

Sprawozdanie z sympozjum „Statistics of multi-center trials”

W dniu 25 stycznia 2002 roku w Londynie odbyło się sympozjum pt. „Statistics of multi-center trials”, zorganizowane przez Henry Stewart Conference Studies. Do wzięcia udziału w sympozjum zaproszeni zostali m.in. profesor Stephen Senn z Zakładu Epidemiologii i Zdrowia Publicznego z University College London, Simon Day obecny przewodniczący International Society of Clinical Biostatistics oraz profesor Anthony Atkinson z London School of Economics.

Sympozjum poświęcone było omówieniu metod statystycznych, stosowanych w analizie danych, pochodzących z badań wieloośrodkowych oraz odniesieniu tych metod do metod stosowanych w meta-analizach.

Simon Day poświęcił swoje wystąpienie problemom związanym z interpretacją wyników leczenia w doświadczeniu wieloośrodkowym. Zakładając, że każdy z ośrodków biorących udział w badaniu reprezentuje odpowiednio dużą liczbę obserwacji, Day zaleca przedstawienie wyników analizy dla każdego z ośrodków osobno. Wszelkie różnice w wynikach leczenia pomiędzy ośrodkami powinny zostać szczegółowo przeanalizowane pod kątem charakterystyki pacjentów, włączonych przez dany ośrodek oraz wszystkich możliwych czynników, mogących mieć wpływ na efekt końcowy. W sytuacji, w której zaobserwowano istotne różnice w efekcie leczenia pomiędzy ośrodkami (może się zdarzyć, że zaobserwowano przeciwny efekt w różnych ośrodkach) i nie znaleziono wytłumaczenia tego zjawiska, Simon Day zaleca przedstawienie jedynie wyników ogólnych, dla wszystkich pacjentów razem. Podkreśla, że celem badania klinicznego nie jest znalezienie najlepszego sposobu leczenia dla konkretnego chorego w wybranym ośrodku, ale ogólne zdefiniowanie najlepszej metody postępowania klinicznego.

Profesor Anthony Atkinson przedstawił szereg metod przypisywania porównywanych metod leczenia kolejnym chorym zgłaszanym do badania, m.in. metody deterministyczne, tj. metoda minimizacyjna, metoda blokowa, metody całkowicie losowe, metody określane nazwą „niesymetrycznej monety”, i inne. Metoda deterministyczna, w odróżnieniu od metod losowych, charakteryzuje się tym, że wybór metody leczenia dla kolejnego pacjenta zgłoszonego do badania jest całkowicie zależny od leczenia, przypisanego wszystkim wcześniej zgłoszonym pacjentom. Ze względu na jej charakter niezbędne jest, aby dokonywanie przydziału metody leczenia odbywało się poza ośrodkiem zgłaszającym pacjenta i oczywiście jest to metoda najbardziej efektywna w badaniach wieloośrodkowych. Organizacja Biura Koordynacji Doświadczenia

poza ośrodkiem zgłaszającym chorych gwarantuje uniknięcie możliwości zgadnięcia przez lekarza zgłaszającego metody leczenia, która zostanie przydzielona następnemu choremu. W praktyce Pracowni Biostatystyki Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie, pełniącej rolę Biura Koordynacji Doświadczenia dla wielu programów badawczych Centrum, najczęściej stosowaną metodą doboru leczenia jest metoda minimizacyjna, polegająca na minimalizacji, z każdym kolejnym chorym, różnic w rozkładzie kilku (3-5) wybranych czynników prognostycznych pomiędzy ramionami badania.

Metoda całkowicie losowa charakteryzuje się tym, że kolejny pacjent, bez względu na wynik dla poprzednio włączonych chorych, ma jednakowe szanse bycia przypisanym do każdej z metod leczenia. W przypadku dwóch ramion, można ją zobrazować np. jako przypisywanie kolejnym chorym metody leczenia na podstawie rzutu monetą. W praktyce jest to metoda stosowana rzadko, gdyż požądany, równomierny rozkład czynników prognostycznych (znanych lub nieznanymi) pomiędzy ramiona badania jest osiągalny dopiero przy bardzo dużej liczbie pacjentów.

