

# Тестовое задание на позицию стажера-биостатистика

ФИО: Андрущенко Ирина Романовна  
Дата подготовки файла: 22.11.2024

## Введение

В данном отчёте представлена работа выполненная в качестве тестового задания на позицию стажера в группу биостатистики компании BIOCAD.

Работа включает решения трёх заданий:

- Сравнение эффективности двух препаратов** на основе имеющихся данных клинического исследования.
- Расчет размера выборки** для нового исследования с учетом требований к мощности и уровня значимости.
- Обзор регуляторных норм** и стандартов, применимых к планированию и анализу клинических исследований в различных регионах (ЕС, США и Россия).

Цель данной работы — продемонстрировать подходы к применению биостатистики, обеспечение научной обоснованности результатов исследований и соответствие требованиям регуляторных органов.

## Задание 1: Сравнение эффективности Препаратов А и В

### Описание задачи

Фармацевтическая компания провела клиническое исследование для сравнения эффективности двух препаратов, Препарата А и Препарата В, в уменьшении симптомов у пациентов. Для каждой группы измерялся процент снижения симптомов. Компания утверждает, что Препарат А более эффективен, то есть его средний процент снижения симптомов выше, чем у Препарата В.

#### Цель:

Провести статистический анализ, чтобы проверить, является ли разница в среднем проценте снижения симптомов между Препаратами А и В статистически значимой, используя двухвыборочный t-тест.

### План выполнения

- Формулировка гипотез
- Проверка соответствия данных условиям t-теста
- Выполнение t-теста
- Интерпретация результатов

```
In [18]: # Импортируем необходимые библиотеки

import numpy as np
from scipy.stats import ttest_ind, levene, shapiro
import pandas as pd
import matplotlib.pyplot as plt
```

### Данные для анализа

```
In [20]: # Данные для анализа, предоставленные в задании

data_a = [48, 52, 55, 39, 60, 57, 46, 53, 50, 45, 63, 51, 40, 37, 44]
data_b = [42, 46, 39, 35, 52, 49, 38, 41, 47, 36, 54, 50, 33, 30, 43]

# Выведем данные
print("Препарат А:", data_a)
print("Препарат В:", data_b)
```

Препарат А: [48, 52, 55, 39, 60, 57, 46, 53, 50, 45, 63, 51, 40, 37, 44]  
Препарат В: [42, 46, 39, 35, 52, 49, 38, 41, 47, 36, 54, 50, 33, 30, 43]

### Формулировка гипотез

Сформулируем гипотезы для их дальнейшей проверки

- Нулевая гипотеза (H0):**  
Средний процент снижения симптомов одинаков для двух групп пациентов ( $\mu_A = \mu_B$ ).
- Альтернативная гипотеза (H1):**  
Средний процент снижения симптомов для Препарата А выше, чем для Препарата В ( $\mu_A > \mu_B$ ).

### Проверка соответствия данных условиям t-теста

Двухвыборочный t-тест требует выполнения определённых предположений: **нормального распределения** данных в каждой группе и **равенства дисперсий**, если эти предположения не выполняются, результаты теста могут быть некорректными (p.d зад.1).

- Проверим нормальность данных с помощью теста Шапиро-Уилка
- Проверим равенство дисперсий с помощью теста Левена

```
In [23]: # Тест Шапиро-Уилка на нормальность
shapiro_a = shapiro(data_a)
shapiro_b = shapiro(data_b)

print("Шапиро-Уилк для Препарата А:", shapiro_a)
print("Шапиро-Уилк для Препарата В:", shapiro_b)

# Тест Левена на равенство дисперсий
levene_test = levene(data_a, data_b)
print("Левен :", levene_test)
```

Шапиро-Уилк для Препарата А: ShapiroResult(statistic=0.9806824922561646, pvalue=0.9739439487457275)  
Шапиро-Уилк для Препарата В: ShapiroResult(statistic=0.9755510687828064, pvalue=0.9300674200057983)  
Левен : LeveneResult(statistic=0.017847025495750738, pvalue=0.8946801739733088)

#### Тест Шапиро-Уилка (проверка нормальности):

- Для Препарата А:  
р-значение = 0.9739, что значительно больше уровня значимости ( $\alpha = 0.05$ ). Это означает, что данные для Препарата А распределены нормально.
- Для Препарата В:  
р-значение = 0.9301, что также больше ( $\alpha = 0.05$ ). Следовательно, данные для Препарата В распределены нормально.

