



PLÁNOVÁNÍ A ORGANIZACE KLINICKÝCH STUDIÍ

aneb

***JAK KOMUNIKOVAT SE STATISTIKEM A CO SE
MŮŽE SKRÝVAT ZA PUBLIKOVANÝMI VÝSLEDKY***

CENTRUM BIOSTATISTIKY A ANALÝZ MU V BRNĚ



SYLABUS

- **Informační zdroje (literatura a internet)**
- **Základní terminologie**
- **Úloha statistika v KH**
 - Protokol KH
 - *Cíl studie, nulová hypotéza, hodnocené parametry*
 - *Optimalizace počtu SH*
 - *Randomizace*
 - Monitoring průběhu KH
 - *Data management*
 - *Statistický monitoring*
 - *Interim analýza*
 - Souhrnná zpráva o KH
 - *Statistická analýza dat*
 - *Interpretace a publikace výsledků*

Informační zdroje

Informační zdroje: Literatura

Design KH

- Clinical Trials: A Methodologic Perspective.** Piantadosi S. *ISBN 0471163937*
- Clinical Trials: A Practical Approach.** Pocock SJ. *ISBN 0471901555*
- Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis.** Meinert CL. *ISBN 0195035682*
- Clinical Trials in Oncology.** Green S, Benedetti J, Crowley J. *ISBN 1584883022*
- Design and Analysis of clinical Trials: Concepts and Methodologies.** Chow SCh, Liu J.
ISBN 047113404X
- Guide to clinical Trials.** Spilker B. *ISBN 0881677671*

Analýza dat v KH

- Analysing survival Data from Clinical Trials and Observational Studies.** Marubini E,
Valsecchi MG. *ISBN 0471939870*
- Biostatistics in Clinical Trials.** Redmond C, Colton T. *ISBN 0471822116*
- Statistical Methods for Clinical Trials.** Norleans MX. *ISBN 0824704673*

Optimalizace počtu SH

- Handbook of Sample Size Guidelines for Clinical Trials.** Shuster JJ. *ISBN 0849335426*
- How Many Subjects? Statistical Power Analysis in Research.** Kraemer HCh, Thiemann S.
ISBN 0803929498
- Sample Size Tables for Clinical Studies.** Machin D, Campbell M, Fayers P, Pinol A.
ISBN 0865428700

Data management

- Management of Data in Clinical Trials.** McFadden E. *ISBN 047130316X*

Informační zdroje: Internet

Státní ústav pro kontrolu léčiv

www.sukl.cz

ICH guidelines

www.ich.org

EORTC

www.eortc.be

EMA

www.emea.eu.int

FDA

www.fda.gov

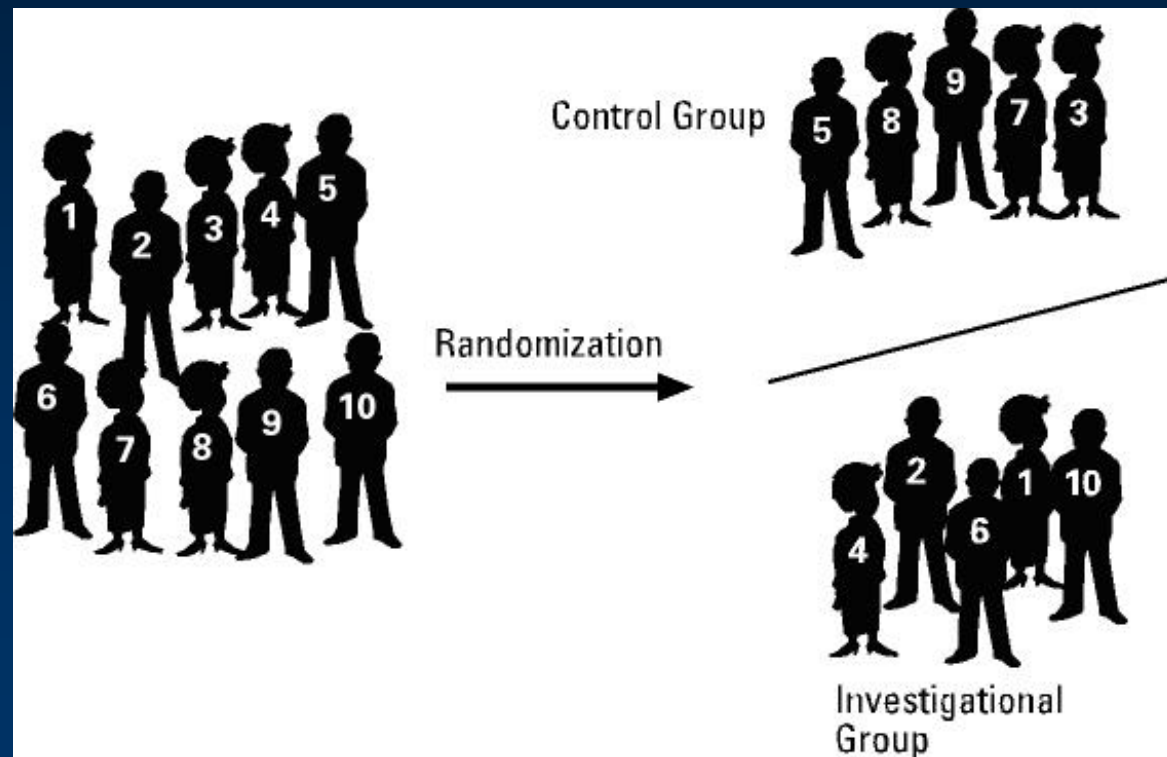
NIH

www.clinicaltrials.gov

Základní terminologie

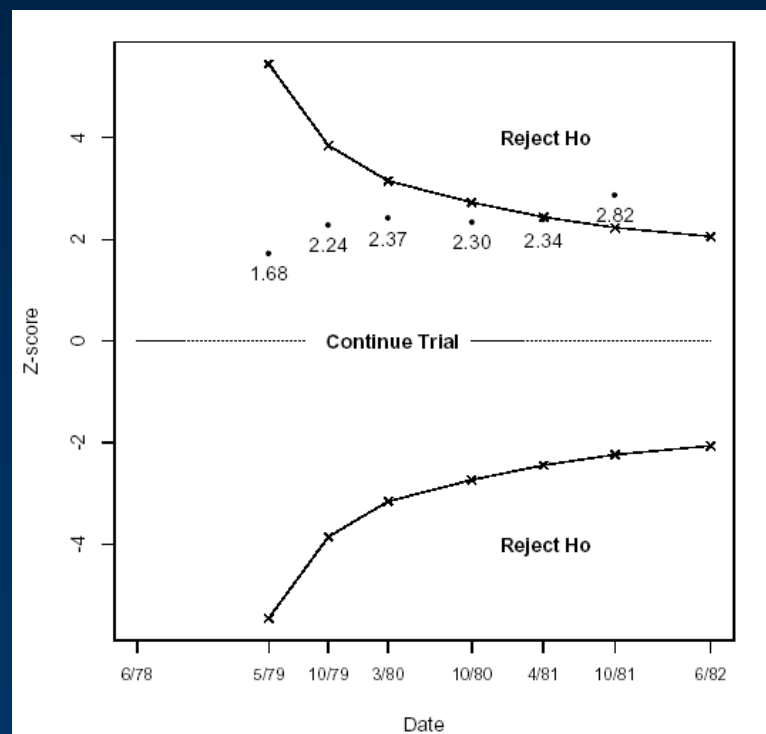
Randomizace

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



Interim analýza

Interim analýza (IA) je jednorázové nebo opakované statistické testování primární hypotézy před protokolárně plánovaným ukončením KH. Cílem IA je zvážit možnost ukončení KH v případě že další pokračování již nepřinese novou informaci.



O'Brien-Flemming interim monitoring boundaries for the primary endpoint are based on predetermined number of planned interim analysis with overall type error of $\alpha=0.05$.

ITT a PP analýza KH

Intention-to-treat (ITT) analytický přístup vychází z hodnocení dat všech SH randomizovaných do léčebných skupin bez ohledu na to zda

- splnily vstupní kritéria KH
- užívaly přípravek přidělený randomizačním kódem
- dodržely protokol KH
- předčasně ukončily účast v KH

Per-protocol (PP) analýza vychází pouze z dat SH u kterých byl v průběhu celého KH dodržen protokol.

