



# Дизайн доклинических и клинических исследований: роль планируемого статистического анализа результатов

---

**ВЕРБИЦКАЯ Е.В.**

РУКОВОДИТЕЛЬ ОТДЕЛА ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИИ И  
БИОМЕДИЦИНСКОЙ СТАТИСТИКИ ИНСТИТУТА  
ФАРМАКОЛОГИИ ИМ.А.В.ВАЛЬДМАНА ГБОУ ВПО ПСПБГМУ  
ИМ.И.П.ПАВЛОВА МИНЗДРАВА РОССИИ.



# О чем будем говорить

---

1. Задачи статистика в клиническом исследовании
2. Связь статистического анализа и дизайна
3. Основные гипотезы клинического исследования
4. Ряд спорных моментов в замечаниях экспертов рецензирующих



# Основные документы

---

- ❑ Основной документ исследования – Протокол
- ❑ Основные документы для статистиков –
  - ПРОТОКОЛ
  - ПЛАН СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА (SAP)
    - должен быть утвержден до начала закрытия базы (обычно в начале набора данных)



# Команда

---

- Медицинский писатель???
- Представитель спонсора
- Специалист по Нозологии
- Бостатистик (1-2)+ программист
- Дата менеджер



# Задачи статистика

## РАЗРАБОТКА ПРОТОКОЛА

- *Выбор дизайна*
- *Подготовка таких разделов протокола как «рандомизация», показатели эффективности и безопасности и «обработка данных и методы анализа»*
- *Подготовка списка рандомизированных кодов*

*Подготовка детального плана проведения статистического анализа (SAP)*

*Разработка шаблонов таблиц и рисунков (TLG)*

**РАЗРАБОТКА ИНФОРМАЦИОННЫХ КАРТ (CRF)**

**РАЗРАБОТКА БАЗЫ ДАННЫХ И МЕТОДОВ ХРАНЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ (БЕЗОПАСНОСТИ ДАННЫХ)**

**ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ**

Этап  
планирования

Этап  
подготовки и  
запуска КИ



# Задачи «статистика» на этапе планирования исследования

---

- Исходя из основных целей исследования, определяются основные задачи
  - Первичные и вторичные показатели
- расчет размера выборки
- Определяются основные гипотезы
- Дизайн исследования
- Определение показателей, которые будут регистрироваться
  - создание списка переменных (показателей)



# Показатели

## □ Основные показатели эффективности

### ❖ Первичные показатели

- На основании которых будет делаться вывод о подтверждении выдвинутой гипотезы

### ❖ Вторичные показатели

## □ Показатели безопасности

- Должны быть четко сформулированы в протоколе (досих пор есть протоколы с нечетко сформулированными первичными показателями)



# Необходимые данные для расчета выборок

---

- Оценка ожидаемого эффекта препарата сравнения
  - Пропорция для дихотомического исхода
  - Среднее и стандартное отклонение для количественного показателя
  
- Критический уровень значимости (допустимая ошибка I рода,  $\alpha$ )
  
- Мощность ( $1-\beta$ , ошибка II рода)





# Необходимые данные для расчета выборок

---

Необходимо задать  $\delta$  - клинически значимую разницу

Информация предоставляется спонсором (специалистами)!

У статистика может быть недостаточно знаний медицины для решения таких задач



# Размер выборки

---

- ❑ Спонсоры заинтересованы в min размере выборки
  - размер выборки vs. затраты и время
  - Недостаточный размер выборки не этичен и экономически не выгоден
    - – можно не найти эффекта
  
- ❑ Проверить возможность набора и сроки!



