



Надлежащая статистическая практика при планировании, обработке и представлении результатов исследований лекарственных средств

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. Надлежащая статистическая практика при планировании КИ лекарственных средств
3. Надлежащая статистическая практика при статистической обработке результатов КИ лекарственных средств
4. Ряд спорных моментов в замечаниях экспертов рецензирующих отчеты КИ
5. Надлежащая статистическая практика при представлении результатов КИ лекарственных средств
 - Публикация результатов КИ
 - Проблемы включения российских публикаций в мета-анализы
 - Кокрейн Россия – Cochrane Russia





Основные документы

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





Команда

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



Надлежащая статистическая практика при статистической обработке результатов КИ лекарственных средств



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 эффективности

- **Основные показатели эффективности**
 - Первичные показатели
 - На основании которых будет делаться вывод о подтверждении выдвинутой гипотезы
 - Вторичные показатели
- **Показатели безопасности**
- **Показатели должны быть четко сформулированы в протоколе (до сих пор утверждаются протоколы с проблемами ...)**
- **Необходима стандартизация первичных показателей по назологиям**





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, α)
- Мощность ($1 - \beta$, ошибка II рода)





Необходимые данные для расчета выборок

Необходимо задать δ - 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

- что считать клинически значимым эффектом?

➤ Исследования неперевосходства

- Что считать клинически незначимыми различиями?
- Активный контроль должен иметь эффект по сравнению с плацебо!
- От 10 до 30% от эффекта активного контроля по сравнению с плацебо

➤ Исследования эквивалентности

- Каков диапазон незначимых различий?





European Medicines Agency

January 2001
CPMP/ICH/364/96

**ICH Topic E 10
Choice of Control Group in Clinical Trials**

Step 5

**NOTE FOR GUIDANCE ON CHOICE OF CONTROL GROUP IN CLINICAL
TRIALS
(CPMP/ICH/364/96)**





Промежуточный анализ

- Промежуточный статистический анализ должен быть прописан в протоколе
- Требуется четкое определение момента проведения промежуточного анализа (не допустимо : *«давайте посмотрим, что получается»*)
- Включение промежуточного анализа в протокол необходимо учитывать при расчете размера выборки (или снижении критического уровня α)
- возможно проведение статистического анализа основных точек в рамках работы DSMB (статистик, не задействованный в написании заключительного отчета)



Надлежащая статистическая практика при
статистической обработке и представления результатов
КИ лекарственных средств



Основные принципы проведения статистического анализа



European Medicines Agency

September 1998
CPMP/ICH/363/96

ICH Topic E 9
Statistical Principles for Clinical Trials

Step 5

NOTE FOR GUIDANCE ON
STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS
(CPMP/ICH/363/96)





УТВЕРЖДЕНЫ
Решением Совета
Евразийской экономической комиссии
от 3 ноября 2016 г. № 79

ПРАВИЛА
надлежащей клинической практики
Евразийского экономического союза

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1
к Правилам надлежащей
клинической практики Евразийского
экономического союза

ТРЕБОВАНИЯ
к структуре и содержанию отчета
о клиническом исследовании

ПРИЛОЖЕНИЕ № 9
к Правилам надлежащей
клинической практики Евразийского
экономического союза

ТРЕБОВАНИЯ
к разделу 11.4.2 «статистические (аналитические) вопросы»
отчета о клиническом исследовании и
приложения 16.1.9 к отчету о клиническом исследовании

I. Статистический анализ





Проблема анализа в подгруппах - правила GCP

- ▶ Если анализ подгрупп запланирован в протоколе – анализ обязателен
 - ▶ При этом необходимо деление на подгруппы учитывать при рандомизации
 - ▶ «**11.4.2.8. Изучение подгрупп.** Если выдвигалась гипотеза о наличии различий между некоторыми подгруппами, гипотеза и ее проверка должны быть частью статистического анализа. »

- ▶ Если анализ не запланирован в протоколе ???
 - ▶ «**11.4.2.8. Изучение подгрупп.** Если позволяет размер выборки, включенной в исследование, необходимо проанализировать подгруппы, сформированные по важным демографическим и исходным характеристикам, на наличие неожиданно высоких или низких ответов и представить в отчете соответствующие результаты анализа, например, сравнение влияния возраста, пола, расы, степени тяжести заболевания, прогностических факторов, анамнеза предыдущего лечения лекарственными препаратами того же класса и др.