Meta-analýza KH

Meta-analýza KH je technologie zobecnění výsledků několika nezávisle provedených KH. Tato technologie je založena na definování vstupních a vylučujících kritérií pro jednotlivá KH a na aplikaci speciálních statistických technik. Základem meta-analýz je hodnocení heterogenity výsledků jednotlivých KH. V případě průkazu výrazné heterogenity je tato interpretována, v případě průkazu homogenity jsou výsledky zobecňovány. Cílem meta-analýz je přinést ucelenou a klinicky relevantní informaci na základě výsledků jednotlivých KH, která mohou mít nejednotné závěry.

Vybrané problémy:

- „publication bias“ („funnel shape“)
- vícenásobné publikace výsledků z jedné populace SH
- nejednotnost hodnocení léčebné odpovědi a AE

„Decision analysis“ v KH

Primárním cílem tohoto typu analýz je vytvořit algoritmus (rozhodovací strom) pro individuální optimalizaci léčby jednotlivých pacientů.

Ekonomické analýzy v KH

Základní typy ekonomických analýz v KH jsou:

„Cost-minimization“ analýzy (CMA)

„Cost-effectiveness“ analýzy (CEA)

„Cost-utility“ analýzy (CUA)

„Cost-benefit“ analýzy (CBA)

Primárním cílem analýz je hodnocení a srovnávání efektivity jednotlivých terapeutických režimů jako poměru jejich nákladů a účinnosti (+bezpečnosti).

Základní klasifikace KH

PROCES VÝVOJE A REGISTRACE NOVÝCH LÉČIV



Klinické hodnocení „FÁZE 1“

• Cíl:

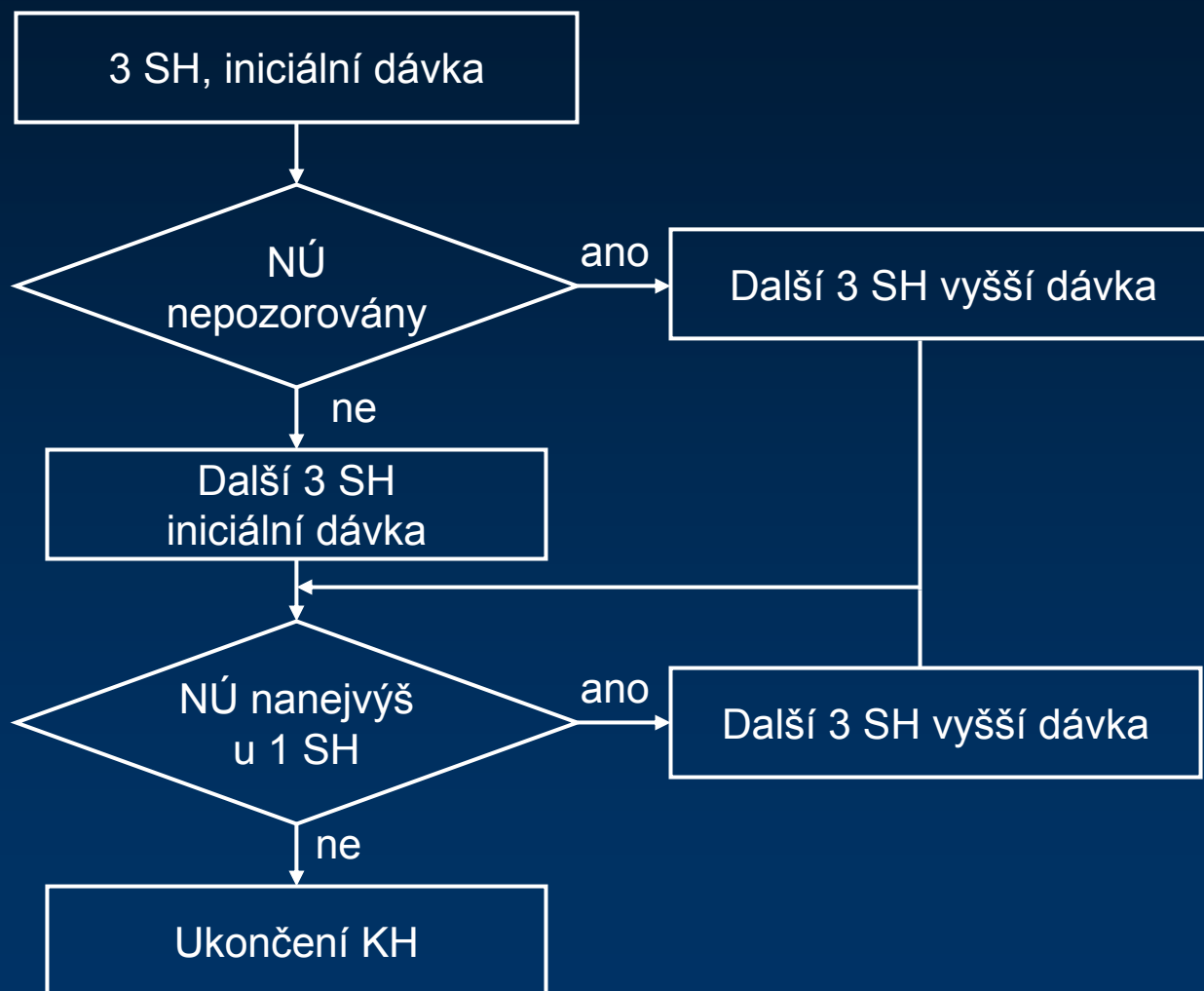
- Stanovení základních humánních farmakokinetických parametrů přípravku
- Stanovení maximální tolerovatelné dávky MTD (cytostatika apod.)
- Sledování NÚ
- Dose finding study

• Subjekty hodnocení

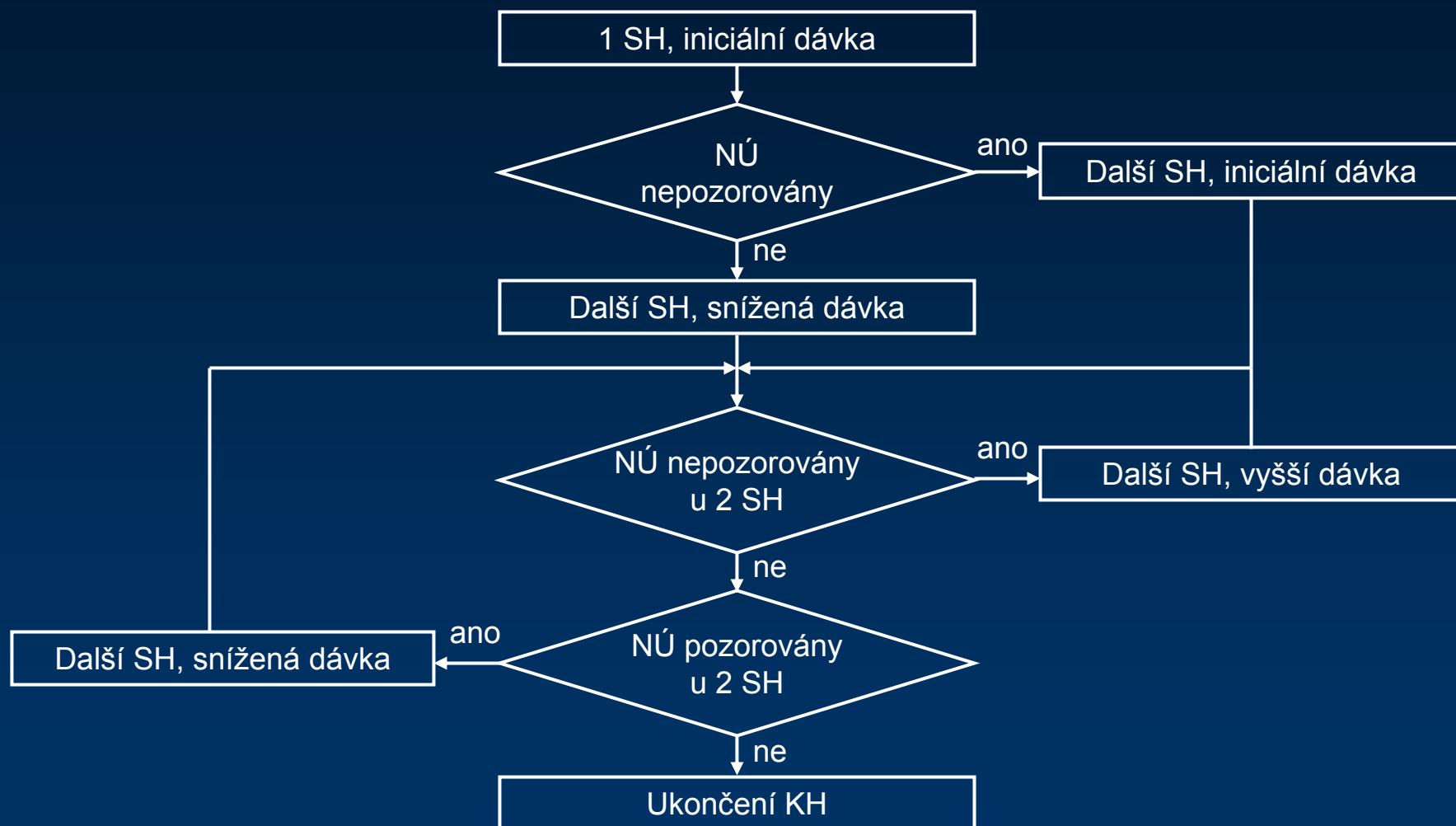
- 12-20
- Většinou zdraví dobrovolníci
- Nikdy ne vulnerabilní osoby