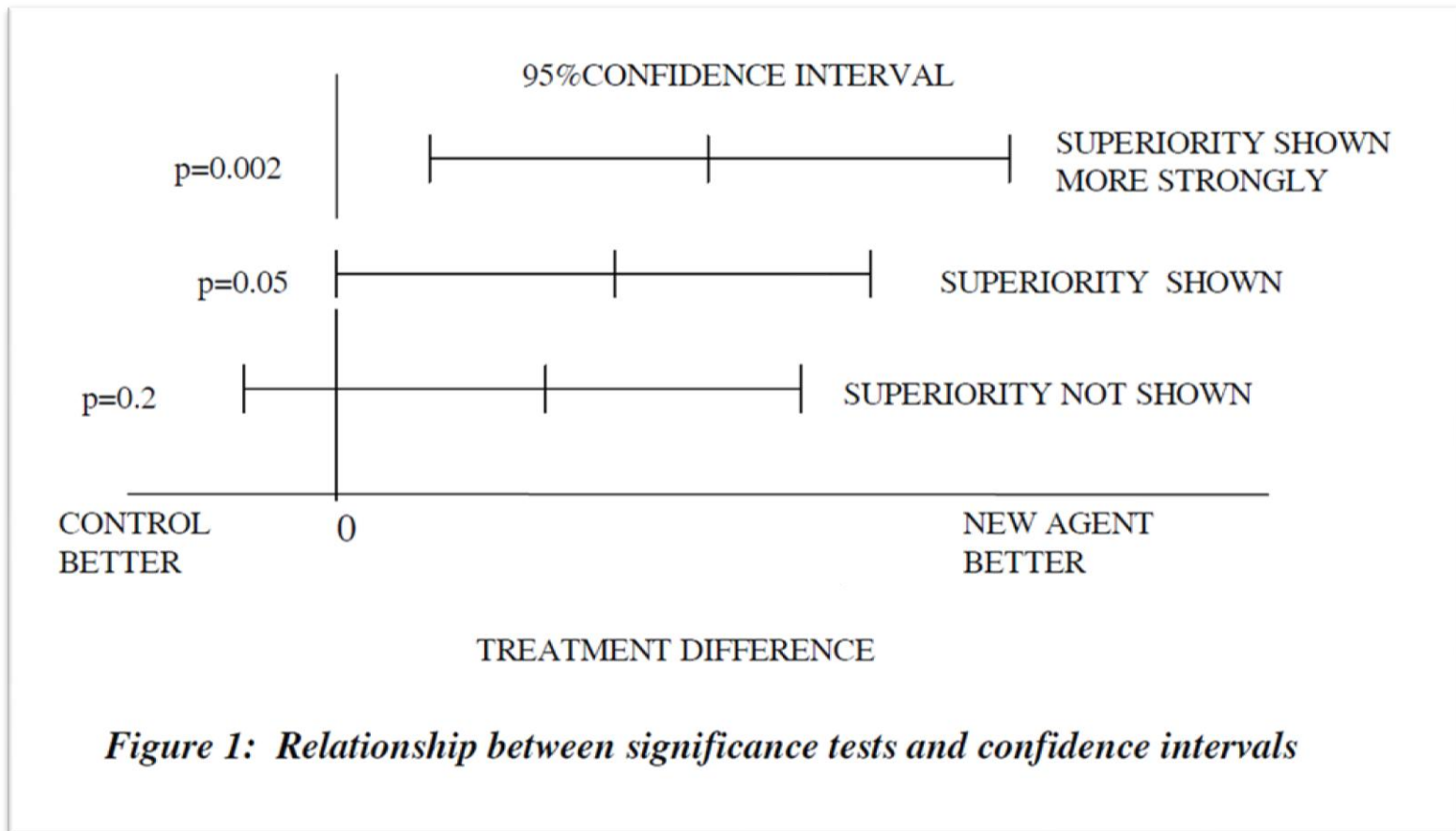
# Основные гипотезы исследования

---

- Исследования превосходства
- Исследования не превосходства
- Исследования эквивалентности

