



С чего начать исследование? От исследовательского вопроса к дизайну исследования

Ольга Мироненко

преподаватель, Институт биоинформатики

Трудности перевода



Место статистического анализа в процессе научного поиска

Славенко МГ, Мироненко ОН, Кузнецов МС, Бакин ЕА.

Мифологизация статистики в биомедицинских исследованиях.

Альманах клинической медицины. 2026;54(2):104-112.

doi: [10.18786/2072-0505-2026-54-010](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2026-54-010)

С чего часто начинается «диалог»?

Все совпадения случайны

- «Мне нужно сделать ROC-анализ»
- «У нас ретроспективное исследование, давайте сделаем псевдорандомизацию»
- «Хотели выявить факторы риска развития нейтропении с помощью многофакторной регрессии, но в однофакторных всё недостоверно – что делать?»
- «Мы прикинули объем выборки – получилось много, можно как-то посчитать, чтобы было поменьше?»
- «Сравнили терапию А с В – различий нет – может, все-таки какие-то отдельные подгруппы пациентов выигрывают от терапии А?»



Вопросы статистика клиницисту (1)

Надо, Федя, надо! (с)

- **Зачем?**

- Что хотели бы с помощью этого исследования понять?
- Какую проблему в текущей клинической практике должно решить это исследование?
- Какой пробел в существующих знаниях позволит закрыть исследование?
- Как планируется использовать результаты исследования?
- Что изменится при разных результатах исследования?

- **Ожидания?**

- Что подсказывает механизм действия, биология заболевания, клинический контекст?
- Что известно из предыдущих исследований?
- Какие результаты можно ожидать?

Типы исследовательских вопросов

В зависимости от задач исследования

Описательные

- Как часто встречается низкий уровень экспрессии E?
- Какова продолжительность жизни без прогрессирования (PFS) на терапии X?
- Насколько отличается PFS между пациентами с разным уровнем экспрессии E?

Предсказательные

- Какова вероятность прогрессирования заболевания у данного пациента в течение первого года терапии X?
- Можно ли определить наличие опухоли по результатам жидкостной биопсии?

Каузальные (причинно-следственные)

- Увеличивает ли терапия X продолжительность жизни?
 - Как количество отдаленных метастазов влияет на продолжительность жизни?
 - Зависит ли эффективность терапии X от экспрессии E? (*)
- ←
- Какую терапию назначить данному пациенту для минимизации вероятности прогрессирования в течение первого года терапии X? (**)

Hernán MA, Hsu J, Healy B. *A Second Chance to Get Causal Inference Right: A Classification of Data Science Tasks*. CHANCE, 2019, 32(1), 42–49.

doi: [10.1080/09332480.2019.1579578](https://doi.org/10.1080/09332480.2019.1579578)

Carlin JB, Moreno-Betancur M. *On the Uses and Abuses of Regression Models: A Call for Reform of Statistical Practice and Teaching*. Stat Med.

2025 Jun;44(13-14):e10244. doi: [10.1002/sim.10244](https://doi.org/10.1002/sim.10244)

Типы исследовательских вопросов

Для чего будут использоваться результаты исследования?

Описательные

- Выявление групп пациентов, которым необходимо более пристальное наблюдение/поддерживающая или сопутствующая терапия и т.п. (приоритизация распределения ресурсов)

Предсказательные

- Выявление пациентов, которым необходимо более пристальное наблюдение/поддерживающая или сопутствующая терапия и т.п.

Каузальные (причинно-следственные)

- Принятие решений о тактике лечения или основа для дальнейших исследований в этой области, в том числе для отдельных групп (*) или конкретных пациентов (**),
- Объяснение механизма развития какого-либо явления/ события

Куда отнести исследование по «оценке факторов риска» / «факторов, ассоциированных с...» зависит от того, каким образом предполагается использовать его результаты

Schooling CM, Jones HE. *Clarifying questions about "risk factors": predictors versus explanation*. Emerg Themes Epidemiol. 2018 Aug 8;15:10.

doi: [10.1186/s12982-018-0080-z](https://doi.org/10.1186/s12982-018-0080-z)

Lewer D, Brothers T, O'Nions E, Pickavance J. *Factors associated with: problems of using exploratory multivariable regression to identify causal risk factors*. BMJ Medicine. 2025;4:e001375. doi: [10.1136/bmjmed-2025-001375](https://doi.org/10.1136/bmjmed-2025-001375)

Вопросы статистика клиницисту (2)

Для операционализации

- Что измеряем?

Операционализация в зависимости от вопроса

Что измеряем?

