση IIβ και Φάσης III (Gallo et al., 2006; Chow et al., 2005). Επίσης, σε έναν προσαρμοστικό αδιάλειπτο σχεδιασμό Φάσης II/III, αντίθετα από τους προσαρμοστικούς σχεδιασμούς κλινικών μελετών, όπου τα δεδομένα χρησιμοποιούνται πριν και μετά από την εκάστοτε προσαρμογή για την επίτευξη των κλινικών στόχων κατά την τελική ανάλυση (Maca et al., 2006) υπάρχει η επονομαζόμενη φάση εκμάθησης ισοδύναμη με μία τυπική προσαρμοστική μελέτη Φάσης II, και η επιβεβαιωτική φάση ισοδύναμη με μια προσαρμοστική μελέτη Φάσης III.

Επιπλέον, στους προσαρμοστικούς αδιάλειπτους σχεδιασμούς δεν απαιτείται χρόνος μεταξύ των φάσεων εκμάθησης και επιβεβαίωσης. Κατά συνέπεια, η χρήση ενός προσαρμοστικού αδιάλειπτου σχεδιασμού Φάσης II/III παρουσιάζει πλεονεκτήματα στις περιπτώσεις όπου, 1) παρατηρείται πρόωρη διακοπή της μελέτης λόγω έλλειψης κλινικής σημαντικότητας, 2) η υπό έρευνα θεραπεία παρουσιάζει αξιοσημείωτη κλινική αποτελεσματικότητα. Ακόμα, τα δεδομένα που συλλέγονται στη φάση μάθησης συνδυάζονται με αυτά που συλλέγονται στην επιβεβαιωτική φάση, ώστε να αποφανθεί το κλινικό αποτέλεσμα κατά τη τελική ανάλυση.

Η κύρια διαφορά μεταξύ μιας προσαρμοστικής αδιάλειπτης κλινικής μελέτης Φάσης II/III και ενός κλασικού προσαρμοστικού σχεδιασμού είναι η μείωση της πιθανότητας ψευδούς αποδοχής κλινικής σημαντικότητας. Συγκεκριμένα, η συνολική πιθανότητα ψευδούς αποδοχής κλινικής σημαντικότητας σε έναν προσαρμοστικό αδιάλειπτο σχεδιασμό, $\alpha_{a.sm}(= \alpha_{III}^*)$, έναντι ενός κλασικού προσαρμοστικού σχεδιασμού $\alpha_{adp}(= \alpha_{II} \cdot \alpha_{III})$, είναι μικρότερη κατά $(1/\alpha_{II})$ και κατά συνέπεια είναι επιτρεπτή η "μείωση" της ισχύος της μελέτης.

Τέλος, οι προσαρμοστικοί αδιάλειπτοι σχεδιασμοί κλινικών μελετών σε σύγκριση με τους κλασικούς προσαρμοστικούς σχεδιασμούς επιτυγχάνουν μείωση του

* Με $\alpha_{II}, \alpha_{III}$ ορίζονται η πιθανότητες ψευδούς αποδοχής για τις Φάσεις II και III αντίστοιχα.

μεγέθους δείγματος και της διάρκειας, της μελέτης και κατά συνέπεια του χρόνου έγκρισης του υπό μελέτη φάρμακου στην φαρμακευτική αγορά.

6.1 Προσαρμοστικοί σχεδιασμοί και τμηματικοί έλεγχοι.

Σε προσαρμοστικούς σχεδιασμούς κλινικών μελετών, με k ενδιάμεσες αναλύσεις, σε κάθε ενδιάμεση ανάλυση, $\{i = 1, \dots, k\}$, πραγματοποιούνται έλεγχοι ακολουθούμενοι από καλά ορισμένες ενέργειες, όπως α) πρόωρη διακοπή της μελέτης λόγω έλλειψης κλινικής σημαντικότητας, β) πρόωρη διακοπή της μελέτης λόγω αποτελεσματικότητας, ή γ) αφαίρεση των ηττημένων, της ομάδας ασθενών με την κατώτερη παρατηρούμενη κλινική σημαντικότητα, συμπεριλαμβανομένων προκαθορισμένων υποπληθυσμών, κατά την αναθεώρηση των αποτελεσμάτων της μελέτης στην ενδιάμεση ανάλυση, k .

Στην πράξη, οι κλινικοί στόχοι μίας προσαρμοστικής κλινικής μελέτης με k ενδιάμεσες αναλύσεις, όπως ο έλεγχος για την αποτελεσματικότητα ενός υπό μελέτη φαρμάκου, μπορούν να αποτυπωθούν ως ένα ενοποιημένο πρόβλημα υποθέσεων κλινικής σημαντικότητας H , $(\bigcap_{i=1}^k H_{0k})$. Κατά συνέπεια, οι κανόνες πρόωρης διακοπής της προσαρμοστικής ακολουθιακής μελέτης ανά ομάδα, (α_k, β_k) , στην k ενδιάμεση ανάλυση δίνονται ακολουθιακά, $\alpha_k < T_k \leq \beta_k$, με $(\alpha_k \leq \beta_k)$ τα όρια πρόωρης διακοπής κλινικής σημαντικότητας και T_k , $(= \prod_{i=1}^k p_i)$, το στατιστικό όριο στην k ενδιάμεση ανάλυση.

6.2 Τύποι προσαρμοστικών αδιάλειπτων σχεδιασμών Φάσης II/III.

Υπάρχουν πολλοί πιθανοί προσαρμοστικοί αδιάλειπτοι σχεδιασμοί Φάσης II/III κλινικών μελετών, με διακριτές τέσσερις κύριες κατηγορίες, σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά του σχεδιασμού της κλινικής μελέτης (αριθμός ενδιάμεσων αναλύσεων, πρωταρχικοί στόχοι της μελέτης {μη κατωτερότητας, υπεροχής}) και των εν δυνάμει προσαρμογών (μέγεθος δείγματος, διάρκεια της μελέτης), α) οι προσαρμοστικοί αδιάλειπτοι σχεδιασμοί σταθερού αριθμού υπό μελέτη προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των ορίων πρόωρης διακοπής για την έγκαιρη ενημέρωση με τη χρήση βιοδεικτών για τη μη-αποτελεσματικότητα ή αποτελεσματικότητα του

φαρμάκου, με επαναξιολόγηση του μεγέθους δείγματος, β) οι προσαρμοστικοί αδιάλειπτοι σχεδιασμοί με ευέλικτο αριθμό θεραπειών, που συμπεριλαμβάνουν προσαρμοστικές υποθέσεις και προσαρμοστική τυχαιοποίηση απόκρισης, γ) οι προσαρμοστικοί αδιάλειπτοι σχεδιασμοί με προσαρμογή του πληθυσμού, όπου ο αριθμός των ομάδων ασθενών της μελέτης μπορεί να αναπροσαρμοστεί από τη φάση εκμάθησης στην επιβεβαιωτική φάση της μελέτης και δ) ο συνδυασμός προσαρμοστικών αδιάλειπτων σχεδιασμών ευέλικτου αριθμού ομάδων ασθενών και προσαρμογής πληθυσμού.

Επιπλέον, στους προσαρμοστικούς αδιάλειπτους σχεδιασμούς με προσαρμογή πληθυσμού, οι ομάδες ασθενών συσχετίζονται, ολόκληρος ο πληθυσμός ασθενών με ένα υποπληθυσμό με ορισμένες γενωμικές ιδιότητες, ενώ όταν οι ομάδες ασθενών είναι ανεξάρτητες, οι προσαρμοστικοί αδιάλειπτοι σχεδιασμοί ισοδυναμούν με τους προσαρμοστικούς σχεδιασμούς ευέλικτου αριθμού ομάδων ασθενών και προσαρμογής πληθυσμού. Τέλος, ο Chang (Chang, 2005) προτείνει τη χρήση Μπεϋζιανών προσαρμοστικών αδιάλειπτων σχεδιασμών Φάσης II / III με βιοδείκτες.

Συγκεκριμένα, για την διερεύνηση των πρωτεύοντων καταληκτικών σημείων σε ένα προσαρμοστικό αδιάλειπτο ευέλικτο σχεδιασμό n ομάδων θεραπείας, με ομάδα ελέγχου. Κατά τη φάση εκμάθησης του προσαρμοστικού σχεδιασμού, διενεργείται ο συγκριτικός έλεγχος H_{0n} , ($= \sum_{i=1}^n c_i u_i$), για την ανίχνευση κλινικής διαφοράς, δ , με όριο T_n ($= \sum_{i=1}^n c_i \hat{u}_i$), με τη μέγιστη ισχύς του σχεδιασμού να επιτυγχάνεται για ισορροπημένο σχήμα, $\{f_{c_i} \cong f_{u_i}\}$ (Stewart & Ruberg, 2000; Chang & Chow, 2006; Chang et al., 2006).

6.3 Προσαρμοστικός αδιάλειπτος σχεδιασμός, αφαίρεση του υποδεέστερου.

Οι προσαρμοστικοί σχεδιασμοί αφαίρεση-του-κατώτερου συνδυάζουν σε μία μεμονωμένη φάση της μελέτης, την Φάση II και Φάση III, ενός κλασικού προσαρμοστικού σχεδιασμού. Συγκεκριμένα, σε ένα προσαρμοστικό σχεδιασμό αφαίρεσης-του-κατώτερου δύο φάσεων, για τ_i , [$i = 1, \dots, k$], πειραματικές

θεραπείες, μεγέθους n_k , ισορροπημένος σχεδιασμός, με προσαρμογή κατά την ενδιάμεση ανάλυση. Στην φάση εκμάθησης, αφαιρούνται οι κατώτερες ομάδες, $(k - 2)$, παρατηρηθέντων μέσων αποκρίσεων, ενώ στην φάση επιβεβαίωσης, μεταβαίνουν η ομάδα με την αποδοτικότερη απόκριση έναντι της ομάδας ελέγχου.

Οι Cohen και Sackrowitz (Cohen & Sackrowitz, 1989) χρησιμοποιούν την δεσμευμένη πιθανότητα των μέσων παρατηρηθέντων αποκρίσεων, για την κατασκευή αμερόληπτων δεσμευμένων εκτιμητών. Ακόμα, επισημαίνουν (Cohen & Sackrowitz, 1989) ότι το σύνολο των πιθανών γεγονότων κατά την ενδιάμεση ανάλυση, φάση εκμάθησης, αποτελεί μία διαμέριση του χώρου δειγματοληψίας, οι δεσμευμένες προσαρμογές είναι ανεξάρτητες. Ακόμα, οι Sampson και Sill (Sampson & Sill, 2005) παρατηρούν ότι, η συνολική δεσμευμένη πιθανότητα, P_p , ψευδούς εύρεσης κλινικής επίδρασης Δ , έχει ως άνω όριο το προκαθορισμένο επίπεδο σημαντικότητας α , ανεξάρτητα από την επιλογή της ομάδας θεραπείας k . Υποθέτουν, (Sampson & Sill, 2005) το ταξινομημένο αποτέλεσμα μέσων παρατηρηθέντων αποκρίσεων, $Q(\bar{X}_k)$, κατά τη φάση εκμάθησης, για τη κατασκευή βέλτιστων ομοιόμορφων (Uniform Most Powerful) αμερόληπτων ελέγχων κλινικής επίδρασης $\bar{\Delta}$, για δεσμευμένη πιθανότητα $W(X^*, T)$. Ακόμα, ο Lehmann (Lehmann, 1983) παρουσιάζει μια γενική απόδειξη αφαίρεσης των συνελεστών θορύβου, για επαρκής παρατηρήσεις της δεσμευμένης πιθανότητας στην ενδιάμεση ανάλυση.

6. Αποτελέσματα*

6.1 Απόδοση μεθόδων προσαρμοστικών αδιάλειπτων σχεδιασμών κλινικών μελετών.

Για την απόδοση των μεθόδων προσαρμοστικών αδιάλειπτων κλινικών μελετών Φάσης II/III, με προσαρμογή του μεγέθους δείγματος στην ενδιάμεση ανάλυση. Υποθέτουμε, μία προσαρμοστική αδιάλειπτη μελέτη, για $k = 1$ ενδιάμεσες αναλύσεις και χρόνο πληροφορίας $\tau = 0.5$. Ακόμα, ο συνδυαστικός προσαρμοστικός έλεγχος $H(\cap H_{0k})$, διενεργείται για την εύρεση κυμαινόμενων τιμών κλινικής διαφοράς $\delta \in (0.1, 0.7)$. Ακόμα, ο αριθμός του μεγέθους δείγματος υποομάδας στην φάση εκμάθησης, ενδιάμεση ανάλυση, ορίζεται ίσος με $n_i = 200$ και το όριο αύξησης δείγματος ίσο με $N_{\text{adp}} = 200$. Επιπλέον, οι συντελεστές εύρεσης κλινικής διαφοράς του συνδυαστικού ελέγχου H ορίζονται ως $w_i = \{0.5, 0.87\}$ και η πιθανότητα λανθασμένης εύρεσης κλινικής επίδρασης $\alpha = 2.5\%$.

Σκοπός των αποτελεσμάτων, είναι η διερεύνηση των μεθόδων εύρεσης δεσμευμένων ορίων κλινικής διαφοράς, ορίων πρόωρης διακοπής και εύρεσης κλινικής σημαντικότητας, στην περίπτωση συγκριτικής αδιάλειπτης προσαρμοστικής μελέτης έναντι ομάδας ελέγχου, με υποπληθυσμό, των Spiessens-Debois, Simes, Bonferroni και προσαρμοστικής δεσμευμένης συνάρτησης σφάλματος, Πίνακας 6.1. Επίσης, για την απόδοση των μεθόδων παρουσιάζονται η πιθανότητα απόρριψης εύρεσης κλινικής επίδρασης για την υποομάδα του πληθυσμού, P_s , και η πιθανότητα απόρριψης κλινικής διαφοράς του συνδυαστικού ελέγχου, P_{s+f} .

Τέλος, εξετάζονται οι περιπτώσεις προσαρμοστικής αδιάλειπτης μελέτης υποομάδων $o_i: \{i = 1, 2, 3, 4, 5\}$ έναντι ομάδας ελέγχου, με αφαίρεση-του-κατώτερου. Συγκεκριμένα, διερευνώνται οι περιπτώσεις μετάβασης, $(\Phi_{\varepsilon k} \rightarrow \Phi_{\varepsilon \pi})$, προσαρμοστικής αδιάλειπτης μελέτης, όλων των υποομάδων, της αποδοτικότερης υποομάδας, των δύο αποδοτικότερων υποομάδων, των τριών πιο

* Σε ότι αφορά τον κωδικά που σχετίζεται με τα αποτελέσματα και την δομή του πληροφοριακού συστήματος, γίνεται παράθεση στο παράρτημα.

αποδοτικών υποομάδων, βέλτιστης μέσης τιμής και κατωφλίου, Πίνακας 6.2. Επιπλέον, διακρίνονται τρεις υποπεριπτώσεις παρατηρούμενης κλινικής επίδρασης στον εκάστοτε σχεδιασμό, της εκθετικής, της συμμετρικής και της αντιστροφής συμμετρικής.

Πίνακας 6.1 Συγκριτική προσαρμοστική αδιάλειπτη μελέτη, “CT-SD≡Spiessens and Deboi”, “CT-S≡Simes”, “CT-Bonferroni”, “Conditional error”, ενδιάμεση ανάλυση $\tau = 0.5$, υποομάδας $n_i = 200$, συντελεστές $w_1 = 0.5, w_2 = 0.87$, όριο αύξησης δείγματος $N_{adp} = 200, \alpha = 2.5\%$.

δ	Σφάλμα απόρριψης, <i>i</i> ομάδας P_s	Πιθανότητα μη κλινικής σημαντικότητας P_{s+f}	Σφάλμα απόρριψης, <i>i</i> ομάδας P_s	Πιθανότητα μη κλινικής σημαντικότητας P_{s+f}	Σφάλμα απόρριψης, <i>i</i> ομάδας P_s	Πιθανότητα μη κλινικής σημαντικότητας P_{s+f}	Σφάλμα απόρριψης, <i>i</i> ομάδας P_s	Πιθανότητα μη κλινικής σημαντικότητας P_{s+f}
	CT-SD		CT-S		CT-Bonferroni		Conditional error	
0.10	2.90%	19.7%	3.00%	17.3%	2.60%	15.2%	2.30%	19.8%
0.12	3.00%	27.1%	3.00%	23.6%	2.80%	21.1%	2.20%	26.5%
0.14	3.10%	38.4%	3.10%	32.1%	2.90%	30.3%	2.10%	37.1%
0.16	3.10%	50.1%	3.10%	43.4%	3.10%	41.2%	2.10%	49.4%
0.18	3.10%	60.6%	3.10%	54.6%	3.10%	51.9%	1.90%	58.1%
0.20	3.10%	71.5%	3.10%	64.3%	3.10%	61.5%	1.90%	69.7%
0.22	3.10%	79.7%	3.10%	73.8%	3.10%	71%	1.90%	77.4%
0.24	3.10%	91.6%	3.10%	82%	3.10%	79.9%	1.90%	84.4%
0.26	3.10%	85.8%	3.10%	87.9%	3.10%	86.1%	1.90%	90.9%
0.28	3.10%	91.6%	3.10%	92.6%	3.10%	90.8%	1.90%	94.2%
0.30	3.10%	95.1%	3.10%	95.3%	3.10%	93.9%	1.90%	97%
0.32	3.10%	97.4%	3.10%	98%	3.10%	97.1%	1.90%	98.4%
0.34	3.10%	98.5%	3.10%	98.6%	3.10%	98.3%	1.90%	98.9%
0.36	3.10%	99%	3.10%	98.9%	3.10%	98.8%	1.90%	99.5%
0.38	3.10%	99.7%	3.10%	99.6%	3.10%	99.4%	1.90%	99.8%
0.40	3.10%	99.8%	3.10%	99.7%	3.10%	99.4%	1.90%	99.9%
0.42	3.10%	100%	3.10%	99.9%	3.10%	99.6%	1.90%	100%
0.44	3.10%	100%	3.10%	99.9%	3.10%	99.6%	1.90%	100%
0.46	3.10%	100%	3.10%	100%	3.10%	99.7%	1.90%	100%
0.48	3.10%	100%	1.00%	100%	3.10%	99.9%	1.90%	100%
0.50	2.50%	100%	2.50%	100%	2.50%	99.9%	0.90%	100%
0.52	2.50%	100%	2.50%	100%	2.50%	99.9%	0.90%	100%
0.54	2.10%	100%	2.10%	100%	2.50%	100%	0.90%	100%
0.56	2.80%	100%	2.80%	100%	2.50%	100%	1.70%	100%
0.58	2.00%	100%	2.00%	100%	2.50%	100%	1.10%	100%
0.60	3.10%	100%	3.10%	100%	2.50%	100%	1.60%	100%
0.62	2.70%	100%	2.70%	100%	2.50%	100%	1.60%	100%
0.64	2.20%	100%	2.20%	100%	2.50%	100%	1.20%	100%
0.66	2.30%	100%	2.30%	100%	2.50%	100%	1.50%	100%
0.68	1.60%	100%	1.60%	100%	2.50%	100%	0.90%	100%
0.70	2.50%	100%	2.50%	100%	2.50%	100%	1.30%	100%

Πίνακας 6.2 Συγκριτική προσαρμοστική αδιάλειπτη μελέτη, ενδιάμεση ανάλυση $\tau = 0.5$, ομάδες ($\omega_i = 1, 2, 3, 4, 5$), συντελεστές $w_1 = 0.5, w_2 = 0.87$, $\alpha = 2.5\%$, κανόνες μετάβασης “0= μετάβαση όλων”, “1= Μετάβαση αποδοτικότερου”, “2= Μετάβαση των δύο πιο αποδοτικών”, “3= Μετάβαση τριών πιο αποδοτικών”, “4= Μετάβαση βέλτιστης μέσης τιμής”, “5=Τύχαια μετάβαση”, “6= Μετάβαση με κατώφλι”.

		Πιθανότητα μετάβασης στην Φάση Επιβεβαίωσης $P(\Phi_{\varepsilon\kappa} \rightarrow \Phi_{\varepsilon\pi})$							Πιθανότητα μη κλινικής σημαντικότητας						
Κανόνες μετάβασης		0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
Εκθετική παρατηρούμενη κλινική επίδραση	Ομάδα 1	1	0.55	0.98	1	0.88	0.18	1	79%	39%	66%	76%	61%	12%	79%
	Ομάδα 2	1	0	0.02	0.99	0.05	0.23	1	96%	0%	2%	95%	5%	23%	96%
	Ομάδα 3	1	0	0	0.01	0	0.29	0.81	72%	0%	0%	0%	0%	20%	58%
	Ομάδα 4	1	0.45	1	1	0.87	0.15	1	27%	4%	19%	25%	18%	4%	27%
	Ομάδα 5	1	0	0	0	0	0.15	0.51	100%	0%	0%	0%	0%	15%	51%
	Συνολική Πιθανότητα									100%	43%	69%	97%	65%	74%
Συμετρική παρατηρούμενη κλινική επίδραση	Ομάδα 1	1	0.45	0.83	0.95	0.85	0.18	0.86	79%	34%	58%	25%	61%	12%	67%
	Ομάδα 2	1	0.15	0.33	0.77	0.51	0.23	0.67	96%	15%	33%	75%	50%	23%	64%
	Ομάδα 3	1	0.01	0.06	0.21	0.09	0.29	0.40	72%	1%	5%	17%	8%	20%	29%
	Ομάδα 4	1	0.38	0.74	0.94	0.83	0.15	0.81	27%	3%	15%	21%	19%	4%	20%
	Ομάδα 5	1	0.01	0.04	0.13	0.11	0.15	0.27	100%	1%	4%	13%	11%	15%	27%
	Συνολική Πιθανότητα									100%	54%	82%	95%	81%	74%
Αντίστροφη Συμετρική παρατηρούμενη κλινική επίδραση	Ομάδα 1	1	0.55	1	1	0.88	0.18	1	79%	39%	68%	76%	60%	12%	75%
	Ομάδα 2	1	0	0	0.85	1	0.23	0.67	96%	0%	0%	81%	1%	23%	64%
	Ομάδα 3	1	0	0	0.07	0	0.29	0.27	72%	0%	0%	5%	0%	20%	19%
	Ομάδα 4	1	0.45	1	1	0.87	0.15	1	27%	4%	19%	23%	18%	4%	23%
	Ομάδα 5	1	0	0	0.08	0	0.15	0.23	100%	0%	0%	8%	0%	15%	23%
	Συνολική Πιθανότητα									100%	43%	69%	96%	62%	74%

Κεφάλαιο 7^ο

Μπεϋζιανή προσέγγιση κλινικών μελετών

7. Μπεϋζιανή προσέγγιση κλινικών μελετών.