• Design

- Ideální uspořádání experimentu vede k odhadu základních parametrů křivky “dose – response”
- Z etických důvodů využívány adaptivní designy: následující dávka je stanovena na základě odpovědi subjektu hodnocení na dávku předchozí
- První dávka je stanovena na základě preklinického hodnocení přípravku (animální testy)



Klinické hodnocení „FÁZE 1“ – příklad uspořádání experimentu 2



Klinické hodnocení „FÁZE 2“

• Cíl:

- Ověření účinnosti testovaného přípravku
- Hodnocení tolerance nebo bezpečnosti
- Opodstatnění testování přípravku v rozsáhlejších KH

• Subjekty hodnocení

- 20 – 200
- počet hodnocených subjektů
 - fixní
 - nábor po skupinách
 - sekvenční design (průběžné hodnocení odpovědi každého SH)

• Design

- Ojediněle randomizace
- Jednoramenná KH
- Účinek a toxicita srovnávány se standardně používanou terapií nebo placebem

Klinické hodnocení „FÁZE 3“

• Cíl:

- Srovnání účinnosti a bezpečnosti testovaného přípravku se standardem (aktivní kontrolou) nebo placebem
- Vytvoření podkladů pro povolení k užívání
- “Cost – effectiveness” analýzy

• Subjekty hodnocení

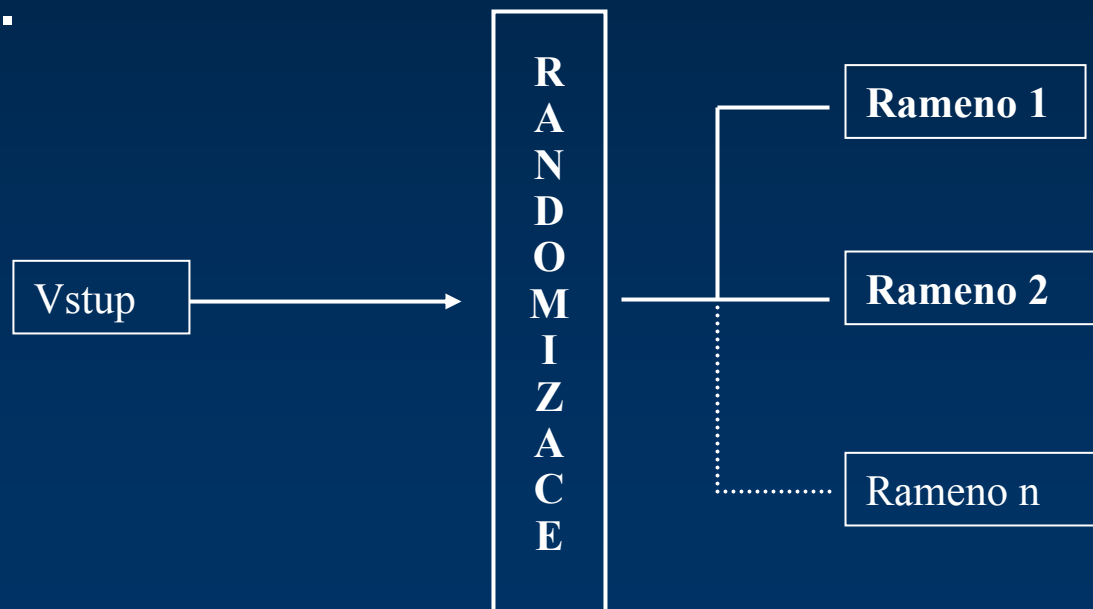
- 100 – 1 000
- počet hodnocených subjektů
 - fixní
 - nábor po skupinách
 - sekvenční design (průběžné hodnocení odpovědi každého SH)

• Design

- Paralelní
- „Cross – over“
- Faktoriální
- Randomizace

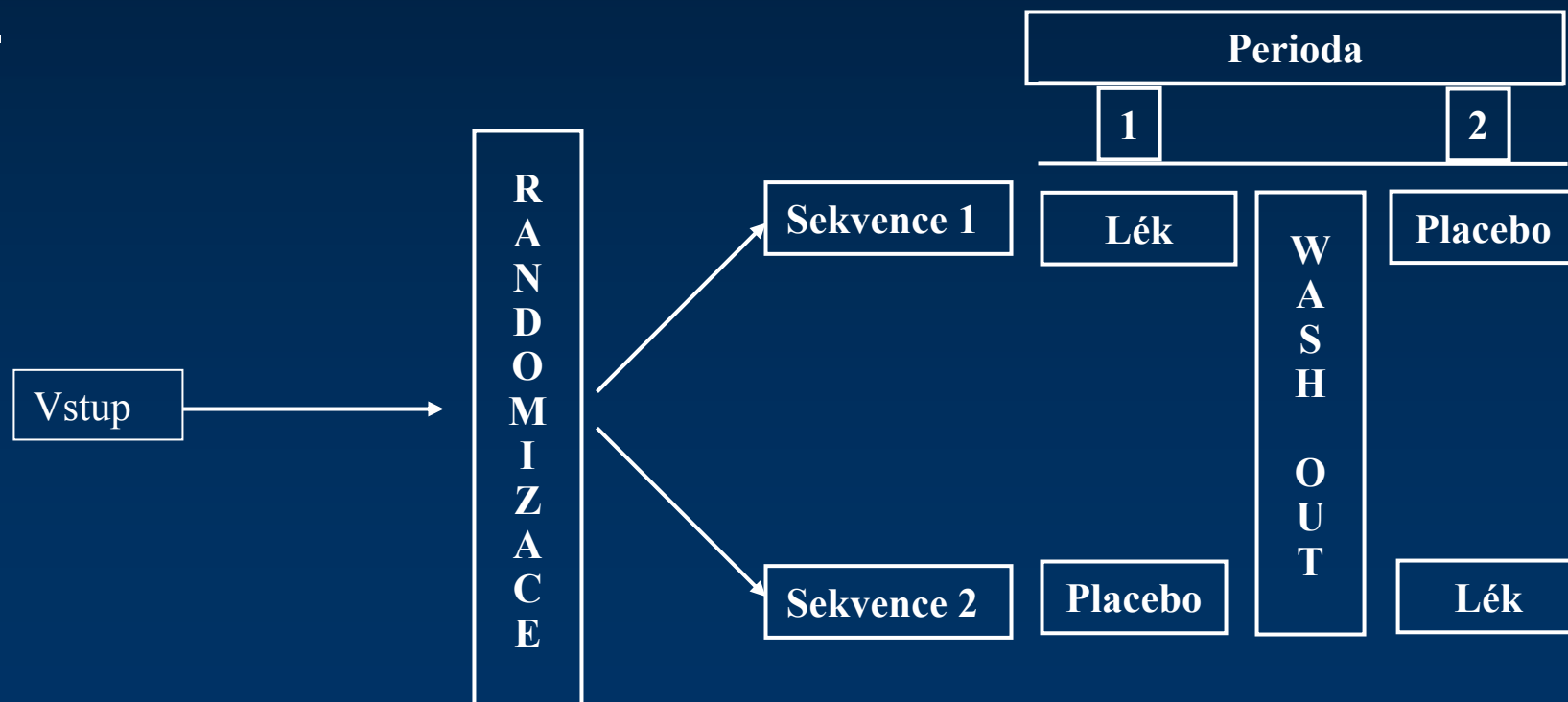
Paralelní design

Tento typ uspořádání je charakteristický pro KH fáze III kde je srovnávána účinnost a bezpečnost dvou nebo více terapeutických postupů. Základním prvkem designu je randomizace SH do jednotlivých léčebných skupin, v průběhu celého KH je zachováno jedinečné přiřazení SH do léčebných skupin.



