

Plánování, organizace a hodnocení klinických studií – seminář

MZKPL0311s – týden 1

Tomáš Pavlík,
podzim 2024

Obsah přednášky

- Klinické studie
- Fáze klinického hodnocení léčiv
- Základní pojmy
- Úvod do analýzy dat v klinických studiích
- Cílové parametry hodnocení
- Hypotézy v klinických studiích
- Experimentální design klinických studií
- Randomizace, zaslepení a odhad velikosti vzorku
- Interim analýza, subgroup analýzy
- Legislativa



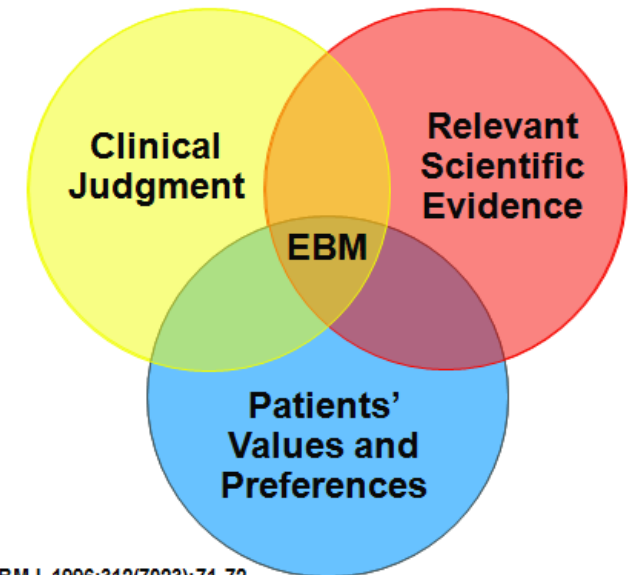
týden 1

týden 2

Klinické studie

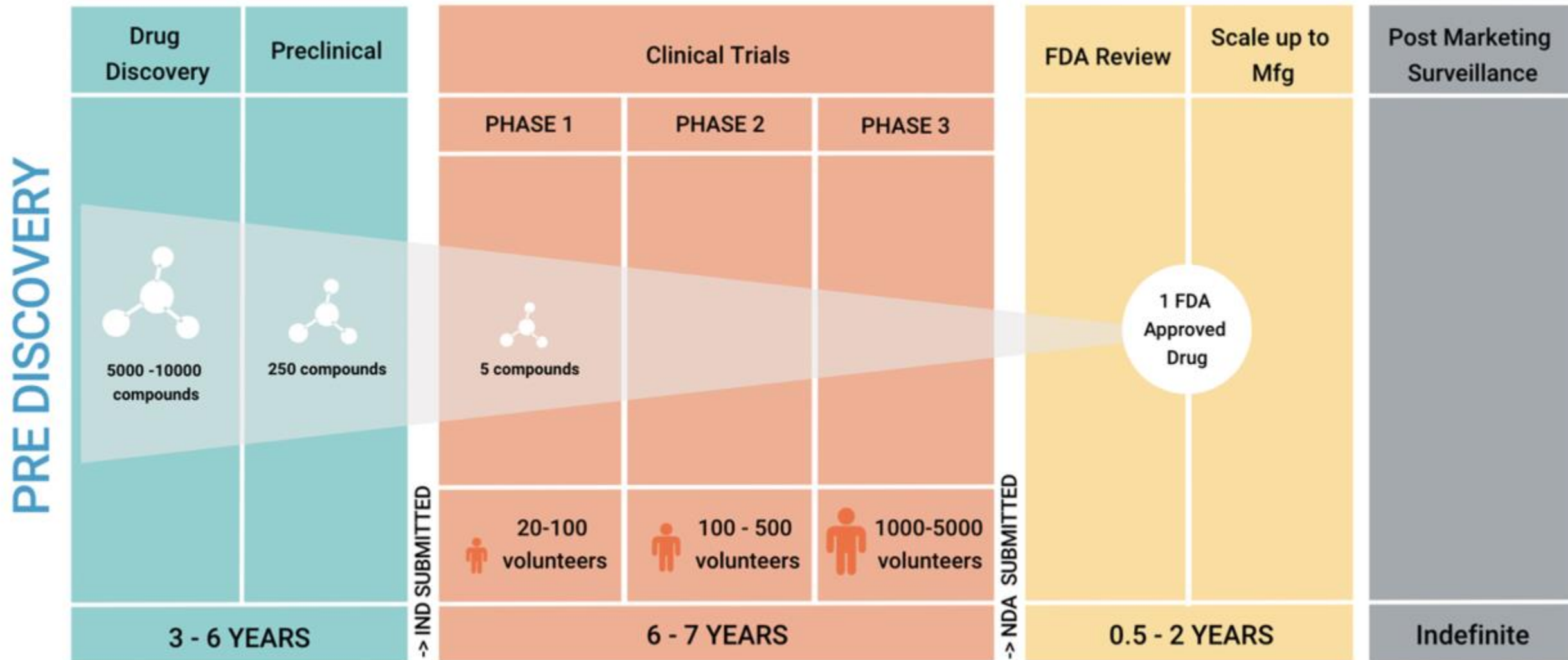
Medicína založená na důkazech

- Úkolem zdravotního systému je zajistit dostupnými prostředky nejlepší možný zdravotní a psychický stav populace.
- 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.



Sackett DL, et al. BMJ. 1996;312(7023):71-72.