Η Μπεϋζιανή προσέγγιση κλινικών μελετών για τους διάφορους σχεδιασμούς, βρίσκει απήχηση στην κοινότητα ανάπτυξης ιατρικών προϊόντων, διότι προσφέρει ένα τρόπο απόκτησης έγκυρων πληροφοριών με τρόπο δυνητικά πιο συντηρητικό ως προς τον απαιτούμενο χρόνο, τους πόρους και την διερεύνηση των διαφόρων παραμέτρων της μελέτης σε σχέση με τις εμπειρικές μεθόδους Woodcock (2005). ο Temple (2005) αναφέρει ότι ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων της Αμερικής (FDA) διερευνά, την ένταξη Μπεϋζιανών προσεγγίσεων στις κλινικές μελέτες, εάν και δεν βρίσκουν άμεση εφαρμογή. Στην Μπεϋζιανή προσέγγιση, οι αρχικές πεποιθήσεις σχετικά με μία παράμετρο ενδιαφέροντος, για παράδειγμα κλινική επίδραση (διακριτή ή συνεχής), ακολουθούν μία εκ των προτέρων πιθανοτική κατανομή. Κατά επέκταση, τα δεδομένα που λαμβάνονται ακολουθιακά ή/και κατά την ενδιάμεση ανάλυση για την παράμετρο ενδιαφέροντος αναλύονται μέσω μιας (εμπειρικής) συνάρτησης πιθανότητας. Ακόμα, στην Μπεϋζιανή προσέγγιση, το κανονικοποιημένο γινόμενο των δύο συναρτήσεων ονομάζεται εκ των υστέρων πιθανότητα κατανομής. Τέλος, σημειώνεται ότι, η χρήση Μπεϋζιανών μεθόδων σε σχεδιασμούς κλινικών μελετών αναφέρεται εκτενώς στη βιβλιογραφία, συνοπτικά, (Brophy & Joseph, 1995), (Lilford et al., 1996), (Berry & Stangl, 1996), (Gelman et al., 2003) (Spiegelhalter et al., 2004) (Goodman, 1999; Goodman, 2005), (Louis, 2005; Berry, 2005).

7.1 Βασικές έννοιες της Μπεϋζιανής προσέγγισης σε σχεδιασμούς κλινικών μελετών.

Η Μπεϋζιανη προσέγγιση σε σχεδιασμούς κλινικών μελετών, με παράμετρο ενδιαφέροντος φ και παράμετρο παρατηρούμενων αποκρίσεων ε , περιλαμβάνει την από κοινού πιθανότητα κατανομής των παραμέτρων (φ, ε) , την περιθωριακή πυκνότητα κατανομής της παραμέτρου ε , την εκ των υστέρων πιθανότητα κατανομής της παραμέτρου ενδιαφέροντος φ και την προγνωστική πιθανότητα κατανομής των παρατηρούμενων τιμών ε . Επιπλέον, οι Spiegelhalter, Abrams και Rubin (Spiegelhalter et al., 2004), συμπεραίνουν ότι, για Μπεϋζιανούς σχεδιασμούς κανονικά κατανεμημένων παραμέτρων η προγνωστική πιθανότητα κατανομής ακολουθεί την κανονική κατανομή. Οι Chow, Shao και Wang, (Chow et al., 2003), επισημαίνουν ότι για να επιτευχθεί προκαθορισμένη πιθανότητα ψευδούς απόρριψης κλινικής επίδρασης, δ , σε έναν τυπικό κλινικό προσαρμοστικό σχεδιασμό, με την Μπεϋζιανή προσέγγιση, απαιτείται μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος, σε σχέση με την εμπειρική προσέγγιση υπολογισμού μεγέθους δείγματος προσαρμοστικών μελετών. Οι Berger, Boukai and Wang (Berger et al., 1997), συγκρίνουν τις δύο προσεγγίσεις, Μπεϋζιανή έναντι εμπειρικής, για το απαιτούμενο μέγεθος δείγματος σε προσαρμοστικές μελέτες.

Επιπλέον, οι Wang, Chow και Chen σημειώνουν ότι, (Wang et al., 2005), ο υπολογισμός μεγέθους δείγματος με την εμπειρική προσέγγιση, υποθέτει ότι οι πραγματικές τιμές των παραμέτρων για τον έλεγχο εύρεσης κλινικής επίδρασης είναι γνωστές. Επιπροσθέτως (Wang et al., 2005) συμπεραίνουν ότι, οι τιμές των παραμέτρων πρέπει να εκτιμηθούν μέσω των παρατηρούμενων τιμών κατά την ενδιάμεση ανάλυση ή μέσω πιλοτικής μελέτης, κατά συνέπεια η άβεβαιότητα/διακύμανση της εκτίμησης παραμέτρου ενδιαφέροντος είναι σημαντική. Οι Lee και Zelen (Lee, 2000), προτείνουν τη χρήση των εκ των υστέρων σφαλμάτων, έναντι του υπολογισμού των πιθανοτήτων ψευδών θετικών και ψευδών αρνητικών εκτιμήσεων. Τέλος, επισημαίνουν (Lee, 2000) ότι, η εμπειρική προσέγγιση πιθανώς προκαλεί αρνητικές εκβάσεις λόγω της μη συνεπής χρήσης των πιθανοτήτων σφάλματος.

7.2 Εκ των υστέρων αξιόπιστη προσέγγιση διαστήματος κλινικής μελέτης.

Ο υπολογισμός του μεγέθους δείγματος, με την εμπειρική προσέγγιση, σε συγκριτικές προσαρμοστικές κλινικές μελέτες με προκαθορισμένες πιθανότητες σφάλματος, για τον έλεγχο κλινικής διαφοράς ε , υπολογίζεται ως συνάρτηση της παρατηρούμενης διακύμανσης σ^2 και του τετραγώνου της διαφοράς των μέσων παρατηρούμενων κλινικών αποκρίσεων δ^2 , $N(\sigma^2, \delta^2)$. Οι Joseph και Belisle (Joseph & Belisle, 1997) παρατηρούν ότι, η εύρεση του μεγέθους δείγματος με την εμπειρική προσέγγιση παρουσιάζει σημαντικά μειονεκτήματα. Συγκεκριμένα, συμπεραίνουν ότι η τιμή της τυπικής απόκλισης σ είναι συνήθως άγνωστη, κατά συνέπεια η εκτίμηση του μεγέθους του δείγματος παρουσιάζει ευαισθησία στην επιλογή της τιμής της.

Επίσης, ο έλεγχος εύρεσης κλινικής επίδρασης πραγματοποιείται μέσω των παρατηρούμενων κλινικών αποκρίσεων ανεξάρτητα από την εκτιμώμενη τιμή της τυπικής απόκλισης σ στο στάδιο σχεδιασμού της μελέτης. Κατά συνέπεια, ο υπολογισμός του μεγέθους δείγματος δεν είναι καλά ορισμένος. Ακόμα, ο υπολογισμός του μεγέθους δείγματος με την εμπειρική προσέγγιση, δεν επιτρέπει τη λήψη προγενέστερων πληροφοριών σχετικά με τη μέση κλινική επίδραση και κατά συνέπεια πιθανόν να οδηγήσει στον υπολογισμό μη (βέλτιστου) απαιτούμενου μεγέθους δείγματος. Έτσι, ο υπολογισμός μεγέθους δείγματος με την εμπειρική προσέγγιση, έπεται σπατάλη στους περιορισμένους πόρους μίας κλινικής μελέτης (Joseph & Belisle, 1997).

Τέλος, οι Joseph και Belisle (Joseph & Belisle, 1997) προτείνουν τρία διαφορετικά κριτήρια για την εκτίμηση του μεγέθους δείγματος, με την Μπεϋζιανή προσέγγιση, *i) το μέσο κριτήριο κάλυψης, ii) το κριτήριο μέσου διαστήματος και iii) το κριτήριο χειρότερης έκβασης.*

Κριτήριο μέσης κάλυψης (Average coverage criterion).

Το κριτήριο μέσης κάλυψης (ACC) υπολογίζει το ελάχιστο απαιτούμενο μέγεθος δείγματος N , ώστε η μέση πιθανότητα κάλυψης, ενός προκαθορισμένου εκ των προτέρων σταθερού διαστήματος d για μια αποδεκτή ακρίβεια εκτίμησης κλινικής επίδρασης, να είναι $\geq (1 - \alpha)$, όπου α είναι ένα προκαθορισμένο επίπεδο

σημαντικότητας του ελέγχου. Συγκεκριμένα, το ελάχιστο μέγεθος δείγματος επιλέγεται μέσω του κριτηρίου ανισότητας $G(\varepsilon, N, i) \geq 1 - \alpha$, όπου α στατιστική που καθορίζεται από τα δεδομένα, ε η κλινική επίδραση, N το μέγεθος των παρατηρούμενων τιμών και i οι παρατηρούμενες αποκρίσεις. Επίσης, η επιλογή του διαστήματος $(a, a + d)$ προτείνεται είτε συμμετρικά γύρω από την μέση κλινική επίδραση (Adcock, 1988) είτε μέσω της μεγαλύτερης εκ των υστέρων πυκνότητας πιθανότητας (Joseph et al., 1995).

Κριτήριο μέσου αξιόπιστου διαστήματος (Average length criterion).

Το κριτήριο μέσου αξιόπιστου διαστήματος (ALC), για προκαθορισμένη πιθανότητα κάλυψης ενός εκ των υστέρων αξιόπιστου διαστήματος, υπολογίζει το ελάχιστο απαιτούμενο μέγεθος δείγματος N της μελέτης, ώστε το μέσο μήκος του προκύπτον εκ των υστέρων αξιόπιστου διαστήματος να είναι ίσο με d_l' . Συγκεκριμένα, το ελάχιστο μέγεθος δείγματος επιλέγεται μέσω του κριτηρίου ανισότητας $d_l'(N, i) \leq d_l(N, i)$, όπου $d_l(N, i)$ είναι το μήκος του εκ των υστέρων αξιόπιστου διαστήματος, με N το πλήθος των παρατηρούμενων τιμών και i τις παρατηρούμενες αποκρίσεις. Επίσης, η επιλογή της παραμέτρου α προτείνεται είτε μέσω συμμετρικών αξιόπιστων διαστημάτων είτε μέσω της μεγαλύτερης εκ των υστέρων πυκνότητα πιθανότητας.

Κριτήριο χειρότερης έκβασης (Worst Outcome criterion).

Το κριτήριο της χειρότερης έκβασης (WOC), υπολογίζει το ελάχιστο απαιτούμενο μέγεθος δείγματος N , ώστε το ποσοστό κάλυψης του εκ των υστέρων διαστήματος και το εκ των υστέρων μήκος αξιόπιστου διαστήματος σε όλα τα πιθανά σύνολα δεδομένων (ή σε ένα υποσύνολο) να μην υπερβαίνει το προκαθορισμένο μήκος αξιόπιστου διαστήματος d_l . Συγκεκριμένα, το ελάχιστο μέγεθος δείγματος επιλέγεται μέσω του κριτηρίου ανισότητας ${}_{\alpha}^{d_l}[F(\theta|i, N)] \geq 1 - \alpha$, όπου S_o είναι ένα κατάλληλα επιλεγμένο υποσύνολο του αρχικού χώρου δείγματος S . Σημειώνεται ότι, το κριτήριο χειρότερης έκβασης είναι πιο συντηρητικό από το κριτήριο μέσου αξιόπιστου διαστήματος και το κριτήριο μέσης κάλυψης κατά συνέπεια προτείνεται μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος.

7.3 Μπεϋζιανή προσέγγιση του εκ των υστέρων σφάλματος.

Η εμπειρική προσέγγιση υπολογισμού μεγέθους δείγματος για προσαρμοστικές κλινικές μελέτες, υπολογίζει το ελάχιστο απαιτούμενο μέγεθος δείγματος ώστε οι πιθανότητες ψευδών θετικών και ψευδών αρνητικών εκβάσεων, ποσοστά σφάλματος, να διατηρούν προκαθορισμένα επίπεδα σημαντικότητας, (α, β) . Οι Lee και Zelen, προτείνουν μία γενική Μπεϋζιανή προσέγγιση υπολογισμού του ελάχιστου απαιτούμενου μεγέθους δείγματος ώστε να διατηρείται το εκ των υστέρων ποσοστό σφάλματος. Συγκεκριμένα, για τον έλεγχο H εύρεσης κλινικής διαφοράς $\delta(n)$, για μία συγκριτική μελέτη δύο ομάδων, ανατίθεται πιθανότητα $\theta > 0$ εύρεσης κλινικής διαφοράς δ . Κατά συνέπεια, η παράμετρος θ εκφράζει την εκ των προτέρων πεποίθηση εύρεσης κλινικής διαφοράς δ . Οι Lee και Zelen επίσης προτείνουν, την “ισορροπημένη” εκ των προτέρων πεποίθηση/πιθανότητα εύρεσης κλινικής διαφοράς $\theta = 0.5$. Επιπλέον, αποδίδουν την φυσική επιλογή $(\theta/2)$ για τις διαφορετικές εκβάσεις της παραμέτρου δ , διότι κάθε πιθανή εναλλακτική τιμή εισάγει μεροληψία και παραβιάζει το ηθικό πλαίσιο της κλινικής μελέτης (Lee, 2000).

Στην πράξη για τον υπολογισμό του μεγέθους δείγματος με την Μπεϋζιανή προσέγγιση, χρησιμοποιούνται οι δείκτες θετικής και αρνητικής έκβασης C, T , με C την εκ των προτέρων και T την εκ των υστέρων πεποίθηση εύρεσης κλινικής διαφοράς δ . Κατά συνέπεια, οι ψευδείς θετικές και ψευδείς αρνητικές πιθανότητες έκβασης κλινικής επίδρασης, ποσοστά σφάλματος με την Μπεϋζιανή προσέγγιση (P_1, P_2) , εκφράζονται αναλυτικά μέσω των αντίστοιχων επιπέδων σημαντικότητας (α, β) της εμπειρικής μεθόδου. Έτσι, ο υπολογισμός μεγέθους δείγματος βρίσκει άμεση εφαρμογή παρουσιάζοντας ευελιξία ως προς τους διάφορους κλινικούς σχεδιασμούς για προκαθορισμένα Μπεϋζιανά ποσοστά σφάλματος (α^*, β^*) , και δεδομένη εκ των προτέρων πεποίθηση κλινικής έκβασης.

7. Αποτελέσματα*

7.1 Απόδοση μεθόδων με την Μπεϋζιανή προσέγγιση κλινικών μελετών.

Για την απόδοση των μεθόδων υπολογισμού ελάχιστου μεγέθους δείγματος, με την Μπεϋζιανή προσέγγιση, εξετάζονται σχεδιασμοί συγκριτικών κλινικών μελετών i ομάδων έναντι ομάδας ελέγχου, χωρίς εκτίμηση του δείκτη ακρίβειας λ . Συγκεκριμένα, εξετάζονται οι περιπτώσεις μονόπλευρου ελέγχου κλινικής επίδρασης δ , συγκριτικής κλινικής μελέτης $i = \{1,2\}$ ομάδων θεραπείας, με πιθανότητες σφάλματος μη εύρεσης κλινικής επίδρασης $\alpha = \{20\%, 10\%, 5\%, 1\%\}$. Ακόμα, υποθέτουμε παραμέτρους $\beta = \{2,5\}$, $\omega = \{2,5\}^\dagger$ για τον υπολογισμό της εκ των υστέρων κατανομής. Επιπλέον, στην περίπτωση που συγκρίνονται $i > 1$ ομάδες, το μέγεθος παρατηρούμενων τιμών κλινικής επίδρασης $n_{01,2} = \{10,50\}$ λαμβάνεται ισορροπημένα. Τέλος, εξετάζονται οι περιπτώσεις αξιόπιστου διαστήματος l για τις τιμές $(0.2, 0.5)$.

Σκοπός των αποτελεσμάτων, είναι η διερεύνηση των μεθόδων υπολογισμού ελάχιστου μεγέθους δείγματος, με την Μπεϋζιανή προσέγγιση έναντι της Εμπειρικής για τα διάφορους κλινικούς σχεδιασμούς. Συγκεκριμένα, διακρίνονται οι περιπτώσεις υπολογισμού ελάχιστου μεγέθους δείγματος, σε κλινικούς σχεδιασμούς με κανονικά κατανεμημένη παρατηρούμενη κλινική επίδραση στην εκάστοτε ομάδα κλινικού ελέγχου. Στους Πίνακες 7.1-7.2 παρουσιάζονται το ελάχιστο απαιτούμενο μέγεθος δείγματος για τον μονόπλευρο έλεγχο εύρεσης κλινικής διαφοράς με το κριτήριο μέσης κάλυψης (Κ.Μ.Κ), το κριτήριο μέσου αξιόπιστου διαστήματος (Κ.Μ.Α.Δ), το κριτήριο χειρότερης έκβασης (Κ.Χ.Ε) με ελάχιστο όριο έκβασης $\alpha_{εκ} = \{90\%, 95\%\}$ ως προς τις διάφορες κλινικές παραμέτρους, για τις περιπτώσεις παραμέτρου $\omega = \{2,5\}$ Γάμμα πιθανότητας κατανομής αντίστοιχα.

* Σε ότι αφορά τον κωδικά που σχετίζεται με τα αποτελέσματα και την δομή του πληροφοριακού συστήματος, γίνεται παράθεση στο παράρτημα.

† Οι παράμετροι (β, ω) αναφέρονται στον υπολογισμό της πυκνότητας πιθανότητας Γάμμα κατανομής.

Τέλος, διερευνάται το μέγεθος ελάχιστου απαιτούμενου δείγματος μονόπλευρου ελέγχου κλινικής επίδρασης, για κανονικά κατανομημένη παρατηρούμενη κλινική επίδραση $i = (1,2)$ ομάδων έναντι έλεγχου, για το κριτήριο μέσης κάλυψης (Κ. Μ. Κ), το κριτήριο μέσου αξιόπιστου διαστήματος (Κ. Μ. Α. Δ), το κριτήριο χειρότερης έκβασης (Κ. Χ. Ε) με ελάχιστο όριο έκβασης $\alpha_{εκ} = \{90\%, 95\%\}$ ως προς τις διάφορες κλινικές παραμέτρους.

Πίνακας 7.1 Υπολογισμός μεγέθους δείγματος, μονόπλευρου ελέγχου κλινικής επίδρασης, συγκριτικού κλινικού σχεδιασμού, με $l = \{0.2, 0.5\}$ μεγεθός αξιόπιστου διάστηματος, ($\beta = \{2, 5\}$, $\omega = 2$) παράμετροι Γάμμα κατανομής, $\alpha = \{0.20, 0.10, 0.05, 0.001\}$ επίπεδο σημαντικότητας ελέγχου, $n_0 = \{10, 50\}$ παρατηρούμενη επίδραση, “Κ.Μ.Κ= Κριτήριο Μέσης Κάλυψης”, “Κ.Μ.Α.Δ= Κριτήριο Μέσου Αξιόπιστου Διαστήματος”, “ΕΜ.Π= Εμπειρική Προσέγγιση”, “Κ.Χ.Ε= Κριτήριο Χειρότερης Έκβασης, για όρια έκβασης (90%, 95%)”.

β	n_0	l	α	Κ.Μ.Κ	Κ.Μ.Α.Δ	ΕΜ.Π	Κ.Χ.Ε (90%)	Κ.Χ.Ε(95)
2	10	0.2	0.20	168	185	125	456	688
			0.10	334	312	205	759	1141
			0.05	573	448	291	1083	1625
			0.01	1593	781	502	1879	2815
		0.5	0.20	22	24	22	71	111
			0.10	51	47	36	124	191
			0.05	92	71	51	181	276
			0.01	271	131	88	322	485
	50	0.2	0.20	128	145	125	416	648
			0.10	294	272	205	719	1101
			0.05	533	408	291	1043	1585
			0.01	1533	741	502	1839	2775
		0.5	0.20	0	0	22	0	0
			0.10	11	8	36	84	151
			0.05	52	32	51	141	236
			0.01	231	92	88	282	446
5	10	0.2	0.20	435	478	125	1157	1737
			0.10	850	794	205	1913	2868
			0.05	1448	1132	291	2721	4077
			0.01	3998	1963	502	4709	7051
		0.5	0.20	395	438	125	1117	1696
			0.10	810	754	205	1873	2828
			0.05	1408	1092	291	2681	4037
			0.01	3958	1923	502	4669	7011
	50	0.2	0.20	68	76	22	193	295
			0.10	141	131	36	326	493
			0.05	245	191	51	468	705
			0.01	691	337	88	817	1226
		0.5	0.20	28	35	22	153	254
			0.10	101	92	36	286	453
			0.05	205	151	51	428	665
			0.01	651	298	88	777	1186

Πίνακας 7.2 Υπολογισμός μεγέθους δείγματος, μονόπλευρου ελέγχου κλινικής επίδρασης, συγκριτικού κλινικού σχεδιασμού, με $l = \{0.2, 0.5\}$ μεγεθός αξιόπιστου διαστήματος, $(\beta = \{2, 5\}, \omega = 5)$ παράμετροι Γάμμα κατανομής, $\alpha = \{0.20, 0.10, 0.05, 0.001\}$ επίπεδο σημαντικότητας ελέγχου, $n_0 = \{10, 50\}$ παρατηρούμενη επίδραση, “Κ.Μ.Κ= Κριτήριο Μέσης Κάλυψης”, “Κ.Μ.Α.Δ= Κριτήριο Μέσου Αξιόπιστου Διαστήματος”, “ΕΜ.Π= Εμπειρική Προσέγγιση”, “Κ.Χ.Ε= Κριτήριο Χειρότερης Έκβασης, για όρια έκβασης (90%, 95%)”.

