

Agnieszka Kukowska, Rafał Dziadziuszko, Jacek Jassem

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku

Metody losowego przydziału leczenia w badaniach klinicznych

Methods of random treatment allocation in clinical trials

Adres do korespondencji:

mgr Agnieszka Kukowska
Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii
Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
tel./faks: (058) 349 22 82
e-mail: kukowska@amg.gda.pl

STRESZCZENIE

Coraz więcej polskich lekarzy uczestniczy w realizacji badań klinicznych, zatem istotne jest upowszechnianie wiedzy na temat założeń metodologicznych tej dziedziny. Istotnym elementem planowania projektu badawczego jest wybór odpowiedniej metody randomizacyjnej, określającej sposób przypisywania chorych do porównywanych grup.

W niniejszej pracy omówiono techniki randomizacyjne zapewniające losowy przydział leczenia oraz metody pozwalające zachować podobieństwo grup pod względem znanych czynników rokowniczych. Zwrócono także uwagę na korzyści wypływające z prowadzenia centralnego systemu randomizacji i rejestracji chorych. Ponadto przedstawiono główne założenia projektu TENALEA, którego celem jest stworzenie uniwersalnego serwisu randomizacyjnego dostępnego dla jednostek prowadzących badania akademickie.

Słowa kluczowe: badania kliniczne, randomizacja, minimalizacja, stratyfikacja

ABSTRACT

Increasing number of Polish doctors participate in clinical trials, therefore a basic knowledge on their methodology is essential. An important element of planning a research project is the choice of an appropriate randomization method allowing optimal assignment of patients to the study arms.

This article reviews techniques providing random treatment allocation and keeping similarity of known prognostic factors in the treatment groups. Addressed are also the advantages of maintaining central system of patient randomization and registration. Furthermore, main assumptions of the TENALEA project are presented. The aim of this project is to create a universal randomization service available for academic institutions performing clinical trials.

Key words: clinical trials, randomisation, minimisation, stratification

Onkologia w Praktyce Klinicznej
Tom 1, nr 3, 151–156
Copyright © 2005 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

W wielu krajach Unii Europejskiej, między innymi we Francji i Wielkiej Brytanii, udział chorych w programach badawczych jest postrzegany jako korzystny dla społeczeństwa, a zwiększenie uczestnictwa chorych w badaniach stanowi integralną część polityki zdrowotnej. Polska, mimo braku jednoznacznego stanowiska Państwa dotyczącego wspierania rozwoju badań klinicznych, a także znacznych trudności w procesie ich rejestracji,

jest ciągle postrzegana jako atrakcyjne miejsce dla prowadzenia tych badań.

Należy się spodziewać, że w przyszłości coraz więcej polskich lekarzy będzie uczestniczyło w realizacji protokołów badawczych nie tylko w roli wykonawców badań, lecz także ich autorów. Z tego powodu istotne wydaje się upowszechnianie wiedzy w dziedzinie metodologii badań klinicznych. W niniejszej pracy przedstawiono podstawowe techniki randomizacyjne wykorzystywane w celu przypisania określonego typu le-

czenia chorym uczestniczącym w badaniach klinicznych.

Miejsce randomizacji w badaniach klinicznych

W metodologii badań klinicznych wykorzystuje się różne sposoby przydzielania chorym określonego rodzaju leczenia, lub inaczej, przypisywania chorych do jednej z porównywanych w badaniu grup. Wśród stosowanych metod przeważają techniki oparte na doborze losowym, które w terminologii badań klinicznych noszą ogólną nazwę randomizacji (ang. *randomisation*, od *random* — losowy, przypadkowy). Randomizację stosuje się głównie w prospektywnych badaniach klinicznych III fazy, w których porównuje się dwie (lub więcej) grupy, zwane także ramionami, różniące się między sobą obecnością czynnika, którego wpływ jest przedmiotem danego badania. W zależności od postawionego przez badacza pytania, analizowanym czynnikiem może być nowy lek, stosowany wcześniej lek w nowym wskazaniu, metoda terapeutyczna, diagnostyczna itd. W schematach badań III fazy najczęściej dokonuje się podziału próby na dwie grupy — „badaną”, zwaną także „doświadczalną” (chorzy, którzy przyjmują nowy lek), oraz „kontrolną” (chorzy, którzy otrzymują placebo lub są leczeni standardowo). Grupy porównuje się na podstawie analizy statystycznej danych uzyskanych w badaniu. W celu otrzymania jak najbardziej wiarygodnych wyników, które będzie można odnieść do całej populacji, przydzielanie chorych do poszczególnych grup powinno mieć charakter losowy oraz być niezależne od woli zarówno samego chorego, jak i badacza. W przeciwnym wypadku przypisanie leczenia byłoby obciążone ryzykiem wybiórczego doboru osób do określonego ramienia (ang. *selection bias*), na przykład przez badacza spodziewającego się lepszego efektu terapeutycznego u chorych otrzymujących badany lek w porównaniu z chorymi otrzymującymi leki standardowe [1]. Innym potencjalnym źródłem zniekształcenia wyników badania może być przypadkowe, nierównomierne rozłożenie istotnych czynników rokowniczych w badanych grupach. W takiej sytuacji zaobserwowana korzyść kliniczna nie będzie wynikała z większej skuteczności jednej z metod leczenia, lecz z większego udziału osób o korzystnych czynnikach rokowniczych w jednym z ramion (*accidental bias*) [1].