Описательные

- Исход
- Показатели, оценку ассоциации исхода с которыми необходимо оценить

Предсказательные

- Исход
- Предикторы – показатели, доступные в момент, когда хотим сделать предсказание

Каузальные (причинно-следственные)

- Исход (жесткая или суррогатная конечная точка?)
- Воздействие
- Ковариаты: прогностические признаки, в наблюдательных исследованиях + конфаундеры

Коррекция на ковариаты?

- **Коррекция на ковариаты не нужна**, для оценки ассоциации – однофакторные регрессионные модели

- Пошаговый отбор, регуляризация и прочие **автоматические методы отбора ковариат** для максимального качества предсказания на валидационной выборке

- В РКИ – для повышения точности оценок эффекта/ условной оценки
- В наблюдательных исследованиях – для деконфаундинга + точности
- **Список ковариат задается заранее, исходя из доменных знаний**

Вопросы статистика клиницисту (2)

Для операционализации

- **Что измеряем?**
 - Определения для исхода (конечные точки), воздействия / предикторов, прочих показателей
- **Как назначается воздействие?** (для каузальных исследований)
- **Как измеряем?**
 - Методы и инструменты оценки
 - Возможны ли ошибки измерения? По каким причинам, в какую сторону?
 - Возможно ли наличие пропущенных данных? По каким причинам?
- **Когда измеряем?**
 - Относительно начала исследования/ наблюдения за пациентами/ терапии
 - Периодичность оценки

Эстиманд

Лес рук?

- Кто хотя бы раз слышал слово «эстиманд»?
- Кто знает, что такое «эстиманд»?

Эстиманд

Руководства по биостатистике для клинических исследований: ICH, FDA, EMA, ЕЭК, ...

List of Guidances for Statistics in Regulatory Affairs

Article Talk

From Wikipedia, the free encyclopedia

This **List of Guidances for Statistics in Regulatory Affairs** presents a source of related articles that are relevant to [regulatory affairs](#) for those statisticians that work on

Abbreviations [edit]

- EMA = [European Medicines Agency](#)
- EU-HTA = [European Commission Health Technology Assessment](#)
- FDA = [U.S. Food and Drug Administration](#)
- ICH = [International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use](#)
- IQWiG = [Institute for Quality and Efficiency in Health Care](#)
- UK-NICE = [National Institute for Health and Care Excellence](#)

E9 - Statistical Principles for Clinical Trials

- > E9 Statistical Principles for Clinical Trials
- > E9(R1) Addendum: Statistical Principles for Clinical Trials

<https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>

★ Add languages ▾

 **Правовой портал**

<https://docs.eaeunion.org/documents/357/5436/>

Информация о документе

Полный заголовок документа	О Руководстве по применению принципов биостатистики в клинических исследованиях лекарственных препаратов
Номер документа	19
Короткий заголовок документа	Рекомендация Коллегии ЕЭК № 19
Вид документа	Рекомендация
Дата принятия документа	2020
Дата опубликования документа	2020

 **МЕЖДУНАРОДНЫЙ СОВЕТ ПО ГАРМОНИЗАЦИИ ТЕХНИЧЕСКИХ ТРЕБОВАНИЙ К ЛЕКАРСТВАМ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

ГАРМОНИЗИРОВАННОЕ РУКОВОДСТВО ICH

АДДЕНДУМ ПО ЭСТИМАНДАМ И АНАЛИЗУ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

К РУКОВОДСТВУ ПО СТАТИСТИЧЕСКИМ ПРИНЦИПАМ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

E9(R1)

Окончательная версия

Принято 20 ноября 2019 г.

 **INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE**

ICH HARMONISED GUIDELINE

ADDENDUM ON ESTIMANDS AND SENSITIVITY ANALYSIS IN CLINICAL TRIALS

TO THE GUIDELINE ON STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS

E9(R1)

Final version

Adopted on 20 November 2019

<https://pharmadviser.ru/document/tr3985/>

Настоящее руководство разработано соответствующей экспертной рабочей группой ICH и было объектом консультаций в регуляторных членах в соответствии с процессом ICH. На этапе 4 процесса окончательный проект рекомендуется для принятия регуляторными органами регионов ICH.

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of ICH regions.

Эстиманд в каузальном исследовании

ICH E9(R1)

An estimand is a precise description of the treatment effect reflecting the clinical question posed by a given clinical trial objective

- **Популяция** – на кого хотелось бы распространить выводы?
 - **Воздействие** – что именно сравниваем и с чем?
 - **Исход** – что и когда измеряем для каждого пациента?
 - **Интеркуррентные события** – как обращаемся с событиями, происходящими после начала воздействия и делающими невозможным оценку исхода или меняющими его интерпретацию?
 - **Агрегированная мера эффекта на уровне популяции** – как данные по исходу будут агрегироваться и сравниваться между группами воздействия?
- } **PICO**