Cross-over design KH

Tento typ uspořádání je nejčastěji používaný v KH kde předpokládáme velkou interindividuální variabilitu v účinnosti a bezpečnosti hodnocených léčivých přípravků. Základem je časově oddělená aplikace všech srovnávaných přípravků všem SH.



		C1			C2			C3		
		D1	D2	D3	D1	D2	D3	D1	D2	D3
A1	B1	?	?	?						
	B2	?	?	?						
	B3	?	?	?						
A1	B1									
	B2									
	B3									
A1	B1									
	B2									
	B3									

Příklad

A,B,C,D.....chemoterapeutika

1,2,3.....dávka chemoterapeutika

Klinické hodnocení „FÁZE 4“

• Cíl:

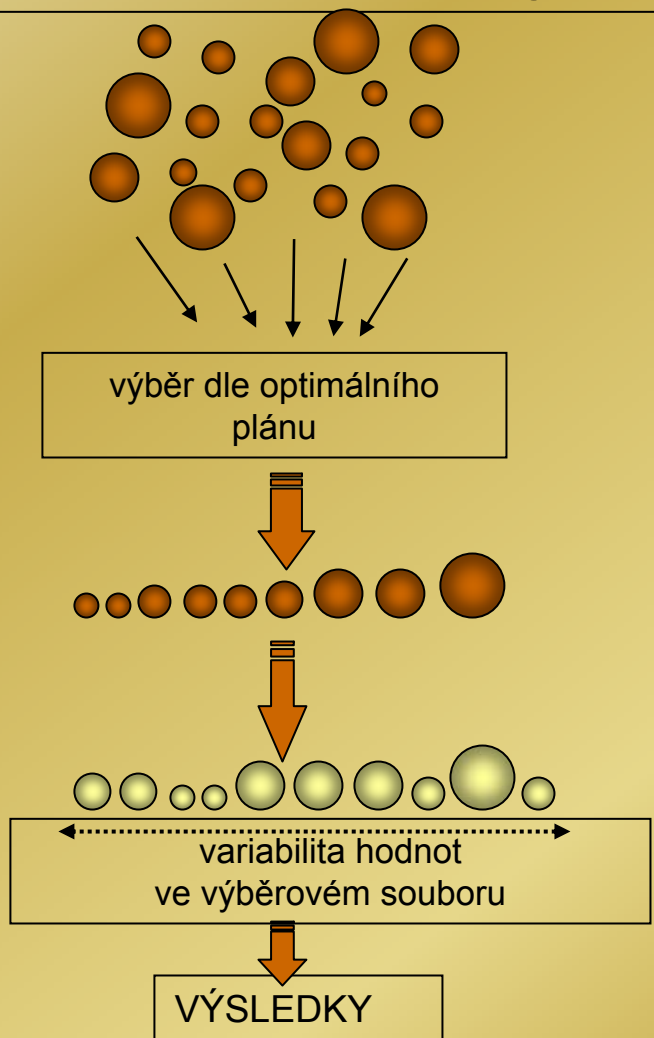
- Potvrzení vlastností hodnoceného přípravku za „reálných“ podmínek
- Detailní analýza nežádoucích účinků
- Hodnocení kvality života
- Úpravy dávkovacího režimu přípravku
- „Cost-effectiveness“ studie

• Design

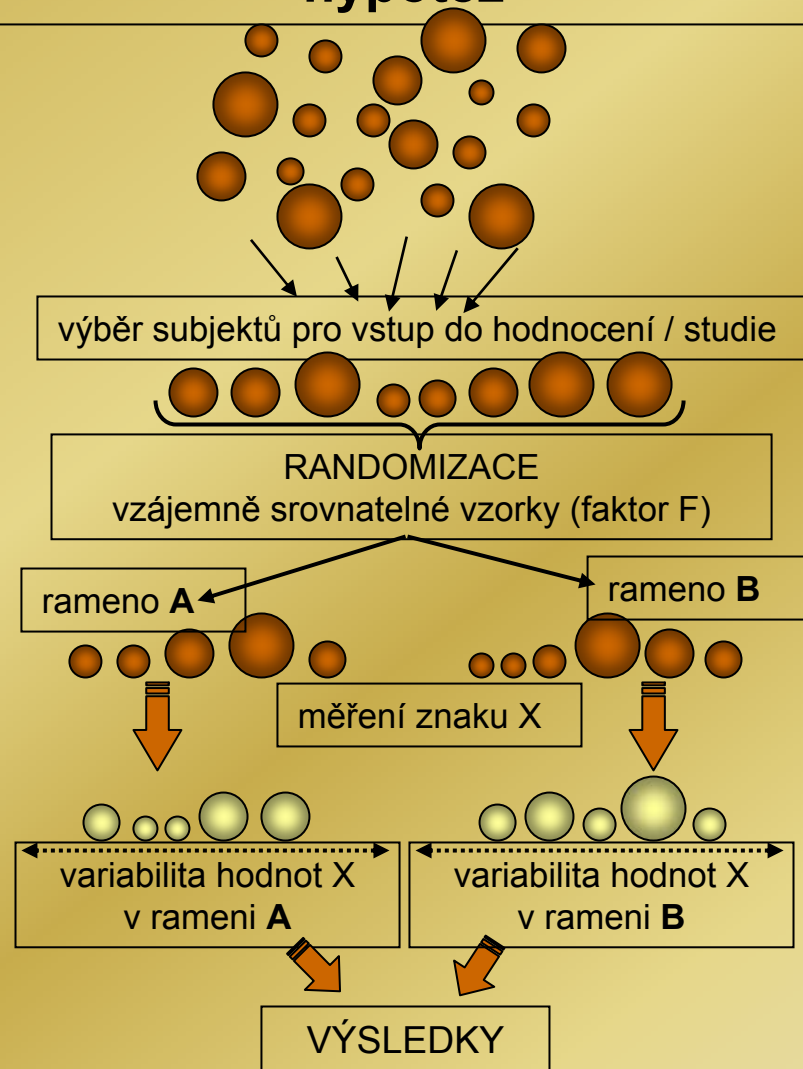
- **Deskriptivní studie** (analýza běžných informačních databází o pacientech)
- „**Cross - sectional**“ studie (analýza voleného strukturovaného vzorku pacientů)
- „**Case - control**“ studie (retrospektivní studie založené na párové volbě kontrolní skupiny)
- **Kohortní studie** (retrospektivní nebo prospektivní srovnání kohorty s kontrolní skupinou)

Statistické minimum pro KH

Deskriptivní statistika a intervalové odhady znaků

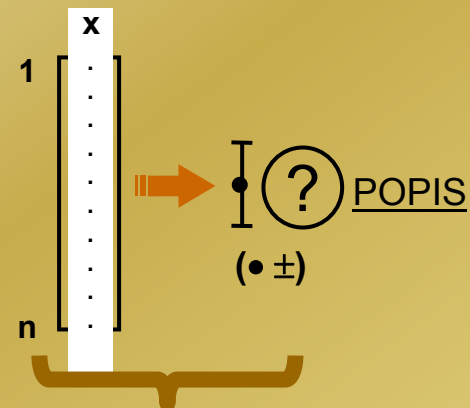


Srovnání více skupin a testování hypotéz



Typy analýz

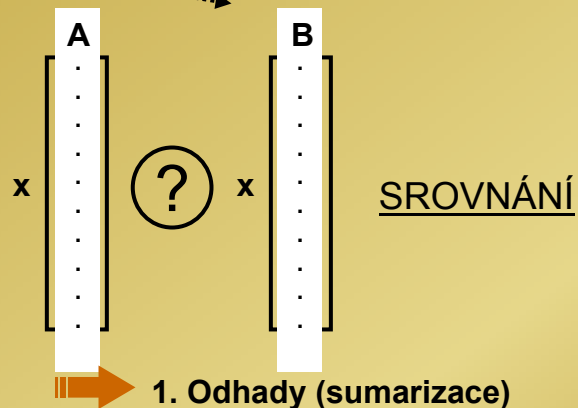
Primární data



Sumarizace statistikou
středu a variability

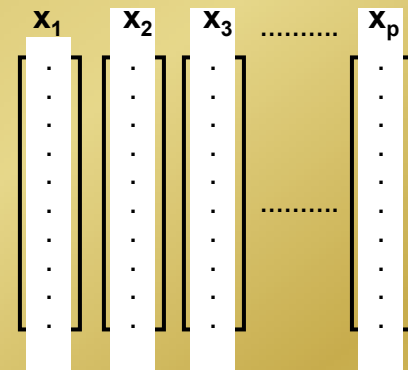
ODHADY

- bodové
- intervaly spolehlivosti



1. Odhady (sumarizace)

2. STATISTICKÉ TESTY



Základní typy dat

Data poměrová



Kolikrát ?