β	n_0	l	α	Κ.Μ.Κ	Κ.Μ.Α.Δ	ΕΜ.Π	Κ.Χ.Ε(90%)	Κ.Χ.Ε(95)
2	10	0.2	0.20	47	49	125	90	114
			0.10	90	87	205	157	196
			0.05	141	128	291	228	284
			0.01	294	229	502	403	500
		0.5	0.20	0	0	22	0	0
			0.10	8	8	36	18	24
			0.05	17	15	51	31	40
			0.01	44	34	88	63	79
	50	0.2	0.20	7	8	125	48	72
			0.10	50	47	205	116	155
			0.05	101	88	291	188	243
			0.01	254	189	502	363	460
		0.5	0.20	0	0	22	0	0
			0.10	0	0	36	0	0
			0.05	0	0	51	0	0
			0.01	4	2	88	23	39
5	10	0.2	0.20	133	136	125	243	303
			0.10	239	231	205	409	507
			0.05	366	333	291	586	726
			0.01	750	582	502	1022	1264
		0.5	0.20	15	16	22	33	43
			0.10	34	33	36	62	79
			0.05	56	51	51	94	118
			0.01	123	96	88	171	213
	50	0.2	0.20	93	96	125	203	262
			0.10	199	191	205	369	467
			0.05	326	293	291	546	686
			0.01	710	542	502	982	1224
		0.5	0.20	0	0	22	0	0
			0.10	0	0	36	0	0
			0.05	16	13	51	53	77
			0.01	83	57	88	131	173

Πίνακας 7.3 Υπολογισμός μεγέθους δείγματος μονόπλευρου ελέγχου κλινικής επίδρασης, συγκριτικού κλινικού σχεδιασμού δύο ομάδων $\{n_1 = n_2\}$, με $l = \{0.2, 0.5\}$ μέγεθος αξιόπιστου διαστήματος, $(\beta = \{2, 5\}, \omega = 2)$ παράμετροι Γάμμα κατανομής, $\alpha = \{0.20, 0.10, 0.05, 0.001\}$ επίπεδο σημαντικότητας ελέγχου, $n_0 = n_{01} = n_{02} = \{10, 50\}$ παρατηρούμενη επίδραση, για τις μεθόδους “Κ.Μ.Κ= Κριτήριο Μέσης Κάλυψης”, “Κ.Μ.Α.Δ= Κριτήριο Μέσου Αξιόπιστου Διαστήματος”, “ΕΜ.Π= Εμπειρική Προσέγγιση”, “Κ.Χ.Ε= Κριτήριο Χειρότερης Έκβασης, για όρια έκβασης (90%, 95%)”.

β	n_0	l	α	Κ.Μ.Κ	Κ.Μ.Α.Δ	ΕΜ.Π	Κ.Χ.Ε(90%)	Κ.Χ.Ε(95%)
2	10	0.2	0.20	386	1044	249	2205	3092
			0.10	1806	1727	410	3634	5045
			0.05	2954	2470	581	5132	7225
			0.01	7098	4304	1004	8842	12436
		0.5	0.20	164	176	44	374	530
			0.10	312	294	72	623	883
			0.05	503	422	102	897	1255
			0.01	1243	740	176	1556	2177
	50	0.2	0.20	942	1014	249	2159	3060
			0.10	1772	1690	410	3602	5012
			0.05	2930	2422	581	5113	7199
			0.01	6992	4218	1004	8929	12433
		0.5	0.20	124	135	44	334	486
			0.10	272	255	72	582	839
			0.05	463	385	102	854	1205
			0.01	1202	697	176	1501	2133
5	10	0.2	0.20	385	1055	249	2193	3055
			0.10	1813	1742	410	3650	5089
			0.05	2908	2441	581	5113	7161
			0.01	7191	4293	1004	8910	12545
		0.5	0.20	163	176	44	377	528
			0.10	308	295	72	626	878
			0.05	502	423	102	892	1243
			0.01	1242	741	176	1554	2179
	50	0.2	0.20	944	999	249	2152	3062
			0.10	1765	1708	410	3603	4992
			0.05	2925	2451	581	5071	7233
			0.01	7172	4209	1004	8851	12544
		0.5	0.20	124	138	44	335	482
			0.10	271	256	72	585	836
			0.05	465	382	102	849	1218
			0.01	1198	698	176	1502	2145

Πίνακας 7.4 Υπολογισμός μεγέθους δείγματος μονόπλευρου ελέγχου κλινικής επίδρασης, συγκριτικού κλινικού σχεδιασμού δύο ομάδων $\{n_1 = n_2\}$, με $l = \{0.2, 0.5\}$ μέγεθος αξιόπιστου διαστήματος, $(\beta = \{2, 5\}, \omega = 5)$ παράμετροι Γάμμα κατανομής, $\alpha = \{0.20, 0.10, 0.05, 0.001\}$ επίπεδο σημαντικότητας ελέγχου, $n_0 = n_{01} = n_{02} = \{10, 50\}$ παρατηρούμενη επίδραση, για τις μέθοδους “Κ.Μ.Κ= Κριτήριο Μέσης Κάλυψης”, “Κ.Μ.Α.Δ= Κριτήριο Μέσου Αξιόπιστου Διαστήματος”, “ΕΜ.Π= Εμπειρική Προσέγγιση”, “Κ.Χ.Ε= Κριτήριο Χειρότερης Έκβασης, για όρια έκβασης (90%, 95%)”.

β	n_0	l	α	Κ.Μ.Κ	Κ.Μ.Α.Δ	ΕΜ.Π	Κ.Χ.Ε(90%)	Κ.Χ.Ε(95%)
2	10	0.2	0.20	109	111	249	174	205
			0.10	192	188	410	293	345
			0.05	287	270	581	421	496
			0.01	554	476	1004	736	859
		0.5	0.20	12	12	44	21	26
			0.10	26	25	72	42	51
			0.05	42	40	102	65	78
			0.01	88	76	176	120	141
	50	0.2	0.20	69	71	249	133	164
			0.10	153	149	410	253	305
			0.05	247	232	581	381	453
			0.01	513	437	1004	696	824
		0.5	0.20	0	0	44	0	0
			0.10	0	0	72	0	0
			0.05	0	0	102	23	79
			0.01	47	35	176	79	101
5	10	0.2	0.20	288	290	249	451	531
			0.10	493	484	410	751	880
			0.05	732	694	581	1071	1251
			0.01	1402	1205	1004	1855	2175
		0.5	0.20	43	43	44	70	84
			0.10	79	78	72	122	144
			0.05	120	114	102	178	210
			0.01	236	203	176	314	371
	50	0.2	0.20	247	250	249	410	488
			0.10	454	446	410	709	838
			0.05	696	653	581	1028	1214
			0.01	1365	1159	1004	1809	2133
		0.5	0.20	4	4	44	28	42
			0.10	39	37	72	82	103
			0.05	80	73	102	137	169
			0.01	195	165	176	275	331

Κεφάλαιο 8^ο

Τυχαιοποίηση κλινικών μελετών

8. Τυχαιοποίηση κλινικών μελετών.

Στις κλινικές μελέτες, η τυχαιοποίηση χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της μεροληψίας στην κατανομή των ασθενών ανά ομάδα θεραπείας. Σκοπός της τυχαιοποίησης του δείγματος μιας κλινικής μελέτης, είναι η δημιουργία ομοιογενών ομάδων ασθενών για τη δυνατότητα έγκυρης αξιολόγησης της υπό μελέτη θεραπείας. Ακόμα, η έννοια της τυχαιοποίησης στη κατανομή ασθενών κλινικών μελετών αναφέρεται στην κλινική έρευνα από τους Amberson (Amberson et al., 1931) και Hill (Hill, 1962), ενώ ο Feinstein (Feinstein, 1977) χαρακτηρίζει έκτος του πλαισίου ηθικής των κλινικών μελετών την έννοια της τυχαιοποίησης. Ωστόσο, πριν τη διεξαγωγή κλινικών μελετών, δεν μπορεί να είναι βέβαιο ότι η ενεργή θεραπεία είναι αποτελεσματική και ασφαλής σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, Ο Κώδικας Ομοσπονδιακών Κανονισμών CFR απαιτεί η μέθοδος για την εκχώρηση θεραπείας ασθενών να περιγράφεται με λεπτομερώς στο πρωτόκολλο της κλινικής μελέτης.

Οι μέθοδοι τυχαιοποίησης κλινικών μελετών διεξάγονται είτε με τυχαία επιλογή αντιπροσωπευτικού δείγματος από τον πληθυσμό στόχο ασθενών είτε με τυχαία ανάθεση. Ο Lachin (Lachin, 1988a; Lachin, 1988b) παρέχει μια περιεκτική περίληψη των διαφόρων μοντέλων τυχαιοποίησης, όπως η πλήρης τυχαιοποίηση, η τυχαιοποίηση εναλλαγής θεραπείας και η προσαρμοστική τυχαιοποίηση. Επίσης, η χρήση της τυχαιοποίησης σε κλινικές δομικές αποτρέψει την υποκειμενική εκχώρηση των υπό μελέτη θεραπειών. Σημειώνεται ότι, για την παραιτέρω εξαλείψη της μεροληψίας μεταξύ των ομάδων θεραπείας, ακολουθείται τυχαιοποίηση ανά ομάδα ασθένων και τυχαιοποίηση του πληθυσμού στόχου ασθενών με διαστρωμάτωση.

Τέλος, η τυχαιοποίηση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη γενίκευση των κλινικών αποτελεσμάτων. Επιπλέον, για την εφαρμογή μεθόδων τυχαιοποίησης κατά τη

διεξαγωγή κλινικών μελετών συνιστάται ένα σύνολο από Συνήθεις διαδικασίες διεξαγωγής (Standard Operating Procedures), α) λόγω προηγούμενων πεποιθήσεων των ερευνητών με συνέπεια την μη έγκυρη αναφορά απόκρισης της υπό μελέτη θεραπείας ή/και των ανεπιθύμητων συμβάντων και β) ασθενείς οι οποίοι επηρεάζουν τη συμμόρφωση, τη συνεργασία ή την παροχή πληροφοριών της μελέτης, για την αποφυγή μεροληψίας.

8.1 Μη Προσαρμοστική τυχαιοποίηση δείγματος κλινικής μελέτης.

Η πιθανότητα κατανομής του δείγματος για μεθόδους μη προσαρμοστικής τυχαιοποίησης είναι σταθερή, ως εκ τούτου είναι εφικτή η εκ των προτέρων προετοιμασία των κωδικών τυχαιοποίησης. Επιπλέον, οι συνήθεις μη προσαρμοστικές μέθοδοι τυχαιοποίησης βρίσκουν εφαρμογή σε συγκριτικές κλινικές σε διπλά σφραγισμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Συγκεκριμένα, οι συμβατικές μέθοδοι τυχαιοποίησης, διακρίνονται στην απλή ή πλήρη τυχαιοποίηση, στην στρωματοποιημένη τυχαιοποίηση και την διαστρωματοποιημένη τυχαιοποίηση δείγματος κλινικής μελέτης.

Μέθοδος πλήρους τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος κλινικής μελέτης.

Η απλή (ή πλήρης) τυχαιοποίηση σε μία κλινική συγκριτική μελέτη με k θεραπείες για την εύρεση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας για τη θεραπεία ασθενών με ορισμένες ασθένειες. Κατανέμει κάθε ασθενή τυχαία στην k ομάδα με σταθερή πιθανότητα ή λόγω μεγέθους δείγματος $p_i = N_i/N$ ($i = 1, \dots, k$), όπου N_i το μέγεθος δείγματος της ομάδας i και N το συνολικό μέγεθος του δείγματος. Στην πράξη, η μέθοδος πλήρους τυχαιοποίησης βελτιστοποιεί ισορροπημένους κλινικούς σχεδιασμούς, $p_i = p, \forall i \in k$. Συγκεκριμένα, παρουσιάζει πλεονεκτήματα όπως, α) τη μείωση της πιθανότητας εσφαλμένης ανίχνευσης κλινικά σημαντικής διαφοράς, β) το σωστό ηθικό πλαίσιο κλινικών μελετών, ίση τοξικότητα (Lachin, 1988). Ωστόσο, σε περιπτώσεις συγκριτικών μελετών με ομάδα ελέγχου η μέθοδος πλήρους τυχαιοποίησης χρησιμοποιείται με άνιση κατανομή μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Ακόμα σημειώνεται ότι, η μέγιστη πιθανότητα ανίχνευσης κλινικής επίδρασης

επιτυγχάνεται όταν ο λόγος μεγέθους δείγματος είναι ανάλογος προς την παρατηρούμενη τυπική απόκλιση της ομάδας, ενώ ελαχιστοποιείται όταν η διακύμανση μεταξύ των ομάδων θεραπείας παρουσιάζει ετερογενή.

Ακόμα, οι Rosenberger (Rosenberger & Lachin, 2002) (Rosenberger et al., 2001) σημειώνουν ότι, η πιθανότητα ανισορροπίας $D_n > \pi, (\in \mathbb{R})$, σε έναν παράλληλο σχεδιασμό δύο ομάδων με πλήρη τυχαιοποίηση κατανέμεται ασυμπτωτικά κανονικά, $D_n \sim N(0, N)$. Έπεται ότι, το μέγεθος δείγματος ενός μη ισορροπημένου ομοιογενούς σχεδιασμού εκφράζεται ως συνάρτηση του λόγου μεγέθους δείγματος (N_i/N_j) μεταξύ των δύο ομάδων.

Μέθοδος στρωματοποιημένης τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος κλινικής μελέτης.

Η μέθοδος στρωματοποιημένης τυχαιοποίησης συγκριτικών μελετών i ομάδων θεραπείας, στοχεύει στη μείωση ανισορροπίας του μεγέθους δείγματος των ομάδων θεραπείας, στην περίπτωση ετερογένειας ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας. Συγκεκριμένα, ο πληθυσμός στόχος των ασθενών χωρίζεται σε ομοιογενή στρώματα, τα οποία προσδιορίζονται μέσω των συνδυασμών των συμμεταβλητών των κλινικών παραμέτρων, δημογραφικά ή αλλά χαρακτηριστικά ασθενών. Ακολούθως, σε κάθε ομοιογενές στρώμα εφαρμόζεται η μέθοδος πλήρους τυχαιοποίησης. Επιπλέον, οι Hallstron και Davis (Hallstron & Davis, 1988) σημειώνουν ότι, η ανισορροπία $D(N_i, i)$ εκφράζεται ως συνάρτηση του μεγέθους δείγματος τις ομάδας N_i στο στρώμα σ_i . Ακόμα, σε συγκριτικούς κλινικούς σχεδιασμούς με i ομάδες θεραπείας για κάθε στρώμα σ , η πιθανότητα εμφάνισης ανισορροπίας κατανέμεται ασυμπτωτικά, $D \sim N(0, \text{Var}(D))$. Έτσι, δεν επιτυγχάνεται ισορροπία μεταξύ των ομάδων σε κάθε στάδιο της τυχαιοποίησης του δείγματος για μεγάλο αριθμό στρωμάτων.

Μέθοδος κατά συστάδα τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος κλινικής μελέτης.

Η τυχαιοποίηση του μεγέθους δείγματος κατά συστάδες αναφέρεται σε σχεδιασμούς κλινικών μελετών, όπου η μονάδα τυχαιοποίησης εκφράζεται ανά σύνολο k ατόμων. Επιπλέον, η τυχαιοποίηση του μεγέθους δείγματος, $N = (nk)$, κατά συστάδες στοχεύει στην εκτίμηση των κλινικών παραμέτρων για την εύρεση κλινικής επίδρασης δ σε επίπεδο συνόλου (συστάδας), όπως μία κοινότητα ανθρώπων. Συγκεκριμένα, η ανισορροπία $D(N_c, i)$ εκφράζεται ως συνάρτηση του αριθμού των συστάδων $N_c = (N/k)$ και των i υπό μελέτη θεραπειών. Ακόμα, σε συγκριτικούς κλινικούς σχεδιασμούς με i ομάδες θεραπείας, η πιθανότητα εμφάνισης ανισορροπίας κατανέμεται ασυμπτωτικά, $D \sim N(0, N)$. Ακόμα σημειώνεται ότι, η μέθοδος τυχαιοποίησης δείγματος κλινικών μελετών κατά συστάδες, σε αντίθεση με τη μέθοδο της πλήρους τυχαιοποίησης, απαιτεί ταυτόχρονα επαρκή αριθμό συστάδων και μεγέθους δείγματος $N = (nk)$, για την εύρεση κλινικής σημαντικότητας με προκαθορισμένα όρια σφάλματος.

8.2 Προσαρμοστική τυχαιοποίηση δείγματος κλινικής μελέτης.

Η προσαρμοστική ανά θεραπεία τυχαιοποίηση μεγέθους δείγματος κλινικής μελέτης ή προσαρμοστική τυχαιοποίηση διακύμανσης μεγέθους δείγματος κλινικής μελέτης, στοχεύει στην μείωση της διακύμανσης του λόγου κατανομής της θεραπείας-στόχου μέσω της χρήσης μιας προσαρμοστικής κατανομής πιθανότητας. Συγκεκριμένα, οι μέθοδοι προσαρμοστικής τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος κλινικών μελετών διακρίνονται στην μέθοδο προσαρμοστικής τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος ανά ομάδα, τη μέθοδο του μεροληπτικού κέρματος και στην κατηγορία μεθόδων κατανομής μεγέθους δείγματος διωνυμικής πιθανότητας έκβασης.

Μέθοδος προσαρμοστικής τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος ανά ομάδα.

Η μέθοδος προσαρμοστικής τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος ανά ομάδα, υποθέτει ίση πιθανότητα κατανομής μεταξύ των ομάδων θεραπείας ως την επίτευξη προκαθορισμένου αριθμού-στόχου μεγέθους δείγματος ανά ομάδα, για βέλτιστη ισορροπημένη κατανομή δείγματος. Ακόμα σημειώνεται ότι, η αβεβαιότητα της προσαρμοστικής μεθόδου τυχαιοποίησης ανά ομάδα δείγματος ποικίλει, και είναι ανάλογη με το μέγεθος της ομάδας. Στην πράξη, για την ελαχιστοποίηση της αβεβαιότητας επιλέγεται μέγεθος ομάδας ίσο με $k = 2$. Επιπλέον, η ανισορροπία της μεθόδου διακύμανσης προσαρμοστικής τυχαιοποίησης μειώνεται για ακριβή αριθμό-στόχο μεγέθους δείγματος ανά ομάδα. Επίσης, σημειώνεται ότι, στην περίπτωση συγκριτικών κλινικών μελετών δύο ομάδων, η μέθοδος διακύμανσης προσαρμοστικής τυχαιοποίησης αναφέρεται ως “διακεκομμένη” διωνυμική. Συγκεκριμένα, για έναν συγκριτικό σχεδιασμό δύο ομάδων, μεγέθους δείγματος $N_i, i(= 1,2)$ η πιθανότητα κατανομής p ορίζεται ίση με $p = \{0,1\}$, για $N_i = n/2$, και $p = 0.5$, διαφορετικά, όπου n αριθμό-στόχος μεγέθους δείγματος ανά ομάδα.

Μέθοδος μεροληπτικού νομίσματος Efron.

Η μέθοδος Efron (Efron, 1971) προτείνει την χρήση του μεροληπτικού νομίσματος για την επίτευξη τυχαιοποίησης μεταξύ των ομάδων θεραπείας σε συγκριτικές προσαρμοστικές κλινικές μελέτες. Συγκεκριμένα, η πιθανότητα κατανομής στη θεραπεία i ορίζεται ίση με:

$$P(\delta_j | \Delta_{j-1}) = \begin{cases} 0.5 & \text{if } N_i(j) = N_w(j) \\ p & \text{if } N_i(j) < N_w(j) \\ 1 - p & \text{if } N_i(j) > N_w(j) \end{cases},$$

όπου δ_j δυαδικός δείκτης για την ανάθεση θεραπείας του ατόμου j , $\Delta_{j-1} = \{\delta_1, \dots, \delta_{j-1}\}$ το σύνολο της ανάθεσης θεραπείας των πρώτων $j - 1$ ατόμων. Ακόμα, η ανισορροπία της μεθόδου Efron ορίζεται από την διαφορά του μεγέθους δείγματος της ομάδας i και του αριθμού-στόχου του μεγέθους δείγματος ανά ομάδα. Τέλος, σημειώνεται ότι η ιδιότητα οριακής ισορροπίας για την τυχαιοποίηση μεροληπτικού

νομίσματος επιτυγχάνεται με την μέθοδο του τυχαίου περιπάτου. Επιπλέον, για περιττό αριθμό ασθενών η ελάχιστη ανισορροπία ισούται με 1, ενώ στην περίπτωση όπου η πιθανότητα κατανομής $p \rightarrow 1$ επιτυγχάνεται τέλεια ισορροπία.

Διωνυμική προσαρμοστική τυχαιοποίηση μεγέθους δείγματος κλινικής μελέτης.

Οι μέθοδοι διωνυμικής τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος συγκριτικών κλινικών μελετών i ομάδων θεραπείας, στοχεύουν στην επίτευξη ισορροπημένης κατανομής του μεγέθους δείγματος ανά ομάδα θεραπείας μέσω της διωνυμικής πυκνότητας πιθανότητας. Συγκεκριμένα, η πιθανότητα ανάθεσης στην ομάδα θεραπείας i , για αριθμό-στόχο μεγέθους δείγματος N_i , ορίζεται ίση με $p_i \sim B(N_i, p)$. Επιπλέον σημειώνεται ότι, στην περίπτωση όπου $w_i(N_i)$ η ανισορροπία μεγιστοποιείται για $N/2$. Ακόμα, η μέθοδος της διωνυμικής προσαρμοστικής τυχαιοποίησης επιτυγχάνει ισορροπία όταν ο συνολικός αριθμός ασθενών έχει κατανεμηθεί.

Στην πράξη η μέθοδος εφαρμογής προσαρμοστικής διωνυμικής τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος περιγράφεται από τους Friedman-Wei (Friedman, 1949; Wei, 1977; Rosenberger & Lachin, 2002). Συγκεκριμένα, οι Friedman-Wei υποθέτουν τον σχεδιασμό τυχαιοποίησης $UD(p, b)$, για $p_1 = \dots = p_k \sim B(N_i, p)$, όπου $(p, b) \in \mathbb{R}^+$. Επίσης σημειώνουν ότι (Wei, 1977; Friedman, 1949), η ανισορροπία στην n -οστη ανάθεση θεραπείας D_n , σχηματίζει μια στοχαστική διαδικασία $d \in \{0, 1, 2, \dots, N\}$, με πιθανότητες μετάβασης $\pi_{n+i}(p, b, d)$. Ακόμα, στην περίπτωση όπου $p = 0$, το μοντέλο τυχαιοποίησης των Friedman-Wei ακολουθεί τη μέθοδο πλήρους τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος προσαρμοστικών κλινικών μελετών. Κατά συνέπεια, η προσαρμοστική διωνυμική τυχαιοποίηση για μικρής κλίμακας μελέτες, $N = \text{μίκρο}$, κατανέμει ισορροπημένα το μέγεθος δείγματος, ενώ προσεγγίζει την πλήρη τυχαιοποίηση καθώς αυξάνεται το N . Επίσης, προσεγγίζοντας την πλήρη τυχαιοποίηση η αναμενόμενη μεροληψία επιλογής είναι μηδέν. Αξίζει να σημειωθεί ότι, οι μέθοδοι διωνυμικής τυχαιοποίησης εφαρμόζονται σε στρωματοποιημένους κλινικούς σχεδιασμούς για k αριθμό στρωμάτων.

