

DÖNEM III- SEÇMELİ DERS KURULU II

KLİNİK DENEMELER

Klinik Deneme Düzenleri
Yrd. Doç. Dr. Anıl DOLGUN

SUNUM PLANI

- Randomize Klinik Deneme Düzenleri
 - Paralel grup (düzen) çalışmaları
 - Çapraz düzen çalışmaları
 - Çok etkenli denemeler
 - Çok merkezli denemeler
 - Ardışık denemeler

Klinik Deneme (Clinical Trials)

- İleriye/geriye dönük ?
- İnsanlar/hayvanlar üzerinde uygulanmalı ?
- Güvenli / Etkin olmalı ?
- Gözlemsel (Observational) ?
- Deneysel (Experimental) ?

Klinik denemeler, biyomedikal (antibiyotik, tedavi yöntemi, ...) veya davranışsal müdahalelerin sonucunu gözleyebilmek amacıyla tasarlanan ve insanlar üzerinde uygulanan, **güvenliği** (safety) ve **etkinliği** (efficiancy) yeterli düzeyde olan **ileriye dönük** araştırma çalışmalarıdır.

Clinical Trials. Bill and Melinda Gates Foundation. January 2014
https://docs.gatesfoundation.org/documents/clinical_trials.pdf

Klinik Deneme (Clinical Trials)

- İnsanlar üzerinde uygulanır.
- İleriye dönüktür.
- Deneysel çalışmalardır (experimental).
- Kontrol grubu zorunlu değildir.
- Kontrol grubu kullanılan denemeler klinik araştırmalarda “altın standart” olarak adlandırılır. *

Gözlemsel çalışmalar (observational study) klinik deneme değildir. Klinik denemelerde etken düzeyleri araştırmacının kontrolündedir.

- Kohort (cohort), Olgu-kontrol (Case-Control) ve Kesitsel (Cross-sectional) çalışmalar gözlemsel çalışmalardır. Klinik denemeler değildir.

* Chalmers TC, Smith H Jr, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, Ambroz A (1981). A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Controlled Clinical Trials* 2 (1): 31–49. doi:10.1016/0197-2456(81)90056-8

Randomize Klinik Deneme (Randomized Clinical Trial)

Randomize klinik deneme

- Yanlılığı azaltmak
 - Seçim yanlılığı
 - Etki karıştırıcı (confounding) yanlılığı
- İlacın/tedavinin/denemenin etkinliğini ortaya koymak

amacıyla uygulanan bilimsel deneylerdir.

Randomize klinik denemeler ile aynı zamanda ilaca/denemeye ait beklenmedik etkiler (advers) hakkında da bilgiler edinilebilmektedir.

Randomize Klinik Deneme (Randomized Clinical Trial)

Deneme gruplarının karşılaştırılmasına yönelik temel prensip:

- Gruplar, deneme üzerinde etkili olabilecek tüm özellikler bakımından benzer olmalı ve yalnızca aldıkları tedaviler (denemeler) bakımından farklı olmalıdır.
- Rasgeleleştirme sürecinin etkin olarak uygulanması durumunda gruplar büyük ölçüde benzer özelliklere sahip olacaktır.

Randomize Klinik Deneme (Randomized Clinical Trial)

Kontrol / Placebo Grubu kullanımı:

Tedavinin etkinliğinin miktarı ölçülür. Kontrol grubuna göre önemli ölçüde bir farklılık, aynı zamanda tedavinin de etkinliğinin göstergesidir.

- Güvenilir bulgular.
- Sonuçların kabul edilir olmasını sağlar.
- İlaç/tedavi dışındaki etkenlerden kaynaklı etkiyi görmeyi sağlar.

Placebo grubu da kontrol grubu görevi görür. Aktif kontrol grubuna katkı olarak ilaç kullanımına yönelik psikolojik etkilerin ölçülmesini sağlar.

- Sahte etkinin (sham) tespit edilmesi.
- Kayıp gözlem oranında artışa neden olabilir.

Randomize Klinik Deneme (Randomized Clinical Trial)

Avantajları

- En yüksek düzeyde bilimsel kanıtlar sağlar.
- İstatistiksel gücü (power) maksimize eder.
 - Gruplardaki kişi sayılarının dengeli olmadığı durumlarda etkilidir.
- Seçim yanlılığını ve etki karıştırıcılardan kaynaklı yanlılığı azaltır.

Dezavantajları

- Bölgesel (coğrafik/toplumsal) değişkenliklerden etkilenir.
- Hasta özelliklerinden etkilenir.
- Detaylı bir protokole uyulması.
- Yanetkiler hakkında eksik bilgilerin verilmesi.
- Maliyeti yüksek olabilir. Bazı çalışmalar uzun zaman gerektirebilir.
- Örneklemin kitleyi temsil etmemesi (gönüllülüğe dayalı seçim - genelleme yapılamaz.)

Randomize Klinik Deneme (Randomized Clinical Trial)

Çalışma Düzenine Göre:

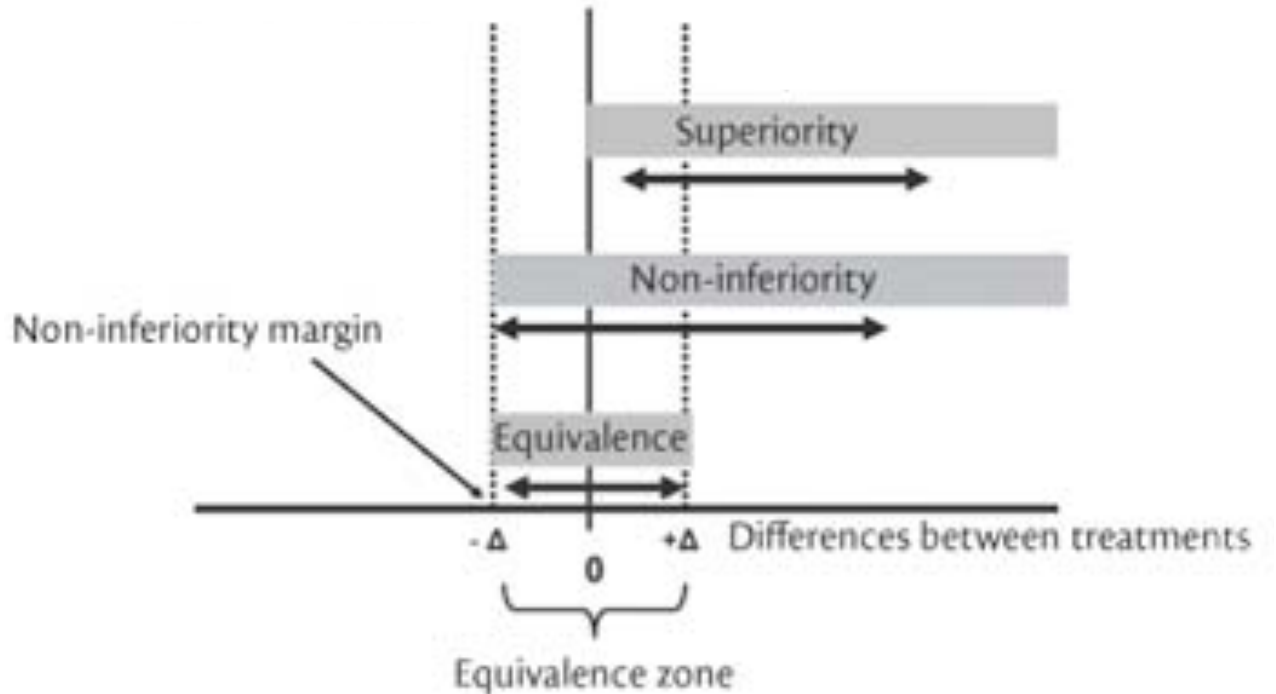
- Paralel grup denemeleri (parallel group)
- Çapraz denemeler (crossover)
- Küme tasarımları (cluster)
- Faktöriyel düzenler
- Çok etkenli denemeler
- Çok merkezli denemeler
- Ardışık denemeler

2006 Aralık ayında PubMed indeksli 616 randomize klinik denemenin %78'i paralel, %16'sı çapraz, %2'si küme, %2'si faktöriyel ve kalan %2'lik kısmı ise diğer deneme türlerinden oluşmaktadır.*

* Hopewell S, Dutton S, Yu LM, Chan AW, Altman DG (2010). "The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed". *BMJ* **340**: c723. doi:10.1136/bmj.c723

Randomize Klinik Deneme (Randomized Clinical Trial)

- Çalışma hipotezine göre:
 - Eşitlik hipotezi (equality)
 - Üstün olma hipotezi (superiority)
 - Aşağı olmama hipotezi (non-inferiority)
 - Eşdeğerlik hipotezi (equivalence)



Üstün olma hipotezi

- Uygulanan tedavinin kontrol grubuna göre daha iyi olduğunun araştırılması.
- A tedavisinin B tedavisinden daha üstün olduğunun araştırılması.
- A ve B tedavisinin birlikte kullanılması ile elde edilen sonuçların A tedavisinden daha üstün olması durumunun araştırılması.

Mevcut tedaviden daha üstün bir tedavi elde etmek istendiği durumlarda tercih edilir.

Aşağı olmama hipotezi

- Yeni tedavinin etkinliğinin mevcut tedaviden aşağı olmayacağını araştırılması.
- Yeni tedavi
 - Daha ucuz,
 - Daha düşük toksisite
 - İnvaziv olmayan
 - Aşağı olmama durumuna ait kriter (etki genişliği)

Eşdeğer olma hipotezi

- İki tedavinin etkinliklerinin eşdeğer olup olmadığının araştırılması.

İki tedavi yöntemi arasındaki farkın öngörülen sınırlar içinde kalması koşuluyla eşdeğer olduğu söylenir.

