



**TC.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI**

**İKİ EVRELİ FAZ II ÇALIŞMALARINDA ÖRNEKLEM GENİŞLİĞİNİN
BELİRLENMESİ; FARKLI DİZAYNLARDA KARŞILAŞTIRILMASI**

GÜVEN ÖZKAYA

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

BURSA-2006



TC.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI

İKİ EVRELİ FAZ II ÇALIŞMALARINDA ÖRNEKLEM GENİŞLİĞİNİN
BELİRLENMESİ; FARKLI DİZAYNLARDA KARŞILAŞTIRILMASI

GÜVEN ÖZKAYA

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Danışman: Yrd.Doç.Dr.Bülent EDİZ

BURSA-2006

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TÜRKÇE ÖZET.....	II
İNGİLİZCE ÖZET.....	III
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
BULGULAR	16
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	64
KAYNAKLAR.....	69
TEŞEKKÜR.....	71
ÖZGEÇMİŞ.....	72

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, iki-evreli faz II klinik denemeleri incelemek için geliştirilen dizaynları örneklem genişliği, α (I. tip hata) ve β (II. tip hata) hata oranlarına göre karşılaştırmaktır.

Etik ve ekonomik nedenlerle dizayn edilen çok evreli faz II klinik denemelerden en popüler olanı iki-evreli denemelidir. Çalışmamızda iki-evreli faz II klinik denemelerden Simon'un geliştirdiği optimal ve minimaks dizaynı, Kepner/Chang'in dizaynları ve SWOG dizaynı incelenmiştir. Faz II klinik deneme dizaynlarında $H_0: p \leq p_0$ sıfır hipotezine karşı $H_1: p \geq p_1$ alternatif hipotezi test edilmektedir.

$p_1 - p_0$ farkı, α ve β hata oranlarının incelenen örnekleri için en çok deney birimi Simon'un optimal dizaynında gerekmektedir. Faz II klinik denemenin 1.evresinin tamamlanıp ikinci evreye geçmek için ilaca verilen cevabın oranı Kepner/Chang dizaynında en yüksektir. İkinci evre sonundaki cevap oranı ise SWOG dizaynında en yüksektir.

Faz II klinik deneme dizaynlarından optimal, minimaks ve Kepner/Chang dizaynları α ve β hata oranları bakımından birbirlerinden çok büyük farklılık göstermemektedir. SWOG dizaynı ise bu iki hata oranı diğer dizaynlara kıyasla farklılıklar göstermektedir. Kepner/Chang dizaynının 1.evre sonundaki cevap oranı diğer dizaynlarınkinden daha yüksektir. SWOG dizaynı için bu oran en düşüktür. Deneme sonundaki cevap oranlarına bakıldığında en yüksek oran SWOG dizaynına aittir. Optimal dizayn için bu oran diğer dizaynlardan daha düşüktür. Bu sebeple optimal dizaynın seçilmesi uygun olabilir. Ancak optimal dizayn için örneklem genişliği diğer dizaynlardan oldukça fazladır. Minimaks dizaynı, α ve β hata oranları, 1.evre sonunda ve deneme sonundaki cevap oranları bakımından optimal dizayn ile çok farklılık göstermemektedir.

Anahtar Kelimeler: Klinik Denemeler, İki Evreli Faz II denemeler, Örneklem genişliği, I. Tip hata, II. Tip hata

SUMMARY

DETERMINING SAMPLE SIZE IN TWO-STAGE PHASE II TRIALS; COMPARING DIFFERENT DESIGNS

The aim of this study is to compare the designs developed to investigate two-stage phase II clinical trials according to sample size, α error ratio (type-I error rate), and β (type-II error rate)

The most popular one of the multi-stage phase II clinical trials, designed considering ethical and economical reasons, has two stages. In our study, Simon's optimal design, minimax design, Kepner/Chang's design and SWOG design are investigated as two-stage phase II clinical trials. $H_0: p \leq p_0$ null hypothesis is tested against $H_1: p \geq p_1$ alternative hypothesis in phase II clinical trials.

The most number of experiment unit investigated for p_0 - p_1 difference, α and β error rate is required by Simon's optimal design. The response rate required to pass phase II from phase I is the highest at Kepner/Chang design. The response rate required to decide that the drug is active at the end of the second phase is the highest at SWOG design.

Phase II clinical trials of Simon's optimal design, minimax design and Kepner/Chang designs are not too dissimilar according to α and β error rate. However, SWOG design is more different than others for both error rates. Response rate of the Kepner/Chang design at the end of the first stage is higher than other designs. This rate is the lowest for SWOG design. SWOG design has the highest response rate at the end of the trial. The response rate for the optimal design is lower than other designs. For this reason performing optimal design can be acceptable. But sample size of optimal design is fairly higher than other designs. Minimax design and optimal design are not too dissimilar according to α , β error rate and according to the response rate at the end of the first stage and at the end of the trial.

Key words: Clinical trials, Two-stage phase II trials, Sample size, Type I error rate (alpha), Type II error rate (beta)

GİRİŞ

İnsan ömrünün son yüz yılda artış göstermesinde en önemli etkenlerden biri ilaç endüstrisindeki gelişimdir.

İlaç geliştirmede ana amaç, insanların yaşamında daha iyiye doğru bir değişiklik yapabilmektir. Geliştirilen her ilaç veya aşının kullanımı ile koruyucu, tedavi edici veya hastalığın belirti ve bulgularını azaltıcı bir etkinin elde edilmesi gerekmektedir. Dünyada pek çok insan ilaç ve aşılarıdaki gelişmelerin nimetlerinden yararlanabilmektedir. Geçmiş yıllarda günümüzde tedavi edilebilen hastalıklardan ölen insan sayısı hiç de azımsanacak gibi değildi. Bugün çok basit tedavi yöntemleriyle iyileştirilen hastalıklar, geçmişte tüm insanlığın korkulu rüyasıydı. Ancak günümüzde zahmetli bir süreç sonrasında tıp biliminin ilerlemesiyle yeni ilaçlar ve tedaviler geliştirilmektedir. Geliştirme aşamasında izlenen yollardan biri klinik denemelerde insanların kullanılmasıdır. Bu denemelerde genellikle gönüllülerden yararlanılmaktadır. Bu hastalığa karşı kullanılacak tedavinin ya da ilacın saptanabilmesi için etkili bir yoldur. Yeni bir ilacın geliştirilmesi, insanları pek çok gereksiz girişimden koruduğu gibi toplam sağlık maliyetini de düşürmektedir. Bu nedenle hekimlerin yeni ilaç geliştirmelerini teşvik eden bir tutum izlemesi önerilmektedir. Bilim adamlarının ilaç endüstrisini hastalık epidemiyolojisine göre yönlendirerek araştırma-geliştirme çalışmalarını destek vermeleri beklenmektedir.

Günümüzde ilaç geliştirme çalışmaları belirli ülkelerde diğer ülkelere göre daha yoğunlaşmıştır. Bazı ülkeler araştırma-geliştirmeye ayırdıkları kaynakları artırmalarına rağmen yine de son yıllarda bulunan ilaç sayısında neredeyse artış olmamıştır. Ülkemizde ise bu araştırmaların çok büyük maliyet ve altyapı çalışmaları gerektirmesinden dolayı oldukça az sayıda gerçekleştirilmektedir.

Yeni ilaç geliştirme maliyetli ve uzun bir süreçtir ve tıbbi bir gereksinim olarak hastalığa karşı etkili bir ilaç geliştirme uzun bir zaman gerektirir. Ciddi protokoller geliştirmek, iyi bir araştırma ekibi kurmak ve önemli bir bütçeye sahip olmak gerekmektedir. İlaç geliştirmede ilk olarak molekül çalışmaların yapılmaktadır. Yeni molekül geliştirme, gerekli analiz ve sentezlerin yapılması gibi aşamalardan sonra, klinik öncesi fazda canlı bir organizmada potansiyel yeni ilacın öldürücü dozu, gebeliğe etkileri gibi toksikoloji testleri gerçekleştirilmektedir. Bu aşamada etkinliği kanıtlanan ilacın klinik denemelerine geçilmektedir. Dört fazda gerçekleştirilen klinik denemelerde insanlar kullanılmaktadır. Faz I 'de çok az sayıda hasta veya normal gönüllü insanda ilacı tek ya da

birkaç doz vererek hayvan çalışmalarının doğruluğu saptanmaya çalışılmaktadır. Yalnızca birkaç gün süren faz I' de gönüllü olan insanlara risk aldıkları için bu çalışmaya katılmaları karşılığında genellikle bir ücret ödenmektedir. Faz II' de yine az sayıda ancak bu defa, hasta insanlarda ilaç denenmektedir. Faz III' e geçildiğinde ise, artık çok sayıda hastada normal günlük hayata en yakın ortamda karşılaştırma ilacı ya da plasebo ile kontrollü denemeler yapılmaktadır. İlacın etkinliği kanıtlandıktan sonra, satış için ruhsat alındığında klinik denemeler sürdürüldüğü takdirde bu klinik deneme faz IV olarak adlandırılmaktadır. Faz IV' de amaç, daha çok sayıda hastadan özellikle ilacın güvenilirliği ile ilgili bilgiler sağlamaktır. Birçok prospektüs değişikliği ve ilacın piyasadan toplatılması durumu bu aşamada gerçekleşmektedir. Bütün bu aşamalar, gerçekten yeterli güvenlik önlemi içermektedir. Öncelikle araştırmayı yapacak kurum, neden bu araştırmayı yapmak istediğini, insanlara ne gibi yararları olacağını ayrıntılı bir biçimde anlattığı bir protokol geliştirip bu işlerden sorumlu bir etik kurula sunmak zorundadır. Etik kurullar genellikle üniversite ya da eğitim hastanelerinde ve ilgili bakanlık bünyesinde etkinlik göstermektedirler. Kurullarda konularında uzman bilim adamlarının yanında işin insan hakları boyutunu da temsil eden bilim dışından kişiler de bulunmaktadır. Araştırmaya katılan tüm gönüllülere nasıl bir çalışmada yer alacakları, bunun kendilerine yararları, varsa sakıncaları gibi konular ayrıntılı olarak anlatılmaktadır ve bu kişilerin imzalı onamları alınmaktadır. Her katılımcının kaydı çok ciddi bir biçimde ve ayrıntılı olarak tutulmaktadır. Hasta adları, araştırmayı yapan doktor dışında kimse tarafından bilinmez. Çok sıkı denetimlere tabi olan bu klinik denemelere kurumlar büyük yatırımlar yaptıkları için oldukça titiz davranmaktadırlar; her şeyin sürece uygun olması, hiçbir adımın atılmaması çok önemlidir.

Klinik denemelerin en temel noktası geliştirilen ilacın denenmesi için gerekli olan denektir (gönüllü insan veya hasta). Dört faz denemelerinin belki de en kritik noktası faz II denemeleridir. Çünkü geliştirilen ilacın hastalar üzerinde etkisi olup olmadığına karar verilecek ve böylece bir sonra ki faza (faz III) geçilecektir. Faz II denemelerinde amaç, ilacın etkinliğinin hastalarda belirlenmesi, yan etki profilinin araştırılması ve doz-cevap verilerinin toplanmasıdır. Faz II denemelerinde ise geliştirilen ilacın kaç hasta üzerinde uygulanması gerektiği son yıllarda sıkça incelenmiştir. Faz II denemelerinin hasta örneklem genişliğini belirlemek için bir çok dizayn geliştirilmiştir. Bu dizaynlardan hangisinin iyi, uygun veya çeşitli nedenlerle kullanılabilir olduğunu incelemek amacıyla bu dizaynlar karşılaştırılacaktır.

GENEL BİLGİLER

Günümüzde insanlığı tehdit eden birçok hastalık mevcut iken yenileri de eklenmektedir. Hastalıklara karşı tedaviyi aramak veya hastalıkları durdurmak tıp biliminin en büyük amaçlarından biridir. Hastalıklara karşı geliştirilen yöntemler tıp biliminin ilgili dallarının işbirliğiyle klinik denemeler vasıtasıyla incelenir.

KLİNİK DENEMELER

Klinik denemeler, sağlık çalışanlarının klinikte gerçekleştirdiği klinik araştırmalardır (1). Farklı zamanlarda farklı bireyler ve organizasyonlar tarafından farklı anlamlarla ortaya çıkmışlardır. Meinert (2), klinik denemenin, bazı deney birimlerine uygulanan tedavinin ölçülmesi yerine test tedavisinin yöntemini içeren bir araştırma aktivitesi olduğunu göstermiştir. Meinert (2), aynı zaman dilimi içerisinde kaydedilen tedavi gören ve izlenen hastaların yer aldığı; bir grupta test tedavisi ile tedavi gören hastaların, diğer bir grupta kontrol tedavisi alan hastaların sonuçları karşılaştırılarak insanlardaki tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için dizayn edilmiş planlanmış bir deney olarak tanımlamıştır. Bu tanım bir klinik denemenin tedavinin etkinliğini ölçmesinde kullanıldığını gösterir. Piantadosi (3), klinik denemeleri tıbbi tedavinin insanlar üzerindeki deneysel testi olarak tanımlamıştır. Bir başka deyişle, Spilker (4) klinik denemeleri, faz I, faz II ve faz III ilaç araştırmalarının ölçümünü klinik çalışmaların bir alt kümesi olarak düşünmüştür. Klinik çalışmalar, tıbbi hastalıkların engellenmesi, tanı teknikleri ve tedavilerin değerlendirilmesi için bütün bilimsel yaklaşımları içeren sınıfta bulunur.

DENEY BİRİMİ

Deney birimi, çalışma altındaki hedeflenen popülasyona ait birimi kasteder. Bu yüzden deney birimi, çalışmanın sonuçlarına ulaşmak istenilen çalışma popülasyonunda kullanılan birim olarak belirtilmiştir. Örneğin, faz denemelerinin ilk zamanlarında eczacılığa ait başlangıç araştırmaları az sayıda sağlıklı denek içerirdi (30'dan az olduğu söylenir) (1). Örneğin istenilen popülasyon belirli bir evresinde belirli bir hastalığa sahip olan hastalar veya sağlıklı insanlar olabilir. Pratik olarak, klinik denemelerin büyük

çoğunluğunun hastalarda kesin test tedavilerinin ölçülmesi için yapılmasına rağmen, nadir olmasa da bazı klinik denemeler denek olarak sağlıklı insanda içerebilir (1).

TEDAVİ

Klinik denemelerde bir tedavi, plasebo veya yeni bir ilaç, yeni bir diyet, bir cerrahi prosedür, tanı testi, tıbbi alet kombinasyonu olabildiği gibi tedavi de olmayabilir. Bir tedavi insanlarda ölçülen herhangi bir araçtır; her şeye rağmen karşılaştırmalar için kontrol grubunu referans olarak test edilen veya sunulan yeni bir araçtır (1).

KLİNİK GELİŞMELERİN FAZLARI

Faz I klinik araştırması, insanlarda kullanılacak yeni ilaç araştırmalarının başlangıcı niteliğinde bir araştırma sağlar (1). Faz I denemeleri tedavinin maksimum tesirli dozu hakkında bilgi sağlar. Faz I klinik araştırmalarının birincil amacı iki parçadır. Birincisi, ilacın insanlar üstündeki metabolizmasını ve farmakolojik aktivitelerini, artan dozla ilişkili olarak yan etkileri ve etkinlik üzerine erken kanıtları belirlemektedir (1). Ek olarak; iyi kontrol edilmiş ve bilimsel olarak faz II çalışmalarına uygun dizaynlara izin veren ilacın farmokinetik ve farmakolojik etkileri hakkında yeterli bilgi edinmektir. Böylece faz I klinik araştırmaları, ilaç metabolizması, biyolojik uygunluk, doz aralığı, çoklu doz çalışmalarını içerir (1). Faz I denemeleri genellikle her bir doz seviyesi için 3' ten 6'ya kadar denek üzerinde çalışır, her nasılsa hastalar kanser tedavisine göre çeşitlidir (5). Faz I klinik araştırmaları 20 ile 80 hasta veya normal gönüllü içerir (1). Faz I çalışmaları için genel protokol daha sonraki faz çalışmalarından daha az detaylı ve daha esnektir. Çünkü bu çalışmalar araştırmanın taslağını oluşturmak zorundadırlar.

Faz II çalışmaları, ilacın kontrollü klinik çalışmalarının ilkidir ve birkaç yüz hastadan fazlasını içermezler. Faz II çalışmalarının öncül amacı sadece çalışmada yer alan hastalardaki özel belirti veya belirtiler için klinik bitiş noktasına dayanan ilacın etkinliğini ölçmek değildir. Ayrıca doz aralığına faz III çalışmaları için dozlara ve ortak kısa dönem yan etkilere ilaçla ilişkili olan risklere karar vermedir. Klinik araştırmalar birkaç yüz hastadan fazlasını içermemesine rağmen, genişletilmiş faz II klinik çalışmaları birkaç bin hasta içerebilir. Farmasötik şirketler, bu fazları faz IIA ve IIB olarak ayırmışlardır. Dozu ölçmek için dizayn edilen klinik çalışmalar faz IIA olarak nitelendirilirken, ilacın etkinliğine karar vermek için dizayn edilen ilaçlar IIB olarak nitelendirilir (1).

Faz III çalışmaları genişletilmiş kontrollü ve kontrollü olmayan denemelerdir. Faz III çalışmaların ana amacı sadece ilacın tüm yarar ve risk ilişkilerini ölçmek için gerekli etkinlik ve güvenlik hakkında ek bilgi toplamak değildir. Ayrıca sınıflandırma için hekimlere uygun temeli sağlamaktır. Birkaç yüz ile birkaç bin arası hasta içerebilen faz III çalışmaları ilacın etkinliği hakkındaki ilk kanıt gösterildikten sonra gerçekleştirilir (1).

İlaç geliştirmelerinde faz I çalışmaları klinik farmakolojinin erken evresi olarak nitelendirilir ve faz II ve faz III çalışmalar ise klinik gelişmenin sonraki evreleri olarak nitelendirilir.

