

אוניברסיטת תל אביב  
הפקולטה למדעים מדויקים - בית הספר למדעי המתמטיקה  
החוג לסטטיסטיקה וחקר ביצועים  
ביוסטטיסטיקה יישומית בתעשיית התרופות (קורס מספר 03654070)  
מבחן מסכם – מועד א + פתרונות  
ד"ר יוסי לוי

הוראות

במבחן זה חמש שאלות. יש לענות על כל השאלות. תשובה מלאה לשאלה מזכה ב-20 נקודות.  
חומר עזר מותר בשימוש: ספרים, מחברות, רשימות וכדומה. מחשבון.  
משך הבחינה: 3 שעות

בהצלחה!

השאלות

1. ציינו שני מקרים (יש יותר) בהם מקובל בתעשייה הפרמצבטיקה לבדוק השערות ברמת מובהקות גבוהה מהמקובל (כלומר יותר מ-5%), והסבירו מדוע אין בכך בעיה מתודולוגית (למקרים שונים ייתכנו סיבות שונות). הנימוק "הגדלת העצמה" הוא מובן מאליה ואינו תשובה קבילה לשאלה.

תשובה:

הגדלה של רמת המובהקות – ההסתברות לטעות מסוג ראשון – גוררת את הקטנת ההסתברות לטעות מסוג שני, ולכן, באופן כללי, התשובה לשאלה זו היא כל מצב בו הטעות מסוג ראשון חשובה פחות מהטעות מהסוג השני במהלך ההרצאות הוזכרו שלושה מקרים כאלה. בהרצאת הפתיחה הוזכר בקצרה נושא ה-screening של מולקולות חדשות. השערת האפס היא כי למולקולה אין פוטנציאל טיפולי (כלומר, יש אפשרות לפתח אותה כתרופה). כאן טעות מסוג שני פירושה כי מולקולה בעלת פוטנציאל טיפולי תיפסל ולא תמשיך לשלב הפיתוח הבא, בעוד שטעות מסוג ראשון פירושה כי מולקולה שאינה בעלת פוטנציאל טיפולי תמשיך לשלב הפיתוח הבא. בעוד שיהיו עוד הזדמנויות רבות לסנן ולהפסיק הפיתוח של מולקולה חסרת פוטנציאל, לא יהיה ניתן לחזור אחורה ולפתח מולקולה בעלת פוטנציאל שנפסלה בשלב ה-screening עקב טעות מסוג שני לכן יש רצון להקטין ככל האפשר את הסיכוי לטעות מסוג שני על חשבון הגדלת הסיכוי לטעות מסוג ראשון.

מצב דומה קיים גם בתחום הפרמקוגנטיקה, במקרים מסוג GWAS. כאן בודקים מאות אלפים (ואף מליונים) של פולימורפיזמים (SNP, "סניפים"), ולכל סניף נבדקת השערת האפס האומרת כי אין קשר בין הסניף לבין התגובה לטיפול. דחיה מוטעית של השערת האפס לגבי סניף מסויים פירושה כי ניקח עימנו לשלב המחקר הבא סניף שאינו קשור לתגובה, וסביר להניח כי נגלה זאת בשלב הבא. לעומת זאת, טעות מסוג שני היא קבלה מוטעית של השערת האפס, ופירושה כי ייסתם הגולל על מחקר של סניף קשור לתגובה, כיוון שהסניף כבר לא יכלל בהמשך המחקר. גם כאן, המחיר של טעות מסוג שני גבוה בהרבה ממחירה של טעות מסוג ראשון, לכן נשאך להקטין את הסיכוי לטעות מסוג שני במחיר של הגדלת הסיכוי לטעות מסוג ראשון. מקרה נוסף הוא בבדיקת יציבות (stability). כאשר יש מספר אצוות, ורוצים לבדוק האם ניתן לאחד את הנתונים של האצוות השונות ולנתחם, בודקים את השערת האפס לפיה אין אינטראקציה בין משתנה האצווה ובין הזמן. אם ההשערה נדחית בטעות, לא נגרם כל נזק, כיוון שאז מנתחים כל אצווה בנפרד, כנדרש כל פי ההנחיות הבסיסיות של ה-ICH. לעומת זאת, טעות מסוג שני פירושה קבלה מוטעית של השערת האפס, וניתוח נתוני אצוות מאוחדים, כאשר אסור

© כל הזכויות שמורות ליוסי לוי

בלי לפגוע באמור לעיל, אין להעתיק, לצלם, להקליט, לשדר, לאחסן במאגר מידע, בכל דרך שהיא, בין מכנית ובין אלקטרונית או בכל דרך אחרת כל חלק שהוא מטופס הבחינה

לעשות זאת (ניתוח מאוחד יטה את תאריך התפוגה כלפי מעלה). עקב כך מנחה ה-ICH את חברות התרופות לבדוק השערה זו ברמת מובהקות של 25%, ובכך כופה הקטנה משמעותית של הסיכוי לטעות מסוג שני.