Проблема анализа в подгруппах - В исследованиях биоэквивалентности

- ▶ **Новый раздел в ПРАВИЛАХ** проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (нет в требованиях ЕМЕА)
- ▶ **Исследования в нескольких группах**
 - ▶ 93. Если перекрестное исследование проведено в 2 и более группах субъектов, т.е. разбиение всей выборки на несколько групп, каждая из которых начинает участие в исследовании в разные дни (например, если из логистических соображений одновременно в клиническом центре можно провести исследование с участием ограниченного числа субъектов), в целях отражения многогруппового характера исследования необходимо модифицировать статистическую модель. В частности, в модели необходимо учесть тот факт, что периоды для первой группы отличаются от периодов для второй (и последующих) группы.
 - ▶ **вероятность случайных различий???, которые существенны при небольших группах**
 - ▶ **правомочность использования ANOVA?**
 - ▶ 94. Если исследование проведено в двух и более группах и эти группы изучались в различных клинических центрах или в одном и том же центре, но были разделены большим промежутком времени (например, месяцами), возникает сомнение относительно возможности объединения результатов, полученных этих группах, в один анализ. Такие ситуации необходимо обсуждать с уполномоченным органом.
 - ▶ **(А как же исследования 3 фазы , где набор оможет длиться до 5 лет?)**
 - ▶ Если предполагается проведение исследования в нескольких группах из логистических соображений, об этом необходимо явно указать в протоколе исследования; при этом, если в отчете отсутствуют результаты статистического анализа, учитывающие многогрупповой характер исследования, необходимо представить научное обоснование отсутствия таких результатов.





Проблема пропущенных значений

- ▶ ИТТ и РР анализ
 - ▶ Наиболее часто используемый метод - LOCF
 - ▶ Моделирование
- ▶ Работают только если пропущенные значения случайны
- ▶ не адекватны, если зависят от состояния больного и др. факторов (не случайные пропущенные значения)



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 и 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



**Надлежащая статистическая практика при
публикации результатов КИ лекарственных
средств**



Надлежащая статистическая практика при представлении результатов КИ лекарственных средств

► <http://www.equator-network.org/>



Enhancing the **QUALity** and **Transparency Of health Research**



Visit the EQUATOR Spanish Website

Home Library Toolkits Courses & events News Blog About us Contact

Essential resources for writing and publishing health research

Library for health research reporting

The Library contains a comprehensive searchable database of reporting guidelines and also links to other resources relevant to research reporting.

Search for reporting guidelines

Not sure which reporting guideline to use?

Reporting guidelines under development

Visit the library for more resources

Reporting guidelines for main study types

Randomised trials	CONSORT	Extensions	Other
Observational studies	STROBE	Extensions	Other
Systematic reviews	PRISMA	Extensions	Other
Case reports	CARE		Other
Qualitative research	SRQR	COREQ	Other
Diagnostic / prognostic studies	STARD	TRIPOD	Other
Quality improvement studies	SQUIRE		Other
Economic evaluations	CHEERS		Other
Animal pre-clinical studies	ARRIVE		Other
Study protocols	SPIRIT	PRISMA-P	Other

Possible strategies

Open data
Openly sharing results and the underlying data with other scientists.

Pre-registration
Publicly registering the protocol before a study is conducted.

Collaboration
Working with other research groups, both formally and informally.

Automation
Finding technological ways of standardizing practice, thereby reducing the opportunity for human error.

Open methods
Publicly publishing the detail of a study protocol.

Post-publication review
Continuing discussion of a study in a public forum after it has been published (there are no reviews before publication).

Reporting guidelines
Guidelines and checklists that help researchers meet certain criteria when publishing studies.

[Home](#) > [Library](#) > [Reporting guideline](#) > [CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials](#)

Search for reporting guidelines

Use your browser's Back button to return to your search results



CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials

Reporting guideline provided for? (i.e. exactly what the authors state in the paper)	Parallel group randomised trials
	CONSORT checklist (Word) CONSORT flow diagram (Word)
Full bibliographic reference	<p>Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.</p> <p>Ann Int Med. 2010;152(11):726-32. PMID: 20335313</p> <p>BMC Medicine. 2010;8:18. PMID: 20334633</p> <p>BMJ. 2010;340:c332. PMID: 20332509</p> <p>J Clin Epidemiol. 2010;63(8): 834-40. PMID: 20346629</p> <p>Lancet. 2010;375(9721):1136 supplementary webappendix</p> <p>Obstet Gynecol. 2010;115(5):1063-70. PMID: 20410783</p> <p>Q J Med. 2010;113(10):723-32. PMID: 20410783</p>