8.3 Προσαρμοστική τυχαιοποίηση συμμεταβλητών μεγέθους δείγματος.

Η προσαρμοστική τυχαιοποίηση συμμεταβλητών ή προσαρμοστική διαστρωμάτωση, στοχεύει στην επίτευξη της μείωσης της ανισορροπίας των συμμεταβλητών ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας. Συγκεκριμένα, η πιθανότητα κατανομής της προσαρμοστικής μεθόδου τυχαιοποίησης συμμεταβλητών αναπροσαρμόζεται κατά τη διάρκεια της μελέτης εξαρτώμενη από τις παρατηρούμενες αποκρίσεις και την κατανομή του δείγματος της μελέτης στις ομάδες θεραπείας στον χρόνο πληροφορίας τ . Επιπλέον, οι μέθοδοι προσαρμοστικής τυχαιοποίησης συμμεταβλητών διακρίνονται στις μεθόδους τυχαιοποίησης συμμεταβλητών Zelen, Pocock-Simon, περιθωριακού σχεδιασμού Wei, ελαχιστοποίησης και Atkinson βέλτιστου σχεδιασμού.

Ο Zelen (Zelen, 1974) προτείνει μία διαδικασία προσαρμοστικής τυχαιοποίησης συμμεταβλητών εφαρμόζοντας τον κανόνα ανισότητας $|D_i(n)| < c$, για την ανάθεση του $(n + 1)$ ασθενούς στο στρώμα $i = \{1, 2, \dots, K\}$ όπου $D_i(n)$ η ανισορροπία του μεγέθους δείγματος μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Επίσης σημειώνει ότι η διαδικασία, πραγματοποιεί την βέλτιστη ισορροπία για τιμές της σταθεράς $c = (2, 3, 4)$. Οι Pocock και Simon (Pocock & Simon, 1975) προτείνουν μία εναλλακτική διαδικασία προσαρμοστικής τυχαιοποίησης συμμεταβλητών αναθέτοντας τον $(n + 1)$ ασθενή στρώμα $i = \{1, 2, \dots, K\}$ για $r = \{1, \dots, I\}$ συμμεταβλητές για τον κανόνα ανισότητας $D(n) < 1/2$, όπου $D(n) = \sum_{i=1}^I w_i D_i(n)$ το μέτρο σταθμισμένης ανισορροπίας και w_i τα βάρη σημαντικότητας των συμμεταβλητών. Ακόμα, στην περίπτωση όπου $D(n) > 1/2$ προτείνεται η χρήση μεροληπτικού νομίσματος με πιθανότητα τυχαιοποίησης $p = (c^* + 1) / 3$, για $c^* \in [1/2, 1]$.

Ο Wei (Wei, 1978) επισημαίνει ότι, όταν ο αριθμός των συμμεταβλητών έχει ως αποτέλεσμα μεγάλο αριθμό στρωμάτων με μικρά μεγέθη στρώματος, η χρήση ανεξάρτητων διωνυμικών πιθανοτήτων στο κάθε στρώμα μπορεί να οδηγήσει σε ανισορροπία της θεραπείας εντός των στρωμάτων. Επίσης προτείνει, την διαδικασία περιθωριακής διωνυμικής τυχαιοποίησης, με την ανάθεση του $(n + 1)$ ασθενή στο στρώμα $i = \{1, 2, \dots, K\}$ με την μέγιστη ανισορροπία για τιμές συμμεταβλητών $r = \{1, \dots, I\}$. Συγκεκριμένα, αναθέτει τον $(n + 1)$ ασθενή στο στρώμα $\max(i)$ με πιθανότητα $(UD(p, b))$, αναπροσαρμόζοντας τις τιμές των συμμεταβλητών $r =$

$\{1, \dots, I\} \neq i$ στα στρώματα $j = \{1, 2, \dots, K\} \neq i$.

Ο Birkett προτείνει, τη μέθοδο ελαχιστοποίησης ανισορροπίας όταν υπάρχει μεγάλος αριθμός προγνωστικών μεταβλητών (Birkett, 1985). Η μέθοδος ελαχιστοποίησης ανισορροπίας κατανέμει το μέγεθος δείγματος σύμφωνα με τις προγνωστικές μεταβλητές, ελαχιστοποιώντας το μέτρο ανισορροπίας. Ακόμα σημειώνεται ότι, η μέθοδος ελαχιστοποίησης ανισορροπίας επιφέρει αύξηση της ισχύς για τον έλεγχο κλινικής επίδρασης. Επίσης σημειώνεται ότι, η μέθοδος ελαχιστοποίησης λόγω του ντετερμινιστικού χαρακτήρα τυχαιοποίησης του δείγματος πιθανόν να επιτρέψει μεροληψία ως προς τον πληθυσμό-στόχο. Επιπλέον, ο Atkinson προτείνει ένα μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης για την ελαχιστοποίηση της διακύμανσης των συντελεστών θεραπείας σημαντικών συμμεταβλητών. Η μέθοδος βελτιστοποίησης Atkinson, κατανέμει το μέγεθος δείγματος με πιθανότητα $p_k(\xi_n, k)$, όπου $\xi_n = (\text{argmax})_{\xi} \{|A'M^{-1}(\xi)A|^{-1}\}$, όπου $M = X \times X$ είναι μία $(p \times p)$ μήτρα διασποράς n παρατηρήσεων, και A είναι μία $s \times p$ μήτρα συντελεστών, με $s < p$ (Atkinson & Doven, 1992).

8.4 Προσαρμοστική τυχαιοποίηση βάση παρατηρούμενων αποκρίσεων.

Η προσαρμοστική τυχαιοποίηση παρατηρούμενης έκβασης, στοχεύει στην κατανομή των ασθενών στις ομάδες θεραπείας μέσω των παρατηρούμενων εκβάσεων (αποκρίσεων) των προηγούμενων ασθενών, κατά συνέπεια λαμβάνει υπόψη το ηθικό πλαίσιο διεξαγωγής κλινικής έρευνας. Επιπλέον, οι μέθοδοι προσαρμοστικής τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος παρατηρούμενης έκβασης συμπεριλαμβάνουν την μέθοδο “διατήρησε-τον-νικητή”, την μέθοδο βελτιστοποίησης Rosenberger, την μέθοδο Bandit και την μέθοδο βελτιστοποίησης πεπερασμένου πληθυσμού.

Μέθοδος τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος “διατήρησε-τον-νικητή”.

Η προσαρμοστική μέθοδος τυχαιοποίησης “διατήρησε-τον-νικητή” στοχεύει, στην βέλτιστη κατανομή του μεγέθους δείγματος προσαρμοστικής κλινικής μελέτης, μέσω

των παρατηρούμενων αποκρίσεων στην ομάδα θεραπείας των ασθενών, με την μεγαλύτερη παρατηρούμενη αποτελεσματικότητα. Επιπλέον (Wei & Durham, 1978), η μέθοδος βέλτιστης τυχαιοποίησης “διατήρησε-τον-νικητή” διακρίνει τρία διαφορετικά μέτρα εύρεσης αποτελεσματικότητας των τελικών κλινικών παραγόντων, την απλή αναλογία $(p_i - p_j)$, το σχετικό κίνδυνο (p_i/p_j) και το λόγο πιθανότητας $r = (p_i q_j / p_j q_i)$, όπου (p_i, p_j) είναι οι παρατηρούμενες αποκρίσεις για τις ομάδες θεραπείας (i, j) . Συγκεκριμένα, για την εύρεση της βέλτιστης κατανομής του μεγέθους δείγματος υπολογίζεται ο λόγος πιθανότητας r που ελαχιστοποιεί τον αναμενόμενο αριθμό αποτυχημένων αποκρίσεων στις ομάδες θεραπείας (i, j) , $r_0 = (p_i/p_j)^{1/2}$, με το r_0 να μην εφαρμόζεται και στα τρία διαφορετικά μέτρα. Ακόμα σημειώνεται ότι, οι βέλτιστοι κανόνες κατανομής της μεθόδου “διατήρησε-τον-νικητή”, δεν ελαχιστοποιούν τη διακύμανση του δείγματος έναντι της κατανομής Neyman, διατηρούν όμως το ηθικό πλαίσιο. Στην πράξη, η μέθοδος βέλτιστης τυχαιοποίησης “διατήρησε-τον-νικητή” εφαρμόζεται με την ακολουθιακή διαδικασία μέγιστης πιθανότητας, με την αντικατάσταση των άγνωστων διωνυμικών παραμέτρων (p_i', p_j') , μέσω των παρατηρούμενων κλινικών αποκρίσεων (p_i, p_j) (Wei & Durham, 1978).

Μέθοδος τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος Bandit.

Η μέθοδος προσαρμοστικής τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος Bandit, στοχεύει στην βέλτιστη κατανομή του δείγματος στις ομάδες θεραπείας, μέσω της χρήσης προηγούμενων πληροφοριών για την εκτίμηση των παραμέτρων, Μπεϋζιανή προσέγγιση, σε συνδυασμό με τις παρατηρούμενες αποκρίσεις κατά το στάδιο της ενδιάμεσης ανάλυσης $k = \{1, 2, \dots, k\}$, (Hardwick & Stout, 1993; Hardwick, 1991; Hardwick & Stout, 2002). Επιπλέον, η στάθμιση των αποκρίσεων υπολογίζεται με τον πολλαπλασιασμό της απόκρισης της εκάστοτε έκβασης με μία αλληλουχία προεξόφλησης της εκτιμώμενης αποτελεσματικότητας. Ακόμα σημειώνεται ότι, οι ιδιότητες της μεθόδου τυχαιοποίησης Bandit εξαρτώνται από την εκ των προτέρων κατανομή απόκρισης και την αλληλουχία προεξόφλησης. Συγκεκριμένα, οι επικρατέστερες αλληλουχίες προεξόφλησης εκτιμώμενης αποτελεσματικότητας για την μέθοδο τυχαιοποίησης Bandit, $\{1, \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n\}$, είναι η n -οστή ομοιόμορφη, $\beta_i =$

1, $\forall i$, και η γεωμετρική, $\beta_i = \beta$, ($0 < \beta < 1$), ενώ οι συνήθεις κανόνες κατανομής ορίζονται η Ομοιόμορφη κατανομή Bandit και το κάτω όριο Gittins. Οι Berry και Fristedt (Berry & Fristedt, 1985) επισημαίνουν ότι, στην περίπτωση τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος Bandit με αλληλουχία προεξόφλησης την γεωμετρική και ανεξάρτητες ομάδες θεραπείας, ο δείκτης Gittins είναι μια συνάρτηση της εκ των υστέρων κατανομής αποκρίσεων και του συντελεστή προεξόφλησης β . Ακόμα σημειώνουν ότι, ο υπολογισμός του δείκτη Gittins διορθώνει δυσκολίες υπολογισμού που σχετίζονται με την εφαρμογή της μεθόδου (Berry & Fristedt, 1985).

Στην πράξη, οι κανόνες κατανομής Bandit εφαρμόζονται μέσω δυναμικού προγραμματισμού. Οι Hardwick και Stout (Hardwick & Stout, 2002) υποθέτουν, το κανόνα κατανομής για την μεγιστοποίηση της πιθανότητας επιτυχούς τυχαιοποίησης μέσω της περιορισμένης ισοδύναμης κατανομής για ελάχιστο μέγεθος δείγματος κλινικής μελέτης. Συγκεκριμένα, ο κανόνας βελτιστοποίησης ορίζεται ίσος με ($|p_a - p_b| = \Delta$ σταθερό για τον κανόνα περιορισμένης ισοδύναμης κατανομής, κατά συνέπεια ο κανόνας κατανομής πιθανόν έχει ανεπαρκή ισχύ για την εύρεση κλινικής επίδρασης ή μειωμένο μέγεθος δείγματος.

Ο Rosenberger (Rosenberger et al., 2001) παρατηρεί ότι, η μέθοδος βέλτιστης τυχαιοποίησης “διατήρησε-τον-νικητή” παρουσιάζει ευαισθησία για επαρκώς μεγάλες πιθανότητες παρατηρούμενων αποκρίσεων, (p_i, p_j) , κατά συνέπεια δεν ελαχιστοποιούνται οι πιθανότητες έλλειψης εύρεσης κλινικής επίδρασης έναντι της μεθόδου ίσης κατανομής μεγέθους δείγματος. Ακόμα σημειώνεται ότι, η προσαρμοστική δομή των ακολουθιακών κλινικών σχεδιασμών περιλαμβάνει συσχετισμούς αυξάνοντας περαιτέρω την διωνυμική μεταβλητότητα, με αποτέλεσμα την πιθανή αύξηση των πιθανοτήτων σφάλματος (Rosenberger et al., 2001). Πρόσθετα, η μέθοδος βέλτιστης τυχαιοποίησης “διατήρησε-τον-νικητή”, κατανέμει ακολουθιακά το μέγεθος δείγματος σε μη προκαθορισμένο χρόνο, με αποτέλεσμα την “επιβράδυνση” της προσαρμογής των παρατηρούμενων αποκρίσεων. Κατά επέκταση, η μέθοδος τυχαιοποίησης “διατήρησε-τον-νικητή” δεν βρίσκει πρακτική εφαρμογή λόγω της περαιτέρω αύξησης της διάρκειας κατανομής του δείγματος.

Εφαρμογή προσαρμοστικών μεθόδων τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος.

Οι Barry και Eirick (Berry & Eick, 1995) συγκρίνουν συνήθεις προσαρμοστικές διαδικασίες τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος έναντι του ισορροπημένου προσαρμοστικού σχεδιασμού κατανομής δείγματος. Συγκεκριμένα, εξετάζονται οι προσαρμοστικές μέθοδοι καντανομής δείγματος κλινικών μελετών, Bather, η μέθοδος τυχαιοποίησης Bandit και η μέθοδος τυχαιοποίησης δείγματος “διατήρησε-τον-νικητή” και η βέλτιστη Μπεϋζιανή κατανομή δείγματος. Ακόμα συμπαιρνούν ότι, η διαδικασία ισορροπημένου προσαρμοστικού σχεδιασμού βελτιστοποιείται έναντι των υπολοίπων μεγιστοποιώντας την ακολουθιακή πληροφορία σχετικά με την εύρεση κλινικής επίδρασης $(p_i - p_j)$, για αυξανόμενο μέγεθος δείγματος N , ενώ η Μπεϋζιανή βέλτιστη εμφάνιζεται ως αποδοτικότερη κατά μέσο όρο ως προς τις παραμετρούς (N, p_i, p_j) , διότι χρησιμοποιεί την τιμή του μεγέθους δείγματος N .

Αντίθετα, η διαδικασία “διατήρησε-τον-νικητή” αγνοεί τα περισσότερα από τα ακολουθιακά δεδομένα, με συνέπεια να τυχαιοποιεί τον $(n + 1)$ ασθενή βασιζόμενη μόνο στο αποτέλεσμα του προηγούμενου, ενώ βελτιστοποιείται όταν το μέγεθος δείγματος N αυξάνει. Ενώ παρατηρούν ότι (Berry & Eick, 1995), οι διαδικασίες προσαρμοστικής τυχαιοποίησης Bather και Bandit κατανέμουν το μέγεθος δείγματος πανομοιότυπα, αναθέτοντας μεροληπτικά την ανώτερη θεραπεία. Επίσης συμπαιρνούν ότι, οι συγκριτικές διαδικασίες τυχαιοποίησης κατανέμουν το μέγεθος δείγματος κλινικής μελέτης ισοδύναμα.

Θέματα προσαρμοστικών μεθόδων τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος.

Οι Rosenberger και Lachin (Rosenberger & Lachin, 2002)) επισημαίνουν μερικά πιθανά μειωνεκτήματα των προσαρμοστικών μεθόδων τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος. Επιπλέον διακρίνουν, δύο υποκατηγορίες εμφάνισης μεροληψίας, την μεροληψία συσσώρευσης και την μεροληψία επιλογής. Συγκεκριμένα παρατηρούν ότι, οι εθελοντές μπορεί να επιθυμούν να εισαγθούν αργότερα στη μελέτη διότι πιθανόν οφελούνται από τις συσσωρευμένες παρατηρούμενες αποκρίσεις, σωρρευτική μεροληψία.

Ακόμα ο Efron (Efron, 1971) σημειώνει τον όρο της τυχαίας μεροληψίας, ως τη μεροληψία που προκαλείται από μια μη παρατηρούμενη συμμεταβλητή, στην εκτίμηση της κλινικής επίδρασης της υπό μελέτη θεραπείας. Επίσης παρατηρεί ότι, η μεροληψία στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας, $(E(\hat{\alpha}) - \alpha)^2$, όπου α και $\hat{\alpha}$ είναι η πραγματική και η εκτιμώμενη απόκριση, ελαχιστοποιείται για ισορροπημένη προσαρμοστική τυχαιοποίηση μεγέθους δείγματος, μέσω γραμμικής παλινδρόμησης, όπου το όριο μεροληψίας λόγω ανισορροπίας εκτιμάται από την ιδιοτιμή της μήτρας συνδιακύμανσης της αλληλουχιάς τυχαιοποίησης του δείγματος. Επιπλέον σημειώνεται ότι, η τυχαία μεροληψία δεν εμφανίζεται στις περισσότερες προσαρμοστικές μεθόδους τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος εκτός της προσαρμοστικής διωνυμικής μεθόδου (Efron, 1971).

Επιπλέον οι Rosenberg και Lachin (Rosenberger & Lachin, 2002), ορίζουν την εμφάνιση μεροληψίας σε μία μη τυφλή τυχαιοποιημένη προσαρμοστική κλινική μελέτη στην περίπτωση που ο ερευνητής είναι σε θέση να προβλέψει την ανάθεση θεραπείας σε σχέση με τις προγενέστερες αναθέσεις, ως μεροληψία ανάθεσης. Συγκεκριμένα, η τυχαιοποίηση προσαρμοστικών κλινικών μελετών πραγματοποιείται ακολουθιακά, οι ασθενείς εισέρχονται διαδοχικά στην μελέτη. Έπεται ότι, η ακολουθιακή καταχώρηση επιτρέπει στον ερευνητή να αναθέσει τον επόμενο ασθενή στην ομάδα που θεωρεί καταλληλότερη, κατά συνέπεια να αποσκοπεί στο να “νικήσει την τυχαιοποίηση” ώστε κάθε ασθενής να ανατίθεται σε όποια ομάδα θεραπείας επιθυμεί ο ερευνητής (Rosenberger & Lachin, 2002). Οι Blackwell και Hodges (Blackwell & Hodges, 1957) αναπτύσσουν μία μετρική για την ποσοτικοποίηση της μεροληψίας επιλογής, τον αναμενόμενο παράγοντα μεροληψίας, $E(F) = E(G - n/2)$, όπου G είναι ο συνολικός αριθμός σωστών εικασιών και $n/2$ είναι ο αριθμός των ασθενών σε καθεμία από τις δύο ομάδες. Επιπλέον οι Blackwell και Hodges ορίζουν (Blackwell & Hodges, 1957), την στρατηγική σύγκλισης ως την βέλτιστη στρατηγική στοχευμένης τυχαιοποίησης του j -th ασθενή στην k ομάδα για $N_k(j - 1) < N_\mu(j - 1)$ και στη μ ομάδα όταν $N_k(j - 1) > N_\mu(j - 1)$, ενώ στη περίπτωση ίσης κατανομής, η εκτίμηση γίνεται με πιθανότητα 0.5.

Επίσης σημειώνεται ότι, οι αναλύσεις που βασίζονται στις μεθόδους τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος διαφέρουν από την παραδοσιακή ανάλυση στην οποία πραγματοποιούνται έλεγχοι υποθέσεων των παραμέτρων του πληθυσμού στο πρότυπο Neyman-Pearson. Συγκεκριμένα, η συνήθης εφαρμογή για την εκτίμηση και τον έλεγχο κλινικών παραμέτρων πραγματοποιείται με την έννοια του τυχαίου δείγματος πληθυσμού, όπου θεωρείται πως το δείγμα των ασθενών είναι αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού αναφοράς και ότι οι παρατηρούμενες αποκρίσεις είναι ανεξαρτητές και ακολουθούν την ίδια πυκνότητα κατανομής. Επιπλέον, οι προσαρμοστικοί έλεγχοι ανάθεσης δείγματος κλινικής μελέτης, ή οι προσαρμοστικές μέθοδοι τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος είναι μη παραμετρικές μέθοδοι, με την έννοια ότι ο έλεγχος H για την εύρεση κλινικής διαφοράς είναι ανεξάρτητος της μεθόδου τυχαιοποίησης του μεγέθους δείγματος N ασθενών ανάμεσα στις συγκριτικές ομάδες θεραπείας.

Οι Chow και Chang παρατηρούν ότι, το βασικό χαρακτηριστικό των προσαρμοστικών ελέγχων, H , ανάθεσης μεγέθους δείγματος για την εύρεση κλινικής διαφοράς είναι ότι το σύνολο των παρατηρούμενων αποκρίσεων είναι ανεξάρτητο της θεραπείας, με συνέπεια οι προσαρμοστικοί έλεγχοι να εξαρτώνται από τη διαδικασία τυχαιοποίησης, χωρίς επιπλέον παραδοχές. Σημειώνεται ότι τα ερωτήματα που προκύπτουν σχετικά με την κατάλληλη εφαρμογή της μεθόδου τυχαιοποίησης είναι α . Ποιός έλεγχος πρέπει να εφαρμοστεί για τη μέτρηση της εύρεση κλινικής αποτελεσματικότητας* β . Ποία αλληλουχία τυχαιοποίησης θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για σύγκριση; γ . Πως προσδιορίζονται τα αποτελέσματα της δοκιμής για την καλύτερη θεραπεία των ασθενών, στην περίπτωση που η μέθοδος τυχαιοποίησης της κλινικής μελέτης δεν περιλαμβάνει την έννοια του πληθυσμού;

Επιπλέον σημειώνεται ότι (Wei, 1978), ο αριθμός των πρόσθετων παρατηρήσεων v , που απαιτείται για την απόδοση ισορροπημένης τυχαιοποιημένης προσαρμοστικής κλινικής μελέτης, $UD(\alpha, \beta)$, με άγνωστο μέγεθος δείγματος $N = km$ για δεδομένο v και m , εκφράζεται μέσω της $\Pr(v \leq z) \approx \Phi[(3z)^{1/2}] - \Phi[(-3z)^{1/2}]$, για τα

* Η γενική οικογένεια γραμμικών ελέγχων κατάταξης, όπως ο έλεγχος Wilcoxon rank-sum και logrank.