Data intervalová



O kolik ?

Data ordinální



Větší, menší ?

Kategoriální otázky

Data nominální

Rovná se ?

Otázky „Ano/Ne“

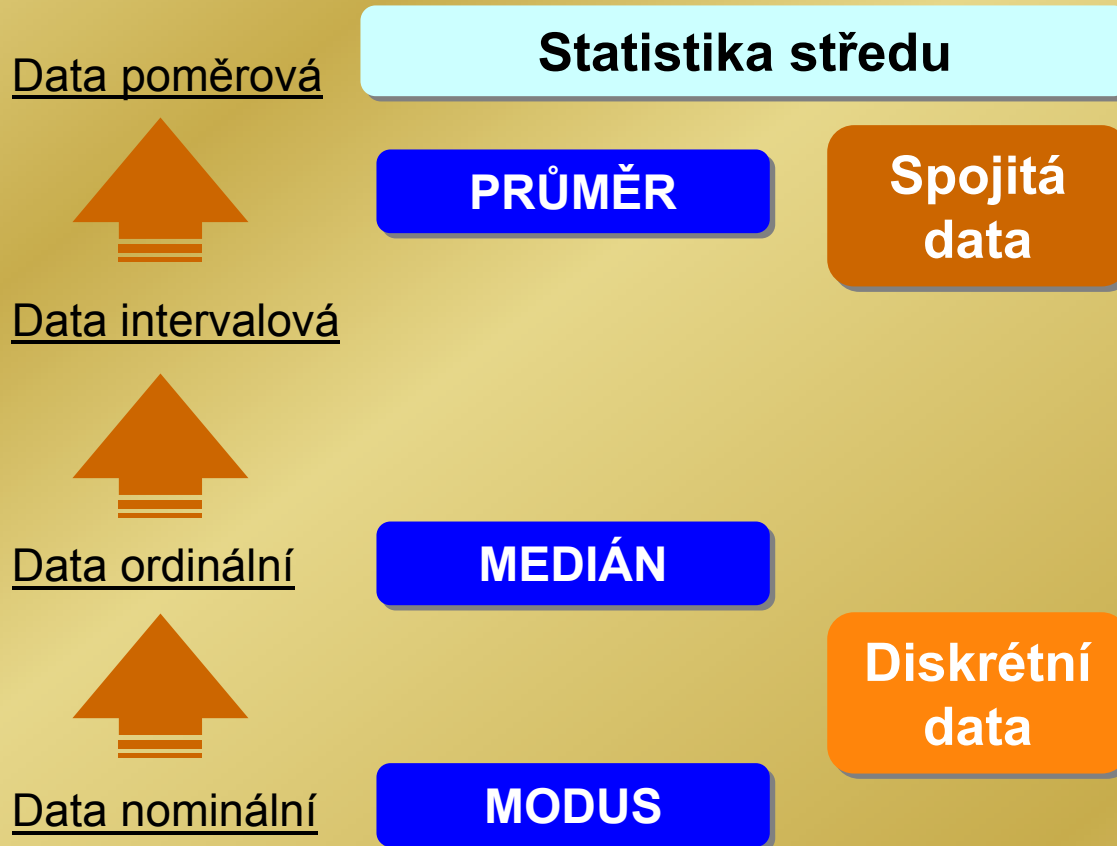
Spojité data

Diskrétní data

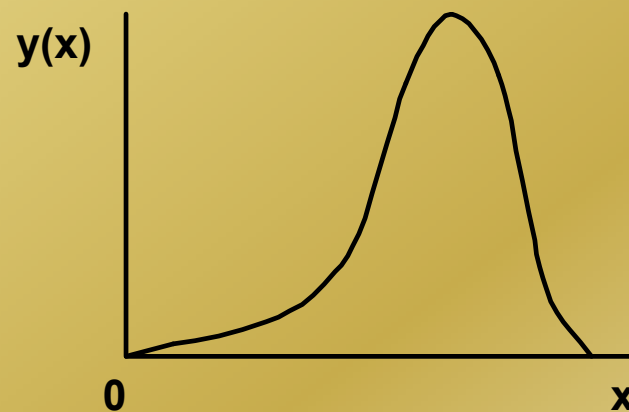
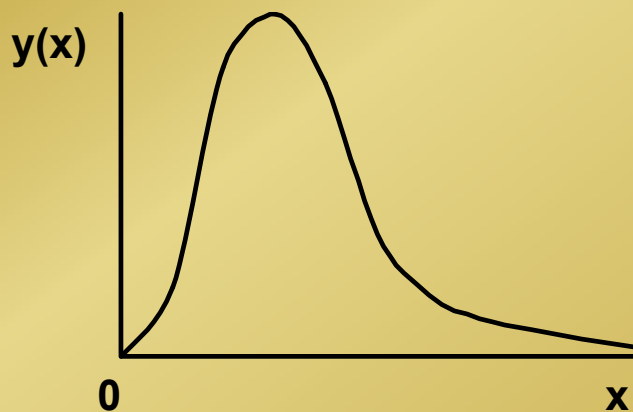
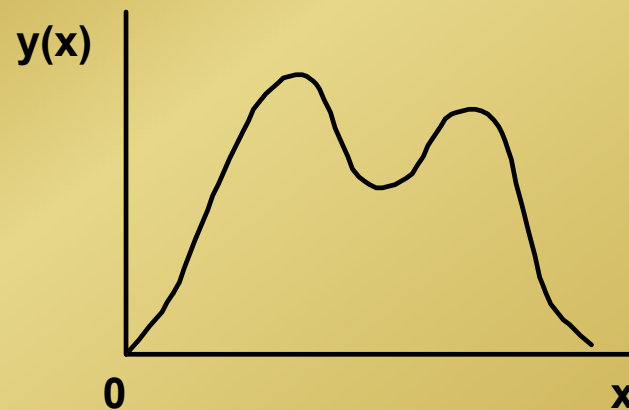
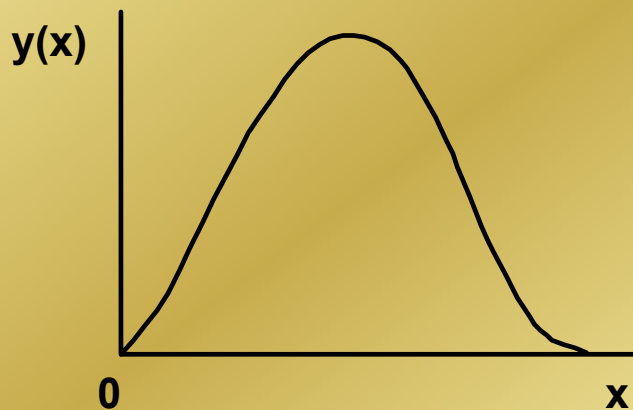
Podíl hodnot větší/menší než specifikovaná hodnota ?

Procenta odvozené hodnoty

Základní typy dat – středové statistiky



Středové statistiky: možnosti rozložení hodnot



X: Koncentrace markeru v krvi

Optimalizace počtu SH v KH

- Proč je důležité optimalizovat prospektivně velikost vzorku?

