



INSTITUT
BIOSTATISTIKY
A ANALÝZ
Masarykova univerzita

Plánování, organizace a hodnocení klinických studií

Klíčové aspekty hodnocení klinických studií



Lékařská fakulta Masarykovy univerzity
Institut biostatistiky a analýz

Tomáš Pavlík



ÚVOD DO ANALÝZY DAT V KLINICKÝCH STUDIÍCH



Medicína založená na důkazech

- Úkolem zdravotního systému je zajistit dostupnými prostředky nejlepší možný zdravotní a psychický stav národa.
- K naplňování tohoto úkolu by měl pomoci princip nazvaný **medicína založená na důkazech** („*evidence based medicine*“) = **proces zabývající se systematickým hledáním, hodnocením a hlavně využitím současných výsledků klinického výzkumu při poskytování péče jednotlivým pacientům.**
 - Poskytování důkazů pomocí klinického výzkumu a vědecké literatury.
 - Vytváření klinických doporučení (založených na důkazech) a jejich distribuce.
 - Implementace účinných a efektivních postupů pomocí výuky a řízení kvality.
 - Hodnocení dodržování doporučených postupů pomocí klinických auditů, indikátorů kvality a výsledků léčebné péče.

The Cochrane collaboration

- **Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) obsahuje systematické přehledy** (systematic reviews, Cochrane reviews) o účinnosti zdravotní péče.
- Jedná se o metaanalýzy, ve kterých jsou shrnuty a statisticky zpracovány (re-analyzovány) výsledky z více studií. Metaanalýzy jsou připravovány a pravidelně aktualizovány členy mezinárodní sítě odborníků.

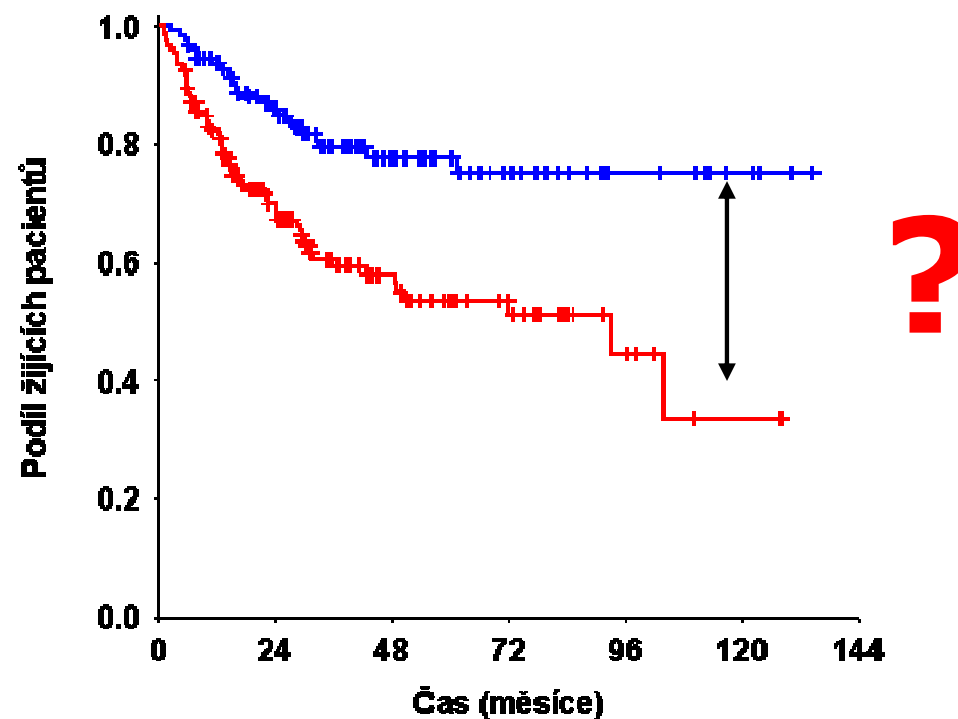


<http://www.cochrane.org/>

Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. BMJ. 1994 Sep 3; 309(6954):597–9.

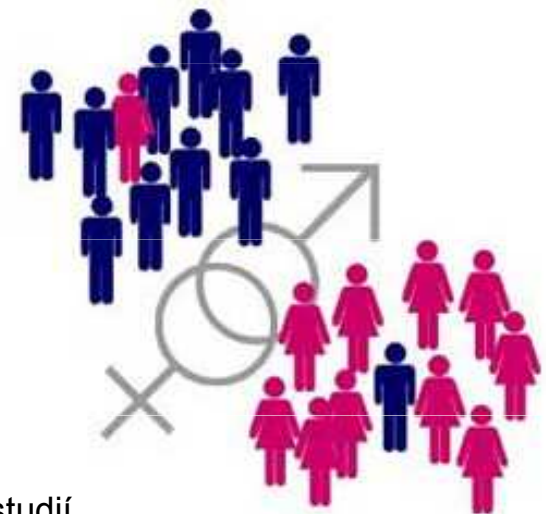
Cíl klinických studií

- **Primární cíl:** ověření **účinnosti** nebo **bezpečnosti** nového léčebného postupu nebo intervence.
- **Otázka:** Jsou dosažené výsledky reálné nebo náhodné?



Zkreslení v klinických studiích

- **V hodnocení klinických studií se snažíme vyhnout zkreslení výsledků,** tzv. „*bias*“. V případě klinických studií se jedná o zkreslení výsledků jinými faktory než těmi, které jsou cíli studie.
- Statistické srovnání není nikdy 100% spolehlivé, existuje náhoda a tedy i pravděpodobnost chybného úsudku – to nelze ovlivnit.
- My však chceme použít adekvátní metody pro odstranění vlivů, které by zkreslily výsledky a nebyly přítom náhodné (např. zastoupení pohlaví).



Statisticky korektní zpracování klinických studií

- Úspěch a validita klinické studie jsou závislé na mnoha aspektech, některé z nich jsou však klíčové:

1. Správná formulace klinické hypotézy + cílový parametr

2. Použití souběžné kontrolní skupiny

3. Randomizace

4. Zaslepení studie

5. Optimalizace velikosti vzorku

Statisticky korektní zpracování klinických studií

1. **Správná formulace klinické hypotézy:** Je nutné definovat, co vlastně hodnotíme, neboť od hypotézy se odvíjí nejen uspořádání celé studie, ale i forma jejího vyhodnocení.
2. **Použití souběžné kontrolní skupiny:** Účinnost i bezpečnost léčby musí být hodnoceny v kontextu kontrolní skupiny pacientů, kteří nebyli exponováni experimentální léčbě, ale jsou srovnatelní v ostatních klinických faktorech.
3. **Randomizace:** Přiřazování subjektů do skupin musí být náhodné, protože pouze přiřazování, které není zatíženo subjektivitou, může umožnit relevantní srovnání primárních cílů studie.
4. **Zaslepení:** Cílem zaslepení studie je vyhnout se subjektivnímu hodnocení výsledků léčby nebo experimentu při vědomí pacienta a/nebo lékaře, do které léčebné skupiny pacient patří.
5. **Optimalizace velikosti vzorku:** Počet subjektů zapojených do klinické studie musí být optimalizován, aby nedošlo k ovlivnění statistického testu, případně aby tento test měl vůbec smysl.

