

# Układy doświadczalne dla testowania wielu dawek lub metod leczenia

- Wielokrotne porównania
- Określanie dawki (dose finding)
- Układ czynnikowy

# Poprawka Bonferroniego

Niech  $\alpha_{\text{overall}}$  oznacza pożądany poziom istotności dla całego doświadczenia (experiment-wise).

Jeśli przeprowadzamy  $N$  niezależnych testów, jaki powinniśmy przyjąć nominalny poziom istotności dla każdego z nich?

$$\begin{aligned} \text{Bonferroni: } (1 - \alpha_{\text{nominal}})^N &= (1 - \alpha_{\text{overall}}) \\ \Rightarrow \alpha_{\text{nominal}} &\cong \alpha_{\text{overall}} / N \end{aligned}$$

# Poprawka Bonferroniego

*Przykład:*

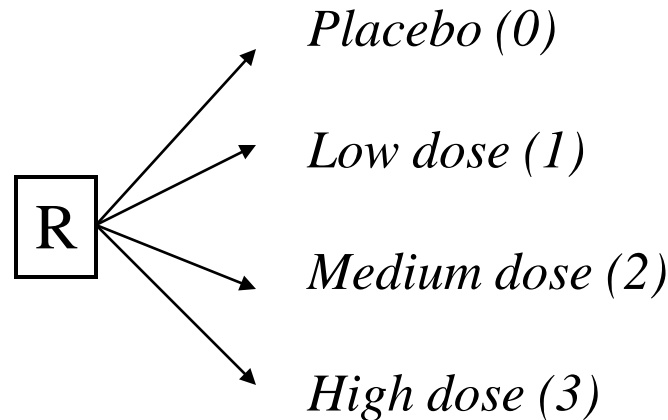
$$\alpha_{overall} = 5\%$$

*10 testów*

$$\alpha_{nominal} \cong 0.5\%$$

Poprawka Bonferroniego jest łatwa do zastosowania, lecz jest (zbyt) konserwatywna.

# Testy hipotez w próbach określających dawkę (dose-finding trials)



## Notacja

$p_0$  : odsetek (odpowiedzi) w grupie kontrolnej

$p_i$  ( $i \neq 0$ ) : odsetek w grupie leczonej  $i = 1, \dots, K$

# Testy hipotez w próbach określających dawkę: hipoteza ogólna

## **Hipotezy**

$$H_0: p_0 = p_1 = p_2 = \dots = p_K$$

vs

$$H_A: p_i \neq p_j \quad \text{dla co najmniej jednej pary (i,j)}$$

## **Procedura testowa**

Porównania wszystkich par z poprawką na wielokrotne  
porównania (np. Bonferroni)

„Domknięta” procedura testowa (closed test procedure)

# Testy hipotez w próbach określających dawkę: porównywanie „sąsiednich” dawek

## **Hipotezy**

$$H_0: p_0 = p_1 = p_2 = \dots = p_K$$

vs

$$H_A: p_0 \leq p_1 \leq p_2 \leq \dots \leq p_K \text{ z } p_i < p_{i+1} \text{ dla przynajmniej jednego } i$$

## **Procedura testowa**

Test trendu liniowego (lub innego)

„Domknięta” procedura testowa

# Testy hipotez w próbach określających dawkę: porównania „wielu-do-jednej” (many-to-one)

## **Hipotezy**

$H_0: p_0 = p_i$  dla wszystkich  $i$

vs

$H_A: p_0 \neq p_i$  dla przynajmniej jednego  $i$

## **Procedura testowa**

Porównania grup leczonych vs kontrola z poprawką na  
wielokrotne porównania (np. Bonferroni)

„Domknięta” procedura testowa

Procedura „zstępująca” (step-down procedure)

Procedura Hochberga

# Test na trend

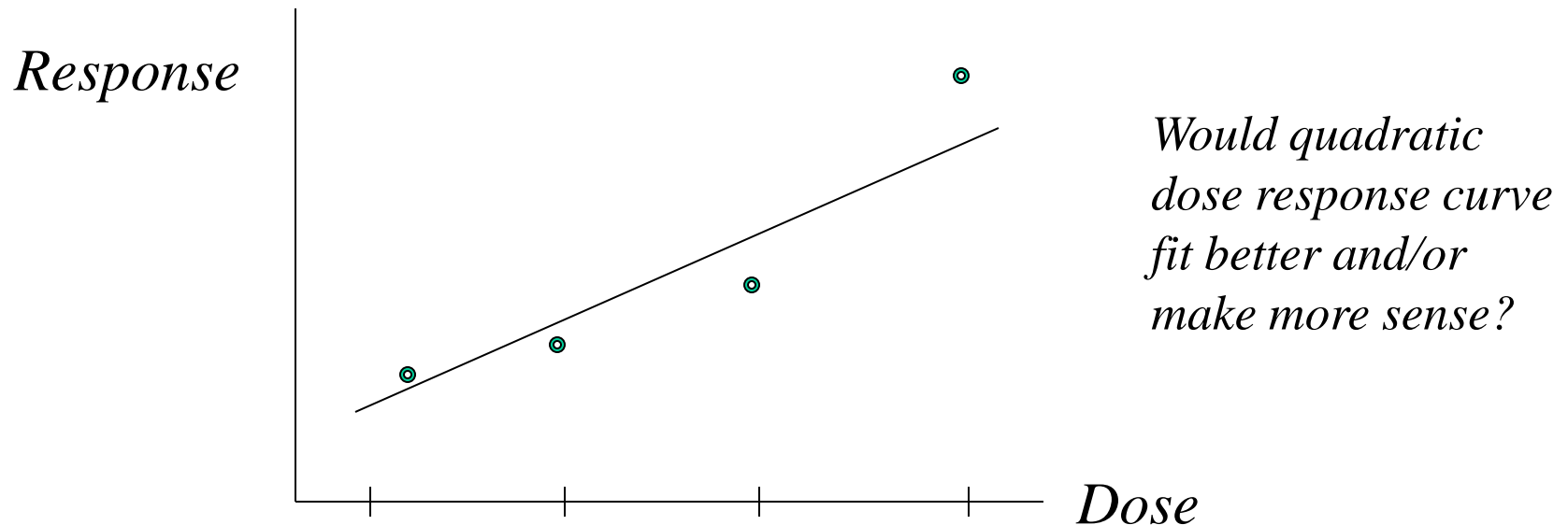
(alternatywa dla porównań „sąsiednich” dawek)

