

Liczebność próby w badaniu klinicznym Studium przypadku

Sample size in clinical research.



16 grudnia 2020

Plan

1. Szacowanie wielkości próby - wymogi statystyczne.
2. Studium przypadku I: analiza.
3. Studium przypadku II: analiza.

Cel badań - weryfikacja hipotez badawczych

Hipoteza: przypuszczenie dotyczące pewnych prawidłowości.

Przykłady hipotez:

Lek A skutecznie leczy schorzenie X.

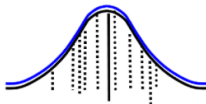
Lek B jest skuteczniejszy od leku C w leczeniu choroby Y.

Hipoteza w badaniu klinicznym - sformułowanie

Do smokers weigh the same as non-smokers?

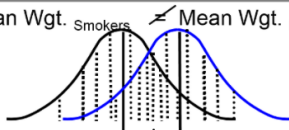
Null Hypothesis (H_0): the average weight does not differ

H_0 : Mean Wgt. smokers = Mean Wgt. Non-smokers



Alternative Hypothesis (H_A): the average weights differ

H_A : Mean Wgt. Smokers $\neq$ Mean Wgt. Non-smokers



Hipoteza - sformułowanie

Przykład:

Zastosowanie leku A zmniejsza(zwiększa) wartości parametru Z w sposób istotny w porównaniu do placebo.

Problem szacowania wielkości próby



Problem szacowania wielkości próby

Czynniki wpływające na problem:

- ▶ koszty,
- ▶ czas,
- ▶ dostępność badanych osób,
- ▶ wymogi statystyczne.

Wielkość próby - wymogi statystyczne

- ▶ Wielkość próby obliczana jest dla konkretnej hipotezy badawczej.
- ▶ Wielkość próby obliczana jest dla konkretnego testu statystycznego, który wybiera się na podstawie postawionej hipotezy.
- ▶ Aby obliczyć wielkość próby trzeba znać wielkość efektu.
- ▶ Skąd wziąć dane dla wielkości efektu:
 1. Wcześniejsze badania.
 2. Badania pilotażowe na małej zbiorowości.
 3. W przypadku braku takich opcji: rozpatrzenie kilku wariantów na podstawie przesłanek teoretycznych.
- ▶ Do obliczenia wielkości próby trzeba przyjąć poziom istotności α oraz ustalić moc testu β .

Problem szacowania wielkości próby

Wielkość efektu

- ▶ Wielkość efektu jest ilościową miarą mocy zjawiska obliczaną na podstawie danych.
- ▶ Hazard względny stanowi często używaną miarę wielkości efektu przy badaniach klinicznych.
- ▶ Hazard względny jest to stosunek ryzyka wystąpienia punktu końcowego w grupie A badania do ryzyka w grupie B w dowolnym punkcie czasowym.

Poziom istotności i moc testu

Dwa rodzaje błędów

- ▶ I rodzaju: odrzucamy hipotezę zerową, gdy jest prawdziwa (α).
- ▶ II rodzaju: nie odrzucamy hipotezy zerowej, gdy jest fałszywa (β).

Moc testu

- ▶ Prawdopodobieństwo, że nie popełnimy błędu drugiego rodzaju ($1 - \beta$).



Wczesne leczenie lekiem X pacjentów ze schorzeniem nerek

- ▶ Badane schorzenie nerek jest kombinacją objawów klinicznych i biochemicznych wynikających z utraty białka, z moczem w ilości przekraczającej zdolności kompensacyjne ustroju.
- ▶ Do utraty białka z moczem doprowadza zwiększona przepuszczalność błony filtracyjnej kłębuszka nerkowego, która jest spowodowana wadą budowy błony lub jej nabytym uszkodzeniem.
- ▶ Znaczna utrata białka z moczem doprowadza do objawów klinicznych, z których na pierwszy plan wysuwają się nasilone obrzęki.