- Etické aspekty
- Ekonomické aspekty
- Požadavek legislativních autorit (SÚKL, FDA)

- Riziko neplánovaného počtu subjektů hodnocení

- **Malý vzorek** – ztráta času, nemožnost prokázat rozdíl mezi srovnávanými rameny
- **Velký vzorek** – ztráta času a prostředků, průkaz klinicky nevýznamného rozdílu mezi srovnávanými rameny

Co ovlivňuje velikost vzorku v klinických studiích

- **Primární hypotéza** (jednostranná, oboustranná, ...)
- **Typ dat** (binární, kategoriální, spojitá, ...)
- **Statistický test pro primární hypotézu** (parametrický, neparametrický, ...)
- **Podíl SH zařazených do konečného hodnocení**
 - **Síla statistického testu** (nastavení chyby II druhu)
 - **Hladina významnosti α** (nastavení chyby I druhu)
 - **Velikost klinicky signifikantního rozdílu**
 - **Poměr zastoupení SH v jednotlivých ramenech**
 - **Ostatní specifické dle typu dat** (např. medián přežití, rozptyl hodnot aj.)

Formulace primární hypotézy – základ pro správnou optimalizaci velikosti vzorku

Nulová hypotéza:

Podíl SH s relapsem onemocnění do 12 měsíců je shodný v obou ramenech KH

$$H_0: p_1 = p_2, \quad d = p_1 - p_2 = 0$$

Alternativní hypotéza:

Podíl SH s relapsem onemocnění do 12 měsíců je různý v obou ramenech KH

$$H_0: p_1 \neq p_2, \quad d = p_1 - p_2 > 0$$

Hodnota významnosti statistického testu „P“ říká, jaká je pravděpodobnost, že $d=0$. Pokud je tato pravděpodobnost $< 5\%$, zamítáme nulovou hypotézu a přijímáme hypotézu alternativní.

A. Parametry primární

- Prospektivně využité pro plánování KH
- Vlastnosti známy předem (pilotní studie)
- Relevantní k cílům KH
- Nejlépe pouze jeden
- Neměnné, ani po odslepení KH

B. Parametry sekundární

- Podpůrný význam, relevantní k primárnímu cíli KH
- Jasně vymezená pozice a význam při interpretaci výsledků KH
- Není předmětem přesného plánování velikosti vzorku

Typy hypotéz

- **Superiorita** (experimentální větev je lepší než kontrolní - standardní)
- **Inferiorita** (experimentální větev není horší než kontrolní)
- **Ekvivalence** (experimentální větev je stejná jako kontrolní)
- **Dose response**

- Jednostranné hypotézy ($X_1 < X_2$)
- Oboustranné hypotézy ($X_1 = X_2$)
- Pracovní hypotézy ($X_1 = X_2 + k$)

Chyba I druhu (α) – význam při optimalizaci velikosti vzorku

- Chyba I. druhu je interpretována jako pravděpodobnost zamítnutí nulové hypotézy v případě, že tato je pravdivá
- Chyba falešně-pozitivního výsledku
- Nejčastěji je α stanoveno na hodnotu 5%
- $P < 0,05$zamítáme nulovou hypotézu studie
- $P \geq 0,05$potvrzujeme nulovou hypotézu

Negativní výsledek studie ($P > 0,05$) je třeba vždy interpretovat v kontextu nastavené síly statistického testu a klinicky signifikantního rozdílu

Chyba II druhu (β) – význam při optimalizaci velikosti vzorku

- Chyba II druhu je pravděpodobnost nezamítnutí nulové hypotézy v případě, že tato není pravdivá
- Chyba falešně-negativního výsledku
- Nejčastěji je β stanoveno na hodnotu 10-20%
- Síla statistického testu: $1-\beta$

Síla statistického testu je pravděpodobnost průkazu rozdílu tam, kde ve skutečnosti existuje.

Příklad optimalizace velikosti vzorku: Chyba I a II druhu, klinicky signifikantní rozdíl

Rameno P (placebo): Pokles bolesti u 30% SH

Rameno E (akupunktura): Pokles bolesti u 40% SH

Zvýšení podílu SH s poklesem symptomů o 10% je považováno za klinicky signifikantní

$$\alpha = 0,05$$

$$\beta = 0,20 \dots\dots \text{síla testu } (1-\beta) \dots\dots 0,80$$

$$p_1 = 0,30$$

$$p_2 = 0,40$$

N = 376 SH v jednom rameni KH

Odhad velikosti vzorku pro dvě nezávislé skupiny SH: binární data

- Analýza prostřednictvím *chi-square* testu nebo *Fisherova exaktního* testu

$$m = \frac{\{z_{1-\alpha/2} \sqrt{[(1+\varphi)\bar{\pi}(1-\bar{\pi})]} + z_{1-\beta} \delta \sqrt{[\varphi \pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)]}\}^2}{\varphi \delta^2}$$

$\bar{\pi}$ $(\pi_1 + \varphi \pi_2) / (1 + \varphi)$

φ allocation ratio

δ $\pi_2 - \pi_1$

m Počet SH potřebných do jednoho ramene KH

Odhad velikosti vzorku pro srovnání očekávaného podílu s „historickou“ kontrolou

- Analýza prostřednictvím *chi-square* testu

$$N = \frac{\{z_{1-\alpha/2} \sqrt{[\pi_1(1-\pi_1)]} + z_{1-\beta} \sqrt{[\pi_2(1-\pi_2)]}\}^2}{\delta^2}$$

$$\delta \dots\dots \pi_2 - \pi_1$$

Vztah je využíván při optimalizaci velikosti vzorku pro one-sample binomický test

Odhad velikosti vzorku pro dvě nezávislé skupiny SH: spojitá data

- Analýza prostřednictvím *nepárového t-testu* nebo *Mann-Whitney U testu*

$$m = \frac{2(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\Delta^2} + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{4}$$

$\Delta \dots \dots (\mu_2 - \mu_1) / \sigma$

$m \dots \dots$ Počet SH potřebných do jednoho ramene KH

Odhad velikosti vzorku pro srovnání průměru s očekávaným průměrem

- Analýza prostřednictvím *one-sample t-testu*
- Vzorec možno použít i k výpočtu velikosti vzorku pro párový *t-test*

$$N = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\Delta^2} + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{2}$$

Δ $(m_2 - m_1)/\sigma$

N Počet SH potřebných do KH

Standardní statistické SW (shareware):

SAS

Statistica

Speciální SW (freeware):

Optimal Design

<http://www.ssicentral.com/other/hlmod.htm>

PS: Power and Sample Size

www.mc.vanderbilt.edu/prevmed/ps

Java applets for power and sample size

<http://www.stat.uiowa.edu/~rlenth/Power/>

Randomizace v KH

Cíle a smysl randomizační procedury

- Zamezit subjektivnímu a selektivnímu rozdělování SH do léčebných skupin
- Zamezit „bias“ (systematická chyba)
- Splnit základní předpoklad validního použití statistických testů (náhodný výběr z populace)
- Zabezpečit požadovaný poměr počtu SH v léčebných skupinách
- Možnost kontroly rovnoměrné distribuce prognostických faktorů v léčebných skupinách

Limitace randomizačních procedur

- Randomizace nezaručuje externí validitu KH danou především vstupními kriterii
- Randomizace nezaručuje rovnoměrnou distribuci všech prognostických faktorů v léčebných skupinách
- Randomizace je pouze jedna z řady metod využívaných k minimalizaci rizika dezinterpretace výsledků KH
- Výběr vhodné randomizační procedury je limitován a předurčen designem KH

Základní klasifikace randomizačních technik

- Nepřípustné:

Randomizace SH na základě:

- Pořadového čísla vstupu do KH
- Iniciál SH
- Data narození
- Data vstupu do KH

- Méně vhodné:

- Komplettní randomizace

- Doporučené:

- Permutační bloková randomizace
- Stratifikovaná permutační bloková randomizace
- Adaptivní randomizace
 - Minimalizace
 - Metoda “Play the winner”
 - Metoda “falešné mince” nebo “osudí”

Kompletní randomizace 1 (*Blackwell and Hoges 1967, Lachin 1988*)

• Výhody

→ Jednoduchá a dostupná metoda

• Nevýhody

→ Možnost nevyváženého počtu SH v léčebných skupinách po ukončení náběru do KH nebo při interim analýze