**Hipotezy (trend liniowy)**

$$H_0: \beta = 0$$

vs

$$H_A: \beta > 0$$





# „Domknięta” procedura testowa

## Procedura testowa

Dla zbioru elementarnych hipotez, konstruujemy *domknięty zbiór* pojedynczych hipotez. Hipoteza elementarna jest odrzucana wtedy i tylko wtedy gdy

- wynik jej testu jest istotnie statystyczny
- wyniki testów dla hipotez będących jej podzbiorem są istotne statystycznie

# „Domknięta” procedura testowa

## Notacja

$(0,1)$  oznacza  $H_0^{0,1} : p_0 = p_1$

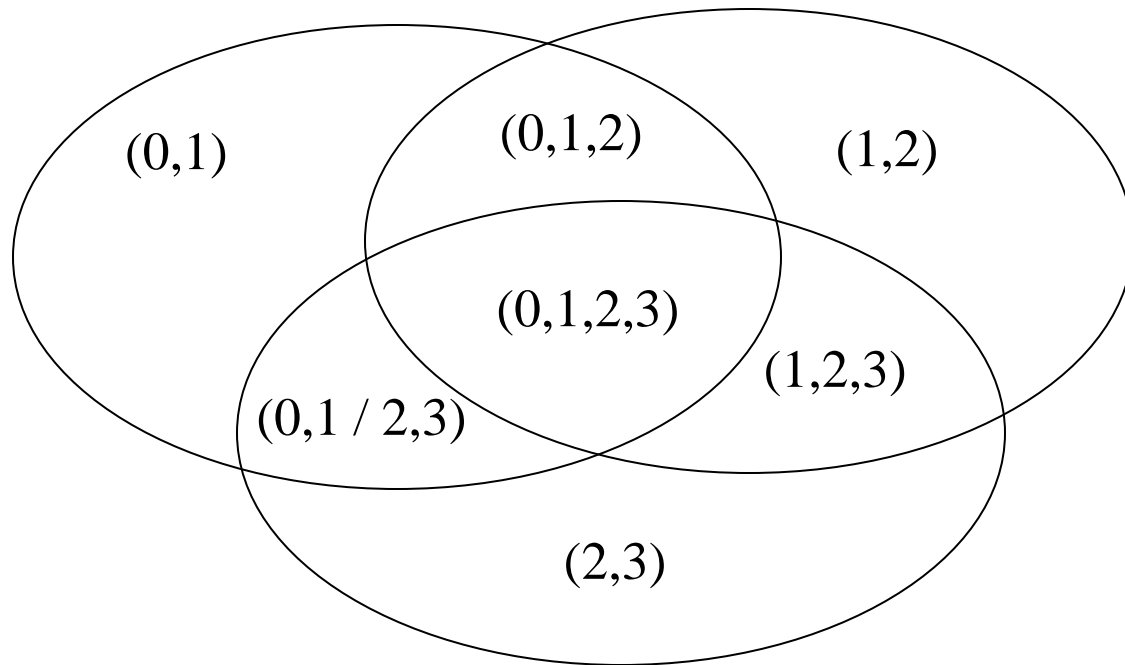
$(0,1,2)$  oznacza  $H_0^{0,1} \cap H_0^{0,2} : p_0 = p_1 = p_2$

$(0,1 / 2,3)$  oznacza  $H_0^{0,1} \cap H_0^{2,3} : p_0 = p_1, p_2 = p_3$

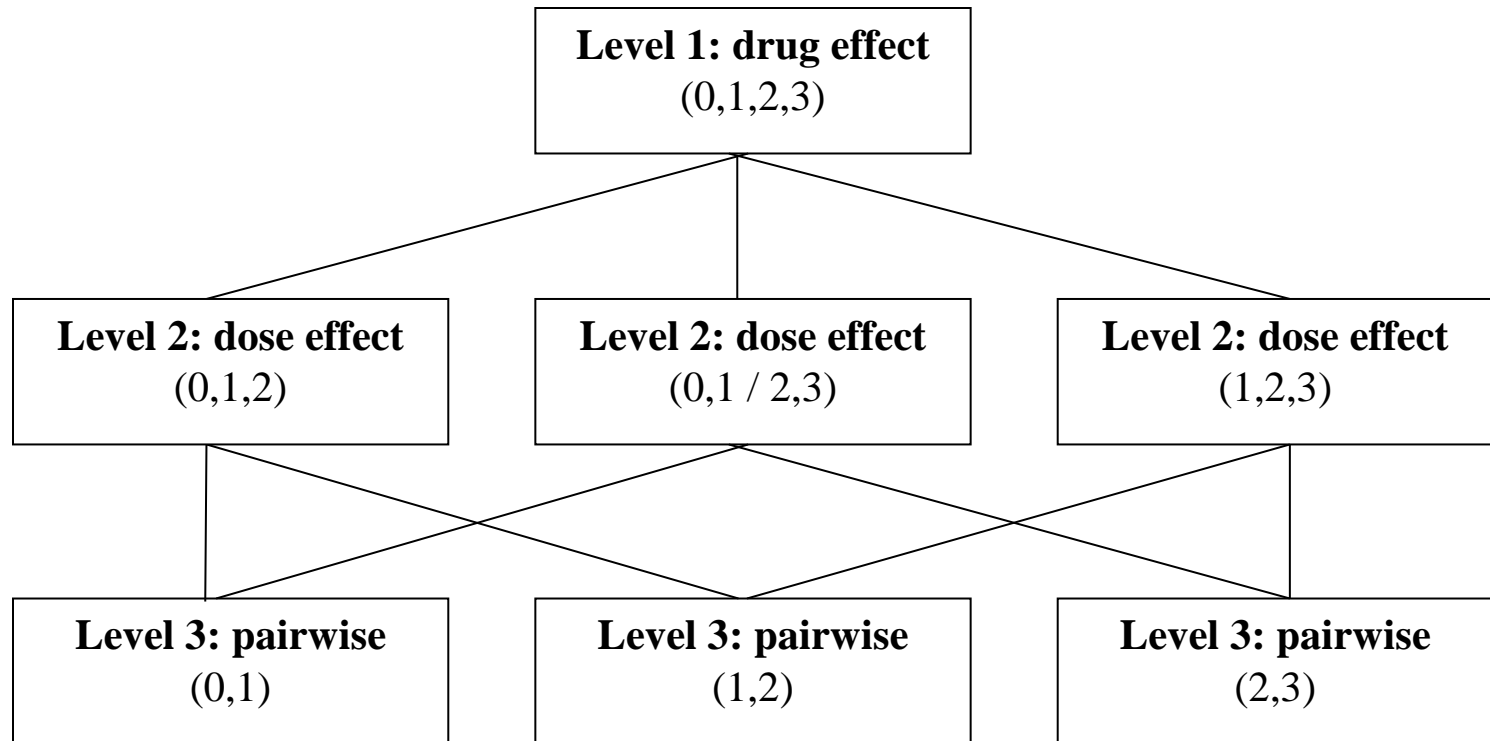
**Refs:** Budde and Bauer, *JASA* **84**:792, 1989