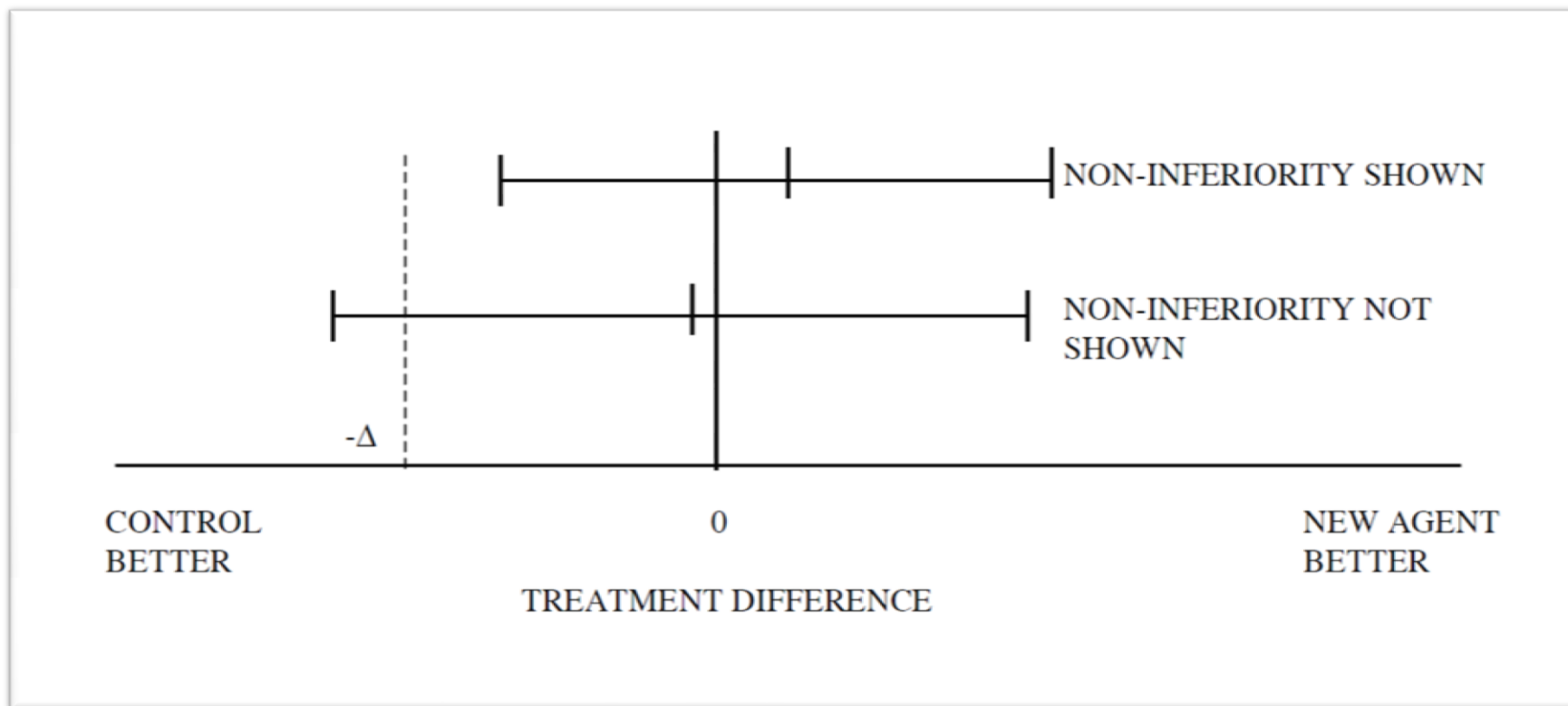


# Исследования превосходства



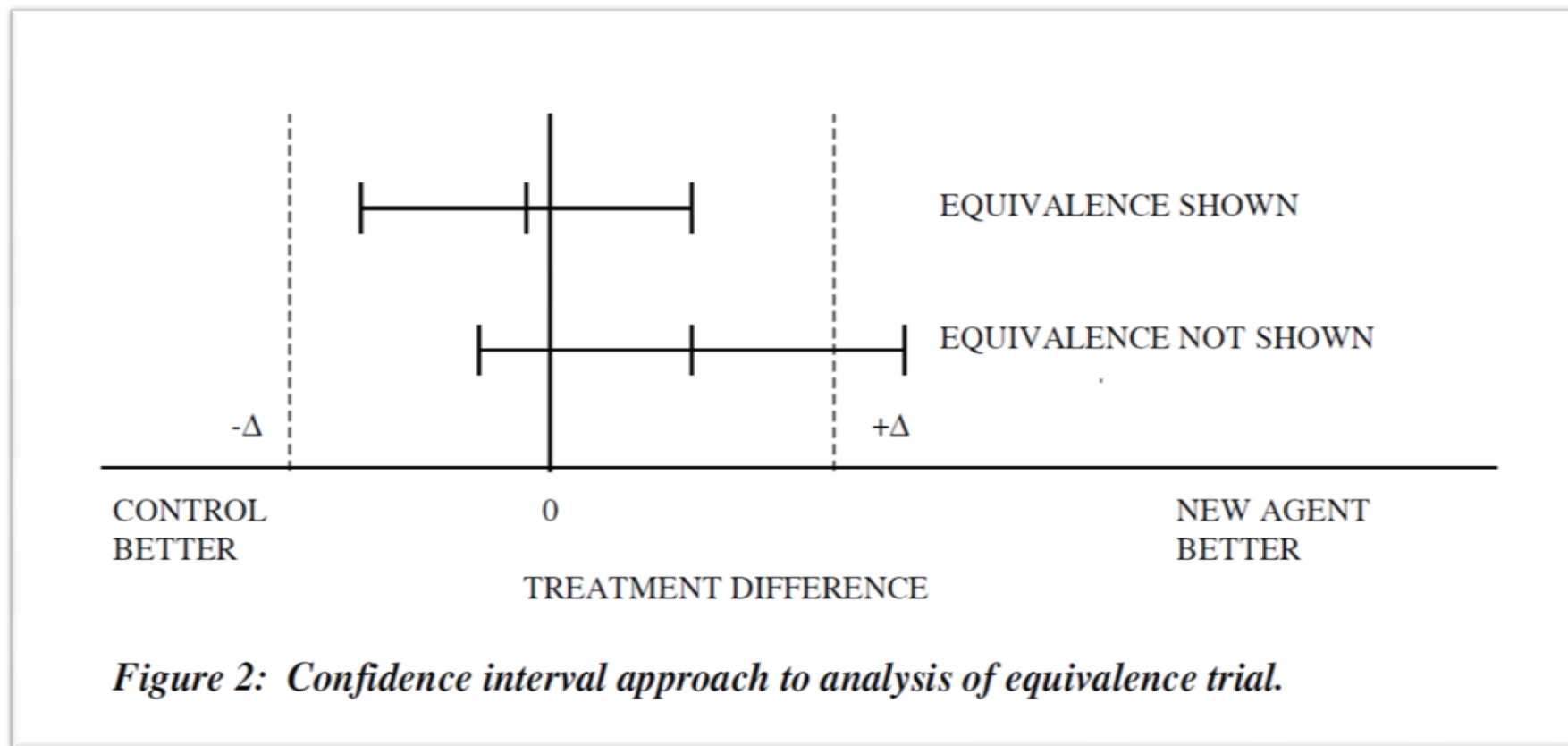


# Исследования не превосходства





# Исследования эквивалентности





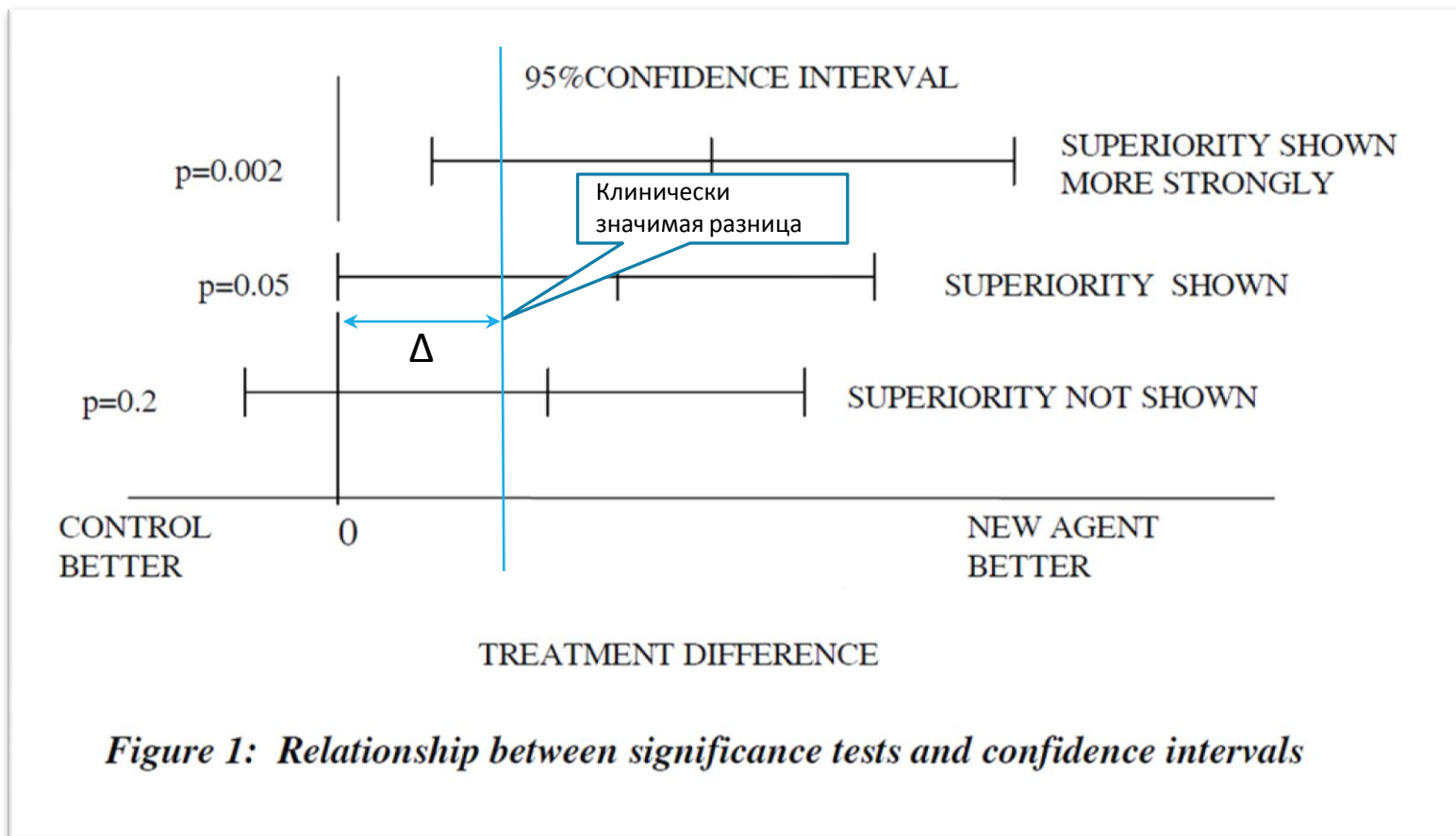
# Замечание экспертов

---

«Согласно данным для расчета выборки, критерием клинического превосходства над плацебо предусмотрено считать 20% разницу между группами лечения, однако данная разница не была достигнута даже для точечных оценок первичного показателя эффективности, не говоря уже про доверительные интервалы.»



# Исследования превосходства







The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products  
*Evaluation of Medicines for Human Use*

London, 27 July 2000  
CPMP/EWP/482/99

**COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS  
(CPMP)**

**POINTS TO CONSIDER ON SWITCHING BETWEEN SUPERIORITY  
AND NON-INFERIORITY**



