# Metody hodnocení a formulační dokumentace léčivých přípravků

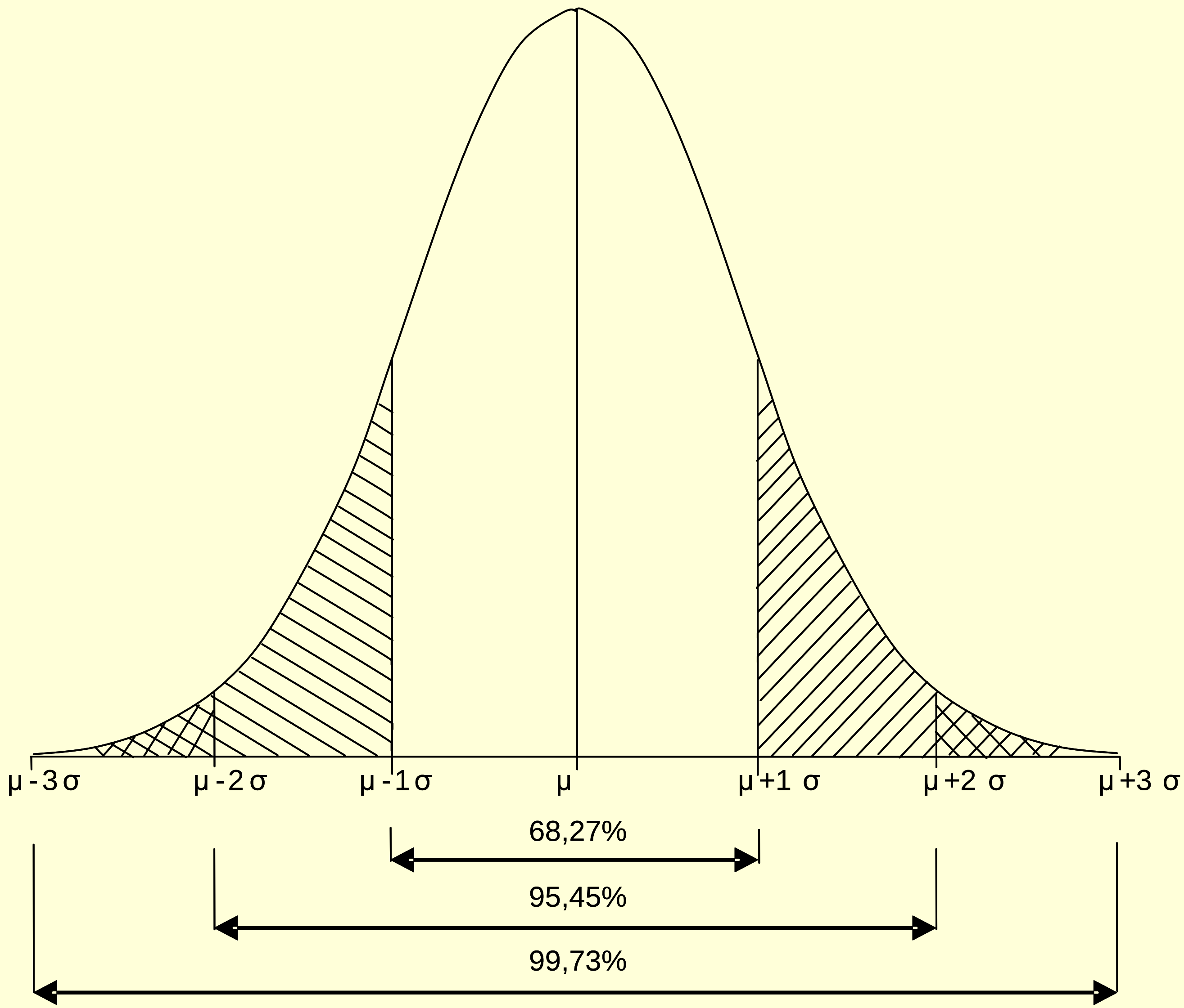
## Statistické vyhodnocování farmaceutických studií II

# Spojitá rozdělení – Normální rozdělení

- určeno dvěma parametry: **střední hodnotou a směrodatnou odchylkou**

- Obecně se dá říci, že výskyt proměnné s přibližně normálním rozdělení se dá očekávat tam, kde se na vytváření její hodnoty podílí velký počet nepatrných, vzájemně nezávislých nebo slabě závislých náhodných vlivů (mnoho jevů v medicíně a farmacii)

- Grafickým vyjádřením hustoty pravděpodobnosti normálního rozdělení $N(\mu,\sigma^2)$ je Gaussova křivka