μεγάλο m , απαιτούνται περισσότερες από 4 επιπλέον παρατηρήσεις, $\Pr[v \leq 4] \approx 0.9995$.

8. Αποτελέσματα*

8.1 Απόδοση μεθόδων τυχαιοποίηση κλινικών μελετών.

Για την απόδοση των μεθόδων τυχαιοποίησης, υποθέτουμε τον συγκριτικό παράλληλο σχεδιασμό $i = \{1,2\}$ ομάδων. Συγκεκριμένα, εξετάζονται οι μέθοδοι τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος, $N = 24$, συγκριτικής κλινικής μελέτης, του τυχαίου κανόνα κατανομής (RAR), του τυχαίου κανόνα μετάθεσης ομάδας (PBR), του νομίσματος μέγιστης ανισορροπίας Soares και Wu ($BSD(|D_i| = 2)$), της πλήρους τυχαιοποίησης (CR), μεροληπτικού νομίσματος Efron ($EBC(p = 0.6)$), γενικευμένου μεροληπτικού νομίσματος ($GBCD(r = 1)$)[†], προσαρμοστικού μεροληπτικού νομίσματος ($ABCD(a = 0.15)$), Μπεϋζιανού (επικρατέστερου) μεροληπτικού νομίσματος ($BBCD(\alpha = 0.4)$), μέγιστης τυχαιοποίησης ($MP(|D_i| = 3)$), περιορισμένης τυχαιοποίησης ανά ομάδα ($RPBR(bl = 4)$), περιορισμένη διωνυμική τυχαίου μεγέθους συστάδας ($RTBD(bl = 4)$), περιορισμένης διωνυμικής τυχαιοποίησης (TBD), διωνυμικής Wei ($UD(ing = 3, add = 4)$), τυχαιοποίηση κανόνα Chen ($Chen(|D_i| = 4, p = 0.5)$). Ακόμα, υποθέτουμε εύρεση κλινικής διαφοράς $\delta = 2$, μεταξύ των ομάδων, και μέγεθος ομάδας $bl = 4$. Επιπλέον, η κατανομή των πιθανοτήτων σφάλματος κλινικής επίδρασης υπολογίζεται με την μέθοδο ακρίβειας, στις περιπτώσεις όπου το κριτήριο τυχαιοποίησης εκφράζεται ως συνάρτηση της κλινικής επίδρασης δ .

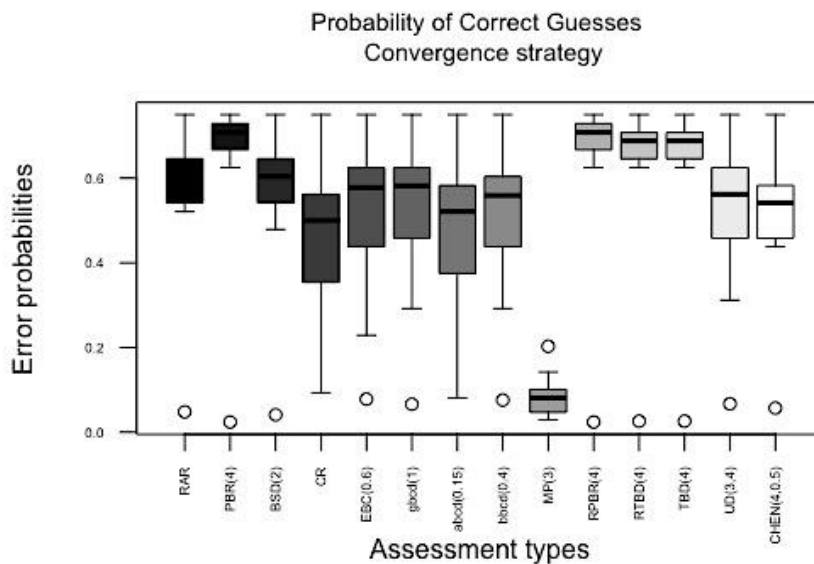
Σκοπός των αποτελεσμάτων, είναι η διερεύνηση των μεθόδων τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος, μέσω των κριτηρίων μεροληψίας συσσώρευσης, μεροληψίας επιλογής, επιτυχημένων προβλέψεων, ανισορροπίας, δαπάνης πιθανότητας εύρεσης κλινικής διαφοράς λόγω ανισορροπίας. Συγκεκριμένα, παρουσιάζονται οι παράμετροι κατανομής της μέσης, ελάχιστης, μέγιστης, και των 5^{ου}, 25^{ου}, 50^{ου}, 75^{ου}, 95^{ου} εκατοστημορίων πιθανότητας εσφαλμένης τυχαιοποίησης του μεγέθους δείγματος, σε κλινικούς σχεδιασμούς με κανονικά κατανεμημένη παρατηρούμενη κλινική

* Σε ότι αφορά τον κωδικά που σχετίζεται με τα αποτελέσματα και την δόμη του πληροφοριακού συστήματος, γίνεται παράθεση στο παράρτημα.

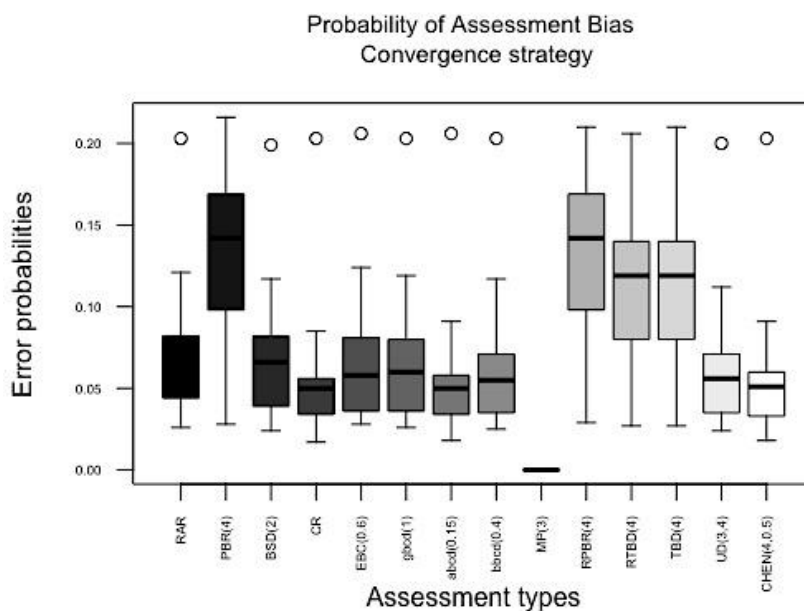
[†] (Smith, 1984)

επίδραση στις ομάδες $\{i = 1,2\}$. Στο Πίνακα 8.1 έως 8.5 παρουσιάζονται οι παράμετροι κατανομής μεθόδων τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος ως προς το κριτήριο σύγκλισης, μεροληψίας συσσώρευσης, μεροληψίας επιλογής, επιτυχημένων προβλέψεων και δαπάνης πιθανότητας εύρεσης κλινικής διαφοράς αντίστοιχα.

Διάγραμμα 8.1 Πιθανότητα μεροληψίας ανάθεσης των μεθόδων τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος.

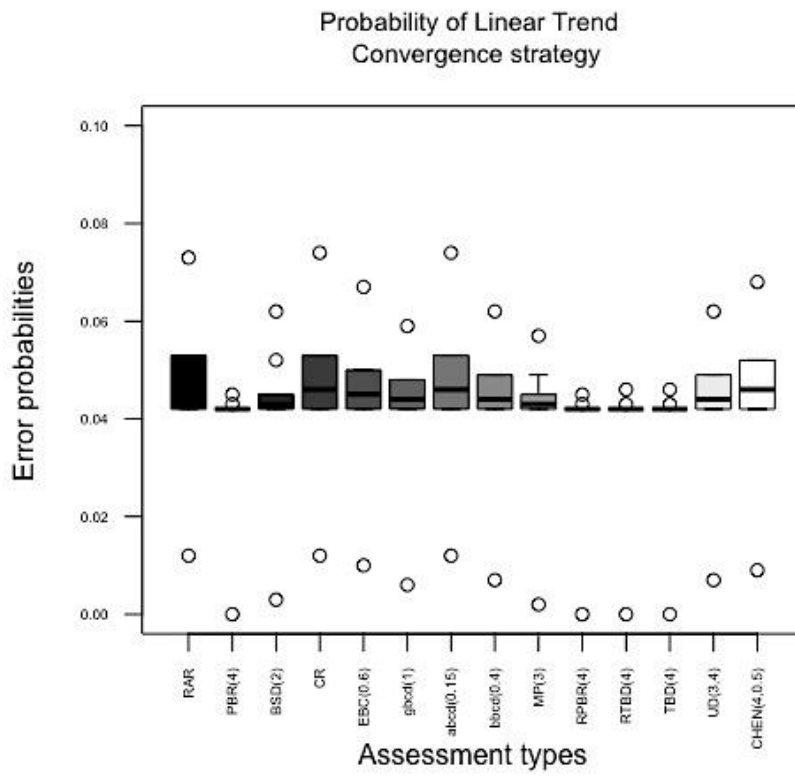


Διάγραμμα 8.2 Πιθανότητα μεροληψίας συσσώρευσης των προσαρμοστικών μεθόδων τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος.



Διάγραμμα 8.3 Πιθανότητα γραμμικής μεροληψίας των προσαρμοστικών μεθόδων τυχαιοποίησης μεγέθους

δείγματος.



Πίνακας 8.1 Παράμετροι κατανομής μέσης $E(c)$, ελάχιστης $Min(c)$, μεγιστής $Max(c)$, τυπικής απόκλισης $S.d(c)$, εκατοστημορίου $Pr(5\%), Pr(25\%), Pr(50\%), Pr(75\%), Pr(95\%)$, πιθανότητας εσφαλμένης τυχαιοποίησης του μεγέθους δείγματος για το κριτήριο σύγκλισης.

Μέθοδος τυχαιοποίησης	$E(c)$	$S.d(c)$	$Max(c)$	$Min(c)$	$Pr(5\%)$	$Pr(25\%)$	$Pr(50\%)$	$Pr(75\%)$	$Pr(95\%)$
Τυχαίου κανόνα κατανομής	0.610	0.047	0.750	0.521	0.542	0.583	0.604	0.646	0.688
Τυχαίου κανόνα μετάθεσης ομάδας	0.708	0.024	0.750	0.625	0.667	0.688	0.708	0.729	0.750
νομίσματος μέγιστης ανισορροπίας	0.616	0.043	0.729	0.479	0.542	0.583	0.625	0.646	0.688
Πλήρης Τυχανοποίηση	0.503	0.095	0.750	0.229	0.333	0.438	0.500	0.583	0.646
Μεροληπτικού νομίσματος Efron's	0.574	0.080	0.750	0.250	0.438	0.521	0.583	0.625	0.688
Γενικευμένου μεροληπτικού νομίσματος	0.584	0.067	0.750	0.396	0.458	0.542	0.583	0.625	0.688
Προσαρμοστικού μεροληπτικού νομίσματος	0.524	0.083	0.708	0.229	0.375	0.458	0.521	0.583	0.646
Επικρατέστερου μεροληπτικού νομίσματος	0.561	0.075	0.750	0.333	0.438	0.521	0.562	0.604	0.667
Μέγιστης τυχαιοποίησης	0.641	0.041	0.750	0.521	0.583	0.604	0.646	0.667	0.708
Περιορισμένη τυχαιοποίηση ανά συστάδα	0.708	0.025	0.750	0.646	0.667	0.688	0.708	0.729	0.750
Περιορισμένη διωνυμική τυχαίου μεγέθους συστάδας	0.687	0.026	0.750	0.625	0.646	0.667	0.688	0.708	0.729
Περιορισμένη διωνυμική τυχαιοποίηση	0.688	0.025	0.750	0.625	0.646	0.667	0.688	0.708	0.729
Τυχαιοποίηση διωνυμικής Wei	0.570	0.066	0.750	0.354	0.458	0.521	0.583	0.625	0.667
Τυχαιοποίηση κανόνας Chen	0.546	0.058	0.750	0.438	0.458	0.500	0.542	0.583	0.646

Πίνακας 8.2 Παράμετροι κατανομής μέσης $E(c)$, ελάχιστης $Min(c)$, μεγιστής $Max(c)$, τυπικής απόκλισης $S.d(c)$, εκατοστημορίου $Pr(5\%), Pr(25\%), Pr(50\%), Pr(75\%), Pr(95\%)$, πιθανότητας εσφαλμένης τυχαιοποίησης του μεγέθους δείγματος για το κριτήριο ανισορροπίας.

Μέθοδος τυχαιοποίησης	$E(im)$	$S.d(im)$	$Max(im)$	$Min(im)$	$Pr(5\%)$	$Pr(25\%)$	$Pr(50\%)$	$Pr(75\%)$	$Pr(95\%)$
Τυχαίου κανόνα κατανομής	0	0	0.048	0.222	-0.076	-0.096	-0.224	0.152	0
Τυχαίου κανόνα μετάθεσης ομάδας νομίσματος μέγιστης ανισορροπίας	0	0	1.406	4.847	3.024	2.832	3.876	3.619	0
Πλήρης Τυχαιοποίηση	0	0	-2.000	-14.000	-14.000	-8.000	-12.000	-10.000	0
Μεροληπτικού νομίσματος Efron's	0	0	-2.000	-8.000	-6.000	-4.000	-6.000	-6.000	0
Γενικευμένου μεροληπτικού νομίσματος	0	0	0.000	-2.000	-2.000	-2.000	-2.000	-2.000	0
Προσαρμοστικού μεροληπτικού νομίσματος	0	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0
Επικρατέστερου μεροληπτικού νομίσματος	0	0	2.000	4.000	2.000	2.000	2.000	2.000	0
Μέγιστης τυχαιοποίησης	0	0	2.000	8.000	6.000	4.000	6.000	6.000	0
Περιορισμένη τυχαιοποίηση ανά συστάδα	0	0	0.048	0.222	-0.076	-0.096	-0.224	0.152	0
Περιορισμένη διωνυμική τυχαίου μεγέθους συστάδας	0	0	1.406	4.847	3.024	2.832	3.876	3.619	0
Περιορισμένη διωνυμική τυχαιοποίηση	0	0	2.000	14.000	12.000	8.000	14.000	10.000	0
Τυχαιοποίηση διωνυμικής Wei	0	0	-2.000	-14.000	-14.000	-8.000	-12.000	-10.000	0
Τυχαιοποίηση κανόνας Chen	0	0	-2.000	-8.000	-6.000	-4.000	-6.000	-6.000	0

Πίνακας 8.3 Παράμετροι κατανομής μέσης $E(c)$, ελάχιστης $Min(c)$, μεγιστής $Max(c)$, τυπικής απόκλισης $S.d(c)$, εκατοστημορίου $Pr(5\%), Pr(25\%), Pr(50\%), Pr(75\%), Pr(95\%)$, πιθανότητας εσφαλμένης τυχαιοποίησης του μεγέθους δείγματος για το κριτήριο μεροληψίας επιλογής.

Μέθοδος τυχαιοποίησης	$E(sb)$	$S.d(sb)$	$Max(sb)$	$Min(sb)$	$Pr(5\%)$	$Pr(25\%)$	$Pr(50\%)$	$Pr(75\%)$	$Pr(95\%)$
Τυχαίου κανόνα κατανομής	0.071	0.025	0.199	0.033	0.045	0.053	0.065	0.081	0.121
Τυχαίου κανόνα μετάθεσης ομάδας	0.145	0.029	0.210	0.067	0.098	0.119	0.142	0.169	0.199
νομίσματος μέγιστης ανισορροπίας	0.072	0.025	0.170	0.032	0.039	0.054	0.067	0.085	0.121
Πλήρης Τυχανοποίηση	0.054	0.018	0.203	0.030	0.034	0.045	0.050	0.057	0.090
Μεροληπτικού νομίσματος Efron's	0.067	0.028	0.203	0.031	0.035	0.049	0.057	0.080	0.119
Γενικευμένου μεροληπτικού νομίσματος	0.069	0.028	0.203	0.031	0.037	0.049	0.060	0.080	0.124
Προσαρμοστικού μεροληπτικού νομίσματος	0.055	0.018	0.147	0.030	0.034	0.045	0.050	0.059	0.096
Επικρατέστερου μεροληπτικού νομίσματος	0.063	0.026	0.200	0.031	0.035	0.046	0.056	0.072	0.117
Μέγιστης τυχαιοποίησης	0.087	0.029	0.203	0.033	0.047	0.065	0.081	0.101	0.142
Περιορισμένη τυχαιοποίηση ανά συστάδα	0.145	0.029	0.206	0.080	0.097	0.119	0.142	0.169	0.199
Περιορισμένη διωνυμική τυχαίου μεγέθους συστάδας	0.122	0.027	0.206	0.065	0.080	0.099	0.117	0.142	0.170
Περιορισμένη διωνυμική τυχαιοποίηση	0.122	0.027	0.203	0.065	0.080	0.099	0.117	0.140	0.170
Τυχαιοποίηση διωνυμικής Wei	0.062	0.025	0.199	0.030	0.035	0.047	0.055	0.072	0.117
Τυχαιοποίηση κανόνας Chen	0.054	0.019	0.203	0.030	0.033	0.045	0.051	0.059	0.091

Πίνακας 8.4 Παράμετροι κατανομής μέσης $E(c)$, ελάχιστης $Min(c)$, μεγιστής $Max(c)$, τυπικής απόκλισης $S.d(c)$, εκατοστημορίου $Pr(5\%), Pr(25\%), Pr(50\%), Pr(75\%), Pr(95\%)$, πιθανότητας εσφαλμένης τυχαιοποίησης του μεγέθους δείγματος για το κριτήριο μεροληψίας συσσώρευσης.

Μέθοδος τυχαιοποίησης	$E(c.b)$	$S.d(c.b)$	$Max(c.b)$	$Min(c.b)$	$Pr(5\%)$	$Pr(25\%)$	$Pr(50\%)$	$Pr(75\%)$	$Pr(95\%)$
Τυχαίου κανόνα κατανομής	0.050	0.011	0.135	0.042	0.042	0.043	0.045	0.052	0.071
Τυχαίου κανόνα μετάθεσης ομάδας νομίσματος μέγιστης ανισορροπίας	0.042	0.000	0.045	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.043
Πλήρης Τυχανοποίηση	0.050	0.011	0.128	0.042	0.042	0.043	0.046	0.052	0.074
Μεροληπτικού νομίσματος Efron's	0.048	0.009	0.112	0.042	0.042	0.042	0.044	0.050	0.068
Γενικευμένου μεροληπτικού νομίσματος	0.047	0.006	0.104	0.042	0.042	0.042	0.044	0.048	0.060
Προσαρμοστικού μεροληπτικού νομίσματος	0.050	0.011	0.115	0.042	0.042	0.043	0.045	0.052	0.071
Επικρατέστερου μεροληπτικού νομίσματος	0.047	0.008	0.102	0.042	0.042	0.042	0.044	0.049	0.060
Μέγιστης τυχαιοποίησης	0.044	0.002	0.057	0.042	0.042	0.042	0.043	0.045	0.049
Περιορισμένη τυχαιοποίηση ανά συστάδα	0.042	0.000	0.045	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.043
Περιορισμένη διωνυμική τυχαίου μεγεθους συστάδας	0.042	0.001	0.046	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.043
Περιορισμένη διωνυμική τυχαιοποίηση	0.042	0.001	0.046	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.043
Τυχαιοποίηση διωνυμικής Wei	0.047	0.007	0.115	0.042	0.042	0.042	0.044	0.048	0.061
Τυχαιοποίηση κανόνας Chen	0.049	0.009	0.101	0.042	0.042	0.043	0.045	0.052	0.067

Πίνακας 8.5 Παράμετροι κατανομής μέσης $E(c)$, ελάχιστης $Min(c)$, μεγιστής $Max(c)$, τυπικής απόκλισης $S.d(c)$, εκατοστημορίου $Pr(5\%), Pr(25\%), Pr(50\%), Pr(75\%), Pr(95\%)$, πιθανότητας εσφαλμένης τυχαιοποίησης του μεγέθους δείγματος για το κριτήριο δαπάνης πιθανότητας εύρεσης κλινικής διαφοράς.

Μέθοδος τυχαιοποίησης	$E(p)$	$S.d(p)$	$Max(p)$	$Min(p)$	$Pr(5\%)$	$Pr(25\%)$	$Pr(50\%)$	$Pr(75\%)$	$Pr(95\%)$
Τυχαίου κανόνα κατανομής	0.997	0.000	0.997	0.997	0.997	0.997	0.997	0.997	0.997
Τυχαίου κανόνα μετάθεσης ομάδας	0.997	0.000	0.997	0.997	0.997	0.997	0.997	0.997	0.997
νομίσματος μέγιστης ανισορροπίας	0.997	0.000	0.997	0.997	0.997	0.997	0.997	0.997	0.997
Πλήρης Τυχανοποίηση	0.995	0.003	0.997	0.967	0.989	0.995	0.996	0.997	0.997
Μεροληπτικού νομίσματος Efron's	0.996	0.001	0.997	0.967	0.995	0.996	0.997	0.997	0.997
Γενικευμένου μεροληπτικού νομίσματος	0.996	0.001	0.997	0.993	0.995	0.996	0.997	0.997	0.997
Προσαρμοστικού μεροληπτικού νομίσματος	0.996	0.002	0.997	0.967	0.993	0.996	0.997	0.997	0.997
Επικρατέστερου μεροληπτικού νομίσματος	0.996	0.001	0.997	0.989	0.995	0.996	0.997	0.997	0.997
Μέγιστης τυχαιοποίησης	0.997	0.000	0.997	0.997	0.997	0.997	0.997	0.997	0.997
Περιορισμένη τυχαιοποίηση ανά συστάδα	0.997	0.000	0.997	0.997	0.997	0.997	0.997	0.997	0.997
Περιορισμένη διωνυμική τυχαίου μεγέθους συστάδας	0.997	0.000	0.997	0.997	0.997	0.997	0.997	0.997	0.997
Περιορισμένη διωνυμική τυχαιοποίηση	0.997	0.000	0.997	0.997	0.997	0.997	0.997	0.997	0.997
Τυχαιοποίηση διωνυμικής Wei	0.996	0.001	0.997	0.993	0.995	0.996	0.997	0.997	0.997
Τυχαιοποίηση κανόνας Chen	0.996	0.000	0.997	0.996	0.996	0.996	0.997	0.997	0.997

Κεφάλαιο 9^ο

Κύρια Συνεισφορά & Μελλοντική Έρευνα

9. Κύρια Συνεισφορά και μελλοντική έρευνα.