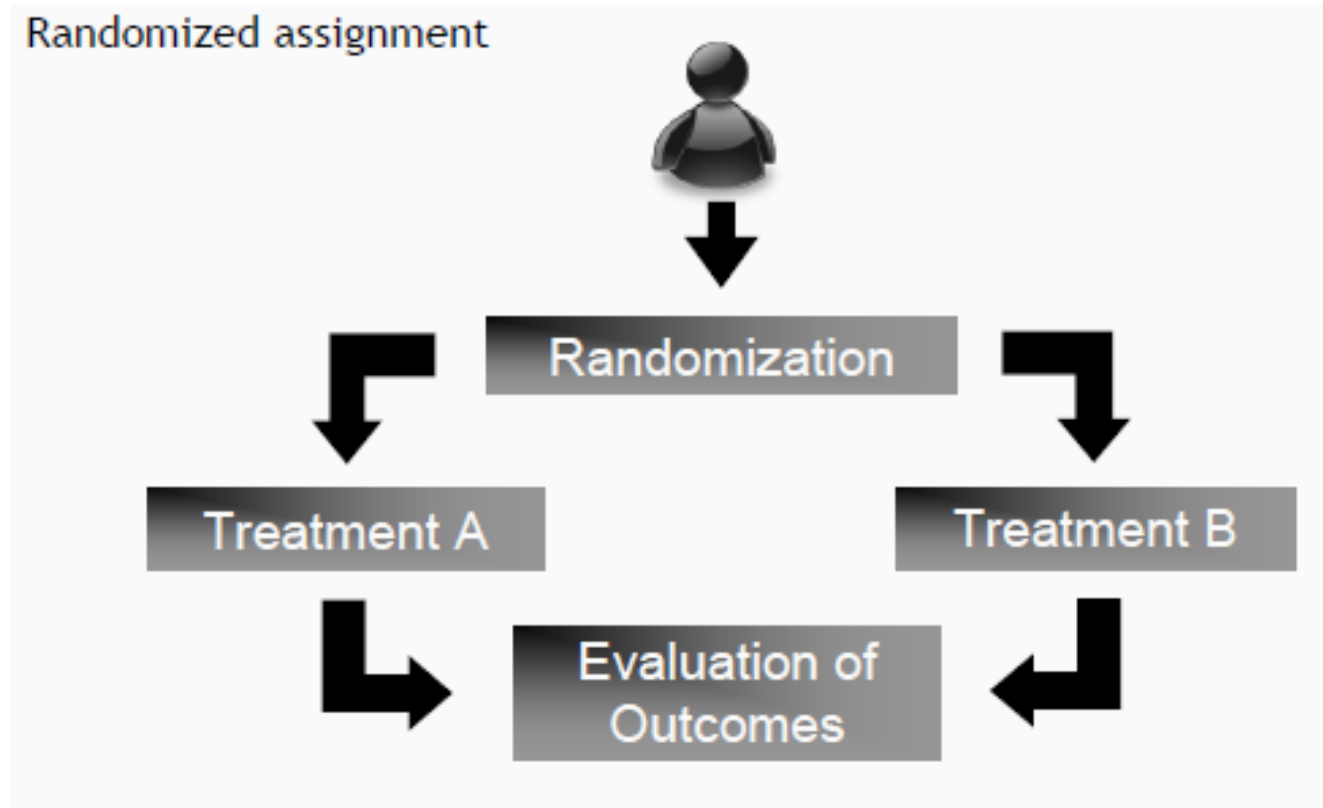
Paralel Grup Düzenleri (Parallel Group Study)

Paralel grup çalışmaları iki (veya daha fazla) deneme grubunu karşılaştırmak amacıyla kullanılan yaygın bir klinik deneme türüdür.

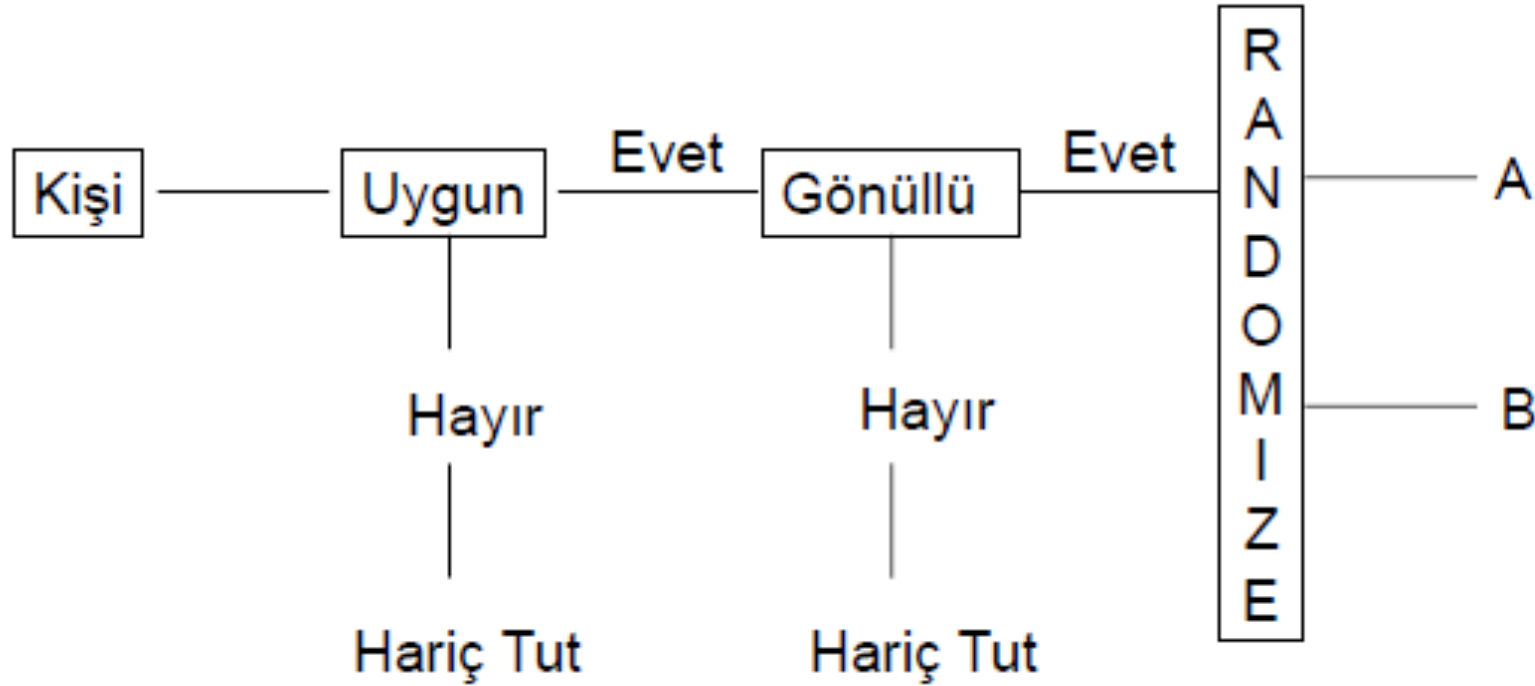
Gruplardan bir tanesi yalnızca A tedavisini alırken, diğer grup ise yalnızca B tedavisini almaktadır.

Genellikle “standart tedavi” ile “yeni tedavi” gruplarının veya “tedavi” grubu ile “plasebo” gruplarının karşılaştırılmak istendiği durumlarda tercih edilen bir yöntemdir.

Paralel Grup Düzenleri (Parallel Group Study)



Paralel Grup Düzenleri (Parallel Group Study)

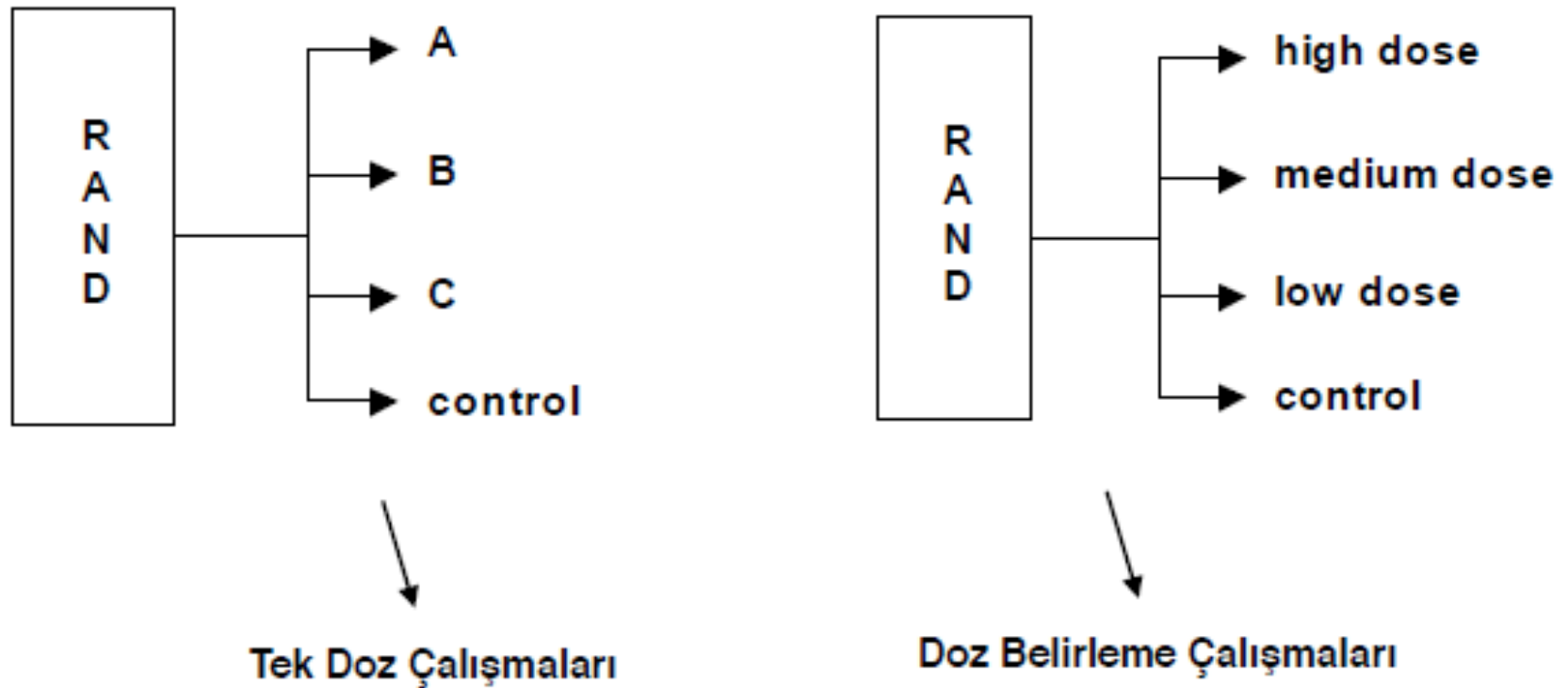


Sonuç: A ve B gruplarını karşılaştır.

Paralel Grup Düzenleri (Parallel Group Study)

- İki ve daha fazla karşılaştırma grubu
 - Farklı tedavi türleri
 - Değişken ilaç dozları
- Kontrol grubu
 - Plasebo, aktif kontrol grubu (standart tedavi, tedavi almayan)
- Dengeli veya dengesiz rasgeleleştirme

Paralel Grup Düzenleri (Parallel Group Study)



“Gruplar arası” farklılık, test varsayımlarına bağlı olarak “parametrik” veya “parametrik olmayan” yöntemler ile test edilebilir.

- **Parametrik:** t-testi, ANOVA, General Linear Models (GLM), ...
- **Parametrik Olmayan:** Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis, ...

