

ITT/PPA ve Interim Analizler

Number Needed to Treat

Sinan İyisoy

Intention to Treat

- Bir klinik deneme gruplara rastgele atanan denekler o grubun tedavisini kabul etmeyebilir, başka gruba geçebilir ya da çalışmadan çıkabilir. Bu durumda rastgeleliğin sağladığı faydaları devam ettirmek için ITT kullanılır.

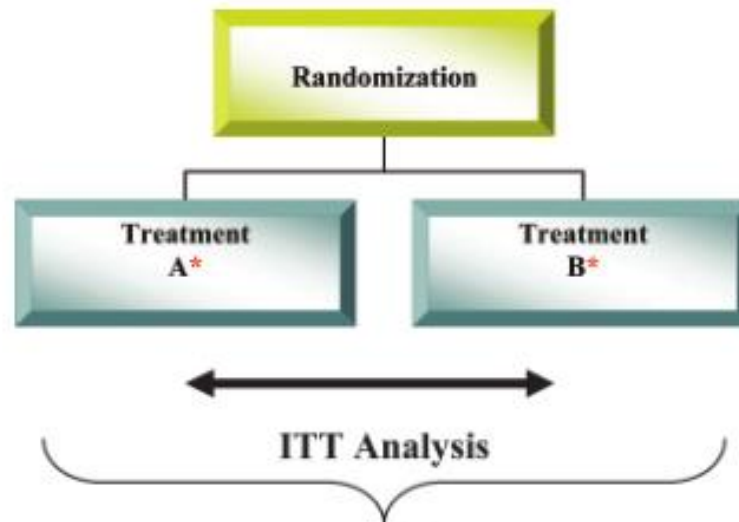


Figure 1 Intention to Treat analysis. Modified from Walter *et al.*⁴⁸ *Indicates groups being compared

Intention to Treat

- ITT de denekler başlangıçta hangi gruba atandırsa, sonda hangi grupta bitirmeleri, hangi tedaviyi aldıkları, sonuç değişkenine ait veri elde edilip edilmediği, tedaviyi bırakıp bırakmadıklarına bakmadan onları ilk grupları içerisinde değerlendirir.
- Sonuç değişkenine ait verinin olmadığı deneklerin de katılması durumu tartışmalıdır.

Intention to Treat

- Bazı yazarlar data imputasyon teknikleri kullanılmasını uygun görmemektedirler.
- Orijinal ve ideal ITT kavramı tüm deneklerden tüm verinin protokolden sapmalar (tedaviye bağlı kalmama, advers etkiler, grup değiştirme) olsa bile elde edilmiş olmasını kabul eder.
- Pratikte bunu yapmak zordur. Bu yüzden bazı istatistiksel yöntemler geliştirilmiştir.

Intention to Treat

- Buradaki yanlış anlaşılmalardan biri ise ITT nin sadece veri eksikliği durumunda kullanılacağını sanmaktır. ITT her durumda uygulanabilir.
- ITT avantajlarından dolayı altın standart olarak kabul edilmiştir. ITT ye uymamanın yol açtığı en büyük sorun randomizasyonun getirdiği faydaların kaybolmasıdır. Ayrılan veya başka tedaviye geçen deneklerin analizden çıkarmak yanlışlığa yol açar.

Intention to Treat

- Bu durumda araştıracının deneklerin ayrılış sebeplerini rapor etmesi, tedavi protokolünü uygulaması veya denemeyi tamamlaması önemlidir.

ITT gereksinimleri

- Rastgele tedaviye tam uyum
- Eksiksiz veri
- Tüm katılımcıların takibi

Intention to Treat

ITT avantajları

- Grupların karşılaştırılabilir olmasını sağlar (grupları bilinen bilinmeyen faktörler açısından dengeler)
- Gruplardaki prognostik faktörleri dengeler
- İstatistiksel çıkarımların temelini korur
- Tedavinin laboratuardaki etkisini değil gerçek hayattaki etkisini ortaya çıkarır (effectiveness vs efficacy)

Intention to Treat

ITT Sınırları

- Tip 1 hatayı azaltır, Tip 2 hatayı yükseltir
- Grup değişimlerinin ya da terk edişlerin çok olduğu durumlarda yorumlaması zor.
- Efficacy araştırmacıları için uygun değil, çünkü alınan tedavinin değil yazılan (prescribed) tedavinin etkisini araştırıyor
- Randomizasyon sonrası tedavi almayanlarla ilgili sorunlar

Intention to Treat

- Eşdeğerlik çalışmalarında tedavilerin eşitliğini destekler (favour)
- Araştırmacılar ITT uygulamasını ve sonuçlarını yetersiz düzeyde rapor edebilir (data imputasyon metodları ile ilgili sorunlar)