Faz IV denemeleri bir ilacın pazarlanması için uygun bulunmasından sonra gerçekleşen çalışmalar olarak nitelendirilir. Faz IV çalışmalarını yönetmek için amaç sonraki ters reaksiyonların sonucunu açıklamak ve ilacın morbidite ve mortalite üzerindeki etkisine karar vermektir. Ek olarak bir faz IV denemesi hasta popülasyonu üzerinde çalışmak için yönetilir. Pratikte, faz IV çalışmaları rakip ürünlerle karşılaştırılması açısından kullanışlı çalışmalar olarak düşünülür.

FAZ II KLİNİK DENEMELERİ

Faz II klinik denemelerin ana amacı Chang (6) ve Herson'a (7) göre yeni tedavilerin terapötik etkinliğini ve toksisitesini belirlemektir. Herson (7) ve Bryant (8), faz II denemelerinin en büyük işlemsel amacının "n" hastadaki cevap oranını tahmin etmek olduğunu belirtmiştir. Simon'a (5) göre "yeni bir kanser önleyici ilacın faz II denemesinin amacı ilacın belirli bir tipteki tümöre karşı yeterli gelişmeyi sağlayıp sağlamadığını belirlemektir".

Kanser tedavisinin faz II çalışması anti-tümör tedavi etki derecesinin başlangıç tahminini elde etmek için yapılan kontrolsüz bir denemedir (5). Maksimum dozda, maksimum etki için birçok kanser tedavisinin bırakılması gerektiğinden Faz I denemeleri tedavinin maksimum tesirli dozu hakkında bilgi sağlar. Sonuç olarak, bu tip denemeler anti-tümör aktivitesi hakkında ya çok az bilgi sağlar ya da hiç sağlamaz. Tümörlerinde en azından %50 azalma gözükken hastaların oranı birçok faz II çalışmasının öncül bitiş noktasıdır (5). Bu tip denemeler kontrolsüzdür ve hastalığın tedavisindeki ilacın rolünü veya tedavinin etkinliğine karar vermez. Yeni bir anti-kanser ilacı faz II denemesinin amacı ilacın belirli tipteki bir tümöre karşı daha fazla bir gelişmeyi garanti etmek için yeterli aktiviteye sahip olup olmadığını kararlaştırmaktır. Daha fazla ilerleme ilacın diğer ilaçlarla birleştirilmesini, daha az ilerlemiş hastalıklı hastaların değerlendirilmesi veya

standart tedavi için yaşam sonuçlarının karşılaştırıldığı faz III çalışmasının başlaması anlamına gelebilir. İlacın ana maddelerinin kombinasyonunun faz II denemesini tedavinin standart terapiye karşı temel kontrollü klinik değerlendirmeyi garanti etmesini yeterince taahhüt edip etmediğine göre karar vermek için yürütülür (5).

HASTA SEÇİMİ

Bir ilaç faz II deneylerine girdiğinde bu ilaç istenen etkiyi vermesi en olası ve etkili bir terapinin bulunmadığı hasta grubunda test edilmelidir. Bu ise en iyi maksimum performans durumu ve önceden minimum kemoterapi görmüş hastalarla sağlanır (9). Bu dizaynda daha önce kemoterapi görmemiş hastalara bir veya iki defa faz II ilacı verilir ve daha sonra standart bir kombinasyona geçilir. Genelde daha az uygun hasta gruplarına verilmeden önce etken maddelerin (ajanların) uygun hastalarda aktif olduğu gösterilmelidir. Bu yolla hastalığı ilerlemiş bireyler toksisite olabirliği yarar sağlama olabirliğinden çok daha fazla olan aktif olmayan ajanlara maruz kalmaktan korunmuş olur.

TEK AJANLI FAZ II DENEYLERİ

Faz II deneylerinin uygun amaçları hakkında çok fazla karışıklık vardır. Genellikle tek ajanlı faz II deneylerini kombinasyonların faz II deneylerinden ayırt etmek yararlıdır (9). Çalışmanın uygunluğu belirli tanıli hastalar ve dahili bir kontrol grubu ile sınırlandırıldığı için bunların her ikisi de faz II deneyleri olarak adlandırılır(9). Ancak, tek ajanlı faz II deneylerinin çoğu için amaç sadece ilacın araştırılan tümör tipi için anti-tümör aktiviteye sahip olup olmadığını belirlemek olarak kabul edilir. Bu amaç için cevap oranları deneyin ortaya koyduğu soruyu değerlendirmek için uygun bir bitiş noktasıdır. Ancak, tümörün tepkisinin hastanın gördüğü yarar için doğrudan bir ölçüm olmadığı ve bu nedenle tepki oranının tedavinin etkinliği ve etkisi hakkında sonuç çıkarmak için uygun bir bitiş noktası olarak kabul edilemeyeceğini göz önünde bulundurmak önemlidir. Kısmi tepkiye neden olan bir tedavinin mutlaka hasta için yararlı olması gerekmez. İlaça tepki veren hastaların daha uzun yaşadığını gösteren analizlerde tedavinin hayatta kalma süresini uzattığı sonucunu çıkarmada geçerli değildir (10, 11). İlk olarak, tepki veren bireyler, tanım gereği, o statüye ulaşmak için yeterince uzun yaşamalıdır. İkincisi, tepki veren bireyler istenilen prognostik faktörlere sahip olmayabilirler. Son olarak, tedaviye tepki veren bireylerde yaşam süresini etkilemezken, tedaviye tepki vermeyen bireylerin yaşam süresini

kısaltabilir. Tedavinin yaşam süresini uzattığını göstermek için tedavi edilen grubun tamamının uygun bir kontrol grubundan daha uzun yaşadığını göstermek gerekir. Faz II çalışmalarında dahili bir kontrol grubu olmaz ve bu nedenle yaşam süresi hakkında bir sonuca varmak son derece dayanaksızdır.

Yeterli sayıda hasta bulunmadığı ve birkaç tedavinin test edileceği durumlarda rasgele faz II deneylerinin avantajları vardır (12). Faz II deneyleri karşılaştırmalı olmamasına rağmen en umut verici tedaviyi seçmek veya onu devam ettirmeyi planlamak karşılaştırılabilir hastalar üzerinde adayları değerlendirmek açısından avantajlı olabilir.

FAZ II KLİNİK DENEME DİZAYNI

Faz II klinik deneme dizaynları tek-evreli ve çok evreli testlerle incelenebilir. Ancak literatürlerde iki-evreli faz II çalışmaları çoğunluktadır. Shuster (13) ve Green (14), ikiden fazla evre ile çalışılmasının pratik olmayacağı belirtmiştir. Jung ve arkadaşları (15), etik ve ekonomik nedenlerle dizayn edilen çok evreli klinik denemelerden en popüler olanının iki-evreli olduğunu belirtmiştir. Simon (5) ikiden fazla evreli faz II klinik denemelerin çok merkezli olarak yürütülmesinin zor olacağını belirtmiştir. Ayrıca Chang (6), faz II klinik denemelerinde maksimum evre sayısını iki veya üç olarak uygun olacağını belirtmiş ve birçok pratik faz II testlerinde sıkça test yapılmasının gerekmediğini vurgulamıştır. Bu nedenlerden dolayı iki-evreli faz II klinik deneme dizaynları incelenmiştir. Etkinliğin testi için daha fazla evreli test gerekmesine rağmen iki-evreli dizayn dizisel dizaynlarda yeterli başarıyı sağladığı düşünülmektedir (16-18). İki-evreli faz II klinik denemelerin dışında tek-evreli faz II klinik deneme dizaynı incelenmiştir.

Faz II klinik deneme dizaynlarında $H_0: p \leq p_0$ sıfır hipotezine karşı $H_1: p \geq p_1$ alternatif hipotezi test edilmektedir. p_0 , geliştirilen ilacın reddedilmesi için ilaca verilen en yüksek cevap oranıdır. Bir başka deyişle, kötü tedaviye verilen en yüksek cevap oranıdır. p_1 , geliştirilen ilacın kabul edilebilmesi için ilaca verilen en düşük cevap oranıdır. Bir başka deyişle, iyi tedaviye verilen en düşük cevap oranıdır. H_0 hipotezinin kabul edilmesi durumunda geliştirilen ilaç bir sonraki klinik denemeye geçemez. H_1 hipotezinin kabul edilmesi durumunda bir sonraki klinik denemeye geçilir. $\alpha = P(H_0 \text{ ret} | H_0 \text{ doğru})$ ve $\beta = P(H_1 \text{ ret} | H_1 \text{ doğru})$ hata oranları kısıtları altında örneklem genişliğinin minimum yapılması istenir. Bu amaçla geliştirilen dizaynlar karşılaştırılacaktır.

Etik nedenlerden dolayı ajan için yapılan deneme etkisiz olduğunu göstermek için erkenden sonlandırılabilir (14, 19). Herson (7), istatistiksel nedenlerle hasta sayısını erken sonlandırma kuralının yararlı olduğunu belirtmiştir.

α ve β hata oranlarına ait açıklama Şekil-1’de de yer almaktadır.

Karar	Gerçek Durum	
	H ₀ Doğru	H ₁ Doğru
H ₀ Kabul	Doğru Karar	β (II. tip hata)
H ₁ Kabul	α (I. tip hata)	Doğru Karar

Şekil-1: α (I. Tip) ve β (II. Tip) hata oranları

Tek-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı

Tek-evreli dizaynlarda, tek bir hasta grubu üzerinde çalışılmaktadır. Genellikle, araştırmacıların diğer ilaçların hastalığa karşı cevap oranı hakkında bilgileri vardır. İncelenen ilacın anlamlı bir şekilde etkili olduğu gösterilemezse o ilacın kullanımı takip edilmez. Belirli bir oran için hata oranları (α ve β) kriterlerinin sağlayan ve örneklem genişliğini minimum yapan tek-evreli dizaynları bulunur.

İstatistiksel hipotez testi; sıfır hipotezi $p \leq p_0$, karşı alternatif hipotezi $p \geq p_1$ test etmek için yürütülmektedir. $\alpha = P(H_0 \text{ ret} | H_0 \text{ doğru})$ ve $\beta = P(H_1 \text{ ret} | H_1 \text{ doğru})$ ’dır.

Tek-evreli faz II dizaynı iki sayı ile belirtilebilir: n ve r. n, örneklem genişliği, r ise kritik değerdir. Eğer n hastada r kadar veya daha az cevap oluşursa, ilaç reddedilir. Dizayn, aşağıda belirtilen iki hata oranı kısıtını sağlamak koşuluyla minimum n değeri için r değerinin araştırılmasıyla bulunur.

$$P(\text{ret} | p_{0,r,n}) \geq 1 - \alpha \quad \text{ve} \quad P(\text{ret} | p_{1,r,n}) \leq \beta$$

Simon Optimal ve Minimaks İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı

Simon’un dizaynında optimal olduğu düşünülen iki-evreli dizaynlar sunulur. α ve β hatalarının genişliğinin kısıtları altında eğer ilacın ana maddesi düşük aktiviteye sahip ise beklenen örneklem genişliği minimum olur.

Çalışmanın birinci ve ikinci evresindeki hasta sayıları n_1 ve n_2 şeklinde gösterilirken beklenen örneklem genişliği $EN=n_1+(1-PET)n_2$ (PET , 1. evreden sonraki “erken sonlandırma olasılığını” göstermektedir). İlk evreden sonra çalışmanın sona erip ermeyeceğinin kararı birinci evrede n_1 hastada gözlenen cevap sayısına bağlıdır. Beklenen örneklem genişliği EN ve erken sona erme olasılığı, “ p ” gerçek cevap olasılığına bağlıdır. Eğer r_1 veya daha az cevap gözlenmesi durumunda deney ilk evrede sona erecektir. r_1 , 1. evre sonundaki cevap sayısı ölçütüdür. Bu olay $PET=B(r_1; p, n_1)$ olasılığı ile gerçekleşir (B , kümülatif binomial dağılımı gösterir). Eğer r veya daha az sayıda cevap gözlenirse ilaç ikinci evre sonunda reddedilecektir. r , ikinci evre sonundaki toplam cevap sayısı ölçütüdür. Böylece p başarı olasılığı ile birlikte bir ilaç reddetme olasılığı

$$B(r_1; p, n_1) + \sum_{x=r_1+1}^{\min(n_1, r)} b(x; p, n_1)B(r-x; p, n_2)$$

p : Gerçek cevap olasılığı

x : raslantı değişkeni

r_1 : 1. evre sonundaki cevap sayısı ölçütü

r : 2. evre sonundaki toplam cevap sayısı ölçütü

n : Denemedeki toplam denek sayısı

n_1 : 1.evredeki denek sayısı

n_2 : 2.evredeki denek sayısı

b : Binomial olasılık yoğunluk fonksiyonu

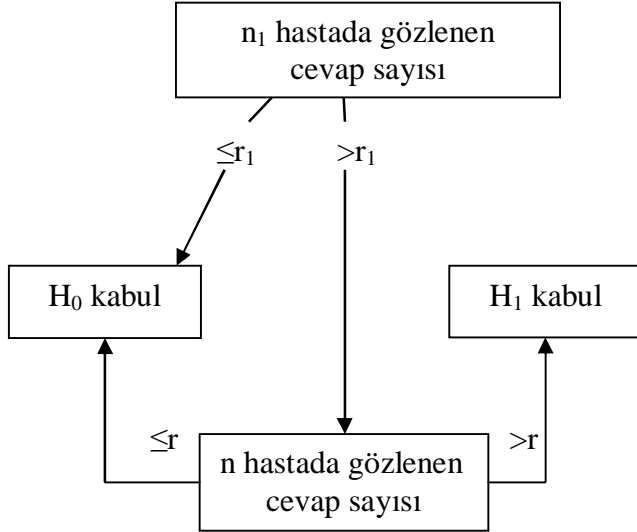
Cevap olasılığı bu dizayn yaklaşımı p_0 , p_1 , α ve β belirtmesi ve sonra hata olasılığı sınırlarını sağlayan ve beklenen örneklem genişliğini minimize eden iki-evreli dizayna karar verilmesini dikkate alır. Optimizasyon, r_1 ve r değerleri gibi n_1 ve n_2 'nin tüm değerleri alınarak yapılır. İlacın erken kabul edilmesine Simon'ın dizaynında izin verilmemektedir. İlaç düşük aktiviteye sahip iken erken sonlandırma için etik zorunluluk oluşmaktadır. İlaç tatmin edici aktiviteye sahip iken ($\geq p_1$), cevapların oranını, boyutunu ve dayanıklılığını tahmin etmek için ilave hastalıklarla sık sık çalışılır. Cevap olasılığı p_0 iken, dizaynın beklenen örneklem genişliği en küçük tutarak optimize edilmektedir. Bu durum etik nedenlerden dolayıdır. Eğer ilk evredeki cevap sayısı son karar kriterini (r) aşarsa, erken sonlandırma ile beklenen örneklem genişliği azaltılabilir. Bu durum H_0 hipotezi altında performans üzerinde önemsiz bir etkiye sahiptir. Eğer ilgilenilen H_0 'ın erken reddi ise, her nasılsa, daha az katı erken ret kuralı kullanılmaktadır.

Simon minimaks dizaynı α ve β hata kısıtları altında beklenen örneklem genişliğini minimum yapan dizayndır. p_0 , p_1 , α ve β 'nin belirtilmiş değerleri için kesin binomial olasılıklar kullanılarak optimal dizayna karar verilir. Toplam örneklem genişliğinin her bir değeri için (n) ve $(1, n-1)$ aralığındaki n_1 'in her bir değeri için $p=p_0$ iken iki kısıtı sağlayan ve beklenen örneklem genişliğini minimize eden r_1 ve r 'nin tam sayı değerlerine karar verilir. Bu, $r_1 \in (0, n_1)$ aralığında araştırma yapılarak bulunmuştur. r_1 'in her bir değeri için β hata kısıtını sağlayan maksimum r değerine karar verildi. Daha sonra (n, n_1, r_1, r) parametre kümesinin α hata kısıtını sağlayıp sağlamadığı incelenmiştir. Eğer sağlıyorsa, beklenen örneklem genişliğini bir önceki uygulanabilir dizayn tarafından başarılan minimumla karşılaştırılır ve r_1 üzerinden araştırma devam eder. n 'i sabit tutarak maksimum örneklem genişliği n için optimal iki-evreli dizaynı bulmak için n_1 'in dağılım aralığı incelenir.

n üzerindeki araştırmada aralığın düşük değeri aşağıdaki gibi oluşur.

$$\bar{p}(1 - \bar{p}) \left[\frac{z_{1-a} + z_{1-b}}{p_1 - p_0} \right]^2$$

Bu başlangıç noktasının aşağısını hata olasılığı kısıtlarının sağlayan ve pratik olmayan $(n_1, n_2 > 0)$ iki-evreli dizayn için en küçük maksimum örneklem genişliğinin (n) belirlediğimizi garanti etmek için kontrol edilmiştir. Sayım prosedürünün incelenmesi n 'in minimum değerinden yukarı doğru optimum değere karar verilene kadar devam eder. Binomial dağılımın altında yatan kesiklilikten dolayı, sabit n için minimum beklenen örneklem genişliği n 'in unimodal fonksiyonu değildir. “ n ” artarken yerel minimum değeri artar ve global minimum değerinin bulunduğu açıktır. Simon'ın her iki dizaynının çalışma şekli Şekil-2'de verilmiştir.



Şekil-2: Simon'un İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Optimal ve Minimaks Dizaynlarının Adımları

Kepner/Chang İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı

Kepner/Chang iki-evreli dizaynında, terapiye objektif cevap verenlerin oranı c değişkeni ile gösterilmektedir. c , binomial olasılık dağılımı gösterir ve H_1 'in sonucuna göre büyük değerler içerir. α ve β kısıtlamalarını sağlayan bir ret bölgesi olan ve en küçük örneklem genişliği (n) kesin-tek-evreli örneklem genişliği olarak adlandırılır. k -evreli dizaynlar tipine göre sınıflandırılır. Tip 1 dizaynlar etkinlik hakkında sonuca varmak için erken sona erer, Tip 2 dizaynlar yararlılık hakkında sonuca varmak için erken sona erer, Tip 3 dizaynlar yararlılık ya da etkinlik hakkında sonuca varmak için erken sona erer. Kepner ve Chang'a (20) ait temel teoremler her tipe ait $1, 2, \dots, k$ -evrelerinde sırasıyla n_1, n_2, \dots, n_k örneklem genişliği, k -evreli kesin grup dizisel dizaynların varlığını garanti eder.

