

# WARSZTATY BADAWCZE - PROJEKT 3

Adam Biesiada, Marcin Kosiński,  
Piotr Prostko, Marta Sommer

24 Października, 2014

# 1) PROCEDURY TESTOWANIA

## POPRAWKA BONFERRONIEGO

- Procedura Bonferroniego cechuje się niską zdolnością do wykrywania fałszywych hipotez zerowych. W porównaniu do innych procedur jest najsłabsza (mająca najmniejszą moc statystyczną).
- W przypadku 3 testów *dawka<sub>i</sub> vs. Lucentis*  $\alpha_i = \frac{0.05}{3} \simeq 0.016$  poziom nie jest jeszcze niezadowalający ale tracimy informację o porównaniach między dawkami, zaś w przypadku porównań każdy z każdym (6 testów)  $\alpha_i = \frac{0.05}{6} \simeq 0.008$  jest drastycznie niepokojąco niskim poziomem.

# 1) PROCEDURY TESTOWANIA

## HIERARCHICZNA PROCEDURA ZSTĘPUJĄCA

- Statystycznie mocniejsza niż procedura Bonferroniego.
- **Nielogiczne podejście.** W przypadku pierwszego testu Lucentis vs. 0.01 mg (bo jest to najbardziej obiecująca dawka, co wynika z fazy II) w razie nieodrzućcenia hipotezy zerowej otrzymujemy informacje o braku skuteczności leczenia, a w przypadku odrzućcenia wiemy, że najmniejsza dawka jest skuteczna i nie potrzeba testować dalej. Zatem ta procedura sprowadza się do jednego testu.

# 1) PROCEDURY TESTOWANIA

## TEST DLA TRENDU

- Brak podstaw do zakładania trendu liniowego.
- Lekiem referencyjnym jest Lucentis a nie Placebo, dlatego nie wiadomo jak umiejscowić jego efekt względem dawek SIRENu.

Z racji na powyższe problemy, nie przychylamy się i nie rekomendujemy żadnej z proponowanych metod.

## 2) DOMKNIĘTA PROCEDURA

- 1) Porównujemy grupę eksperymentalną z grupą kontrolną. W przypadku istotnego efektu w grupie eksperymentalnej przechodzimy do kroku 2. W innym przypadku nie mamy podstaw by uznać **SIREN** za lepszy lek.
- 2) Porównujemy 3 typy podgrup eksperymentalnych (każda zawierająca 2 różne dawki leku) z grupą kontrolną. W przypadku, gdy choć 2 z nich okażą się statystycznie lepsze od kontrolnej, wtedy jest sens porównywać podgrupy zawierające po 1 typie dawki z grupą kontrolną. W przypadku, gdy żadna z 3 grup nie jest istotnie statystycznie lepsza od grupy eksperymentalnej możemy jedynie wnioskować, że lek jest istotnie lepszy, ale dawka nie ma znaczenia.
- 3) Porównujemy podgrupy zawierające tylko 1 dawkę (wskazane w kroku 2) z grupą kontrolną. W przypadku, gdy dla danej dawki wykryje się statystycznie istotny efekt, to można wnioskować, że istnieje efekt dla danej dawki. Gdy nie zostanie odrzucona żadna hipoteza zerowa, to żadna z testowanych dawek nie przynosi efektu.

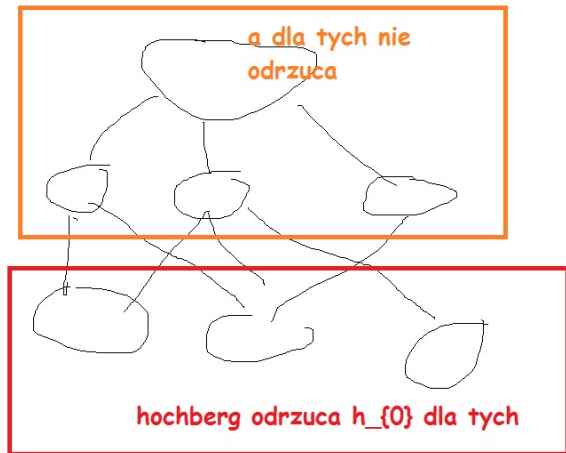
## 2) PROCEDURA HOCHBERGA

$$\alpha^{(i:m)} = \frac{\alpha}{m-i+1} \rightarrow 0 < \alpha^{(1:m)} \leq \alpha^{(2:m)} \leq \dots \leq \alpha^{(m:m)} < 1$$