Paralel Grup Düzenleri

Paralel düzenler kısa sürede etkili sonuçlar verebilen yöntemlerdir.

Taşıma etkisi (carry-over effect) olabileceğinden şüphelenildiği durumlarda tercih edilen bir yöntemdir.

Çalışma gruplarının paralel olarak (aynı anda) incelenmesi gerekliliğinden dolayı kalabalık bir çalışma ekibine ihtiyaç duyulabilir.

Kişiden kaynaklı hatalar (ilaca verilen tepkilerin kişiden kişiye değişmesi) gözardı edilir. Taşıma etkisinin olmadığı bilindiği durumda çapraz tasarımlar tercih edilmelidir.

Çapraz Tasarımlı (Cross-over) Randomize Klinik Denemeler

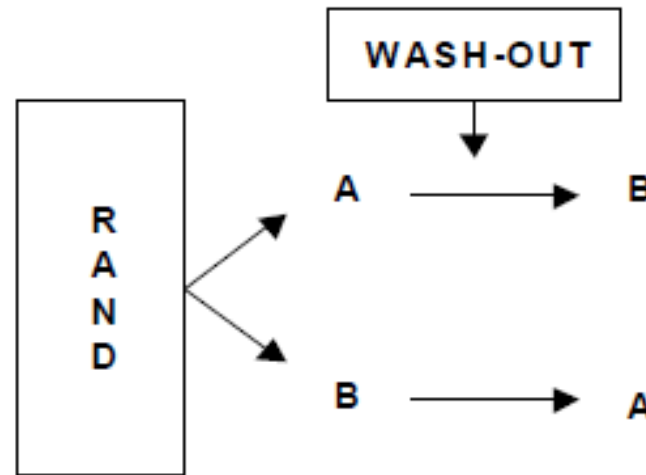
Çapraz düzen denemeleri (Crossover trial) her bireyin birden fazla denemeyi belirli bir sıra ile aldığı ileriye dönük klinik çalışma türleridir.

En basit çapraz deneme düzeni 2 etkenli AB/BA düzenidir.

Çapraz Tasarımlı Randomize Klinik Deneme

Gözlemsel veya deneysel olarak tasarlanabilir, ancak, çoğu önemli çapraz denemeler randomize deneysel denemelerdir

En az iki deneme olmalıdır. (A + B, A + Kontrol, A + Placebo, ...)



Çapraz Tasarımlı Randomize Klinik Deneme

Ne zaman tercih edilmeli?

- Kişilerden kaynaklı değişimin (within subject variation) yüksek olduğu durumlarda:
 - A ve B etkenlerinin aynı kişiden elde edilen sonuçlar kullanılarak karşılaştırılmasına olanak tanır. Kişi kaynaklı değişimin bu şekilde gideriliyor olması aynı örneklem genişliğine sahip çapraz düzenlerin paralel düzenlere göre daha etkili olmasını sağlar.
 - Teorik olarak, deneme etkileri daha kesin (more precision) olarak ölçülebilmektedir.

Çapraz Tasarımlı Randomize Klinik Deneme

Ne zaman tercih edilmeli?

- Yanıt değişkeninin kısa sürede ölçülebildiği durumlarda,
 - Çapraz denemeler bir dizi denemenin uygulanmasını gerektirdiği için sonuçların kısa sürede alınabiliyor olması gerekmektedir.
 - Bir denemeden sonuç alınmadan diğer denemeye geçilemez.

A -> Sonuç -> Arınma Süreci (Washout) -> B -> Sonuç

Çapraz Tasarımlı Randomize Klinik Deneme

Ne zaman tercih edilmeli?

- Arınma sürecinin (washout) çok uzun sürmeyeceği durumlarda,
 - İki deneme dizisi arasında geçen sürenin çok uzun sürmesi durumunda çalışmanın sonlandırılması ciddi zaman gerektirecektir. Bu gibi durumlarda tercih edilmeyebilir.
- Arınma süresine bağlı olarak deneme sayısında kısıtlamaya gidilerek alternatif çapraz düzenler tercih edilebilir.

Çapraz Tasarımlı Randomize Klinik Deneme

Ne zaman tercih edilmeli?

- Verilen etkenin hastalığı iyileştirmeyeceği durumlarda,
 - Kronik hastalıklarda çoğunlukla tercih edilir. A denemesi hastalığı tedavi etmeyip bir süre hastalık semptomlarını ortadan kaldıracı etkiye sahiptir. (Kronik migren gibi).
 - B denemesine geçilirken hastalık kendini tekrar etmiş olmalıdır. Kronik migrenin arada geçen arınma süresinden sonra tekrar başlaması.

Çapraz Tasarımlı Randomize Klinik Deneme

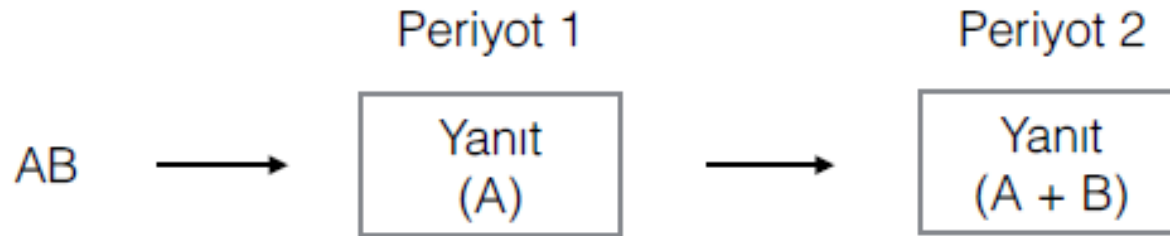
Ne zaman tercih edilmemeli?

- Verilen ilk denemenin hastalığı tamamen iyileştireceği durumlarda,
- Arınma süresinin çok uzun, yanıt değişkenin çok geç elde edildiği durumlarda,
- Taşıma etkisi (carry-over effect) olduğu durumlarda.

Çapraz Tasarımlı Randomize Klinik Deneme

Taşıma etkisi (carry over effect)

AB deneme dizisi için, B etkeninden elde edilen sonuca A etkeninden kaynaklı bir katkı var ise AB dizisinde etkenler arasında taşıma etkisi (A etkenine ait) vardır denir.

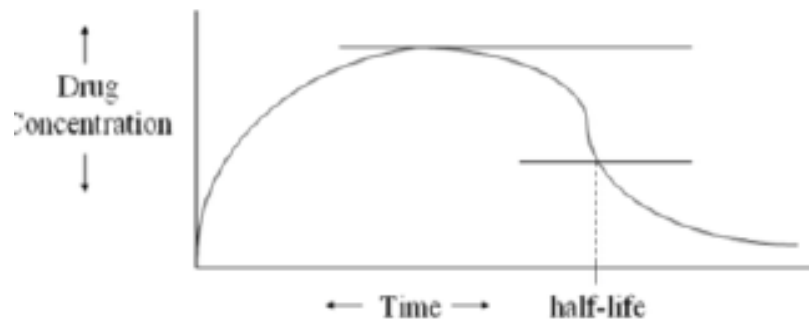


Bu durumda B etkeninden elde edilen sonucun tam anlamıyla B etkenine ait olduğunu söylemek mümkün olmayacaktır.

Çapraz Tasarımlı Randomize Klinik Deneme

Arınma süresi ne kadar olmalı?

- Kesin bir hesaplama yöntemi yoktur.
- Uygulama alanına (eğitim bilimleri, tıp, sosyal bilimler, ...) bağlı olarak farklılık gösterebilir.
- Klinik deneyimler ve istatistiksel deneyimler birlikte ele alınarak en uygun süre belirlenmelidir.



İlaç Denemeleri (Farmakoloji)

İlacın kandaki saturasyon değerinin yarıya indiği (yarılanma süresi) sürenin 5 ve üzeri katı bir süre arınma süresi olarak ele alınması gerektiği önerilmektedir.*

Çapraz Tasarımlı Randomize Klinik Deneme

AB/BA düzeni örnek çalışma:

Chisholm et.al. "Effect on lipoprotein profile of replacing butter with margarine in a low fat diet: randomised crossover study with hypercholesterolaemic subjects." *BMJ* 1996; **312**: 931-934.

Yüksek kolesterol seviyesine sahip bireylerde margarin yerine tereyağı kullanımının kolesterol üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Kişiler 6'şar haftalık tereyağı ve margarin diyetine alınmıştır.

AB → Margarin Diyeti + 5 Hafta Arınma Süresi + Tereyağı Diyeti

BA → Tereyağı Diyeti + 5 Hafta Arınma Süresi + Margarin Diyeti

Varsayım: 6 haftalık süre lipoprotein seviyelerini düzenleyebilmek için, 5 haftalık süre ise diyet etkisinden arınmak için yeterli bir süredir.

Çapraz Tasarımlı Randomize Klinik Deneme

Avantajları:

- Daha küçük örneklem genişliği.
- Kişi kaynaklı değişimden arındırılmış.
- Her birey kendinin kontrolü olarak ele alınır.
- Paralel grup denemelere göre daha etkili sonuçlar.
- ...

Çapraz Tasarımlı Randomize Klinik Deneme

Dezavantajları:

- Taşıma etkisi (carry over effect)
 - İstatistiksel yanlılık (bias)
- Kronik olmayan hastalıklarda uygun değil.
 - Hastalığı iyileştiren denemeler
 - Anlık olarak semptomları değişkenlik gösteren hastalıklar.
- Sıra etkisi anlamlı olabilir.
 - A denemesi ilk sırada uygulandığında daha etkin olabilir. AB / BA arasında önemli farklılık gözlenir.
- Öğrenme etkisi (learning effect) / kalıcı etki anlamlı olabilir.

Çapraz Tasarımlı Randomize Klinik Deneme

Öğrenme etkisi:

A: Standart eğitim yöntemi

B: yeni geliştirilen eğitim yöntemi

AB/BA sırasıyla eğitilen öğrencilerin, arınma süresi ne kadar alınırsa alınsın, soru çözme yöntemlerini öğrenmelerinden dolayı ikinci periyotta bir öğrenme etkisi söz konusu olacaktır.

Çapraz Deneme Düzenleri

Model çözümlemesi varyans analizi (ANOVA) ile yapılır.

Toplam varyans deneme, periyot, sıra etkisi gibi parçalara ayrıştırılarak her bir parçanın anlamlılığı test edilir.

Test istatistiği F dağılımına uyar.

Çok Etkenli Denemeler

Yanıt değişkeni üzerinde birden fazla etkenin etkisi ölçölmek istendiğinde kullanılan çalışma düzenleridir.