Životní cyklus léčivého přípravku



Objev nového léčiva

- Většina látek s potenciálním terapeutickým účinkem byla nalezena jedním z následujících postupů:
 1. modifikací chemické struktury již známého léčiva
 - vývoj thiazidových diuretik, betablokátorů, statinů...
 2. vyhledáváním přírodních látek a jejich širokým farmakologickým testováním (screening)
 - streptomycin
 3. prověřováním již známých chemických sloučenin a jejich dalším testováním
 - sildenafil
 4. cílenou syntézou látek, jejichž struktura byla navržena na základě porozumění biologickým mechanismům účinku (lékový design)

Klinické studie

- Jedná se o **systematické testování prováděné na lidech** (pacientech nebo zdravých dobrovolnících) **pod vedením ošetřujících lékařů**.
- Zaměřeny na zkoumání
 1. léčiv,
 2. zdravotnických prostředků,
 3. preventivních, vyšetřovacích a léčebných metod,
- před jejich zavedením do praxe,

- Nejčastěji jsou klinické studie zaměřené na hodnocení nového léčivého přípravku a to z hlediska účinnosti, bezpečnosti a jakosti.



Proč se provádí klinické studie?

- Nástroj, který **slouží k co nejpřesnějšímu zhodnocení účinnosti a bezpečnosti** zkoumaného léčivého přípravku, zdravotnického prostředku nebo terapeutického postupu
- Nejdokonalejší způsob, jak získat data a důkazy o bezpečnosti a účinnosti léčivého přípravku, zdravotnického prostředku nebo terapeutického postupu u člověka
- Cílem je **předložení těchto dat regulačním autoritám**, aby je posoudili a LP/ZP registrovaly a schválily ke klinickému používání.

Klinické hodnocení léčivého přípravku

Přísně regulovaná oblast výzkumu

- Schválení/Povolení SÚKL
- Souhlasné stanovisko Etické komise
- Pojištění KH
- Smlouva mezi zadavatelem, zkoušejícím a poskytovatelem zdravotní péče

- Zařazení subjektu hodnocení po iniciaci centra a podpisu informovaného souhlasu

<http://www.sukl.cz/leciva/klh-20-verze-6-pokus>

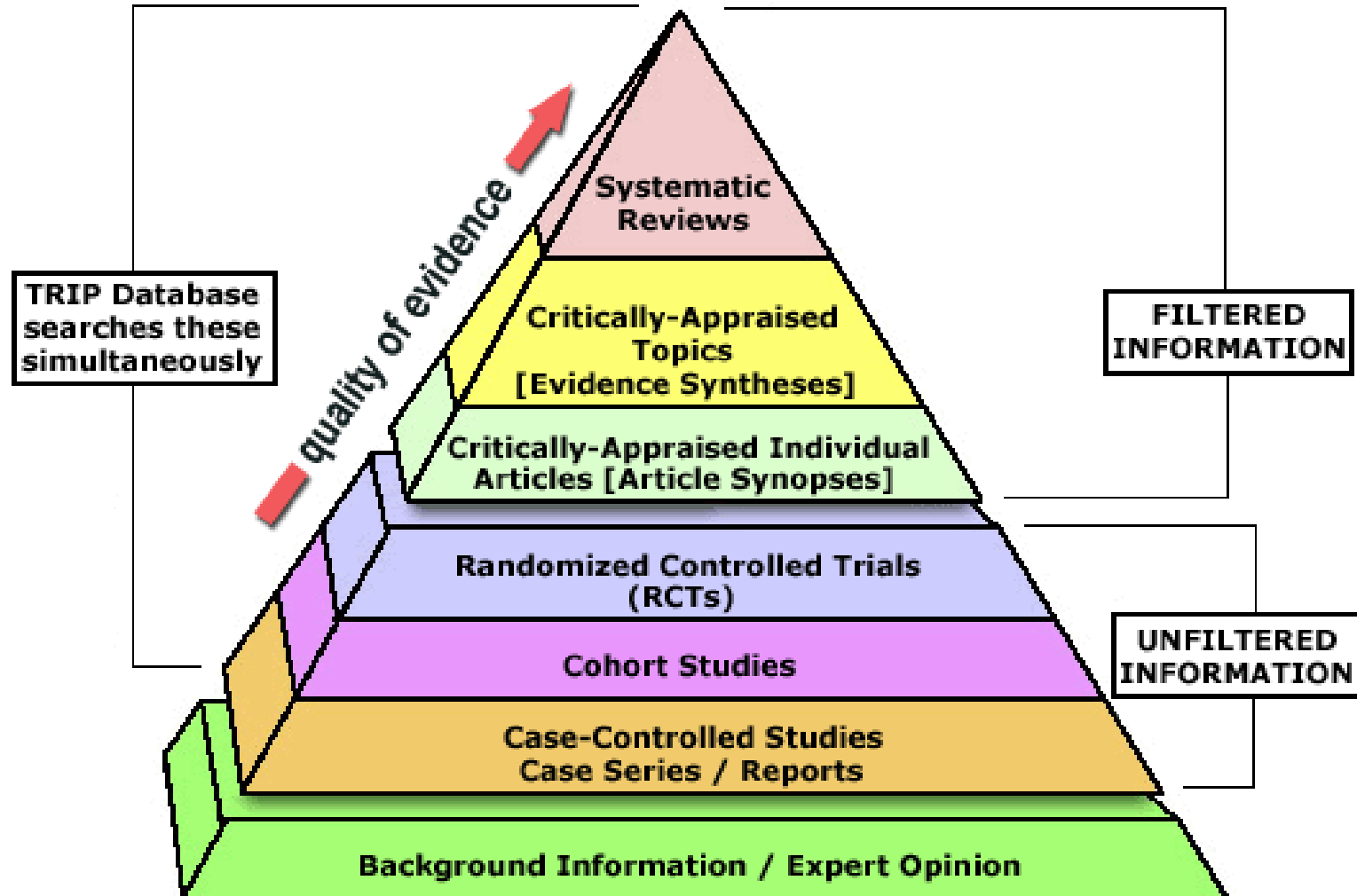
[378/2007 Sb. Zákon o léčivech \(zakonyprolidi.cz\)](http://zakonyprolidi.cz)

[226/2008 Sb. Vyhláška o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků \(zakonyprolidi.cz\)](http://zakonyprolidi.cz)

Kvalita odborných podkladů

- **Observační** (souvislost)
- **Intervenční** (příčina)

- Systematické přehledy
- Meta-analýzy



The Cochrane collaboration



– Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) obsahuje **systematické přehledy** (systematic reviews, Cochrane reviews) o účinnosti zdravotní péče.