Validita klinické studie

- Medicína založená na důkazech – zajímají nás pouze „kvalitní“ důkazy. Hlavním aspektem kvality je **validita získaných výsledků**.
- **Interní validita studie:** odráží, jak moc lze rozdíly v účinnosti a bezpečnosti pozorované u srovnávaných skupin přisuzovat sledované intervenci. Chceme minimalizovat nenáhodnou chybu (zkreslení).
- **Externí validita studie:** odráží zobecnitelnost (z hlediska korektnosti) výsledků na jiné populace a experimentální podmínky.

Interní validita studie

- **Interní validita studie jednoznačně souvisí se zkreslením výsledků (bias):**

„Bias is any process at any stage of inference tending to produce results that differ systematically from the true values.”

Interní validita studie

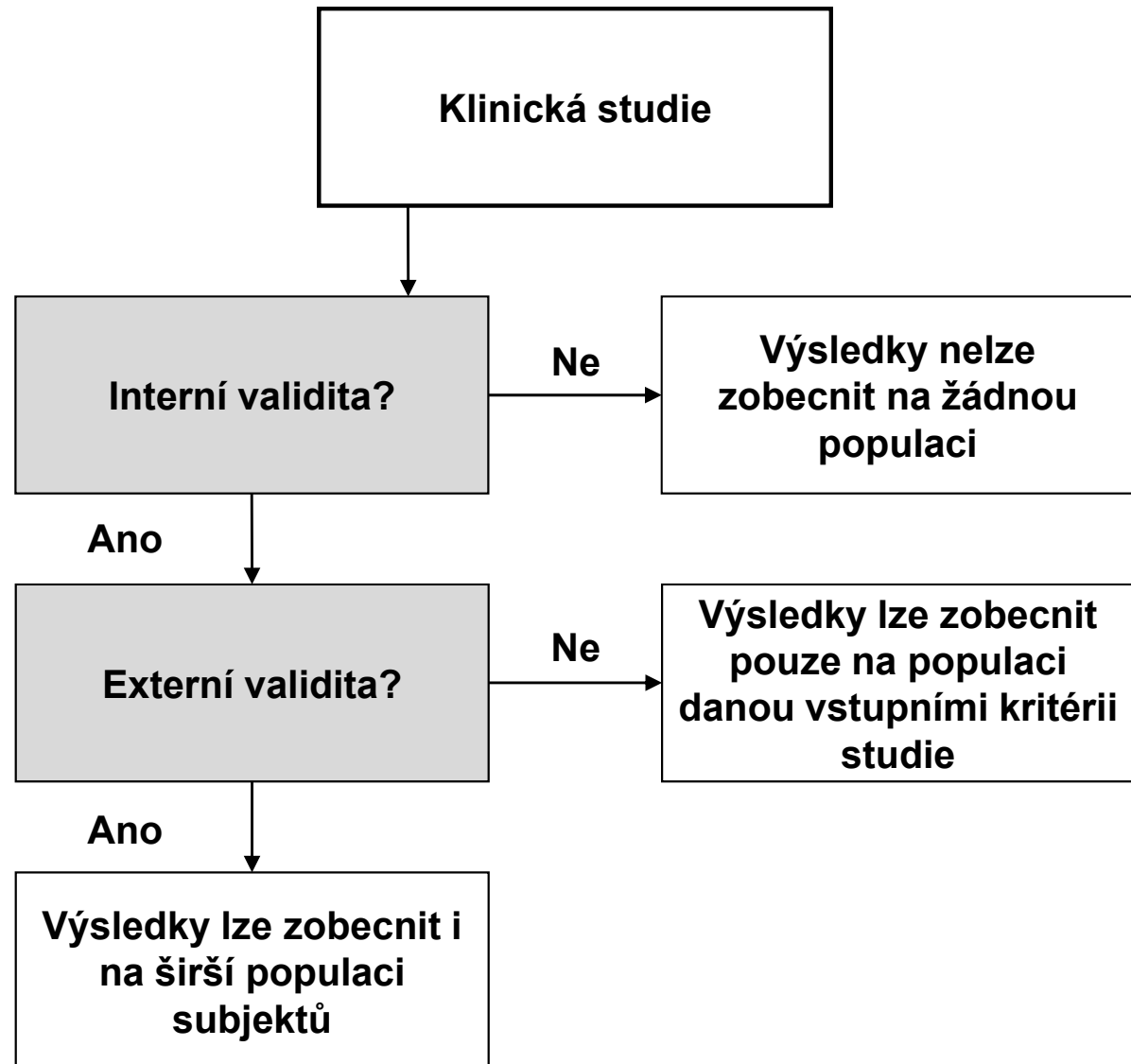
- **Výběrové zkreslení** (*selection bias*): vzniká ve chvíli, kdy srovnávané skupiny nejsou srovnatelné stran nějakého faktoru, který ovlivňuje výsledek. Vznik výběrového zkreslení se snažíme minimalizovat použitím randomizace.
- **Prováděcí zkreslení** (*performance bias*): vzniká ve chvíli, kdy srovnávané skupiny mají různé experimentální podmínky (samozřejmě kromě sledované intervence) – např. dostávají jinou léčbu/péči.
- **Detekční zkreslení** (*detection bias*): vzniká ve chvíli, kdy je u srovnávaných skupin různě hodnocena cílová proměnná. Vznik prováděcího a detekčního zkreslení se snažíme minimalizovat použitím zaslepení.
- **Úbytkové zkreslení** (*attrition bias*): vzniká ve chvíli, kdy srovnávané skupiny nejsou srovnatelné stran subjektů, které předčasně opustily studii a nelze u nich hodnotit cílovou proměnnou. Vznik úbytkového zkreslení se snažíme minimalizovat použitím *intention-to treat* analýzy.