μ - 3 σ
μ - 2 σ
μ - 1 σ
μ
μ +1 σ
μ +2 σ
μ +3 σ
68,27%
95,45%
99,73%

# Spojitá rozdělení – Normální rozdělení

- Pro snadnější tabelizaci a následné určení hodnoty distribuční funkce náhodné veličiny X s normálním rozdělením $N(\mu,\sigma^2)$ se provádí transformace veličiny X na tzv. **normovaný tvar.** Zavádí se nová náhodná veličina:

$$U = \frac{X - \mu}{\sigma}$$

- **Př.** Šarže tablet má průměrný obsah léčiva v tabletě 100 mg, výběrová směrodatná odchylka obsahu léčiva v tabletě je 7,5 mg. Máme odhadnout, jaká část tablet obsahuje více než 115 mg účinné látky.

- $P(115 < X) = P(115 < X < \infty) = \Phi(\infty) - \Phi(115\text{-}100/7{,}5) =$
- $= 1 - \Phi(2) = 1 - 0{,}97725 = 0{,}02275 \rightarrow$ asi 2,3%

# Spojitá rozdělení – Studentovo rozdělení

- **Studentovo rozdělení** (t-rozdělení) se objevuje ve statistických úlohách, kdy je rozsah souborů vybraných z populace malý (N<30), a proto se rozdělení jejich průměrů se nedá aproximovat normálním rozdělením

- koriguje tedy chybu průměru výběrových souborů vůči střední hodnotě populace

- Dá se ukázat, že náhodná veličina: $$t = \frac{\bar{x} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{n}}}$$ má Studentovo rozdělení

- Jde o celý soubor kvalitativně podobných rozdělení, lišících se podle velikosti souboru, přesněji řečeno podle počtu stupňů volnosti v

# Spojitá rozdělení – Studentovo rozdělení

- Pojmem **počet stupňů volnosti** se rozumí počet nezávisle volitelných výsledků. Je-li rozsah souboru 20 a průměrná hodnota např. 40, může se libovolně zvolit prvních 19 hodnot, ale poslední hodnota je vázána podmínkou, aby =40. Počet stupňů volnosti je 19. Platí tedy: v= N-1. Pro v větší než 30 splývá prakticky t-rozdělení s normovaným normálním rozdělením.

- tabelované hodnoty kvantilů t-rozdělení pro daný počet stupňů volnosti jsou kritickými hodnotami při výpočtu intervalu spolehlivosti střední hodnoty

# Spojitá rozdělení – Pearsonovo rozdělení $\chi^2$ a Fischer-Snedecorovo rozdělení

- kvantily **$\chi^2$-rozdělení** se používají při výpočtu intervalu spolehlivosti směrodatné odchylky a pro Pearsonnův test dobré shody

- **Fischer-Snedecorovo rozdělení** (F-rozdělení) se odvozuje z poměru odhadnutých rozptylů získaných z téhož normálního rozdělení:

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2}\text{, } (s_1 < s_2)$$

- F-rozdělení je charakterizováno dvěma stupni volnosti

- Kvantily F-rozdělení jsou kritickými hodnotami pro testování rozdílu variability souborů.

# Bodové odhady základních parametrů

- **Bodovým odhadem** parametru $\mu$ normálního rozdělení $N(\mu,\sigma^2)$ je statistika, kterou nazýváme **výběrový průměr**

- **Bodovým odhadem** parametru $\sigma$ normálního rozdělení $N(\mu,\sigma^2)$ je statistika, kterou nazýváme **výběrová směrodatná odchylka**

# Intervalové odhady základních parametrů

- při bodovém odhadu se získá jedno číslo, o kterém se tvrdí, že jeho hodnota odpovídá určitému parametru populace

- protože je tento odhad spojený s určitou nepřesností (je založen na statistice, která je náhodnou proměnnou), je třeba tuto nepřesnost „měřit“ určujeme tzv. **100*(1-$\alpha$)%-ní interval spolehlivosti** (ČL 2005 používá výraz meze spolehlivosti, Evropský lékopis výraz confidence limits – konfidenční meze)

- interval spolehlivosti je interval, o němž se tvrdí, že se v něm s určitou pravděpodobností nachází skutečný parametr populace

- interval spolehlivosti nelze zaměňovat s tolerančními mezemi, které udávají povolené kolísání hodnot (např. obsahu léčiva)

# Intervalové odhady základních parametrů

- volíme **hladinu významnosti** $\alpha$ a požadujeme, aby existovala 100*(1-$\alpha$)%-ní jistota, že interval spolehlivosti hodnotu parametru populace skutečně obsahuje

- zůstává 100*$\alpha$%-ní riziko, že hodnota parametru populace leží mimo interval spolehlivosti