– Jedná se o **metaanalýzy a systematická review**, 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.

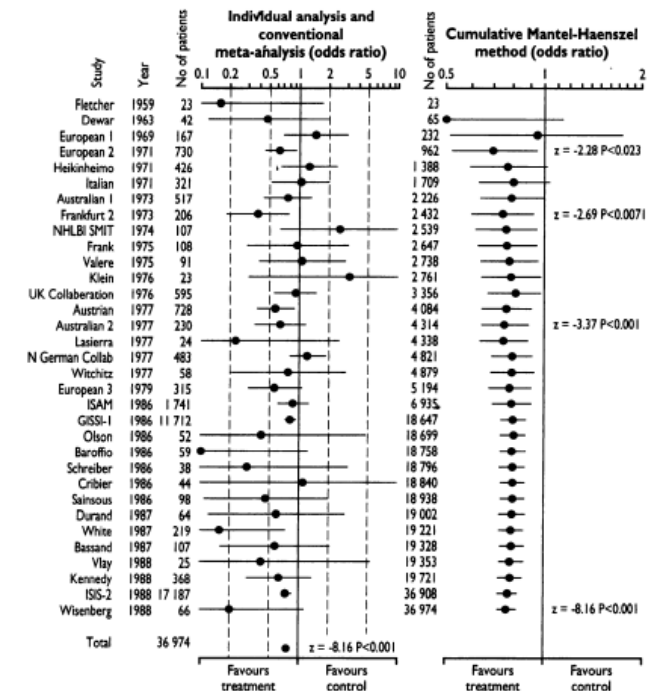


FIG 1—Conventional and cumulative meta-analysis of 33 trials of intravenous streptokinase for acute myocardial infarction. Odds ratios and 95% confidence intervals for effect of treatment on mortality are shown on a logarithmic scale

Fáze klinického hodnocení léčiv

Tradiční pojetí vývoje léčiv

Preklinické hodnocení

Fáze I pilotní

Bezpečnost
a snášenlivost, FK, FD

- zdraví dobrovolníci
- „jednotky“ až „desítky“ účastníků
- specializovaná centra
- otevřené

Fáze II explorační

Účinnost, optimální dávka,
bezpečnost

- vybraní pacienti
- „desítky“ až „stovky“ účastníků
- zaslepené
- randomizované
- více dávek

Fáze III konfirmační

Potvrzení účinnosti
a bezpečnosti

- pacienti
- „stovky“ až „tisíce“ účastníků
- zaslepené
- randomizované
- multicentrické

Fáze IV poregistrační

Dlouhodobé hodnocení
účinnosti a bezpečnosti

- pacienti
- „tisíce“ účastníků
- dlouhodobé hodnocení

Preklinické hodnocení

- Stadium vývoje nového léku během kterého jsou shromážděna základní data o bezpečnosti a farmakologii **před prvním podáním člověku**
- Animální / In vitro testy
- **Cílem je určit farmakokinetický a farmakologický profil:**
 - mechanismus účinku;
 - reakce na dávku a na koncentraci látky;
 - potenciální způsoby aplikace, lékové formy;
 - systémová farmakologie včetně účinku na klíčové orgány a fyziologickou odpověď;
 - farmakokinetiku – absorpci, distribuci, metabolismus, exkreci.

Preklinické hodnocení

- Důkaz o mechanismu účinku a účinnosti u zvířat
- Selektce optimálního zvířecího modelu
- Výběr počáteční dávky, stanovení vhodného dávkovacího režimu a eskalace dávky
- Stanovení farmakodynamiky a farmakokinetiky
- Detekce toxicity na úrovni organismu, orgánu či orgánových systémů, vliv na reprodukci, genotoxicita
- Upozornění na oblasti možných nežádoucích účinků

Přínos a limitace testů

- Testy poskytují informace potřebné
 1. k dalším fázím preklinického testování,
 2. ke klinickým fázím testování,
 3. pro registraci léčiva.

- Extrapolace toxicity ze zvířat na člověka není jednoduše aplikovatelná:
 1. Mezi druhové rozdíly v anatomii, fyziologii, genetice a metabolismu
 2. Vzácné vedlejší efekty jsou zřídka detekovány
 3. U biologických přípravků je možnost použití zvířecích modelů omezená

Klinické studie fáze I

- **První podání hodnoceného léčiva člověku** (dobrovolníci, případně pacienti – onkologie)
- Cílem je
 - hodnocení bezpečnost podávané látky = sledování potenciálních NÚ
 - definování maximální tolerované dávky (MTD)
 - definování frekvence dávek
 - určení dávky a dávkovacího schématu pro fázi II
 - farmakokinetika
- + předběžné hodnocení účinnosti
- Časté kontroly + monitorovaná lůžka