Данные для обеих групп удовлетворяют предположению о нормальном распределении.

#### Тест Левена (проверка равенства дисперсий):

- (р)-значение = 0.8947, что значительно больше уровня значимости ( $\alpha = 0.05$ ). Это подтверждает равенство дисперсий между группами.

Предположение о равенстве дисперсий для двух групп выполнено.

#### Результаты тестов Шапиро-Уилка и Левена подтверждают, что данные удовлетворяют всем условиям для применения двухвыборочного t-теста

- Данные распределены нормально для обеих групп.
- Дисперсии данных для двух групп равны.

Таким образом, двухвыборочный t-тест с предположением о равенстве дисперсий может быть использован для проверки гипотезы о разнице в средних значениях между Препаратами А и В.

## Шаг 3: Двухвыборочный t-тест

Выполним t-тест для проверки гипотезы о разнице в средних.

```
In [24]: # Двухвыборочный t-тест
t_stat, p_value = ttest_ind(data_a, data_b, equal_var=True)
print(f"t-статистика: {t_stat}")
print(f"p-значение: {p_value}")
```

t-статистика: 2.572699391929611  
p-значение: 0.015682633196039606

#### t-статистика:

Это значение показывает, насколько велика разница между средними значениями двух групп относительно их общей вариативности.

#### p-значение:

Это значение отражает вероятность получить такую или ещё большую разницу между группами при условии, что нулевая гипотеза верна.

#### Интерпретация:

- Уровень значимости:  $\alpha = 0.05$
- Так как  $p < \alpha$  ( $0.0157 < 0.05$ ), мы отклоняем нулевую гипотезу ( $H_0$ )

#### Таким образом,

- Разница в средних значениях между Препаратом А и Препаратом В является статистически значимой
- Это подтверждает утверждение компании о том, что Препарат А более эффективен, чем Препарат В, с более высоким средним процентом снижения симптомов

\*Хотя результат статистически значим, важно дополнительно рассмотреть клиническую значимость разницы для оценки её влияния на лечение

## Результаты

```
In [25]: # Вычисление основных статистических показателей
mean_a = np.mean(data_a)
mean_b = np.mean(data_b)
std_a = np.std(data_a, ddof=1)
std_b = np.std(data_b, ddof=1)

# Свод результатов
results = pd.DataFrame({
    "Группа": ["Препарат А", "Препарат В"],
    "Среднее": [mean_a, mean_b],
    "Стандартное отклонение": [std_a, std_b],
    "Размер выборки": [len(data_a), len(data_b)]
})
```

```
# Вывод результатов
results
```

```
Out[25]:
```

	Группа	Среднее	Стандартное отклонение	Размер выборки
0	Препарат А	49.333333	7.659417	15
1	Препарат В	42.333333	7.237469	15

