

Metody hodnocení a formulační dokumentace léčivých přípravků

Statistické vyhodnocování farmaceutických studií III



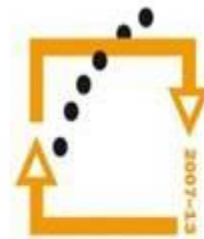
evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Postup při statistickém hodnocení farmaceutických studií

1. Stanoví se **testovaná hypotéza H_0** a **alternativní hypotéza H_A**
2. Určí se **hladina významnosti α** a rozsah výběru **N**
3. Vybere se **vhodný statistický test (testovací kritérium)** s ohledem na H_A , rozsah výběru, informace o základním souboru atd.
4. Na základě údajů zjištěných z výběru se vypočte hodnota **k** testovacího kritéria.

Postup při statistickém hodnocení farmaceutických studií

5. Určí se pro zvolenou hladinu významnosti **kritická hodnota testovacího kritéria**, a to $k_{1-\alpha}$ u jednostranného, respektive $k_{1-\alpha/2}$ u oboustranného testu; tím se vymezí obor přijetí a kritický obor.
6. **Vyhodnocení:** Porovná se vypočtená hodnota k s kritickou hodnotou:
 - $k \geq k_{1-\alpha}$ ($k_{1-\alpha/2}$) - vypočtená hodnota spadá do kritického oboru – na hladině významnosti α se **zamítá H_0** a **přijímá se H_A** .
 - $k < k_{1-\alpha}$ ($k_{1-\alpha/2}$) - vypočtená hodnota spadá do oboru přijetí – **neprokáže se H_A** .

Postup při statistickém hodnocení farmaceutických studií

- Platí, že u symetrického normovaného normálního a studentova rozdělení platí:

$$U_{\alpha} = - U_{1-\alpha}; U_{\alpha/2} = - U_{1-\alpha/2} \text{ a}$$
$$t_{\alpha} = - t_{1-\alpha}; t_{\alpha/2} = - t_{1-\alpha/2}$$

- $\rightarrow k_{\alpha/2} = -k_{1-\alpha/2} \rightarrow$ nulová hypotéza je zamítnuta, jestliže:

$$|k| \geq k_{1-\alpha/2}$$

- Má-li nulová hypotéza tvar, že se dva parametry rovnají, pak se po jejím zamítnutí na hladině 5% mluví konvenčně o **statisticky významném rozdílu**, po zamítnutí na hladině 1% o **rozdílu vysoce statisticky významném**.

ad 1) Stanoví se testovaná hypotéza H_0 a alternativní hypotéza H_A

- K testování nulové hypotézy proti alternativní hypotéze se využívá **testovací kritérium** (náhodná veličina se známým rozdělením - využívá se zejména F, t, chí-kvadrát veličina)
- Obor možných hodnot testovacího kritéria se rozlišuje na **obor přijetí** nulové hypotézy (obor přípustných hodnot) a **kritický obor** (obor hodnot, které svědčí ve prospěch alternativní hypotézy)
- Kritický obor odděluje od oboru přijetí **kritická hodnota**
 - hodnota testovacího kritéria náleží do kritického oboru → zamítne se H_0 a potvrdí se alternativní hypotéza H_A
 - hodnota testovacího kritéria náleží do oboru přijetí → neprokáže se alternativní hypotéza, ale ani se nezamítne (nedokázání platnosti hypotézy není důkazem jejího opaku)

ad 2) Určí se hladina významnosti α a rozsah výběru N

- Při testování hypotéz mohou nastat **čtyři situace**:
 1. Nulová hypotéza odpovídá skutečnosti a testem byla potvrzena
 2. Nulová hypotéza neodpovídá skutečnosti a testem nebyla potvrzena
 3. Nulová hypotéza odpovídá skutečnosti, ale testem nebyla potvrzena - dochází k **chybě 1.druhu**
 4. Nulová hypotéza neodpovídá skutečnosti, ale testem byla potvrzena - dochází k **chybě 2. druhu**
- pravděpodobnost vzniku chyby 1. druhu = α
- pravděpodobnost vzniku chyby 2. druhu = β
- čím menší je riziko vzniku chyby 1. druhu, tím je větší riziko vzniku chyby 2. druhu a naopak

ad 2) Určí se hladina významnosti α a rozsah výběru N

- **chyba 2. druhu:** přijme se nulová hypotéza a tím se neprokáže platnost alternativní hypotézy, což však neopравňuje k tomu, aby se alternativní hypotéza zamítla
- **chyba 1. druhu:** potvrdí se platnost alternativní hypotézy, která je nesprávná
 - → závažnější → volí se hodnota rizika jejího vzniku → **hladina významnosti** α (0,05 nebo 0,01 (5% nebo 1% pravděpodobnost, že nastane chyba 1. druhu)
 - čím vyšší se zvolí spolehlivost (tzn. čím menší bude α), tím větší bude riziko chyby 2. druhu a bude těžší zamítnout nulovou hypotézu
 - **Síla testu** = $1-\beta$ = pravděpodobnost, že nulová hypotéza bude zamítnuta, když opravdu neplatí, tedy, že nenastane chyba 2. druhu

ad 2) III – VI. Vybere se vhodný statistický test (vhodné testovací kritérium) s ohledem na H_A , rozsah výběru, informace o základním souboru atd. a studie se vyhodnotí

