

WARSZTATY BADAWCZE - PROJEKT 5

Adam Biesiada, Marcin Kosiński,
Piotr Prostko, Marta Sommer

28 Listopada 2014

PYTANIE 1 1/5

ZMIANA OSTROŚCI WZROKU MIĘDZY POZIOMEM WYJŚCIOWYM A POZIOMEM PO 1 ROKU

- **czułość statystyczna**: Niska moc ze względu na jeden pomiar, jednak większa niż dla zmiennych binarnych.
- **znaczenie biologiczne**:
- **istotność kliniczna**: Użyteczna klinicznie, dająca wiele informacji.
- **niezawodność pomiaru**: Niezawodne - widzi albo nie widzi.

PYTANIE 1 2/5

PROPORCJA PACJENTÓW Z POPRAWĄ O 15 LUB WIĘCEJ LITER

- **czułość statystyczna**: Niska moc. Strata informacji, bo bazuje na zmiennych binarnych. Tak samo traktuje pacjentów ze wzrostem widzenia o 15 liter i np. o 30 liter. Wrażliwość jest związana z częstością zdarzeń. (i co w związku tym?) Niekoniecznie zachodzi liniowa zależność w poprawie wzroku dla każdego poziomu startowego.
- **znaczenie biologiczne**: Biologicznie nie jest sprawdzana żadna cecha.
- **itotność kliniczna**: Jako zmienna binarna jest użyteczna klinicznie a dodatkowo łatwa w interpretacji.
- **niezawodność pomiaru**: Wiarogodna metoda oceny skuteczności leczenia.

PYTANIE 1 3/5

LICZBA WSTRZYKNIĘĆ, GDY SĄ POTRZEBNE

- **czułość statystyczna**: Można traktować jako zmienną ciągłą. Wrażliwa na poprawę, ale nie potrafimy rozpoznawać pacjentów dla których poziom widzenia jest stały ale na widzą różną liczbę liter (cooo?). Strata informacji pomimo regularnie zbieranych danych.
- **znaczenie biologiczne**: Biologicznie nie jest sprawdzana żadna cecha.
- **itotność kliniczna**: Kryterium kliniczne.
- **niezawodność pomiaru**: Zastrzyk podawany jedynie w faktycznie koniecznych przypadkach, dlatego średnia liczba zastrzyków jest przez nas uważana za poprawne i rzetelne kryterium skuteczności leczenia.

PYTANIE 1 4/5

ZMIANY W PŁYNIE I GRUBOŚCI DOŁKA ŚRODKOWEGO OKA PODCZAS OCT

- **czułość statystyczna:** W grupie as needed mamy dodatkowe informacje ze względu na wielokrotne pomiary co daje dużą moc statystyczną. Ciągła zmienna zwiększa ilość gromadzonych informacji. Wrażliwość na poprawę i pogorszenie.
- **znaczenie biologiczne:** Biologicznie kryterium, bo ma związek z poprawą struktury biologicznej oka.
- **itotność kliniczna:** Nie jest to kryterium kliniczne.
- **niezawodność pomiaru:** Uważamy, że pomimo zaślepionej decyzji okulisty (zaślepiiony okulista to minus ? chyba pozytyw, więc nie bardzo pasuje słowo 'pomimo') kryterium to (i podobnie sprawdzane w trakcie OCT) są rzetelne.

PYTANIE 1 5/5

ZMIENNOŚĆ W ZMIANACH PATOLOGICZNYCH

- **czułość statystyczna**: W grupie as needed mamy dodatkowo dużo informacji ze względu na wielokrotne pomiary co daje dużą moc statystyczną. Ciągła zmienna zwiększa pozytywnie ilość gromadzonych informacji. Wrażliwość na poprawę i pogorszenie.
- **znaczenie biologiczne**: Biologicznie kryterium bo ma związek z poprawą struktury biologicznej oka.
- **itotność kliniczna**: Nie jest to kryterium kliniczne.
- **niezawodność pomiaru**: Uważamy, że pomimo zaślepionej decyzji okulisty kryterium to (i podobne sprawdzane w trakcie OCT) są rzetelne.

To samo co poprzednio.

PYTANIE 1 6/5

Dzięki co miesięcznym (lub co 3 miesiące) zastrzykom zachodzi idealna okazja do zbierania danych w równych odstępach czasu, co dodatkowo można wykorzystać do stwierdzenia kiedy nastąpiła poprawa (w którym momencie). Podejście z powtarzalnymi pomiarami byłoby najskuteczniejsze.