Externí validita studie

- **Externí validita studie souvisí s možností zobecnění jejích výsledků na jinou populaci subjektů v jiném prostředí a za jiných podmínek.**
- **Jiná populace subjektů:** vliv věku, pohlaví, tíže onemocnění, rizikových faktorů, komorbidit
- **Jiné prostředí:** systém zdravotnictví (USA×EU), organizace léčebné péče, specializace a zkušenosti lékařů
- **Jiné podmínky léčby:** dávkování, podání, pravidelné sledování, další léčebné modality, souběžná léčba
- **Jiné podmínky měření výsledků léčby:** definice cílové proměnné a její měřitelnost v daném prostředí

Interní a externí validita studie

➔ **Interní validita studie je nutným předpokladem externí validity.**





CÍLOVÉ PARAMETRY HODNOCENÍ



Cílové parametry testování hypotéz v klinických studiích

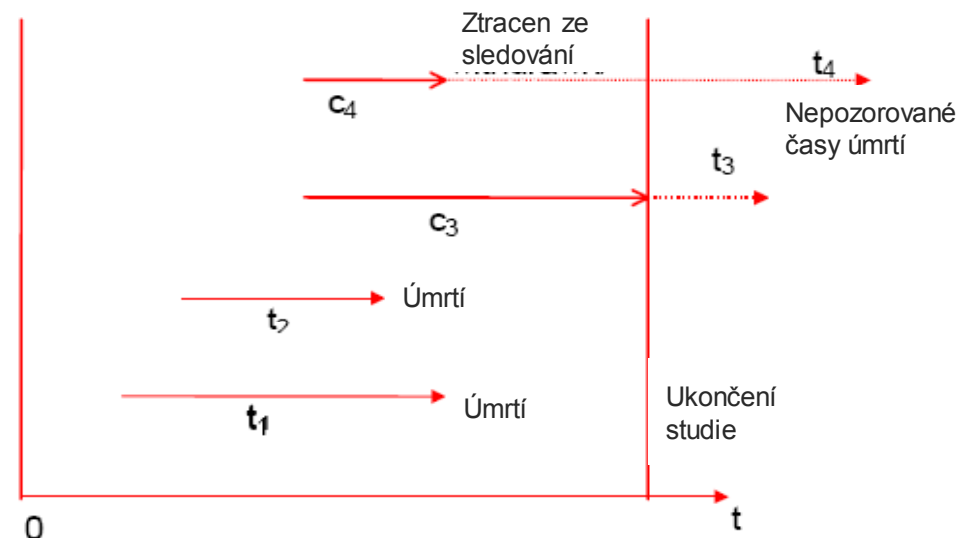
- **Primární cíl** – hlavní cíl studie, který ovlivňuje design, randomizaci, velikost vzorku i formu statistického hodnocení.
- **Sekundární cíl/cíle** – další cíl/cíle studie, které jsou vyhodnocovány současně s primárním cílem, ale neovlivňují statistické aspekty studie.

Cílové parametry testování hypotéz v klinických studiích

- **Klinický parametr:** Většinou je hodnocena změna v daném parametru nebo dosažení určité hladiny.
- **Léčebná odpověď a odvozené parametry:** Hodnocení ústupu nádoru jako odpovědi na léčbu a délky času trvání této redukce. Tento endpoint je nejčastěji používán ve studiích fáze II ale i v ostatních typech studií.
- **Time-to-event:** Hodnotí délku času, po kterou je subjekt bez sledované události, např. bez zhoršení primárního onemocnění. Často používaný endpoint pro studie fáze III. OS, PFS, DFS.
- **Kvalita života:** Parametr založený na subjektivním zhodnocení celkového zdravotního stavu pacienta a ovlivnění jednotlivých aspektů jeho života. Jedná se o současné zhodnocení přínosů léčby a negativního vlivu nežádoucích účinků.

Přežití jako cílový parametr

- Studujeme čas předcházející události, která nás zajímá, ale na rozdíl od mortality nechceme pouze počty událostí (událost = smrt, progrese nemoci, relaps ...).
- Musí být jasně časově definován počátek (je většinou individuální) i konec sledování.
- Cenzorování je typické pro analýzu přežití (kompletní čas přežití nemusí být pozorován u všech subjektů).



Testování hypotéz

- Testování hypotéz se zabývá rozhodováním o platnosti stanovených hypotéz na základě pozorovaných dat.
- **Platnost hypotéz ověřujeme pomocí statistického testu** – rozhodovacího pravidla, které každému náhodnému výběru přiřadí právě jedno ze dvou možných rozhodnutí – H_0 nezamítáme nebo H_0 zamítáme.
- **Nulová hypotéza** (H_0 , „null hypothesis“) – tvrzení o neznámých vlastnostech sledované náhodné veličiny (na cílové populaci). Může být tvrzením o parametrech rozdělení nebo tvaru rozdělení pravděpodobnosti.
- **Alternativní hypotéza** (H_1) – tvrzení o neznámých vlastnostech sledované náhodné veličiny, které popírá platnost nulové hypotézy. Vymezuje, jaká situace nastává, když nulová hypotéza neplatí.

Příklady – hypotézy

1. Urychluje použití antibiotika ve srovnání s použitím běžné dezinfekce hojení rány?

Střední doba hojení s antibiotiky: θ_1 $H_0 : \theta_1 = \theta_2$

Střední doba hojení bez antibiotik: θ_2 $H_1 : \theta_1 \neq \theta_2$

2. Je průměrný objem prostaty mužů nad 70 let stejný jako průměrný objem prostaty celé mužské populace?

Střední objem prostaty mužů nad 70 let : θ_1 $H_0 : \theta_1 = \theta_0$

Populační hodnota (konstanta): θ_0 $H_1 : \theta_1 > \theta_0$

Proč nulová hypotéza vyjadřuje nepřítomnost efektu?

- Nulová hypotéza odráží fakt, že se něco nestalo nebo neprojevilo a je tedy stanovena obvykle jako opak toho, co chceme experimentem prokázat.
- **Nulová hypotéza je postavena tak, abychom ji mohli pomocí pozorovaných hodnot vyvrátit.** Zamítnout nulovou hypotézu je jednodušší než nulovou hypotézu potvrdit.
- Pro zamítnutí platnosti nulové hypotézy nám totiž stačí najít jeden příklad (důkaz), kdy nulová hypotéza neplatí – tím příkladem má být náš experiment a datový soubor (naše pozorovaná data).

Hypotézy v klinických studiích

- Co chceme prokázat:
 1. Experimentální léčba je lepší než standardní (placebo)
 - **hodnocení superiority** (*superiority trial*)
 2. Experimentální léčba není horší než standardní (placebo)
 - **hodnocení non-inferiority** (*non-inferiority trial*)
 3. Experimentální léčba je „stejně dobrá“ jako standardní (placebo)
 - **hodnocení ekvivalence** (*equivalence trial*)

Důvody pro hodnocení non-inferiority

- Je třeba vždy pečlivě zvážit, zda je vhodnější hodnocení non-inferiority nebo superiority.
- Důvody pro hodnocení non-inferiority:
 - 1. Nepředpokládáme žádný podstatný rozdíl mezi léčivy/postupy**
 - ➔ Nové léčivo/postup je ze stejné skupiny jako standardní léčivo/postup
 - 2. V nějakém ohledu předpokládáme rozdíl mezi léčivy/postupy**
 - ➔ Nové léčivo/postup má méně nežádoucích účinků
 - ➔ Nové léčivo/postup je méně invazivní
 - ➔ Nové léčivo/postup je levnější