Charakterystyka schorzenia

- ▶ Forma idiopatyczna stanowi większość przypadków w badanej grupie, w pewnym przedziale wiekowym.
- ▶ U pewnej części chorych leczenie steroidami pozwala na uzyskanie remisji choroby. Mniejsza część chorych choruje na schorzenie steroidooporne.
- ▶ U niemal połowy chorych, choroba staje się chorobą przewlekłą, wieloletnią, nawracając przy próbie odstawienia steroidów (przypadki choroby z częstymi nawrotami) lub zmniejszeniu ich dawki (steroidozależna).
- ▶ Pytanie: czy **wczesne podanie X utrzyma chorych ze steroidozależnym schorzeniem albo schorzeniem z częstymi nawrotami w remisji przy odstawieniu steroidów?**

Opis populacji

- ▶ W Polsce co roku mamy około kilkaset nowych przypadków. U wielu chorych choroba rozwinięta tzw. steroidozależność, definiowaną jako nawrót choroby przy próbie zmniejszenia dawki steroidów lub częste nawroty definiowane jako nawroty przy próbie odstawienia leku.
- ▶ Badaniem objęci będą pacjenci w określonym wieku, po rozpoznaniu steroidozależnego schorzenia z częstymi nawrotami, którzy będą w okresie remisji wywołanej steroidami, ale w okresie przed rozpoczęciem leczenia lekami immunosupresyjnymi.

Cele

- ▶ Cel pierwszorzędowy: wydłużenie czasu remisji choroby w stosunku do placebo.
- ▶ Punkt końcowy: czas wolny od nawrotu choroby w trakcie trwania fazy zaślepionej (od 1 do 365 dnia).
- ▶ Czas oceny punktu końcowego: od momentu randomizacji do czasu pierwszego nawrotu po podaniu leku badanego (1-365 dni).

Studium przypadku I: wcześniejsze badania

- ▶ Publikacja A: odsetek pacjentów bez nawrotu przyjmujących lek X wyniósł w okresie jednego roku obserwacji 0,59, a w grupie otrzymujących tylko sterydy 0.
- ▶ Publikacja B: analogicznie opisany odsetek na poziomie wynoszącym 0,4 w grupie przyjmujących lek X oraz 0,15 w grupie otrzymujących sterydy.
- ▶ Publikacja C: jeden spośród 20 chorych otrzymujących lek X, przestał uczestniczyć w badaniu niedługo po randomizacji.

Studium przypadku I: założenia

Pesymistycznie

- ▶ Odsetek chorych bez nawrotu w grupie otrzymujących sterydy utrzymywany na poziomie 15 procent.
- ▶ Drop-out wynoszący również 10 procent.
- ▶ Wykładniczy rozkład dla czasu do nawrotu.

Estymacja ryzyka - metody analizy przeżycia

Funkcja przeżycia

$$S(x) := P(X > x),$$

X - czas do nawrotu

Model stałego ryzyka

$$S(x) = \exp(-\lambda x),$$

Estymujemy ryzyko na podstawie S .

Założenia

- ▶ Odsetek chorych bez nawrotu w grupie otrzymujących sterydy utrzymywany na poziomie 15 procent.
- ▶ Drop-out wynoszący również 10 procent.
- ▶ Wykładniczy rozkład dla czasu do nawrotu.

Dobór testu statystycznego

Nomograms for Calculating the Number of Patients Needed for a Clinical Trial With Survival as an Endpoint

David A. Schoenfeld and Jane R. Richter

Evaluation of Sample Size and Power for Analyses of Survival with Allowance for Nonuniform Patient Entry, Losses to Follow-Up, Noncompliance, and Stratification

John M. Lachin, Marv A. Foulkes

2. The General Model

Consider that the trial consists of independent treatment and control groups of sizes n_e and n_c ($n_e + n_c = N$). Patients are to be recruited over an accrual period of R years and are to be followed until T years of study have elapsed, $T > R$. At the conclusion of the study, a test of the equality of survival distributions is to be conducted at level α with power $1 - \beta$. Under the exponential (proportional constant hazards) model, this test of equality of hazards, $H_0: (\lambda_e - \lambda_c) = 0$, can be conducted using the asymptotic (Wald) statistic based on the maximum likelihood estimates (MLEs) $\hat{\lambda}_e$ and $\hat{\lambda}_c$ and their asymptotic variances $\sigma^2(\hat{\lambda}_e)$ and $\sigma^2(\hat{\lambda}_c)$ (Gross and Clark, 1975). Lachin (1981, eq. 24) has shown that the basic

Szacowanie wielkości próby - model

- ▶ Test: dwustronny log-rank.
- ▶ Hipoteza zerowa: równy czas utrzymania się odpowiedzi w obu badanych grupach.
- ▶ Hipoteza alternatywna: różny czas utrzymania się odpowiedzi w obu badanych grupach.
- ▶ Miara efektu: hazard względny.
- ▶ Poziom istotności: 5 procent.
- ▶ Moc testu: 80 procent.