→ Negativní vliv na sílu statistických testů

→ Absence kontroly distribuce prognostických faktorů v léčebných skupinách

→ Využitelná jen v případě jednoduše designovaných KH

• Předpoklady

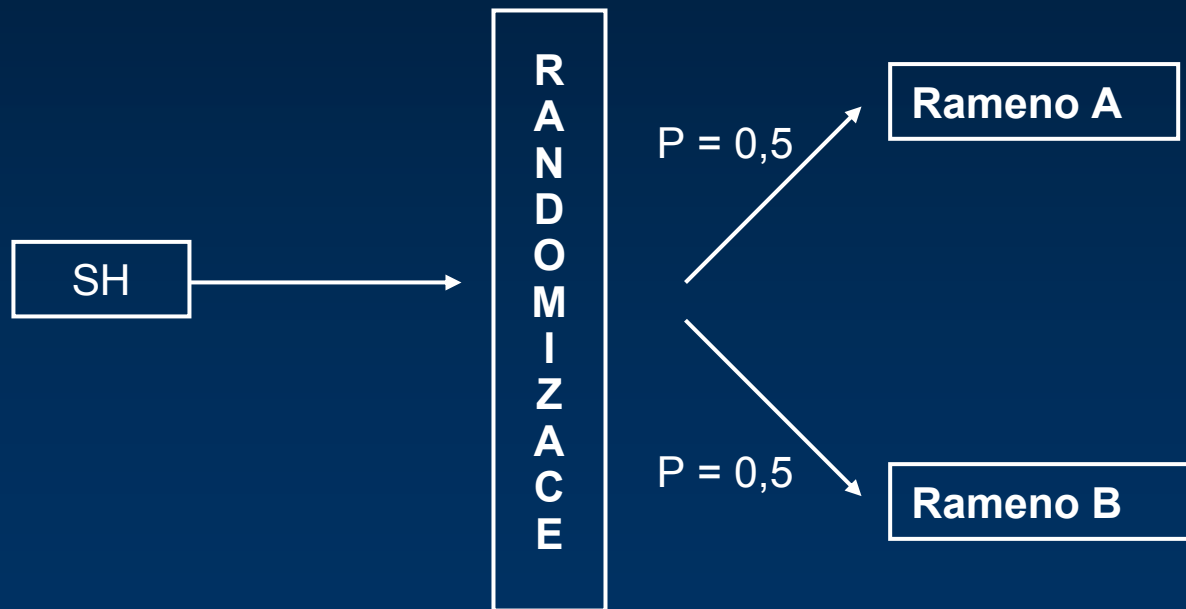
→ Nezávislost randomizace každého SH na ostatních a na dosavadním průběhu KH

→ Pravděpodobnost randomizace SH do léčebných skupin je stejná

Kompletní randomizace 2 (*Blackwell and Hoges 1967, Lachin 1988*)

Princip:

Př.: KH se dvěma rameny: A,B; N = 100 SH:



Kompletní randomizace 3a – riziko nevyváženého počtu SH v léčebných skupinách

$N = 100$ SH

$P_{(A)} = 0,5$... pravděpodobnost randomizace SH do ramene A

$P_{(B)} = 0,5$.. pravděpodobnost randomizace SH do ramene B

$P_{(r)}$ pravděpodobnost ekvivalentního počtu SH v obou ramenech studie

$$P_{(r)[x=n/2]} = \binom{n}{\frac{n}{2}} \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^n = 8\%$$

Závěr:

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

Kompletní randomizace 3b – riziko nevyváženého počtu SH v léčebných skupinách

Aplikace binomického rozložení umožňuje odhad intervalu spolehlivosti pro očekávaný podíl SH v ramenech studie.

$N = 100$ SH

$E_{(NA)}$... očekávaný počet SH v rameni A

$E_{(NB)}$... očekávaný počet SH v rameni B

$E_{(NA)} = E_{(NB)} = N_{(p)} = 50$

$$95\% I.S.: 50 \pm 1,96 \cdot \sqrt{25} \approx N_p \pm 10$$

Závěr:

V KH se 100 SH je při použití kompletní randomizace 5% šance, že v jednom rameni bude více než 60 SH.

Kompletní randomizace 3c – riziko nevyváženého počtu SH v léčebných skupinách

Příklad nevyváženého počtu SH v multicentrickém KH (*Chaow and Liu 1998*)

Př.: Multicentrické KH, 4 centra (1-4), 3 ramena (A,B,C), N = 96 SH
Randomizace provedená separátně pro každé centrum generátorem náhodných čísel

Centrum	Skupina			Σ
	A	B	C	
1	7	10	7	24
2	9	6	9	24
3	9	6	9	24
4	6	11	7	24
Σ	31	33	31	96

Závěr:

V multicentrických KH s limitovaným počtem SH roste riziko nerovnoměrné distribuce počtu SH v léčebných skupinách v rámci jednotlivých center.

Permutační bloková randomizace 1 (*Matts and Lachin 1988*)

- Výhody:

- Zajištění ekvivalentního počtu SH v léčebných skupinách v průběhu KH i po jeho ukončení
- Možnost zpracování interim analýz

- Nevýhody:

- Realizace podmíněna softwarovou podporou
- Nemožnost kontroly distribuce prognostických faktorů v léčebných skupinách
- Prospektivní randomizační plán umožňuje odkrytí mechanismu zkoušejícími lékaři

Permutační bloková randomizace 2 (*Matts and Lachin 1988*)

Princip metody:

Př.: KH se dvěma rameny: A,B N = 80 SH

- 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

Permutační bloková randomizace 3 (*Matts and Lachin 1988*)

- **Velikost bloku:**

- Bloky o stejné velikosti (při malé velikosti bloku zvýšené riziko odhalení mechanismu randomizace zkoušejícími lékaři)
- Bloky různé velikosti ($B = 4$, $B = 6$, $B = 20$, ...)
- Minimální velikost bloku:

$$\sum_{i=1}^t r_i = B$$

t ... počet ramen KH

r_i ... Poměrový kód počtů SH v rameni i

B ... velikost bloku

S rostoucí velikostí bloku roste riziko nastání neekvivalentního počtu SH v ramenech klinického hodnocení

Permutační bloková randomizace 4 (*Matts and Lachin 1988*)

- **Příklad výpočtu minimální velikosti bloku:**

- Př.: KH se třemi rameny (A,B,C),
Požadovaný poměr počtu SH:

$$A : B : C \approx 2 : 2 : 1$$

Minimální velikost bloku:

$$\sum_{i=1}^t r_i = B$$



$$B = 2+2+1 = 5$$

Stratifikovaná permutační bloková randomizace 1

(Palta 1985)

- Výhody:

- Všechny výhody klasické blokové permutační randomizace
- Zajištění rovnoměrné distribuce vybraných prognostických faktorů v léčebných skupinách
- Pozitivní vliv na sílu statistických testů

- Nevýhody:

- Realizace podmíněna softwarovou podporou
- Prospektivní randomizační plán
- Limitovaný počet stratifikačních kritérií (prognostických faktorů)

Stratifikovaná permutační bloková randomizace 2 (Palta 1985)

• Princip:

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

Stratifikovaná permutační bloková randomizace 3

(Palta 1985)

• Volba stratifikačních parametrů:

- Stratifikační faktor musí být parametr zjistitelný před randomizací SH
- Maximální efektivity randomizace je dosaženo při volbě 2-3 stratifikačních parametrů (dle rozsahu studie), je možná definice prognostického indexu
- Stratifikační parametry musejí být nestochastické proměnné
- Stratifikací nelze kontrolovat všechny prognostické faktory, tento problém je předmětem post-randomizačních vícerozměrných statistických analýz
- Efektivita metody je snížena pokud neexistuje přímý vztah mezi hodnotou stratifikačního kriteriia a účinností nebo bezpečností léčby
- Při multicentrických studiích je “centrum” vhodným stratifikačním kriteriem

Adaptivní randomizační techniky

- **Výhody**

- Zajištění rovnoměrné distribuce vybraných prognostických faktorů v léčebných skupinách
- Zamezení odkrytí randomizačního schématu zkoušejícími lékaři
- Etické aspekty
- Možnost regulace počtu SH v léčebných skupinách v průběhu KH

- **Nevýhody**

- Průběžná účast randomizačního centra ve studii
- Realizace vyžaduje softwarovou podporu

- **Základní typy**

- Minimalizace
- Metoda “play the winner”
- Metoda “osudí”

Adaptivní randomizace: Minimalizace

(Pollock and Simon 1975; Begg and Iglewicz 1980)

- **Princip:** Každý SH je randomizován do léčebné skupiny na základě rozložení prognostických faktorů z dosavadního průběhu KH
- **Př.:** KH se sledovanými třemi prognostickými faktory. Dosavadní průběh KH:

		Terapie	
		Placebo	Lék
n		106	107
Věk	≤50	57	56
	>50	49	51
Klin. par. 1	≤10	45	44
	>10	61	63
Stadium	1	25	26
	2	52	51
	3	29	30

Další SH: Věk = 68 let; Klinický parametr 1 = 7,4; Stadium = 3

Počet SH se stejnou kombinací prognostických faktorů:

Placebo rameno: $49+45+29 = 123$

Lék: $51+44+30 = 125$

SH bude s pravděpodobností $P > 0,5$ (3/4 nebo 2/3) randomizován do ramene s placebem.