- Podle povahy intervalu, v němž se hodnota X nachází, se rozlišuje:

  oboustranný odhad, $P(a < X < b) = 1 - \alpha$

  jednostranný odhad zdola, $P(a < X) = 1 - \alpha$

  jednostranný odhad shora, $P(X < b) = 1 - \alpha$

# Intervaly spolehlivosti pro střední hodnotu (parametr $\mu$) normálního rozdělení $N(\mu,\sigma^2)$

- **Př.:** Provedla se klinická studie na 30 pacientech (N = 30). Zkoumal se biologický poločas nového léčiva. Zjištěný průměrný biologický poločas byl 30,3 ± 5,8 min (i v dalších příkladech bude za průměrnou hodnotou uvedena směrodatná odchylka). Úkolem je vypočítat 95% a 99% interval spolehlivosti střední hodnoty.

- 95% interval spolehlivosti:

$$P_{95\%} = \bar{x} \pm \frac{U_{0,975} \cdot s}{\sqrt{N}} = 30,30 \pm \frac{1,96 \cdot 5,80}{\sqrt{30}} = 30,30 \pm 2,08 = 28,22 - 32,38\,\mathrm{min}\,.$$

- 99%interval spolehlivosti:

$$P_{99\%} = \bar{x} \pm \frac{U_{0,995}.s}{\sqrt{N}} = 30,30 \pm \frac{2,58 \cdot 5,80}{\sqrt{30}} = 30,30 \pm 2,73 = 27,57 - 33,03\,\mathrm{min}\,.$$

# Intervaly spolehlivosti pro relativní četnost

- **Př.:** Společnost specializující se na výrobu sterilních rukavic na jedno použití zkontrolovala sterilitu u 100 balení vybraných z jedné šarže. 16 balení bylo nevyhovujících. Úkolem je vypočítat 95% interval spolehlivosti četnosti výskytu defektních rukavic v jedné šarži.

- $P_{95\%} = p \pm U_{0,975} \cdot \sqrt{\frac{p \cdot (1-p)}{n}} = \frac{16}{100} \pm 1{,}96 \cdot \sqrt{\frac{0{,}16 \cdot 0{,}84}{100}}$ = 0,160 (16%) ± 0,072

# Intervaly spolehlivosti pro rozdíl mezi středními hodnotami

- **Př.:** Srovnával se účinek nově vyvinutého antihypertenzního přípravku s účinkem standardního přípravku. Průměrné snížení systolického krevního tlaku u 1. vybrané skupiny pacientů ($n_1$=156), léčených novým přípravkem, bylo 43,2 ± 12,3 mm Hg. U skupiny léčené běžným přípravkem ($n_2$ =119) bylo snížení o 32,6 ± 8,9 mm Hg. 95% interval spolehlivosti pro rozdíl mezi středními hodnotami se vypočte následovně:

$$P_{95\%} = (\bar{x}_1 - \bar{x}_2) \pm U_{0,975} \cdot \sqrt{\frac{s^2{}_1}{n_1} + \frac{s^2{}_2}{n_2}} = (43,2 - 32,6) \pm 1,96 \cdot \sqrt{\frac{12,3^2}{156} + \frac{8,9^2}{119}} = 10,6 \pm 2,5 =$$

= 8,1 - 13,1 mm Hg

# Intervaly spolehlivosti pro rozptyl a směrodatnou odchylku

- **Př.:** Zjištěné průměrné množství vyloučené moče u 30 pacientů je 1,20 ± 0,30 L. 95% interval spolehlivosti směrodatné odchylky se vypočítá:

- $$\frac{s \cdot \sqrt{N-1}}{\sqrt{\chi^2{}_{0,975}}} < \sigma < \frac{s \cdot \sqrt{N-1}}{\sqrt{\chi^2{}_{0,025}}} \quad , \quad \frac{0,3 \cdot \sqrt{29}}{6,76} < \sigma < \frac{0,3 \cdot \sqrt{29}}{4,01}$$

- $0,24 < \sigma < 0,40$ L

# Intervaly spolehlivosti a t-rozdělení

- **Př.:** Průměrný obsah azithromycinu v 10 vzorcích je roven 201,49 ± 1,85 mg/5ml suspenze. Protože rozsah souboru je malý (v=9), aplikuje se pro výpočet intervalu spolehlivosti t-statistika

- $$P_{95\%} = \bar{x} \pm \frac{t_{0,975;9} \cdot s}{\sqrt{n}} = 201,49 \pm \frac{2,262 \cdot 1,85}{\sqrt{10}} = 201,49 \pm 1,32$$ mg/ml