Bauer, *Stat in Med* **10**:871, 1991

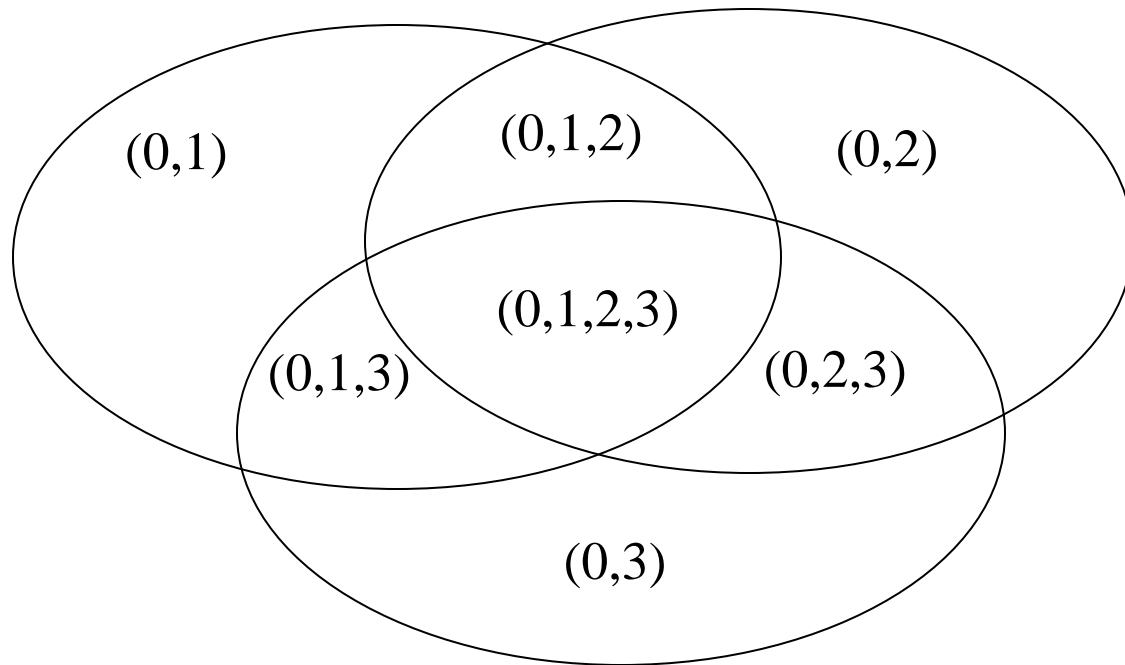
# „Domknięta” procedura testowa porównania „sąsiednich” dawek



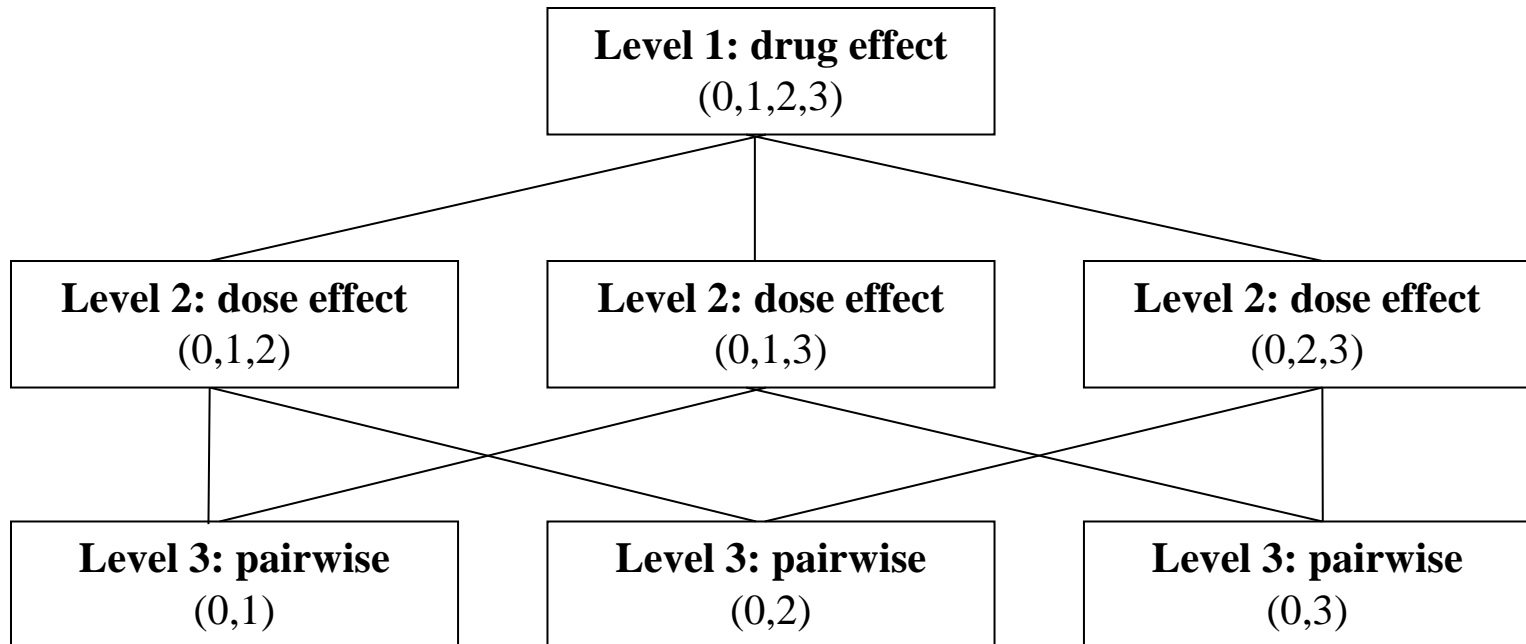
# „Domknięta” procedura testowa porównania „sąsiednich” dawek



