

StatSoft Polska



Zestaw Kliniczny 1.0 Podstawowe informacje o programie

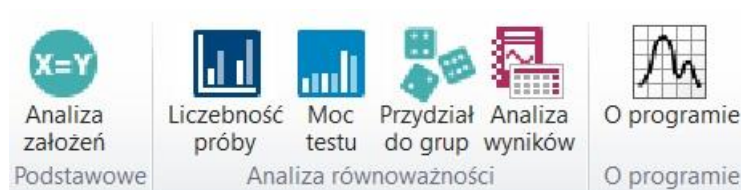


Spis treści

1. OGÓLNE ZAŁOŻENIA PROGRAMU	3
2. LICZEBNOŚĆ PRÓBY	4
3. MOC TESTU	6
4. PRZYDZIAŁ DO GRUP	7
5. ANALIZA ZAŁOŻEŃ	8
6. ANALIZA WYNIKÓW	9

1. Ogólne założenia programu

Zestaw Kliniczny składa się z kilku części, które razem pozwalają na analizę statystyczną wszystkich etapów badania klinicznego równoważności dwóch leków/substancji/sposobów leczenia. Służą one odpowiednio: oszacowaniu liczebności próby, analizie mocy statystycznej oraz losowemu przydziałowi do grup - w fazie planowania badania, oraz, gdy badanie zostało już przeprowadzone, głównej analizie pod kątem równoważności i wreszcie analizie założeń i wartości odstających. Testem równoważności jest test Schuirmanna, często oznaczany skrótem TOST.



Wszystkie wymienione etapy analizy statystycznej możemy przeprowadzić dla 9 różnych układów badań równoważności: najprostszego układu R, T (przy zwyczajowych oznaczeniach: R – lek referencyjny, T – lek testowy), w którym jedna grupa przyjmuje tylko R, a druga grupa tylko T, oraz ośmiu układów naprzemiennych, co oznacza, że we wszystkich grupach stosowane są łącznie zarówno R, jak i T, lecz w innej kolejności i być może różną liczbę razy. Układy te to:

- R, T
- RT, TR (układ naprzemienny prosty)
- RTR, TRT
- RTTR, TRRT
- RTRT, TRTR
- RRT, RTR, TRR
- RTT, TRR
- RRT, TTR
- RRTT, RTTR, TRRT, TTRR

W obrębie tych układów możemy analizować wyniki badań ciągów pomiarów. Oznacza to, że na każdego badanego w każdej turze badania nie przypada pojedyncza wartość liczbową, lecz cały szereg pomiarów, z którego program obliczy pojedynczą, wchodzącą do analizy wartość wskazanego parametru. W temacie badań klinicznych oznacza to parametry takie jak 7 dostępnych tutaj:

- AUC[0-t]
- AUC[0-∞]
- odsetek ekstrapolowanego AUC
- stężenie maksymalne
- czas osiągnięcia tego stężenia
- okres półtrwania
- stała eliminacji

Dla trzech pierwszych parametrów możemy wybrać jedną z trzech metod obliczania AUC: liniowo-trapezową, logarytmiczno-trapezową, liniowo-logarytmiczną.

2. Liczebność próby

Na etapie planowania badania obliczamy w tym miejscu konieczną liczebność każdej z grup, by osiągnąć wskazaną wartość mocy – to prawdopodobieństwo wykazania równoważności za pomocą testu statystycznego, w tym przypadku testu Schuirmanna. Liczebność jest zależna od kilku wielkości, których wartości są do podania przez nas:

- moc docelowa, np. 90%
- układ badania
- poziom istotności
- granice równoważności (często to [80%, 125%]): dolna między 50% i 100%, górna większa niż 100%
- iloraz średnich geometrycznych T:R, który ma się mieścić w podanych granicach równoważności: zakładamy, że rozkłady cechy ilościowej w grupie T i R to odpowiednio rozkłady lognormalne $\exp(N(\mu_T, \sigma^2))$ i $\exp(N(\mu_R, \sigma^2))$ - iloraz średnich geometrycznych wynosi $\exp(\mu_T - \mu_R)$.
- wartość wybranej miary zmienności: błędu średniokwadratowego lub współczynnika zmienności. Błędem średniokwadratowym jest wartość σ . Jeżeli mamy pewne dane z wcześniejszych badań, to możemy oszacować tę wartość jako pierwiastek kwadratowy z MS (średni kwadrat) w jednoczynnikowej analizie wariancji, gdzie czynnik to lek R/T, a zmienna zależna jest zlogarytmowana. Współczynnik zmienności jest wyrażany w procentach i określony jako $\kappa = 100 \cdot (\exp(\sigma^2) - 1)^{1/2}$. Źródłem tego określenia jest to, że współczynnik zmienności dla ogólnego rozkładu to iloraz odch. std.:średnia, a dla rozkładu lognormalnego $\exp(N(\mu, \sigma^2))$ wynosi on właśnie $(\exp(\sigma^2) - 1)^{1/2}$. Chcąc się posługiwać błędem średniokwadratowym, możemy go obliczyć ze wsp. zmienności κ za pomocą wzoru $\sigma = [\log(1 + (\kappa/100)^2)]^{1/2}$.