Randomizację stosuje się także w badaniach klinicznych II fazy, mimo że ich celem najczęściej nie jest porównanie skuteczności różnych sposobów leczenia, lecz wykazanie aktywności leku, skuteczności metody terapeutycznej lub diagnostycznej oraz możliwości ich zastosowania w określonym wskazaniu medycznym. Losowy dobór leczenia w badaniach II fazy ma na celu upewnienie się, że badanie to dotyczy niewyselekcjonowanej grupy

chorych w porównaniu z leczeniem standardowym. Zastosowanie tej metody w badaniu II fazy może jednak istotnie wydłużyć czas jego trwania, ponieważ większe jest ryzyko odmowy udziału w badaniu w przypadku zaproponowania różnych sposobów leczenia. Ponadto ograniczona wielkość próby w badaniach II fazy nie pozwala na dokonanie formalnego porównania skuteczności badanych metod, ponieważ moc testów statystycznych jest niewystarczająca.

Metody randomizacji — korzyści i słabe strony

Przypisanie chorych do jednej z grup w badaniu klinicznym powinno podlegać wyłącznie losowi. Istnieją jednak metody zwiększające prawdopodobieństwo zachowania proporcjonalnego rozkładu istotnych czynników rokowniczych w badanych grupach. Idealna metoda powinna łączyć wymóg losowego charakteru doboru z jednoczesnym zachowaniem podobieństwa porównywanych ramion pod względem liczebności oraz istotnych cech rokowniczych. W praktyce ograniczenia poszczególnych technik utrudniają jednak osiągnięcie pełnego kompromisu metodologicznego. Wybór metody randomizacji w konkretnym badaniu zależy najczęściej od zaplanowanej wielkości próby (może ona zawierać od kilkudziesięciu do kilkunastu tysięcy osób), skali projektu (badanie jedno- lub wieloosrodkowe), a także występowania czynników o silnym znaczeniu rokowniczym. Nie bez znaczenia w doborze metody mogą się okazać środki techniczne, logistyczne i finansowe, jakimi dysponują organizatorzy badania klinicznego.

Metody losowe

Randomizacja prosta

W pełni losowymi metodami randomizacji są techniki nazywane randomizacją „czystą” lub „prostą”, w których przypisywanie do grup kolejnych włączanych chorych jest każdorazowo dziełem przypadku i jest niezależne od ich cech klinicznych, demograficznych itd. Przykładem takiej metody jest rzut monetą, gdzie można przyjąć, że na przykład wylosowanie awersu będzie oznaczać przypisanie kolejnego chorego do grupy A, a rewersu — do grupy B. W praktyce wykorzystuje się wiele metod opartych na podobnej zasadzie, na przykład listy liczb uszeregowanych w przypadkowej kolejności, gdzie nowy chory otrzymuje lek oznaczony kolejną wolną liczbą z listy. W metodzie tej można przykładowo przyjąć, że liczby parzyste będą oznaczać grupę badaną, a nieparzyste — grupę kontrolną itp. W celu przygotowania listy randomizacyjnej można skorzystać z odpowiednich tablic statystycznych, chociaż najczęściej tworzy się ją przy użyciu komputera. Alternatywnym sposobem jest także przygotowanie za-

pieczętowanych kopert z informacją o przydziale do grupy, które wybierane są losowo w celu kolejnej alokacji leczenia. Z uwagi na dużą możliwość manipulacji technika ta nie jest jednak obecnie polecana.