Klinické studie fáze II

- Stále malá skupina pacientů – desítky až stovky zařazených
- „Ideální pacienti“ – velmi přísná kritéria pro zařazení
- **Ověření účinnosti** hodnoceného přípravku u daného onemocnění
- Časté kontroly, mnoho vyšetření
- Farmakokinetika – ve smyslu ovlivnění chorobou
- Titrace dávek – **zjištění optimální dávky** léčiva
- Randomizace ojedinele, často jednoramenné
- Fáze IIa (pilot study – průzkumová studie) x Fáze IIb (pivotal study)

Klinické studie fáze III

- Velká skupina pacientů – stovky až tisíce zařazených
- **Srovnání účinnosti se standardní léčbou nebo placebem** = hodnocení účinnosti léčivého přípravku u dané diagnózy v reálné (cílové) populaci
- Většinou víceramenné, randomizované, dvojité slepé, kontrolované studie
- **Optimalizované** na definovanou statistickou hypotézu => podklady pro registraci látky

- Často multicentrické (většinou mezinárodní)
- Další ověření snášenlivosti látky

Klinické studie fáze IV

- Poregistrační ověření účinnosti a bezpečnosti LP v běžné klinické praxi (tzv. post-marketingové studie)
- **Dodatečné informace o účinnosti a bezpečnosti látky**
- Často otevřené a placebem či komparátorem nekontrolované
- Různé počty pacientů
- Může být požadavek regulační autority

Klinické studie fáze IV vs. neintervenční studie

- **Klinické studie fáze IV** – podle protokolu, selekce pacientů, přesná dg. kritéria, dávková omezení nebo doporučení atd., zařazena „intervence“ – nepodléhá schvalování SÚKL, pouze ohlášení.
- Intervence – jakýkoliv způsob zásahu do použití LP (předem striktně určený způsob podání, úprava dávky...), do vyšetřovacích postupů (nové metody mimo běžnou praxi, vyšetření provedeny pouze pro účely KH) či ošetrovacích postupů (i vizity nad rámec běžné praxe)
- Za intervenci se nepovažuje vyplnění dotazníku pacientem/zdravým dobrovolníkem
- **Observační neintervenční studie** – není žádným způsobem upravována ani omezována běžná klinická praxe.

Základní pojmy

Zkoušející = *investigator*

- ten, který je odpovědný za průběh studie na pracovišti
 - kvalifikovaný, zkušený lékař
 - svou kvalifikaci podloží životopisem a popřípadě dalšími dokumenty
 - znalost GCP
 - seznámení s klinickou studií (požadavky, dokumentace)

<http://www.sukl.cz/leciva/klh-17-verze-1>

Informovaný souhlas

- Proces/dokument, kdy **osoba dobrovolně potvrdí svou vůli účastnit se** určité studie poté, co byla informována o všech aspektech studie, které se vztahují k jejímu rozhodnutí se účastnit.
- **Informovaný souhlas je dokumentován písemnou formou** - podepsaným a datovaným formulářem souhlasu.
- Bez podepsání informovaného souhlasu nemůže být pacient zařazen do studie!

<http://www.sukl.cz/leciva/klh-22-verze-4>

Informovaný souhlas – obsah

- informace, že jde o výzkum, jeho důvod
- experimentální látka, pravděpodobnost jejího užívání
- plánovaná vyšetření
- rizika a výhody účasti, jiné možnosti léčby
- kompenzace v případě, že bude utrpěna ztráta
- pojištění a případně platby účastníkovi
- dobrovolnost účasti

Protokol

- Dokument, který popisuje plán, metody, statistické hodnocení a organizaci studie
- Obsah:
 - klinický problém, zdůvodnění provádění studie
 - cíle studie
 - popis studované populace
 - vstupní a vylučující kritéria pro pacienty
 - procedury - vyšetření, co a jak se bude měřit
 - medikace - popis, balení, distribuce, dávkování
 - opatření při nežádoucích příhodách
 - sběr a analýza dat

<http://www.sukl.cz/leciva/klh-8>

CRF

- Dnes obvykle elektronická databáze výsledků vyšetření ve studii a všech dat o pacientovi, které se týkají studie
- Zkoušející je zodpovědný za jejich přesnost, úplnost a dodržení požadavků na včasnost vyplnění
- Údaje v CRF musí odpovídat údajům v chorobopise
- Každá změna nebo oprava v CRF musí být datována, podepsána a případně vysvětlena

<http://www.sukl.cz/leciva/klh-10-verze-1>

Soubor informací pro zkoušející (*Investigator's Brochure*)

- předklinické farmakologické údaje
- studie na zvířatech, toxikologické údaje
- studie u lidí – farmakokinetika, metabolismus, bezpečnost
- údaje o registraci a marketingu látky v jiných zemích

Experimentální a kontrolní skupina

– Experimentální skupina

- musí být jasně vymezena v rámci cílové populace
- podléhá nové léčbě/intervenci (můžou být různé nebo více)

– Kontrolní skupina

- stejná populace jako hodnocená
 - stejná vstupní kritéria, stejné podmínky léčby
- přidělení do příslušné skupiny randomizací

Farmakovigilance – dohled nad bezpečností

- **Nežádoucí příhoda (AE)** = jakákoli nepříznivá událost u subjektu ve studii, která nemusí mít nutně kauzální souvislost s výzkumnou medikací.
- např. pacient ve studii, který si zlomí nohu v průběhu klinické studie
- **Nežádoucí účinek (NÚ)** léčivého přípravku = nepříznivá a nezamýšlená odezva na podání léku.