Reporting guidelines for main study types

- [Randomised trials](#) [CONSORT](#) [Extensions](#)
- [Observational studies](#) [STROBE](#) [Extensions](#)
- [Systematic reviews](#) [PRISMA](#) [Extensions](#)
- [Case reports](#) [CARE](#)
- [Qualitative research](#) [SRQR](#) [COREQ](#)
- [Diagnostic / prognostic studies](#) [STARD](#) [TRIPOD](#)
- [Quality improvement studies](#) [SQUIRE](#)
- [Economic evaluations](#) [CHEERS](#)
- [Animal pre-clinical studies](#) [ARRIVE](#)
- [Study protocols](#) [SPIRIT](#) [PRISMA-P](#)

Translations

Some reporting guidelines are also available in languages other than English. Find out more in our [Translations](#) section.



Контрольный лист CONSORT 2010 по информации для включения в отчет рандомизированного испытания*

Раздел/Тема	Пункт №	Пункт контрольного листа	Изложено на странице №
Заголовок и реферат			
	1a	Указать в названии как рандомизированное испытание	_____
	1b	Структурированное резюме дизайна испытания, методов, результатов и выводов (для конкретных указаний смотрите CONSORT по рефератам)	_____
Введение			
Предпосылки и цели	2a	Научная сводная информация и обоснование	_____
	2b	Конкретные цели и гипотезы	_____
Методы			
Дизайн испытания	3a	Описание дизайна испытания (например, параллельный, факторный), в том числе соотношение распределения	_____
	3b	Важные изменения, внесенные в методы после начала испытания (например, критерии приемлемости), с объяснением причин	_____
Участники	4a	Критерии приемлемости для участников	_____
	4b	Условия и местоположения, где производился сбор данных	_____
Вмешательства	5	Вмешательства для каждой группы с приведением деталей, достаточных для воспроизведения, в том числе, сколько и когда они фактически применялись	_____
Исходы	6a	Первичные и вторичные показатели исходов, в том числе, как и когда они были оценены, которым было дано полное определение и которые были утверждены на предварительном этапе	_____
	6b	Любые изменения, внесенные в исходы испытаний после начала испытания, с объяснением причин	_____
Величина выборки	7a	Как была определена величина выборки	_____
	7b	При необходимости, объяснение любого промежуточного анализа и руководящих принципов прекращения исследования	_____
Рандомизация:			
Генерация	8a	Метод, использованный для генерации рандомизированного порядка распределения	_____





Ошибки в российских статьях (на основе заполнения «чек листов»)

- ▶ Отсутствие описания рандомизации
- ▶ Отсутствие описания ослепления
- ▶ Отсутствие описания статистических методов
- ▶ Отсутствие описания расчета размера выборки
- ▶ Т.д.



**МЕТА-АНАЛИЗ –
проблемы включения российских
публикаций**



Мета-анализы в русскоязычной литературе

- ▶ Поиск по ключевому слову «*мета-анализ*» в научной электронной библиотеке www.elibrary.ru
- ▶ 150 первых статей на русском языке:
 - ▶ 35 – не медицинские (биология, социология, химия... включая 4 - методология)
 - ▶ 15 - тезисы или авторефераты
 - ▶ Остальные в списке литературы:
 - ▶ В 80 (80%) - Нет русскоязычных статей (включая переводных)
 - ▶ В 20 (20%) – есть русскоязычные статьи (включая те, где всего 1-4 ссылки на методологические или регуляторные документы)



Проблемы включения российских публикаций

- ▶ **Нет стандартизированных конечных точек и временных интервалов** (проблема не только в русскоязычных статьях)
- ▶ Нет стандартов для статистического анализа
- ▶ Отсутствие статистического рецензирования и требований к описанию статистических результатов (иногда даже не ясно, что представляют стандартное отклонение (SD) или ошибку среднего(m)).
- ▶ По проведенным нашим исследованиям до 80% публикаций имеют ошибки в статистическом анализе и презентации данных.