α, β, n örneklem genişliği tek-evreli test için ve $n_1 \geq, n_2 \geq, \dots \geq n_k$ ve $N = \sum_{i=1}^k n_i = n$

şartlarına uygulanan örneklem genişliği için aynıdır. Ayrıntılı bir araştırma kullanarak her tipin $N \leq n$ durumunu gerçekleyen α ve β gereksinimi sağlayan bir dizayn bulunabilir.

Pratikte, 2 ya da 3 aşamalı dizaynlar, faz II ve pilot çalışmalar için genellikle yeterlidir.

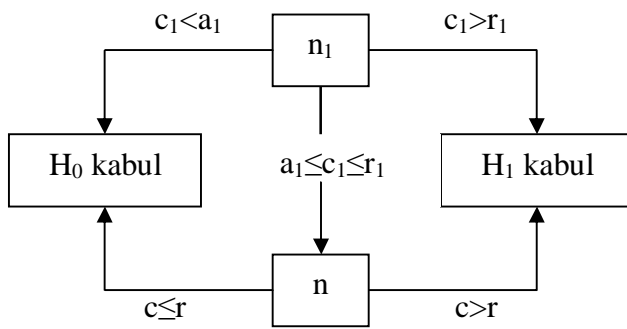
Her üç dizayn tipi için $k \leq 3$ için ve kullanıcıdan alınan giriş parametreleri için $p_0, \Delta = (p_1 - p_0) > 0, \alpha, 1 - \beta$, Kepner/Chang detaylı bir araştırma ile en küçük N değişkenli dizaynı

bulmayı hedeflerken; sadece bahsedilen kısıtlamaları sağlayan değil ayrıca da n_1, n_2, \dots, n_k değişkenlerinin en aza indirilmesini gerektiren bir program yazmışlardır. Tip 1 dizaynı,

$k=2$ durumunda bulmaya çalışan bir dizaynın çalışma şekli Şekil-3'te verilmiştir. Şekil-

3'te belirtilen a_1 Kepner/Chang dizaynının ilk evrede ret edilmesine karar vermek için

kullanılan kritik cevap sayısıdır. Tip 2 için ise durum Tip 1 ile benzerdir. Tip 3 dizaynı bulmaya çalışan program ise tip 1 ve tip 2 dizaynlarını bulmaya çalışan yöntemlerin birleşimidir. Örneklem genişliği n_1 ve n_2 olan 1. ve 2. evredeki objektif cevaplayıcıların sayısı c_1 ve c_2 ile ifade edilsin. E, $c_1 \geq r_1 + 1$ ya da $[c_1 \leq r_1, c_2 \geq r_2 + 1, c_1 + 1 \leq n_1, r_2 + 1 \leq n$ ve $r_1 \leq r_2]$ şartlarını sağlayan bir olay olsun. İstenen dizayn, $P(E | p_0) \leq \alpha$ ve $P(E | p_0 + \Delta) \geq 1 - \beta$ olasılık şartlarında (n_1, r_1, n_2, r_2) dördlüsünden oluşur. Başlangıç değerleri $n_1 = n_2 = 1$ olan $P(E | p_0)$ ve $P(E | p_0 + \Delta)$ problemi, $r_1 \leq r_2$ 'nin $r_1 + 1 \leq n_1, r_2 + 1 \leq n$ ve $r_1 \leq r_2$ şartlarındaki tüm kombinasyonları kullanılarak hesaplanır. Dizayn bulunmadığı müddetçe n_2 bir arttırılır ve araştırma r_1 ve r_2 'nin kombinasyonları için devam eder. Bu işlem $n_1 = n_2$ oluncaya kadar devam eder. Hala geçerli bir dizayn bulunmazsa n_1 bir arttırılır ve $n_2 = 1$ yapılarak işlem devam eder. Bu şekilde yürütülen dizaynlar $p_0, \Delta > 0, \alpha, 1 - \beta$ parametrelerinin girdilerine ve dizayn tipine göre tek-evreli test için toplam örneklem genişliği, N , örneklem genişliği n 'den daha küçük olabilir. Bu dikkate değer bir durumdur. Bazı giriş parametreleri için, verilere k kez bakmak suretiyle, kullanıcı tarafından tanımlanan genişlik ve güç kriterlerine göre bazen aynı giriş parametrelili düzgün en güçlü tek-evreli testine göre kullanılan hasta miktarında bir azalma sağlayabilir. Bunun sebebi, grup dizisel testin örnek uzayının, tek-evre testin örnek uzayına göre daha fazla örneklem noktası içermesidir. Anlamlılık seviyesi ve güç özelliklerinin kullanıcı tanımlı seviyelere yakın olan grup dizisel dizaynlar bulunmasını mümkün kılar. Bir başka kayda değer sonuç ise düzgün en güçlü tek-evreli testinin genişliği ve gücü p_0 ve $\Delta > 0$ şartlarında kullanıcı, herhangi üç tipe ait düzgün en güçlü tek-evreli testiyle aynı genişlik ve güçte $p_0 + \Delta$ k-evreli dizayn üretebilir.



Şekil-3: Kepner/Chang'in İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizayn Adımları

Southwest Onkoloji Grubu Standart Dizaynı

Southwest Onkoloji Grubu (SWOG) standart yaklaşımı iki-evreli dizaynları, eğer ajanın görünümü 0.05 anlamlılık, 0.90 güç ve birinci evrede 0.02 düzeyinde H_1 reddedilirse erken sonlandırma için umut verici olmaması durumunda düşünülmektedir. SWOG'un faz II dizaynına yaklaşımı çeşitli pratik nedenlere –denemelerin erken sonlandırılma ihtiyacı gibi- cevap olarak yavaş yavaş gelişmektedir. Çok merkezli denemelerin gerçekleri aşağıda belirtilmiştir:

1. Çok merkezli çalışmalar belirli bir hasta sayısı artışıdan sonra kapatılamaz. Çünkü bazı enstitülerin denemeye katılımları için önceden belirledikleri hastaları almaya devam ettiklerinden belirli bir zaman periyodunun geçmesi gerekmektedir. Hastaların sayısının artışının kesin kontrolü olmadan optimallik başarılamaz. Elde edilmiş ilk evre sonucunda verilen beklenen örneklem genişliğinin koşullu minimizasyonu uygun değildir. İlk evre sonucunun olasılığı p_1 altında β 'dan küçük ise ilk evrede deneme durdurulur. Aksi takdirde anlamlılığı $\leq \alpha$ ve gücü $\geq 1-\beta$ olan en küçük örneklem genişlikli dizayn seçilmiş olur. SWOG karar kuralları elde edilen örneklem genişliği planlanan değil ise kolayca uygulanabilir.
2. Dikkatli bir şekilde tanımlanan uygunluk kriteriyle bile, önemli bir hasta heterojenliği vardır. Aktif olmayan bir ilacın hammaddesinin yer aldığı denemeyi erken sonlandırmak önemliyken, aktif bir ajanın kötü şansa sahip hastalardaki testlerine dayanarak reddedilmesine korumaya karşı katı olması da önemlidir. Bu konu p 'nin bazı seçenekleri altında beklenen örneklem genişliğinin minimizasyonu prensiplerinden daha zorlayıcıdır. 0.02 düzeyinde $H_1: p=p_1$ test edilir, çünkü durdurma olasılığını sıfır hipotezi altında önemsizleştirmek dışında değiştirilemez bulunmaktadır.
3. Dağılım kesikli ve örneklem genişliği küçük olduğu için 0.05 anlamlılık düzeyi düşük olabilir. İkinci evrede sınır belirlemek ve böylece anlamlılık düzeyini 0.05'e yakın elde etmek için tek-evrede 0.055 anlamlılık düzeyi kullanılmaktadır. Ek bir neden ise deneme H_0 'ın lehinde erken sonlandırılırsa anlamlılık düzeyi tek-evreli dizaynlara göre az da olsa azalmaktadır.
4. 0.05 anlamlılık, 0.90 güç ve 0.02 kuralı seçenekleri, birçok klinik araştırmacıların sezgileriyle yaklaşık olarak uyum gösterdiği ilk evre, planlanan toplamın, N , $1/2$ 'si ve

$p_0(1-p_0)$, $p_1(1-p_1)$ yakın olduğu zamanki sürecin sonucudur. Bu durumda, cevap olasılığının tahmini, yaklaşık olarak p_0 'dan az olduğu zaman ilk evrede durdurma gerçekleşir,

X_1 ilk evredeki cevap sayısı ise ilk evrede H_0 'ı kabul etmek için karar sınırları, r_1 , yaklaşık olarak $B(X_1 \leq r_1 | p_1, N_1) = 0.02$ sağlar ve böylece

$$r_1 / N_1 \approx p_1 - \frac{(p_1 - p_0)2.05\sqrt{2}}{1.65\{p_0(1-p_0)/p_1(1-p_1)\}^{1/2} + 1.28}$$

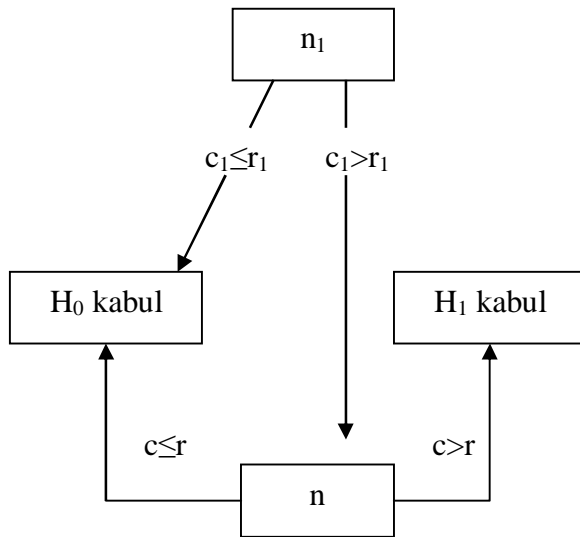
$p_0(1-p_0) = p_1(1-p_1)$ olduğu zaman $0.99p_0 + 0.01p_1$ 'dir.

İkinci evrede eğer cevap olasılığının tahmini yaklaşık olarak $(p_1 + p_0)/2$ 'den büyükse ajannın bir sonraki çalışmayı garantilediği sonucuna varılır. Eğer X iki evredeki toplam cevap sayısı ise ikinci evreden sonra H_0 'ı reddetmek için sınır, r , yaklaşık olarak

$$r / N \approx p_0 - \frac{(p_1 - p_0)}{1 + 1.28\{p_1(1-p_1)\}^{1/2} / 1.65\{p_0(1-p_0)\}^{1/2}}$$

$p_0(1-p_0) = p_1(1-p_1)$ olduğu zaman $0.44p_0 + 0.56p_1$ 'dir.

SWOG dizaynının çalışma şekli Şekil-4'te verilmiştir. c_1 , birinci evrede gözlenen cevap sayısı iken c ise 2. evre sonunda gözlenen cevap sayısıdır.



Şekil-4: SWOG İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizayn Adımları

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın amacı faz II klinik denemelerinde 1. tip ve 2. tip hata oranları kısıtlarına göre minimum örneklem genişliğine sahip geliştirilmiş iki-evreli faz II dizaynlarından karşılaştırma yaparak optimal dizaynı saptamaktır. Literatürlerde faz II klinik çalışmalarının evre sayısı hakkında farklı yorumlar bulunsa da çoğunluk evre sayısını 2 olarak yeterli görmüştür.

İki-evreli faz II klinik denemelerden Simon'un geliştirdiği optimal ve minimaks dizayn, Kepner/Chang'in dizaynları ve SWOG dizaynı incelenmiştir. Bu dizaynlar (α ; β)'nin (0.10; 0.10), (0.05; 0.10) ve (0.05; 0.20) için incelenmiştir. Ayrıca p_1 - p_0 farkı "0.10", "0.15" ve "0.20" için incelenmiştir.

Hesaplamalar için NCSS-PASS 2004 istatistiksel paket programından, [www. cryptnet. net/kepner](http://www.cryptnet.net/kepner) ve <http://www. swogstat. org/stat/public/Help/twostage. html> web adreslerinden yararlanılmıştır.

BULGULAR

İki-evreli faz II klinik denemelerde incelenen dizaynların her biri p_1-p_0 farkı 0.10, 0.15 ve 0.20 için incelendi.

Simon'un optimal ve minimaks dizaynları ile ilgili sonuçlar Tablo-1'den Tablo-18'e kadar olan kısımda belirtilmiştir. Bu tablolarda yer alan r_1 , ilacın reddedilmesi ve denemenin sonlandırılması için gerekli olan ilaca cevap veren maksimum hasta sayısıdır. n_1 , 1.evrede incelenen hasta sayısıdır. r , deneme sonunda ilacın reddedilmesi ve denemenin sonlandırılması için gerekli olan deneme boyunca ilaca cevap veren maksimum hasta sayısıdır. n , deneme boyunca incelenen toplam hasta sayısıdır. PET (erken sonlandırma olasılığı), 1.evrede yeterli cevap alınamamasından dolayı denemenin erken sonlandırma olasılığının gösterir. EN, beklenen örneklem genişliğini belirtmektedir. α ve β ise hata oranlarıdır.

Tablo-1: Simon'un Optimal İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0.10$ ve $\alpha=0.10, \beta=0.10$

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	EN(p_0)	PET(p_0)	α	β
0,05	0,15	1	28	5	66	43,64	0,588	0,095	0,098
0,10	0,20	5	49	12	90	63,98	0,635	0,099	0,097
0,15	0,25	7	50	21	112	79,84	0,519	0,099	0,099
0,20	0,30	11	57	32	134	93,56	0,527	0,100	0,099
0,25	0,35	19	74	44	152	104,13	0,614	0,099	0,099
0,30	0,40	21	71	55	161	113,52	0,528	0,099	0,099
0,35	0,45	27	77	67	171	118,65	0,557	0,099	0,100
0,40	0,50	30	74	84	191	122,27	0,587	0,098	0,100
0,45	0,55	44	96	85	172	125,92	0,606	0,099	0,100
0,50	0,60	45	87	103	191	121,75	0,666	0,100	0,100
0,55	0,65	44	79	102	172	116,91	0,592	0,099	0,100
0,60	0,70	43	71	108	168	111,43	0,583	0,098	0,098
0,65	0,75	47	71	106	153	101,57	0,627	0,099	0,100
0,70	0,80	37	53	99	133	89,82	0,540	0,100	0,100
0,75	0,85	39	51	99	125	77,03	0,648	0,094	0,099
0,80	0,90	30	37	80	95	58,45	0,630	0,100	0,100
0,85	0,95	25	29	53	59	39,46	0,651	0,094	0,099

Tablo-2: Simon'un Optimal İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0.10$ ve $\alpha=0,05, \beta=0.10$

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	EN(p_0)	PET(p_0)	α	β
0,05	0,15	2	37	7	84	50,24	0,718	0,048	0,099
0,10	0,20	4	42	17	121	74,56	0,588	0,049	0,099
0,15	0,25	9	57	31	162	93,57	0,652	0,050	0,099
0,20	0,30	16	76	43	175	110,22	0,654	0,050	0,099
0,25	0,35	22	82	64	218	122,75	0,700	0,048	0,100
0,30	0,40	29	91	79	229	132,88	0,696	0,050	0,099
0,35	0,45	32	88	94	237	139,93	0,651	0,050	0,099
0,40	0,50	39	94	107	239	143,66	0,657	0,050	0,100
0,45	0,55	50	106	121	243	145,95	0,708	0,049	0,100
0,50	0,60	54	104	128	233	144,26	0,688	0,050	0,100
0,55	0,65	56	98	140	234	138,77	0,700	0,050	0,100
0,60	0,70	54	88	138	212	132,42	0,642	0,049	0,100
0,65	0,75	52	78	142	203	120,29	0,662	0,050	0,099
0,70	0,80	51	71	135	180	106,49	0,674	0,050	0,100
0,75	0,85	47	61	124	155	90,05	0,691	0,050	0,099
0,80	0,90	36	44	108	127	70,80	0,677	0,048	0,098
0,85	0,95	26	30	75	83	47,05	0,678	0,048	0,095

Tablo-3: Simon'un Optimal İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0.10$ ve $\alpha=0,05, \beta=0,20$

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	EN(p_0)	PET(p_0)	α	β
0,05	0,15	1	23	5	56	33,58	0,679	0,050	0,200
0,10	0,20	3	30	13	89	50,80	0,647	0,048	0,198
0,15	0,25	6	38	23	116	64,61	0,659	0,049	0,197
0,20	0,30	10	46	35	141	75,07	0,694	0,050	0,199
0,25	0,35	15	56	45	149	85,26	0,685	0,050	0,197
0,30	0,40	19	59	59	168	91,68	0,700	0,050	0,198
0,35	0,45	21	57	72	179	97,20	0,670	0,049	0,199
0,40	0,50	25	60	80	176	99,87	0,656	0,050	0,200
0,45	0,55	31	66	88	174	101,32	0,673	0,050	0,199
0,50	0,60	32	61	105	190	100,28	0,696	0,048	0,199
0,55	0,65	37	64	108	179	96,52	0,717	0,050	0,199
0,60	0,70	34	55	107	163	92,03	0,657	0,049	0,199
0,65	0,75	34	51	104	147	84,68	0,649	0,049	0,199
0,70	0,80	35	48	110	146	75,40	0,720	0,048	0,198
0,75	0,85	36	46	95	118	64,22	0,747	0,049	0,197
0,80	0,90	23	28	83	97	49,73	0,685	0,047	0,198
0,85	0,95	11	13	59	65	33,71	0,602	0,049	0,200