# Исследования превосходства

Whether the observed difference is indeed clinically relevant is a matter of judgement. In contrast to an equivalence or non-inferiority trial where clinical relevance is addressed through the pre-study choice of  $\Delta$  (see II.2 and II.3), in a superiority trial clinical relevance requires separate consideration: a statistically significant difference may not be clinically relevant. The difference taken as the basis of the power calculation in a superiority trial **cannot be assumed to provide a suitable value.**

« Являются ли найденные различия действительно клинически значимыми — **есть оценочное суждение.** В противоположность исследованиям эквивалентности и не меньшей эффективности, в которых клиническая значимость учитывается при выборе  $\Delta$  до начала исследования (см. II.2 и III.3), в исследовании превосходства клиническая значимость **требует отдельного рассмотрения:** статистически значимое различие может быть клинически незначимым. Разница указанная для расчета размера выборки в исследованиях превосходства **не является подходящим значением**»



# Промежуточный анализ

---

- Промежуточный статистический анализ должен быть прописан в протоколе
- Требуется четкое определение момента проведения промежуточного анализа (не допустимо : *«давайте посмотрим, что получается»*)
- Включении промежуточного анализа в протокол необходимо учитывать при расчете размера выборки (или снижение критического уровня  $\alpha$ )
- возможно проведение статистического анализа основных точек в рамках работы DSMB



# Data Safety Monitoring Boards Комитеты по безопасности данных

группа людей, не заинтересованных в исходе клинического исследования (конфликт интересов)