Współczynnik hazardu

- ▶ Przy wykładniczym rozkładzie dla czasu do nawrotu wyliczono odpowiadające wartościom współczynniki hazardu: 0,91 dla leku X oraz 1,89 dla grupy tylko ze steroidami.
- ▶ Odpowiadający tym wartościom wskaźnik hazardu ($HR = \frac{0,91}{1,89}$) wynosi wówczas 0,48.
- ▶ Ustalono czas obserwacji w fazie zaślepionej leczenia na 12 miesięcy i rekrutacji na 18 miesięcy.

Obliczenia na platformie R (RStudio, R Core Team 2020)

print.nSurvival

From [gsDesign v3.1.1](#)
by [Keaven Anderson](#) 99.99th
Percentile

Time-To-Event Sample Size Calculation (Lachin-Foulkes)

`nSurvival()` is used to calculate the sample size for a clinical trial with a time-to-event endpoint. The Lachin and Foulkes (1986) method is used. `nEvents` uses the Schoenfeld (1981) approximation to provide sample size and power in terms of the underlying hazard ratio and the number of events observed in a survival analysis. The functions `hrz2n()`, `hrn2z()` and `zn2hr()` also use the Schoenfeld approximation to provide simple translations between hazard ratios, z-values and the number of events in an analysis; input variables can be given as vectors.

`nSurvival()` produces an object of class "nSurvival" with the number of subjects and events for a set of pre-specified trial parameters, such as accrual duration and follow-up period. The calculation is based on Lachin and Foulkes (1986) method and can be used for risk ratio or risk difference. The function also consider non-uniform (exponential) entry as well as uniform entry.

If the logical `approx` is `TRUE`, the variance under alternative hypothesis is used to replace the variance under null hypothesis. For non-uniform entry, a non-zero value of `gamma` for exponential entry must be supplied. For positive `gamma`, the entry distribution is convex, whereas for negative `gamma`, the entry distribution is concave.

`nEvents()` uses the Schoenfeld (1981) method to approximate the number of events `n` (given `beta`) or the power (given `n`). Arguments may be vectors or scalars, but any vectors must have the same length.

The functions `hrz2n`, `hrn2z` and `zn2hr` also all apply the Schoenfeld approximation for proportional hazards modeling. This approximation is based on the asymptotic normal distribution of the logrank statistic as well as related statistics are asymptotically normal. Let λ denote the underlying hazard ratio (`lambda1/lambda2` in terms of the arguments to `nSurvival`). Further, let n denote the number of events observed when computing the statistic of interest and r the ratio of the sample size in an experimental group relative to a control. The estimated natural logarithm of the hazard ratio from a proportional hazards ratio is approximately normal with a mean of $\log \lambda$ and variance $(1+r)^2/nr$. Let z denote a logrank statistic (or a Wald statistic or score statistic from a proportional hazards regression model). The same asymptotic theory implies z is asymptotically equivalent to a normalized estimate of the hazard ratio λ and thus z is asymptotically normal with variance 1 and mean

Tabela z wynikami

Tabela 1. Wartości HR-ów oraz liczebności pacjentów na grupę dla określonych odsetków pacjentów bez nawrotu przy mocy 80%.

Odsetek pacjentów bez nawrotu w ramieniu X	HR	Liczebność pacjentów na grupę
0,45	0,35	20
0,4	0,46	23
0,35	0,48	35
0,3	0,55	45

Podawanie leku Y pacjentom po przeszczepie organu - cele badawcze

- ▶ Cel pierwszorzędowy: Ocena wpływu leku mierzonego stężeniem do jego dawki i innych zmiennych klinicznych na organ u pacjentów po zabiegu.
- ▶ Zakładając, że punktem końcowym badania będzie określenie wpływu stosunku stężenia leku do jego dawki na stan organu po roku, kontrolując ten efekt o dane pacjentów, ustalono zależność pomiędzy mocą, a liczbą pacjentów.