Tablo-4: Simon'un Optimal İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,15$ ve $\alpha=0.10, \beta=0.10$

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	EN(p_0)	PET(p_0)	α	β
0,05	0,20	0	12	3	37	23,49	0,540	0,093	0,098
0,10	0,25	2	21	7	50	31,20	0,648	0,098	0,099
0,15	0,30	3	23	11	55	37,73	0,540	0,100	0,099
0,20	0,35	5	27	16	63	43,61	0,539	0,100	0,098
0,25	0,40	7	29	22	72	48,06	0,557	0,098	0,099
0,30	0,45	11	37	26	72	52,18	0,566	0,097	0,099
0,35	0,50	12	34	33	81	53,18	0,592	0,099	0,098
0,40	0,55	16	38	40	88	54,52	0,670	0,099	0,100
0,45	0,60	14	32	40	78	54,24	0,517	0,099	0,099
0,50	0,65	18	35	47	84	53,03	0,632	0,095	0,100
0,55	0,70	19	34	46	75	50,14	0,606	0,097	0,100
0,60	0,75	21	34	47	71	47,10	0,646	0,100	0,096
0,65	0,80	20	30	45	63	41,80	0,642	0,098	0,100
0,70	0,85	14	20	45	59	36,24	0,584	0,095	0,099
0,75	0,90	12	16	39	48	28,96	0,595	0,098	0,096
0,80	0,95	5	7	27	31	20,84	0,423	0,097	0,095

Tablo-5: Simon'un Optimal İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,15$ ve $\alpha=0,05, \beta=0.10$

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	EN(p_0)	PET(p_0)	α	β
0,05	0,20	1	21	4	41	26,66	0,717	0,046	0,098
0,10	0,25	3	28	9	57	36,86	0,695	0,048	0,099
0,15	0,30	5	30	17	82	45,05	0,711	0,046	0,099
0,20	0,35	8	37	22	83	51,45	0,686	0,049	0,099
0,25	0,40	10	37	31	99	56,16	0,691	0,049	0,100
0,30	0,45	13	40	40	110	60,77	0,703	0,048	0,099
0,35	0,50	16	43	44	105	62,67	0,683	0,049	0,100
0,40	0,55	19	45	49	104	63,96	0,679	0,050	0,100
0,45	0,60	19	40	60	116	63,98	0,684	0,048	0,100
0,50	0,65	22	42	60	105	62,29	0,678	0,050	0,099
0,55	0,70	24	42	60	96	60,03	0,666	0,050	0,099
0,60	0,75	21	34	64	95	55,60	0,646	0,048	0,099
0,65	0,80	21	31	67	93	50,28	0,689	0,048	0,098
0,70	0,85	18	25	61	79	43,40	0,659	0,049	0,096
0,75	0,90	18	23	52	63	34,33	0,717	0,047	0,100
0,80	0,95	16	19	37	42	24,45	0,763	0,048	0,097

Tablo-6: Simon'un Optimal İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,15$ ve $\alpha=0,05, \beta=0,20$

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	EN(p_0)	PET(p_0)	α	β
0,05	0,20	0	10	3	29	17,62	0,599	0,047	0,199
0,10	0,25	2	18	7	43	24,66	0,734	0,048	0,200
0,15	0,30	3	19	12	55	30,37	0,684	0,048	0,199
0,20	0,35	4	20	17	62	35,55	0,630	0,047	0,200
0,25	0,40	5	20	23	71	39,52	0,617	0,049	0,198
0,30	0,45	9	27	30	81	41,71	0,728	0,050	0,198
0,35	0,50	10	27	33	77	43,51	0,670	0,049	0,199
0,40	0,55	11	26	40	84	44,93	0,674	0,049	0,195
0,45	0,60	12	26	41	77	45,09	0,626	0,050	0,196
0,50	0,65	15	28	48	83	43,72	0,714	0,047	0,198
0,55	0,70	15	26	48	76	42,02	0,680	0,048	0,195
0,60	0,75	17	27	46	67	39,35	0,691	0,047	0,200
0,65	0,80	12	18	49	67	35,39	0,645	0,048	0,196
0,70	0,85	14	19	46	59	30,29	0,718	0,049	0,193
0,75	0,90	10	13	40	48	24,64	0,667	0,048	0,191
0,80	0,95	7	9	26	29	17,72	0,564	0,049	0,198

Tablo-7: Simon'un Optimal İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,20$ ve $\alpha=0.10, \beta=0.10$

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	EN(p_0)	PET(p_0)	α	β
0,05	0,25	0	9	2	24	14,55	0,630	0,093	0,097
0,10	0,30	2	18	4	26	20,13	0,734	0,099	0,096
0,15	0,35	3	19	7	33	23,42	0,684	0,096	0,096
0,20	0,40	3	17	10	37	26,02	0,549	0,095	0,097
0,25	0,45	3	14	14	44	28,36	0,521	0,097	0,099
0,30	0,50	7	22	17	46	29,89	0,671	0,097	0,095
0,35	0,55	7	20	20	47	30,77	0,601	0,094	0,095
0,40	0,60	7	18	22	46	30,22	0,563	0,095	0,100
0,45	0,65	9	20	24	45	30,22	0,591	0,090	0,100
0,50	0,70	11	21	26	45	28,96	0,668	0,096	0,098
0,55	0,75	10	18	26	41	27,00	0,609	0,093	0,099
0,60	0,80	6	11	26	38	25,38	0,467	0,097	0,096
0,65	0,85	10	15	25	34	21,69	0,648	0,092	0,096
0,70	0,90	6	9	22	28	17,79	0,537	0,099	0,090
0,75	0,95	6	8	16	19	12,04	0,633	0,098	0,096

Tablo–8: Simon’un Optimal İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,20$ ve $\alpha=0,05, \beta=0.10$

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	EN(p_0)	PET(p_0)	α	β
0,05	0,25	0	9	3	30	16,76	0,630	0,049	0,098
0,10	0,30	2	18	6	35	22,53	0,734	0,047	0,098
0,15	0,35	3	19	10	44	26,90	0,684	0,048	0,095
0,20	0,40	4	19	15	54	30,43	0,673	0,048	0,096
0,25	0,45	6	22	19	57	32,52	0,699	0,047	0,100
0,30	0,50	8	24	24	63	34,72	0,725	0,050	0,097
0,35	0,55	7	20	26	59	35,56	0,601	0,049	0,099
0,40	0,60	11	25	32	66	35,98	0,732	0,049	0,098
0,45	0,65	11	23	33	61	34,91	0,687	0,049	0,099
0,50	0,70	13	24	36	61	34,01	0,729	0,049	0,099
0,55	0,75	10	18	35	54	32,09	0,609	0,048	0,099
0,60	0,80	12	19	37	53	29,47	0,692	0,043	0,099
0,65	0,85	10	15	33	44	25,21	0,648	0,049	0,098
0,70	0,90	11	15	29	36	21,23	0,703	0,046	0,095
0,75	0,95	7	9	24	28	14,71	0,700	0,045	0,099

Tablo-9: Simon'un Optimal İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,20$ ve $\alpha=0,05, \beta=0,20$

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	EN(p_0)	PET(p_0)	α	β
0,05	0,25	0	9	2	17	11,96	0,630	0,047	0,188
0,10	0,30	1	10	5	29	15,01	0,736	0,047	0,195
0,15	0,35	1	9	8	34	19,01	0,599	0,047	0,189
0,20	0,40	3	13	12	43	20,58	0,747	0,050	0,200
0,25	0,45	5	17	14	41	22,63	0,765	0,050	0,197
0,30	0,50	5	15	18	46	23,63	0,722	0,050	0,197
0,35	0,55	5	14	20	44	24,78	0,641	0,046	0,200
0,40	0,60	7	16	23	46	24,52	0,716	0,049	0,199
0,45	0,65	7	15	24	43	24,70	0,654	0,048	0,196
0,50	0,70	8	15	26	43	23,50	0,696	0,050	0,196
0,55	0,75	9	15	28	43	22,30	0,739	0,050	0,195
0,60	0,80	7	11	30	43	20,48	0,704	0,049	0,198
0,65	0,85	10	14	25	33	18,19	0,780	0,050	0,196
0,70	0,90	4	6	22	27	14,82	0,580	0,049	0,196
0,75	0,95	2	3	19	22	11,02	0,578	0,047	0,200

Tablo–10: Simon’un Minimaks İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0.10$ ve $\alpha=0.10$, $\beta=0.10$

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	EN(p_0)	PET(p_0)	α	β
0,05	0,15	1	39	5	60	51,33	0,413	0,078	0,099
0,10	0,20	5	61	12	86	75,49	0,421	0,085	0,100
0,15	0,25	9	65	20	105	85,73	0,482	0,098	0,100
0,20	0,30	14	73	30	124	98,49	0,500	0,099	0,100
0,25	0,35	18	75	41	140	108,65	0,482	0,100	0,100
0,30	0,40	22	78	52	151	120,47	0,418	0,099	0,100
0,35	0,45	37	110	63	159	138,19	0,425	0,096	0,100
0,40	0,50	57	134	73	164	141,35	0,755	0,099	0,100
0,45	0,55	56	128	81	163	148,17	0,424	0,100	0,100
0,50	0,60	78	146	89	163	149,08	0,819	0,100	0,100
0,55	0,65	52	96	95	159	129,13	0,474	0,098	0,100
0,60	0,70	83	131	97	150	134,64	0,808	0,100	0,100
0,65	0,75	45	71	97	139	109,69	0,431	0,098	0,100
0,70	0,80	44	64	92	123	95,85	0,460	0,100	0,100
0,75	0,85	68	87	83	104	90,62	0,787	0,099	0,100
0,80	0,90	66	78	71	84	78,72	0,880	0,099	0,096
0,85	0,95	40	45	52	58	47,27	0,825	0,098	0,094

Tablo–11: Simon’un Minimaks İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0.10$ ve $\alpha=0,05$, $\beta=0.10$

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	EN(p_0)	PET(p_0)	α	β
0,05	0,15	2	46	7	77	58,59	0,594	0,037	0,099
0,10	0,20	6	70	16	109	91,77	0,442	0,043	0,100
0,15	0,25	11	78	27	136	107,60	0,490	0,048	0,100
0,20	0,30	18	92	40	160	124,58	0,521	0,049	0,100
0,25	0,35	30	125	54	179	154,96	0,445	0,048	0,100
0,30	0,40	41	142	68	193	171,33	0,425	0,050	0,100
0,35	0,45	44	127	83	206	165,91	0,507	0,049	0,100
0,40	0,50	76	176	96	212	182,26	0,826	0,050	0,100
0,45	0,55	208	104	108	215	208,45	0,935	0,050	0,099
0,50	0,60	117	58	118	213	165,00	0,500	0,049	0,100
0,55	0,65	109	60	125	207	153,99	0,541	0,050	0,100
0,60	0,70	186	121	128	196	186,68	0,932	0,050	0,100
0,65	0,75	129	84	127	180	152,25	0,544	0,049	0,100
0,70	0,80	73	51	123	163	114,95	0,534	0,040	0,100
0,75	0,85	117	93	111	138	119,26	0,892	0,050	0,099
0,80	0,90	82	69	94	110	85,90	0,861	0,050	0,100
0,85	0,95	40	35	68	75	49,22	0,737	0,050	0,099

Tablo–12: Simon’un Minimaks İki-Evrelili Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0.10$ ve $\alpha=0,05$, $\beta=0,20$

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	EN(p_0)	PET(p_0)	α	β
0,05	0,15	1	30	5	52	39,82	0,554	0,043	0,198
0,10	0,20	4	45	12	78	60,60	0,527	0,044	0,198
0,15	0,25	8	55	20	97	73,69	0,555	0,049	0,199
0,20	0,30	13	66	30	116	88,55	0,549	0,047	0,199
0,25	0,35	20	80	40	129	101,57	0,560	0,049	0,200
0,30	0,40	36	107	51	142	113,16	0,824	0,049	0,200
0,35	0,45	38	113	61	148	133,24	0,422	0,049	0,200
0,40	0,50	53	121	71	154	126,67	0,828	0,050	0,200
0,45	0,55	47	106	79	154	130,68	0,486	0,049	0,200
0,50	0,60	68	125	87	155	129,25	0,858	0,050	0,200
0,55	0,65	50	90	92	150	115,05	0,583	0,049	0,200
0,60	0,70	60	100	95	143	119,87	0,538	0,048	0,200
0,65	0,75	80	114	94	132	115,86	0,897	0,050	0,200
0,70	0,80	66	89	90	118	93,81	0,834	0,050	0,200
0,75	0,85	77	95	82	101	95,39	0,934	0,050	0,197
0,80	0,90	60	70	69	80	70,85	0,915	0,050	0,198
0,85	0,95	35	39	52	57	41,58	0,857	0,050	0,189

Tablo–13: Simon’un Minimaks İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,15$ ve $\alpha=0.10, \beta=0.10$

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	EN(p_0)	PET(p_0)	α	β
0,05	0,20	0	18	3	32	26,44	0,397	0,072	0,099
0,10	0,25	2	27	6	40	33,70	0,485	0,098	0.100
0,15	0,30	5	34	11	53	41,65	0,597	0,087	0.100
0,20	0,35	6	33	15	58	45,49	0,500	0,099	0.100
0,25	0,40	9	39	20	64	52,11	0,476	0,097	0.100
0,30	0,45	16	50	25	69	56,01	0,684	0.100	0,098
0,35	0,50	14	43	30	72	59,34	0,437	0,095	0.100
0,40	0,55	18	45	34	73	57,20	0,564	0.100	0.100
0,45	0,60	34	67	38	74	68,00	0,857	0.100	0,098
0,50	0,65	19	40	41	72	58,01	0,437	0,096	0.100
0,55	0,70	35	58	43	70	60,05	0,829	0,099	0,099
0,60	0,75	25	43	43	64	54,37	0,459	0,095	0.100
0,65	0,80	22	33	43	60	42,64	0,643	0.100	0,099
0,70	0,85	15	22	40	52	36,83	0,506	0,098	0,097
0,75	0,90	20	27	33	40	33,12	0,529	0,096	0.100
0,80	0,95	5	7	27	31	20,84	0,423	0,097	0,095

**Tablo–14: Simon’un Minimaks İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,15$
ve $\alpha=0,05$, $\beta=0.10$**

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	EN(p_0)	PET(p_0)	α	β
0,05	0,20	1	29	4	38	32,86	0,571	0,039	0.100
0,10	0,25	3	31	9	55	40,03	0,624	0,042	0,099
0,15	0,30	6	42	14	64	51,80	0,555	0,048	0.100
0,20	0,35	8	42	21	77	58,42	0,531	0,044	0.100
0,25	0,40	13	57	27	83	72,11	0,419	0,047	0.100
0,30	0,45	27	77	33	88	78,51	0,863	0,050	0,099
0,35	0,50	16	46	40	94	67,35	0,555	0,049	0.100
0,40	0,55	24	62	45	94	78,88	0,472	0,049	0.100
0,45	0,60	32	65	51	97	71,67	0,791	0,050	0.100
0,50	0,65	28	57	54	93	75,00	0,500	0,048	0.100
0,55	0,70	50	81	56	89	81,73	0,909	0,050	0,099
0,60	0,75	48	72	57	84	73,20	0,900	0,050	0.100
0,65	0,80	34	52	55	75	61,78	0,575	0,048	0.100
0,70	0,85	33	44	53	68	48,52	0,811	0,049	0,098
0,75	0,90	19	25	45	54	35,97	0,622	0,050	0,098
0,80	0,95	31	35	35	40	35,30	0,939	0,049	0.100

**Tablo–15: Simon’un Minimaks İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,15$
ve $\alpha=0,05$, $\beta=0,20$**

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	EN(p_0)	PET(p_0)	α	β
0,05	0,20	0	13	3	27	19,81	0,513	0,042	0,199
0,10	0,25	2	22	7	40	28,84	0,620	0,040	0,197
0,15	0,30	3	23	11	48	34,51	0,540	0,045	0,196
0,20	0,35	6	31	15	53	40,44	0,571	0,050	0,198
0,25	0,40	16	51	20	60	52,03	0,885	0,050	0,197
0,30	0,45	16	46	25	65	49,63	0,809	0,050	0,197
0,35	0,50	22	55	29	66	56,96	0,821	0,050	0,199
0,40	0,55	28	59	34	70	60,07	0,903	0,050	0,198
0,45	0,60	19	42	38	70	53,88	0,576	0,046	0,200
0,50	0,65	20	41	41	69	55,00	0,500	0,045	0,199
0,55	0,70	20	35	43	67	45,80	0,662	0,047	0,200
0,60	0,75	18	30	43	62	43,79	0,569	0,047	0,198
0,65	0,80	20	31	41	55	41,92	0,545	0,048	0,199
0,70	0,85	16	23	39	49	34,44	0,560	0,047	0,199
0,75	0,90	17	22	33	39	27,50	0,677	0,050	0,198
0,80	0,95	7	9	26	26	17,72	0,564	0,049	0,198

**Tablo–16: Simon’un Minimaks İki-Evrelili Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,20$
ve $\alpha=0,10$, $\beta=0,10$**

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	EN(p_0)	PET(p_0)	α	β
0,05	0,25	0	13	2	20	16,41	0,513	0,074	0,097
0,10	0,30	1	16	4	25	20,37	0,515	0,095	0,097
0,15	0,35	2	17	7	32	24,20	0,520	0,091	0,095
0,20	0,40	3	19	10	36	28,26	0,455	0,086	0,098
0,25	0,45	5	23	13	39	31,50	0,468	0,085	0,099
0,30	0,50	7	28	15	39	34,99	0,365	0,094	0,100
0,35	0,55	15	36	18	42	36,93	0,845	0,097	0,097
0,40	0,60	11	28	20	41	33,84	0,551	0,095	0,099
0,45	0,65	9	21	22	41	30,77	0,512	0,097	0,100
0,50	0,70	11	23	23	39	31,00	0,500	0,098	0,098
0,55	0,75	20	32	24	38	32,91	0,849	0,100	0,098
0,60	0,80	18	27	24	35	28,47	0,816	0,096	0,100
0,65	0,85	8	13	23	31	22,01	0,499	0,095	0,096
0,70	0,90	11	16	20	25	20,05	0,550	0,090	0,098
0,75	0,95	6	8	16	19	12,04	0,633	0,098	0,096