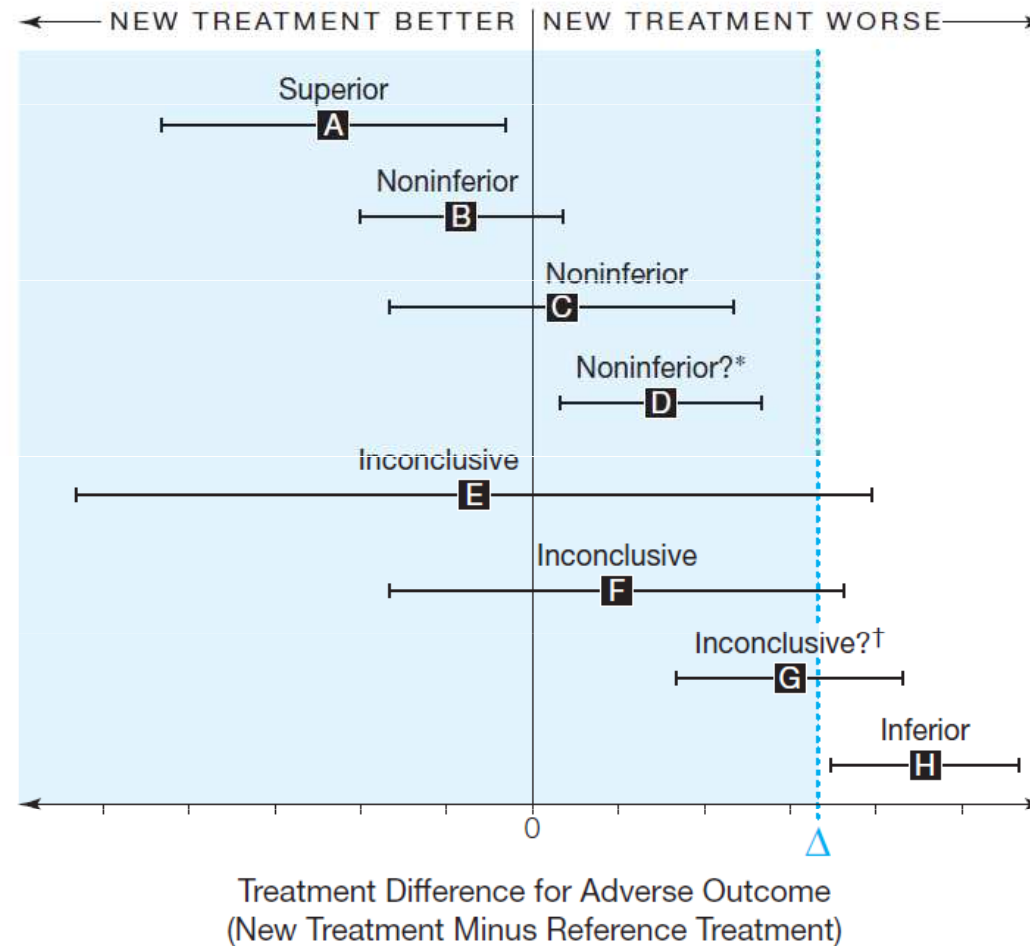
Problém s hodnocením ekvivalence a non-inferiority

- Pro hodnocení ekvivalence a non-inferiority nelze použít standardní přístup v testování hypotéz.
- **Pro vyhodnocení hypotéz se používá přístup pomocí intervalů spolehlivosti.**
- Lze je však použít jako náhradu testování hypotéz?

Hranice non-inferiority (non-inferiority margin)

- Stanovit hranici pro hodnocení non-inferiority není jednoduché, určitě by měla být stanovena nějakým odůvodnitelným způsobem.
- **Přímé stanovení:** Stanovení úvahou na základě přímého srovnání účinnosti/bezpečnosti srovnávaných látek – přímého stanovení maximálního možného snížení účinnosti/bezpečnosti.
- **Nepřímé stanovení:** Stanovení úvahou na základě srovnání účinnosti/bezpečnosti standardního postupu s placebem (historickou kontrolou) – stanovení provedeme na základě publikovaných dat o účinnosti standardního postupu.

Superiorita a non-inferiorita



Zdroj: Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ; CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. JAMA. 2006 Mar 8;295(10):1152-60. Statistics and Informatics Services Group, Department of Reproductive Health and Research, World Health Organization, Geneva.



INSTITUT
BIostatistiky
A ANALÝZ
Masarykova univerzita

EXPERIMENTÁLNÍ DESIGN KLINICKÝCH STUDÍÍ



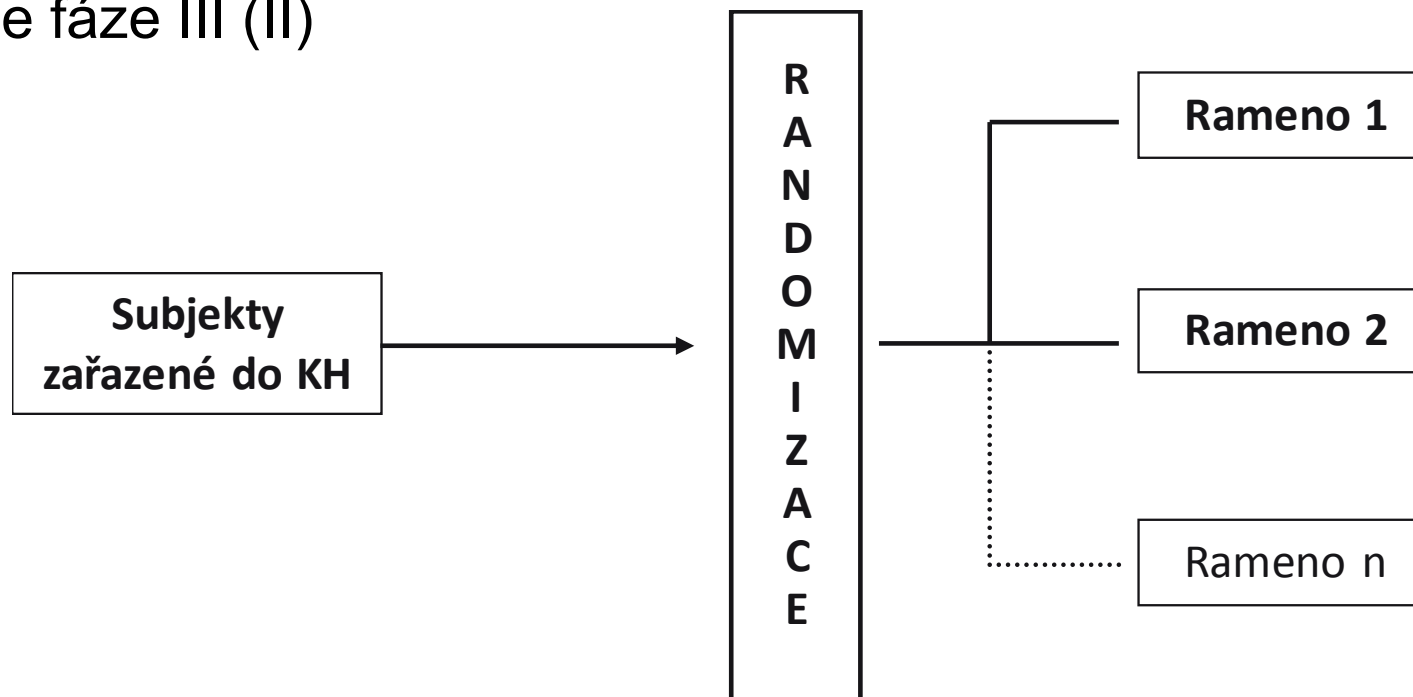
Design studie

- Základní koncept, adekvátně zohledňuje stanovené cíle
- Určuje jak provedení, tak vyhodnocení (vyhodnocení je tedy s designem bezprostředně svázáno)
- Špatný design většinou vede k tomu, že studii nelze vyhodnotit