Zestaw kliniczny - obliczanie liczebności próby

Wybierz zestaw sekwencji

RT, TR
R, T
RT, TR
RTR, TRT
RTTR, TRRT
RTT, RTR, TRR
RTT, TRR
RRTT, RTTR, TRRT, TTRR

Oblicz

Poziom istotności 0.050

Dolna granica równoważności [%] 80

Górna granica równoważności [%] 125

Moc [%] 90

Iloraz średnich geometrycznych [%] 114

Wybierz miarę zmienności

☒ Współczynnik zmienności [%] 5

☐ Błąd średniokwadratowy 1

Informacja

Raport

Zamknij

Głównym wynikiem jest liczebność każdej grupy potrzebna do zapewnienia docelowej wartości mocy. Na przykład jeśli obliczona liczebność wynosi 294, a układ badania obejmuje 2 grupy, to potrzeba łącznie 588 badanych, którzy ukończą badanie. W wynikach oprócz tej wartości oraz wielkości, które podaliśmy przedtem, widnieje też moc osiągnięta: jest to moc obliczona dla wynikowej liczebności i zawsze jest równa co najmniej tyle, ile moc docelowa.

Uwaga: Do szacowania liczebności zakładamy równoliczność grup, jako że przy ustalonej łącznej liczbie uczestników badania, o ile jest ona podzielna przez liczbę grup, największa wartość mocy jest przy grupach równolicznych.

Dane: Analiza liczebności* (1 zm. ...)

	1
Poziom istotności	0,05
Dolna granica [%]	80
Iloraz [%]	114
Górna granica [%]	125
Zmienność śródosob. [%]	58
Moc docelowa [%]	90
Moc osiągnięta [%]	90
Liczebność	294

3. Moc testu

Obliczenie mocy statystycznej jest przydatne na etapie planowania badania, zwłaszcza gdy chwilowo nie możemy zwiększyć spodziewanej liczby uczestników badania i zastanawiamy się, czy jest wystarczająco duża, by z wysokim prawdopodobieństwem uzyskać wskazanie testu na to, że równoważność ma miejsce. Podajemy te same wielkości co do oszacowania liczebności, z tym że naturalnie zamiast mocy, która tym razem będzie wynikiem, podajemy liczebności grup, i co więcej: nie muszą one być jednakowe.

Zestaw kliniczny - obliczanie mocy testu

Wybierz zestaw sekwencji

RT, TR
R, T
RT, TR
RTR, TRT
RTTR, TRRT
RTRT, TRTR
Oblicza RRT, RTR, TRR
RTT, TRR
RRT, TTR
RRTT, RTTR, TRRT, TTRR

Poziom istotności 0,050
Dolna granica równoważności [%] 80
Górna granica równoważności [%] 125

Wybierz miarę zmienności

☒ Współczynnik zmienności [%] 58
☐ Błąd średniokwadratowy 1

Podaj liczebności sekwencji

RT 68
TR 173

Iloraz średnich geometrycznych [%] 114

Informacja
Raport
Zamknij

Wynikowy arkusz, z wyrażoną w procentach wartością mocy, ma następującą postać.

Dane: Analiza mocy* (1 zm. * 8 pr...	
	1
Poziom istotności	0,05
Dolna granica [%]	80
Iloraz [%]	114
Górna granica [%]	125
Zmienność śródosob. [%]	58
Liczność sekwencji RT	68
Liczność sekwencji TR	173
Moc [%]	51,6

4. Przydział do grup

Mając już ustalony układ badania i wielkość grup, przydzielamy losowo uczestników badania do poszczególnych grup. Na przykład, jeśli zadamy wielkość pewnej grupy równą 40, to tworzyć ją ma 40 losowo wybranych uczestników.

Możemy wybrać jeden z dwóch układów danych – tury w wierszach lub tury w kolumnach. Wynikowy arkusz z przydziałem zawiera pustą kolumnę lub kolumny, w zależności od wybranego układu, do wpisywania wartości zmiennej zależnej. Należy pamiętać, że przy takich samych ustawieniach wejściowych przydział ogólnie za każdym razem będzie inny, gdyż jest losowy.