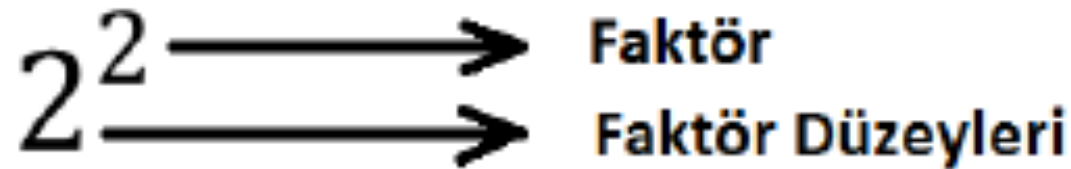
İki ilacın farklı dozlarının hastalık üzerindeki etkileri aynı anda incelemek istendiğinde tercih edilir.

İlaç etkileřimleri incelenmek istedięinde tercih edilir.

İlaç etkileşimlerinin ölçölebiliyor olması bir **avantajdır**, ancak, etken düzeylerinin fazla olması (incelenen ilaç doz seviyelerinin fazla olması) deneme kombinasyonlarını arttıracaktır. Bu durum daha büyük örneklem genişliğini gerektirecektir.

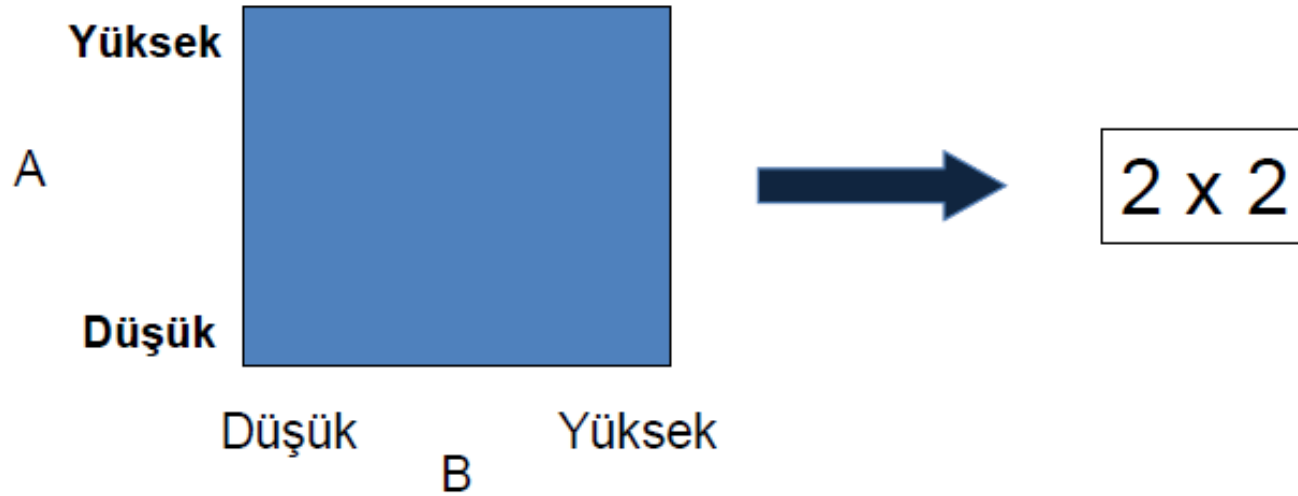
Çok etkenli denemeler- 2^2 faktöryel düzen

- 2^2 faktör tasarımı, 2 düzeyli 2 faktörü kıyaslamak amacıyla kullanılır.
- Burada;



Çok etkenli denemeler- 2^2 faktöryel düzen

- A ve B gibi iki farklı tedavi yöntemi olsun, her bir tedavi grubunda düşük ve yüksek olarak iki seviyesi olsun.



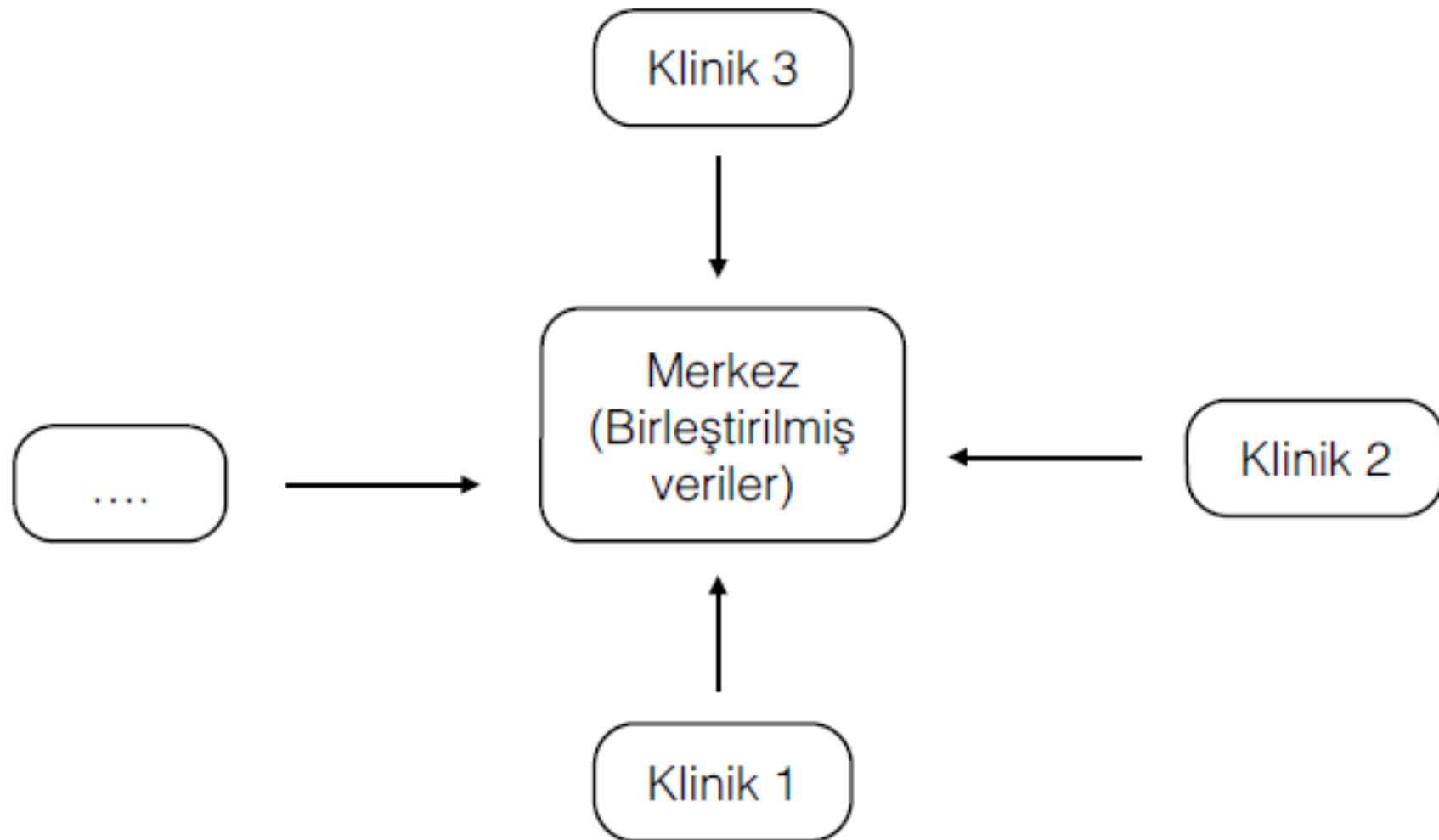
Faktör		Tedavi Kombinasyonu	Tekrar			Toplam
A	B		I	II	III	
-	-	A düşük, B düşük	28	25	27	80
+	-	A yüksek, B düşük	36	32	32	100
-	+	A düşük, B yüksek	18	19	23	60
+	+	A yüksek, B yüksek	31	30	29	90

Çok Merkezli Denemeler

Çok merkezli denemeler, bir klinik denemenin birden fazla noktada uygulandığı ve sonuçların birleştirilerek yorumlandığı deneme türleridir.

Paralel grup, çapraz denemeler gibi klinik çalışmalar çok merkezli olarak da yürütülebilir.

Çok Merkezli Denemeler



Çok Merkezli Denemeler

Yararları:

Daha büyük örneklemden bilgi elde edilir.

Tahminlerin hatası daha düşüktür.

Elde edilen sonuçlar ile genelleme yapılabilir (Kısmen veya tamamen).

Bölgesel farklılıkları ortadan kaldırır.

Dezavantajları:

Çalışmanın yürütülmesi ve kontrolü zordur.

Paralel grup ve çapraz tasarımlara göre daha fazla zaman ve maliyet gerektirir.

Çok Merkezli Denemeler

Çalışmanın yürütüleceği merkezlerin seçimi sonuçlar üzerinde doğrudan etkilidir.

Yanlış seçilen bir merkezden veya çalışmanın gerekliliklerini (protokol) yerine tam olarak getirmeyen merkezlerden elde edilen sonuçlar, birleştirilmiş verilerden elde edilen sonuçların yanlı olmasına neden olabilmektedir.

Merkezler arasındaki farklılıklar da test edilebilir (Merkez değişkeni modele açıklayıcı değişken olarak eklenebilir).

Ardışık Denemeler

(Group Sequential Clinical Trials)

Ardışık denemeler, örneklem genişliğinin önceden belirli olmadığı ve hipotezlerin örneklem genişliği ile birlikte ardışık olarak yapıldığı deneme türleridir.

Örneklem genişliği ardışık olarak değişmektedir.

Her ardışık aşamada yeni bir ara analiz yapılarak öngörülen hipotezler test edilir.

Daha önceden belirlenmiş sonlandırma kriterlerine (stopping rule) erişildiği aşamada çalışma sonlandırılır.