Randomizacja blokowa

Metodą randomizacji umożliwiającą zachowanie równego pod względem liczebności rozkładu chorych w badanych grupach w odniesieniu do całego badania jest randomizacja blokowa (ang. *random permuted blocks*). W zależności od przyjętej wielkości bloku (najczęściej 4 lub 6), losowo uszeregowuje się serie bloków będących permutacjami możliwych przydziałów leczenia. Każdy blok powinien zawierać równą liczbę przydziałów do każdego z ramion (kontrolnego i eksperymentalnego). Na przykład, w badaniu z dwoma ramionami: A — oznaczającym grupę badaną i B — grupę kontrolną, permutacje przydziału do grup przy blokach czterocyfrowych przedstawiają się następująco: AABB, ABBA, BBAA, ABAB, BAAB, BABA. Kolejność uszeregowanych bloków powinna mieć charakter losowy, który można uzyskać przy użyciu tablic statystycznych.

Wadą randomizacji blokowej jest częściowa przewidywalność przydziału leczenia w badaniach typu „otwartego” (ang. *open label*), w przypadku których badacz wie, jakiego typu leczenie otrzymuje chory. Jeżeli dodatkowo znana jest również wielkość bloku, przydział do grupy ostatniego chorego w bloku (lub dwóch ostatnich) staje się oczywisty (np. jeśli dwie pierwsze osoby w bloku zostały przypisane do grupy B, dwie kolejne na pewno znajdą się w grupie A). Z tego powodu przy stosowaniu techniki blokowej zaleca się okresową zmianę wielkości bloku, na przykład naprzemienne stosowanie bloków o wielkości 2, 4 i 6. Należy przy tym podkreślić, że wartość badań typu otwartego jest obecnie dość powszechnie krytykowana z uwagi na niższy stopień ich obiektywności.

Mimo swej dostępności i prostych zasad, metody czysto losowe nie są powszechnie wykorzystywane w badaniach klinicznych. Szczególnie w badaniach z zastosowaniem prostej randomizacji i obejmujących niewielkie próby z przyczyn czysto losowych może wystąpić istotna różnica w liczebności między grupami. Badania o małych próbach są także szczególnie podatne na nierównomierne rozłożenie w grupach istotnych czynników rokowniczych, czego nie można wyeliminować, stosując prostą randomizację.

Metody losowe są stosowane jedynie w przypadku badań dotyczących chorób, w których nie są znane istotne czynniki predykcyjne, oraz w przypadku projektów o zakładanej bardzo dużej próbie, gdzie duża liczebność w znacznym stopniu niweluje nierównomierne rozłożenie czynników rokowniczych w grupach. Należy jednak pamiętać, że duże badania mają najczęściej na celu wykazanie niewielkich różnic i nawet nieznaczny brak równowagi między grupami może spowodować błędną interpretację wyników.

Randomizacja typu *biased-coin*

Metody typu *biased-coin*, wprowadzone przez Efrona [2], stwarzają możliwość uzyskania zrównoważonego pod względem liczebności udziału chorych w badanych grupach, a jednocześnie spełniają wymóg doboru losowego. Można przyjąć, że po włączeniu do badania określonej liczby chorych (n) otrzymuje się n_a chorych w grupie a i n_b w grupie b, a funkcja d_n będzie miarą różnicy między n_a i n_b , to znaczy $d_n = n_a - n_b$. Jeśli $d_n = 0$, przydział do jednej z grup będzie następował z prawdopodobieństwem $p = 0,5$. Jeżeli $d_n < 0$, chory zostanie przydzielony do grupy a z prawdopodobieństwem p , przy $d_n > 0$ chory zostanie przydzielony do grupy b z prawdopodobieństwem p , przyjmując stałe $p \geq 0,5$. Metoda ta została później zmodyfikowana (*optimum biased-coin*), a główna zmiana polegała na wprowadzeniu zmiennego p , będącego funkcją wielkości różnicy między grupami [3].

Do metod opartych na podobnej zasadzie należy także randomizacja urnowa [4], w której prawdopodobieństwo przypisania do jednego z ramion zmienia się w zależności od dotychczasowej liczby chorych w poszczególnych grupach.