Не менее 3-х человек

- Председатель
- **биостатистик**
- Специалист по данной нозологии





# Биостатистик в DCME



- **ослепленный vs. не ослепленный ?**

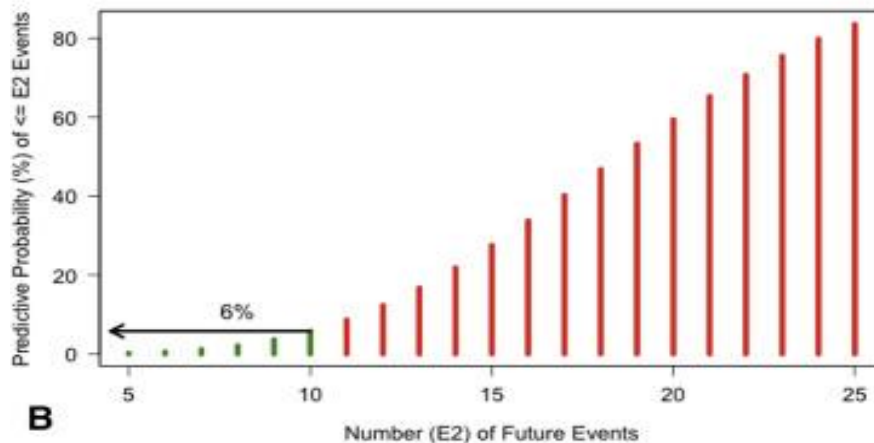
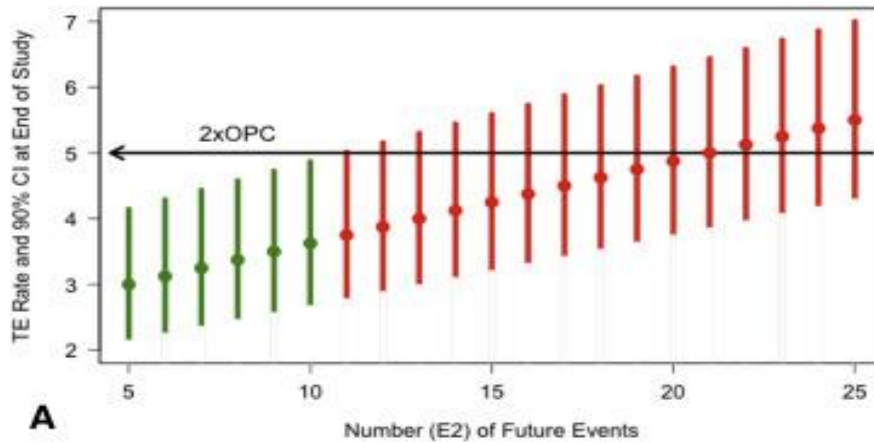
**Вовлеченный в команду исследования vs. не вовлеченный?**

- Конфликт интересов
- Знание проекта





# Правила остановки исследования?





# Проблемы: Ожидания спонсоров

- Заключаются договора с грантодателями сразу на все 3 фазы и затратами на регистрацию
- 3 фазы и регистрация за 3 года !!!
- Все препараты, которые исследуем, должны быть эффективны по определению????
- Если результаты исследования не демонстрирует эффективны – виноваты статистики, центры и т.д.
- Спонсор: «А ДАВАЙТЕ :
  - Выкинем неудобных пациентов
  - поищем субпопуляцию, на которую препарат действует»



# Замечания экспертов

Несоответствие статистического анализа в утвержденном протоколе и требований рецензентов (рекомендаций)

- Проведенный анализ соответствует протоколу и не соответствует современным рекомендациям
- Проведенный анализ соответствует современным рекомендациям , но не соответствует протоколу





# Спасибо за внимание!

---

## **Елена В. Вербицкая**

Доцент каф. Клинической фармакологии и доказательной медицины , ФПО

Зав. отделом фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики

СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

Ул. Л.Толстого 6-8

Санкт-Петербург, 198022

8 9219870632

[Everbitskaya@Clinpharm-spbgmu.ru](mailto:Everbitskaya@Clinpharm-spbgmu.ru)

[Elena.verbitskaya@gmail.com](mailto:Elena.verbitskaya@gmail.com)

[www.Clinpharm-spbgmu.ru](http://www.Clinpharm-spbgmu.ru)