2. ציינו שלושה אמצעים (יש יותר) בהם נוקטים כדי למנוע הטיה בניתוח התוצאות של ניסויים קליניים. (שאלה זו מתייחסת בחלקה למדריך ICH-E9). הסבירו איזה הטיה נועד למנוע כל אחד מהאמצעים שציינתם.

תשובה:

להלן האמצעים העיקריים:

- רנדומיזציה – מניעה של selection bias, מצב בו משבצים חולים בעלי מצב רפואי חמור יותר לאחת הזרועות הטיפוליות
- סמיות כפולה (double blind) – מניעה של observer bias, מצב בו הרופא המעריך את מצבו הקליני של החולה מושפע מהידיעה אודות הטיפול אותו החולה קיבל. סמיות כפולה מונעת גם אפקט פסיכולוגי, בו חולים היודעים שטופלו בתרופה אמיתית יגיבו טוב יותר לטיפול, וחולים היודעים כי טופלו בפלסבו יגיבו פחות טוב או לא יגיבו בכלל.
- עקרון ה-ITT, שמשמעותו שמירה על הרנדומיזציה כפי שהוגדרה מראש, ודימוי של הניסוי המבוקר למצב האמיתי בו יינתן הטיפול, בו רופאים מטפלים וחולים אינם כפופים לפרוטוקול טיפולי.
- הגדרה מראש בפרוטוקול של שיטת הניתוח הסטטיסטי של הנתונים – מונעת מצב בו יחפשו, לאחר התבוננות בנתונים, שיטה סטטיסטית אשר "תיטיב" עם המטרות של מבצעי המחקר.
- הגדרה מראש של הפרות תנאי הפרוטוקול שיגררו הוצאת חולים מהניתוח הסופי של התוצאות – סוג של observer bias, הפעם מצד מבצעי המחקר (עובדי החברה)
- הגדרה מראש כיצד ינותחו נתונים חסרים (כולל drop outs, חולים שעזבו את הניסוי לפני סיומו) - שוב סוג של observer bias מצד מבצעי המחקר
- ניתוח רגישות של התוצאות – לבחינת ההשפעות של החלטות שרירותיות שהתקבלו (בעיקר בקונטקסט של הפרות פרוטוקול ונתונים חסרים).

3. להלן מתכון להכנת עוגה:

בקערה אחת בוחשים את 2 כוסות קמח, כוס חלב, 2 כפות קקאו, וארבעה חלמוני ביצה.

מוסיפים לתערובת חבילת מרגרינה שחוממה עד שהתרככה, וכפית תמצית וניל.

בקערה שניה מקציפים ארבעה חלמוני ביצה עם ארבע כפות סוכר.

מקפלים את התערובת מהקערה הראשונה לתוך הקצף בקערה השניה.

אופים את כל התערובת בתנור בטמפרטורה של 180 מעלות במשך 40 דקות.

זהו בתיאור התהליך שלושה Critical Quality Attribute (CQA), שלושה Critical Process Parameter (CPP), ושלושה Critical Material Attribute (CMA). המאפיינים (attributes) אינם מופיעים בהכרח בטקסט של המתכון.

תשובה:

להלן האמצעים העיקריים:

© כל הזכויות שמורות ליוסי לוי

בלי לפגוע באמור לעיל, אין להעתיק, לצלם, להקליט, לשדר, לאחסן במאגר מידע, בכל דרך שהיא, בין מכונית ובין אלקטרונית או בכל דרך אחרת כל חלק שהוא מטופס הבחינה

- Critical Quality Attribute (CQA) מתייחסים לאיכות הסופית של המוצר, וכוללים פרמטרים המודדים את איכותו. מאפיינים כאלה יכולים לכלול, למשל, את טעמה הכללי של העוגה, מתיקותה, המראה החיצוני שלה, מידת האפיה (שרופה? לא אפיה מספיק במרכזה?), משך הזמן בו תישמר טריותה (יציבות!) ועוד.
- Critical Process Parameter (CPP) הם פרמטרים המאפיינים את איכות תהליך האפיה. מאפיינים אלה יכולים לכלול, בין השאר, את משך הזמן בו מערבבים את התערובת, משך הזמן בו מחממים את המרגרינה עד להתרככותה, משך זמן האפיה וטמפרטורת האפיה, סוג התנור בו משתמשים, ועוד.
- Critical Material Attribute (CMA) הם פרמטרים המאפיינים את איכות החומרים מהם מכינים את העוגה. מאפיינים אלה יכולים לכלול, בין השאר, את טריות המוצרים בהם משתמשים (האם אפשר להשתמש בחלב שהתאריך האחרון לשיווק המודפס על האריזה חל אתמול? או מחר?), היצרנים של החומרים (האם ניתן להשתמש בכל מרגרינה שיש, או רק בזו שיוצרה על ידי יצרן מסויים?), הגדרות מדוייקות של הכמויות (כמה גרם קמח יש בכוס?), חומרים תחליפיים (האם אפשר להשתמש בחמאה במקום במרגרינה?), ועוד.