- Epidemiologické studie, neintervenční studie (NIS)
 - Retrospektivní vs. prospektivní
 - Studie případů a kontrol
 - Kohortové studie
- **Klinická hodnocení**
 - Vždy prospektivní, intervence (resp. diagnostika, monitoring)

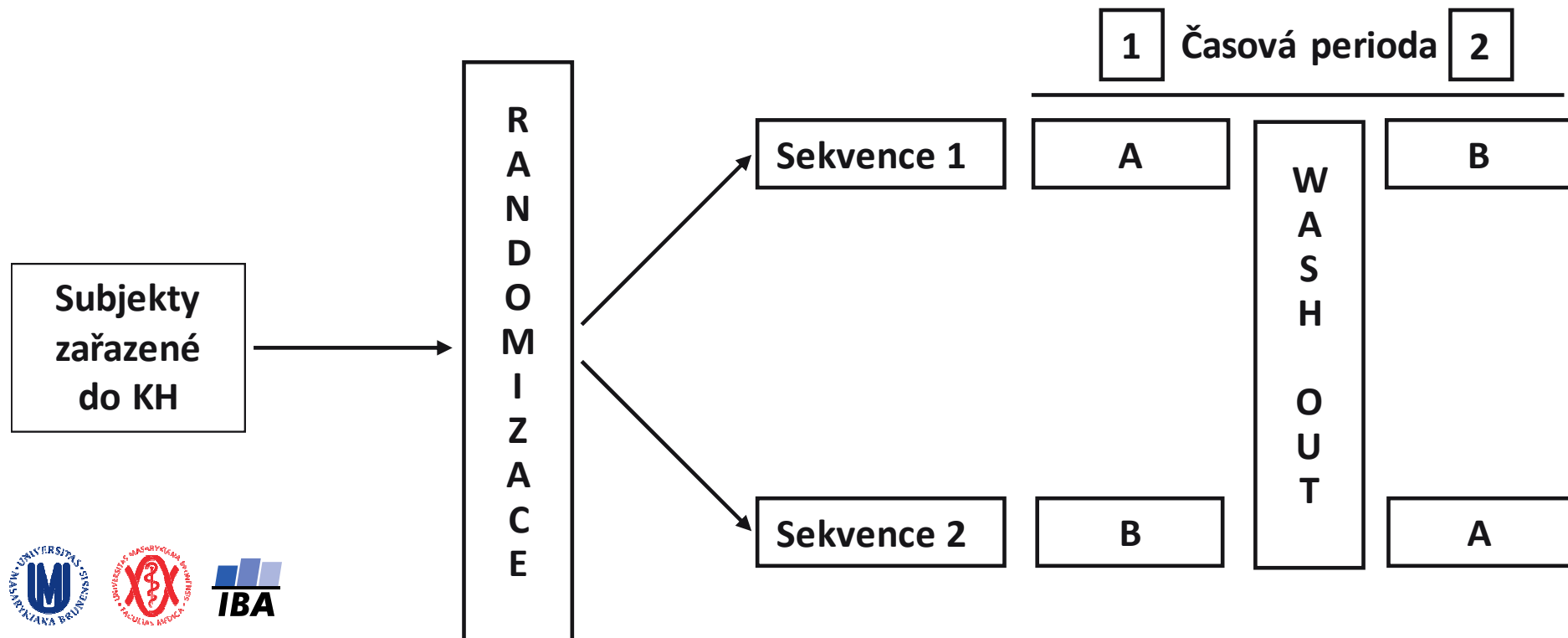
Randomizovaná kontrolovaná studie (paralelní ramena)

- Srovnávána účinnost a bezpečnost dvou nebo více intervencí
- Minimalizuje výběrové zkreslení
- “Zlatý standard”
- Studie fáze III (II)



Cross-over studie

- Rovněž randomizovaná, kontrolovaná
- Pacient je “sám sobě kontrolou” (pro stejnou přesnost je nutný menší celkový počet pacientů, interpretace)
- Studie fáze III (II), bioekvivalenční studie (generika)