- **Parametrické metody** - předpoklad znalosti rozdělení základního souboru
- **Neparametrické metody** - použitelné bez specifikace rozdělení veličiny (metody nezávislé na tvaru rozdělení), i pro data, jež nemají přesný číselný význam (nominální, ordinální data)
 - výpočty jednodušší, ale **menší síla** ve srovnání s metodami parametrickými - při stejném rozsahu výběru a stejné hladině významnosti je u neparametrických testů vyšší pravděpodobnost vzniku chyby 2. druhu než u odpovídajících parametrických testů
 - v případě velmi malých výběrů (**$N < 6$**) se použije neparametrické metody vždy

Parametrické testy – jednovýběrový U-test střední hodnoty

- porovnává se hodnota průměru vzorku se **známou** střední hodnotou populace μ_0 (např. fyzikální či fyziologickou konstanta nebo standardizovanou hodnota) a je **známá** i směrodatná odchylka populace σ
- Pro určení kritické hodnoty testovacího kritéria platí statistika:

$$U = \frac{|\bar{x} - \mu_0|}{\frac{\sigma}{\sqrt{N}}}$$

Parametrické testy – jednovýběrový U-test střední hodnoty

- **Př.** Během několika let formulace léčiva do tablet se prokázalo, že průměrná pevnost vyrobených tablet je 65,05 N a směrodatná odchylka 2,25 N. Obě hodnoty se považují rovny skutečným parametrům výrobního procesu (tedy za parametry populace). Nová šarže tablet se vyrobila po modifikaci způsobu výroby. K testu se vybralo 30 tablet. Jejich průměrná pevnost je 67,85 N a vypočtená směrodatná odchylka 3,42. Otázka zní, zda se novým způsobem získají tablety o stejné pevnosti jako běžným postupem.
- nulová a alternativní hypotéza formuluje následovně:
 - **nulová hypotéza** $H_0: \mu = \mu_0$
 - **alternativní hypotéza** $H_A: \mu \neq \mu_0$
- obě hypotézy se vzájemně vylučují a spolu pokrývají všechny možnosti, které mohou nastat

Parametrické testy – jednovýběrový U-test střední hodnoty

- **hladina významnosti** $\alpha = 0,05$
- **testovací kritérium** – viz předchozí slide
- **vypočte se hodnota testovacího kritéria:**

$$U = \frac{|67,85 - 65,05|}{\frac{2,25}{\sqrt{30}}} = 6,82$$

- **určí se kritická hodnota testovacího kritéria** - $\alpha = 0,05$,
oboustranný test: $U_{1-\alpha/2} = U_{1-0,05/2} = U_{0,975} = 1,96$
- **vymezí se obor přijetí a kritický obor**
- **Vyhodnocení: porovná se vypočtená hodnota s kritickou hodnotou** – vypočtená hodnota patří do kritického oboru - zamítá se nulová hypotéza a přijímá alternativní
- **JEDNOSTRANNÝ TEST - ?**

Parametrické testy – jednovýběrový U-test relativní četnosti

- když $n > 30$ a $n \cdot p \cdot q > 9 \rightarrow$ aproximace **Normálním rozdělením**
- statistika:
$$U = \frac{(p - p_0) - 1/(2N)}{\sqrt{p_0 q_0 / N}}$$
- Příklad: 500 dobrovolníků se požádalo, aby okomentovali vzhledovou přijatelnost dvou barev náplní tobolek: modrou a bezbarvou. Před uvedením nového vzhledu tobolek (modrých) si výrobce přál zjistit, zda to bude výhodné. Zjistilo se, že 63% dotázaných preferuje modrou barvu. Je tato preference statisticky významná?
- $$U = \frac{(0,63 - 0,5) - 1/(1000)}{\sqrt{0,5 \cdot 0,5 / 500}} = 5,86$$

Parametrické testy – jednovýběrový t-test střední hodnoty

- hodnota průměru vzorku se porovnává se známou hodnotou populace a není znám rozptyl populace (směrodatná odchylka populace je odhadovaná z výběrové směrodatné odchylky vzorku)

- statistika:
$$t = \frac{|\bar{x} - \mu|}{\frac{s}{\sqrt{N}}}$$

- **Př.** Viz jednovýběrový U-test střední hodnoty – ale porovnávání z jiné tabulky!