# „Domknięta” procedura testowa porównania „wielu-do-jednej”



# „Domknięta” procedura testowa porównania „wielu-do-jednej”



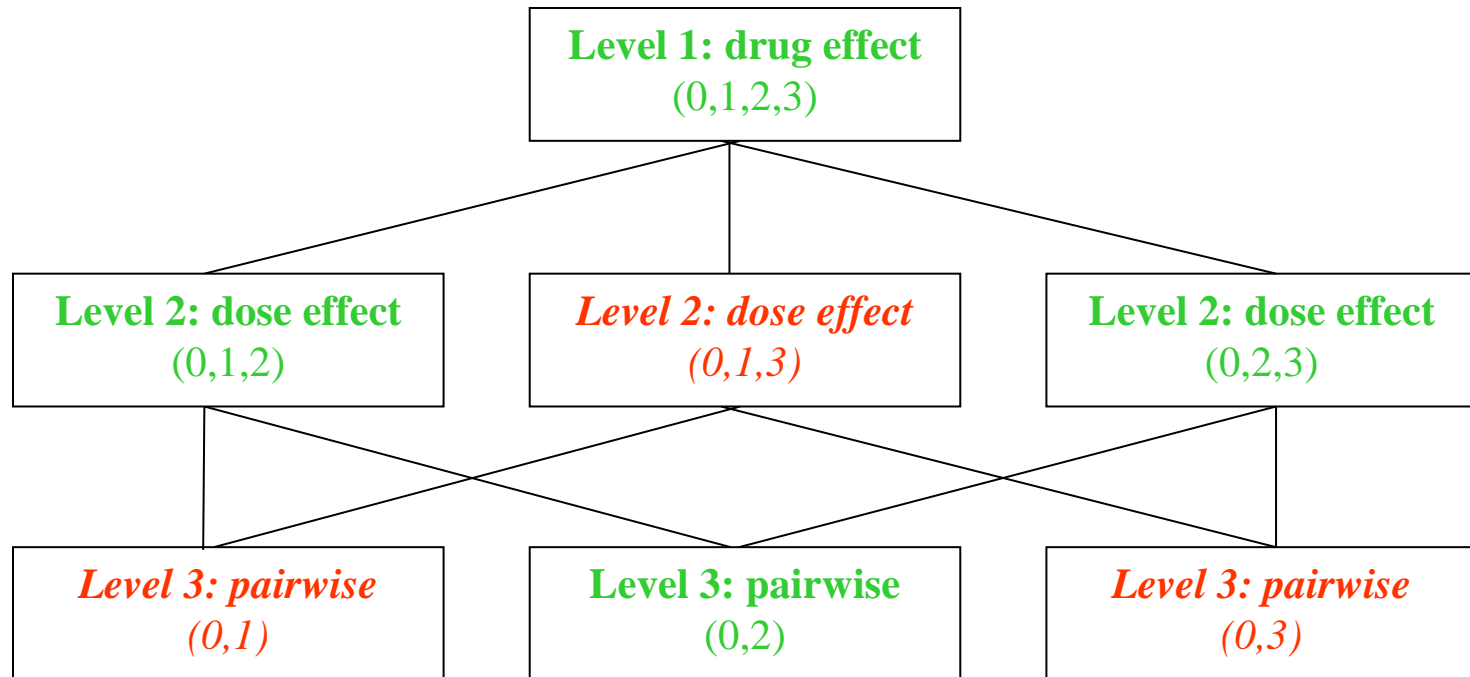
Interpretacja testów na poziomie:

- Level 1: lek działa (test oparty na wszystkich chorych)
- Level 2: dawka ma znaczenie (każdy test oparty na  $\frac{3}{4}$  chorych)
- Level 3: która dawka ma znaczenie (każdy test oparty na  $\frac{1}{2}$  chorych)