	1 Obiekt	2 Sekwencja	3 Tura	4 Zależna
1	1	RRT	1	
2	2	1 RRT	2	
3	3	1 RRT	3	
4	4	2 RTR	1	
5	5	2 RTR	2	
6	6	2 RTR	3	
7	7	3 RRT	1	
8	8	3 RRT	2	
9	9	3 RRT	3	
10	10	4 RTR	1	
11	11	4 RTR	2	
12	12	4 RTR	3	
13	13	5 RTR	1	
14	14	5 RTR	2	
15	15	5 RTR	3	
16	16	6 RRT	1	
17	17	6 RRT	2	
18	18	6 RRT	3	
19	19	7 RTR	1	
20	20	7 RTR	2	
21	21	7 RTR	3	

	1 Obiekt	2 Sekwencja	3 Zależna T1	4 Zależna T2	5 Zależna T3
1	1	RRT			
2	2	RRT			
3	3	RRT			
4	4	RRT			
5	5	RRT			
6	6	RRT			
7	7	TRR			
8	8	RRT			
9	9	RTR			
10	10	RTR			
11	11	RTR			
12	12	TRR			
13	13	TRR			
14	14	RTR			
15	15	RTR			
16	16	TRR			
17	17	TRR			
18	18	TRR			
19	19	RRT			
20	20	RTR			
21	21	TRR			

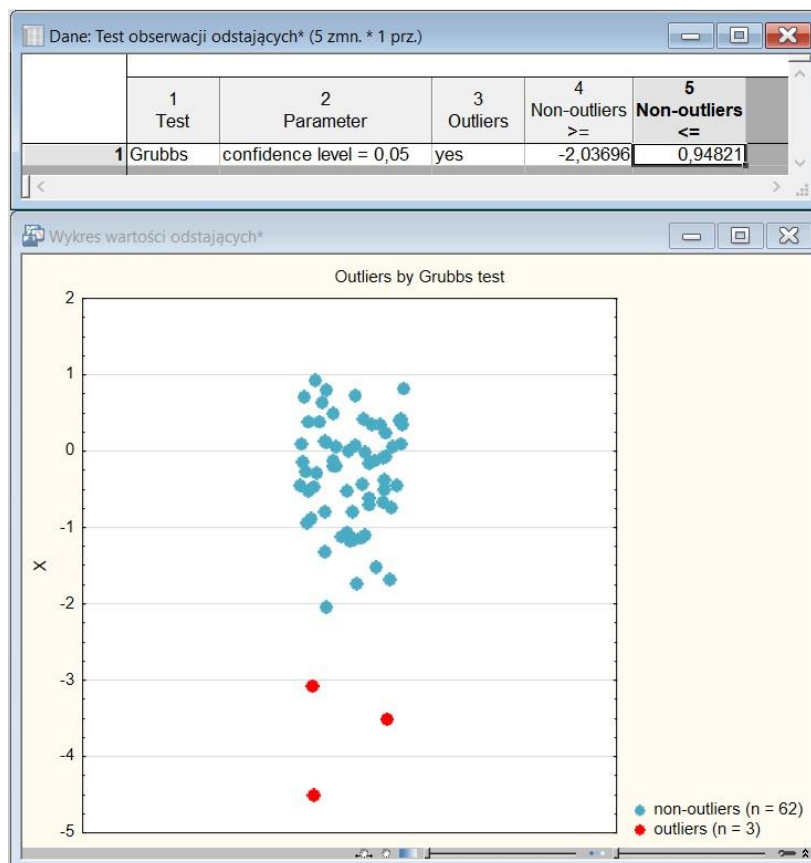
5. Analiza założeń

Analiza założeń wraz z analizą wartości odstających mają na celu sprawdzenie standardowych założeń lognormalności/normalności rozkładu, jednorodności wariancji oraz tego, czy nie należy wykluczyć pewnych, być może niepoprawnych wartości.

Analiza założeń i wartości odstających obejmuje:

- test Shapiro-Wilka normalności rozkładu
- test Levene’a równości wariancji,
- test Tukey wartości odstających
- test Grubbsa wartości odstających

Jeśli badamy to, czy zmienna zależna ma rozkład lognormalny, to pozostajemy przy domyślnie zaznaczonej opcji ‘Dane zlogarytmowane’ (aby test normalności Shapiro-Wilka został zastosowany do tak przekształconych danych). Jeśli zaś badamy ją pod kątem rozkładu normalnego, to należy tę opcję odznaczyć. Rozkład zostaje przetestowany dla każdego zestawu danych wyznaczonego przez poziom zmiennej grupującej. Również między jej poziomami porównujemy wartości wariancji testem Levene’a.