Adaptivní randomizace: Metoda “play the winner”

(Zelen 1969; Wei and Durbon 1978)

- **Princip:**

Každý další SH je randomizován s pravděpodobností

$P > 0,5$ do ramene se zaznamenanou příznivější léčebnou odpovědí podle dosavadního průběhu KH

- **Př.:** KH se dvěma rameny (A,B), SH jsou přiřazeny do skupin na základě losování balónků z osudí

- 1) Začátek studie: V osudí 2 balónky: A,B.

První SH randomizován do skupiny s $P = 0,5$

- 2) Zhodnocení léčebné odpovědi prvního SH

- 3) Při dosažení léčebné odpovědi přidán do osudí balónek s označením dané skupiny

- 4) Při nedosažení léčebné odpovědi přidán do osudí balónek druhé skupiny

- 5) Randomizace druhého SH: V osudí tři balónky: A,A,B.

Subjekt randomizován s $P = 2/3$ do skupiny A.

Adaptivní randomizace: Metoda “falešné mince” nebo “osudí”

(Wei and Lachin 1988)

• Princip:

Subjekty jsou randomizovány s $P > 0,5$ do skupiny, kde je jich po dosavadním průběhu KH méně

• Př: KH se 2 rameny: A,B, pacienti jsou randomizováni do skupin na základě losování balónků A a B z osudí

1) Začátek KH: Počet balónků v osudí: 2: 1xA + 1xB.

První subjekt je randomizován s $P = 0,5$

2) Průběh KH: Je-li SH randomizován do jedné skupiny, je do osudí vrácen losovaný balónek a přidán balónek skupiny druhé

V průběhu KH se mění pravděpodobnost

přiřazení pacienta do dané skupiny:

• n_Bpočet balónků B v osudí

• n_Apočet balónků A v osudí

• $P_{r(B)}$pravděpodobnost přiřazení pacienta do skupiny B

$$P_{r(B)} = \frac{n_B}{n_A + n_B}$$

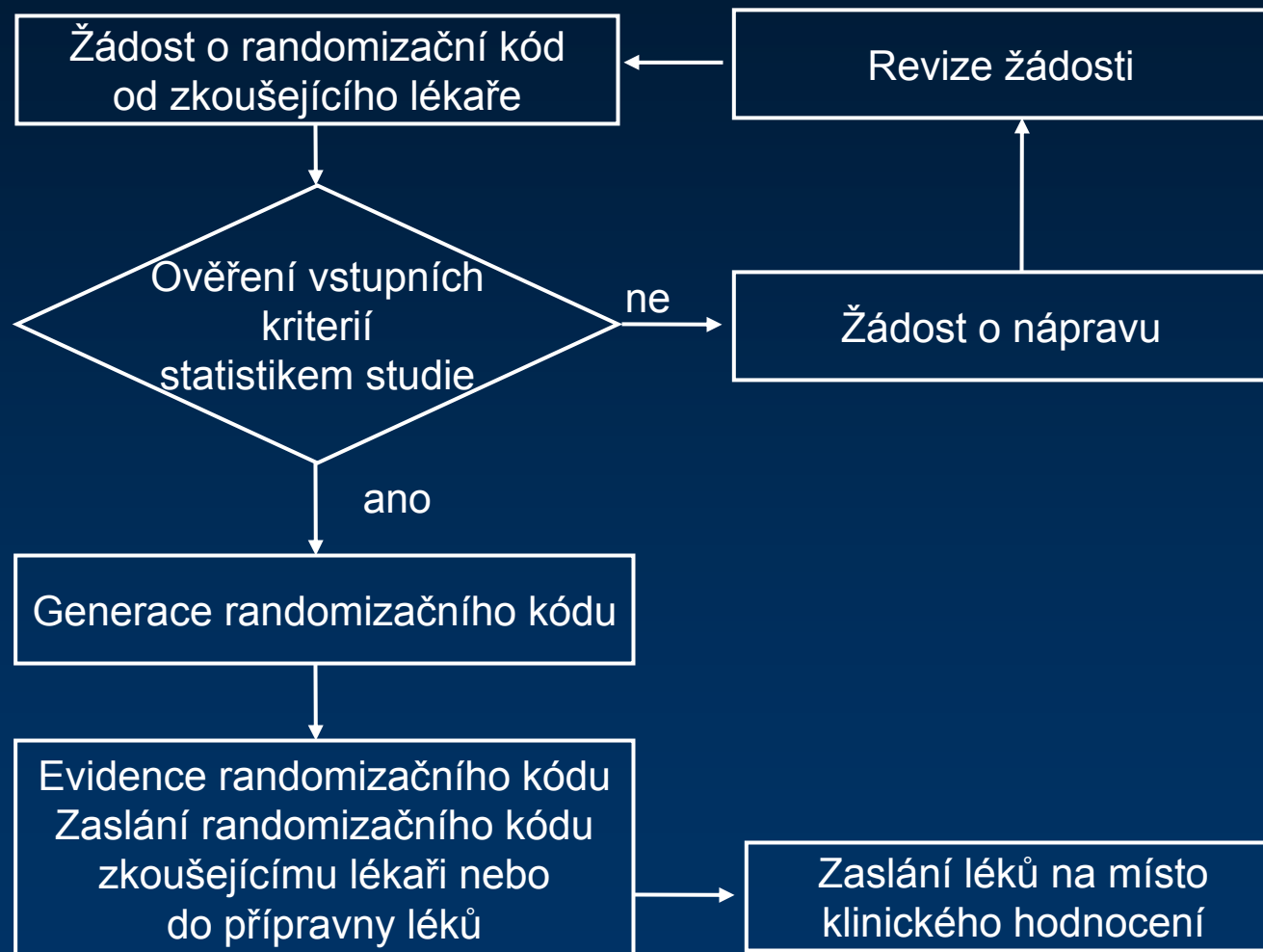
• Užití

KH s malým počtem SH s předpokladem možného nevyváženého počtu subjektů při užití kompletní randomizace.

Technická realizace randomizace

- Tabulky náhodných čísel (Pocock 1983)
- PC generátory pseudonáhodných čísel
 - Statistický software SAS[®] (SAS 1995) – funkce “ranbin”
 - Běžné SW produkty (MS Excell) – funkce “náhčíslo”
 - Speciální SW produkty – randomization plan
(<http://www.tufts.edu>)

Implementace randomizace v procesu klinického hodnocení



Úloha statistika(y) v KH

- Interpretace publikovaných výsledků KH
- Design a optimalizace KH
- Vymezení experimentální hypotézy, definování cílů KH
- Výpočet počtu SH
- Průběžný statistický monitoring, interim analýzy, kontrola kvality dat
- Nastavení a/nebo zajištění managementu dat
- Souhrnná zpráva o KH, interpretace závěrů
- Analýza možných vlivů zkreslení

Statistické aspekty protokolu KH

Obsah protokolu KH je dán Vyhláškou č. 472/2000 Sb.
a Pokynem SÚKL KLH-8

- **Základní informace**
- **Cíle a význam KH**
- **Design studie**
- **Výběr a vyřazování subjektů hodnocení**
- **Léčba subjektů hodnocení**
- **Hodnocení účinnosti**
- **Hodnocení bezpečnosti**
- **Statistika**
- **QC/QA**
- **Etické aspekty**
- **Data management**
- **Publikace výsledků**
- **Přílohy**

- **Metoda randomizace a stratifikace SH**
- **Optimalizace počtu SH**
- **Popis všech použitých statistických metod a jejich časový plán**
- **Hladina významnosti statistických testů**
- **Velikost klinicky signifikantního rozdílu**
- **Předpokládaná rychlost náběru SH**
- **Pravidla pro předčasné ukončení KH**
- **Primární endpoint KH**
- **Primární a sekundární hypotézy KH**
- **Plán statistických analýz**