**Tablo–17: Simon’un Minimaks İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,20$
ve $\alpha=0,05$, $\beta=0,10$**

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	EN(p_0)	PET(p_0)	α	β
0,05	0,25	0	15	3	25	20,37	0,463	0,034	0,099
0,10	0,30	2	22	6	33	26,18	0,620	0,041	0,098
0,15	0,35	3	23	9	38	29,91	0,540	0,048	0,099
0,20	0,40	5	24	13	45	31,23	0,656	0,048	0,100
0,25	0,45	6	26	17	49	37,15	0,515	0,045	0,100
0,30	0,50	7	24	21	53	36,62	0,565	0,047	0,098
0,35	0,55	12	37	24	53	45,88	0,445	0,045	0,100
0,40	0,60	12	29	27	54	38,06	0,637	0,049	0,099
0,45	0,65	14	31	30	54	40,64	0,581	0,044	0,100
0,50	0,70	14	27	32	53	36,11	0,649	0,046	0,100
0,55	0,75	20	33	32	49	36,30	0,794	0,050	0,098
0,60	0,80	15	26	32	45	35,90	0,479	0,044	0,100
0,65	0,85	12	18	31	41	26,16	0,645	0,048	0,097
0,70	0,90	13	18	26	32	22,66	0,667	0,050	0,099
0,75	0,95	19	22	22	26	22,24	0,939	0,048	0,098

**Tablo–18: Simon’un Minimaks İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,20$
ve $\alpha=0,05$, $\beta=0,20$**

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	EN(p_0)	PET(p_0)	α	β
0,05	0,25	0	12	2	16	13,84	0,540	0,043	0,199
0,10	0,30	1	15	5	25	19,51	0,549	0,033	0,198
0,15	0,35	2	15	7	28	20,15	0,604	0,046	0,197
0,20	0,40	4	18	10	33	22,25	0,716	0,046	0,199
0,25	0,45	4	17	13	36	25,10	0,574	0,044	0,200
0,30	0,50	6	19	16	39	25,69	0,666	0,045	0,196
0,35	0,55	8	21	18	39	26,29	0,706	0,049	0,199
0,40	0,60	17	34	20	39	34,44	0,913	0,049	0,198
0,45	0,65	16	30	22	39	31,22	0,864	0,050	0,194
0,50	0,70	12	23	23	37	27,74	0,661	0,048	0,199
0,55	0,75	15	24	24	36	26,08	0,827	0,049	0,199
0,60	0,80	8	13	25	35	20,77	0,647	0,050	0,192
0,65	0,85	19	25	23	30	25,41	0,917	0,048	0,193
0,70	0,90	4	6	22	27	14,82	0,580	0,049	0,196
0,75	0,95	14	16	17	20	16,25	0,937	0,049	0,195

Kepner/Chang'in geliştirdikleri dizayn ile ilgili sonuçlar Tablo-19 ile Tablo-27 arasında yer almaktadır. Tablolarda yer alan göstergelerin açıklamaları aşağıdadır:

a_1 : Denemenin 1.evrede reddedilmesi için ilaca cevap veren maksimum hasta sayısı

r_1 : Denemenin 1. evreden sonra ilacın etkin olduğuna ve bir sonraki çalışmaya geçmek için ilaca cevap verenlerin sayısının alt sınırı

n_1 : 1.evredeki incelenen hasta sayısı

r : Deneme sonunda ilacın etkin olup olmadığına karar vermek için ilaca cevap veren hasta sayılarının karşılaştırıldığı hasta sayısı

n : Denemede incelenen toplam hasta sayısı

EN: Beklenen rnekleme genişliğidir.

α ve β : Hata oranları

Tablo–19: Kepner/Chang’in İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,10$ ve $\alpha=0,10, \beta=0,10$

p_0	p_1	a_1	r_1	n_1	r	n	$EN(p_0)$	α	β
0,05	0,15	1	4	30	5	60	49,30	0,081	0,098
0,10	0,20	3	8	43	12	86	70,71	0,092	0,097
0,15	0,25	7	15	53	20	105	90,73	0,099	0,098
0,20	0,30	12	21	62	30	124	104,40	0,100	0,099
0,25	0,35	15	25	70	41	139	117,49	0,098	0,100
0,30	0,40	22	34	76	52	151	129,78	0,100	0,099
0,35	0,45	26	37	80	63	159	132,49	0,099	0,099
0,40	0,50	32	44	83	74	166	139,89	0,099	0,097
0,45	0,55	32	50	82	81	163	153,59	0,100	0,100
0,50	0,60	39	51	83	91	166	139,89	0,097	0,100
0,55	0,65	43	54	80	95	159	132,49	0,099	0,099
0,60	0,70	42	54	76	98	151	129,78	0,099	0,100
0,65	0,75	45	55	70	97	139	117,49	0,100	0,098
0,70	0,80	41	50	62	93	124	104,40	0,099	0,100
0,75	0,85	38	46	53	84	105	90,73	0,098	0,099
0,80	0,90	35	40	43	73	86	70,71	0,097	0,092
0,85	0,95	26	29	30	54	60	49,30	0,098	0,081

Tablo–20: Kepner/Chang’in İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,10$ ve $\alpha=0,05, \beta=0,10$

p_0	p_1	a_1	r_1	n_1	r	n	$EN(p_0)$	α	β
0,05	0,15	1	5	38	7	76	63,27	0,040	0,097
0,10	0,20	5	11	55	16	109	87,90	0,045	0,100
0,15	0,25	10	18	68	27	136	109,84	0,049	0,100
0,20	0,30	15	26	80	40	160	135,01	0,050	0,098
0,25	0,35	21	33	90	54	179	149,80	0,050	0,100
0,30	0,40	29	40	101	68	194	157,12	0,050	0,099
0,35	0,45	36	50	105	82	205	165,22	0,050	0,098
0,40	0,50	42	66	112	96	215	172,55	0,049	0,098
0,45	0,55	49	71	117	104	218	175,63	0,049	0,100
0,50	0,60	55	76	126	113	220	183,72	0,048	0,099
0,55	0,65	57	74	112	121	210	169,33	0,048	0,100
0,60	0,70	59	72	105	130	195	159,42	0,047	0,098
0,65	0,75	57	70	90	127	180	154,36	0,050	0,100
0,70	0,80	58	67	82	124	164	129,90	0,048	0,100
0,75	0,85	53	62	70	112	139	116,14	0,049	0,095
0,80	0,90	46	51	56	96	112	85,74	0,048	0,096
0,85	0,95	34	37	38	69	76	59,33	0,047	0,099

Tablo–21: Kepner/Chang’ın İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,10$ ve $\alpha=0,05$, $\beta=0,20$

p_0	p_1	a_1	r_1	n_1	r	n	$EN(p_0)$	α	β
0,05	0,15	1	4	26	5	52	43,73	0,046	0,188
0,10	0,20	4	8	39	12	78	61,12	0,049	0,193
0,15	0,25	7	15	49	20	97	83,79	0,050	0,194
0,20	0,30	12	19	58	30	116	92,27	0,049	0,199
0,25	0,35	16	26	65	40	129	109,22	0,049	0,200
0,30	0,40	20	31	71	51	141	121,04	0,049	0,200
0,35	0,45	23	37	74	61	148	134,09	0,049	0,199
0,40	0,50	32	42	78	72	156	125,03	0,050	0,197
0,45	0,55	32	47	77	79	154	140,03	0,050	0,200
0,50	0,60	38	49	78	88	156	130,25	0,049	0,200
0,55	0,65	41	53	75	92	150	128,25	0,050	0,198
0,60	0,70	42	53	72	95	143	122,70	0,049	0,198
0,65	0,75	44	53	67	95	133	109,70	0,049	0,199
0,70	0,80	42	50	60	91	119	99,00	0,049	0,196
0,75	0,85	39	47	51	83	102	86,75	0,050	0,190
0,80	0,90	34	38	41	71	82	64,45	0,047	0,199
0,85	0,95	27	29	30	54	59	45,06	0,048	0,179

Tablo–22: Kepner/Chang’in İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,15$ ve $\alpha=0,10, \beta=0,10$

p_0	p_1	a_1	r_1	n_1	r	n	$EN(p_0)$	α	β
0,05	0,20	1	2	16	3	32	22,73	0,087	0,097
0,10	0,25	1	6	20	6	40	36,59	0,099	0,097
0,15	0,30	2	7	26	11	52	43,49	0,092	0,100
0,20	0,35	6	12	30	15	58	48,57	0,100	0,099
0,25	0,40	7	14	32	20	64	55,03	0,100	0,097
0,30	0,45	10	16	36	26	71	56,72	0,096	0,096
0,35	0,50	11	19	36	30	72	61,96	0,098	0,097
0,40	0,55	15	22	38	35	75	61,27	0,097	0,096
0,45	0,60	16	23	38	39	75	61,27	0,096	0,097
0,50	0,65	17	25	36	41	72	61,96	0,097	0,098
0,55	0,70	20	26	36	44	71	56,72	0,096	0,096
0,60	0,75	18	25	32	43	64	55,03	0,097	0,099
0,65	0,80	18	24	30	42	58	48,57	0,099	0,100
0,70	0,85	19	24	26	40	52	43,49	0,100	0,092
0,75	0,90	14	19	20	33	40	36,59	0,097	0,099
0,80	0,95	14	15	16	28	32	22,73	0,097	0,087

Tablo-23: Kepner/Chang'in İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,15$ ve $\alpha=0,05, \beta=0,10$

p_0	p_1	a_1	r_1	n_1	r	n	$EN(p_0)$	α	β
0,05	0,20	1	3	20	4	38	29,23	0,044	0,098
0,10	0,25	2	6	27	9	54	43,46	0,046	0,098
0,15	0,30	4	10	32	14	64	53,78	0,050	0,098
0,20	0,35	8	14	39	21	77	60,43	0,046	0,098
0,25	0,40	10	17	42	27	83	66,65	0,049	0,100
0,30	0,45	13	20	45	34	90	70,40	0,050	0,099
0,35	0,50	17	25	48	41	96	76,26	0,048	0,095
0,40	0,55	17	28	47	45	94	82,88	0,049	0,100
0,45	0,60	20	29	48	51	96	78,98	0,049	0,100
0,50	0,65	23	32	47	54	93	77,44	0,049	0,100
0,55	0,70	26	33	46	58	92	71,51	0,049	0,095
0,60	0,75	26	33	43	58	85	67,87	0,049	0,097
0,65	0,80	24	32	38	55	75	64,94	0,049	0,100
0,70	0,85	23	29	33	51	65	54,42	0,050	0,100
0,75	0,90	22	26	28	46	55	44,09	0,046	0,097
0,80	0,95	19	21	22	39	44	32,77	0,046	0,072

Tablo–24: Kepner/Chang’in İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,15$ ve $\alpha=0,05, \beta=0,20$

p_0	p_1	a_1	r_1	n_1	r	n	$EN(p_0)$	α	β
0,05	0,20	1	3	14	3	27	21,56	0,042	0,193
0,10	0,25	2	5	20	7	40	31,90	0,045	0,182
0,15	0,30	4	8	24	11	48	38,06	0,048	0,190
0,20	0,35	6	10	28	16	56	42,86	0,048	0,195
0,25	0,40	8	13	31	21	62	48,71	0,047	0,197
0,30	0,45	9	16	34	25	64	54,62	0,049	0,200
0,35	0,50	12	18	34	30	68	54,52	0,049	0,198
0,40	0,55	12	21	35	34	69	61,73	0,048	0,200
0,45	0,60	16	23	35	38	70	57,79	0,047	0,199
0,50	0,65	18	24	35	41	69	55,17	0,048	0,199
0,55	0,70	20	26	34	43	67	53,44	0,049	0,194
0,60	0,75	19	25	31	43	62	51,31	0,050	0,190
0,65	0,80	18	24	28	41	55	47,40	0,050	0,196
0,70	0,85	18	23	25	39	49	41,70	0,048	0,193
0,75	0,90	18	21	22	37	44	34,77	0,050	0,161
0,80	0,95	17	18	19	27	30	23,28	0,050	0,182

Tablo–25: Kepner/Chang’in İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,20$ ve $\alpha=0,10, \beta=0,10$

p_0	p_1	a_1	r_1	n_1	r	n	$EN(p_0)$	α	β
0,05	0,25	1	2	13	2	20	15,70	0,074	0,097
0,10	0,30	1	4	13	4	25	21,30	0,097	0,093
0,15	0,35	1	5	16	7	31	26,43	0,088	0,098
0,20	0,40	3	7	18	10	36	29,41	0,092	0,091
0,25	0,45	5	8	20	13	39	28,93	0,100	0,094
0,30	0,50	5	10	20	15	39	32,61	0,098	0,099
0,35	0,55	6	11	21	18	41	33,52	0,099	0,098
0,40	0,60	8	13	21	20	41	33,76	0,098	0,098
0,45	0,65	10	15	21	22	41	33,52	0,098	0,093
0,50	0,70	10	15	20	23	39	32,61	0,099	0,098
0,55	0,75	12	15	20	25	39	28,93	0,094	0,100
0,60	0,80	11	15	18	25	36	29,41	0,091	0,092
0,65	0,85	10	14	16	24	32	27,11	0,085	0,095
0,70	0,90	9	12	13	20	25	21,30	0,093	0,097
0,75	0,95	11	12	13	17	20	15,70	0,097	0,074

Tablo–26: Kepner/Chang’in İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,20$ ve $\alpha=0,05, \beta=0,10$

p_0	p_1	a_1	r_1	n_1	r	n	$EN(p_0)$	α	β
0,05	0,25	1	2	13	3	25	17,63	0,045	0,097
0,10	0,30	1	5	17	6	33	28,38	0,042	0,094
0,15	0,35	2	7	19	9	38	32,87	0,050	0,096
0,20	0,40	4	9	24	13	44	36,09	0,048	0,099
0,25	0,45	6	11	25	17	49	38,74	0,049	0,094
0,30	0,50	9	14	27	21	53	40,53	0,049	0,093
0,35	0,55	9	15	27	24	53	42,90	0,048	0,099
0,40	0,60	12	18	28	28	56	44,32	0,048	0,090
0,45	0,65	12	18	27	30	54	43,52	0,047	0,096
0,50	0,70	13	19	27	31	51	41,68	0,049	0,100
0,55	0,75	14	19	25	33	50	39,31	0,046	0,098
0,60	0,80	14	19	23	32	45	36,70	0,046	0,099
0,65	0,85	15	18	21	32	42	30,96	0,044	0,095
0,70	0,90	15	17	19	30	37	26,35	0,046	0,082
0,75	0,95	13	14	15	25	29	20,06	0,048	0,068

Tablo–27: Kepner/Chang’in İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,20$ ve $\alpha=0,05$, $\beta=0,20$

p_0	p_1	a_1	r_1	n_1	r	n	$EN(p_0)$	α	β
0,05	0,25	1	2	12	2	16	13,61	0,043	0,199
0,10	0,30	1	3	13	5	24	19,17	0,049	0,200
0,15	0,35	2	6	14	7	28	24,06	0,048	0,185
0,20	0,40	2	7	17	10	32	28,32	0,045	0,200
0,25	0,45	5	9	18	13	36	28,64	0,046	0,190
0,30	0,50	5	10	20	16	38	31,95	0,047	0,199
0,35	0,55	9	12	21	19	41	29,51	0,047	0,195
0,40	0,60	8	12	20	21	40	31,26	0,050	0,198
0,45	0,65	8	14	20	23	40	34,90	0,043	0,199
0,50	0,70	10	15	19	23	37	30,99	0,049	0,196
0,55	0,75	11	15	19	25	37	29,75	0,045	0,194
0,60	0,80	11	14	17	24	33	25,71	0,049	0,198
0,65	0,85	12	14	16	24	31	22,87	0,047	0,189
0,70	0,90	11	13	14	23	28	21,53	0,049	0,148
0,75	0,95	12	12	13	20	23	15,27	0,049	0,166

SWOG dizaynı ile ilgili sonuçlar Tablo-28 ile Tablo-36 arasında yer almaktadır. Bu tablolarda yer alan göstergelerin açıklamaları aşağıdadır:

r_1 : Denemenin sonlandırılması için ilaca cevap veren maksimum hasta sayısı

n_1 : 1.evredeki incelenen hasta sayısı

r : Deneme sonunda ilacın etkin olup olmadığına karar vermek için ilaca cevap veren hasta sayılarının karşılaştırıldığı hasta sayısı

n : Denemede incelenen toplam hasta sayısı

PET (erken sonlandırma olasılığı): 1.evrede yeterli cevap alınamamasından dolayı denemenin erken sonlandırma olasılığının

Tablo–28: SWOG İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,10$ ve $\alpha=0,10$, $\beta=0,10$

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	PET(p_0)	α	β
0,05	0,15	0	30	6	60	0,215	0,030	0,186
0,10	0,20	3	45	13	85	0,329	0,042	0,174
0,15	0,25	6	55	22	105	0,263	0,037	0,201
0,20	0,30	11	65	32	125	0,330	0,050	0,166
0,25	0,35	16	70	43	140	0,400	0,050	0,168
0,30	0,40	20	75	54	150	0,312	0,047	0,181
0,35	0,45	26	80	66	160	0,367	0,042	0,193
0,40	0,50	32	85	76	165	0,373	0,048	0,177
0,45	0,55	36	85	84	165	0,353	0,054	0,165
0,50	0,60	41	85	93	165	0,414	0,043	0,193
0,55	0,65	42	80	98	160	0,367	0,047	0,182
0,60	0,70	43	75	100	150	0,359	0,039	0,211
0,65	0,75	44	70	100	140	0,397	0,044	0,190
0,70	0,80	44	65	96	125	0,387	0,037	0,215
0,75	0,85	40	55	86	105	0,398	0,036	0,222
0,80	0,90	35	45	74	85	0,412	0,033	0,228
0,85	0,95	25	30	55	60	0,476	0,042	0,180