Στόχος της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η ανάπτυξη ενός πληροφοριακού συστήματος για την ανάλυση, τον σχεδιασμό και την υλοποίηση κλινικών μελετών, στοχεύοντας στην εύρεση του βέλτιστου κλινικού σεναρίου, στο φάσμα των κλινικών παραμέτρων. Συγκεκριμένα, εξετάζονται οι μέθοδοι που μπορούν να ενσωματωθούν σε μια κλινική μελέτη ώστε να επιτυγχάνονται οι κλινικοί “στόχοι” της, βελτιστοποιώντας τις διάφορες κλινικές παραμέτρους, ως προς τον έλεγχο για την εύρεση κλινικής επίδρασης, όπως *ισοδυναμίας, μη κατωτερότητας, υπεροχής*, της υπό μελέτη θεραπείας. Συγκεκριμένα, εξετάζεται η χρήση προσαρμοστικών μεθόδων στις φάσεις I,II,III κλινικών σχεδιασμών για την εφαρμογή των βέλτιστων κλινικών παραμέτρων. Στην κατεύθυνση αυτή, για την ένταξη των διαφόρων προσαρμογών μιας κλινικής μελέτης ως προς τον αρχικό σχεδιασμό, πρωτόκολλο, υποθέτουμε ένα μεταβλητό πληθυσμό-στόχο.

Συγκεκριμένα, για την εφαρμογή του βέλτιστου κλινικού σχεδιασμού Φάσης I, εφαρμόστηκαν οι μέθοδοι εξεύρεσης φαρμακευτικής δόσης άνω και κάτω σχεδιασμών Φάσης I ενός και δύο σταδίων, αλγόριθμος 3+3, έναντι της μεθόδου συνεχούς επανεκτίμησης (CRM). Διερευνήθηκε ότι, για μικρό μέγεθος δείγματος, $N \leq 30$ οι τρεις καμπύλες δόσης~τοξικότητας δεν καταλήγουν στην ίδια μέγιστη ανεκτή δόση, διότι η μέθοδος συνεχούς επανεκτίμησης προτείνει μέγιστη ανεκτή δόση, στην περίπτωση της υπερβολική εφαιπτομένη, d_5 , μεγαλύτερη σε σχέση με τη λογιστική ή την εκθετική καμπύλη $\{d_3, d_4\}$. Έπεται, πως μια τέτοια επιλογή μπορεί να αυξήσει την εμφάνιση τοξικότητας στις επόμενες φάσεις της μελέτης με αποτέλεσμα την αύξηση του μεγέθους δείγματος και άρα την διάρκεια της μελέτης

Επίσης, διερευνήθηκαν οι μέθοδοι προσαρμοστικών ακολουθιακών μελετών ανά

ομάδα με προσαρμογή του μεγέθους δείγματος κατά την ενδιάμεση ανάλυση κ , για χρόνο πληροφορίας τ , με τα όρια πρόωρης διακοπής δαπάνης παραμέτρου α Hang-Shih-DeCani. Αναλυτικά, συγκρίνονται οι μέθοδοι Bauer-Kohne, Proschan και Hunsberger, Hung-Cui-Wang-Lawrence (Proschan & Hunsberger, 1995; Bauer & Kohne, 1994; Hung et al., 2005), για διάστημα δεσμευμένης πιθανότητας P_{adp} , για τις συναρτήσεις του συνδυαστικού προσαρμοστικού ορίου z_{adp} των Lehman-Wassmer (Lehman & Wassmer, 1999) (ή αντιστροφής κανονικής συνάρτησης), επαρκής στατιστικής συνάρτησης για πλήρη δεδομένα και του ελέγχου Fisher.

Κατόπιν, εξετάστηκαν οι μέθοδοι εύρεσης δεσμευμένων ορίων κλινικής διαφοράς, ορίων πρόωρης διακοπής και εύρεσης κλινικής σημαντικότητας, στην περίπτωση συγκριτικής αδιάλειπτης προσαρμοστικής μελέτης έναντι ομάδας ελέγχου, με υποπληθυσμό, των Spiessens-Debois, Simes, Bonferroni και προσαρμοστικής δεσμευμένης συνάρτησης σφάλματος.

Επίσης, διενεργείται η διερεύνηση των μεθόδων υπολογισμού ελάχιστου μεγέθους δείγματος, με την Μπεϋζιανή προσέγγιση έναντι της Εμπειρικής για τα διάφορους κλινικούς σχεδιασμούς. Διακρίνονται οι περιπτώσεις υπολογισμού ελάχιστου μεγέθους δείγματος, με κανονικά κατανοημένη παρατηρούμενη κλινική επίδραση στην εκάστοτε ομάδα κλινικού ελέγχου, για τον μονόπλευρο έλεγχο εύρεσης κλινικής διαφοράς με το κριτήριο μέσης κάλυψης (Κ.Μ.Κ), το κριτήριο μέσου αξιόπιστου διαστήματος (Κ.Μ.Α.Δ), το κριτήριο χειρότερης έκβασης (Κ.Χ.Ε), για διακριτό ελάχιστο όριο έκβασης $\theta_{εκ}$ ως προς τις διάφορες κλινικές παραμέτρους, στην περίπτωση διαφόρων τιμών παραμέτρου, ω , της πιθανότητας κατανομής Γάμμα.

Πρόσθετα, πραγματοποιήθηκε η διερεύνηση των μεθόδων τυχαιοποίησης μεγέθους δείγματος, μέσω των κριτηρίων μεροληψίας συσσώρευσης, μεροληψίας επιλογής, επιτυχημένων προβλέψεων, ανισορροπίας, δαπάνης πιθανότητας εύρεσης κλινικής διαφοράς λόγω ανισορροπίας, ως προς τις παραμέτρους κατανομής της μέσης, ελάχιστης, μέγιστης, και των 5^{ου}, 25^{ου}, 50^{ου}, 75^{ου}, 95^{ου} εκατοστημορίων πιθανότητας εσφαλμένης τυχαιοποίησης του μεγέθους δείγματος, σε κλινικούς σχεδιασμούς με κανονικά κατανοημένη παρατηρούμενη κλινική επίδραση στις ομάδες $\{i = 1, 2\}$.

Σε συνέπεια μελλοντικές προκλήσεις της παρούσας έρευνας αποτελούν, η αναλυτική εξέταση των προσαρμοστικών ορίων πρόωρης διακοπής ως προς τις διάφορες προσαρμογές και ο υπολογισμός κλινικών παραμέτρων ασυνεχούς μεγέθους δείγματος.

Παράρτημα

Σκόπος του παραρτήματος είναι η ενδεικτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων μέσω της παράθεσης μέρους του πρωτογενούς κώδικα για τις ανάγκες υλοποίησης του συστήματος και εφαρμογής των υπό μελέτη μεθόδων κλινικής έρευνας στην γλώσσα R. Επιπλέον, αναφέρονται αναλυτικά οι κυριότερες συναρτήσεις για τον υπολογισμό των δομικών χαρακτηριστικών για την διεξαγωγή προσαρμοστικών κλινικών μελετών, όπως η επανεκτίμηση μεγέθους δείγματος, τα προσαρμοστικά όρια διακοπής α_k, β_k , η μέθοδος συνεχούς επανεκτίμησης και η μέθοδος αφαίρεσης του υποδεέστερου.

Συγκεκριμένα, για την προσομοίωση της μεθόδου συνεχούς επανεκτίμησης, παρουσιάζεται μέρος του κώδικα που εφαρμόζεται στο Κεφάλαιο 3^ο της παρούσας εργασίας. Ακόμα, περιγράφεται ο κώδικας της μεθόδου αφαίρεσης υποδεέστερου για την προσομοίωση προσαρμοστικών αδιαλείπτων κλινικών μελετών, Κεφάλαιο 6^ο. Επιπλέον, περιγράφεται μερικώς ο κώδικας για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων των προσαρμοστικών κλινικών μελετών με την Μπεϋζιανή προσέγγιση, Κεφάλαιο 7^ο.

Επίσης, σημειώνεται ότι μέρος των αποτελεσμάτων (Κεφάλαιο 2^ο έως Κεφάλαιο 8^ο) δημιουργήθηκε μέσω της χρήσης βιβλιοθηκών (ή πακέτων) που προσφέρονται στο περιβάλλον της R. Μερικά από τα υπάρχοντα πακέτα υπολογισμού, προσομοίωσης και ανάλυσης κλινικών σχεδιασμών, είναι (Venkatraman, 2015), (Kosuke, 2013), (Bjoern et al., 2009).

Συνάρτηση Κεφάλαιου 3^ο: Μέθοδος συνεχούς επανεκτίμησης

```

# (Continual Reassessment Method)

#Variables:
# nsims = number of simulation runs
# nLevels= number of dose levels
# DeEs= "true" mean that it allows for dose deescalation,
# otherwise, it does not.
# AveMTD = average MTD
# AveNPTs = average number of patients per trials
# AveNRsps = average number of responses in a trial

CRM <- function(nSims=100, nLevel=10, aMin, aMax,
MTDRate=0.3,nIntPts=100){
  nPtsAt <- c(1); nRsps <- c(1); RR <- c(1)
  DLTs=0; AveMTD=0; VarMTD=0
  dx=(aMax-aMin)/nIntPts
  for(iSim in 1:nSims){
    for(i in 1:nLevels) {nPtsAt[i]=0; nRsps[i]=0}
    iLevel=1
  }
  for(iPatient in 1:nPts){
    iLevel= min(iLevel,nLevels)
    Rate= RR[iLevel]
    nPtsAt[iLevel]=nPtsAt[iLevel] + 1
    r=rbinom(1,1,Rate)
    nRsps[iLevel]=nRsps[iLevel] + r

    #Posterior distribution of a
    c=0
    for(k in 1:nIntPts){
      ak=aMin+k*dx; Rate=1/(1+b*exp(-ak*dose[iLevel]))
      if(r>0) {L=Rate}
      if(r<= 0) {L=1-Rate}
      g[k]= L*g[k]; c=c+g[k]*dx
    }
    for(k in 1:nIntpts) {g[k]=g[k]/c}
    # Predict response rate and current MTD
    MTD= iLevel; MinDR=1
    for(i in 1:nLevels){
      RR[i]=0
      for(k in 1:nIntPts) {
        ak= aMin+k*dx
        RR[i]=RR[i]+1/(1+b*exp(-ak*doses[i]))*g[k]*dx
      }
      DR=abs(MTRate-RR[i])
      if(DR < MinDR){MinDR; iLevel = i; MTD = 1}
    }
  }
  for(i in 1:nLevels){DLTs=DLTs + nRsps[i]/nSims}
  AveMTD=AveMTD + MTD/nSims
  VarMTD= VarMTD + MTD^2/nSims
}
SdMTD= sqrt(VarMTD- AveMTD^2)
return(cbind(nPTs,nLevels, AveMTD,SdMTD,DLTs))
}

```

Παρουσίαση αποτελεσμάτων Απαιτούμενο μέγεθος δείγματος Κεφαλαίο 5°

```
dif.a.c.l.n10.2.v.2.b.2.a.0.20 <- mudiff.acc(len=0.23, alpha1 =5, beta1 =5,alpha2 =5, ,  
beta2=5,n01=10, n02=10,level = 0.8)  
dif.a.c.l.n10.2.v.2.b.2.a.0.10 <- mudiff.acc(len=0.23, alpha1=5, beta1=5, alpha2=5, beta2=5,  
n01=10, n02=10,level = 0.9)  
dif.a.c.l.n10.2.v.2.b.2.a.0.05 <- mudiff.acc(len=0.23, alpha1=5, beta1=5, alpha2=5, beta2=5,  
n01=10, n02=10,level = 0.95)  
dif.a.c.l.n10.2.v.2.b.2.a.0.01 <- mudiff.acc(len=0.23, alpha1=5, beta1=5, alpha2=5, beta2=5,  
n01=10, n02=10,level = 0.99)  
dif.a.c.l.n10.2.v.2.b.2.a.df <- c(dif.a.c.l.n10.2.v.2.b.2.a.0.20, dif.a.c.l.n10.2.v.2.b.2.a.0.05,  
dif.a.c.l.n10.2.v.2.b.2.a.0.01)
```

```
dif.a.c.l.n10.5.v.2.b.2.a.0.20 <- mudiff.acc(len=0.55, alpha1=5, beta1=5, alpha2=5, beta2=5,  
n01=10, n02=10,level = 0.8)  
dif.a.c.l.n10.5.v.2.b.2.a.0.10 <- mudiff.acc(len=0.55, alpha1=5, beta1=5, alpha2=5, beta2=5,  
n01=10, n02=10,level = 0.9)  
dif.a.c.l.n10.5.v.2.b.2.a.0.05 <- mudiff.acc(len=0.55, alpha1=5, beta1=5, alpha2=5, beta2=5,  
n01=10, n02=10,level = 0.95)  
dif.a.c.l.n10.5.v.2.b.2.a.0.01 <- mudiff.acc(len=0.55, alpha1=5, beta1=5, alpha2=5, beta2=5,  
n01=10, n02=10,level = 0.99)  
dif.a.c.l.n10.5.v.2.b.2.a.df <- c(dif.a.c.l.n10.5.v.2.b.2.a.0.20, dif.a.c.l.n10.5.v.2.b.2.a.0.10,  
dif.a.c.l.n10.5.v.2.b.2.a.0.05, dif.a.c.l.n10.5.v.2.b.2.a.0.01)
```

```
dif.a.l.c.l.n10.2.v.2.b.2.a.0.20 <- mudiff.alc(len=0.23, alpha1=5, beta1=5, alpha2=5, beta2=5,  
n01=10, n02=10, level = 0.8)  
dif.a.l.c.l.n10.2.v.2.b.2.a.0.10 <- mudiff.alc(len=0.23, alpha1=5, beta1=5, alpha2=5, beta2=5,  
n01=10, n02=10, level = 0.9)  
dif.a.l.c.l.n10.2.v.2.b.2.a.0.05 <- mudiff.alc(len=0.23, alpha1=5, beta1=5, alpha2=5, beta2=5,  
n01=10, n02=10, level = 0.95)  
dif.a.l.c.l.n10.2.v.2.b.2.a.0.01 <- mudiff.alc(len=0.23, alpha1=5, beta1=5, alpha2=5, beta2=5,  
n01=10, n02=10, level = 0.99)  
dif.a.l.c.l.n10.2.v.2.b.2.a.df <- c(dif.a.l.c.l.n10.2.v.2.b.2.a.0.20, dif.a.l.c.l.n10.2.v.2.b.2.a.0.10,  
dif.a.l.c.l.n10.2.v.2.b.2.a.0.05,  
dif.a.l.c.l.n10.2.v.2.b.2.a.0.01)
```

```
dif.a.l.c.l.n10.5.v.2.b.2.a.0.20 <- mudiff.alc(len=0.55, alpha1=5, beta1=5, alpha2=5, beta2=5,  
n01=10, n02=10, level = 0.8)  
dif.a.l.c.l.n10.5.v.2.b.2.a.0.10 <- mudiff.alc(len=0.55, alpha1=5, beta1=5, alpha2=5, beta2=5,  
n01=10, n02=10, level = 0.9)  
dif.a.l.c.l.n10.5.v.2.b.2.a.0.05 <- mudiff.alc(len=0.55, alpha1=5, beta1=5, alpha2=5, beta2=5,  
n01=10, n02=10, level = 0.95)  
dif.a.l.c.l.n10.5.v.2.b.2.a.0.01 <- mudiff.alc(len=0.55, alpha1=5, beta1=5, alpha2=5, beta2=5,  
n01=10, n02=10, level = 0.99)  
dif.a.l.c.l.n10.5.v.2.b.2.a.df <- c(dif.a.l.c.l.n10.5.v.2.b.2.a.0.20, dif.a.l.c.l.n10.5.v.2.b.2.a.0.10,  
dif.a.l.c.l.n10.5.v.2.b.2.a.0.05,
```


Συνάρτηση Κεφαλαίου 6^ο: Αφαίρεση του υποδεέστερου.

```
# (Drop-Loser Design)

# Variables:
# nArms = number of arms in the trial
# us[i] = the true response (mean,rate,and hazard rate)
#     in the ith arm
# sigma = common standard deviation
# N = sample size group
# cPower = target conditional power at hte interim analysis
# AveN = average total sample-size
# Alpha1 = early efficacy stopping boudary (one-sided)
# beta1 = early futility stopping boundary
# Aplha2 = the final efficacy stopping boundary. For the strong control
# CntlTyper = "strong"; otherwise, weak control is used
# NId = noninferiority margin. The first arm must be the control arm.

DrpLseNRst <- function(nSims= 100000, CntlType= "strong", nArms=5,aplha=0.025,
  beta= 0.2, NId =0, cPower = 0.9, nInterim=50,, Nmax=150,
  nAdj="Y", alpha1=0.01,beta1=0.15, alpha2=0.1871,EP="normal",
  sigma=1,tStd=14,tAct=10,us,cs){
  u1 <- c(1); u2 <- c(1)
  n1=nInterim; FSP=0; ESP=0; AveN=0;Power=0
  if(EP=="binary"){sigma=(us[1]*(1-us[1]))^0.5}
  if(EP=="survival") {expterm(-us[1]*tStd)*(1-exp(us[1]*tAct))
    sigma=us[1]*(1+expterm/(tAc*us[1]))^(-0.5)
  }
  for(isim in 1:nSims) {
    TotalN=nArms*n1
    uMax=us[1];Cntrst=0;SumSqc=0
    for(i in 1:nArms){
      u1[i]=rnorm(1)*sigma/sqrt(n1)+us[i]
      if(u1[i]>uMax) {uMax=u1[i];iMax=i}
      Cntrst= Cntrst +cs[i]*u1[i]
      SumSqc = SumSqc + cs[i]*cs[i]
    }
    Z1=Cntrst(sqrt(n1)/sqrt(sumSqc)/sigma)
    p1=1-pnorm(Z1)

    if(CntlType=="strong"){
      pNaive=(1-pnorm(uMax-us[1])/sigma*sqrt(n1/2))
      p1=(nArms-1)*pNaive
    }
    if(p1>beta1){FSP=FSP+1/nSims}
    if(p1<=beta1){Power=Power+1/nSims;ESP=ESP+1/nSims}

    if(iMax!=1 & p1.alpha1 & p1 <= beta1){
      BF=qnorm(1-max(0,alpha2-p1))=qnorm(1-cPower)
      n2=2*(sigma.(u1[iMax]-u1[1]*BF)^2
      nFinal=min(n1+n2,Nmax)
      if(nAdj=="N"){nFinal=Nmax}
      if(nFinal>n1){
        TotalN=2*(nFinal-n1)+nArms*n1
        u2[1]=rnorm(1)*sigma/sqrt(nFinal-n1)+us[iMax]
        T2=(u2[iMax]-u2[1]+NId)*sqrt(nFinal-n1)/2^0.5/sigma
        p2=1-pnorm(T2); TS2=p1_p2
        if(TS2<=alpha2){Power=Power+1/nSims}
      }
    }

  }
  AveN= AveN + TotalN/nSims
}
return(cbind(FSP,ESP,AveN,Power,cPower,Nmax))
}
```

Συνάρτηση Κεφαλαίου 6^ο : Διατήρησε-τον—νικητή.

```

# (Randomize play-the-winner design)
# Variables
#a0= initial number of balls in the urn (color A)
#b0= initial number of ball in the urn (color B)
#a1= balls added if a response is observed in arm A
#b1= balls added if a response is observed in arm B
#RR1 = the response rates in group 1
#RR2= the response rates in group 2
#nSbjs= total number of subjects (two groups combined)
#nMin(>0)= the minimum sample-size per group required to avoid
# an extreme imbalance situation
#nAnlys=number of analyses (approximately an equal information-
#time design). All interim analyses are designed for randomization
#adjustment and only the final analysis for hypothesis testing.
#aveP1, aveP2= the average response rates in group 1 and 2,
#respectively
#Power = probability of the test statistic > Zc. Note Zc = function
# of (nSbjs, nAnls, a0, b0, a1, b1, nMin)

RPW <- function(nSims=1000, Zc=1.96, nSbjs=200, nAnlys=3,RR1= ,
  RR2= , a0= , b0=, a1= , b1= , nMin= 1){
  set.seed(2182)
  Power=0;aveP1=0;aveP2=0;aveN1=0;aveN2=0
  for(isim in 1:nSims){
    nResp1=0; nResp2=0; N1=0 ;N2=0
    nMax=nSbjs-nMin
    a=a0; b=b0; r0= a/(a+b)
    for(iSbj in 1:nSbjs){
      nIA=round(nSbjs/nAnlys)
      if(iSbjs/nIA==round(iSbj/nIA)){r0=a/(a+b)}
      if((rbinom(1,1,r0)==1 & N1<nMax) | N2>=nMax){
        N1=N1+1
        if(rbinom(1,1,RR1)==1){nResp1=nResp1+1; a=a+a1}
      }
      else
      {
        N2= N2+1
        if(rbinom(1,1,RR2)==1){nResp2=nResp2+1; b=b+b1}
      }
    }
  }
  aveN1=aveN1+N1/nSims; aveN2=aveN2+N2/nSims

  p1=nResp1/N1; p2=nResp2/N2
  aveP1=aveP1 +p1/nSims; aveP2=aveP2+ p2/nSims
  sigma1=sqrt(p1*(1-p1)); sigma2=sqrt(p2*(1-p2))
  sumscf= sigma1^2/(N1(N1+N2))+sigma2^2/(N2/(N1+N2))
  TS = (p2-p1)*sqrt((N1+N2)/sumscf)
  if(TS>Zc) {Power=Power+1/nSims}
}
return(cbind(nSbjs,aveN1,aveN2,aveP1,aveP2,Zc, Power))
}

```

Βιβλιογραφία.