Analiza problemu

- ▶ Na podstawie uprzedniej analizy statystycznej danych pacjentów po przeszczepie organu, otrzymujących pewien lek, przeprowadzono symulację w oparciu o bootstrap.
- ▶ Do dyspozycji mieliśmy dane pacjentów: wartość parametru P_1 oraz stosunek stężenia do dawki leku P_2 rok po transplantacji organu, jak również typowe dane metryczne.

Bootstrap

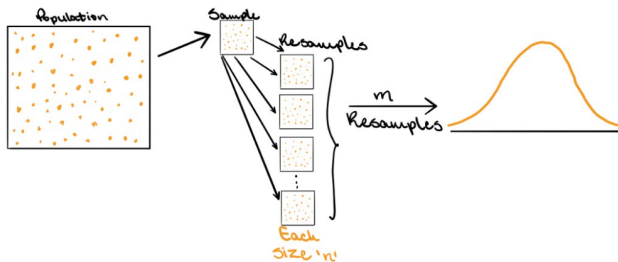
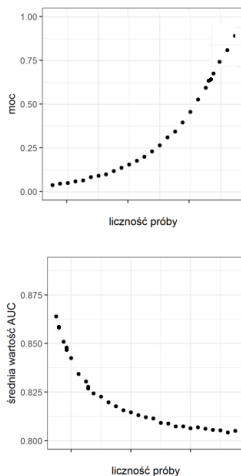


Image by Trist'n Joseph

Studium przypadku II: analiza

Analiza modelu

- ▶ Stworzono każdorazowo model logistyczny, w którym zmienną objaśnianą był spadek parametru P_1 poniżej progu, zaś zmiennymi objaśniającymi: stosunek stężenia do dawki leku P_2 i dane metryczne chorych.
- ▶ Dla tak utworzonego modelu sprawdzano, czy wartość współczynnika modelu przy stosunku stężenia leku do jego dawki P_2 jest statystycznie istotna, jak również określano zdolność predykcyjną modelu na podstawie wartości AUC (Area Under Curve).
- ▶ Dla każdej z analizowanych wielkości próby wykonano 10 000 powtórzeń. Na tej podstawie obliczono odsetek prób, w których wspomniany współczynnik okazał się statystycznie istotny, jak również średnią wartość AUC.



Rysunek 1. Relacje między liczebnością próby a mocą (p. górny) oraz między liczebnością próby a średnią wartością AUC (p. dolny).

Bibliografia

- ▶ Chow, Shein-Chung, Jun Shao, Hansheng Wang, i Yuliya Lokhnygina, red. 7. Comparing Time-to-Event Data in Sample size calculations in clinical research. Third edition. Chapman and Hall CRC biostatistics series. Boca Raton: Taylor and Francis, 2017.
- ▶ Chen, Ding-Geng, Karl E. Peace, Pinggao Zhang, i Ding-Geng Chen. 7.4. Time-to-Event Endpoint in Clinical trial data analysis with R and SAS. Second edition. Chapman and Hall CRC biostatistics series. Boca Raton: CRC Press, Taylor and Francis Group, 2017.
- ▶ Bradley Efron i R.J. Tibshirani. An Introduction to the Bootstrap (Chapman and Hall CRC Monographs on Statistics and Applied Probability) 1st Edition. Chapman Hall CRC biostatistics series. Boca Raton: CRC Press, Taylor and Francis Group, 1993.

Dziękujemy

BIOSTAT®
MORE THAN STATISTICS

O nas Oferta IT Sondaże Badania kliniczne Kariera Newsy

Badania kliniczne i obserwacyjne

- ✓ CRO/Monitoring
- ✓ eCRF/Data management
- ✓ Dokumentacja
- ✓ Statystyka

Dziękujemy



www.biostat.com.pl

Liczebność próby w badaniu klinicznym
Studium przypadku

Sample size in clinical research.