PYTANIE 2

- Ze względu na konieczność regularnego stawiania się pacjenta w szpitalu w celu podania zastrzyku, rozważaliśmy wykorzystanie powtarzanych pomiarów efektu leczenia. Takie podejście pozwala także wydobyć najwięcej informacji z przeprowadzonej próby. Do analizy pomiarów można by wykorzystać wówczas zmodyfikowaną analizę wariancji rANOVA.
- Problemem jest jednak różna częstotliwość podawania obu leków. Aby zebrać odpowiednie dane należało by nakazać pacjentom przyjmującym SIREN stawianie się co miesiąc na kontrolę. Patrząc realistycznie na taki warunek, mieliśmy wątpliwości co do regularności pojawiania się pacjentów w szpitalu w miesiącach, w których i tak nie otrzymują leku. Efektem takiej nieregularności są bardzo uciążliwe w analizie braki danych, a wyniki analizy są trudne w interpretacji dla klinicystów. Dodatkowo, w przypadku rANOVA'y, konieczne jest założenie normalności rozkładów, które nie musi być spełnione.
- Ponadto pamiętamy, że podstawowym celem fazy trzeciej jest ocena końcowego efektu leczenia, której w skuteczny sposób można dokonać badając pacjentów na zakończenie próby.

- W obliczu powyższego decydujemy się na ocenę stanu wzroku pacjentów na koniec próby.
- Nie możemy wykorzystać średniej ostrości widzenia w grupach, ponieważ ostrość widzenia na początku próby może się różnić między grupami.

OSTATECZNIE:

- Ostatecznie jako podstawowe kryterium oceny wyznaczamy czas do uzyskania poprawy trzech linii widzenia w ciągu dwóch lat trwania próby.
- Do oceny planujemy wykorzystanie parametrycznego modelu AFT. W przypadku niespełnionych założeń dotyczących specyfikacji rozkładu, analizujemy nieparametryczny model PH. Jeżeli założenie proporcjonalności hazardów również nie będzie spełnione, przeprowadzamy test LOGRANK.
- Miarą dla przyjętego kryterium, w zależności od użytego modelu, byłby iloraz hazardów lub średni czas przeżycia.
- Przy takim podejściu braki danych, wynikające z nieregularnego stawiania się pacjentów na badania są mniej problematyczne.

PYTANIE 3

Kryteria drugoplanowe oceny skuteczności leczenia:

- Proporcja pacjentów ze wzrostem o 3 lub więcej linie widzenia.
- Proporcja pacjentów ze spadkiem o 2 lub więcej linie widzenia w porównaniu - informacja czy nowa terapia nie zwiększa odsetka pacjentów „opornych” na leczenie.

Wybór powyższych kryteriów to ukłon w stronę klinicystów (kryteria binarne). Analiza oparta o test proporcji dla dwóch odsetków (tzw. test Walda) bądź modyfikację - test Wilsona z poprawką na ciągłość (lepszą aproksymacja).

- Zmiana obszaru (w mm^2) „uszkodzeń” widocznych podczas angiografii fluoresceinowej (krwotok podsiatkówkowy, odwarstwienie siatkówki, zwłóknienie etc.). To kryterium ocenia efekt biologiczny leczenia. Analiza - jeśli spełnione założenia, to ANOVA, jeśli nie to użyjemy testu Wilcozona.

PYTANIE 4

LISTA WAŻNYCH EFEKTÓW UBOCZNYCH:

- zapalenia jamy nosowo-gardłowej
- bóle głowy
- bóle oka
- zaburzenia widzenia
- krowotki wewnątrz oka
- suchość oka (subiektywne odczucie)
- zwiększone ciśnienie śródgałkowe
- zapalenie ciała szklistego

PYTANIE 5

OPINIA:

W przypadku takiego schematu podawania leków, odradzamy wybór liczby zastrzyków jako głównego kryterium oceny skuteczności leczenia.

A TO DLACZEGO?

- W grupie kontrolnej LUCENTIS jest podawany co miesiąc, zatem liczba wykonanych zastrzyków będzie zawsze niemniejsza od liczby zastrzyków podanych w grupie eksperymentalnej. W związku z tym konieczne było by ustalenie progu, powyżej którego różnica średniej liczby zastrzyków w obu grupach mogłaby zostać uznana za istotną. Wybór takiego progu jest zawsze kłopotliwy i mocno wpływa na późniejszą ocenę efektów leczenia.

- Przy takim podejściu uzyskujemy niewiele informacji na temat jakości leczenia. Ignorujemy dane o pacjentach, u których podczas leczenia nastąpiła poprawa, a nie jedynie brak pogorszenia. Aby tego uniknąć należałoby i tak wyznaczyć inne, dodatkowe kryteria oceny skuteczności leczenia.
- Korzyścią jest natomiast możliwość wyznaczenia orientacyjnej redukcji liczby zastrzyków LUCENTISu po uprzednim jednorazowym podaniu SIRENu. Korzyść ta jest jednak niewspółmierna do problemów wskazanych powyżej.