- Adcock, C.J., 1988. A Bayesian approach to calculating sample size. *Statistician*, 37, pp.433-39.
- Amberson, J.B., McMahon, B.T. & Pinner, M.A., 1931. A clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis. *Amer. Rev. Tuberc.*, 24, pp.401-35.
- Armitage.P, 1955. Test for linear trends in proportions and frequencies. *Biometrics*, 11, pp.375-86.
- Armitage.P, McPherson, C. & Rowe, B., 1969. Repeated significance tests on accumulating data. *Journal of the Royal Statistical Society, Series A*, pp.235-44.
- Atkinson.A.C, 1982. Optimum biased coin designs for sequential clinical trials with prognostic factors. *Biometrika* , 69, pp.61-67.
- Atkinson, A.C. & Doven, A.N., 1992. *Optimum Experimental Designs*. New York, New York: Oxford University Press.
- Bate, S.T. & Jones, B., 2006. The construction of nearly balanced and nearly strongly balanced uniform cross-over designs. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 136(9), pp.3248-67.
- Bauer, P. & Kieser, M., 1999. Combining different phases in development of medical treatments within a single trial. *Statistics in Medicine*, 18, pp.1833-48.
- Bauer, P. & Kohne, K., 1994. Evaluation of Experiments with Adaptive Interim Analyses. *Biometrics*, 50(4), pp.1029-41.
- Benjamin, E., 2015. *R-project*. [Online] (1.0.1) Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=UBCRM>.
- Berger, J.O., Boukai, B. & Wang, Y., 1997. Unified frequentist and Bayesian testing of a precision hypothesis. *Statistical Science*, 12, pp.133-60.
- Berry, D.A., 2005. Introduction to Bayesian methods III: Use and interpretation of Bayesian tools in design and analysis. *Clinical Trials*, 2, pp.295-300.
- Berry, D.A. & Eick, S.G., 1995. Adaptive assignment versus balanced randomization in clinical trials: A decision analysis. *Statistics in Medicine*, 14, pp.231-46.
- Berry, D.A. & Fristedt, B., 1985. *Bandit Problems: Sequential Allocation of Experiments*. London: Chapman and Hall.
- Berry, D.A. & Stangl, D.K., 1996. *Bayesian Biostatistics*. New York, New York: Marcel Dekker.
- Birkett, N.J., 1985. Adaptive allocation in randomized controlled trials. *Controlled Clinical Trials*, 6, pp.146-55.
- Blackwell, D. & Hodges, J.L.J., 1957. Design for the control of selection bias. *Annal. of Mathematical Statistics*, 28, pp.449-60.
- Brannath, W., Koenig, F. & Bauer, P., 2003. Improved repeated confidence bounds in trials with a maximal goal. *Biometrical Journal*, 45, pp.311-24.

- Brophy, J.M. & Joseph, L., 1995. Placing trials in context using Bayesian analysis. *Journal of American Medical Association*, 273, pp.871-75.
- Brown, B.W., 1980. Statistical controversies in the design of clinical trials—some personal views. *Controlled Clinical Trials*, 1(1), pp.13-27.
- Burman, C.F. & Sonesson, C., 2006. Are flexible designs sound? (with discussion). *Biometrics*, 62, pp.664-83.
- Buyse, M.e.a., 2011. Statistical validation of surrogate endpoint. *Drug Information Journal*, 34, pp.49-67&447-454.
- Buyse, M. & Molenderghs, G., 1998. Criteria for the validation of surrogate endpoints in randomized experiments. *Biometrics*, 54, pp.1014-29.
- Campbell, M.J., Julious, S.A. & Altman, D.G., 1995. Estimating sample sized for binary, ordered categorical, and continuous outcomes in two group comparisons. *British Medical Journal*, 311, pp.1145-8.
- Canner, P.L., 1997. Monitoring treatment differences in long-term clinica trials. *Biometrics*, 33, pp.603-15.
- Chakravarty, A., 2005. Regulatory aspects in using surrogate markers in clinicla trials. In Burzykowshi, Molenberghs & Buyse, eds. *The evaluation of surrogate endpoint*. Springer.
- Chaloncr, K. & Larntz, K., 1989. Optimal Bayesian design applied to logistic regression experiments. *Journal of Plannig and Inference*, 21, pp.191-208.
- Chang, M., 1989. Confidence intervals for a normal mean following group sequential test. *Biometrics*, 45, pp.249-54.
- Chang, M., 2005. Adaprive clinical trial design. In Janssen, J. & Lenca, P., eds. *Xith international Symposium on Applied Stochastic Models and Data Analysis*. Brest, 2005.
- Chang, M., 2005. Adaptive clinical trial design. In Janssen, J. & Lenca, P., eds. *Xith international Symposium on Applied Stochastic Mdels and Data Analysis*. Brest, 2005.
- Chang, M., 2005. Bayesian adaptive design with biomarkers. In *Second Annual Conference on implementing Adaptive Designs for Drug Development*. ;Princeton;New Jersey, 2005.
- Chang, M., 2005. Bayesian adaptive design with biomarkers, Implementing Adaptive Designs for Drug Development. In *IBC's Second Annual Conference*. New Jersey, 2005.
- Chang, M., 2006. Adaptive Design with Biomarkers. In *Conferrence on Inovating Clinical Drug Development*. London, 2006.
- Chang, M., 2006. Bayesian Adaptive Design Method with Biomarkers. *Biopharmaceutical Report*, 14(2).
- Chang, M., 2006. Phase II/III seamless adaptive design. In *International Chinese Statistical Assosiation Bulletin January.*, 2006.
- Chang, M., 2007. Clinical trial simulation in early development phases. In S.C. Chow, ed. *Encyclopedia of Biopharmarceutical Statistics*. New York, New York : Taylor;Francis.
- Chang, M., 2007. Clinical Trials Simulations in later development phases. In *Encyclopedia of Biopharmaceutical STatistics*. New York, New York: Taylor;Francis.

- Chang, M., 2007. Multiple-arm superiority and noninferiority designs with various endpoints. *Pharmaceut.Statist.*, 6, pp.43-52.
- Chang, M. & Chow, S.C., 2005. A hybrid Bayesian adaptive design for dose response trials. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* , 15, pp.667-91.
- Chang, M. & Chow, S.C., 2006a. Power and sample-size for dose response studies. In N. Ting, ed. *Dose Finding in Drug Development*. New York, New York: Springer.
- Chang, M. & Chow, S.C., 2006b. An innovative approach in clinical development-utilization of adaptive methods in clinical trials.Submitted.
- Chang, M. & Chow, S.C., 2006. Power and sample size for dose response studies. In N. Ting, ed. *Dose Finding in Drug Development*. New York, New York: Springer.
- Chang, M., Chow, S.C. & Pong, A., 2006. Adaptive design in clinical research - Issues, opportunities, and recommendations. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 16, pp.200-309.
- Chang, M., Chow, S.C. & Pong, A., 2006. Adaptive design in clinical research - Issues, opportunities, and recommendations. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 16, pp.299-309.
- Chang, M., Chow, S.C. & Pong, A., 2006. Adaptive design in clinical research-issues opportunities, and recommendations. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 16(3), pp.299-309.
- Chang,M. Adaptive design based on sum of stagewise p-values. *Statist.Med.(in press)*.
- Chang, M Bio White Paper:Innovative approaches in drug development.Submitted.
- Chang, M. & O'Brien, P.C., 1989. Confidence intervals following group sequential test. *Controlled Clinical Trials* , 7, pp.18-26.
- Chang, M.N. & Wieand, H.S.T., 1989. The bias of the sample proportion following a group sequential phase II trial. *Statistics in Medicine* , 8, pp.563-70.
- Chen, Y.P., 1999. Biased coin design with imbalance tolerance. *Communications in Statistics. Stochastic Models*, 15(5), pp.953-75.
- Chen, Y.h.J., DeMets, D.L. & Lan, K.K.G., 2004. increasing the sample-size when the unblinded interim result is promising. *Statist.Med* , 23, pp.1023-38.
- Cheng, Y. & Shen.Y, 2004. Estimation of a parameter and its exact confidence interval following sequential sample-size re-estimation trials. *Biometrics* , 60, pp.910-18.
- Chen, T.T. & Ng, T.H., 1998. Optimal flexible designs in phase II cancer clinical trials. *Statistics in Medicine* , 17, pp.2301-12.
- Chen, J., Tsong, Y. & Kang, S., 2000. Test for equivalence or noninferiority between two proportions. *Drug Information Journal* , 34 , pp.569-78.
- Chervet, S., 2006. *Statistical methods for dose-finding experiments*. West Susse, England: John Wiley;Sons Ltd.
- Cheung, Y.K. & Elkind, M.S.V., 2010. Stochastic approximation with virtual observations for dose finding on discrete levels. *Biometrica* , 97, pp.109-21.
- Chevret, S., 1993. The continual reassessment method in cancer phase I clinical trials: A simulation study. *Statistics in Medicine* , 12, pp.1093-108.

- Chow, S.C. & Chang, M., 2006. *Adaptive Design Methods in Clinical Trials*. Chapman;Hall/CRC.
- Chow, S.C., Chang, M. & Pong, A., 2005. Statistical consideration of adaptive methods in clinical development. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 15, pp.575-91.
- Chow, S.C., Chang, M. & Pong, A., 2005. Statistical consideration of adaptive methods in clinical development. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 15, pp.575-91.
- Chow, S.C. & Liu, J.P., 2000. *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*. 2nd ed. New York: Dekker.
- Chow, S.C. & Liu, J.P., 2003. *Design and Analysis of Clinical Trials*. 2nd ed. New York: John Wiley;Sons.
- Chow, S.C. & Shao, J., 2002. *Statistics in Drug Research*. New York, New York: Marcel Dekker, Inc.
- Chow, S.C. & Shao, J., 2005. Inference for clinical trials with some protocol amendments. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* , 15, pp.659-66.
- Chow, S.C. & Shao, J., 2006. On margin and statistical test for noninferiority in active control trials. *Statistics in Medicine* , 25, pp.1101-13.
- Chow, S.C., Shao, J. & Hu, O.Y.P., 2002. Assessing sensitivity and similarity in bridging studies. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* , 12, pp.384-400.
- Chow, S.C., Shao, J. & Wang, H., 2003. *Sample Size Calculation in Clinical Research*. New York, New York: Marcel Dekker , Inc.
- Chow, S.C., Shao, J. & Wang, H., 2003. *Sample Size Calculation in Clinical Research*. New York, New York: Marcel Dekker.
- Chow, S.C., Shao, J. & Wang, H., 2003. *Sample Size Calculation in Clinical Research*. Marcel Dekker. New York , New York : Marcel Dekker.
- Chuang, S.C.e.a., 2006. Sample size re-estimation. Submitted.
- Chuang, S.C. & Agresti, A., 1997. A review of test for detecting a monotone dose-response relationship with ordinal response data. *Statistics in Medicine* , 16, pp.2599-618.
- Coad, D.S. & Rosenderger, W.F., 1999. A comparison of the randomized play-the-winner and the triangular test for clinical trial with binary responses. *Statistics in Medicine* , 18, pp.761-69.
- Coburger.S & Wassmer, G., 2003. Sample size reassessment in adaptive clinical trials using a bias corrected estimate. *Biometrical Journal* , 45, pp.812-25.
- Cochran, W.G., 1954. Some methods for strengthening the common chi-square tests. *Biometrics* , 10, pp.417-51.
- Cohen, A. & Sackrowitz, H.B., 1989. Exact tests that recover interblock information in balanced incomplete block design. *Journal of American Statistical Association* , 84, pp.556-59.
- Cohen, A. & Sackrowitz, H.B., 1989. Exact tests that recover interblock information in balanced incomplete block design. *Journal of American Statistical Association*, 84, pp.556-59.
- Conaway, M.R. & Petroni, G.R., 1996. Designs for phase II trials allowing for a trade-off

- between response and toxicity. *Biometrics* , 52, pp.1375-86.
- Conley, B.A. & Taube, S.E., 2004. Prognostic and predictive marker in cancer. *Disease Markers*, 20, pp.35-43.
- Cornfield, J., 1976. Recent methodological contribution to clinical trials. *American Journal of Epidemiology*, 104(4), pp.408-21.
- Cox, D.R. & Oakes, D., 1984. *Analysis of Survival Data. Monographs on Statistics and Applied Probability*. London: Chapman & Hall.
- Cox, D.R., 1952. A note of the sequential estimation of means. *Proc.Camb.Phi.Soc*, 48, pp.447-50.
- Cox, D.R., 2006. *Principles of Statistical Inference*. Cambridge , UK: Cambridge University Press.
- Crowder, M.J., 2001. *Classical Competing Risks*. Boca Raton: Chapman; Hall/CRC.
- Crowder, M.J., 2001. *Handbook of Statistics in Clinical Oncology*. New York, New York: Marcel Dekker Inc.
- Cui, L., Hung, H.M.J. & Wang, S.J., 1999. Modification of sample-size in group sequential trials. *Biometrics*, 55, pp.853-57.
- De Gruttolo, V.G.e.a., 2001. Summary of a National Institutes of Health Workshop. *Controlled Clinical Trials* , 22, pp.485-502.
- DeMets, D.L. & Ware, J.H., 1980. Group sequential methods for clinical trials with a one-sided hypothesis. *Biometrika*, 67, pp.651-60.
- DeMets, D.L. & Ware, J.H., 1982. Asymmetric group sequential boundaries for monitoring clinical trials. *Biometrika* , 69, pp.661-63.
- Denne, J.D., 2001. Sample size recalculation using conditional power. *Statistics in Medicine*, 20, pp.2625-60.
- Denne, J.S. & Jennison, C., 2000. A group sequential t-test with updating of sample-size. *Biometrika*, 87, pp.125-34.
- Dent, S.F. & Fisenhauer, F.A., 1996. Phase I trial design: Are new methodologies being put into practice? *Annals of Oncology*, 6, pp.561-66.
- Dmitrienko, A. & al., e., 2005. *Analysis of Clinical Trials Using SAS*. Cary, North Carolina: SAS Institute Inc.
- Dmitrienko, A. & Wang, M.D., 2006. Bayesian predictive approach to interim monitoring in clinical trials. *Statist.Med* , 25, pp.2178-95.
- Dragalin, V., n.d. Adaptive designs: terminology and classification. *Drug Inf J*.
- Dubey, S.D., 1991. Some thoughts on the one-sided and two-sided tests. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* , 1, pp.139-50.
- Dunnett, C.W., 1955. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. *Journal of the American Statistical Association* , 50, pp.1096-121.
- Efron, B., 1971. Forcing a sequential experiment to be balanced. *Biometrika*, 58, pp.403-17.

- Efron, B., 1971. Forcing a sequential experiment to be balanced. *Biometrika* , 58, pp.403-17.
- Efron, B., 1980. Discussion of "minimum chi-square, not maximum likelihood." *Annal of Statistics*, 8, pp.469-71.
- Ellenberg, S.S., Fleming, T.R. & DeMets, D.L., 2002. *Data Monitoring Committees in Clinical Trials- A Practical Perspective*. New York, New York: John Wiley and Sons.
- EMA, 2004. CPMP/EWP/2459/02 *Point to Consider on Methodological Issues on Confirmatory Clinical Trials with Flexible Design and Analysis Plan. The European Agency for the Evaluation fo Medicinal Products of Medicines for Human Use*. London: EMA.
- EMA, 2006. *Reflection Paper on Methodological Issus in Confirmatory Clinical Trials With Flexible Design and Analysis Plan*. London, UK: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Evaluation of Medicines for Human Use.CPMP/EWP/2459/02.
- Ensign, L.G. et al., 1994. An optimal three-stage design for phase II clinical trials. *Statistics in Medicine* , 13, pp.1727-36.
- Fan.X & DeMets, D.L., 2006. Conditional and unconditional confidence intervals following a group sequential test. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* , 16, pp.107-22.
- Fan, X., DeMets, D.L. & Lan, K.K.G., 2004. Conditional bia of point estimates following a group sequential test. *J. Biopharm.Stat*, 14, pp.505-30.
- Faries, D., 1994. Practical modifications of the continual reassessment method for phase I cancer clinical trials. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* , 4, pp.147-64.
- Farrington, C.P. & Manning, G., 1990. Test statistics and ample size formulae for comparative binomial trials with null hypothesis of non-zero resisk difference or non-unity relative risk. *Statistics in Medicine* , 9, pp.1447-54.
- FDA, 1988. *Guideline for Format and Content of the Clinical and Statistical Sections of New Drug Applications*. Rockville, Maryland: The United States Food and Drug Administration.
- FDA, 2000. *Guidance for Clinical Trial Sponsors On the Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees*. Rockville, Maryland : The United Stastes Food and Drug Administration.
- FDA, 2005. *Guidance for Clinical Trial Sponsors, Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees*. Rockville , Maryland : The United States Food and Drug Administration.
- FDA, 2005. *Providing clinical evidence of effectiveness for human drug and biological products, guidance for industry*. [Online] Available at: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index/htm>
- FDA, 2006. *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drug and Biologiecs*. [Online] Available at: <http://www.fda.gov/cder/Guidance/6592dft.htm>
- FDA, 2006. *Draft Guidance for the use of Bayesian statistics in Medcal Device Clinical Trials*. [Online] Available at: www.fda.gov/cdrh/osb/guidance.1601.pdf
- FDA, 2006. *Innovation Stagnation, Critical Path Opportunities List*. [Online] Available at: www.fda.gov.
- FDA, 2016. Definitions and interpretations. In *Code of Federal Regulations*.

- FDA, 2016. General Provisions. In *Code of Federal Regulation*.
- FDA, 2016. Phases in an investigation. In *Code of Federal Regulation*.
- Feinstein, A.R., 1977. *Clinical Biostatistics*. St.Louis , MO: C. V. Mosby.
- Fisher, L.D., 1998. Self-designing clinical trials. *Statistics in Medicine* , 17, pp.1551-62.
- Fisher, L.D. & Moye, L.A., 1999. Carvedilol and the Food and Drug Administration (FDA) approval process:and introduction. *Controlled Clinical Trials* , 20, pp.1-15.
- Flemming, T.R. & DeMets, D.L., 1996. Surrogate endpoint in clinical trials:are we being misled? *Annals of internal medicine* , 125, pp.605-13.
- Follman, D.A., Proschan, M.A. & Geller, N.L., 2004. Monitoring pairwise comparisons in multi-armed clinical trials. *Biometrics*, 50, pp.325-36.
- Freedman, L.S., Grubard, B.I. & Schatzkin, A., 1992. Statistical validation of intermediate endpoints for chronic diseases. *Statistics in Medicine* , 11, pp.167-78.
- Freidlin, B. & Simon, R., 2005. Adaptive signature design: An adaptive clinical trial design for generating and prospectively testing a gene expression signature for sensitive patients. *Clin Cancer Res*, 11, pp.7872-8.
- Friede, T.e.a., 2003. A comparison of proceudre for adaptive choice of location tests in flexible two-stage designs. *Biometrical Journal*, 45, pp.292-310.
- Friede, T. & Kierser, M., 2006. Sample size recalculation in internal pilot study designs: A Review. *Biometrical Journal* , 48, pp.537-55.
- Friedman, B., 1949. A simple urn model. *Comm.Pure Appl. Math* , 2, pp.59-70.
- Gallo, P., 2006. Confidentiality and trial integrity issues for adaprive designs. *Drug Informationl Journal*.
- Gallo, P. et al., 2006. Adaptive Designs in Clinical Drug Development- An Executive Summary of the PhRMA Working Group. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 16, pp.275-83.
- Gallo, P. et al., 2006. Adaptive design in clinical drug development - An executive summary of the PhRMA Working Group. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 16, pp.275-83.
- Garrett-Mayer, E., 2006. The continual reassessment method for dose-finding studies: a tutorial. *Clinical Trials*, 3(1), pp.57-91.
- Gasprini, M. & Eisele, J., 2000. A curve-free method for phase I clinical trials. *Biometrics* , 56, pp.609-15.
- Gaydos, B.e.a., 2006. Adaptive Dose Response Studies. *Drug Inf J*.
- Gelman, A., Carlin, J.B. & Rubin, D.B., 2003. *Bayesian Data Analysis*. 2nd ed. New York, New York: Chapman and Hall/CRC.
- Gelman, A., Carlin, J.B. & Rubin, D.B., 2003. *Bayesian Data Analysis*. 2nd ed. New York, New York: Chapman & Hall.
- Gilbert, N., 1976. *Statistics*. Philadelphia, PA: WB Saunders.
- Gillis, P.R. & Ratkowsky, D.A., 1978. The behavior of estimators of the parameters of

- vairous. *Biometrics*, 34, pp.191-98.
- Goodman, S.N., 1999. Towards evidence -based medical statistics I: the P-value fallacy. *Annal of Interat Medicine* , 130, pp.995-1004.
- Goodman, S.N., 1999. Towards evidence-based medical statistics I: The p-value fallacy. *Annals of Internal Medicine* , 130, pp.995-1004.
- Goodman, S.N., 2005. Introduction to Bayesian mehods I: measuring the strength of evidence. *Clinical Trials*, 2, pp.282-90.
- Goodman, S.N., 2005. Introduction to Bayesian methods I: Measuring the strength of evidence. *Clinical Trials*, 2, pp.282-90.
- Goodman, S.N., Lahurak, M.L. & Piantadosi, S., 1995. Some practical improvements in the contibual reassessment method for phase I studies. *Statistics in Medicine* , 5, pp.1149-61.
- Gottlieb, S., 2006. *Speech before 2006 Conference on Adaprive Trial Design*. [Online] Available at: <http://www.fda.gov/oc/speeches/2006/trialdesign0710.html> .
- Gould, A.L., 1992. Interim analyses for monitoring clinical trial that do not maternally affect the type-I error rate. *Statistics in Medicine*, 14, pp.1039-51.
- Gould, A.L., 1992. Interim analyses for monitoring clinical trials that do not materially affect the type I error rate. *Statistics in Medicine*, 11, pp.55-66.
- Gould, A.L., 1995. Planning and revising the sample size for a trial. *Statistics in Medicine*, 14, pp.1039-51.
- Gould, A.L., 2001. Sample seze re-estimation: recent development and practical considerations. *Statistics in Medicine* , 20, pp.2625-43.
- Gould, A.L. & Shih, W.J., 1992. Sample size re-estimation without unblinding for normally distributed outcomes with unknown variance. *Communications in Statistics - Theory and Methodology*, 21, pp.2833-53.
- Gould, A.L. & Shih, W.J., 1992. Sample size re-estimation without unblinding for normally distributed outcomes with unknown variance. *Communications in Statistics- Theory and Methodology* , 21, pp.2833-53.
- Group, I.E.E.W., 1999. Statistical principles for clinical trials (ICH Harmonized Tripartite Guideline E9). *Statistics in Medicine* , 18, pp.1905-42.
- Hallstron, A. & Davis, K., 1988. Imbalance in treatment assignments in stratified blocked randomization. *Controlled Clinical Trials*, 9, pp.375-82.
- Hallstron, A. & Davis, K., 1988. Inbalance in treatment assignments in stratified blocked randomization. *Controlled Clinical Trials*, 9, pp.375-82.
- Hardwick, J.P.F., 1991. Bandit strategies for ethical sequential allocation. *Computing Science and Stat*, 23, pp.421-24.
- Hardwick, J.P. & Stout, Q.F., 1991. Bandit strategies for ethical sequential allocation. *Computing Science and Statistics*, 23, pp.421-24.
- Hardwick, J.P. & Stout, Q.F., 1993. Optimal allocation for estimating the product of two means. *Computing Science and Stat*, 24, pp.592-96.
- Hardwick, J. & Stout, Q., 1993. Optimal allocation for estimating the product of two

- means. *Computing Science and Statistics* , 24, pp.592-96.
- Hardwick, J.P. & Stout, Q.F., 2002. Optimal few-stage designs. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 104, pp.121-45.
- Hardwick, J.P. & Stout, Q.F., 2002. Optimal few-stage designs. *Journal of Statistical Planning and Inference* , 104, pp.121-45.
- Hartung, J., 2001. A self-designing rule for clinical trials with arbitrary response variables. *Controlled Clinical Trials* , 22, pp.111-16.
- Hartung, J., 2006. Flexible designs by adaptive plans of generalized Pocock- and O'Brien-Fleming-type and by self-designing clinical trials. *Biometrical Journal*, 48, pp.521-36.
- Hartung, J. & Knapp, G., 2003. A new class of completely self-designing clinical trials. *Biometrical Journal* , 45, pp.3-19.
- Hauben, M.e.a., 2005. Data mining in pharmacovigilance- the need for a balanced perspective. *Drug Safety* , 28, pp.835-42.
- Hawkins, M.J., 1993. Early cancer clinical trials: safety, numbers, and consent. *Journal of the National Cancer Institute* , 85, pp.1618-19.
- Hedges, L.V. & Olkin, I., 1985. *Statistical Methods for Meta-analysis*. New York, New York: Academic Press.
- Hellmich, M., 2001. Monitoring clinical trials with multiple arms. *Biometrics*, 57, pp.892-98.
- Hill, A.B., 1962. *Statistical Methods in Clinical and Preventive Medicine*. New York, New York.
- Hochberg, Y., 1988. *A sharper Bonferroni's procedure for multiple tests of significance*. New York, New York: Wiley & Son, Inc.
- Hochberg, Y. & Tamhane, A.C., 1987. *Multiple comparison procedure*. New York, New York: Wiley & Son, Inc.
- Holm, S., 1979. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand. Journal of Statistics* , 6, pp.65-70.
- Holmgren, E.B., 1999. Establishing equivalence by showing that a specified percentage of the effect of the active control over placebo is maintained. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* , 9, pp.651-59.
- Hommel, G., 1988. A stagewise rejective multiple test procedure based on a modified Bonferroni test. *Biometrika*, 75, pp.383-86.
- Hommel, G., 2001. Adaptive modifications of hypotheses after an interim analysis. *Biometrical Journal*, 43, pp.581-89.
- Hommel, G. & Kropf, S., 2001. Clinical trials with adaptive choice of hypotheses. *Drug Information Journal*, 33, pp.1205-18.
- Hommel, G., Lindig, V. & Faldum, A., 2005. Two-stage adaptive designs with correlated test statistics. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* , 15, pp.613-23.
- Horwitz, R.I. & Horwitz, S.M., 1993. Adherence to treatment and health outcomes. *Annals of Internal Medicine* , 119, pp.1863-68.