6. Analiza wyników

Na końcu badania, po zebraniu danych, sprawdzeniu, czy spełniają założenia i możliwym usunięciu wartości odstających, mamy prawo przystąpić do kluczowej analizy, z testem statystycznym wskazującym na to, że równoważność ma miejsce lub jej brak.

Zestaw kliniczny - analiza wyników

Wybierz zestaw sekwencji

RT, TR

R - lek referencyjny, T - lek testowany

Analiza wyników Opcje dodatkowe

Wybierz zmienne

Zmienne

☒ Tury w wierszach

Liczba tur 2

Poziom istotności 0,050

Dolna granica równoważności [%] 80

Górna granica równoważności [%] 125

Analiza dla ciągów pomiarów

☒ Wykonaj analizę dla ciągów pomiarów

Ciągi pomiarów - opcje

Wybierz zmienną z czasem

Zmienne

Miara: AUC 0-inf

Pole powierzchni: Stężenie maksymalne

Metoda obliczeń: AUC 0-t

Odsetek ekstrapolowanego AUC [%]

Okres półtrwania

Stała eliminacji

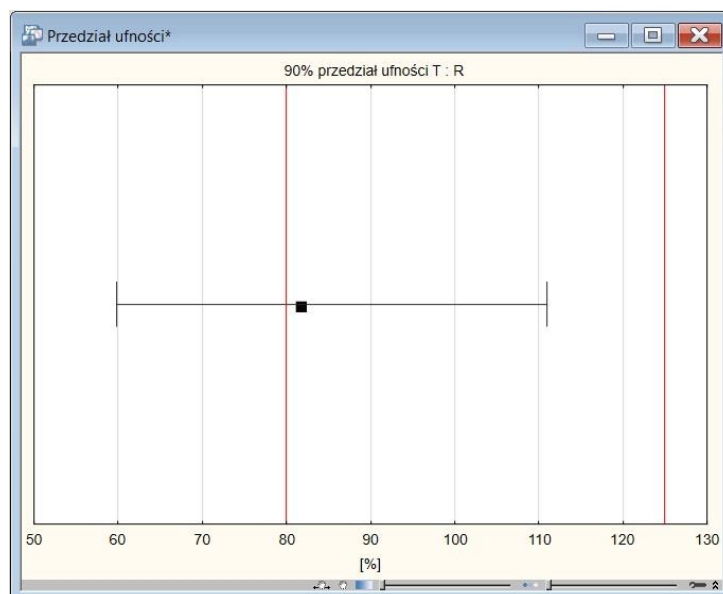
Informacja Raport Zamknij

Wyniki liczbowe to tabela analizy wariancji, na podstawie której stwierdzamy istotność statystyczną rozmaitych czynników, jak tura czy preparat (R/T) oraz tabela dotycząca równoważności w założonych granicach. W przypadku ciągu pomiarów dodatkowym wynikiem trafiającym do skoroszytu jest arkusz z obliczonymi wartościami wybranego parametru, np. AUC.

Dane: Analiza wariancji* (5 zmnn. * 5 prz.)					
	Suma kwadratów (typ III)	Liczba stopni swobody	Średni kwadrat (typ III)	Statystyka F	Wartość p
Sekwencja	2,06266	1	2,062657	2,003933	0,162149
Obiekt(Sekwencja)	74,56697	59	1,263847	1,227865	0,216413
Tura	0,02073	1	0,020731	0,020141	0,887628
Preparat	1,26117	1	1,261167	1,225261	0,272823
Błąd losowy	60,72895	59	1,029304		

Dane: Test równoważności* (8 zmnn. * 2 prz.)							
	1 Śr.geom. najmn.kwad. T	2 Śr.geom. najmn.kwad. R	3 Iloraz [%]	4 Dolna granica 90% p.uf.	5 Górna granica 90% p.uf.	6 Równoważność w gr. [80%, 125%]	7 Zmienność śródosob. [%]
Preparat T : R	1,01920755	1,25072578	81,4892898	59,826055	110,996862	Nie	134,131199
Osiągnięty poz. istotności						0,460443716	

Równoważność obrazuje też wykres przedziału ufności ilorazu średnich geometrycznych T:R.



Dodatkowo dla najprostszego układu badania (R, T) mamy możliwość zastosowania do testowania równoważności także testu Andersona-Haucka, zaś dla układu naprzemiennego prostego możliwy jest (nieparametryczny) test Wilcoxona, pod kątem badania istotności różnic między parami pomiarów.