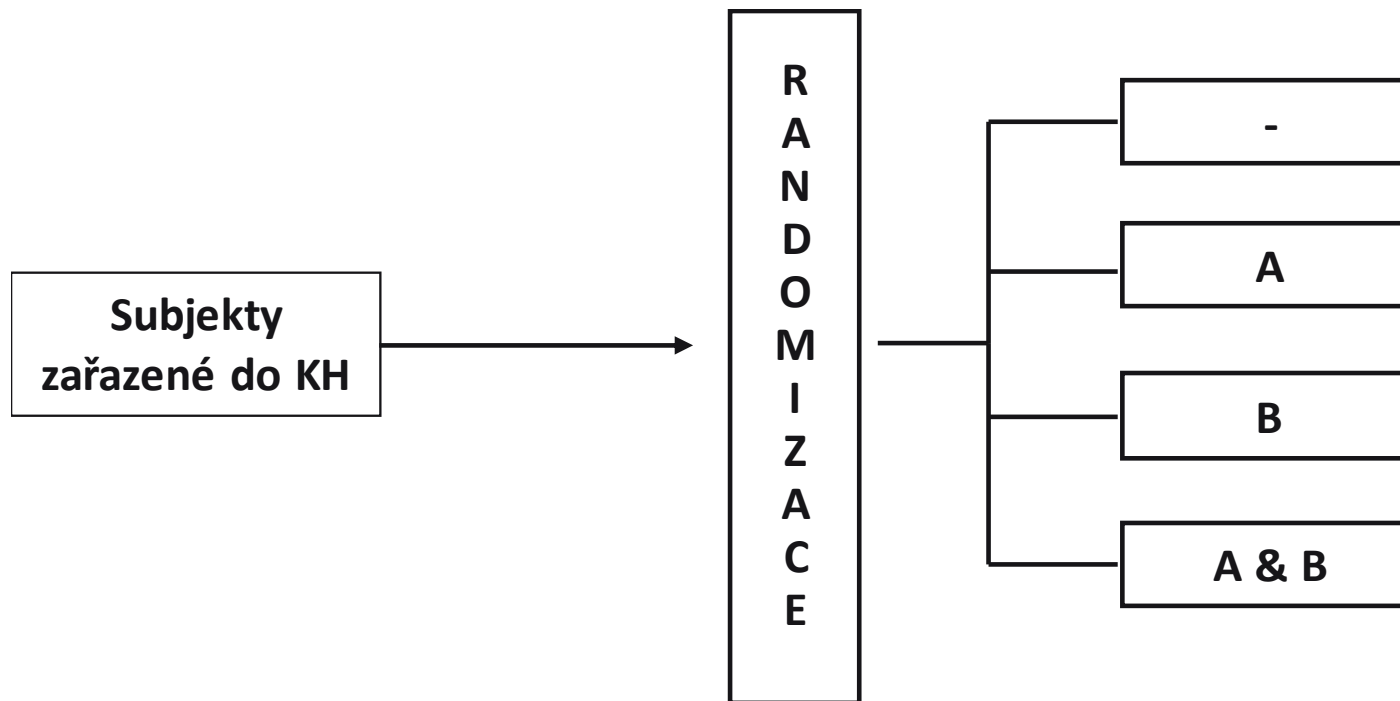


Cross-over studie (II)

- Efekt
 - Intervence
 - Carry-over (farmakologický, psychologický)
 - Vliv časového období (změna podmínek)
 - (Interakce léčby a časového období)
- Není možné realizovat vždy
 - vhodné pro relativně stabilní chronická onemocnění (DM, hypertenze)
 - nevhodné pro měnící se onemocnění (onkologie - progrese, vliv sekvence) nebo podmínky (alergie)

Faktoriální design

- Rovněž randomizovaná, kontrolovaná
- Studie spíše “optimalizující” již zavedené intervence



Dose-finding, dose-ranging, dose-response, apod.

- Studie fáze I, II
- Stanovení optimální dávky (max. účinek, min. nežádoucí účinek)
- Odpověď vs. dávka
- Zpravidla více dávek (rané fáze více, pozdější fáze srovnávají už jen několik vybraných)
 - Paralelně více dávek, pacienti randomizováni (nutná znalost bezpečnostního profilu)
 - Cross-over
 - Titrace pro každého pacienta (chronická onemocnění)
 - Eskalace dávky

Součást informací o designu studie

- Popis ramen (skupin)
- Přiřazení intervence (randomizace, dle zařazení) zaslepení
- Popis fází
 - screening
 - run-in
 - průběh a ukončení intervence
 - průběh a ukončení následného sledování (follow-up)
- Počet pacientů
- Popis základního sledování během jednotlivých fází (co se bude sledovat, jak často)
- Ukončení účasti pacienta ve studii, ukončení studie



INSTITUT
BIostatistikY
A ANALÝZ
Masarykova univerzita

POPULACE



Proč se definují “analyzované populace”

- **Ideální stav:** všichni pacienti zařazení do studie, randomizováni, podstoupí intervenci dle protokolu, ukončí dle protokolu, apod.
- **Realistický stav:** zařazení pacientů nebo průběh intervence neodpovídá protokolu, pacienti ukončí intervenci/studii z bezpečnostních/jiných důvodů, bez udání důvodů, “lost to follow up”, chyby, ...

Mají takoví pacienti být zařazení do vyhodnocení?

- ANO: může vést ke zkreslení (např. pokud pacient nedostal léčbu v plné dávce, nebude účinek stejný, jako kdyby ji dostal)
- NE: může vést ke zkreslení (např. tímto z jednoho ramene vyloučení pacienti s horší prognózou, to povede k umělému rozdílu mezi rameny)

→ Je nezbytná definice analyzovaných populací (záleží na otázce, která se má zodpovědět) (“analysis population”, “analysis set”)

- Neplést si se studijní populací (“study population”, “patient population”), kterou mají zařazení pacienti reprezentovat (daná indikace, kritéria pro zařazení)

Analyzované populace

- *Intention-to-treat* (ITT) - soubor pacientů plánovaných pro použití intervence bez ohledu na to, zda a v jaké míře byla reálně aplikována.
 - Např. všichni pacienti, kteří podstoupili randomizaci, analyzováno dle léčby přiřazené při randomizaci, bez ohledu na skutečnost
 - „Gold standard” pro fázi III, konzervativní z hlediska superiority (účinek prokázán přesto, že byli započítáni pacienti, u kterých nemohlo k plnému účinku dojít, odpovídá účinku v reálné populaci)
- *Modified intention-to-treat* (mITT) – podskupina pacientů ITT, kterým byla podána alespoň jedna dávka léčiva.
- *Per-protocol* (PP) - soubor pacientů, kteří odpovídali zařazovacím kritériím a dodrželi protokol (tedy žádné významné odchylky od protokolu).
 - Běžnější pro fázi II (měření “biologického účinku”) a ekvivalenční studie (konzervativní z hlediska ekvivalence; zařazení pacientů neléčených dle protokolu povede ke snížení účinku intervencí, tj. povede k rovnosti)
- *Safety set* - soubor pacientů, kterým byla podána alespoň jedna dávka léčiva
 - Analyzováno na základě léčby skutečně obdržené, bez ohledu na randomizaci



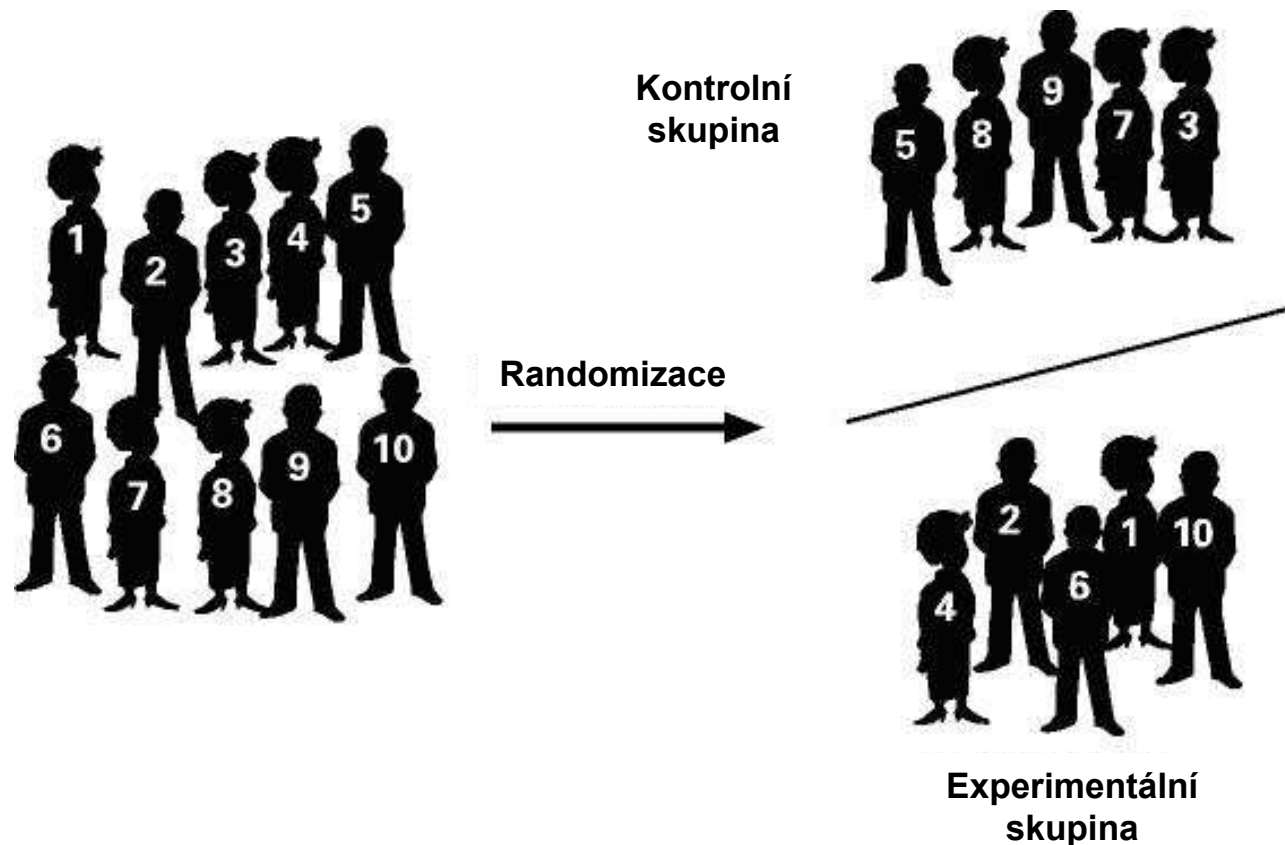
INSTITUT
BIostatistiky
A ANALÝZ
Masarykova univerzita