- Hothorn, L.A., 2000. Evaluation of animal carcinogenicity studies: Cochran-Armitage trend test vs Multiple contrast test. *Biometrical Journal* , 42, pp.553-67.
- Hsu, J. & Berger, R.L., 1999. Stepwise confidence intervals without multiplicity adjustment for dose-response and toxicity studies. *Journal of the American Statistical Assosiation*, 94, pp.468-82.
- Hughes, M.D. & Pocock, S.J., 1988. Stopping rules and estimation problems in clinical trials. *Statistics in Medicine* , 7, pp.1231-42.
- Huitson, A., Barker, N., Hews, R.J. & Poloniecki, J., 1982. The two period cross over trial. *Journal of Applied Statistics*, 9(1), pp.67-115.
- Hung, H.M.J.e.a., 2003. Some fundamental issues with non-inferiority testing in active controlled trials. *Statistics in Medicine* , 22, pp.213-25.
- Hung, H.M.J.e.a., 2005. Adaptive statistical analysis following sample-size modification based on interim review of effect size. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* , 15, pp.693-706.
- Hung, M.J., Cui, L., Wang, S.J. & Lawrence, J., 2005. Adaptive Statistical Analysis Following Sample Size Modification Based on Interim Review of Effect Size. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 15, pp.693-706.
- Hung, H., O'Neil, R.T., Wang, S.J. & Lawrence, J., 2006. A regulatory view on adaptive/flexible clinical trial design. *Biometrical Journal* , 48, pp.565-73.
- Hung, H.M.J. & Wang, S.J., 2004. Multiple testing of noninferiority hypotheses in active controlled trials. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 14, pp.327-35.
- Hung, H.M.J., Wang, S.J. & O'Neil, R., 2006. Methodological issues with adaptation of clinical trial design. *Pharmaceutical Statistics* .
- ICH, 1996. International Conference on Harmonization Tripartite Guideline for Good Clinical Practice., 1996.
- ICH, 1998. Statistical Principles For Good Clinical Trials. In *International Conference of Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals human use.*, 5 February 1998. ICH Expert Working Group.
- Iglesias, C.P. & Claxton, K., 2006. Comprehensive Decision-analytic model and Bayesian value-of-information analysis. *Pharmacoeconomics*, 24, pp.465-78.
- Inoue, L.Y.T., Thall, P.F. & Berry, D.A., 2002. Seamlessly expanding a randomized phase II trial to phase III. *Biometrics* , 58, pp.823-31.
- Ivanova, A. & Flournoy, N., 2001. A birth and death urn for ternary outcomes: stochastic processes applied to urn models. In C.A. Charalambides & M.V. Koutras, eds. *In Probability and Statistical Models with Applications*. Boca Raton , Florida: Chapman and Hall/CRC Press. pp.583-600.
- Jeffery, H., 1961. *Theory of probability*. 3rd ed. Oxford : Oxford Univerisity Press.
- Jennison, C. & Turnbull, B.W., 1989. Interim analyses: the repeated confidence interval approach (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 51, pp.305-61.
- Jennison, C. & Turnbull, B.W., 1990. Statistical approaches to interim monitoring of medical trials: a review and commentary. *Statistics in Medicine* , 5, pp.299-317.

- Jennison, C. & Turnbull, B.W., 2000. *Group Sequential Test with Application to Clinical Trials*. Boca Raton/London, Florida : Chapman & Hall.
- Jennison, C. & Turnbull, B.W., 2003. Mid-course sample size modification in clinical trials. *Statistics in Medicine*, 22, pp.971-93.
- Jennison, C. & Turnbull, B.W., 2005. Meta-analysis and adaptive group sequential design in the clinical development process. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 15, pp.537-58.
- Jennison, C. & Turnbull, B.W., 2006. Adaptive and non-adaptive group sequential tests. *Biometrika* , 93, pp.1-21.
- Jennison, C. & Turnbull, B.W., 2006. Efficient group sequential designs when there are several effects under consi. *Statistics in Medicine* , 25, pp.917-32.
- Johnson, N.L., Kotz, S. & Balakrishnan, N., 1994. *Continuous univariate distributions*. New York, New York: John Wiley & Sons.
- Jones, B. & Kenward, M.G., 2003. *Design and Analysis of Cross-Over Trials*. 2nd ed. Boca Raton, London, New York: Chapman & Hall/CRC.
- Jones, B. & Kenward, M., 2003. *Design and Analysis of Cross-Over Trials*. Second Edition ed. Chapman & Hall/CRC.
- Joseph, L. & Belisle, P., 1997. Bayesian sample size determination for normal means and differences between normal means. *Statistician*, 44, pp.209-26.
- Joseph, L., Wolfson, D.B. & Berger, R.D., 1995. Sample size calculations for binomial proportions via highest posterior density intervals (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society, Series D*, 44, pp.143-54.
- Julious, S.A., 2004. Tutorial in Biostatistics: Sample sizes for clinical trials with normal data. *Statistics in Medicine* , 23, pp.1921-86.
- Kalbeisch, J.D. & Prentice, R.T., 1980. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. New York, New York: John Wiley & Sons.
- Kalbfreisch, J.D. & Prentice, R.L., 2002. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. 2nd ed. New York, New York: John Wiley & Sons.
- Keiser, M., 2006. Inference on Multiple Endpoints in Clinical Trials with Adaptive Interim Analyses. *Biometrical Journal* , 41(3), pp.261-77.
- Kelly, P.J.e.a., 2005. A practical comparison of group sequential and adaptive designs. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 15, pp.719-38.
- Kelly, P., Stallard, N. & Todd, S., 2003. *An adaptive group sequential design for clinical trials that involve treatment selectio*. Technical Report 03=1. The University of Reading.
- Kelly, P.J., Stallard, N. & Todd, S., 2005. An adaptive froup sequential design for phase II/III clinical trials that select a single treatment from several. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* , 15, pp.641-58.
- Kieser, M., Bauer, P. & Lehmacher, W., 1999. Inference on multiple endpoints in clinical trials with adaptive interim analyses. *Biometrical Journal* , 41, pp.261-77.
- Kieser, M. & Friede, T., 2003. Simple procedures for blinded sample-size adjustment that do not affect the type-I error rate. *Statistics in Medicine* , 22, pp.3571-81.

- Kieser, M., Schneider, B. & Friede, T., 2002. A bootstrap procedure for adaptive selection of the test statistic in flexible two-stage designs. *Biometrical Journal* , 44, pp.641-52.
- Kim, K. & DeMets, D.L., 1987. Confidence intervals following group sequential tests in clinical trials. *Biometrics* , 43, pp.857-64.
- Kim, K. & DeMets, D.L., 1987. Design and analysis of group sequential test based on the type-I error spending rate function. *Biometrika* , 74, pp.149-54.
- Kim, K. & DeMets, D.L., 1992. Sample size determination for group sequential clinical trial with immediate responses. *Statistics in Medicine* , 11, pp.1391-99.
- Koch, A., 2006. Confirmatory clinical trials with an adaptive design. *Biometrical Journal* , 48, pp.574-85.
- Kokoska, S. & Zwillinger, D., 200. *Standard probability and statistics table and formulae*. Boca Raton , Florida : Chapman & Hall/CRC.
- Korn, E.L. et al., 1994. A comparison of two phase I trial designs. *Statistics in Medicine*, 13, pp.1799-806.
- Kramar, A., Lhecq, A. & Candalli, E., 1999. Continual reassessment methods in phase I trials of the combination of two drugs in oncology. *Statistics in Medicine* , 18, pp.1849-64.
- Lachin, J.M., 1988a. Statistical properties of randomization in clinical trials. *Controlled Clin. Trials*, 9, pp.289-311.
- Lachin, J.M., 1988b. Properties of simple randomization in clinical trials. *Controlled Clin. Trials*, 9, pp.312-26.
- Lachin, J.M. & Foukes, M.A., 1986. Evaluation of sample-size and power for analysis of survival with allowance for nonuniform patient entry, losses to follow-up, noncompliance, and stratification. *Biometrics*, 42, pp.507-19.
- Lan, K.K.G., 2002. Problems and issues in adaptive clinical trial design. *Chapter of the American Statistical Association, Picataway, New Jersey*.
- Lan, K.K.G. & DeMets, D.L., 1983. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika*, 70, pp.659-63.
- Lan, K.K.G. & DeMets, D.L., 1987. Group sequential procedures: Calendar versus information time. *Statistics in Medicine* , 8, pp.1191-98.
- Lang, T., Auterith, A. & Bauer, P., 2000. Trend tests with adaptive scoring. *Biometrical Journal* , 42, pp.1007-20.
- Lang, T., Auterith, A. & Bauer, P., 200. Trend tests with adaptive scoring. *Biometrical Journal* , 42, pp.1007-20.
- Lan, K.K.G. & Wittes, J., 1988. The B-value: a tool for monitoring data. *Biometrika* , 44, pp.579-85.
- Lan, K.K.G. & Zucker, D., 1993. Sequential monitoring of clinical trials: The role of information in Brownian motion. *Statistics in Medicine* , 12, pp.753-65.
- Lawrence, J., 2002. Strategies for changing the test statistics during a clinical trial. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* , 12, pp.193-205.
- Lawrence, J., 2002. Strategies for changing the test statistics during a clinical trial. *Journal*

- of *Biopharmaceutical Statistics* , 12, pp.193-205.
- Lawrence, J. & Hung, H.M.J., 2003. Estimation and confidence intervals after adjusting the maximum information. *Biometrical Journal*, 45, pp.143-52.
- Lechmacher, W., Kieser, M. & Hothorn, L., 2000. Sequential and multiple testing for dose-response analysis. *Drug Information Journal* , 34, pp.591-97.
- Lehmann, E.L., 1983. *The Theory of Point Estimation*. New York, New York: Wiley.
- Lee, S.J., 2000. Clinical trials and sample size considerations: another perspective. *Statistical Science*, 15, pp.95-100.
- Lee, M.L.T., Chan, M. & Whitmore, G.A., 2007. A Threshold regression mixture for assessing treatment efficacy in Multiple Mueloma Clinical Trial. (*Working manuscript*).
- Lee, M.L.T., DeGruttola, V. & Schoenfeld, D., 2000. A model for markers and latent health status. *Journal of Royal Statistical Society, Series B*, 62, pp.747-62.
- Lehmann, E.L., 1983. *The Theory of Point Estimation*. New York, New York: Wiley.
- Lehmacher, W. & Wassmer, G., 1999. Adaptive sample size calculations in group sequential trials. *Biometrics* , 55(4), pp.1286-90.
- Lemuel, A.M., 2003. *Multiple analysis in clinical trials*. New York, New York: Springer-Verlag, Inc.
- Li, H.I. & Lai, P.Y., 2003. Clinical trial simulation. In S.C. Chow, ed. *Encyclopeida of Biopharmaceutical Statistics*. New York, New York: Marcel Dekker, Inc.
- Lilford, R.J. & Braunholtz, D., 1996. For debate;The statistical basis of public policy: a paradigm is overdue. *British Medical Journal* , 313, pp.603-07.
- Lilford, R.J & Braunholtz, D., 1996. For debate: The statistical basis of public policy: A paradigm shift is overdue. *British Medical Journal*, 313, pp.603-07.
- Lindley, D.V., 1957. A statistical paradox. *Biometrika* , 44, pp.187-92.
- Lin, Y. & Shih, W.J., 2001. Statistical properties of the traditional algorithm-based for phase I cancer clinical trials. *Biostatistics* , 2, pp.203-15.
- Li, W.J., Shih, W.L. & Wang, Y., 2005. Two-stage adaptive design for clinical trials with survival data. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* , 15, p.707=718.
- Liu, Q., 1998. An order-directed score test for trend in ordered 2xK tables. *Biometrics* , 54, pp.1147-54.
- Liu, Q. & Chi, G.Y.H., 2001. On sample-size and inference for two-stage adaptive designs. *Biometrics* , 57, pp.172-77.
- Liu, Q. & Pledger, G.W., 2005. Phase 2 and 3 combination designs to accelerate drug development. *Journal of American Statistical Association*, 100, pp.493-502.
- Liu, Q., Proschan, M.A. & Pledger, G.W., 2002. A unified theory of two-stage adaptive designs. *Journal of American Statistical Association*, 97, pp.1034-41.
- Louis, T.A., 2005. Introduction to Bayesian methods II: Fundamental concepts. *Clinical Trials*, 2, pp.291-94.
- Louis, T.A., 2005. Introduction to Bayesian methods II: Fundamental concepts. *Clinical*

- Trials* , 2, pp.291-94.
- Lynch, T.J., 2004. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness for non-small-cell lung cancer to gefitinib. *New England Journal of Medicine* , 350, pp.2129-39.
- Müller, H.H. & Schäfer, H., 2001. Adaptive group sequential designs for clinical trials: combining the advantages of adaptive and of classical group sequential approaches. *Biometrics*, 57(3), pp.886-91.
- Müller, H.H. & Schäfer, H., n.d. A general statistical principle of chang.
- Maca, J. et al., 2006. Adaptive seamless phase II/III designs - Background, operational aspects, and examples. *Drug information journal*, 40(4), pp.463-73.
- Machin, D., n.d. *Statistical tables for the design of clinical studies*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications.
- Maitournam, A. & Simon, R., 2005. On the efficiency of targeted clinical trials. *Statistics in Medicine* , 24, pp.329-39.
- Marcus, R., Peritz, E. & Gabriel, K.R., 1976. On closed testing procedures with special reference to ordered analysis of variance. *Biometrika*, 63, pp.655-60.
- Marubini, E. & Valsecchi, M.G., 1995. *Analysis Survival Data from Clinical Trials and Observational Studies*. New York, New York: John Wiley & Sons.
- Maxwell, C., Domenet, J.G. & Joyce, C.R.R., 1971. Instant experience in clinical trials: A novel aid to teaching by simulation. *Journal of Clinical Pharmacology*, 11, pp.323-31.
- Mehta, C.R. & Patel, N.R., 2006. Adaptive, group sequential and decision theoretic approaches to sample-size determination. 25(19), pp.3250-69.
- Mehta, C.R. & Tsiatis, A.A., 2001. Flexible sample-size considerations using information-based interim monitor. *Drug Information Journal* , 35, pp.1095-112.
- Meinert, C.L., 1986. *Clinical trials: Design, conduct, and analysis*. 8th ed. New York and Oxford : Oxford University Press.
- Melfi, V. & Page, C., 1998. Variability in adaptive designs for estimation of success probabilities. In *New Developments and Applications in Experimental Design*. IMS Lecture Notes Monograph Series. pp.106-14.
- Mendelhall, W. & Hader, R.J., 1985. Estimation of parameters of mixed exponentially distributed failure time distributions from censored life test data. *Biometrika*, 45, pp.504-20.
- Molenberghs, G., Buyse, M. & Burzykowski, T., 2005. The history of surrogate endpoint validation. In M.B. Burzykowski, ed. *The Evaluation of Surrogate Endpoint*. New York, New York: Springer.
- Molenberghs, G., Geys, H. & Buyse, M., 2001. Evaluation of surrogate endpoints in randomized experiments with mixed discrete and continuous outcomes. *Statistiscs in Medicine* , 20, pp.3023-38.
- Montori, V.M. et al., 2005. Randomized trials stopped early for benefit - a systematic review. *Jounral of Americal Medical Assosiation*, 294, pp.2203-09.
- O'Brien, P.C., 1984. Procedures for comparing samples with multiple endpoint. *Biometrics* , 40, pp.1079-87.

- O'Quigley, J., Pepe, M. & Fisher, L., 1990. Continual reassessment method: a practical design for phase 1 clinical trials in cancer. *Biometrics*, 46(1), pp.33-48.
- Piantadosi, S., 1997. *Clinical Trials: A Methodologic Perspective*. Wiley.
- Pocock, S.J. & Simon, R., 1975. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trials. *Biometrics*, 31, pp.103-15.
- Pocock, S.J. & Simon, R., 1975. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trials. *Biometrics*, 31, pp.103-15.
- Proschan, M.A. & Hunsberger, S.A., 1995. Designed Extension of Studies Based on Conditional Power. *Biometrics*, 51(4), pp.1315-24.
- Robbins, H. & Monro, S., 1951. A Stochastic Approximation Method. *The annals of Mathematical Statistics*, 22(3), pp.400-07.
- Rosenberger, W.F. & Lachin, J., 2002. *Randomization in Clinical Trials*. New York, New York,: John Wiley and Sons.
- Rosenberger, W.F. et al., 2001. Optimal adaptive designs for binary response trials. *Biometrics*, 57, pp.909-13.
- Sampson, A.R. & Sill, M.W., 2005. Drop-the-loser design: Normal case (with discussions). *Biometrical Journal*, 47, pp.257-81.
- Sargent, D.J. & Goldberg, R.M., 2001. A flexible design for multiple armed screening trials. *Statistics in Medicine*, 20, pp.1051-60.
- Sheehe, P.R. & Bross, I.D.J., 1961. Latin Squares to Balance Immediate Residual and Other Effects. *Biometrics*, 17, pp.405-14.
- Simon, R., 1989. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 10(1), pp.1-10.
- Smith, R.L., 1984. Sequential Treatment Allocation Using Biased Coin Designs. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B (Methodological)*, 46(3), pp.519-43.
- Soares, J.F. & Wu, C., 1983. Some Restricted randomization rules in sequential designs. *Communications in Statistics - Theory and Methods*, 12(7), pp.2017-34.
- Spiegelhalter, D.J., Abrams, K.R. & Myles, J.P., 2004. *Bayesian Approach to Clinical Trials and Health-care Evaluation*. John Wiley and Sons, Chichester, Southern Gate, England: John Wiley and Sons.
- Spilker, B., 1991. *Guide to Clinical Trials*. New York : Raven Press.
- Stewart, W. & Ruberg, S.J., 2000. Detecting dose response with contrasts. *Statistics in Medicine*, 19, pp.913-21.
- Storer, B.E., 1989. Design and Analysis of Phase I Clinical Trials. *Biometrics*, 45(3), pp.925-37.
- Storer, B.E., 1993. Small-sample confidence sets for the MTD in a phase I clinical trial. *Biometrics*, 49, pp.1117-25.
- Storer, B.E., 2001. An evaluation of phase I clinical trial designs in the continuous dose-response setting. *Statistics in Medicine*, 20(16), pp.2399-408.
- Temple, R., 2005. How FDA currently make decisions on clinical studies. *Clinical Trials*, 2,

pp.276-81.

- Tsiatis, A.A. & Mehta, C.R., 2003. On the inefficiency of the adaptive design for monitoring clinical trials. *Biometrika*, 90, pp.367-278.
- Tsiatis, A., Rosner, G. & Mehta, C., 1984. Exact confidence intervals following a group sequential test. *Biometrics*, 40(3), pp.797-803.
- Wang, H., Chow, S.C. & Chen, M., 2005. A Bayesian approach on sample size calculation for comparing means. *of Biopharmaceutical Statistics*, 15, pp.799-807.
- Wei, L.J., 1977. A class of designs for sequential clinical trials. *Journal of American Statistical Association*, 72, pp.382-86.
- Wei, L.J., 1978. The adaptive biased-coin design for sequential experiments. *Annal of Statistics*, 9, pp.92-100.
- Wei, L.J. & Durham, S., 1978. The randomized play-the-winner rule in medical trials. *Journal of the American Statistical Association*, 73(364), pp.840-43.
- Williams, E.J., 1949. Experimental designs balanced for the residual effects of treatment. *Austalian Journal of Scientific Research* , 2, pp.149-68.
- Woodcock, J., 2005. DFA introduction comments: Clinical studies design and evaluation issues. *Clinical Trials*, 2, pp.273-75.
- Zelen, M., 1974. The randomization and stratification of patients to clinical trials. *Journal of Chronic Diseases*, 28, pp.365-75.
- Zelen, M., 1974. The randomization and stratification of patients to clinical trials. *Journal of Chronic Diseases*, 28, pp.365-75.
- Zucker, D.M., Wittes, J.T., Schabenberger, O. & Brittain, E., 1999. Internal pilot studies II: Comparison of various procedures. *Statistics in Medicine*, 19, pp.901-11.