Ardışık Denemeler (Group Sequential Clinical Trials)

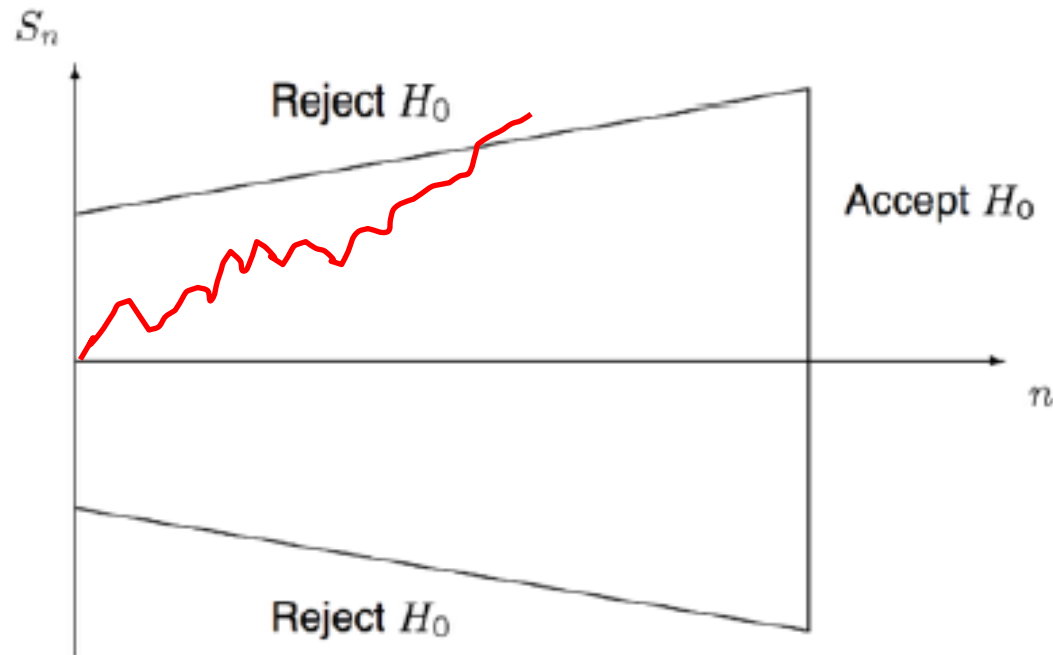
Örnek: İki deneme grubunun olduğu bir çalışmada kişiler ardışık olarak denemelere atanır.

Her deneme grubunda n kişi olunca (toplamda $2n$ kişi) ara analiz yapılır, iki deneme grubu için hipotez test edilir.

Sıfır hipotezi reddedilirse çalışma sonlandırılır. Aksi durumda çalışmaya yeni kişiler alınmaya devam edilir. $2n$ kişi daha gruplara atandıktan sonra yeni bir ara analiz yapılır ve süreç bu şekilde devam eder.

Sıfır hipotezi herhangi bir koşulda reddedilememiş ise, önceden belirlenen maksimum örneklem genişliğine veya ara analiz sayısına ulaşıldığında çalışma sonlandırılır, gruplar arasında fark olmadığına karar verilir.

Ardışık Denemeler (Group Sequential Clinical Trials)



Armitage, 1955

$$H_0: \theta = 0$$

Çalışma toplam örneklem genişliği bakımından sınırlandırılmıştır. Toplam örneklem genişliğine ulaşıldığında sıfır hipotezi reddedilemez ise, gruplar arasında fark olmadığına karar verilir

DÖNEM III- SEÇMELİ DERS KURULU II

KLİNİK DENEMELER

Gerekli Örneklem Genişliğinin
Saptanması

Yrd. Doç. Dr. Anıl DOLGUN

Sunum Planı:

- Örneklem büyüklüğünün belirlenmesinin önemi
- Temel Kavramlar
- Klinik denemelerde örneklem büyüklüğü için yaklaşımlar
 - $\%(1-\alpha)$ Güven düzeyinde kestirim amacılıyla yapılan denemeler
 - Paralel deneme düzenleri
 - Eşitlik Denemeleri
 - Aşağı olmayış/ üstünlük denemeleri
 - Eşdeğerlik Denemeleri
 - Çapraz deneme düzenleri
 - Eşitlik Denemeleri
 - Aşağı olmayış / üstünlük denemeleri
 - Eşdeğerlik Denemeleri

Örneklem büyüklüğünün belirlenmesinin önemi

- Klinik araştırmalarda örneklem büyüklüğünün belirlenmesi klinik protokolün önemli bir parçasıdır.



İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU

8.27. İstatistik:

- 8.27.1. Planlanan ara analizlerin zamanlaması dâhil, uygulanacak istatistiksel yöntemlerin açıklanması,
- 8.27.2. Araştırmaya dâhil edilmesi planlanan gönüllü sayısı,
- 8.27.3. Çok merkezli araştırmalarda, her araştırma yeri için dâhil edilmesi öngörülen gönüllü sayısı,
- 8.27.4. Araştırmanın gücü ile ilgili değerlendirmeler ve klinik gerekçe dâhil seçilen örneklem büyüklüğünün seçilme nedeni,
- 8.27.5. Kullanılacak anlamlılık düzeyi,

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS

E9

Current *Step 4* version

dated 5 February 1998

3.5 Sample Size

The number of subjects in a clinical trial should always be large enough to provide a reliable answer to the questions addressed. This number is usually determined by the primary objective of the trial. ... The method by which the sample size is calculated should be given in the protocol together with any quantities used in the calculations (such as variances, mean values, response rates, event rates, differences to be detected).

Örneklem büyüklüğünün belirlenmesinin önemi

- Örneklem büyüklüğü **gerekenden büyük** olan bir çalışmada araştırma sonlanmadan araştırma amacına ulaşmış ve bazı deney birimleri gereksiz yere araştırmaya dahil edilmiş olacaktır (Etik/ Ekonomik sorunlara yol açar).
- Örneklem büyüklüğü **gerekenden düşük** olduğunda denemenin amacına ulaşma şansı çok düşük olacaktır (Etik/ Ekonomik sorunlara yol açar).
- **Bu nedenle bir klinik denemedeki örneklem büyüklüğü ele alınan sorulara güvenilir yanıt sağlamaya yeterli büyüklükte olmalıdır.**

Temel Kavramlar

- **Bir klinik denemede örneklem büyüklüğünü belirleyen bir dizi faktör bulunmaktadır.**
 - Klinik denemenin amacı (trial objective)
 - Klinik denemenin primer sonlanım noktası (primary endpoint)
 - Veri tipi sayısal, oran, ordinal, olgu görülene kadar geçen zaman
 - Klinik olarak anlamlı fark (etki genişliği – effect size)
 - Doğru bir şekilde belirlenmesi önemlidir (Daha önce yapılan çalışmalardan elde edilebilir)

In clinical trials, the choice of δ may depend upon absolute change, percent change, or effect size of the primary study endpoint. In practice, a standard effect size (i.e., effect size adjusted for standard deviation) between 0.25 and 0.5 is usually chosen as δ if no prior knowledge regarding clinical performance of the test drug is available. This recommendation is made based on the fact that the standard effect size of clinical importance observed from most clinical trials is within the range of 0.25 and 0.5.

Temel Kavramlar

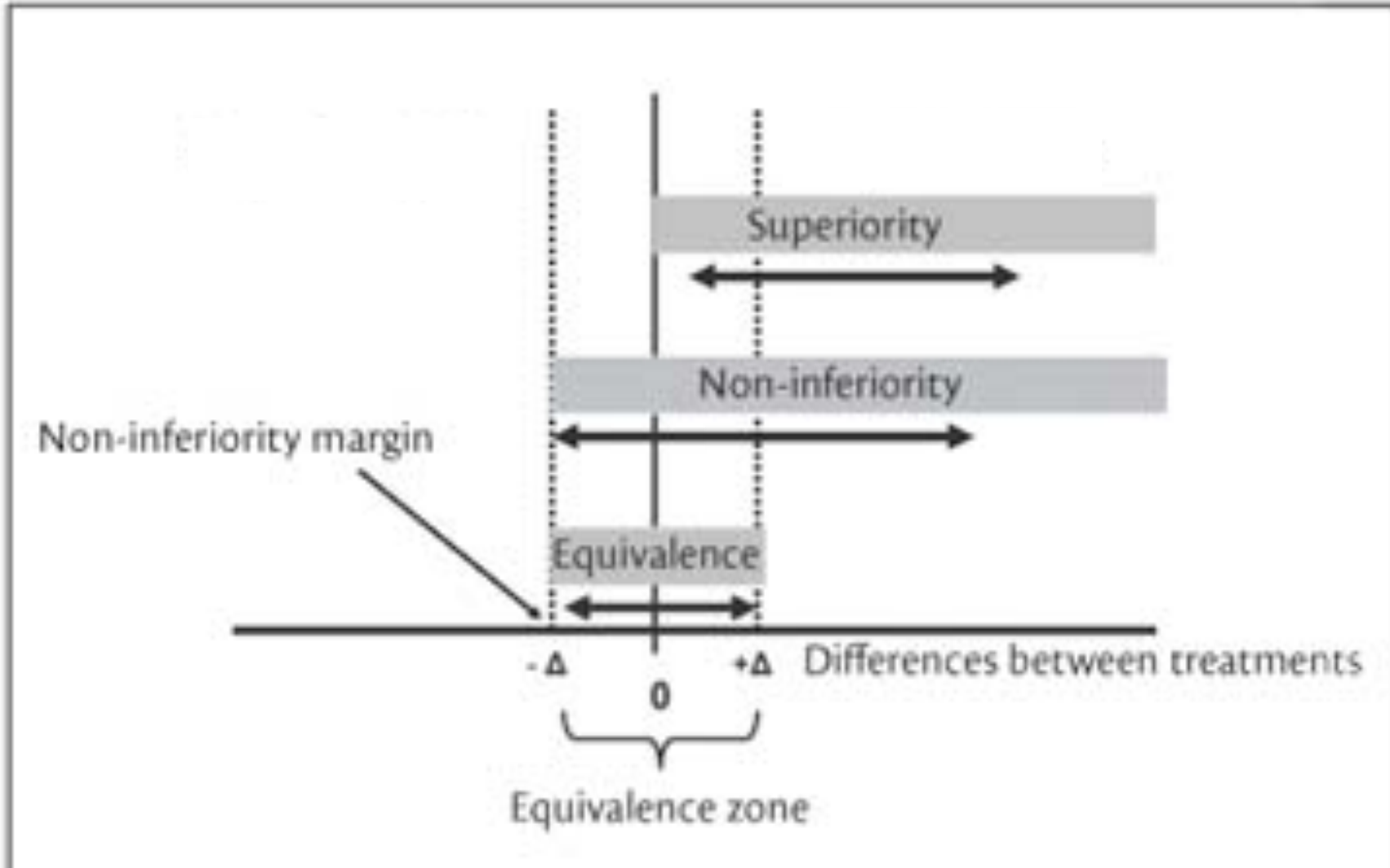
– Popülasyondaki varyasyona ($\sigma^2 \uparrow n \uparrow$)

- Doğru bir şekilde öngörülmesi önemlidir. Daha önceki yapılan çalışmalardan dikkatli bir şekilde tahmin edilir:
1. Design: Is the study design ostensibly similar to the one you are designing? On the basic level are the data from a randomised controlled trial? Observational or other data may have greater variability. If you are undertaking a multicentre trial is the variance also estimated from a similarly designed trial? Were the endpoints similar to those you plan to use? Not just the actual endpoints, but were the times relative to treatment of both the outcome of interest and the baseline similar to your own?
 2. Population: Is the study population similar to your own? The most obvious consideration is to ask whether the demographics were the same, but if the trial conducted was a multicentre one, was it conducted in similar countries? Different countries may have different types of care (e.g. different concomitant medication) and so may have different trial populations. Was the same type of patient enrolled the study conducted during the same seasons (relevant for conditions such as asthma)?