Tablo–29: SWOG İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,10$ ve $\alpha=0,05$, $\beta=0,10$

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	PET(p_0)	α	β
0,05	0,15	1	40	7	75	0,399	0,033	0,111
0,10	0,20	4	55	16	110	0,345	0,046	0,094
0,15	0,25	9	70	28	140	0,383	0,042	0,103
0,20	0,30	15	80	40	160	0,455	0,049	0,101
0,25	0,35	21	90	54	180	0,411	0,052	0,094
0,30	0,40	29	100	69	195	0,462	0,044	0,110
0,35	0,45	37	105	81	205	0,565	0,093	0,063
0,40	0,50	47	110	96	215	0,858	0,073	0,101
0,45	0,55	53	110	95	215	0,868	0,066	0,132
0,50	0,60	58	110	97	215	0,863	0,062	0,123
0,55	0,65	57	105	99	205	0,858	0,057	0,113
0,60	0,70	59	100	128	195	0,457	0,045	0,109
0,65	0,75	58	90	127	180	0,496	0,048	0,104
0,70	0,80	55	80	121	160	0,445	0,048	0,103
0,75	0,85	52	70	113	140	0,491	0,045	0,102
0,80	0,90	44	55	95	110	0,554	0,032	0,137
0,85	0,95	34	40	68	75	0,567	0,054	0,083

Tablo-30: SWOG İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,10$ ve $\alpha=0,05$, $\beta=0,20$

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	PET(p_0)	α	β
0,05	0,15	0	30	6	55	0,215	0,019	0,263
0,10	0,20	2	40	12	80	0,223	0,054	0,165
0,15	0,25	6	50	21	100	0,361	0,039	0,214
0,20	0,30	10	60	30	115	0,323	0,044	0,211
0,25	0,35	14	65	41	130	0,315	0,037	0,234
0,30	0,40	20	75	52	145	0,312	0,053	0,177
0,35	0,45	24	75	62	150	0,340	0,045	0,208
0,40	0,50	30	80	72	155	0,369	0,043	0,212
0,45	0,55	34	80	80	155	0,369	0,041	0,223
0,50	0,60	38	80	87	155	0,369	0,054	0,185
0,55	0,65	39	75	92	150	0,341	0,049	0,197
0,60	0,70	43	75	96	145	0,359	0,052	0,183
0,65	0,75	40	65	93	130	0,321	0,047	0,208
0,70	0,80	40	60	88	115	0,331	0,049	0,205
0,75	0,85	36	50	82	100	0,363	0,038	0,237
0,80	0,90	31	40	70	80	0,407	0,029	0,277
0,85	0,95	25	30	51	55	0,476	0,026	0,295

Tablo-31: SWOG İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,15$ ve $\alpha=0,10$, $\beta=0,10$

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	PET(p_0)	α	β
0,05	0,20	0	15	5	30	0,323	0,041	0,130
0,10	0,25	1	25	8	45	0,271	0,032	0,173
0,15	0,30	2	25	12	50	0,254	0,030	0,224
0,20	0,35	4	30	17	60	0,255	0,043	0,173
0,25	0,40	7	35	22	65	0,322	0,040	0,189
0,30	0,45	9	35	27	70	0,365	0,047	0,171
0,35	0,50	13	40	33	75	0,441	0,041	0,180
0,40	0,55	15	40	37	75	0,440	0,039	0,194
0,45	0,60	17	40	41	75	0,439	0,036	0,206
0,50	0,65	19	40	44	75	0,437	0,052	0,154
0,55	0,70	18	35	45	70	0,398	0,045	0,181
0,60	0,75	20	35	45	65	0,427	0,048	0,176
0,65	0,80	18	30	45	60	0,345	0,036	0,207
0,70	0,85	16	25	40	50	0,323	0,040	0,209
0,75	0,90	18	25	38	45	0,439	0,045	0,159
0,80	0,95	11	15	27	30	0,352	0,044	0,188

Tablo-32: SWOG İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0,15$ ve $\alpha=0,05$, $\beta=0,10$

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	PET(p_0)	α	β
0,05	0,20	0	20	4	40	0,358	0,047	0,080
0,10	0,25	2	30	9	55	0,411	0,044	0,091
0,15	0,30	4	35	15	65	0,381	0,028	0,140
0,20	0,35	7	40	21	75	0,437	0,034	0,126
0,25	0,40	10	45	28	85	0,409	0,038	0,112
0,30	0,45	12	45	34	90	0,380	0,044	0,103
0,35	0,50	17	50	41	95	0,506	0,039	0,113
0,40	0,55	19	50	46	95	0,446	0,038	0,120
0,45	0,60	22	50	51	95	0,502	0,035	0,128
0,50	0,65	24	50	55	95	0,444	0,050	0,092
0,55	0,70	24	45	57	90	0,468	0,044	0,107
0,60	0,75	27	45	58	85	0,556	0,046	0,101
0,65	0,80	26	40	55	75	0,559	0,048	0,104
0,70	0,85	24	35	51	65	0,490	0,048	0,101
0,75	0,90	22	30	46	55	0,486	0,045	0,095
0,80	0,95	16	20	36	40	0,589	0,028	0,138

Tablo-33: SWOG İki-Evrelî Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0.15$ ve $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	PET(p_0)	α	β
0.05	0.20	0	15	5	30	0.323	0.041	0.130
0.10	0.25	0	20	7	40	0.122	0.042	0.182
0.15	0.30	2	25	12	50	0.254	0.030	0.224
0.20	0.35	4	30	16	55	0.255	0.037	0.221
0.25	0.40	6	30	20	60	0.348	0.054	0.181
0.30	0.45	9	35	25	65	0.365	0.054	0.177
0.35	0.50	10	35	31	70	0.272	0.041	0.202
0.40	0.55	12	35	35	70	0.306	0.035	0.236
0.45	0.60	14	35	38	70	0.338	0.046	0.197
0.50	0.65	16	35	42	70	0.368	0.036	0.226
0.55	0.70	18	35	42	65	0.398	0.045	0.208
0.60	0.75	16	30	42	60	0.285	0.041	0.225
0.65	0.80	18	30	41	55	0.345	0.049	0.197
0.70	0.85	16	25	40	50	0.323	0.040	0.209
0.75	0.90	14	20	34	40	0.383	0.043	0.206
0.80	0.95	11	15	27	30	0.352	0.044	0.188

Tablo-34: SWOG İki-Evrelî Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0.20$ ve $\alpha=0.10$, $\beta=0.10$

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	PET(p_0)	α	β
0.05	0.25	0	10	4	20	0.375	0.015	0.138
0.10	0.30	0	15	5	25	0.206	0.033	0.194
0.15	0.35	1	15	8	30	0.319	0.028	0.226
0.20	0.40	3	20	11	35	0.411	0.034	0.196
0.25	0.45	4	20	14	40	0.415	0.054	0.137
0.30	0.50	4	20	17	40	0.238	0.032	0.215
0.35	0.55	8	25	21	45	0.467	0.038	0.167
0.40	0.60	9	25	23	45	0.425	0.048	0.145
0.45	0.65	10	25	26	45	0.384	0.031	0.194
0.50	0.70	9	20	25	40	0.412	0.040	0.194
0.55	0.75	10	20	27	40	0.409	0.038	0.180
0.60	0.80	11	20	26	35	0.404	0.026	0.255
0.65	0.85	9	15	24	30	0.436	0.023	0.289
0.70	0.90	10	15	21	25	0.485	0.033	0.236
0.75	0.95	7	10	18	20	0.474	0.024	0.274

Tablo-35: SWOG İki-Evreli Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0.20$ ve $\alpha=0.05$, $\beta=0.10$

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	PET(p_0)	α	β
0.05	0.25	0	15	4	25	0.365	0.034	0.099
0.10	0.30	1	20	8	35	0.392	0.020	0.134
0.15	0.35	2	20	10	40	0.405	0.030	0.124
0.20	0.40	4	25	13	45	0.421	0.052	0.086
0.25	0.45	5	25	18	50	0.378	0.029	0.129
0.30	0.50	8	30	22	55	0.432	0.041	0.090
0.35	0.55	10	30	25	55	0.508	0.040	0.102
0.40	0.60	11	30	28	55	0.431	0.038	0.109
0.45	0.65	13	30	31	55	0.502	0.034	0.117
0.50	0.70	15	30	33	55	0.572	0.051	0.078
0.55	0.75	13	25	33	50	0.457	0.042	0.100
0.60	0.80	15	25	32	45	0.575	0.044	0.102
0.65	0.85	12	20	31	40	0.399	0.030	0.136
0.70	0.90	14	20	29	35	0.584	0.027	0.132
0.75	0.95	11	15	22	25	0.539	0.032	0.127

Tablo-36: SWOG İki-Evrelî Faz II Klinik Deneme Dizaynı $p_1-p_0=0.20$ ve $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$

p_0	p_1	r_1	n_1	r	n	PET(p_0)	α	β
0.05	0.25	0	10	4	20	0.599	0.015	0.138
0.10	0.30	0	15	5	25	0.206	0.033	0.194
0.15	0.35	1	15	7	30	0.319	0.028	0.226
0.20	0.40	3	20	11	35	0.411	0.034	0.196
0.25	0.45	4	20	13	35	0.415	0.036	0.224
0.30	0.50	4	20	17	40	0.238	0.032	0.215
0.35	0.55	5	20	19	40	0.245	0.036	0.213
0.40	0.60	6	20	21	40	0.250	0.039	0.209
0.45	0.65	8	20	23	40	0.414	0.040	0.204
0.50	0.70	9	20	25	40	0.412	0.040	0.194
0.55	0.75	10	20	24	35	0.409	0.035	0.242
0.60	0.80	11	20	26	35	0.404	0.026	0.255
0.65	0.85	9	15	15	30	0.436	0.023	0.289
0.70	0.90	10	15	21	25	0.485	0.033	0.236
0.75	0.95	7	10	18	20	0.474	0.024	0.264

Tablo-37: $p_1-p_0=0.10$ ve $\alpha=0.10$, $\beta=0.10$ için Dizaynların Karşılaştırması

p_0	p_1	Dizayn	r_1	n_1	r_1/n_1	r	n	r/n	α	β
0.05	0.15	Optimal	1	28	0.04	5	66	0.08	0.095	0.098
		Minimaks	1	39	0.03	5	60	0.08	0.078	0.099
		Kepner/Chang	4	30	0.13	5	60	0.08	0.081	0.098
		SWOG	0	30	0.00	6	60	0.10	0.030	0.186
0.10	0.20	Optimal	5	49	0.10	12	90	0.13	0.099	0.097
		Minimaks	5	61	0.08	12	86	0.14	0.085	0.100
		Kepner/Chang	8	43	0.19	12	86	0.14	0.092	0.097
		SWOG	3	45	0.07	13	85	0.15	0.042	0.174
0.15	0.25	Optimal	7	50	0.14	21	112	0.19	0.099	0.099
		Minimaks	9	65	0.14	20	105	0.19	0.098	0.100
		Kepner/Chang	15	53	0.28	20	105	0.19	0.099	0.098
		SWOG	6	55	0.11	22	105	0.21	0.037	0.201
0.20	0.30	Optimal	11	57	0.19	32	134	0.24	0.100	0.099
		Minimaks	14	73	0.19	30	124	0.24	0.099	0.100
		Kepner/Chang	21	62	0.34	30	124	0.24	0.100	0.099
		SWOG	11	65	0.17	32	125	0.26	0.050	0.166
0.25	0.35	Optimal	19	74	0.26	44	152	0.29	0.099	0.099
		Minimaks	18	75	0.24	41	140	0.29	0.100	0.100
		Kepner/Chang	25	70	0.36	41	139	0.29	0.098	0.100
		SWOG	16	70	0.23	43	140	0.31	0.050	0.168
0.30	0.40	Optimal	21	71	0.30	55	161	0.34	0.099	0.099
		Minimaks	22	78	0.28	52	151	0.34	0.099	0.100
		Kepner/Chang	34	76	0.45	52	151	0.34	0.100	0.099
		SWOG	20	75	0.27	54	150	0.36	0.047	0.181
0.35	0.45	Optimal	27	77	0.35	67	171	0.39	0.099	0.100
		Minimaks	37	110	0.34	63	159	0.40	0.096	0.100
		Kepner/Chang	37	80	0.46	63	159	0.40	0.099	0.099
		SWOG	26	80	0.33	66	160	0.41	0.042	0.193
0.40	0.50	Optimal	30	74	0.41	84	191	0.44	0.098	0.100
		Minimaks	57	134	0.43	73	164	0.45	0.099	0.100
		Kepner/Chang	44	83	0.53	74	166	0.45	0.099	0.097
		SWOG	32	85	0.38	76	165	0.46	0.048	0.177

Tablo-38: $p_1-p_0=0.10$ ve $\alpha=0.05$, $\beta=0.10$ için Dizaynların Karşılaştırması

p_0	p_1	Dizayn	r_1	n_1	r_1/n_1	r	n	r/n	α	β
0.05	0.15	Optimal	2	37	0.05	7	84	0.08	0.048	0.099
		Minimaks	2	46	0.04	7	77	0.09	0.037	0.099
		Kepner/Chang	5	38	0.13	7	76	0.09	0.040	0.097
		SWOG	1	40	0.03	7	75	0.09	0.033	0.111
0.10	0.20	Optimal	4	42	0.10	17	121	0.14	0.049	0.099
		Minimaks	6	70	0.09	16	109	0.15	0.043	0.100
		Kepner/Chang	11	55	0.20	16	109	0.15	0.045	0.100
		SWOG	4	55	0.07	16	110	0.15	0.046	0.094
0.15	0.25	Optimal	9	57	0.16	31	162	0.19	0.050	0.099
		Minimaks	11	78	0.14	27	136	0.20	0.048	0.100
		Kepner/Chang	18	68	0.26	27	136	0.20	0.049	0.100
		SWOG	9	70	0.13	28	140	0.20	0.042	0.103
0.20	0.30	Optimal	16	76	0.21	43	175	0.24	0.050	0.099
		Minimaks	18	92	0.20	40	160	0.25	0.049	0.100
		Kepner/Chang	26	80	0.33	40	160	0.25	0.050	0.098
		SWOG	15	80	0.19	40	160	0.25	0.049	0.101
0.25	0.35	Optimal	22	82	0.27	64	218	0.29	0.048	0.100
		Minimaks	30	125	0.24	54	179	0.30	0.048	0.100
		Kepner/Chang	33	90	0.37	54	179	0.30	0.050	0.100
		SWOG	21	90	0.23	54	180	0.30	0.052	0.094
0.30	0.40	Optimal	29	91	0.32	79	229	0.34	0.050	0.099
		Minimaks	41	142	0.29	68	193	0.35	0.050	0.100
		Kepner/Chang	40	101	0.40	68	194	0.35	0.050	0.099
		SWOG	29	100	0.29	69	195	0.35	0.044	0.110
0.35	0.45	Optimal	32	88	0.36	94	237	0.40	0.050	0.099
		Minimaks	44	127	0.35	83	206	0.40	0.049	0.100
		Kepner/Chang	50	105	0.48	82	205	0.40	0.050	0.098
		SWOG	37	105	0.35	81	205	0.40	0.093	0.063
0.40	0.50	Optimal	39	94	0.41	107	239	0.45	0.050	0.100
		Minimaks	76	176	0.43	96	212	0.45	0.050	0.100
		Kepner/Chang	66	112	0.59	96	215	0.45	0.049	0.098
		SWOG	47	110	0.43	96	215	0.45	0.073	0.101

Tablo-39: $p_1-p_0=0.10$ ve $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$ için Dizaynların Karşılaştırması

p_0	p_1	Dizayn	r_1	n_1	r_1/n_1	r	n	r/n	α	β
0.05	0.15	Optimal	1	23	0.04	5	56	0.09	0.050	0.200
		Minimaks	1	30	0.03	5	52	0.10	0.043	0.198
		Kepner/Chang	4	26	0.15	5	52	0.10	0.046	0.188
		SWOG	0	30	0.00	6	55	0.11	0.019	0.263
0.10	0.20	Optimal	3	30	0.10	13	89	0.15	0.048	0.198
		Minimaks	4	45	0.09	12	78	0.15	0.044	0.198
		Kepner/Chang	8	39	0.21	12	78	0.15	0.049	0.193
		SWOG	2	40	0.05	12	80	0.15	0.054	0.165
0.15	0.25	Optimal	6	38	0.16	23	116	0.20	0.049	0.197
		Minimaks	8	55	0.15	20	97	0.21	0.049	0.199
		Kepner/Chang	15	49	0.31	20	97	0.21	0.050	0.194
		SWOG	6	50	0.12	21	100	0.21	0.039	0.214
0.20	0.30	Optimal	10	46	0.22	35	141	0.25	0.050	0.199
		Minimaks	13	66	0.20	30	116	0.26	0.047	0.199
		Kepner/Chang	19	58	0.33	30	116	0.26	0.049	0.199
		SWOG	10	60	0.17	30	115	0.26	0.044	0.211
0.25	0.35	Optimal	15	56	0.27	45	149	0.30	0.050	0.197
		Minimaks	20	80	0.25	40	129	0.31	0.049	0.200
		Kepner/Chang	26	65	0.40	40	129	0.31	0.049	0.200
		SWOG	14	65	0.22	41	130	0.32	0.037	0.234
0.30	0.40	Optimal	19	59	0.32	59	168	0.35	0.050	0.198
		Minimaks	36	107	0.34	51	142	0.36	0.049	0.200
		Kepner/Chang	31	71	0.44	51	141	0.36	0.049	0.200
		SWOG	20	75	0.27	52	145	0.36	0.053	0.177
0.35	0.45	Optimal	21	57	0.37	72	179	0.40	0.049	0.199
		Minimaks	38	113	0.34	61	148	0.41	0.049	0.200
		Kepner/Chang	37	74	0.50	61	148	0.41	0.049	0.199
		SWOG	24	75	0.32	62	150	0.41	0.045	0.208
0.40	0.50	Optimal	25	60	0.42	80	176	0.45	0.050	0.200
		Minimaks	53	121	0.44	71	154	0.46	0.050	0.200
		Kepner/Chang	42	78	0.54	72	156	0.46	0.050	0.197
		SWOG	30	80	0.38	72	155	0.46	0.043	0.212