Metody uwzględniające równomierny rozdział czynników rokowniczych

W przeciwieństwie do badań laboratoryjnych, w badaniach klinicznych nie można stworzyć warunków eksperymentu wolnych od wpływu „czynników zakłócających” innych niż sam czynnik będący przedmiotem oceny, na przykład działanie badanego leku. Na wyniki badania klinicznego, w zależności od rodzaju schorzenia, mogą wpływać cechy demograficzne chorych, takie jak wiek i płeć, a także kliniczne, na przykład stan sprawności, stopień zaawansowania choroby itp. Wyniki mogą się także istotnie różnić między ośrodkami uczestniczącymi w badaniu, na przykład ze względu na sposób kwalifikowania chorych do badania lub stosowane leczenie uzupełniające. Próba zmniejszenia wpływu tych czynników na wynik badania klinicznego, przynajmniej w zakresie znanych czynników rokowniczych, może być wybór metody randomizacyjnej zapewniającej proporcjonalny rozkład określonych cech w badanych grupach. Technikę tę określa się mianem stratyfikacji próby, a uwzględnione w algorytmie randomizacji czynniki predykcyjne, zazwyczaj ośrodek i kilka najbardziej istotnych dla rokowania cech chorych, nazywane są czynnikami stratyfikującymi lub warstwowującymi.

Równomierny udział czynników rokowniczych w ocenianych grupach jest szczególnie ważny w badaniach prowadzonych na małej grupie chorych. Także w przypadku dużych badań klinicznych może mieć istotne znaczenie dla zwiększenia wiarygodności wyników, zwłaszcza jeśli planuje się analizy okresowe (ang. *interim analysis*) lub analizy podgrup.

Stratyfikacja z randomizacją blokową

Technika stratyfikacji z randomizacją blokową (*ang. random permuted blocks within strata*) wykorzystuje omówioną wcześniej randomizację blokową i zaliczana jest również do metod losowych [5]. Metoda ta opiera się na zastosowaniu blokowych list randomizacyjnych dla stworzonych przed rozpoczęciem badania kategorii chorych, które powstają w wyniku kombinacji wszystkich warstw czynników stratyfikujących. Przy wyborze dwóch czynników warstwujących, na przykład ośrodka i stanu sprawności chorego, przyjmując, że w badaniu uczestniczą 3 ośrodki, a kryterium włączenia chorego do badania jest stan sprawności 0 lub 1, można uzyskać następujących sześć (3×2) kategorii (tab. 1).

Następnym krokiem jest utworzenie serii bloków randomizacyjnych dla wszystkich podgrup. Można przygotować bloki dla wszystkich kategorii przed rozpoczęciem naboru chorych lub dynamicznie generować nowe, w miarę postępu w naborze chorych w poszczególnych ośrodkach. Po połączeniu kategorii z blokami randomizacyjnymi można otrzymać przykładowe listy randomizacyjne (tab. 2).

Pierwszy chory z ośrodka o numerze 02 oraz stanie sprawności WHO równym 1, zgodnie z listą zostanie przypisany do ramienia B.

Celem metody jest zrównoważenie przydziału leczenia w obrębie każdej ze stworzonych kategorii, każ-

dorazowo po włączeniu do niej określonej liczby chorych (najczęściej kolejnych 4 lub 6 osób). Przez dokonanie wstępnej stratyfikacji próby technika blokowa umożliwia zachowanie równomiernego rozkładu ważnych czynników rokowniczych w każdym momencie trwania badania. Wybierając tę metodę, należy jednak ograniczyć liczbę czynników stratyfikujących. W badaniu wieloośrodkowym uwzględnia się wśród nich na ogół ośrodek i jeden, a najwyżej dwa najważniejsze czynniki rokownicze. Uwzględnienie każdego kolejnego czynnika zwielokrotnia liczbę kategorii oraz przypisanych do nich list randomizacyjnych, co może być istotnym utrudnieniem. Przy zbyt dużej liczbie kategorii liczebność niektórych „komórek” może być mniejsza niż wielkość samego bloku (niektóre z nich mogą nawet pozostać puste) z powodu rzadkiego występowania w rzeczywistości określonych kombinacji cech. Niewykorzystane w całości bloki nie gwarantują równomiernego rozkładu przydziałów leczenia w obrębie tych kategorii, a także w porównywanych grupach [1, 6].