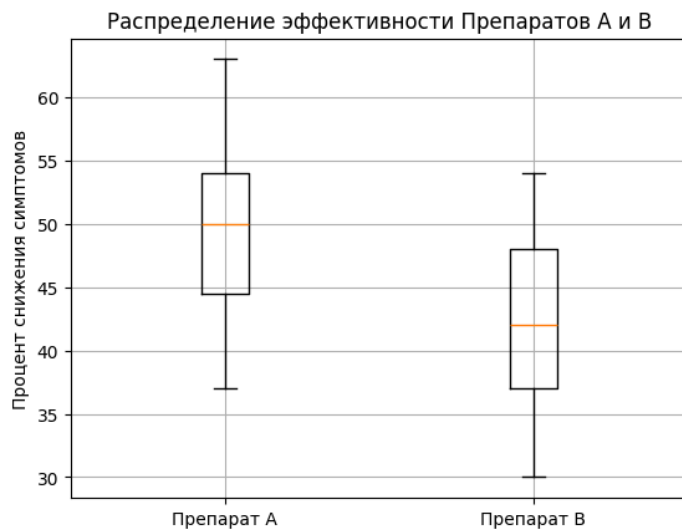
#### Интерпретация результатов

- Средний процент снижения симптомов для Препарата А выше, чем для Препарата В.
- р-значение из t-теста  $p = 0.0157$  меньше уровня значимости  $\alpha = 0.05$ , что позволяет отклонить нулевую гипотезу.
- Таким образом, можно сделать вывод, что Препарат А является более эффективным, чем Препарат В.

#### Графическое представление данных

Построим график распределения эффективности для двух групп.

```
In [26]: # График распределения данных
plt.boxplot([data_a, data_b], labels=["Препарат А", "Препарат В"])
plt.title("Распределение эффективности Препаратов А и В")
plt.ylabel("Процент снижения симптомов")
plt.grid()
plt.show()
```



#### Вывод

На основании статистического анализа можно сделать вывод, что Препарат А демонстрирует значительно более высокий средний процент снижения симптомов по сравнению с Препаратом В.

## Задание 2: Расчет размера выборки для нового клинического исследования

#### Описание задачи

Компания хочет рассчитать минимальный размер выборки для исследования, чтобы обнаружить разницу в 5% между Препаратами А и В, при уровне значимости 5% и мощности 80%.

Дополнительно проанализируем, как изменение мощности до 90% влияет на размер выборки, а также обсудим возможные последствия, если размер выборки окажется недостаточным.

#### План выполнения

1. Расчет размера выборки при мощности 80%
2. Анализ влияния увеличения мощности до 90%
3. Обсуждение последствий недостаточного размера выборки

#### а) Расчет размера выборки для мощности 80%

Для расчёта размера выборки используем следующую формулу:

$$n = [(Z_{\alpha} + Z_{\beta}) / (\Delta / \sigma)]^2$$

Где:

- $Z_{\alpha}$  — критическое значение для уровня значимости  $\alpha = 0.05$ ,
- $Z_{\beta}$  — критическое значение для мощности  $1 - \beta = 0.80$ ,
- $\Delta$  — минимально обнаружимая разница (в данном случае 5%),

- $\sigma$  — стандартное отклонение (10%).

Выполним расчеты:

```
In [33]: from scipy.stats import norm

# Данные
alpha = 0.05 # Уровень значимости
beta = 0.2   # 1 - мощность
delta = 5    # Минимально обнаруживаемая разница
sigma = 10   # Стандартное отклонение

# Критические значения Z
z_alpha = norm.ppf(1 - alpha / 2) # Двусторонний тест
z_beta = norm.ppf(1 - beta)

# Расчет размера выборки
n = ((z_alpha + z_beta) * sigma / delta) ** 2
n = int(np.ceil(n)) # Округляем до целого числа

print(f"Необходимый размер выборки для каждой группы: {n}")
```

Необходимый размер выборки для каждой группы: 32

- Для обнаружения минимальной разницы в 5% между Препаратом А и Препаратом В при уровне значимости 5% и мощности 80% необходимо включить **не менее 32 участников в каждую группу**.
- Данный размер выборки обеспечивает достаточную статистическую мощность, чтобы минимизировать вероятность ошибки второго рода (пропустить существующую разницу).

## b) Изменение размера выборки при увеличении мощности до 90%

Повышение мощности до 90% уменьшает вероятность ошибки второго рода  $\beta$  и обеспечивает большую надежность результатов.