Temel Kavramlar

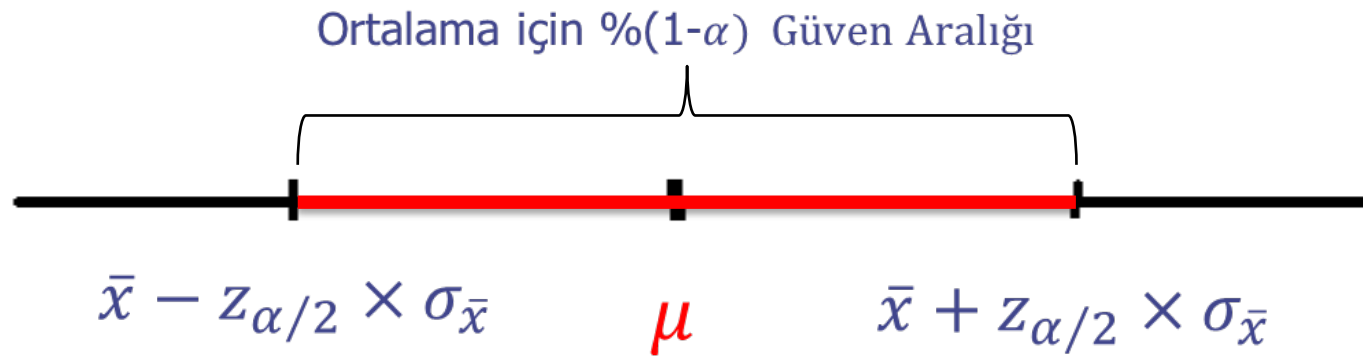
- Öngörülen Tip I hata miktarına ($\alpha \uparrow, n \downarrow$)
- Öngörülen Tip II hata miktarına (Dolayısıyla testin gücüne) ($\beta \uparrow$
 $n \downarrow$)
- Diğer faktörlere
 - Geri çekilen veya çıkartılan (drop outs) gönüllü sayısına,
 - Ortak değişken düzeltilmesi gerekip gerekmediğine,
 - Çalışmanın çok merkezli yürütülüp yürütülmediğine vb.

Klinik denemenin amacı



Klinik denemenin amacı

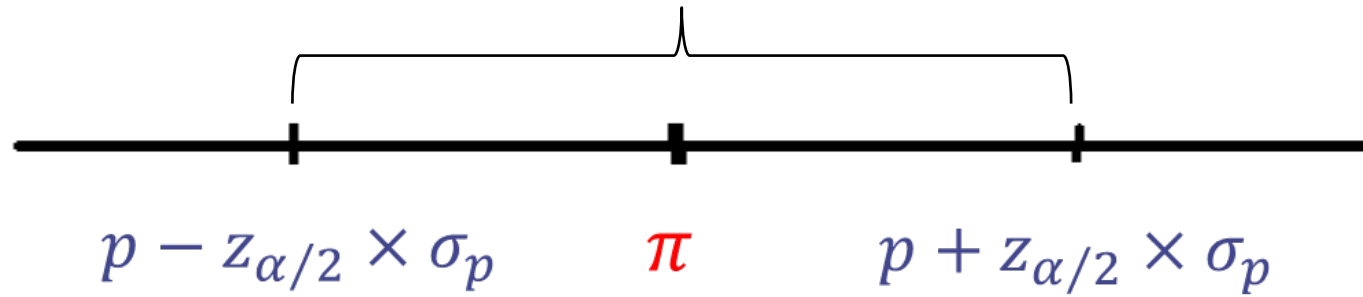
1- Belirli bir güven düzeyinde primer sonlanım noktası için kestirim yapmak (**trials to a given precision**) amacıyla yapılan bir klinik denemede ; bilinmeyen kitle parametresi için $\%(1-\alpha)$ güven düzeyinde oluşturulan güven aralığı yardımıyla örneklem büyüklüğü hesaplamaları yapılır.



$z_{\alpha/2} \times \sigma_{\bar{x}}$:Güven aralığının yarı uzunluğu, ω

$$n = \frac{(z_{\alpha/2})^2 \times \sigma^2}{\omega^2}$$

Oran için $\%(1-\alpha)$ Güven Aralığı



$z_{\alpha/2} \times \sigma_p$:Güven aralığının yarı uzunluğu, ω

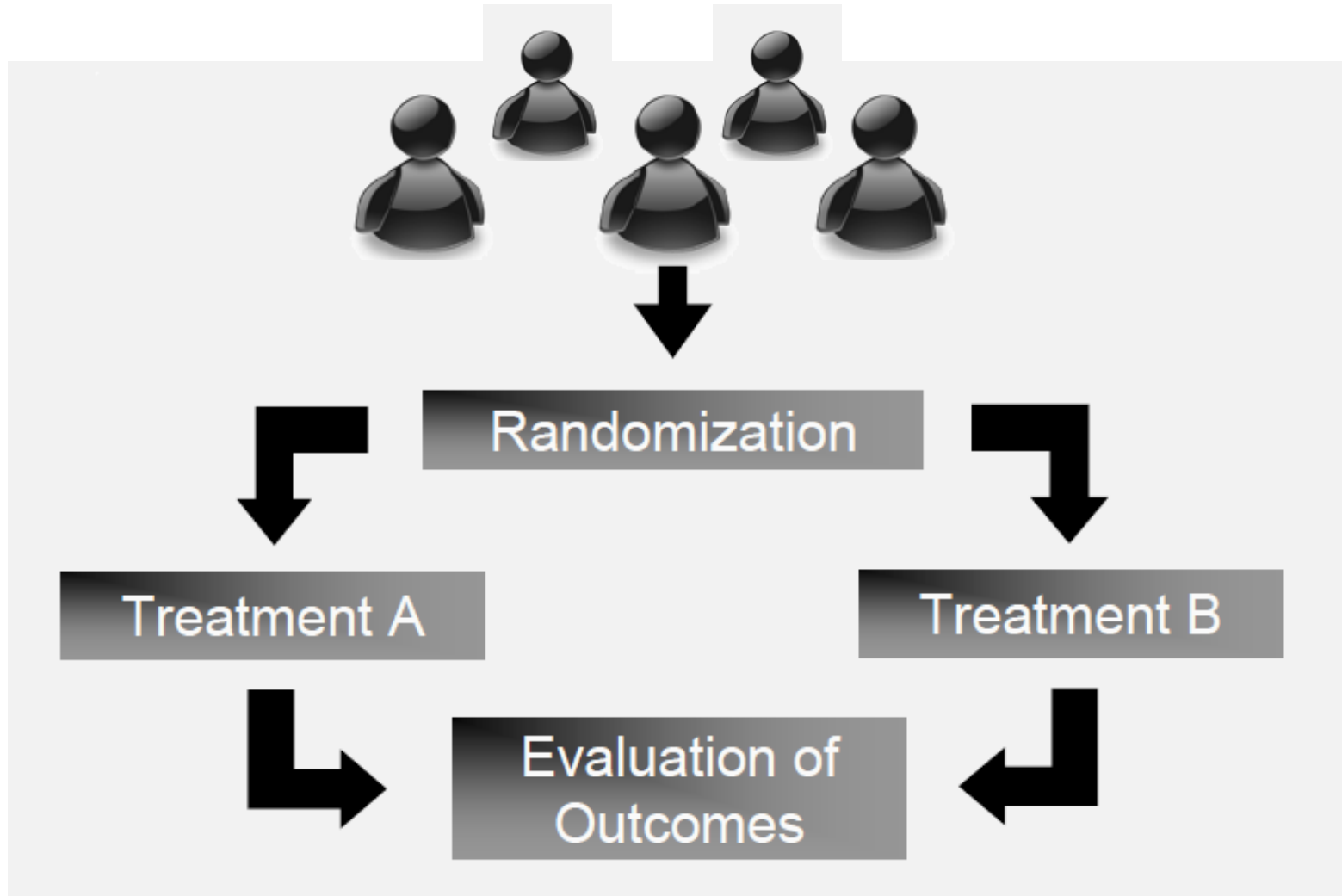
$$n = \frac{(z_{\alpha/2})^2 \times \pi \times (1 - \pi)}{\omega^2}$$

Örnek 1.

- Propranolol'un anjina (anjina pectoris: koroner kaslarda şiddetli göğüs ağrısı ile karakterize kasılmalar) hastalarına standart dozda verildiğinde 48 saat içerisinde kalp atım hızını düşürdüğü bilinmektedir.
- Daha yüksek dozun denendiği bir çalışma yürütülmüştür. Yeni dozun kalp atım hızında yarattığı değişimin %95 güven düzeyinde ve güven aralığı yarı uzunluğunun dakikada 5 atımdan uzun olmaması şartı ile kestirmek için gerekli minimum örneklem genişliği nedir (Daha önce yapılan bir çalışmada $\sigma=10$ olarak bilinsin)?

$$n = \frac{1.96^2 \times 10^2}{5^2} = 15.36 \cong 16$$

PARALEL TASARIMLI DENEMELER



Klinik denemenin amacı

2.a. Bir tedavinin diğerine eşitliği (**Equality trials**) test edilirken aşağıdaki hipotezler kurulur:

μ_S : Standart tedavi/ilaç veya kontrol grubu için ortalama yanıt

μ_T : Yeni geliştirilen tedavi veya test ilacını alan grup için ortalama yanıt

Ortalama için $\left\{ \begin{array}{l} H_0: \mu_T = \mu_S \\ H_1: \mu_T \neq \mu_S \end{array} \right.$

$$n_1 = kn_2$$

$$n_2 = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \sigma^2 (1 + 1/k)}{(\mu_T - \mu_S)^2}$$

$$n_1 = n_2$$



$$n_i = \frac{2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \sigma^2}{(\mu_T - \mu_S)^2}$$

Oran için $\left\{ \begin{array}{l} H_0: \pi_T = \pi_S \\ H_1: \pi_T \neq \pi_S \end{array} \right.$

$$n_1 = kn_2$$

$$n_2 = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{(\pi_T - \pi_S)^2} \left[\frac{\pi_T(1 - \pi_T)}{k} + \pi_S(1 - \pi_S) \right]$$

$$n_1 = n_2$$



$$n_i = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 [\pi_T(1 - \pi_T) + \pi_S(1 - \pi_S)]}{(\pi_T - \pi_S)^2}$$

Örnek 2.

