

Домашнее задание – расчёт объёма выборки для КИ

Рассчитайте объёмы выборок для следующих клинических исследований.

Опишите предположения, которые были выдвинуты при анализе.

Воспользуйтесь примером оформления результатов, который приведён далее.

Частота выбывания пациентов в ходе исследования – 20%. Частота выбывания пациентов в ходе скрининга – 10%.

1. Исследование не меньшей эффективности препарата Т в сравнении с препаратом R в лечении хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ). Первичная конечная точка – абсолютное увеличение индекса Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ) за 3 месяца терапии в сравнении со значениями на 1 визите.
Из литературных данных известно, что для препарата R абсолютный прирост индекса за 3 месяца в среднем ($M \pm SD$) составлял $7.2 \pm 3.1\%$. Предлагаемая граница не меньшей эффективности – 2 %.
2. Исследование превосходства препарата Т над референтным лечением R в лечении рассеянного склероза. Первичный показатель эффективности – доля пациентов, у которых к визиту 3 (12 мес.) нет новых очагов по МРТ, развившихся в период наблюдения. Согласно литературным данным, на фоне применения препарата R доля пациентов без новых очагов составляет 66%. Ожидается, что препарат Т будет эффективнее препарата R примерно на 15%, при этом спонсор хотел бы, чтобы граница превосходства была бы равна 1%. Спонсор просит, чтобы в группу Т было рандомизировано в 2 раза больше пациентов, чем в группу R.
3. Исследование превосходства нового препарата А над препаратом Б в профилактике интраоперационных кровотечений. Первичная конечная точка – объём кровопотери в мл. Из данных литературы известно, что средний объём кровопотери при применении препарата Б составляет 306 ± 52 мл. Ожидается, что препарат А в среднем будет снижать объём кровопотери на 20% в сравнении с препаратом Б. Границу превосходства предполагается установить равной 50 мл. Спонсор просит рассчитать объём выборок таким образом, чтобы препарат А получили 75% пациентов, включённых в исследование.
4. Известно, что на фоне лечения препаратом Х рецидив псориатического артрита за 6 месяцев наблюдается в 32% случаев. Спонсор хочет исследовать новый препарат У, который, как ожидается, снизит частоту рецидивов на 15%. Границей превосходства можно считать снижение доли пациентов с рецидивом более, чем на 5%.
При этом существует сложность. У спонсора в наличии имеется только 250 пачек препарата Х и он просит, чтобы рандомизационное соотношение было таким, чтобы препарата хватило на проведение исследования.

Пример оформления результатов:

Статистическая гипотеза превосходства в исследовании была сформулирована следующим образом:

$$H_0: P_T - P_C \leq \delta$$

$$H_A: P_T - P_C > \delta$$

Где P_T – частота достижения ремиссии в исследуемой группе, P_C – частота достижения ремиссии в контрольной группе. δ – граница превосходства (10%).

При расчёте необходимого размера выборки были сделаны следующие допущения:

1. Распределение в группы будет равномерным в соотношении 1:1;
2. Односторонняя величина ошибки I рода (α) составляет 0.025;
3. Мощность исследования должна составлять 80%, соответственно, предельная величина ошибки II рода (β) = 0.2;
4. На основании литературных данных мы ожидаем величину эффекта в группе исследуемого препарата ~ 70% (P_T) и в группе активного наблюдения на уровне ~ 50% (P_C).
5. Граница превосходства препарата по сравнению с активным контролем равна 10%.

Расчёт размера выборки был проведён в RStudio (версия 2023.06.1 Build 524) с использованием языка R (версия 4.3.1) с помощью функции TwoSampleProportion.NIS пакета TrialSize (версия 1.4)¹.

Результаты расчёта представлены далее.

```
TwoSampleProportion.NIS(  
  alpha = 0.025,  
  beta = 0.2,  
  p1 = 0.7,  
  p2 = 0.5,  
  k = 1,  
  delta = 0.2,  
  margin = 0.1  
)  
## [1] 361.0485
```

Таким образом, в каждую группу необходимо включить не менее 362 обследуемых, всего – 724 пациента.

С учётом частоты выбывания пациентов в ходе исследования, равной 20%, в каждую группу необходимо набрать не менее 452 человек. В скрининг (с учётом 10% выбывания) необходимо включить не менее 503 обследуемых в каждую группу.

¹ Всегда указывайте именно те версии пакетов и ПО, которые вы используете в расчёте. Вы можете использовать не только TrialSize, но и пакет EpiR или другие решения.

Вашу версию Rstudio можно увидеть во вкладке Help. Версия языка R обычно пишется в консоли. Версии загруженных пакетов можно посмотреть с помощью функции sessionInfo()