Effectiveness vs Efficacy

- Effectiveness is defined as the extent to which a treatment achieves its intended effect in the usual clinical setting (SI, eg. real life situations)
- Efficacy has been defined as the extent to which a treatment has the ability to achieve its intended effect under ideal circumstances (SI, eg. tightly controlled clinical trial)

Effectiveness vs Efficacy

- Effectiveness genellikle efficacy den daha azdır. Başka ilaçlar ve hastalık durumları ile etkileşim, yeterli dozun istenilen sürede alınmamış olması gibi sebeplerden dolayı.
- Hastalık için tedavi öneren kişiler tedavinin gerçek hayatta büyük bir kitleye uygulandığındaki etkisini (effectiveness) bilmek isterler. Klinik denemenin tasarımı ve analizi effectiveness ve efficacy ile ilgili

Effectiveness vs Efficacy

- araştıracının, klinisyenin ve tedavi önericinin (policy maker) sorularına göre değişir.
- Efficacy yaklaşımında hastanın tedaviyi uygun şekilde devam ettireceği kabul edilerek, tedavinin etkisi o tedaviyi yan etkileri olmadan tolere eden ve uygun şekilde uygulayan (tedavinin en az %80 ini alan ve doğru yapan) hastalar arasındaki etkisi bulunur.
- Effectiveness yaklaşımında ise araştırmacı

Effectiveness vs Efficacy

- hastanın tedaviyi uygun şekilde uyguladığını düşünmeden, başka dış faktörlerin etkisini de göz ardı edilerek, tedavinin etkisini bulmaya çalışır. Bu durumda elde edilen bilgiler daha çok genellenebilirdir ve daha az kısıtlayıcı durum altında alınmıştır.

As Treated Analysis

- Bu yaklaşımda hasta hangi tedaviyi aldıysa o tedavi grubuna dahil edilerek analiz yapılır. Araştırmacının o hastayı o gruba atayıp atamadığı dikkate alınmaz.

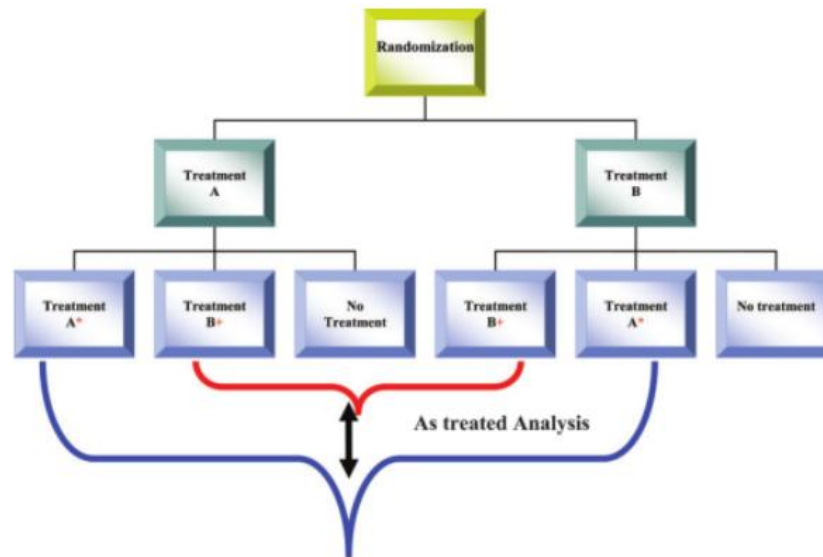


Figure 2 As treated analysis. Modified from Walter *et al.*⁴⁸ *+ : Indicates groups being compared in analysis. In this case people receiving treatment A will be compared with people receiving treatment B

As Treated Analysis

AT analizinin kullanımı

- İstatistiksel sorunlar (tip1 hatadaki artış, düşük örneklem büyüklüm büyüklüğü ve güç)
- Selection bias i arttırmamasından dolayı tartışmalıdır.
- Bu analiz tedavi etkilerini olduğundan fazla gösterir ve tip1 hatayı arttırır.
- Bazılarına göre ise bu analiz sonuçları maksimum tedavi efficacy si için bir fikir verebilir.

Per Protocol Analysis

- Compliers only analysis
- Gerçekte atandıkları tedaviyi alan ve sonuna kadar devam edenlerden oluşan alt popülasyonun analiz edilmesidir.