# „Domknięta” procedura testowa

## Hipotetyczny przykład: działa jedna dawka leku

STATISTICALLY SIGNIFICANT TESTS / *STATISTICALLY NON-SIGNIFICANT TESTS*

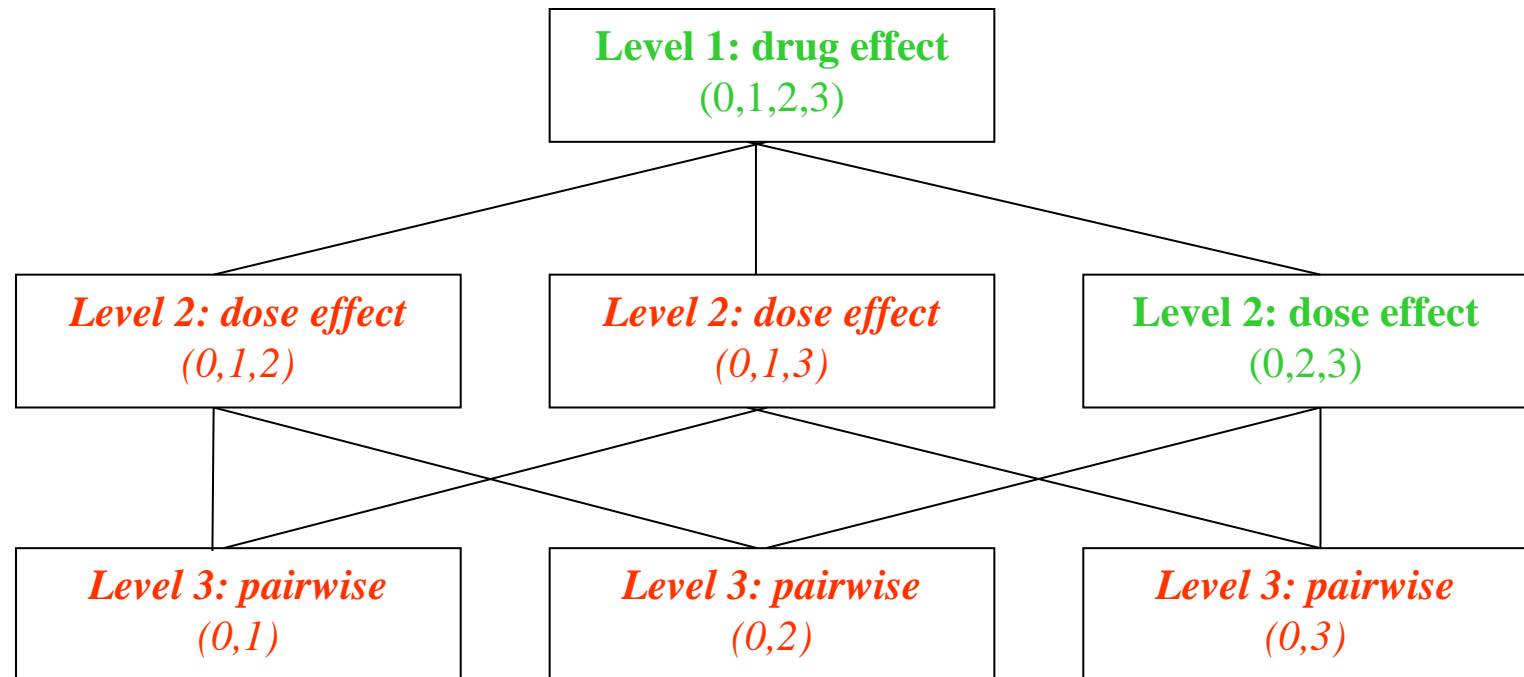


⇒ recommend medium dose

# „Domknięta” procedura testowa

## Hipotetyczny przykład: lek działa

STATISTICALLY SIGNIFICANT TESTS / STATISTICALLY NON-SIGNIFICANT TESTS



⇒ Confirm activity of lowest « active » dose (medium dose),  
or look at other endpoints

