



OVĚŘOVÁNÍ ÚČINNOSTI LÉČBY (SIMULAČNÍ STUDIE)

PAVLA DOKOUPILOVÁ

pavla@dokoupilova.cz

Ústav matematiky a statistiky, Masarykova univerzita, Brno



SHRNUTÍ

Základním nástrojem pro měření rozdílu účinností mezi dvěma typy léčby je v případě binárních dat poměr šancí. Cílem studie je pomocí simulace klinických pokusů s různým počtem pacientů v léčené i v kontrolní skupině a s různými pravděpodobnostmi úspěchu vyšetřit empirickou pravděpodobnost pokrytí skutečné hodnoty poměru šancí 95%-ním (asymptotickým) teoretickým konfidenčním intervalem a zkoumat průměrnou šířku tohoto intervalu pro dva nejnámější odhady poměru šancí.

POPIS KLINICKÉHO POKUSU

Při klinickém pokusu jsou pacienti rozděleni do dvou skupin, tzv. léčené (treated) a kontrolní (control). Pacientům z kontrolní skupiny je podáváno placebo nebo jsou léčeni tradiční léčbou, pacientům z léčené skupiny je podáván nový lék nebo jsou léčeni novou léčbou. U každého pacienta je po stejné předem určenou dobu sledováno předem zvolené kritérium, přičemž jeho splnění je označeno jako úspěch (success) a nesplnění jako neúspěch (failure). Data pak mohou být zapsána pomocí tabulky,

	Léčená skupina	Kontrolní skupina	Celkem
Úspěch	s_T	s_C	s
Neúspěch	f_T	f_C	f
Celkem	n_T	n_C	n

kde s_T je počet úspěchů v léčené skupině, resp. s_C v kontrolní skupině, f_T je počet neúspěchů v léčené, resp. f_C v kontrolní skupině a n_T je počet pacientů v léčené, resp. n_C v kontrolní skupině.

ZÁKLADNÍ NÁSTROJ ANALÝZY

Prostředkem ke zjištění účinnosti léčby je poměr šancí, resp. jeho přirozený logaritmus (dále označován jednotně jako poměr šancí)

$$\theta = \ln \left\{ \frac{p_T(1-p_C)}{p_C(1-p_T)} \right\},$$

kde p_T je pravděpodobnost úspěchu v léčené skupině a p_C je pravděpodobnost úspěchu v kontrolní skupině. V rámečku jsou uvedeny dva nejčastěji používané odhady pro poměr šancí.

1 Maximálně věrohodný odhad

$$\hat{\theta} = \ln \left(\frac{s_T f_C}{s_C f_T} \right) \quad (1)$$

s asymptotickým odhadem rozptylu

$$\text{var}(\hat{\theta}) = \frac{1}{s_T} + \frac{1}{s_C} + \frac{1}{f_T} + \frac{1}{f_C}.$$

2 Tzv. jednokrokový odhad

$$\hat{\theta} = Z/V, \quad (2)$$

kde $Z = s_T - \frac{n_T s}{n}$ je odpovídající tzv. efficientní skór, $V = \frac{n_T n_C s f}{n^3}$ je příslušná tzv. Fisherova informační statistika, s odhadem rozptylu

$$\text{var}(\hat{\theta}) = 1/V.$$

SIMULACE

Během simulace byly nejprve zvoleny pravděpodobnosti úspěchu a počet pacientů v jednotlivých skupinách. Po té se pomocí generátoru z binomického rozdělení daných parametrů vytvořil datový soubor a jeho poměr šancí se následně pomocí výše uvedených vzorců odhadoval. Pro oba odhady byly vypočteny intervaly spolehlivosti a sledovalo se, zda skutečná předem známá hodnota poměru šancí patřila do těchto intervalů. Pro každé nastavení parametrů bylo provedeno 10 000 opakování.