Мета-анализы: Опыт

- ▶ 4 мета-анализа для 2 российских неврологических препаратов и 1 для нозологии - эндокринологической:
 - ▶ Для первого:
 - ▶ Не нашлось даже 2-х подходящих статей (несравнимые популяции, различные дизайны, дозы, конечные точки...).
 - ▶ Для второго и 4:
 - ▶ только 4 - 6 статей подходили по дизайну и длительности), но конечные точки позволили сгруппировать только по 2 и 3 исследования.
 - ▶ Эндокринологическое
 - ▶ ни одного подходящего российского исследования

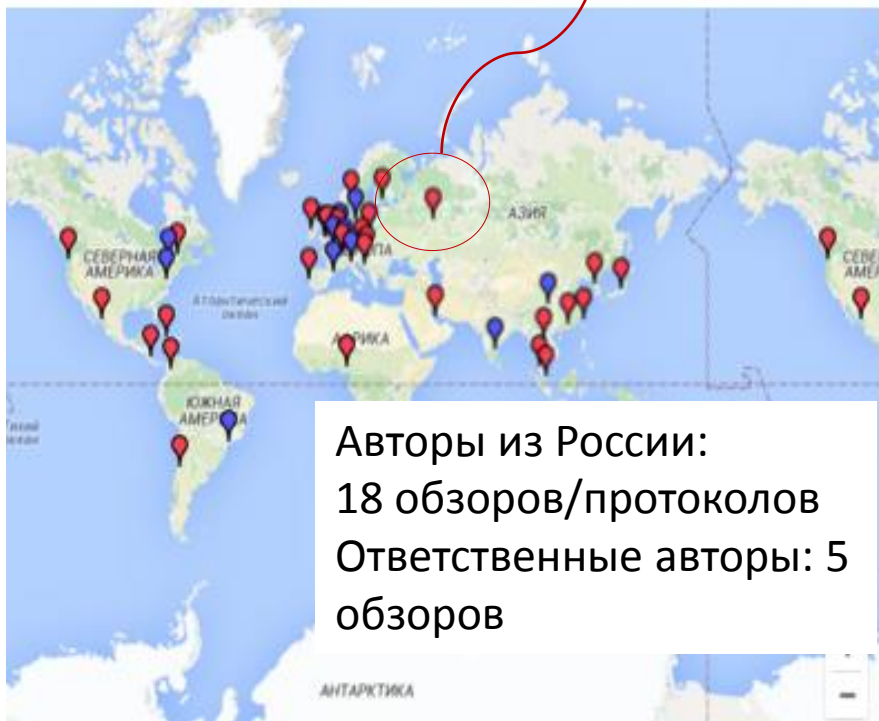


Cochrane Russia

Basic and Clinical Pharmacology, Institute of Medicine and Biology
Kazan Federal University
18 Kremlevskaya Street
420008 Kazan
Tatarstan
Russian Federation

Телефон: +7 843 293 17 58
Факс: +7 843 293 17 58
E-mail: cochrane.russia.kpfu@gmail.com;
cochranerussia@kpfu.ru
Домашняя страница: russia.cochrane.org

Кокрейн Россия – Cochrane Russia



Авторы из России:
18 обзоров/протоколов
Ответственные авторы: 5 обзоров



Надёжные доказательства.
Информированные решения.
Во благо здоровья.

Поиск

Наши доказательства

О нас

Присоединяйтесь

Кокрейнская Библиотека

Новости и события



Наши доказательства



Надёжные доказательства.
Информированные решения.
Во благо здоровья.

Русский

Cochrane Library

Cochrane.org | Admin

О нас

Добро пожаловать

News

Публикации

Тренинги

Присоединяйтесь



ТВИТЫ от @cochrane_russia



Последние новости и события

Первый подкаст на русском языке!



Ряд Кокрейнских авторов были названы в числе самых влиятельных научных умов 2015 года



Систематические обзоры – что это такое?



Семинар Кокрейн в Казани «Работа с CochraneCollectionPlus»



- ▶ **Кохрановское Сотрудничество-это международная некоммерческая организация.**
 - ▶ **основная задача** – собирать новейшую, достоверную информацию о результатах медицинских вмешательств.
- ▶ **В Кохрановской библиотеке (Cochrane Library) представлены:**
 - ▶ Кокрановский регистр контролируемых испытаний;
 - ▶ Кокрановская база данных систематических обзоров;
 - ▶ Базы данных рефератов по эффективности (DARE).
- ▶ **Отделения Cochrane в различных странах ведут реестры клинических испытаний**
- ▶ **Центр Кокрейн Россия – Cochrane Russia предлагает вести реестр российских клинических исследований**
 - ▶ **Регистрация планируемых**
 - ▶ **Обязательная публикация результатов**



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

Elena.verbitskaya@gmail.com

www.Clinpharm-spbgmu.ru