Tablo-40: $p_1-p_0=0.15$ ve $\alpha=0.10$, $\beta=0.10$ için Dizaynların Karşılaştırması

p_0	p_1	Dizayn	r_1	n_1	r_1/n_1	r	n	r/n	α	β
0.05	0.20	Optimal	0	12	0.00	3	37	0.08	0.093	0.098
		Minimaks	0	18	0.00	3	32	0.09	0.072	0.099
		Kepner/Chang	2	16	0.13	3	32	0.09	0.087	0.097
		SWOG	0	15	0.00	5	30	0.17	0.041	0.130
0.10	0.25	Optimal	2	21	0.10	7	50	0.14	0.098	0.099
		Minimaks	2	27	0.07	6	40	0.15	0.098	0.100
		Kepner/Chang	6	20	0.30	6	40	0.15	0.099	0.097
		SWOG	1	25	0.04	8	45	0.18	0.032	0.173
0.15	0.30	Optimal	3	23	0.13	11	55	0.20	0.100	0.099
		Minimaks	5	34	0.15	11	53	0.21	0.087	0.100
		Kepner/Chang	7	26	0.27	11	52	0.21	0.092	0.100
		SWOG	2	25	0.08	12	50	0.24	0.030	0.224
0.20	0.35	Optimal	5	27	0.19	16	63	0.25	0.100	0.098
		Minimaks	6	33	0.18	15	58	0.26	0.099	0.100
		Kepner/Chang	12	30	0.40	15	58	0.26	0.100	0.099
		SWOG	4	30	0.13	17	60	0.28	0.043	0.173
0.25	0.40	Optimal	7	29	0.24	22	72	0.31	0.098	0.099
		Minimaks	9	39	0.23	20	64	0.31	0.097	0.100
		Kepner/Chang	14	32	0.44	20	64	0.31	0.100	0.097
		SWOG	7	35	0.20	22	65	0.34	0.040	0.189
0.30	0.45	Optimal	11	37	0.30	26	72	0.36	0.097	0.099
		Minimaks	16	50	0.32	25	69	0.36	0.100	0.098
		Kepner/Chang	16	36	0.44	26	71	0.37	0.096	0.096
		SWOG	9	35	0.26	27	70	0.39	0.047	0.171
0.35	0.50	Optimal	12	34	0.35	33	81	0.41	0.099	0.098
		Minimaks	14	43	0.33	30	72	0.42	0.095	0.100
		Kepner/Chang	19	36	0.53	30	72	0.42	0.098	0.097
		SWOG	13	40	0.33	33	75	0.44	0.041	0.180
0.40	0.55	Optimal	16	38	0.42	40	88	0.45	0.099	0.100
		Minimaks	18	45	0.40	34	73	0.47	0.100	0.100
		Kepner/Chang	22	38	0.58	35	75	0.47	0.097	0.096
		SWOG	15	40	0.38	37	75	0.49	0.039	0.194

Tablo-41: $p_1-p_0=0.15$ ve $\alpha=0.05$, $\beta=0.10$ için Dizaynların Karşılaştırması

p_0	p_1	Dizayn	r_1	n_1	r_1/n_1	r	n	r/n	α	β
0.05	0.20	Optimal	1	21	0.05	4	41	0.10	0.046	0.098
		Minimaks	1	29	0.03	4	38	0.11	0.039	0.100
		Kepner/Chang	3	20	0.15	4	38	0.11	0.044	0.098
		SWOG	0	20	0.00	4	40	0.10	0.047	0.080
0.10	0.25	Optimal	3	28	0.11	9	57	0.16	0.048	0.099
		Minimaks	3	31	0.10	9	55	0.16	0.042	0.099
		Kepner/Chang	6	27	0.22	9	54	0.17	0.046	0.098
		SWOG	2	30	0.07	9	55	0.16	0.044	0.091
0.15	0.30	Optimal	5	30	0.17	17	82	0.21	0.046	0.099
		Minimaks	6	42	0.14	14	64	0.22	0.048	0.100
		Kepner/Chang	10	32	0.31	14	64	0.22	0.050	0.098
		SWOG	4	35	0.11	15	65	0.23	0.028	0.140
0.20	0.35	Optimal	8	37	0.22	22	83	0.27	0.049	0.099
		Minimaks	8	42	0.19	21	77	0.27	0.044	0.100
		Kepner/Chang	14	39	0.36	21	77	0.27	0.046	0.098
		SWOG	7	40	0.18	21	75	0.28	0.034	0.126
0.25	0.40	Optimal	10	37	0.27	31	99	0.31	0.049	0.100
		Minimaks	13	57	0.23	27	83	0.33	0.047	0.100
		Kepner/Chang	17	42	0.40	27	83	0.33	0.049	0.100
		SWOG	10	45	0.22	28	85	0.33	0.038	0.112
0.30	0.45	Optimal	13	40	0.33	40	110	0.36	0.048	0.099
		Minimaks	27	77	0.35	33	88	0.38	0.050	0.099
		Kepner/Chang	20	45	0.44	34	90	0.38	0.050	0.099
		SWOG	12	45	0.27	34	90	0.38	0.044	0.103
0.35	0.50	Optimal	16	43	0.37	44	105	0.42	0.049	0.100
		Minimaks	16	46	0.35	40	94	0.43	0.049	0.100
		Kepner/Chang	25	48	0.52	41	96	0.43	0.048	0.095
		SWOG	17	50	0.34	41	95	0.43	0.039	0.113
0.40	0.55	Optimal	19	45	0.42	49	104	0.47	0.050	0.100
		Minimaks	24	62	0.39	45	94	0.48	0.049	0.100
		Kepner/Chang	28	47	0.60	45	94	0.48	0.049	0.100
		SWOG	19	50	0.38	46	95	0.48	0.038	0.120

Tablo-42: $p_1-p_0=0.15$ ve $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$ için Dizaynların Karşılaştırması

p_0	p_1	Dizayn	r_1	n_1	r_1/n_1	r	n	r/n	α	β
0.05	0.20	Optimal	0	10	0.00	3	29	0.10	0.047	0.199
		Minimaks	0	13	0.00	3	27	0.11	0.042	0.199
		Kepner/Chang	3	14	0.21	3	27	0.11	0.042	0.193
		SWOG	0	15	0.00	5	30	0.17	0.041	0.130
0.10	0.25	Optimal	2	18	0.11	7	43	0.16	0.048	0.200
		Minimaks	2	22	0.09	7	40	0.18	0.040	0.197
		Kepner/Chang	5	20	0.25	7	40	0.18	0.045	0.182
		SWOG	0	20	0.00	7	40	0.18	0.042	0.182
0.15	0.30	Optimal	3	19	0.16	12	55	0.22	0.048	0.199
		Minimaks	3	23	0.13	11	48	0.23	0.045	0.196
		Kepner/Chang	8	24	0.33	11	48	0.23	0.048	0.190
		SWOG	2	25	0.08	12	50	0.24	0.030	0.224
0.20	0.35	Optimal	4	20	0.20	17	62	0.27	0.047	0.200
		Minimaks	6	31	0.19	15	53	0.28	0.050	0.198
		Kepner/Chang	10	28	0.36	16	56	0.29	0.048	0.195
		SWOG	4	30	0.13	16	55	0.29	0.037	0.221
0.25	0.40	Optimal	5	20	0.25	23	71	0.32	0.049	0.198
		Minimaks	16	51	0.31	20	60	0.33	0.050	0.197
		Kepner/Chang	13	31	0.42	21	62	0.34	0.047	0.197
		SWOG	6	30	0.20	20	60	0.33	0.054	0.181
0.30	0.45	Optimal	9	27	0.33	30	81	0.37	0.050	0.198
		Minimaks	16	46	0.35	25	65	0.38	0.050	0.197
		Kepner/Chang	16	34	0.47	25	64	0.39	0.049	0.200
		SWOG	9	35	0.26	25	65	0.38	0.054	0.177
0.35	0.50	Optimal	10	27	0.37	33	77	0.43	0.049	0.199
		Minimaks	22	55	0.40	29	66	0.44	0.050	0.199
		Kepner/Chang	18	34	0.53	30	68	0.44	0.049	0.198
		SWOG	10	35	0.29	31	70	0.44	0.041	0.202
0.40	0.55	Optimal	11	26	0.42	40	84	0.48	0.049	0.195
		Minimaks	28	59	0.47	34	70	0.49	0.050	0.198
		Kepner/Chang	21	35	0.60	34	69	0.49	0.048	0.200
		SWOG	12	35	0.34	35	70	0.50	0.035	0.236

Tablo-43: $p_1-p_0=0.20$ ve $\alpha=0.10$, $\beta=0.10$ için Dizaynların Karşılaştırması

p_0	p_1	Dizayn	r_1	n_1	r_1/n_1	r	n	r/n	α	β
0.05	0.25	Optimal	0	9	0.00	2	24	0.08	0.093	0.097
		Minimaks	0	13	0.00	2	20	0.10	0.074	0.097
		Kepner/Chang	2	13	0.15	2	20	0.10	0.074	0.097
		SWOG	0	10	0.00	4	20	0.20	0.015	0.138
0.10	0.30	Optimal	2	18	0.11	4	26	0.15	0.099	0.096
		Minimaks	1	16	0.06	4	25	0.16	0.095	0.097
		Kepner/Chang	4	13	0.31	4	25	0.16	0.097	0.093
		SWOG	0	15	0.00	5	25	0.20	0.033	0.194
0.15	0.35	Optimal	3	19	0.16	7	33	0.21	0.096	0.096
		Minimaks	2	17	0.12	7	32	0.22	0.091	0.095
		Kepner/Chang	5	16	0.31	7	31	0.23	0.088	0.098
		SWOG	1	15	0.07	8	30	0.27	0.028	0.226
0.20	0.40	Optimal	3	17	0.18	10	37	0.27	0.095	0.097
		Minimaks	3	19	0.16	10	36	0.28	0.086	0.098
		Kepner/Chang	7	18	0.39	10	36	0.28	0.092	0.091
		SWOG	3	20	0.15	11	35	0.31	0.034	0.196
0.25	0.45	Optimal	3	14	0.21	14	44	0.32	0.097	0.099
		Minimaks	5	23	0.22	13	39	0.33	0.085	0.099
		Kepner/Chang	8	20	0.40	13	39	0.33	0.100	0.094
		SWOG	4	20	0.20	14	40	0.35	0.054	0.137
0.30	0.50	Optimal	7	22	0.32	17	46	0.37	0.097	0.095
		Minimaks	7	28	0.25	15	39	0.38	0.094	0.100
		Kepner/Chang	10	20	0.50	15	39	0.38	0.098	0.099
		SWOG	4	20	0.20	17	40	0.43	0.032	0.215
0.35	0.55	Optimal	7	20	0.35	20	47	0.43	0.094	0.095
		Minimaks	15	36	0.42	18	42	0.43	0.097	0.097
		Kepner/Chang	11	21	0.52	18	41	0.44	0.099	0.098
		SWOG	8	25	0.32	21	45	0.47	0.038	0.167

Tablo-44: $p_1-p_0=0.20$ ve $\alpha=0.05$, $\beta=0.10$ için Dizaynların Karşılaştırması

p_0	p_1	Dizayn	r_1	n_1	r_1/n_1	r	n	r/n	α	β
0.05	0.25	Optimal	0	9	0.00	3	30	0.10	0.049	0.098
		Minimaks	0	15	0.00	3	25	0.12	0.034	0.099
		Kepner/Chang	2	13	0.15	3	25	0.12	0.045	0.097
		SWOG	0	15	0.00	4	25	0.16	0.034	0.099
0.10	0.30	Optimal	2	18	0.11	6	35	0.17	0.047	0.098
		Minimaks	2	22	0.09	6	33	0.18	0.041	0.098
		Kepner/Chang	5	17	0.29	6	33	0.18	0.042	0.094
		SWOG	1	20	0.05	8	35	0.23	0.020	0.134
0.15	0.35	Optimal	3	19	0.16	10	44	0.23	0.048	0.095
		Minimaks	3	23	0.13	9	38	0.24	0.048	0.099
		Kepner/Chang	7	19	0.37	9	38	0.24	0.050	0.096
		SWOG	2	20	0.10	10	40	0.25	0.030	0.124
0.20	0.40	Optimal	4	19	0.21	15	54	0.28	0.048	0.096
		Minimaks	5	24	0.21	13	45	0.29	0.048	0.100
		Kepner/Chang	9	24	0.38	13	44	0.30	0.048	0.099
		SWOG	4	25	0.16	13	45	0.29	0.052	0.086
0.25	0.45	Optimal	6	22	0.27	19	57	0.33	0.047	0.100
		Minimaks	6	26	0.23	17	49	0.35	0.045	0.100
		Kepner/Chang	11	25	0.44	17	49	0.35	0.049	0.094
		SWOG	5	25	0.20	18	50	0.36	0.029	0.129
0.30	0.50	Optimal	8	24	0.33	24	63	0.38	0.050	0.097
		Minimaks	7	24	0.29	21	53	0.40	0.047	0.098
		Kepner/Chang	14	27	0.52	21	53	0.40	0.049	0.093
		SWOG	8	30	0.27	22	55	0.40	0.041	0.090
0.35	0.55	Optimal	7	20	0.35	26	59	0.44	0.049	0.099
		Minimaks	12	37	0.32	24	53	0.45	0.045	0.100
		Kepner/Chang	15	27	0.56	24	53	0.45	0.048	0.099
		SWOG	10	30	0.33	25	55	0.45	0.040	0.102

Tablo-45: $p_1-p_0=0.20$ ve $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$ için Dizaynların Karşılaştırması

p_0	p_1	Dizayn	r_1	n_1	r_1/n_1	r	n	r/n	α	β
0.05	0.25	Optimal	0	9	0.00	2	17	0.12	0.047	0.188
		Minimaks	0	12	0.00	2	16	0.13	0.043	0.199
		Kepner/Chang	2	12	0.17	2	16	0.13	0.043	0.199
		SWOG	0	10	0.00	4	20	0.20	0.015	0.138
0.10	0.30	Optimal	1	10	0.10	5	29	0.17	0.047	0.195
		Minimaks	1	15	0.07	5	25	0.20	0.033	0.198
		Kepner/Chang	3	13	0.23	5	24	0.21	0.049	0.200
		SWOG	0	15	0.00	5	25	0.20	0.033	0.194
0.15	0.35	Optimal	1	9	0.11	8	34	0.24	0.047	0.189
		Minimaks	2	15	0.13	7	28	0.25	0.046	0.197
		Kepner/Chang	6	14	0.43	7	28	0.25	0.048	0.185
		SWOG	1	15	0.07	7	30	0.23	0.028	0.226
0.20	0.40	Optimal	3	13	0.23	12	43	0.28	0.050	0.200
		Minimaks	4	18	0.22	10	33	0.30	0.046	0.199
		Kepner/Chang	7	17	0.41	10	32	0.31	0.045	0.200
		SWOG	3	20	0.15	11	35	0.31	0.034	0.196
0.25	0.45	Optimal	5	17	0.29	14	41	0.34	0.050	0.197
		Minimaks	4	17	0.24	13	36	0.36	0.044	0.200
		Kepner/Chang	9	18	0.50	13	36	0.36	0.046	0.190
		SWOG	4	20	0.20	13	35	0.37	0.036	0.224
0.30	0.50	Optimal	5	15	0.33	18	46	0.39	0.050	0.197
		Minimaks	6	19	0.32	16	39	0.41	0.045	0.196
		Kepner/Chang	10	20	0.50	16	38	0.42	0.047	0.199
		SWOG	4	20	0.20	17	40	0.43	0.032	0.215
0.35	0.55	Optimal	5	14	0.36	20	44	0.45	0.046	0.200
		Minimaks	8	21	0.38	18	39	0.46	0.049	0.199
		Kepner/Chang	12	21	0.57	19	41	0.46	0.047	0.195
		SWOG	5	20	0.25	19	40	0.48	0.036	0.213

TARTIŞMA VE SONUÇ

İki-evreli faz II klinik denemelerinde geliştirilen dizaynlar genelde birbirine benzerken tamamıyla aynı değildir. Simon'un optimal ve minimaks dizaynları ile SWOG dizaynı için ilk evre sonunda H_1 hipotezinin kabul edilme olasılığı mümkün değil iken, Kepner/Chang dizaynının ilk evre sonunda yeterli cevap sayısı elde edilmesi durumunda H_1 hipotezi kabul edilebilir. Simon'a (5) göre iki-evreli faz II klinik deneme dizaynlarında ilk evreden sonra ilacın etkin olduğuna karar vermek etik değildir. Ancak, hasta sayısının kısıtlı olduğu ve ilacın pahalı olduğu durumlar için durumlar için 1. evreden sonra ilacın etkin olduğuna, bir başka deyişle H_1 hipotezin erken kabulüne karar verilebilir (5).

İki-evreli faz II klinik denemeleri için geliştirilen dizaynların çeşitli p_1-p_0 farkları, α ve β değerleri için sonuçları Tablo-1 ile Tablo-36 arasında verilmiştir. Faz II denemeleri için bu iki hata tipi önemlidir. $\beta < \alpha$ olması istenmeyen bir durumdur ve örneğin $\alpha = \beta = 0.05$ dayanan dizayn faz II denemelerin bir çoğunda büyük örneklem genişlikleri içerir (5). Bu sebeple dizaynlar (α , β) hata oranları (0.10, 0.10), (0.05, 0.10) ve (0.05, 0.20) için incelenmiştir. Literatürde yer alan faz II denemelerin çoğunluğu da bu hata oranları için incelenmiştir.