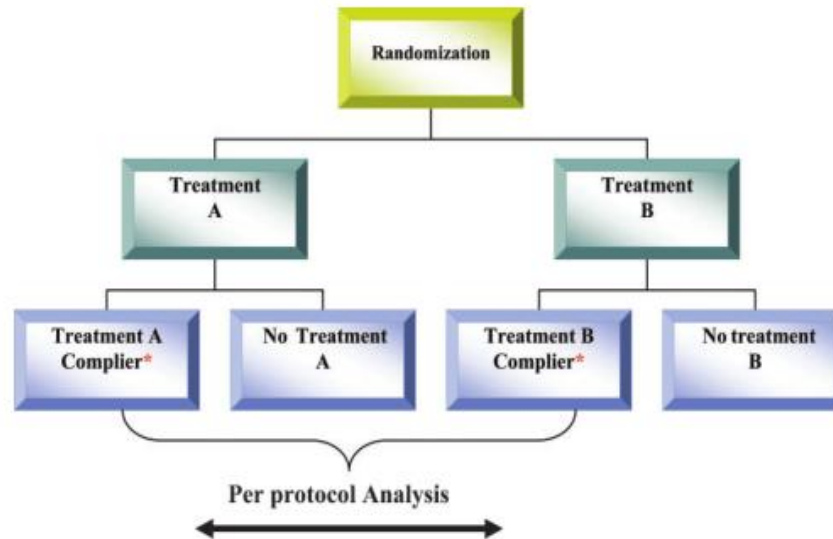


Figure 3 Per protocol analysis. Modified from Walter *et al.*⁴⁸ *: Indicates groups being compared in analysis

Per Protocol Analysis

- Bu durumda uyum (compliance) tedaviye katılım, değişik zamanlarda alınan ölçümler ve protokolden büyük çapta sapmaların olmaması anlamındadır.
- PPA selection bias ten etkilenir ve değerlendirilmesi uyum göstermeyen hastaları analize dahil etmediği için daha zordur.
- FDA bir ilacı onaylamadan önce PPA olan analizlerin ITT ile yapılmış olmasını ister.
- Yani her iki yaklaşım da gereklidir.
- Eğer yan etkilerden dolayı hastalar tedaviden ayrılmışsa ve bu yüzden PPA yapılmışsa

Per Protocol Analysis

- bir selection bias olmuştur ve yan etkilerden dolayı tedaviyi terketme eksik değerlendirilmiştir.
- Bu durumdaki yan etkiler ciddi etkilerse tedavinin genel nüfusa uygulanması tehlikeli olabilir.
- Bu durumda bile PPA tedaviye devam edenlerde maksimum tedavi efficacy si için bir fikir verebilir.

Interim Analizler

- Klinik denemelerde denek alımı veya deneme bitmeden önce ara analizler yapılır.
- Bu analizlerin planlaması protokolde belirtilmiştir.
- Aynı zamanda durma kuralları da bellidir.
- Bu şekilde tedavinin faydalı ya da zararlı olması durumu süreç içerisinde araştırmacılar tarafından değerlendirilir ve gerektiği durumda erken bitirilebilir.

Interim Analizler

- Bu sayede bir ilaç zararlı bulunmuşsa denek alımı ya da deneme erken bitirilebilir.
- İlaç faydalı bulunmuşsa denek alımı durdurulabilir.
- Ya da ilacın efficacy si çok düşük ise tüm denekler alındığında dahi belirgin bir etki görülmeyecekse deneme sonlandırılabilir.

Denemenin Sonlanması İçin Sebepler

- Tedavi çok faydalı
- Tedavi hiç faydalı değil
- Yan etkiler, toksisite yüksek
- Tedaviyi kabul çok düşük
- Yanlış ya da sahte işlemler sonucu çalışma bütünlüğü bozuk

Number Needed to Treat

- Kaç kişiyi tedavi etmeliyiz ki 1 tane başarılı sonuç elde edelim? Bu sorunun cevabı NNT dir.
- $NNT = 1/ARR$
- $ARR = \text{Kontrol olay oranı} - \text{Tedavi olay oranı}$
- $\text{Kontrol olay oranı} = \#Başarılı / \text{Toplam Kontrol}$
- $\text{Tedavi olay oranı} = \#Başarılı / \text{Toplam Tedavi}$

NNT

	Kontrol	Tedavi
Olay	15	100
Olay değil	135	150

- $\text{KontrolBO} = 15/150 = 0.10$
- $\text{TedaviBO} = 100/250 = 0.40$
- $\text{ARR} = 0.10 - 0.40 = -0.30$
- $\text{NNT} = 1/-0.30 = -3.33$

NNT

- İdeal $NNT=1$ dir. Bu durumda tedavi alan herkes iyileşir ama kontrol alan hiç kimse iyileşmez.
- NNT büyüdükçe tedavinin etkisi azalır.