- Hodnotí se:
 - **závažnost**
 - **ne/očekávanost**
 - **kauzalita**

Farmakovigilance – hodnocení NP

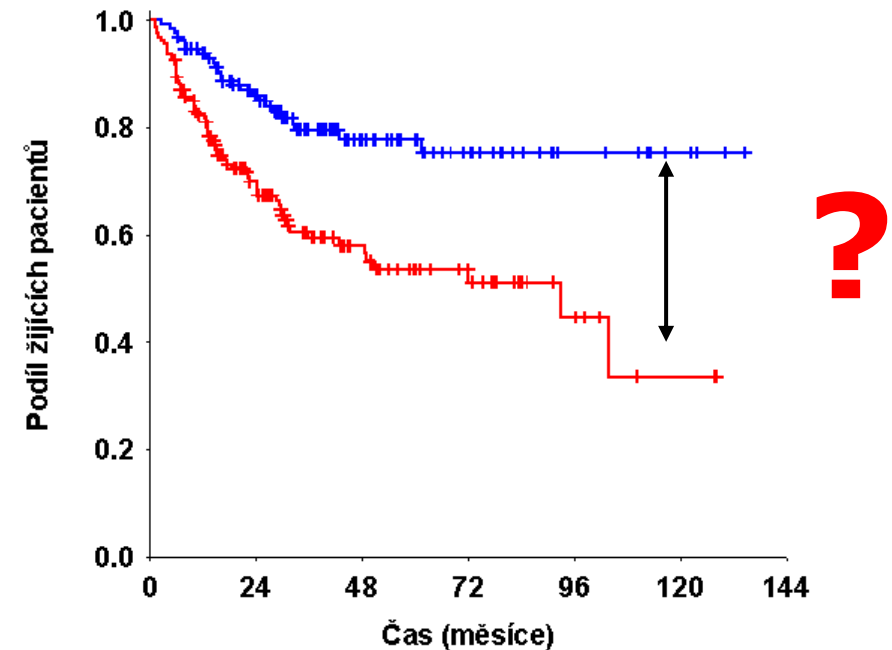
- ***Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC AE v 5.0)***
- 764 AE a 26 dalších příznaků => 5 bodová stupnice intenzity (severity)

- Závažnost NÚ – povinnost hlásit
 - a) závažné nežádoucí účinky**, které mají za následek smrt, ohrozí život, vyžadují hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků.
 - b) neočekávané nežádoucí účinky**, jejichž povaha, závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku u registrovaného léčivého přípravku nebo jsou v rozporu s dostupnými informacemi, například se souborem informací pro zkoušejícího u hodnoceného léčivého přípravku, který není registrován.

Úvod do analýzy dat v klinických studiích

Cíl klinických studií

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

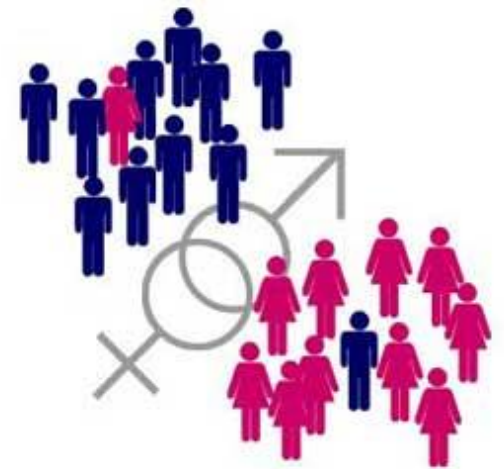


Klíčové principy statistických odhadů



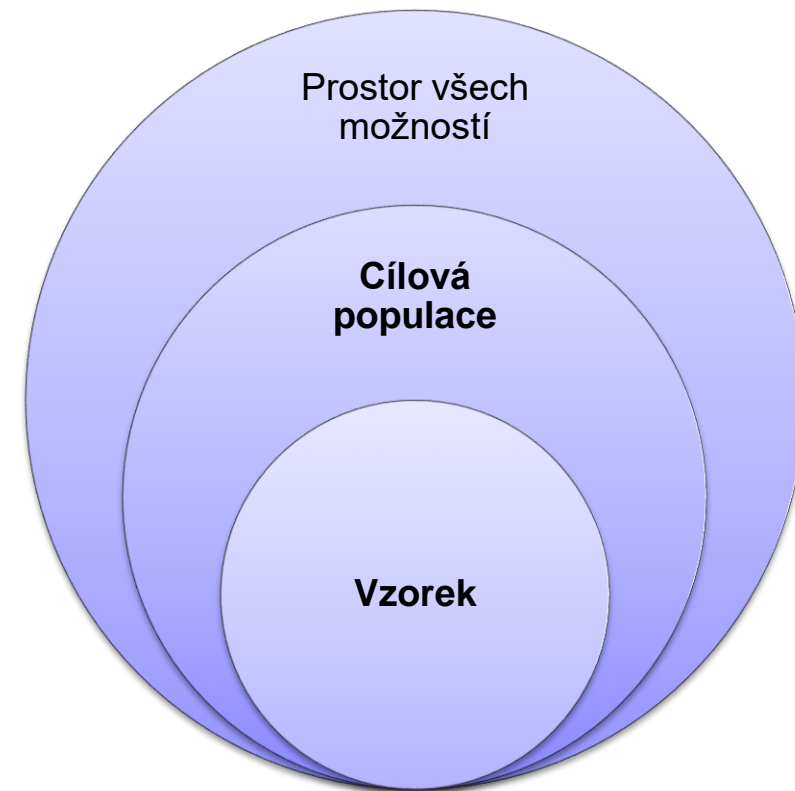
Zkreslení v klinických studiích

- 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).



Reprezentativnost

- **Cílová populace** – skupina subjektů, o které chceme zjistit nějakou informaci.
- **Experimentální vzorek** – podskupina cílové populace, kterou „máme k dispozici“.
- Vzorek musí odpovídat svými charakteristikami cílové populaci.
- Chceme totiž zobecnit výsledky na celou cílovou populaci.