- 0) Dla porównania każdej dawki SIRENu z Lucentisem wyznaczany jest poziom krytyczny dla każdego z testów.
- 1) Testowanie zaczyna się od  $H_0^{(m:m)}$  - hipotezy, dla której otrzymano największą p-wartość.
- 2) Jeżeli  $p^{(m:m)} \leq \alpha^{(m:m)}$  to odrzuca się wszystkie  $m$  hipotez.
- 3) W przeciwnym wypadku sprawdza się kolejno dla  $i = m - 1, \dots, 1$  czy  $p^{(i:m)} > \alpha^{(i:m)}$ , aż do momentu uzyskania dla pierwszego  $r$  warunku  $p^{(r:m)} \leq \alpha^{(r:m)}$ .
- 4) W tym momencie procedura się kończy i odrzucane są hipotezy  $H_0^{(1:m)}, H_0^{(2:m)}, \dots, H_0^{(r:m)}$ .

## 2) MOTYWACJA DLA PROCEDURY DOMKNIĘTEJ

Łatwiej wyjaśnić domkniętą procedurę klinicystom.



## 2) MOTYWACJA - KLUCZOWE ARGUMENTY



### 3) DŁUGOŚĆ PRÓBY KLINICZNEJ

#### WADY I ZALETY

- A) W stosunku do **d)** i **c)** nie mamy dodatkowej zalety porównania z grupami, którym zaprzestano podawać lek po roku. Nie ma możliwości sprawdzenia czy wystarczy roczna terapia, a możliwe, że roczna kuracja wystarcza
- B) Istnieje ryzyko nieuznania badania za rzetelne przez agencję FDA z racji na za krótki czas badania - zbyt duże niebezpieczeństwo niepowodzenia próby klinicznej.

### 3) DŁUGOŚĆ PRÓBY KLINICZNEJ

#### WADY I ZALETY

- C), D) Posiadanie części pacjentów pozostających przy leczeniu przez okres 2 lat zaspokoi potrzeby agencji FDA i formalne wymogi rzetelności próby klinicznej. Z kolei pozostawienie pewnej grupy pacjentów bez leczenia (jednak z gwarancją udostępnienia lekarstw, gdy będą potrzebne) pozwoli na dodatkowe porównanie efektu podawania i niepodawania leku - nowe informacje uzyskane łatwym kosztem. Może to jednak zaważyć na wielkości próby, co może spowodować obniżenie mocy statystycznej próby klinicznej.
- C), D) **Porównanie.** ? Etycznie po zaprzestaniu podawania leczenia po roku dobrze jest podawać lek sprawdzony, czyli Lucentis.

## 4) STRATEGIA DLA TERAPII PDT

- A) Nienajlepszy pomysł, z racji na to, że 90% pacjentów ma ten typ schorzenia, zatem w tym wypadku testowano by SIREN + PDT vs. Lucentis + PDT, zamiast SIREN vs. Lucentis. Dodatkowo PDT może być antagonistą dla SIRENu i niwelować pozytywne skutki jego działania
- B) Pacjenci mogą otrzymywać PDT, jednak zależy to od oceny lekarzy, którzy mogą być nierzetelni lub obiektywni, co może doprowadzić do tego, że wszyscy pacjenci otrzymają PDT lub próba będzie obciążona w inny sposób (wszystkie kobiety otrzymają PDT).
- C) **Najlepszy wybór.** Można podzielić po równo i przydzielić losowo PDT w warstwach i mieć kolejną interesującą informację do testowania. Czy to zaważa na mocy i liczebności próbki? Może FDA potrzebuje dużej populacji otrzymującej jedynie SIREN.

o tym i innych rzeczach dowiemy się w następnym odcinku