RANDOMIZACE



Randomizace

Metodika a proces náhodného (pseudonáhodného) rozdělování subjektů hodnocení (pacientů) do dvou nebo více léčebných skupin.

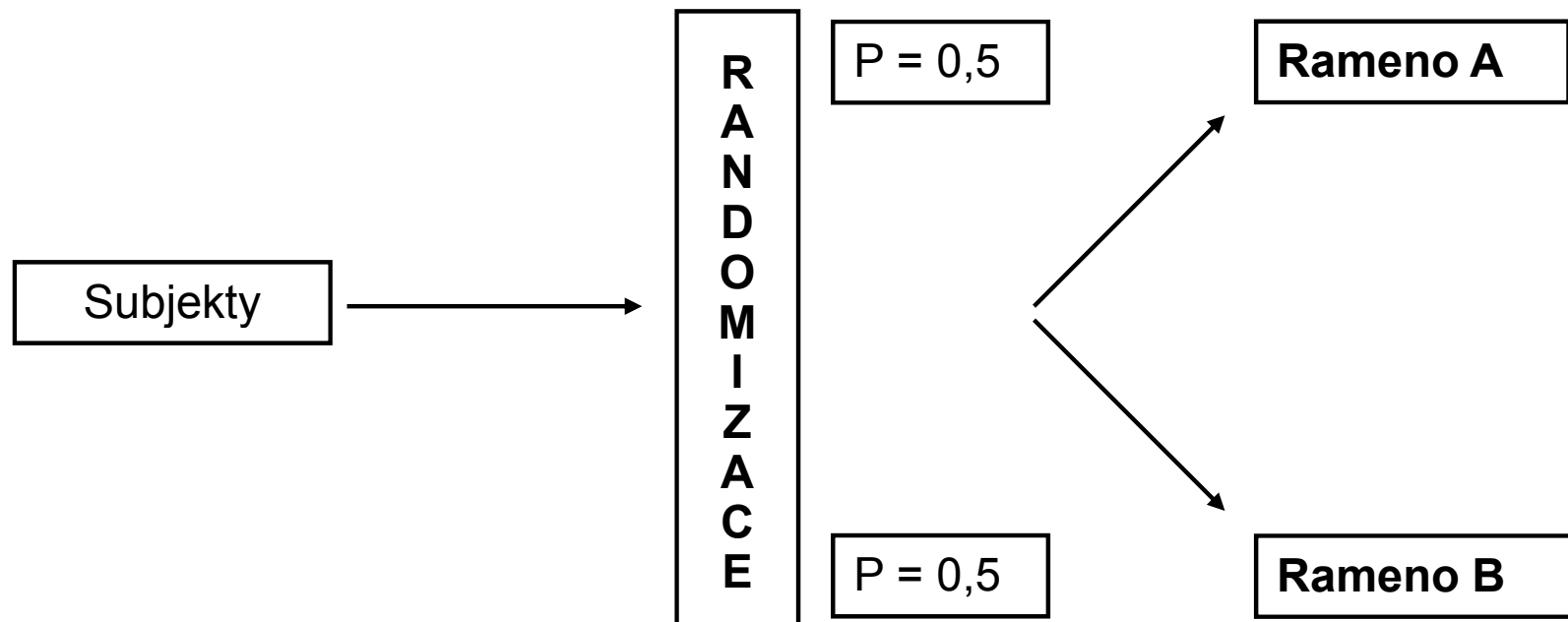


Cíle a smysl randomizační procedury

- **Zamezit subjektivnímu a selektivnímu rozdělování pacientů (subjektů) do léčebných skupin a zamezit tak systematické chybě - zkreslení.**
- Splnit základní předpoklad validního použití statistických testů - náhodný výběr z populace
- Zabezpečit požadovaný poměr počtu pacientů v jednotlivých léčebných skupinách
- Možnost kontroly rovnoměrné distribuce prognostických faktorů v léčebných skupinách
- Randomizace však není zárukou rovnoměrné distribuce prognostických faktorů – i při minimálním rozdílu v klíčovém parametru mezi jednotlivými skupinami je nutné tento rozdíl brát při statistickém hodnocení v potaz

Kompletní randomizace

Princip: Náhodné rozdělování pacientů do definovaných skupin
 Např. klinická studie se dvěma rameny: A,B; $N = 100$.



Nevhodná!

Riziko nevyváženého počtu subjektů hodnocení v léčebných skupinách

Při použití kompletní randomizace je pravděpodobnost shodného počtu SH ve dvou léčebných skupinách se 100 SH celkem pouze 8%.

Permutační bloková randomizace

Princip metody: pravidelné opakování bloků složených z identifikátorů skupin zajišťující stejný počet subjektů v obou skupinách.

Př.: Klinická studie se dvěma rameny: A,B $N = 80$

1) Volba velikosti bloku: $B = 4$

2) Permutace: Celkem 6 možností bloku:

1	AABB
2	BBAA
3	ABBA
4	BAAB
5	ABAB
6	BABA

3) Sestavení randomizačního plánu jako sekvence 20 náhodně po sobě jdoucích bloků

Stratifikovaná permutační bloková randomizace

Principem je provedení permutační blokové randomizace v rámci definovaných podskupin pacientů.