Srovnatelnost

- Korektní výsledky při srovnávacích analýzách lze získat pouze při srovnávání srovnatelného.
- V kontrolovaných klinických studiích je srovnatelnost zajištěna randomizací (do určité míry).
- U studií bez randomizace je nutné se tématu srovnatelnosti skupin věnovat.



Spolehlivost

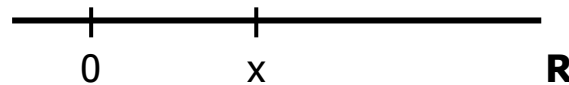
- Ve většině studií nás zajímá **kvantifikace sledovaného efektu nebo charakteristiky**, obecně náhodné veličiny, ve formě jednoho čísla, tzv. bodového odhadu.
- Bodový odhad je však sám o sobě nedostatečný.
- Je nutné ho doplnit **intervalovým odhadem**, který odpovídá pozorované variabilitě sledované veličiny a odráží spolehlivost výsledku.

Spolehlivost



Měříme sledovanou veličinu a následně spočítáme odhad.

Jak moc lze tento bodový odhad zobecnit na cílovou populaci?



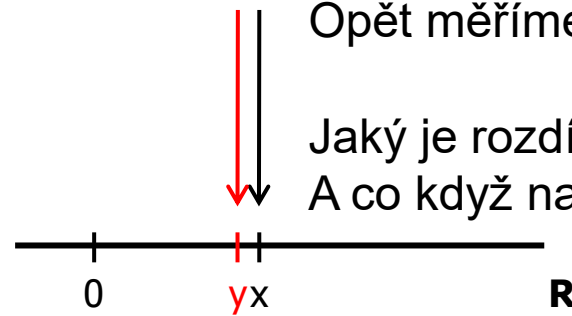
Spolehlivost



Opět měříme sledovanou veličinu.

Jaký je rozdíl?

A co když naopak přidáme někoho jiného?



Významnost

- Analytické výsledky studie nemusí odpovídat realitě a skutečnosti.
Statistická významnost jednoduše nemusí znamenat příčinný vztah!
- Statistická významnost pouze indikuje, že pozorovaný rozdíl není náhodný (ve smyslu stanovené hypotézy). Stejně důležitá je i **praktická významnost, tedy významnost z hlediska lékaře nebo biologa.**
- Statistickou významnost lze ovlivnit velikostí vzorku.

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 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

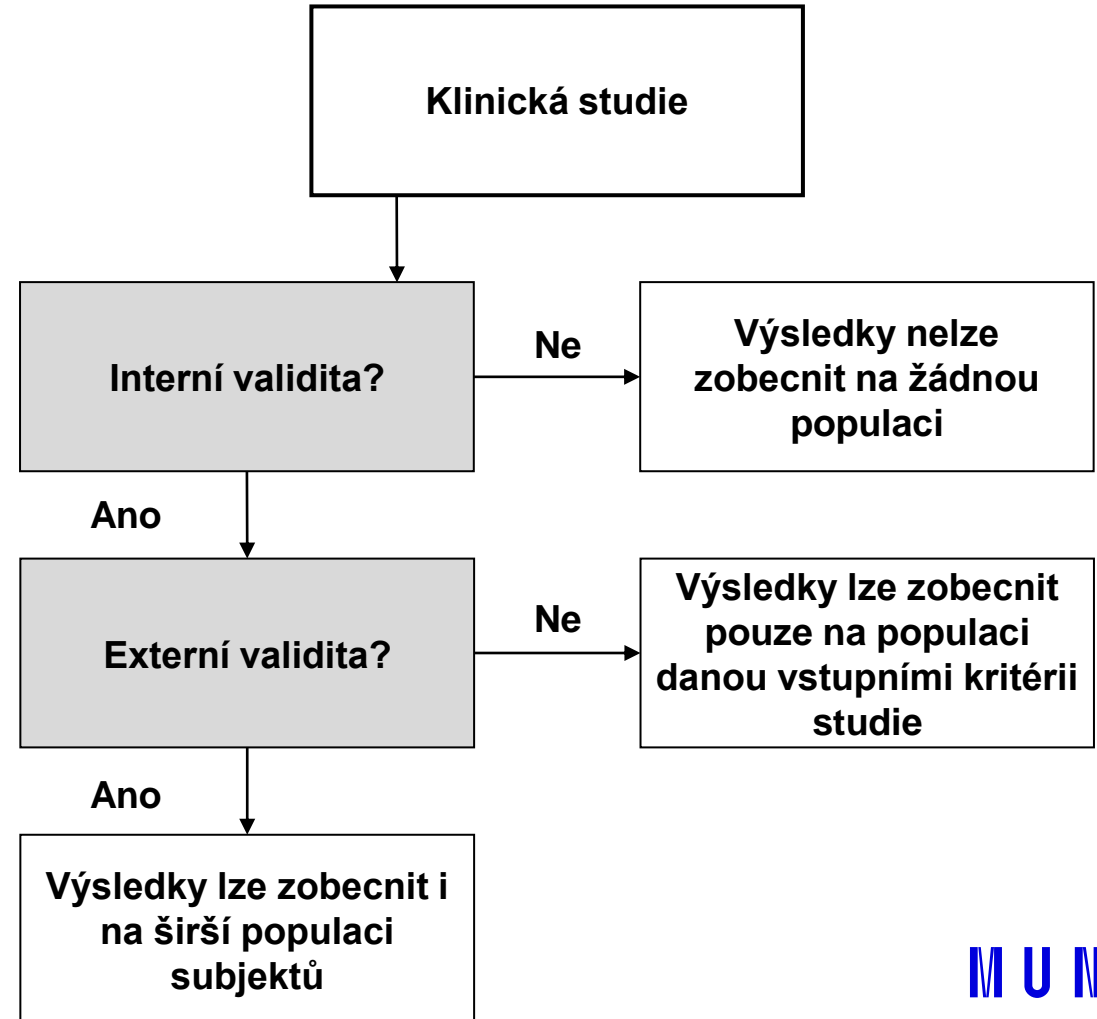
- **Výběrové zkreslení** (*selection bias*): vzniká ve chvíli, kdy srovnávané skupiny nejsou srovnatelné stran nějakého faktoru, který ovlivňuje výsledek. Vznik výběrového zkreslení se snažíme minimalizovat použitím randomizace.
- **Prováděcí zkreslení** (*performance bias*): vzniká ve chvíli, kdy srovnávané 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