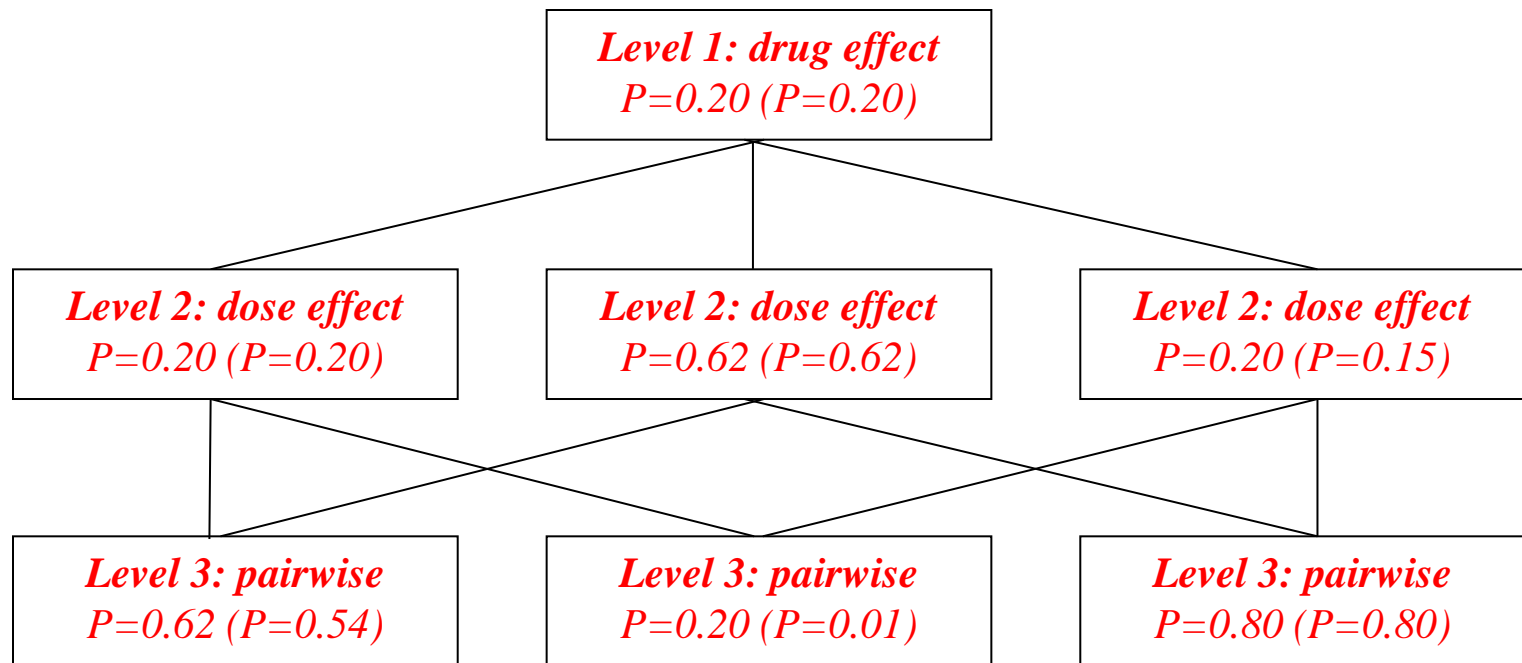


# „Domknięta” procedura testowa

## Przykład: nudności w próbie antiemetyku z trzema dawkami

**STATISTICALLY SIGNIFICANT TESTS** / **STATISTICALLY NON-SIGNIFICANT TESTS**

*(unadjusted P-values shown in parenthesis)*



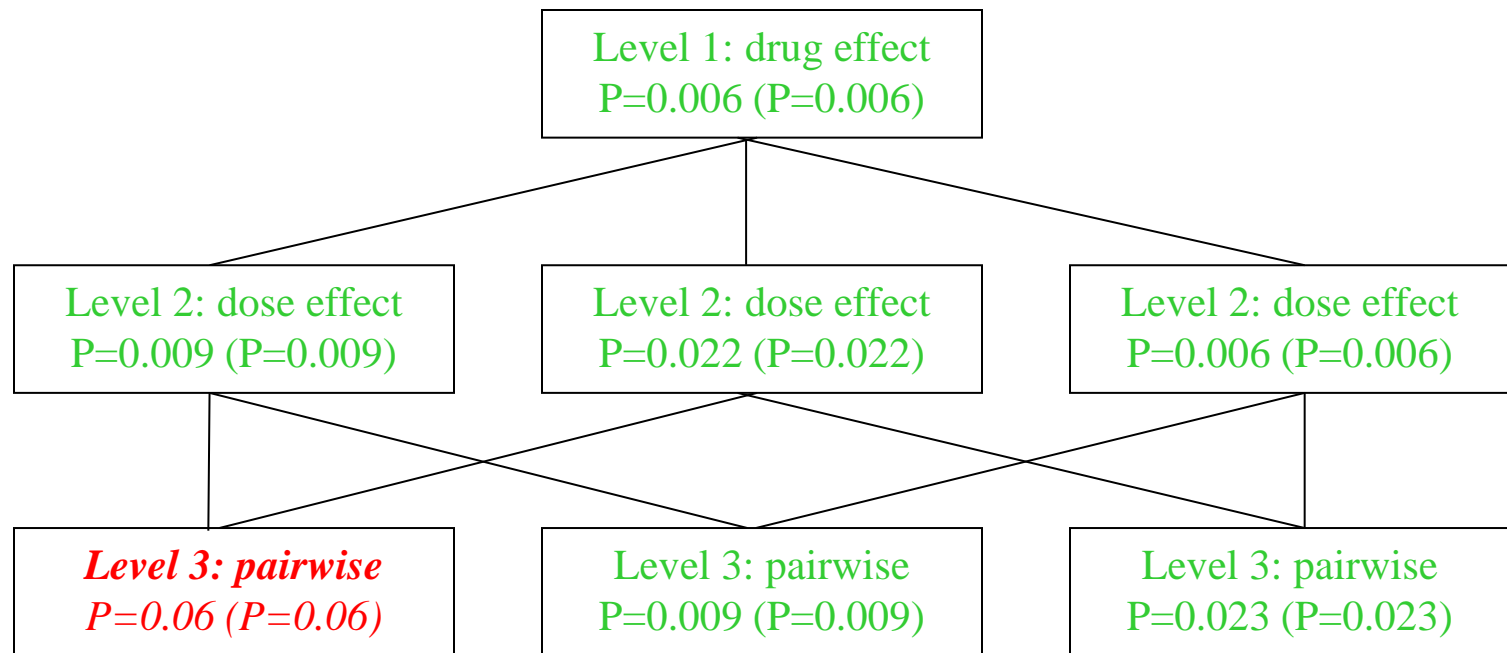
⇒ no dose active for nausea

# „Domknięta” procedura testowa

## Przykład: liczba przypadków wymiotów w próbie antyemetyku z trzema dawkami

STATISTICALLY SIGNIFICANT TESTS / STATISTICALLY NON-SIGNIFICANT TESTS

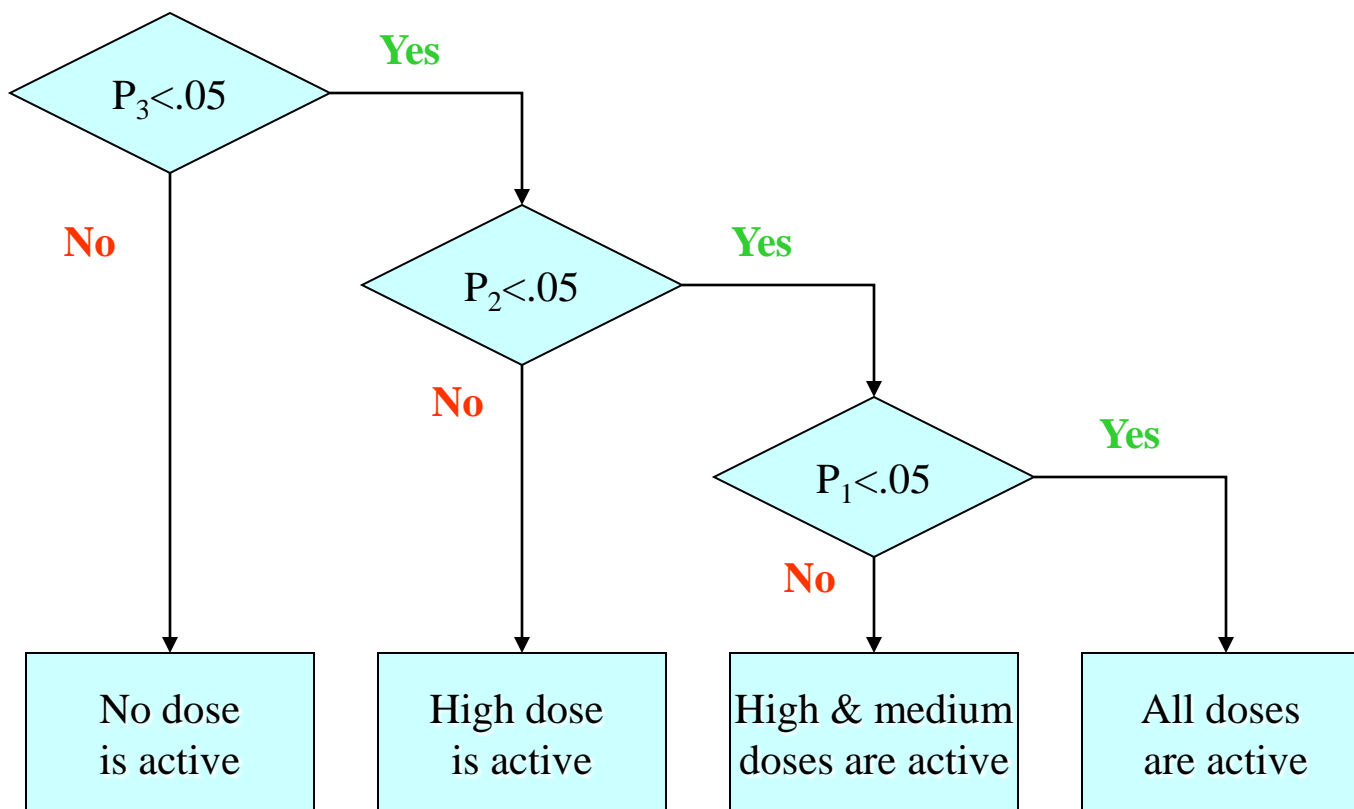
(unadjusted *P*-values shown in parenthesis)



⇒ medium dose recommended for emetic episodes

# Procedura „zstępująca” (porównaina „wielu-do-jednej”)

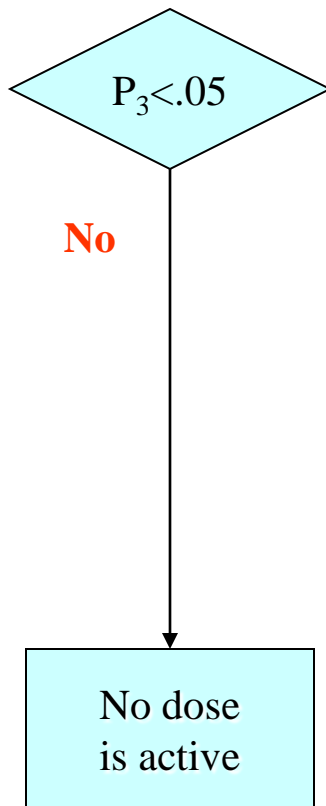
$P_1, P_2, P_3$  to poziomy krytyczne ( $P$ -values) testów porównujących placebo z, odpowiednio, niską, średnią i wysoką dawką leku