Minimalizacja

Zasada minimalizacji (*ang. minimization*) autorstwa Tavesy [7], niezależnie rozwinięta i uogólniona przez Pococka i Simona [8], uwzględnia dotychczasowy rozdział chorych o określonych czynnikach rokowniczych w poszczególnych grupach. Jest ona oparta na algorytmie polegającym na przypisaniu kolejnego chorego do jednego z ramion w taki sposób, aby zmniejszyć całkowite zróżnicowanie grup pod względem wybranych cech. Załóżmy na przykład, że dotychczasowy rozkład cech w grupach, po włączeniu do badania 15 osób, przedstawia się następująco (tab. 3):

Jeżeli kolejny pacjent jest mężczyzną z ośrodka 01, w I stopniu sprawności i II stopniu zaawansowania choroby, to aby przydzielić mu leczenie według podstawowej minimalizacji Tavesy, należy zsumować liczebności określonych kategorii, oddzielnie dla każdej z grup:

Ramię A: $4 + 3 + 4 + 2 = 13$

Ramię B: $4 + 4 + 4 + 2 = 14$

Tabela 1. Przykładowe kategorie chorych**Table 1. Example of patient categories**

Lp.	Nr ośrodka	Stan sprawności (wg WHO)
1.	01	0
2.	01	1
3.	02	0
4.	02	1
5.	03	0
6.	03	1

Tabela 2. Przykładowe listy randomizacyjne**Table 2. Example of randomization lists**

Lp.	Nr ośrodka	Stopień sprawności (wg WHO)	Listy randomizacyjne
1.	01	0	BBA AAB ABAB BAAB BABA BBAA BBAA
2.	01	1	BABA ABBA ABAB AAB ABBA BBAA ABBA
3.	02	0	AABB BAAB BAAB ABAB BBAA ABAB BAAB
4.	02	1	BAAB BABA ABBA BBAA ABAB AAB BAAB
5.	03	0	ABAB BABA ABBA BAAB BABA ABBA AAB
6.	03	1	BBAA BAAB BABA ABBA AAB AAB BABA

Tabela 3. Przydział leczenia metodą minimalizacji
Table 3. Treatment allocation using minimization

		A	B
Nr ośrodka	01	4	4
	02	2	1
	03	2	2
Stopień sprawności (wg WHO)	0	5	3
	1	3	4
Płeć	K	4	3
	M	4	4
Stopień zaawansowania choroby	I	3	4
	II	2	2
	III	3	1
Liczba chorych		8	7

Ponieważ przydzielając chorych do poszczególnych grup, dąży się do ich zrównoważenia pod względem określonych cech, chory powinien być przydzielony do grupy A (ponieważ $13 < 14$).

Prosta minimalizacja jest metodą deterministyczną, a przydział leczenia jest losowy jedynie w momencie włączania do badania pierwszego chorego oraz w sytuacji, kiedy występuje zrównoważenie cech w obu grupach. Słabymi stronami tej metody są pewna przewidywalność przydziału leczenia oraz fakt, że testy stosowane w analizie danych opierają się na założeniu przypadkowego doboru leczenia. W praktyce, w celu wprowadzenia elementu losowego, często przyjmuje się prawdopodobieństwo alokacji wynikającej z obliczeń mniejsze niż 1, na przykład $p = 0,75$ lub $0,80$. Istnieje również zmodyfikowana forma minimalizacji (*adapted minimization*), w której leczenie jest przydzielane losowo, jeżeli zróżnicowanie między grupami jest mniejsze lub równe liczbie czynników stratyfikujących.

Pocock i Simon [8] sformułowali bardziej ogólną zasadę przydziału leczenia. Uwzględnia ona różne funkcje miary stopnia rozbieżności na poziomie poszczególnych czynników (D) — między innymi zakres, rozrzut, odchylenie standardowe, „górną granicę akceptowalnego zróżnicowania”; miarę całkowitego zróżnicowania w obrębie danej grupy (G_k), czyli sumę poszczególnych zróżnicowań lub sumę z założoną wagą w , jeśli pewne czynniki powinny w większym stopniu decydować o przydziale; a także czynnik losowy (p_k), stanowiący założone prawdopodobieństwo przypisania do grupy o mniejszym zróżnicowaniu. W uproszczeniu metoda ta polega na sprawdzeniu, w której grupie włączenie nowego chorego spowoduje mniejsze zróżnicowanie pod względem określonych cech. W celu dokonania takiej oceny, zakładając przydział do wskazanej grupy z prawdopodo-

bieństwem $p = 1$, a za miarę rozbieżności przyjmując rozrzut, należy porównać zróżnicowanie w obu grupach, które wystąpiłoby po włączeniu, kolejno do każdej z nich, nowego chorego:

Ramię A: $G_A = |(4 + 1) - 4| + |(3 + 1) - 4| + |(4 + 1) - 4| + |(2 + 1) - 2| = 1 + 0 + 1 + 1 = 3$

Ramię B: $G_B = |4 - (4 + 1)| + |3 - (4 + 1)| + |4 - (4 + 1)| + |2 - (2 + 1)| = 1 + 2 + 1 + 1 = 5$

Ponieważ całkowite zróżnicowanie w grupie B byłoby większe ($5 > 3$), chory powinien zostać przydzielony do grupy A.

Pewną korzyścią metod tego typu w porównaniu ze stratyfikacją blokową jest możliwość uwzględnienia większej liczby czynników warstwujących, chociaż i w tym przypadku nie powinno się wprowadzać więcej niż 5 warstw. Minimalizację zalicza się także do metod „dynamicznych”, które nie wymagają wcześniejszego przygotowania list randomizacyjnych, lecz umożliwiają dobieranie leczenia „na bieżąco” na podstawie analizy uaktualnianych danych [9].

Metody zaproponowane przez Pococka i Simona zostały rozwinięte i zmodyfikowane przez wielu autorów. Na ich podstawie powstała cała grupa wyrafinowanych technik statystycznych, z których większości nie stosuje się w praktyce ze względu na ich złożoność.

Aspekty praktyczne — centralny system randomizacyjny

Centralny system rejestracji i randomizacji chorych w badaniach klinicznych

Obecnie skuteczność leków i metod terapeutycznych ocenia się najczęściej na podstawie badań wieloośrodkowych z udziałem kilkudziesięciu, a nawet kilkuset ośrodków. Tendencja ta ma zarówno podstawy medyczne — dążenie do jak najszybszej weryfikacji skuteczności leczenia i jego wprowadzenia do codziennej praktyki jak i ekonomiczne (przy znacznych kosztach prowadzenia badań ponoszonych przez firmy farmaceutyczne istnieje dążenie do skrócenia czasu wprowadzenia na rynek nowych leków, aby wykorzystać optymalnie czas ich ochrony patentowej).

Badania wieloośrodkowe stanowią duże wyzwanie organizacyjne, dlatego w celu lepszej koordynacji i bieżącego monitorowania postępu badania, także pod względem naboru chorych w poszczególnych ośrodkach, nieodzowny jest centralny system randomizacji i zarządzania danymi. Przydziału mogą dokonywać osoby koordynujące badanie na podstawie danych z formularzy randomizacyjnych wypełnianych przez badaczy. Mogą w tym celu skorzystać z wcześniej przygotowanych list randomizacyjnych lub komputera, który na podstawie

odpowiedniego algorytmu dynamicznie przypisze chorego do jednego z ramion. Randomizacja może się także odbywać w pełni automatycznie za pośrednictwem systemu informatycznego, który na podstawie wprowadzonych danych dokonuje alokacji osoby i powiadamia o wyniku określonych użytkowników systemu według z góry założonych reguł (np. wysłał faks do badacza i pocztę elektroniczną do sponsora). Takie rozwiązanie pozwala na niemal natychmiastowe uzyskanie informacji o przydziale do jednej z grup.

Zastosowanie centralnej randomizacji zmniejsza także przewidywalność przydziału leczenia, przez co ogranicza możliwość selektywnego doboru chorych do poszczególnych grup przez badaczy. Zwiększa to wiarygodność randomizacji i w konsekwencji — wyników całego badania.

Zaawansowane programy obsługi informatycznej badań klinicznych najczęściej łączą funkcję narzędzia randomizującego oraz systemu zarządzania inwentaryzacją i dystrybucją leku, przesyłania powiadomień stronom zaangażowanym w badanie (badaczowi, sponsorowi, monitorowi, aptece, laboratorium itd.), generowania raportów, planowania wizyt chorych oraz wizyt monitoringowych itd. [1].