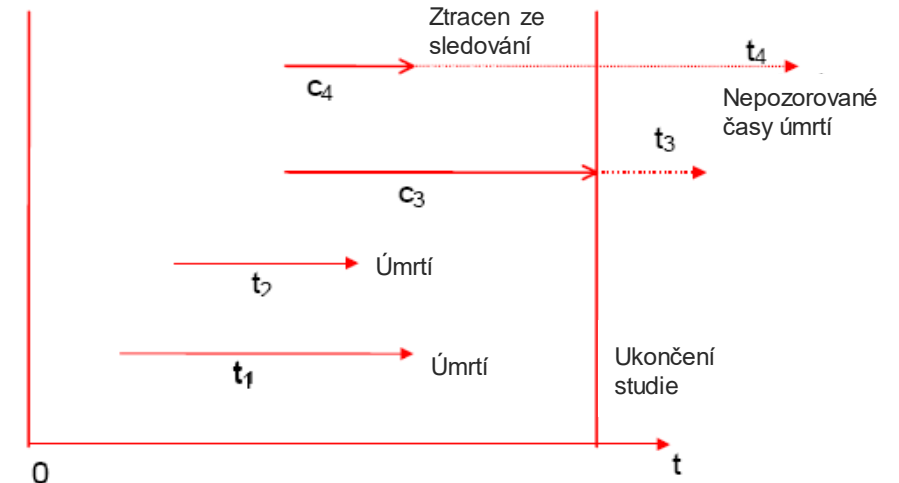
- **Primární cíl** – hlavní cíl studie, který ovlivňuje design, randomizaci, velikost vzorku i formu statistického hodnocení.
- **Sekundární cíl/cíle** – další cíl/cíle studie, které jsou vyhodnocovány současně s primárním cílem, ale neovlivňují statistické aspekty studie.

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 používaný 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).



Hypotézy v klinických studiích

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*)

Testování hypotéz – superiority

- 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 (superiorita)

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.

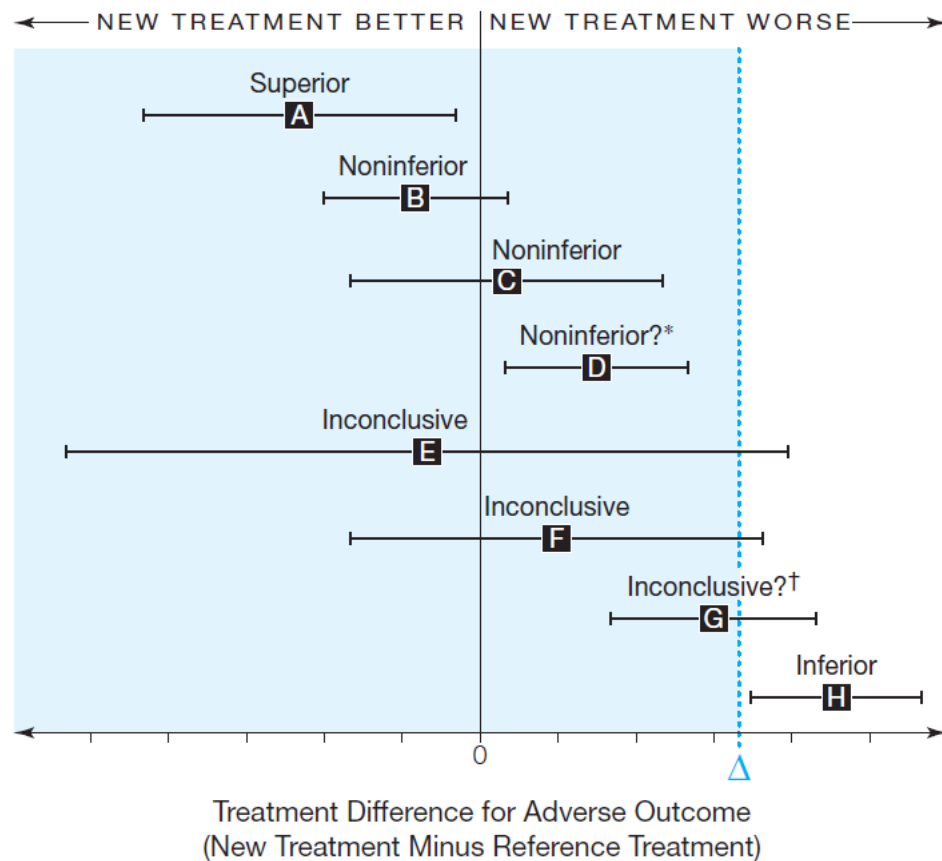


Nulová hypotéza je postavena tak, abychom ji mohli pomocí pozorovaných hodnot vyvrátit. Zamítnout nulovou hypotézu je jednodušší než nulovou hypotézu potvrdit.