4. הסבירו מהו ניסוי קליני להוכחת superiority ומהו ניסוי קליני להוכחת non-inferiority. הסבירו את ההבדלים העיקריים בין שני סוגי הניסויים מבחינת תכנון הניסוי וההשערות הסטטיסטיות העומדות בבסיסן.

תשובה:

ניסוי superiority נועד להוכיח כי טיפול חדש עדיף על פני הטיפול המקובל (או על פני חוסר טיפול, כלומר טיפול בפלסבו), בעוד שניסוי non-inferiority נועד להוכיח כי טיפול חדש אינו נופל מהטיפול המקובל.

ההשערות בניסוי superiority הן  $H_0: \mu_T = \mu_C$   $H_1: \mu_T > \mu_C$  כאשר T מציין את הטיפול החדש ו-C מציין את טיפול הבקרה (טיפול מקובל או פלסבו).

ההשערות בניסוי non-inferiority הן  $H_0: \mu_C - \mu_T \geq \Delta$   $H_1: \mu_C - \mu_T < \Delta$  כאשר  $\Delta$  הוא ה-non-inferiority margin, הגבול בין הבדל משמעותי מבחינה קלינית בין שני הטיפולים ובין הבדל שאינו משמעותי מבחינה קלינית.

מבחינת תכנון מבנה הניסוי אין הבדלים משמעותיים, ובדרך כלל החולים מחולקים לשתי קבוצות שוות ומשובתים באופן רנדומלי לאחת מהן. עם זאת, בניסוי non-inferiority נדרש בדרך כלל גודל מדגם גדול משמעותית לעומת ניסוי superiority, וזאת בגלל שבדרך כלל ההבדלים בין התוחלות של שני הטיפולים קטן יותר לעומת ההבדל בין טיפול לבין פלסבו. הקושי העיקרי בתכנון ניסוי non-inferiority הוא קביעת  $\Delta$ .

בניסוי superiority יש לבדוק השערה דו-צדדית ברמת מובהקות של 5%, שפירושה בפועל בדיקה ברמת מובהקות של 2.5% (כיוון שההשערה הנבדקת היא חד צדדית). לעומת זאת, בניסוי non-inferiority ניתן לבדוק השערה חד צדדית ברמת מובהקות של 5%.

5. מודל ה-PLA הינו מודל מקובל לאמידת החוזקה (potency) של מוצר רפואי בעזרת bioassay.

א. כתבו את המודל הסטטיסטי  
תשובה:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \cdot T + \beta_2 \cdot C + \beta_3 \cdot T \cdot C + \varepsilon$$

© כל הזכויות שמורות ליוסי לוי

בלי לפגוע באמור לעיל, אין להעתיק, לצלם, להקליט, לשדר, לאחסן במאגר מידע, בכל דרך שהיא, בין מכנית ובין אלקטרונית או בכל דרך אחרת כל חלק שהוא מטופס הבחינה

כאשר  $Y$  הוא התגובה הנמדדת,  $T$  משתנה המסמל סוג החומר (substance) (וללא הגבלת הכלליות מקבל ערך 0 עבור אחת האצווה הסטנדרטית וערך 1 עבור האצווה הנבדקת),  $C$  הוא הלוגריתם של מינון החומר (logdose), ו- $\varepsilon$  טעות המדידה.

ב. כדי לבדוק אם המודל תקף, יש לבדוק האם התגובות של החומר הנבדק (Tested Batch) וחומר הסטנדרטי (Reference Standard) יוצרות קוים מקבילים. גישה מקובלת לכך היא לבדוק האם האינטראקציה בין לוג המינון (logdose) וסוג החומר (substance) אינה מובהקת. הסבירו מדוע אי קיום האינטראקציה גורר את מקבילות קווי התגובה (parallelism).

תשובה:

אם האינטראקציה לא מובהקת מסיקים כי  $\beta_3 = 0$  ולכן עבור  $T=0$  מקבלים כי קו התגובה (ללא טעות המדידה) הוא:

$$Y = \beta_0 + \beta_2 \cdot C$$

ואילו עבור  $T=1$  מקבלים כי קו התגובה הוא:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 + \beta_2 \cdot C$$

ושני קווי התגובה מקבילים כי לשניהם אותו השיפוע ( $\beta_2$ ).

ג. מה הבעייתיות בגישה שתוארה בסעיף ב? תשובה:

אין זה נכון להסיק כי מקדם האינטראקציה  $\beta_3$  הינו 0 מתוך אי דחיית ההשערה כי הוא שווה לאפס. כדי להסיק כי הוא שווה ל-0 יש לבדוק את ההשערה האומרת כי הוא שונה מ-0 ולדחות אותה.