Dane niezbędne do przeprowadzenia randomizacji wpisuje się najczęściej na papierowych formularzach randomizacyjnych i przekazuje koordynatorowi badania, wysyłając faks, powiadomienie telefoniczne — na zasadzie wybierania tonowego lub systemu IVRS (ang. *interactive voice response system*) lub za pośrednictwem komputera z dostępem do Internetu, a w ostatnim czasie — także urządzeń przenośnych z dostępem do sieci, na przykład telefonu komórkowego czy palmtopa.

Randomizacja i rejestracja chorych w akademickich badaniach klinicznych

Jednym z głównych zadań szpitali akademickich jest ocena skuteczności nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych w medycynie. W wielu ośrodkach stworzono elektroniczne bazy danych i systemy rejestracji lub losowego przydziału chorych niezbędne do prowadzenia obserwacji retrospektywnych i prospektywnych badań klinicznych. Systemy te są z reguły mało elastyczne (dostosowane do wymogów planu określonego badania klinicznego), kosztochłonne (wymagają profesjonalnego nadzoru informatycznego), a ich bezpieczeństwo często jest niewystarczające.

Celem projektu TENALEA, finansowanego w części przez budżet Unii Europejskiej, jest stworzenie euro-

pejskiej sieci ośrodków uczestniczących w rejestracji lub randomizacji chorych w badaniach klinicznych. Projekt zakłada stworzenie wspólnej platformy z ujednoczonym sposobem definicji algorytmów, sprawdzonym bezpieczeństwem oraz znacznie mniejszymi nakładami finansowymi, zwłaszcza w przypadku badań o charakterze akademickim. Partnerami projektu, zapoczątkowanego w 2004 roku przez Narodowy Instytut Onkologii w Holandii, są: Europejski Instytut Onkologii w Mediolanie, Instytut Gustave Roussy w Paryżu, *Reseau Cancerologie Aquitaine*, Akademia Medyczna w Gdańsku, firma InferMed (zajmująca się elektronicznymi systemami kart obserwacji badań klinicznych) oraz firma farmaceutyczna Organon.

Obecna faza projektu zakłada możliwość testowania lokalnych systemów rejestracji i randomizacji prowadzonych badań klinicznych na płaszczyźnie programu komputerowego ALEA, po jego dostosowaniu do niezbędnego algorytmu randomizacyjnego lub innych procedur. Program ALEA umożliwia rejestrację i randomizację po wprowadzaniu danych pacjentów do formularza na odpowiedniej stronie internetowej. Istnieje możliwość jego konfiguracji według kilku algorytmów randomizacyjnych oraz przesłania potwierdzenia randomizacji za pomocą faksu oraz poczty elektronicznej do osoby rejestrującej, głównego badacza i sponsora badania. Program ALEA jest obecnie testowany w Klinice Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku w ramach prowadzonego w Polsce badania klinicznego III fazy. Autorzy artykułu proszą o kontakt wszystkie osoby zainteresowane udziałem w projekcie lub chcące skontaktować z praktycznym doświadczeniem w tym zakresie.

Piśmiennictwo

1. Buyse M. Centralized treatment allocation in comparative clinical trials. *Applied Clinical Trials* 2000; 9: 32–37.
2. Efron B. Forcing a sequential experiment to be balanced. *Biometrika* 1971; 58: 403–417.
3. Atkinson A.C. Optimum biased coin designs for sequential clinical trials with prognostic factors. *Biometrics* 1982; 69: 61–67.
4. Wei L.J., Lachin J.M. Properties of the urn randomization in clinical trials. *Control Clin. Trials* 1988; 9: 345–364.
5. Pocock S.J. Allocation of patients to treatment in clinical trials. *Biometrics* 1979; 35: 183–197.
6. Skovlund E. Controlled clinical trials in cancer research. *Acta Oncol.* 1996; 35 (supl. 8): 27–33.
7. Taves D.R. Minimization: a new method of assigning patients to treatment and control groups. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1974; 15: 443–453.
8. Pocock S.J., Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics* 1975; 31: 103–115.
9. McEntegart D.J. The pursuit of balance using stratified and dynamic randomization techniques: An Overview. *Drug Information Journal* 2003; 37: 293–308.