# Procedura „zstępująca”

Przykład: nudności w próbie antiemetyku z trzema dawkami

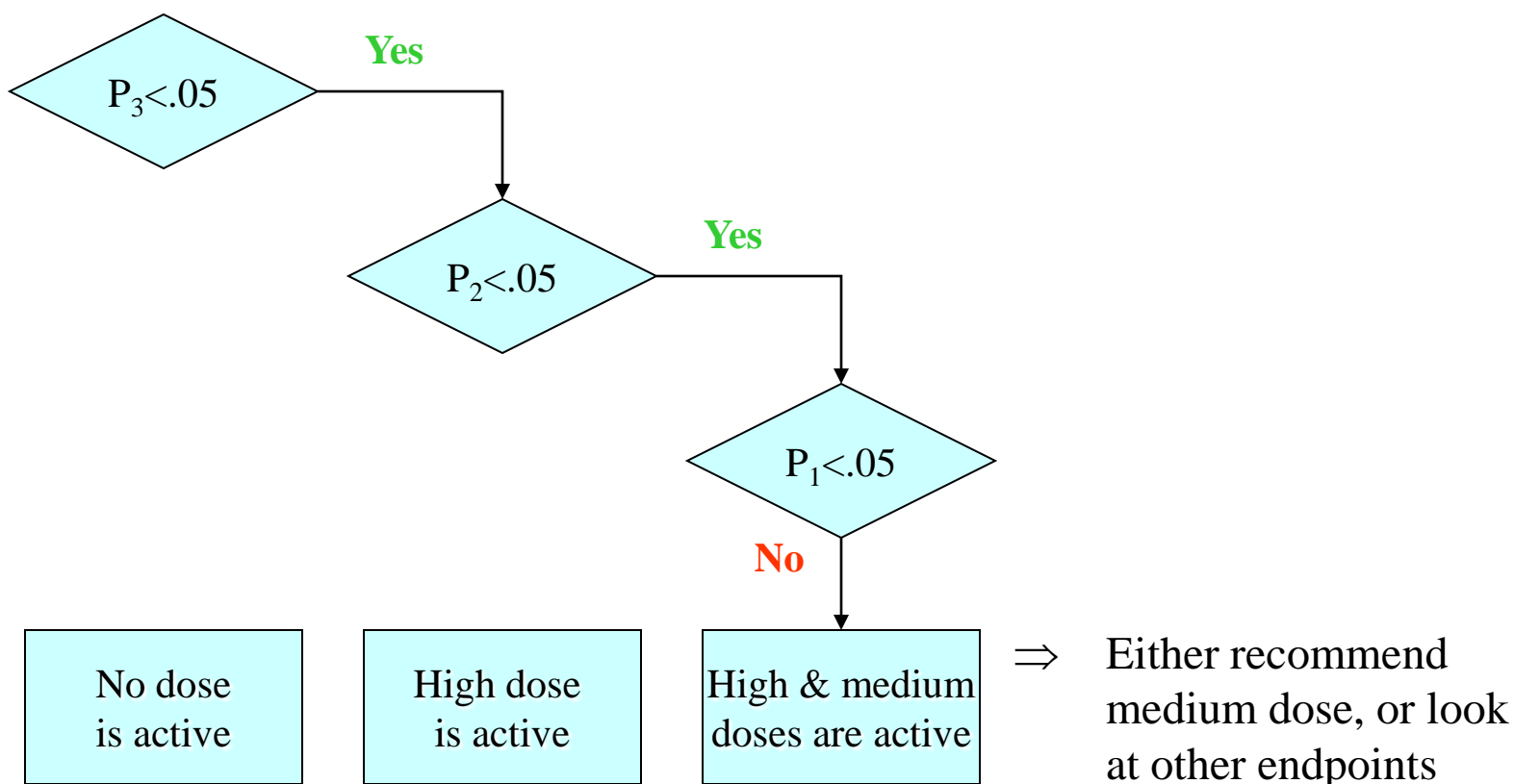
$$P_1 = 0.54, P_2 = 0.01, P_3 = 0.80$$



# Procedura „zstępująca”

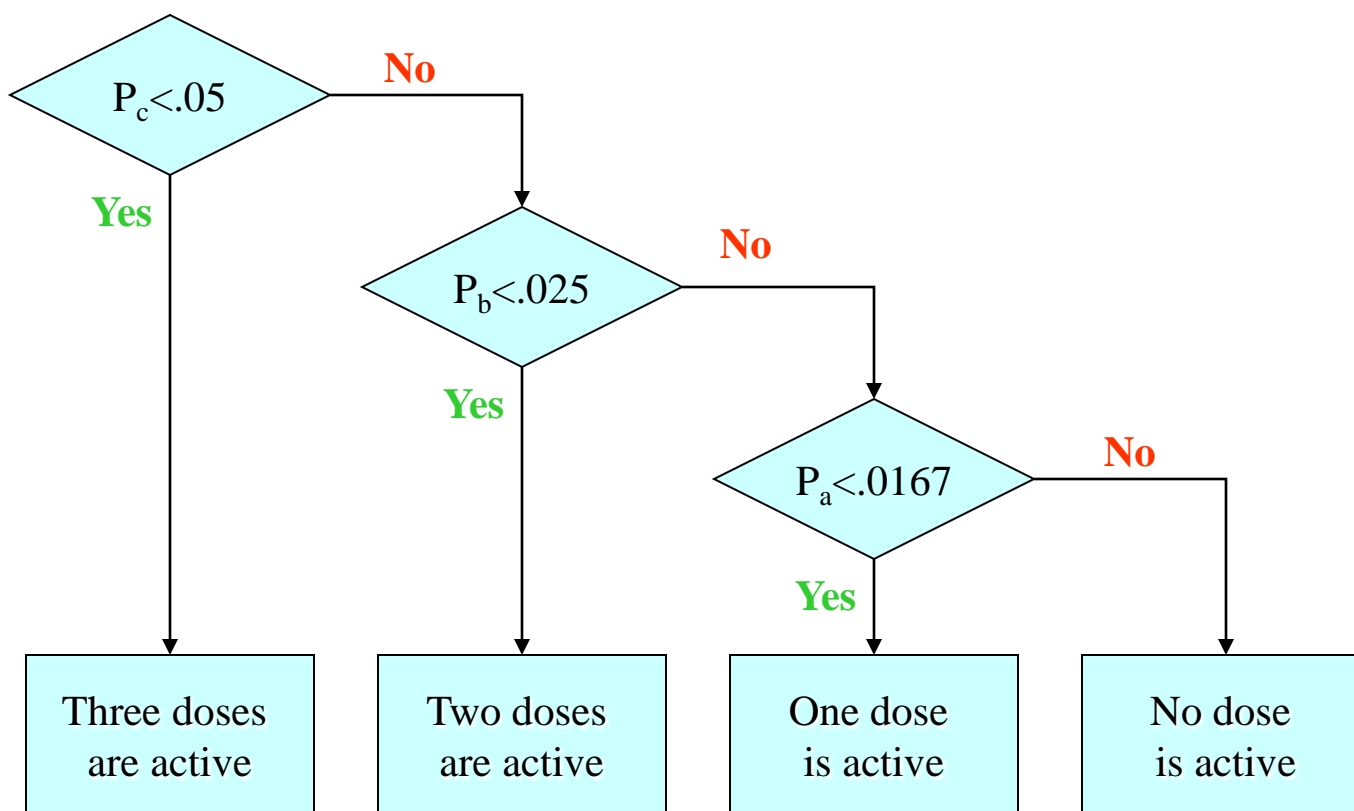
Przykład: liczba przypadków wymiotów w próbie antyemetyku z trzema dawkami

$$P_1 = 0.06, P_2 = 0.009, P_3 = 0.023$$



# Procedura Hochberga (porównania „wielu-do-jednej”)

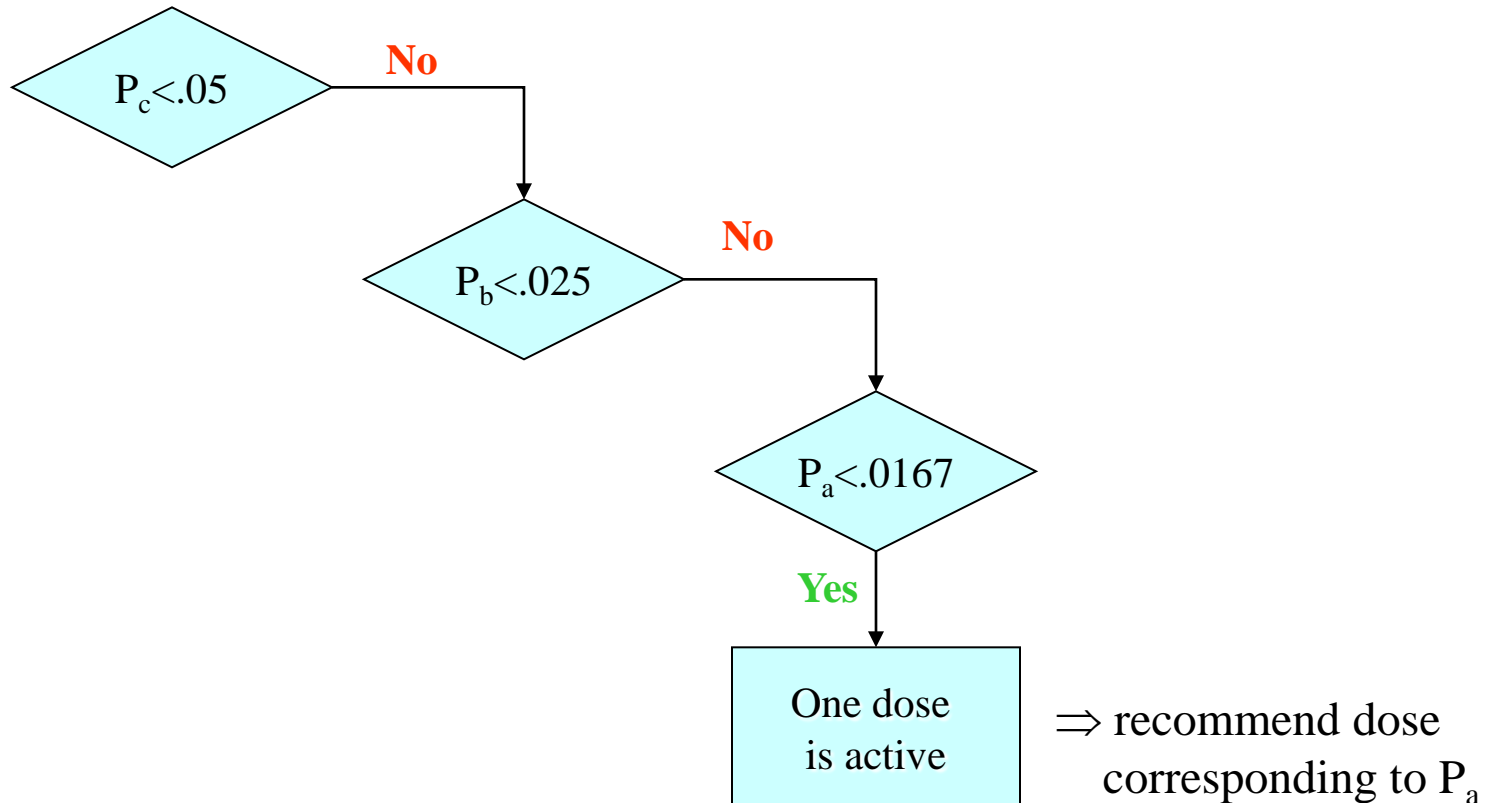
$P_a \leq P_b \leq P_c$  są uporządkowanymi poziomami krytycznymi testów porównujących aktywne dawki z placebo



# Procedura Hochberga

Przykład: nudności w próbie antiemetyku z trzema dawkami

$$P_a = 0.01, P_b = 0.54, P_c = 0.80$$



# Procedura Hochberga

Przykład: liczba przypadków wymiotów w próbie antyemetyku z trzema dawkami

$$P_a = 0.009, P_b = 0.023, P_c = 0.06$$