Эстиманд в каузальном исследовании

ICH E9(R1), **интеркуррентные события**

- **Интеркуррентные события, влияющие на интерпретацию результатов измерения исхода:**
 - прекращение назначенного воздействия,
 - использование дополнительной или альтернативной терапии, в том числе переключение между сравниваемыми вмешательствами,
 - отклонения от предписанных режима, частоты, дозировки терапии
- **Интеркуррентные события, влияющие на наличие измерений конечной точки:**
 - терминальные события (например, смерть), не являющиеся частью самой конечной точки
- **Пропуски данных** по исходу, в том числе в связи с выбытием из исследования, **не являются интеркуррентными событиями**
- Может быть важен только факт события или **событие + определенные его характеристики** (определенные причины, «величина» или длительность влияния события, время между событием и началом воздействия или измерением исхода)
- Может потребоваться сбор дополнительных данных

Эстиманд в каузальном исследовании

Воздействие + интеркуррентные события = стратегия вмешательства

Стратегия	Определение	Когда может быть полезна
Treatment policy	Измерения исхода используются, независимо от интеркуррентного события, поэтому это событие считается частью сравниваемых стратегий воздействия	События, не являющиеся терминальными, но являющиеся хорошо измеримыми
Hypothetical	Каким была бы оценка исхода, если бы интеркуррентное событие не произошло (гипотетических сценариев может быть несколько, требуют четкого описания)	События, которые могли произойти только в рамках исследования (например, переключение на не доступную пациентам опцию терапии)

Эстиманд в каузальном исследовании

Популяция + интеркуррентные события

Стратегия	Определение	Когда может быть полезна
Principal stratum	Разделение пациентов на страты в зависимости от потенциального появления интеркуррентного (!) события (не было бы ни при одном вмешательстве, было бы на обоих, было бы только на одном из них). Оценка эффекта в одной из них	Представляет интерес оценка эффекта только для тех, у кого интеркуррентное событие не произошло бы или произошло бы в любом случае или при определенном вмешательстве (например, комплаентные пациенты)

Эстиманд в каузальном исследовании

Исход + интеркуррентные события

Стратегия	Определение	Когда может быть полезна
Composite variable	Включение интеркуррентного события в определение конечной точки	• События, которые сами несут информацию об исходе, в том числе терминальные события • Композитная конечная точка сама представляет клинический интерес (например, PFS)
While on treatment	Учитываются только измерения исхода до наступления интеркуррентного события	• Интерес представляют только оценки исхода до наступления интеркуррентного события, терминальные события • Различия в длительности воздействий незначительны

Эстиманд в каузальном исследовании

Мера эффекта - не только про выбор MD, RD, RR, OR, HR, ...

Эффект	Определение	Когда может быть полезен
Marginal	Оценка эффекта на уровне популяции (сравнение ожидаемых потенциальных исходов между воздействиями)	Принятие регуляторных решений (выиграют ли пациенты, в среднем, от регистрации препарата / попадания его в систему возмещения)
Conditional	Оценка эффекта на уровне популяции при прочих равных характеристиках пациентов или оценка эффекта в подгруппах	Принятие решений на уровне пациента (при известном профиле характеристик) или для подгруппы пациентов (по мутации, стадии и т.п.)

Vs коррекция на ковариаты:

U.S. Food and Drug Administration. (2023). *Adjusting for covariates in randomized clinical trials for drugs and biological products: Guidance for industry*. [U.S. Department of Health and Human Services](#).

Rubin D. *Adjusting for covariates in randomized clinical trials for drugs and biological products*. Clin Trials. 2026 Jun;23(3):259-262. doi: [10.1177/17407745251405770](#)

От эстиманда к дизайну и далее...

ICH E9(R1)

- Avoiding or over-simplifying the process of discussing and constructing an estimand risks misalignment between trial objectives, trial design, data collection and method of analysis
- Whilst an inability to derive a reliable estimate might preclude certain choices of strategy, it is important to proceed sequentially from the trial objective and an understanding of the clinical question of interest, and not for the choice of data collection and method of analysis to determine the estimand
- Care should be taken when making reference to historical studies that might, implicitly or explicitly, have reported estimated treatment effects or variability based on a different estimand
- A naïve comparison between data sources, or integration of data from multiple trials without consideration and specification of the estimand that is addressed in each data presentation or statistical analysis, could be misleading
- A trial is likely to have multiple objectives translated into multiple estimands, each associated with statistical testing and estimation. The multiplicity issues arising should be addressed

(ММР)КИ как эталон

Что мы обычно видим в презентациях и публикациях с результатами?