- Yüksek tansiyonun tedavisi için geliştirilmiş yeni bir tedavi yöntemi, standart tedavi ile karşılaştırılmaktadır. Söz konusu hastalığın tedavisi için geliştirilen yeni yöntem ile standart yöntem arasında kan basıncındaki meydana gelecek 8 mmHg'lik fark klinik olarak anlamlı kabul edilmektedir. Beklenen standart sapma 40 mmHg olarak ele alındığında yeni tedavi ile standart tedavinin birbirlerine eşit olduğunu göstermek için %90 güç ve %5 yanılma düzeyinde gereken örneklem büyüklüğü nedir?

$$\sigma = 40$$

$$\alpha = 0.05$$

$$1 - \beta = 0.90$$

$$n_1 = n_2 = \frac{2(1.96 + 1.28)^2 40^2}{8^2} \cong 526$$

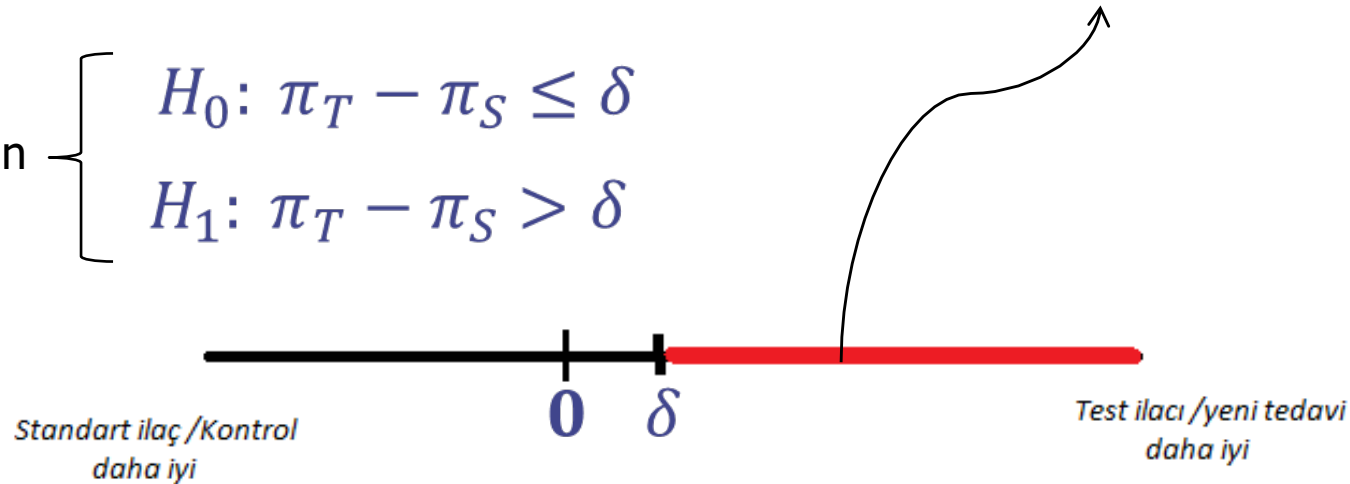
Klinik denemenin amacı

2.b. Bir tedavinin diğerinden daha üstün olduğu (**Clinical superiority trials**) test edilirken aşağıdaki hipotezler kurulur:

Ortalama için $\left\{ \begin{array}{l} H_0: \mu_T - \mu_S \leq \delta \\ H_1: \mu_T - \mu_S > \delta \end{array} \right.$

Oran için $\left\{ \begin{array}{l} H_0: \pi_T - \pi_S \leq \delta \\ H_1: \pi_T - \pi_S > \delta \end{array} \right.$

δ : Minimum klinik anlamlı fark



$\delta=0$ olduğunda ise istatistiksel olarak üstünlük (**Statistical test of superiority**) test edilmiş olur.

Ortalama için:

$$n_1 = kn_2 \qquad n_2 = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 \sigma^2 (1 + 1/k)}{[(\mu_T - \mu_S) - \delta]^2}$$

$$n_1 = n_2 \quad \longrightarrow \quad n_i = \frac{2(z_\alpha + z_\beta)^2 \sigma^2}{[(\mu_T - \mu_S) - \delta]^2}$$

Oran için:

$$n_1 = kn_2 \qquad n_2 = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2}{[(\pi_T - \pi_S) - \delta]^2} \left[\frac{\pi_T(1 - \pi_T)}{k} + \pi_S(1 - \pi_S) \right]$$

$$n_1 = n_2 \quad \longrightarrow \quad n_i = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 [\pi_T(1 - \pi_T) + \pi_S(1 - \pi_S)]}{[(\pi_T - \pi_S) - \delta]^2}$$

Örnek 3.

- Varsayalım ki, Örnek 2'de yeni tedavi yönteminin, standart tedaviden daha üstün olduğu test edilsin. Söz konusu hastalığın tedavisi için geliştirilen yeni yöntem ile standart yöntem arasında kan basıncındaki meydana gelecek 10 mmHg'lik fark klinik olarak üstün kabul edilmektedir. Beklenen standart sapma 40 mmHg olarak ele alındığında, yeni tedavinin standart tedaviye göre daha üstün olduğunu göstermek için %90 güç ve %5 yanılma düzeyinde gereken örneklem büyüklüğü nedir?

$$\sigma = 40$$

$$\alpha = 0.05$$

$$1 - \beta = 0.90$$

$$n_1 = n_2 = \frac{2(1.64 + 1.28)^2 40^2}{(0 - 10)^2} \cong 273$$

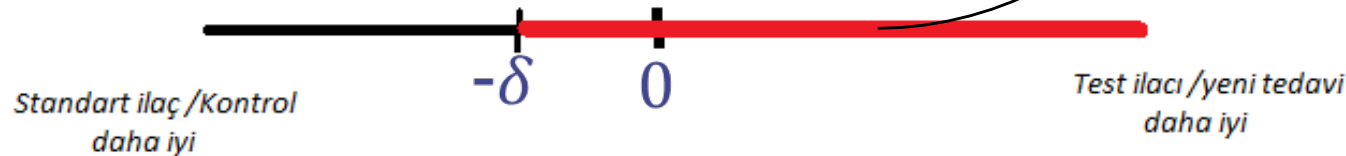
Klinik denemenin amacı

2.c. Bir tedavinin diğerinden daha düşük etkili olmadığı (**Non-inferiority trials**) test edilirken aşağıdaki hipotezler kurulur:

Ortalama için $\left\{ \begin{array}{l} H_0: \mu_T - \mu_S \leq -\delta \\ H_1: \mu_T - \mu_S > -\delta \end{array} \right.$

Oran için $\left\{ \begin{array}{l} H_0: \pi_T - \pi_S \leq -\delta \\ H_1: \pi_T - \pi_S > -\delta \end{array} \right.$

$-\delta$: Daha kötü/aşağı olmama limiti



Ortalama için:

$$n_1 = kn_2 \qquad n_2 = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 \sigma^2 (1 + 1/k)}{[(\mu_T - \mu_S) - \delta]^2}$$

$$n_1 = n_2 \quad \longrightarrow \quad n_i = \frac{2(z_\alpha + z_\beta)^2 \sigma^2}{[(\mu_T - \mu_S) - \delta]^2}$$

Oran için:

$$n_1 = kn_2 \qquad n_2 = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2}{[(\pi_T - \pi_S) - \delta]^2} \left[\frac{\pi_T(1 - \pi_T)}{k} + \pi_S(1 - \pi_S) \right]$$

$$n_1 = n_2 \quad \longrightarrow \quad n_i = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 [\pi_T(1 - \pi_T) + \pi_S(1 - \pi_S)]}{[(\pi_T - \pi_S) - \delta]^2}$$

Örnek 4.

- Varsayalım ki, Örnek 2'de yeni tedavi yönteminin, standart tedaviden daha kötü olmadığı test edilsin. Söz konusu hastalığın tedavisi için geliştirilen yeni yöntem kan basıncını, standart tedaviye göre 8 mmHg daha az düşürse bile daha kötü değil denilecektir. Beklenen standart sapma 40 mmHg olarak ele alındığında, yeni tedavinin standart tedaviye göre daha kötü olmadığını göstermek için %90 güç ve %5 yanılma düzeyinde gereken örneklem büyüklüğü nedir?

$$\sigma = 40$$

$$\alpha = 0.05$$

$$1 - \beta = 0.90$$

$$n_1 = n_2 = \frac{2(1.64 + 1.28)^2 40^2}{(0 - (-8))^2} \cong 427$$

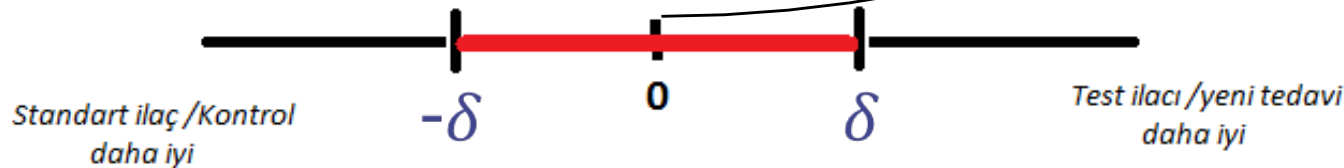
Klinik denemenin amacı

2.d. Tedavilerin birbiri ile eşdeğer olduğu (**Equivalence trials**) test edilirken aşağıdaki hipotezler kurulur:

Ortalama için $\left\{ \begin{array}{l} H_0: |\mu_T - \mu_S| \geq \delta \\ H_1: |\mu_T - \mu_S| < \delta \end{array} \right.$

Oran için $\left\{ \begin{array}{l} H_0: |\pi_T - \pi_S| \geq \delta \\ H_1: |\pi_T - \pi_S| < \delta \end{array} \right.$

$(-\delta, \delta)$: Eşdeğerlik limitleri



Ortalama için:

$$n_1 = kn_2 \qquad n_2 = \frac{(z_\alpha + z_{\beta/2})^2 \sigma^2 (1 + 1/k)}{[|\mu_T - \mu_S| - \delta]^2}$$

$$n_1 = n_2 \quad \longrightarrow \quad n_i = \frac{2(z_\alpha + z_{\beta/2})^2 \sigma^2}{[|\mu_T - \mu_S| - \delta]^2}$$

Oran için:

$$n_1 = kn_2 \qquad n_2 = \frac{(z_\alpha + z_{\beta/2})^2}{[|\pi_T - \pi_S| - \delta]^2} \left[\frac{\pi_T(1 - \pi_T)}{k} + \pi_S(1 - \pi_S) \right]$$

$$n_1 = n_2 \quad \longrightarrow \quad n_i = \frac{(z_\alpha + z_{\beta/2})^2 [\pi_T(1 - \pi_T) + \pi_S(1 - \pi_S)]}{[|\pi_T - \pi_S| - \delta]^2}$$

Örnek 5.