Metody określane nazwą „niesymetrycznej monety” są to metody losowe, które umożliwiają narzucenie dla kolejnych chorych pewnych preferencji co do wyboru metody leczenia, w zależności od ustalonych wcześniej reguł postępowania, np. prawdopodobieństwo przypisania choremu metody A wynosi $1/3$, a metody B $2/3$. Wszystkie metody doboru pacjentów do danych metod leczenia muszą z oczywistych względów być niezależne od ośrodków zgłaszających pacjentów.

Profesor Atkinson porównywał wybrane metody pod względem zrównoważenia rozkładu wybranych czynników prognostycznych pomiędzy ramiona badania. Jednakowy rozkład czynników prognostycznych pomiędzy ramionami pozwala na estymację efektu leczenia z maksymalną dokładnością. Przedstawił również symulacje obrazujące wpływ liczby pacjentów włączanych do badania i liczby czynników prognostycznych, które uwzględnia się w momencie przydzielania kolejnemu choremu metody leczenia, na poziom zrównoważenia rozkładu tych czynników. Zrównoważenie rozkładu czynników prognostycznych pomiędzy ramiona badania drastycznie komplikuje się wraz ze wzrostem liczby czynników. Z drugiej strony brak równowagi w rozkładzie istotnych czynników prognostycznych pomiędzy ramionami badania prowadzi do błędów w ocenie efektu leczenia.

Pani profesor Anne Whitehead z Uniwersytetu w Reading przedstawiła różnice w podejściu do analizy

danych, pochodzących z badań wielośrodkowych i meta-analizi. Zaprezentowała i szczegółowo omówiła 6 modeli regresji, stosowanych w analizie statystycznej do oceny wyników. Porównywała modele pozwalające na estymację efektu leczenia dla każdego z ośrodków osobno, w zależności od tego, czy interesujący jest efekt w konkretnym ośrodku (*fixed-effect models*), czy też raczej interesujący jest średni efekt w wybranych ośrodkach, traktowanych jedynie jako reprezentacja wszystkich potencjalnych ośrodków, zajmujących się wybranym rodzajem leczenia (*random-effect models*).

Kolejne wystąpienie dotyczyło sposobów analizy danych w przypadkach wystąpienia braków informacji. Ian White, biostatystyk z Medical Research Council z Cambridge, zaprezentował oraz szczegółowo omówił, na przykładzie danych pochodzących z badania klinicznego, kilka sposobów uzupełniania brakujących informacji, m.in. przez zastosowanie interpolacji liniowej.

Na zakończenie David Brown, biostatystyk z Agencji Kontroli Leków Wielkiej Brytanii, podkreślił ogromne znaczenie organizacji badań wielośrodkowych. Badania wielośrodkowe stają się z wielu powodów najkorzystniejszą formą realizacji zamierzeń naukowych. Podstawową zaletą jest możliwość włączenia do badania wymaganej liczby pacjentów w odpowiednio krótszym czasie, niż miałyby to miejsce w badaniu jednośrodkowym, a dodatkowo wyniki oparte na danych wielośrodkowych dają większą podstawę do uogólnień. Ponadto wielce pożądanym skutkiem poprawnie przeprowadzonego badania wielośrodkowego jest ujednoczenie standardów leczenia, procedur klinicznych oraz kryteriów oceny skuteczności stosowanego leczenia. Autor, zgodnie z wytycznymi International Conference on Harmonization (ICH), podkreślił również odpowiedzialność, jaką ponosi statystyk, obok osób odpowiedzialnych za kierowanie doświadczeniem, za prawidłowe przygotowanie protokołu badania oraz zastosowanie właściwych metod analizy statystycznej.

Autorka sprawozdania pragnie podziękować Dyrekcji Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie za umożliwienie jej wzięcia udziału w sympozjum.

Mgr Ewa Kraszewska
Pracownia Biostatystyki
Biuro Badań Klinicznych i Biostatystyki
Centrum Onkologii-Instytut
w Warszawie