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).

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.

Intervalový odhad

- Bodový odhad je prvním krokem ve statistickém popisu dat.
- Co nám říká jedno číslo? Studie 1 může publikovat číslo x_1 , studie 2 číslo x_2 .
Které je správnější, lepší, přesnější?
- Bodový odhad je sám o sobě nedostatečný pro popis parametru rozdělení pravděpodobnosti náhodné veličiny.
- **Zajímá nás přesnost (spolehlivost) bodového odhadu.**

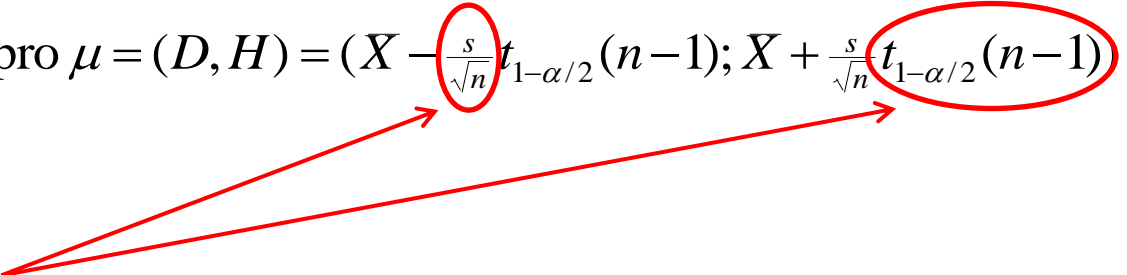
Interval spolehlivosti pro průměr jako odhad střední hodnoty

- Interval spolehlivosti = bodový odhad +/- nepřesnost bodového odhadu
- Vzorec pro výpočet 100(1 - α)% intervalu spolehlivosti:

$$100(1 - \alpha)\% \text{ IS pro } \mu = (D, H) = \left(\bar{X} - \frac{s}{\sqrt{n}} t_{1-\alpha/2}(n-1); \bar{X} + \frac{s}{\sqrt{n}} t_{1-\alpha/2}(n-1) \right)$$

Interval spolehlivosti pro průměr jako odhad střední hodnoty

- Vzorec pro výpočet $100(1 - \alpha)\%$ intervalu spolehlivosti:

$$100(1 - \alpha)\% \text{ IS pro } \mu = (D, H) = \left(X - \frac{s}{\sqrt{n}} t_{1-\alpha/2}(n-1); X + \frac{s}{\sqrt{n}} t_{1-\alpha/2}(n-1) \right)$$


1. **Velikost vzorku** – s rostoucí velikostí vzorku je IS užší (máme více informace a odhad je přesnější), zároveň se kvantily t rozdělení blíží kvantilům standardizovaného normálního rozdělení.
2. Variabilita náhodné veličiny
3. Spolehlivost, kterou požadujeme

Interval spolehlivosti pro průměr jako odhad střední hodnoty

- Vzorec pro výpočet 100(1 - α)% intervalu spolehlivosti:

$$100(1-\alpha)\% \text{ IS pro } \mu = (D, H) = \left(X - \frac{s}{\sqrt{n}} t_{1-\alpha/2}(n-1); X + \frac{s}{\sqrt{n}} t_{1-\alpha/2}(n-1) \right)$$

1. Velikost
2. **Variabilita náhodné veličiny** – čím náhodná veličina vykazuje větší variabilitu, tím je IS pro odhad střední hodnoty širší, tedy odhad je méně přesný.
3. Spolehlivost, kterou požadujeme

Interval spolehlivosti pro průměr jako odhad střední hodnoty

- Vzorec pro výpočet 100(1 - α)% intervalu spolehlivosti:

$$100(1-\alpha)\% \text{ IS pro } \mu = (D, H) = \left(X - \frac{s}{\sqrt{n}} t_{1-\alpha/2}(n-1); X + \frac{s}{\sqrt{n}} t_{1-\alpha/2}(n-1) \right)$$

1. Velikost
2. Variabilita náhodné veličiny
3. **Spolehlivost, kterou požadujeme** – chceme-li mít větší jistotu, že náš IS pokrývá neznámou střední hodnotu, IS musí být samozřejmě širší, stačí-li nám menší spolehlivost, bude užší. Standardně se používá 95% IS (ale také 90% anebo 99%)

Příklad – konstrukce intervalu spolehlivosti

- Chceme sestavit 95% IS pro odhad střední hodnoty systolického tlaku studentů VŠ:

$$\begin{array}{l} n = 100 \\ X_n = 123,4 \text{ mm Hg} \\ s = SD = 14,0 \text{ mm Hg} \\ SE = 14 / \sqrt{100} = 1,4 \text{ mm Hg} \\ t_{1-\alpha/2}(n-1) = 1,98 \end{array} \left. \begin{array}{l} \\ \\ \\ \\ \longrightarrow \end{array} \right\} \begin{array}{l} \\ \\ \\ \\ \text{z tabulek} \end{array}$$

naměřené hodnoty

$$95\% \text{ IS} = (D, H) = \left(X - \frac{s}{\sqrt{n}} t_{1-\alpha/2}(n-1); X + \frac{s}{\sqrt{n}} t_{1-\alpha/2}(n-1) \right)$$

$$95\% \text{ IS} = (D, H) = \left(123,4 - \frac{14,0}{\sqrt{100}} t_{1-0,05/2}(99); 123,4 + \frac{14,0}{\sqrt{100}} t_{1-0,05/2}(99) \right)$$

$$95\% \text{ IS} = (D, H) = (120,6; 126,2) \longrightarrow \text{Jak lze interpretovat výsledek?}$$

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