- Bir ilaç şirketi, deride meydana gelen enfeksiyonları tedavi etmede kullanılan yeni bir ilacın etkinliği üzerine bir çalışma gerçekleştirsin. Deri enfeksiyonlarını tedavi etmede kullanılan standart ilacın %75, yeni geliştirilen ilacın ise %80 oranında tedavi başarısının olduğu öngörülmektedir. Yeni geliştirilen ilacın, standart ilaç ile eşdeğer olduğu gösterilmek istensin. Eşdeğerlik limitleri $\pm\%20$ olarak kabul edildiğinde, %80 güç ve %5 önem düzeyinde her iki ilaç grubuna kaç kişi alınmalıdır?

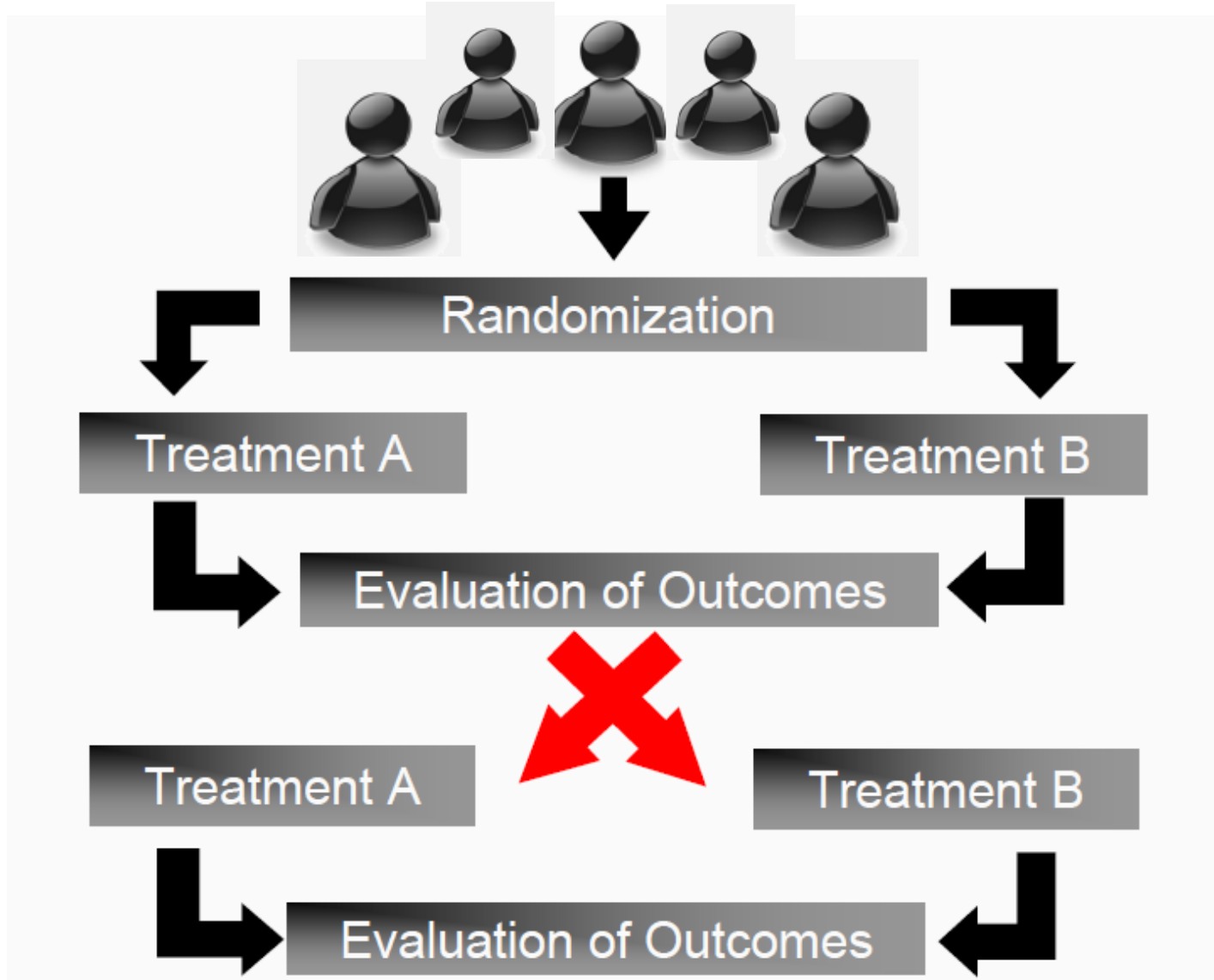
$$\alpha = 0.05$$

$$1 - \beta = 0.80$$

$$\pi_S = 0.75, \pi_T = 0.80$$

$$n_i = \frac{(1.64 + 1.28)^2 [0.75(0.25) + 0.80(0.20)]}{[|0.05| - 0.20]^2} \cong 133$$

ÇAPRAZ TASARIMLI DENEMELER



Klinik denemenin amacı

3.a. Bir tedavinin diğerine eşitliği (**Two sample crossover Equality trials**) test edilirken aşağıdaki hipotezler kurulur:

μ_S : Standart tedavi/ilaç veya kontrol grubu için ortalama yanıt

μ_T : Yeni geliştirilen tedavi veya test ilacını alan grup için ortalama yanıt

$$\text{Ortalama için } \begin{cases} H_0: \mu_T = \mu_S \\ H_1: \mu_T \neq \mu_S \end{cases} \quad n = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \sigma_d^2}{2(\mu_T - \mu_S)^2}$$

Eşitlikteki σ_d^2 bağımlı t testi yaklaşımı ile elde edilmiş farklara ilişkin varyanstır:

$$\hat{\sigma}_d^2 = \frac{1}{2(n-1)} \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^n (d_{ij} - \bar{d}_{i.})^2$$

Bazı kaynaklarda ANOVA yaklaşımı ile elde edilen within-subject varyans da kullanılabilir. Bu durumda örneklem genişliği:

$$n = \frac{2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \sigma_w^2}{(\mu_T - \mu_S)^2}$$

Not: Burada $\sigma_d^2 = 2\sigma_w^2$ 'dir.

Oran için $\left\{ \begin{array}{l} H_0: \pi_T = \pi_S \\ H_1: \pi_T \neq \pi_S \end{array} \right.$

$$n = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \sigma_d^2}{2(\pi_T - \pi_S)^2}$$

Farklara ilişkin varyans:

$$\hat{\sigma}_d^2 = \frac{1}{2(n-1)} \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^n (d_{ij} - \bar{d}_i.)$$

Örnek 6.

- Standart tedavi ile yeni tedavinin iki periyotlu çapraz düzen ile test edileceği bir klinik denemede amaç %80 güç ve %5 önemlilik düzeyinde iki tedavi arasındaki farkın anlamlı olup olmadığını ortaya koymak olsun. Daha önce yapılan benzer çalışmalardan iki tedavi arasındaki farkın 0.10 olacağı, farklara ilişkin varyansın da 0.20 olacağı öngörölsün. Bu durumda çalışmaya kaç gönüllü alınmalıdır?

$$\sigma_d = 0.20$$

$$\mu_T - \mu_S = 0.10$$

$$\alpha = 0.05$$

$$1 - \beta = 0.80$$

$$n = \frac{(1.96 + 0.84)^2 0.20^2}{2(0.10)^2} = 16$$

16 × 2 = 32 kişi alınmalıdır.

Klinik denemenin amacı

3.b. Bir tedavinin diğerinden daha üstün olduğu (**two sample crossover superiority trials**) test edilirken aşağıdaki hipotezler kurulur:

$$\text{Ortalama için } \begin{cases} H_0: \mu_T - \mu_S \leq \delta \\ H_1: \mu_T - \mu_S > \delta \end{cases}$$

$$n = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 \sigma^2_d}{2[(\mu_T - \mu_S) - \delta]^2}$$

$$\text{Oran için } \begin{cases} H_0: \pi_T - \pi_S \leq \delta \\ H_1: \pi_T - \pi_S > \delta \end{cases}$$

$$n = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 \sigma^2_d}{2[(\pi_T - \pi_S) - \delta]^2}$$

Klinik denemenin amacı

3.c. Bir tedavinin diğerinden daha düşük etkili olmadığı (**two sample crossover non-inferiority trials**) test edilirken aşağıdaki hipotezler kurulur:

$$\text{Ortalama için } \left\{ \begin{array}{l} H_0: \mu_T - \mu_S \leq -\delta \\ H_1: \mu_T - \mu_S > -\delta \end{array} \right.$$

$$n_i = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 \sigma^2_d}{2[(\mu_T - \mu_S) - \delta]^2}$$

$$\text{Oran için } \left\{ \begin{array}{l} H_0: \pi_T - \pi_S \leq -\delta \\ H_1: \pi_T - \pi_S > -\delta \end{array} \right.$$

$$n_i = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 \sigma^2_d}{2[(\pi_T - \pi_S) - \delta]^2}$$

Klinik denemenin amacı

3.d. Tedavilerin birbiri ile eşdeğer olduğu (**two sample crossover equivalence trials**) test edilirken aşağıdaki hipotezler kurulur:

$$\text{Ortalama için } \left\{ \begin{array}{l} H_0: |\mu_T - \mu_S| \geq \delta \\ H_1: |\mu_T - \mu_S| < \delta \end{array} \right.$$

$$n_i = \frac{(z_\alpha + z_{\beta/2})^2 \sigma_d^2}{2[|\mu_T - \mu_S| - \delta]^2}$$

$$\text{Oran için } \left\{ \begin{array}{l} H_0: |\pi_T - \pi_S| \geq \delta \\ H_1: |\pi_T - \pi_S| < \delta \end{array} \right.$$

$$n_i = \frac{(z_\alpha + z_{\beta/2})^2 \sigma_d^2}{2[|\pi_T - \pi_S| - \delta]^2}$$

Örnek 7.

- Tip I diyabet hastalarında kullanılan iki farklı insulin formülasyonunun (A ve B) etkinliğinin iki periyotta çapraz düzen ile araştırıldığı bir çalışmada, iki formülasyon arasında etkinlik açısından bir farklılık beklenmemektedir. Eşdeğerlik limitleri \pm %20 olarak belirlendiğinde, %80 güç ve %5 önem düzeyinde iki formülasyonun etkinlik açısından eşdeğer olduğunu test edebilmek için kaç hasta gereklidir ($\sigma^2_d = \%50$ olarak kabul edilsin) ?

$$\sigma^2_d = 0.50$$

$$\pi_T - \pi_S = 0$$

$$\delta = \pm 0.20$$

$$\alpha = 0.05$$

$$1 - \beta = 0.80$$

$$n = \frac{(1.64 + 1.28)^2 0.5^2}{2[|0| - 0.2]^2} = 27$$

27 x 2 = 54 kişi alınmalıdır.