Bu dizaynların karşılaştırmalı değerleri Tablo-37 ile Tablo-45 arasında verilmiştir. Bu karşılaştırmalı tablolarda öncekilerinin aksine 0.50 oranına kadar olan karşılaştırmalar verilmiştir. Simon (5), tümöre karşı geliştirilen yeni bir ilaç için (p_0 , p_1) değerleri (0.05, 0.20), (0.05, 0.25) veya (0.10, 0.25) olan dizaynlar daha uygun olacağını belirtmiştir. Bunun sebebi, birçok yeni ilaç ortak tümörlere karşı genelde etkisizdir. Ayrıca inatçı hastalıklara karşı göreceli olarak (%20-%25) oranında ılımlı cevap oranı sağlayan yeni ilaçlar sonraki gelişmeleri ilgilendirir (5). Simon'a (5) göre pilot çalışmalar için $p_1-p_0=0.20$ düzeyi istenen ortak fark derecesidir. Büyük farkları ayırmak için düzenlenen deneme dizaynları gerçekçi ve bilgilendirici değildir. Yine Simon'a (5) göre $p_1-p_0=0.15$ farkı en küçük fark olarak gösterilebilir. Çünkü daha küçük farklar için çok büyük örneklem genişliği gerekmektedir. Ayrıca kontrol eksikliği küçük farkları ayırmaya dayanan denemelerin yorumlanması kısıtlamaktadır. Ancak, literatürde yer alan diğer faz II deneme dizaynları için $p_1-p_0=0.10$ farkı içinde inceleme gerçekleştirilmiştir.

Dizaynların karşılaştırmalı tablosunda yer alan r_1 , n_1 , r ve n bu dizaynlar için ortaktır. Simon'un her iki dizaynında ve SWOG dizaynında PET varken Kepner/Chang dizaynında bu durum söz konusu değildir. Kepner/Chang dizaynında denemenin başında ilaç reddedilebilir veya kabul edilebilir.

$p_1-p_0=0.10$ ve $\alpha=0.10$, $\beta=0.10$ için incelenmesi gereken en fazla hasta sayısı Simon'un optimal dizaynında mevcuttur (Tablo-37). Diğer üç dizayn incelenmesi gereken hasta sayıları bakımından birbirlerine oldukça benzerdir. α hata oranına bakıldığında tüm oranlarda SWOG dizaynı diğer dizaynlardan oldukça düşük iken β hata oranına bakıldığında SWOG dizaynı diğer dizaynlardan oldukça yüksektir. Tüm oranlar için r_1/n_1 oranına bakıldığında Kepner/Chang dizaynının oranı diğer dizaynlardan daha yüksektir. En düşük oran ise SWOG dizaynına aittir. Deneme sonundaki r/n oranına bakıldığında SWOG dizaynının oranı diğer dizaynlardan daha yüksektir. r_1/n_1 oranının yüksek olması incelenen dizayn için 1.evrede daha çok cevap sayısı beklemeyi gerektirirken r/n oranının yüksek olması incelenen dizayn için deneme sonunda daha çok cevap sayısı beklemeyi gerektirir.

$p_1-p_0=0.10$ ve $\alpha=0.05$, $\beta=0.10$ için incelenmesi gereken en fazla hasta sayısı Simon'un optimal dizaynında mevcuttur (Tablo-38). Simon'un minimaks dizaynının α hata oranı, optimal dizaynın α hata oranından ya küçüktür ya da α hata oranına eşittir. SWOG dizaynının β hata oranı bazı (p_0, p_1) oran çiftleri için $\beta=0.10$ düşük çıkarken, bazıları için ise yüksek çıkmıştır. Diğer üç dizayn ise β hata oranı bakımından birbirlerine çok yakın değerler almıştır. Tüm oranlar için r_1/n_1 oranına bakıldığında Kepner/Chang dizaynının oranı diğer dizaynlardan daha yüksektir. En düşük oran ise SWOG dizaynına aittir. (p_0, p_1) oran çiftlerinden $(0.30, 0.40)$ kadar olan kısmından r/n oranı en düşük Simon'un optimal dizaynında yer alırken bundan sonraki $(0.35, 0.45)$ ve $(0.40, 0.50)$ oranları için bu oran tüm dizaynlar için eşittir.

$p_1-p_0=0.10$ ve $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$ için incelenmesi gereken en fazla hasta sayısı Simon'un optimal dizaynında mevcuttur (Tablo-39). Tüm oranlar için r_1/n_1 oranına bakıldığında Kepner/Chang dizaynının oranı diğer dizaynlardan daha yüksektir. En düşük oran ise SWOG dizaynına aittir. Deneme sonundaki r/n oranına bakıldığında Simon'un optimal dizaynı en düşük orana sahip iken diğer üç dizayn tüm oranlar için hemen hemen birbirine eşittir. α ve β hata oranlarına bakıldığında SWOG dışındaki dizaynlar birbirine yakın değerler almıştır. SWOG dizaynında ise α ve β hata oranları ya çok düşük ya da çok yüksek çıkmıştır.

$p_1-p_0=0.15$ ve $\alpha=0.10$, $\beta=0.10$ için incelenmesi gereken en fazla hasta sayısı Simon'un optimal dizaynında mevcuttur (Tablo-40). α hata oranına bakıldığında tüm oranlarda SWOG dizaynı diğer dizaynlardan oldukça düşük iken β hata oranına bakıldığında SWOG dizaynı diğer dizaynlardan oldukça yüksektir. Tüm oranlar için r_1/n_1 oranına bakıldığında Kepner/Chang dizaynının oranı diğer dizaynlardan daha yüksektir. En düşük oran ise

SWOG dizaynına aittir. Deneme sonundaki r/n oranına bakıldığında Simon'un optimal dizaynı en düşük orana sahiptir. SWOG dizaynı için bu oran diğer üç dizayndan daha yüksektir.

$p_1-p_0=0.15$ ve $\alpha=0.05$, $\beta=0.10$ için incelenmesi gereken en fazla hasta sayısı Simon'un optimal dizaynında mevcuttur (Tablo-41). α hata oranı (0.05, 0.20) ile (0.10, 0.25) dışındakiler için SWOG dizaynında en düşük iken bu iki oran çifti için minimaks dizaynı en düşüktür. β hata oranı bu iki oran çifti için SWOG dizaynında minimum iken geride kalan oran çiftlerinde en yüksek değere sahiptir. Tüm oranlar için r_1/n_1 oranına bakıldığında Kepner/Chang dizaynının oranı diğer dizaynlardan daha yüksektir. En düşük oran ise SWOG dizaynına aittir. Deneme sonundaki r/n oranına bakıldığında Simon'un optimal dizaynı en düşük orana sahiptir. SWOG dizaynı için bu oran diğer üç dizayndan daha yüksektir.

$p_1-p_0=0.15$ ve $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$ için incelenmesi gereken en fazla hasta sayısı Simon'un optimal dizaynında mevcuttur (Tablo-42). (0.25, 0.40) ve (0.10, 0.25) oran çiftleri için Simon'un optimal dizaynı diğer dizaynlardan daha yüksek α hata oranına sahiptir. Bunun dışındaki oran çiftleri için optimal, minimaks ve Kepner/Chang dizaynları birbirlerine oldukça yakın α hata oranına sahiptir. (0.25, 0.40) ve (0.30, 0.45) oran çiftleri dışındakiler için SWOG dizaynı diğer dizaynlara göre oldukça düşük α hata oranına sahiptir. Yalnız aynı durum β hata oranı için söylenemez. (0.05, 0.20), (0.10, 0.25), (0.25, 0.40) ve (0.30, 0.45) oran çiftleri dışındakiler için oldukça yüksek β hata oranına sahip olduğu görülmektedir. Tüm oranlar için r_1/n_1 oranına bakıldığında Kepner/Chang dizaynının oranı diğer dizaynlardan daha yüksektir. (0.05, 0.20) dışındaki tüm oran çiftleri için en düşük oran SWOG dizaynına aittir. Deneme sonundaki r/n oranına bakıldığında Simon'un optimal dizaynı en düşük orana sahiptir. Diğer dizaynların oranı birbirlerine oldukça yakındır.

$p_1-p_0=0.20$ ve $\alpha=0.10$, $\beta=0.10$ için incelenmesi gereken en fazla hasta sayısı Simon'un optimal dizaynında mevcuttur (Tablo-43). Tüm dizaynlar içinde SWOG dizaynı en düşük α hata oranına sahip iken en yüksek de β hata oranına sahiptir. (0.25, 0.45), (0.30, 0.50) ve (0.35, 0.55) oran çiftleri dışındakiler için en yüksek α hata oranına optimal dizayn sahip iken bu oranlar için Kepner/Chang dizaynı en yüksek α hata oranına sahiptir. Optimal ve minimaks dizaynları birbirlerine yakın β hata oranına sahip iken (0.10, 0.30), (0.20, 0.40), ve (0.25, 0.45) oran çiftleri için Kepner/Chang dizaynı bu iki dizayndan daha düşük β hata oranına sahiptir. Tüm oranlar için r_1/n_1 oranına bakıldığında Kepner/Chang dizaynının oranı diğer dizaynlardan daha yüksektir. (0.05, 0.20) dışındaki tüm oran çiftleri için en

düşük oran SWOG dizaynına aittir. Deneme sonundaki r/n oranına bakıldığında SWOG dizaynı en yüksek orana sahipken optimal dizayn (0.35, 0.55) oran çiftinde Kepner/Chang dizaynı birlikte olmak üzere diğer tüm oran çiftlerinde en düşük orana sahiptir.

$p_1-p_0=0.20$ ve $\alpha=0.05$, $\beta=0.10$ için incelenmesi gereken en fazla hasta sayısı Simon'un optimal dizaynında mevcuttur (Tablo-44). Sadece (0.10, 0.30) oran çiftinde SWOG dizaynı ile optimal dizayn için eşit sayıda hasta incelenmesi gerekmektedir. (0.20, 0.40) oran çifti dışında diğer tüm oran çiftleri için SWOG dizaynı en düşük α hata oranına sahiptir. (0.05, 0.25) oran çiftinde ise minimaks dizaynı da SWOG dizaynı ile aynı hata oranına sahiptir. β hata oranı için optimal, minimaks ve Kepner/Chang dizaynları birbirine yakın değerler alırken SWOG dizaynı için bu oran diğer dizaynlara göre ya düşük yada yüksek çıkmıştır. Tüm oranlar için r_1/n_1 oranına bakıldığında Kepner/Chang dizaynının oranı diğer dizaynlardan daha yüksektir. (0.05, 0.20) ve (0.35, 0.55) dışındaki tüm oran çiftleri için en düşük oran SWOG dizaynına aittir. Deneme sonundaki r/n oranına bakıldığında Simon'un optimal dizaynı en düşük orana sahiptir. (0.05, 0.25) ve (0.10, 0.30) oran çiftleri için SWOG dizaynı en yüksek orana sahip iken bunun dışındaki oran çiftleri için minimaks, Kepner/Chang ve SWOG dizaynları birbirine oldukça yakın oranlara sahiptir.

$p_1-p_0=0.20$ ve $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$ için (0.05, 0.25) oran çiftinde incelenmesi gereken hasta sayısı SWOG dizaynında en yüksek iken diğer tüm oran çiftlerinde optimal dizayn en yüksek hasta sayısına sahiptir (Tablo-45). (0.10, 0.30) oran çiftinde minimaks dizaynla birlikte SWOG dizaynı diğer tüm oran çiftlerinde en düşük α hata oranına sahiptir. (0.15, 0.35), (0.25, 0.45), (0.30, 0.50) ve (0.35, 0.55) oran çiftleri için SWOG dizaynı en yüksek β hata oranına sahiptir. (0.05, 0.25), (0.10, 0.30) ve (0.20, 0.40) oran çiftleri için SWOG dizaynı en düşük β hata oranına sahiptir.

Sonuç olarak faz II klinik deneme dizaynlarından optimal, minimaks ve Kepner/Chang dizaynları α ve β hata oranları bakımından birbirlerinden çok farklılık göstermemektedir. SWOG dizaynı için ise bu iki hata oranı çok büyük farklılıklar göstermektedir. Bu sebeple diğer üç dizaynın seçilmesi uygun olacaktır. Ancak Kepner/Chang dizaynının 1.evre sonundaki cevap oranı diğer dizaynlarınkinden daha yüksektir. Bu durum ilacın etkin olduğuna karar verilmesini olumsuz yönde etkileyecektir. SWOG dizaynı için bu oran en düşüktür. Deneme sonundaki cevap oranlarına bakıldığında en yüksek oran SWOG dizaynına aittir. SWOG dizaynı için diğer olumsuz bir durumdur. Optimal dizayn için bu oran diğer dizaynlardan daha düşüktür. Bu sebeple optimal dizaynın seçilmesi uygun olabilir. Ancak optimal dizayn için örneklem genişliği diğer dizaynlardan oldukça

fazladır. Minimaks dizaynı, α , β hata oranları, 1.evre sonunda ve deneme sonundaki cevap oranları bakımından optimal dizayn ile çok farklılık göstermemektedir. Minimaks dizayn, optimal dizayna göre daha düşük örneklem genişliği içerir. Ancak 1. evre sonundaki örneklem genişliği optimal dizaynda minimaks dizayna göre daha düşüktür. Bu yüzden çalışmada yer alan denekler heterojen bir grup oluşturuyorsa minimaks dizaynın kullanılmasında yarar vardır.

KAYNAKLAR

1. Chow SH, LIU JP. Design and Analysis of Clinical Trials. A Wiley-Interscience publication. John Wiley&Sons, INC. Page 1,2,15,16,1998.
2. MEINERT C L. Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis. Oxford University Press, New York, page 3-7, 1986.
3. PIANTADOSI S. Clinical Trials: A Methodological Perspective. A Wiley-Interscience Publication, New York, page 7, 1997.
4. SPILKER B. Guide to Clinical Trials. Raven Pres, New York, page, 1991.
5. SIMON R. Optimal Two-Stage Designs for Phase II Clinical Trials. Controlled Clinical Trials 10:1-10, 1989.
6. CHANG M N. Designs for Group Sequential Phase II Clinical Trials. Biometrics 38:143-151, 1982.
7. HERSON J. Predictive Probability Early Termination Plans For Phase II Clinical Trials. Biometrics 35:775-783, 1979.
8. BRYANT J, DAY R. Incorporating Toxicity Considerations Into The Design of Two-Stage Phase II Clinical Trials. Biometrics 51:1372-1383, 1995.
9. DEVITA V T, HELMANN S, ROSENBERG S A. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, page 513-518, 1997.
10. ANDERSON JR, CAIN KC, GELBER RD. Analysis of Survival by Tumor Response. Journal of Clinical Oncology 1:710, 1983.
11. SIMON R, MAKUCH RW. An Nonparametric Graphical Representation of the Relationship Between survival and the Occurance of an Event: Application to Responder Versus Non-responder Bias. Statistics in Medicine 3:1, 1984.
12. SIMON R, WITTES RE, ELLENBERG SS. Randomized Phase II Clinical Trials. Cancer Treatment Reports 69:1375, 1985.
13. SHUSTER J. Optimal Two-Stage Designs For Single Arm Phase II Cancer Trials. Journal of Biopharmaceutical Statistics. 12(1):39-51, 2002.
14. GREEN S J, DAHLBERG S. Planned versus Attained Design in Phase II Clinical Trials. Statistics in Medicine 11:853-862, 1992.
15. JUNG S, CAREY M, KIM K M. Graphical Search for Two-Stage Designs For Phase II Clinical Trials. Controlled Clinical Trials 22:367-372, 1989.

16. COLTON T, McPHERSON K. Two-Stage Plans Compared with Fixed-Sample-Size and Wald SPRT Plans. *Journal of the American Statistical Association* 71(353):80-86, 1976.
17. McPHERSON K. On Choosing the Number of Interim Analyses in Clinical Trials. *Statistics in Medicine* 1:25-36,1982.
18. JENNISON C. Efficient Group Sequential Tests with Unpredictable Group Sizes. *Biometrika* 74:155-166, 1987.
19. CHEN T T, NG T. Optimal Flexible Designs in Phase II Clinical Trials. *Statistics in Medicine* 17:2301-2312, 1998.
20. KEPNER J L, CHANG M N. Samples of Exact k-Stage Group Sequential Designs For Phase II and Pilot Studies. *Controlled Clinical Trials* 25:326-333, 2004.

TEŞEKKÜR

§ Yüksek lisans tezimi gerçekleştirmemde bana yardımcı olan değerli danışmanım,
hocam Yrd. Doç. Dr. Bülent EDİZ 'e,

§ Yüksek lisans tezimi gerçekleştirmemdeki desteklerinden dolayı Anabilim Dalı
Başkanımız Prof. Dr. İsmet KAN'a ve Dr. İlker ERCAN'a,

§ Katkılarından dolayı değerli meslektaşım Arş. Gör. Gökhan OCAKOĞLU'na,

§ Yardımlarından dolayı Sağlık Bilimleri Enstitüsü personeline,

§ Manevi desteklerinden dolayı babam Atila ÖZKAYA'ya, annem Hülya
ÖZKAYA'ya ve ağabeyim Güney ÖZKAYA'ya

sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

18 Eylül 1980 tarihinde Antalya'da doğdum. İlkokulu Denizli Gazi Mustafa Kemal İlkokulunda bitirdim. Ortaokul öğrenimimi 1995 yılında Denizli Yunus Emre Anadolu Lisesinde tamamladım. Lise öğrenimimi 1998 yılında Denizli TEV Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1998 yılında Hacettepe Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi İstatistik bölümünü kazandım. İngilizce hazırlık okuyarak bu bölümden 2003 yılında mezun oldum. Aynı yıl içerisinde Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünde yüksek lisansa başladım. 2004 yılından itibaren Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.