- Пересчитаем размер выборки с новыми параметрами  $\beta = 0.1$ .
- Сравним полученные размеры выборки при мощностях 80% и 90%.

```
In [34]: # Обновляем мощность
beta_new = 0.1 # 1 - мощность = 90%
z_beta_new = norm.ppf(1 - beta_new)

# Новый расчет размера выборки
n_new = ((z_alpha + z_beta_new) * sigma / delta) ** 2
n_new = int(np.ceil(n_new))

print(f"Необходимый размер выборки для каждой группы при мощности 90%: {n_new}")
```

Необходимый размер выборки для каждой группы при мощности 90%: 43

- Увеличение мощности до 90% потребовало увеличения размера выборки на **34%** (с 32 до 43 человек).
- Повышение мощности исследования (уменьшение вероятности ошибки второго рода) требует значительного увеличения размера выборки. Это связано с необходимостью повышения чувствительности исследования для обнаружения минимальной разницы между группами.

## c) Последствия использования меньшей выборки

Если использовать меньшую выборку, чем рассчитано:

1. **Увеличивается вероятность ошибки второго рода  $\beta$** , что снижает мощность исследования. Это означает, что исследование может не обнаружить реальную разницу между препаратами, если она существует.
2. **Достоверность результатов снижается**, так как исследование может быть недостаточно чувствительным.
3. **Ошибка первого рода  $\alpha$**  не изменяется, так как она определяется уровнем значимости. Однако выводы исследования могут быть недостоверными из-за недостаточной мощности.
4. В конечном итоге использование меньшей выборки может привести к недооценке или переоценке эффективности препарата и неверным клиническим рекомендациям.

## Задание 3: Регуляторные нормы для клинических исследований

В планировании и анализе клинических исследований важную роль играют регуляторные нормы, которые обеспечивают стандартизацию, качество и достоверность данных. Перечислим основные нормы для стран ЕС, США и России (ЕАЭС).

### 1. Россия (ЕАЭС)

- **ГОСТ Р 52379-2005:** Национальный стандарт, соответствующий GCP.
- **Единые правила ЕАЭС:** Регламент проведения клинических исследований на территории Евразийского экономического союза.
- **Приказы Минздрава РФ:** Регламент проведения клинических исследований, включая требования к статистическим методологиям.

### 2. Европейский Союз (ЕС)

- **ICH E6 (R2) Good Clinical Practice (GCP):** Руководство по надлежащей клинической практике, которое устанавливает требования к планированию, проведению и анализу клинических исследований.

- **EMA (European Medicines Agency) Guidelines:** Документы Европейского агентства лекарственных средств, регулирующие различные аспекты исследований, включая биостатистику.
- **General Data Protection Regulation (GDPR):** Закон о защите персональных данных, применимый к клиническим исследованиям.

### 3. США

- **21 CFR Part 11:** Требования FDA к электронным системам и подписям в клинических исследованиях.
- **21 CFR Part 50, 56:** Правила по защите участников исследования и требованиям к институциональным этическим комитетам.
- **FDA Guidance for Industry:** Руководства по статистическому анализу, включая анализ эффективности, мощности и размера выборки.

### Заключение

Соблюдение этих норм критически важно для обеспечения прав участников исследования, получения достоверных данных и соблюдения международных стандартов.

## Общий вывод

В рамках анализа были выполнены три задачи:

**1. Сравнение эффективности Препаратов А и В:**

Проведен статистический анализ, который показал, что Препарат А обладает более высоким средним процентом снижения симптомов. Результаты t-теста подтвердили, что разница между препаратами статистически значима на уровне значимости 5%.

**2. Расчет размера выборки для нового клинического исследования:**

Рассчитан минимальный размер выборки для достижения мощности 80% и уровня значимости 5%. Было продемонстрировано, что увеличение мощности до 90% требует значительного увеличения размера выборки, что важно учитывать при планировании исследования.

**3. Регуляторные нормы для клинических исследований:**

Перечислены основные международные и национальные стандарты, регулирующие планирование и анализ клинических исследований. Это включает документы, которые обеспечивают высокие стандарты качества и соответствие нормативным требованиям.

В рамках данной работы были применены основные методы биостатистики и анализа клинических данных