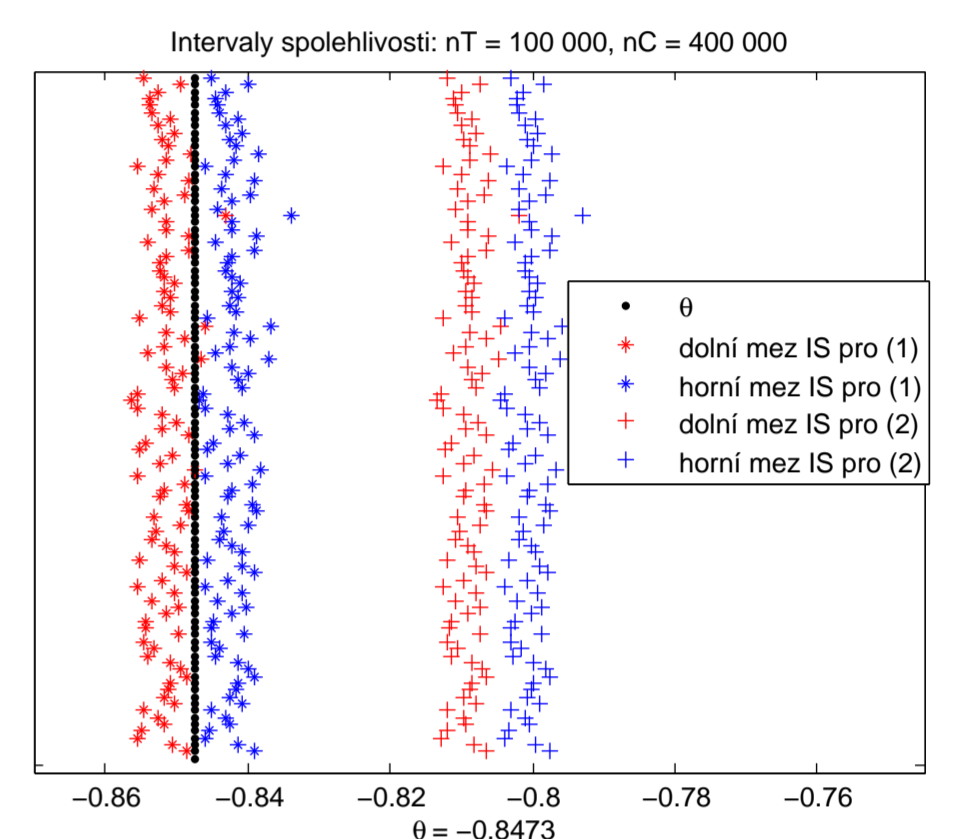
Výsledky simulace

Pokud každá ze skupin obsahovala alespoň 40 pacientů, vykazoval odhad (1) 95% úspěšnost obsazení skutečného poměru šancí v mezích intervalu spolehlivosti pro všechny kombinace pravděpodobností $p_T = 0.1, \dots, 0.9$ a $p_C = 0.1, \dots, 0.9$. Již od 20 jedinců ve skupině byla úspěšnost podle velikosti poměru šancí 90% a vyšší. Pokud měla jedna skupina počet jedinců

menší než 40, úspěšnost neovlivnil vyšší počet jedinců druhé skupiny.

Pro velký počet pacientů a pro kombinace pravděpodobností $p_T = 0.1, \dots, 0.9$ a $p_C = 0.1, \dots, 0.9$ konvergoval odhad (1) ke skutečné hodnotě poměru šancí (viz. graf). V následující tabulce jsou uvedeny průměrné šířky intervalů spolehlivosti pro vybrané počty pacientů.

Odhad (2) konvergoval ke skutečné



n_T	n_C	Šířka intervalu spolehlivosti pro odhad	
		(1)	(2)
40	40	2.2370	1.9091
100	100	1.4062	1.2183
160	40	1.7687	1.5640
1 000	1 000	0.4364	0.3831
1 600	400	0.5428	0.4952
10 000	10 000	0.1376	0.1212
16 000	4 000	0.1713	0.1565

hodnotě poměru šancí pouze pro hodnoty poměru šancí blízké nule, což potvrdilo závislost vlastností odhadu na poměru šancí, která je důsledkem počáteční volby $\theta = 0$ Newton-Raphsonovy procedury. Avšak pro počet pacientů menší než 40 ve skupině, prokazoval vyšší úspěšnost pokrytí než odhad (1). Průměrná šířka intervalu spolehlivosti byla vždy menší než u odhadu (1), jak je vidět z výše uvedené tabulky.

V další tabulce jsou poměry šancí, které tvořily hranici pro 95% úspěšnost pokrytí skutečného poměru šancí intervalem spolehlivosti pro odhad (2). Z tabulky je zřejmé, že s menším počtem pacientů mohl být poměr šancí větší a přesto měl ještě 95% úspěšnost. Hraniční poměr šancí nezávisel na hodnotách p_T a p_C , ale závisel na rozdílu počtu pacientů ve skupinách, větší rozdíl v počtu snižoval hraniční podíl šancí.

n_T	n_C	θ
50	50	2.0907
500	500	1.2083
5 000	5 000	0.6857

Závěr

V literatuře [1] je odhad (2) uveden, protože nevyžaduje iterativní výpočty. Avšak vzhledem k jeho nutnosti obezřetného použití a dobrým vlastnostem odhadu (1), lze doporučit užít především odhadu (1). Odhad (2) lze doporučit v případě, že počet pacientů ve skupině je menší než 40.

BUDOUCÍ PLÁNY

Studie byla zaměřena na dva nejčastěji používané odhady poměru šancí. Další krokem bude srovnání těchto odhadů s vylepšenými odhady navrženými v článkách [2] a [3].

Poděkování. Autorka děkuje prof. RNDr. Gejzovi Wimmerovi, DrSc. za cenné rady, které jí poskytl.

Reference

- [1] Whitehead A. (2002). *Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials* John Wiley & Sons Ltd., 25–29, 308–312.
- [2] Lin Ch-Y. a Yang M-Ch. (2006). *Improved Exact Confidence Intervals for the Odds Ratio in Two Independent Binomial Samples* Biometrical Journal **48**, 1008–1019.
- [3] Agresti A. a Min Y. (2002). *Unconditional Small-sample Confidence Intervals for the Odds Ratio* Biostatistics **3**, 379–386.