Př.: KH: N = 80 SH, 2 ramena (A,B), blok o velikosti B = 4

1) Volba stratifikačních kriterií:

- pohlaví: muž x žena
- věk: ≤ 50 x > 50

2) Vytvoření čtyř podskupin SH na základě všech možných kombinací prognostických faktorů

3) Bloková randomizace v rámci podskupin:

Blok	Skupina			
	Muži		Ženy	
	≤ 50	> 50	≤ 50	> 50
1	A	A	B	A
	B	A	B	A
	B	B	A	B
	A	B	A	B
2	B	A	B	A
	B	B	A	B
	A	A	A	A
	A	B	B	B

- Stratifikační faktor musí být parametr zjistitelný před randomizací subjektů,
- Maximální efektivita - 2-3 stratifikační parametry (dle rozsahu studie),
- Stratifikací nelze kontrolovat všechny prognostické faktory, tento problém je předmětem post-randomizačních vícerozměrných statistických analýz.

Limitace randomizačních procedur

- **Randomizace nezaručuje externí validitu** klinické studie, ta je dána především vstupními kritérii.
- **Randomizace nezaručuje rovnoměrnou distribuci všech prognostických faktorů** v léčebných skupinách.
- Randomizace je pouze jedna z řady metod využívaných k minimalizaci rizika zkreslení výsledků klinických studií – tzn. není samospásná.
- Výběr vhodné randomizační procedury je limitován a předurčen designem klinické studie.



INSTITUT
BIostatistiky
A ANALÝZ
Masarykova univerzita

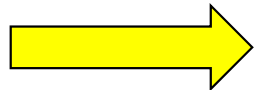
ZASLEPENÍ STUDIE



Blinding - zaslepení

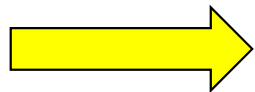
- **Zaslepení studie je proces, kdy pacient a/nebo investigátor nevědí, jakou léčbu pacient dostává** (při paralelním uspořádání studie není znám podaný lék, při cross-over uspořádání studie není známo pořadí podaných léků). Neznamená to, že by pacienti nevěděli, jaké léky jsou ve studii použity!
- **Cílem zaslepení je vyhnout se úmyslnému i neúmyslnému zkreslení výsledků studie.**
- Pacient jinak hodnotí svůj zdravotní stav, když ví, je-li mu podávána nová léčba nebo placebo.
- Lékař může být tímto vědomím také ovlivněn, např. při použití kategoriálního hodnocení.

Blind (zaslepené) studie



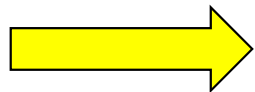
Single blinded (jednoduše zaslepená) studie

- pacient neví jaký lék dostává, zatímco lékař jej zná
- téměř se nepoužívají, pouze v případech, kdy nelze jinak
- např. v chirurgii (lékař musí vědět, jak pacienta operovat)



Double blinded (dvojitě zaslepená) studie

- pacient ani lékař neznají léčbu přidělenou pacientovi
- drtivá většina studií je dvojitě zaslepená
- např. v onkologii při testování nových modalit léčby rakoviny



Triple blinded (trojitě zaslepená) studie

- pacient, lékař ani statistik studie neznají přidělenou léčbu
- modifikace dvojitě zaslepené studie
- z hlediska objektivity studie je to další zlepšení



ODHAD VELIKOSTI VZORKU

Proč je důležité prospektivně stanovit velikost vzorku?

- Etické aspekty – nelze zbytečně léčit lidi
- Statistické vlastnosti – při velkém N lze prokázat cokoliv
- Ekonomické aspekty – zbytečné plýtvání prostředky
- Požadavky legislativních autorit (SÚKL, FDA) na výpočet velikosti vzorku

- Rizika neplánovaného počtu subjektů hodnocení:
 1. Malý vzorek – ztráta času, nemožnost prokázat rozdíl mezi srovnávanými skupinami pacientů
 2. Velký vzorek – ztráta času a prostředků, průkaz klinicky nevýznamného rozdílu mezi srovnávanými skupinami pacientů

Jak tedy zní otázka při plánování klinických studií?

- **Kolik subjektů hodnocení potřebujeme** pro korektní ověření klinické hypotézy (klinicky významného rozdílu)?
- Nebudeme-li schopni tyto subjekty z různých důvodů zajistit, jaká je cena za snížení velikosti vzorku? Vede na tzv. power analýzu.
- Důvody pro nedostatečné N:
 - Nedostatek prostředků,
 - Nedostatečná incidence – museli bychom čekat X let na dostatečný počet vhodných pacientů.

Princip testování hypotéz

- Hypotézy jsou testovány na základě testových statistik, které odrážejí, jak moc se náš výsledek liší od počátečních předpokladů = nulové hypotézy.

$$\text{Testová statistika} = \frac{\text{Pozorovaná hodnota} - \text{Očekávaná hodnota}}{\text{Chyba pozorované hodnoty}}$$

N – velikost vzorku

σ – variabilita cílové proměnné

Δ - velikost klinicky významného rozdílu

α, β – pravděpodobnosti falešně pozitivního a negativního výsledku

Testová statistika obsahuje (tj. vychází) z určitých parametrů. Pokud chceme vypočítat jeden z nich, ostatní musíme znát (expertně odhadnout).

Srovnání dvou výběrů – příklad

- Účinnost dvou preparátů pro léčbu infekce dýchacích cest: primárním cílem studie je odpověď pacienta na podání léku (ano/ne). Standardní přípravek účinkuje u 80% pacientů s tím, že klinicky významný posun by bylo dosažení odpovědi u 90% pacientů, tedy zvýšení účinnosti o 10% při použití nového léku oproti standardu.

Rameno A (standardní lék): účinnost = 80%

Rameno B (nový lék): požadujeme účinnost = 90%

$\alpha = 0.05$

$\beta = 0.20 \rightarrow$ síla testu: $1-\beta = 0.80$

odhad incidence úspěchů v kontrolní skupině = 80%

klinicky významný rozdíl mezi rameny = 10%

**N = 199 pacientů
v jednom rameni**

pro $\beta = 0.10 \rightarrow$ síla testu: $1-\beta = 0.90$ je odhad počtu pacientů v 1 rameni = 266

Odhad velikosti vzorku – shrnutí

- Optimalizace velikosti vzorku je nutná z hlediska korektního statistického zpracování výsledků a dostatečné síly studie prokázat klinicky zajímavý rozdíl.
- Optimalizace velikosti vzorku je založena na principu testování klinických hypotéz.
- Parametry nezbytné pro výpočet optimální velikosti vzorku závisí na typu studovaného problému, pokud o nich nemáme apriorní informaci, lze je odhadnout na základě předchozích studií nebo expertní znalosti.



INSTITUT
BIostatistiky
A ANALÝZ
Masarykova univerzita

DĚKUJI ZA POZORNOST