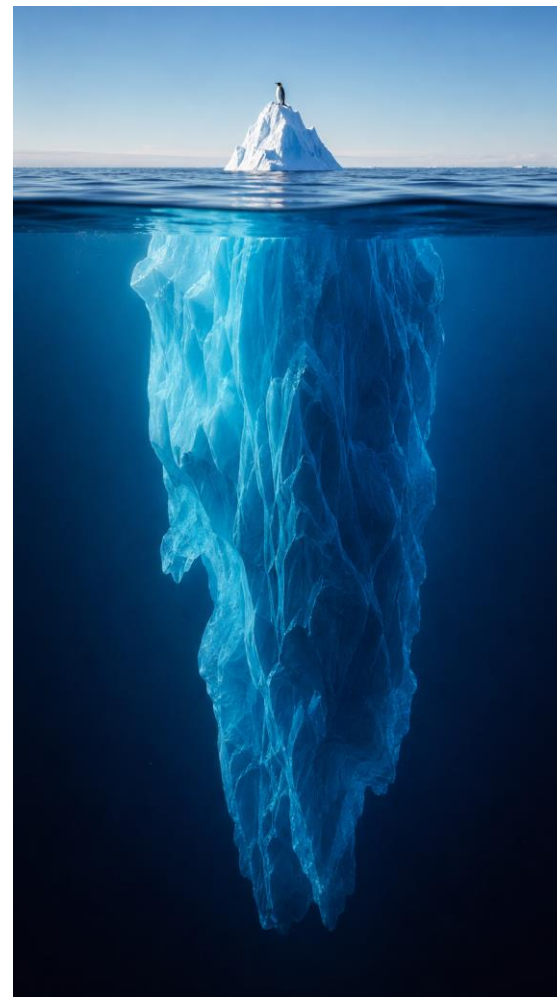
Картинка с дизайном исследования в презентации ↓

Раздел Материалы и методы в статье ↓

Информация на clinicaltrials.gov ↓

Протокол исследования ↓

План статистического анализа (SAP) ↓



Эстиманд в неРКИ

Всё ещё сложнее...

- ICH E9(R1) остается применимым
- Усложняется определение интеркуррентных событий и сбор данных по ним
- От выбора метода деконфаундинга зависит определение популяции, на которую можно распространить выводы, $\Rightarrow$ выбор метода должен быть основан на том, для какой популяции нужно сделать вывод

Эстиманд в каузальном исследовании

Популяция + воздействие

Эстиманд	Определение	Для чего может быть полезен
Average treatment effect in the population (ATE)	На сколько, в среднем, отличаются исходы между сценарием, когда все получают воздействие, и сценарием, когда все не получают его	Оценка эффекта «универсального» воздействия
Average treatment effect for treated (ATT)	На сколько, в среднем, отличаются фактические исходы тех, кто получил воздействие, от исходов, которые у них могли бы быть, если бы они его не получили	Оценка эффекта от «запрета» воздействия – потенциально вредного/ опасного или в подгруппе, которая уже его получает
Average treatment effect for control / untreated (ATC, ATU)	На сколько, в среднем, отличаются фактические исходы тех, кто не получил воздействие, от исходов, которые у них могли бы быть, если бы они его получили	Оценка эффекта от расширения охвата воздействием тех, кто в противном случае не получил бы его

Эстиманд в неРКИ

Всё ещё сложнее...

- ICH E9(R1) остается применимым
 - Усложняется определение интеркуррентных событий и сбор данных по ним
 - От метода деконфаундинга зависит определение популяции, на которую можно распространить выводы
 - РКИ: ожидаемый ATE = ATT = ATC
 - PSM (propensity score matching, aka ~~псевдорандомизация~~): ATT или average treatment effect for matched sample (ATM)
 - IPTW (inverse probability of treatment weighting): ATE, ATT, ATC или average treatment effect for the overlapping population (ATO)
- ⇒ выбор метода должен быть основан на том, для какой популяции нужно сделать вывод
- От метода деконфаундинга зависит и то, какой эффект – маргинальный или условный – будет получен «по умолчанию»
- ⇒ Для получения другого при той же модели потребуются дополнительные действия

Эстиманды в некаузальных исследованиях

И сюда добрались!

- Детальное описание того, что и для кого будет оцениваться в исследовании

Lesko CR, Fox MP, Edwards JK. *A Framework for Descriptive Epidemiology*. Am J Epidemiol. 2022 Nov 19;191(12):2063-2070.

doi: [10.1093/aje/kwac115](https://doi.org/10.1093/aje/kwac115)

van Geloven N, Swanson SA, Ramspek CL, Luijken K, van Diepen M, Morris TP, Groenwold RHH, van Houwelingen HC, Putter H, le Cessie S. *Prediction meets causal inference: the role of treatment in clinical prediction models*. Eur J Epidemiol. 2020 Jul;35(7):619-630. doi: [10.1007/s10654-020-00636-1](https://doi.org/10.1007/s10654-020-00636-1)

Вопросы статистика клиницисту (3)

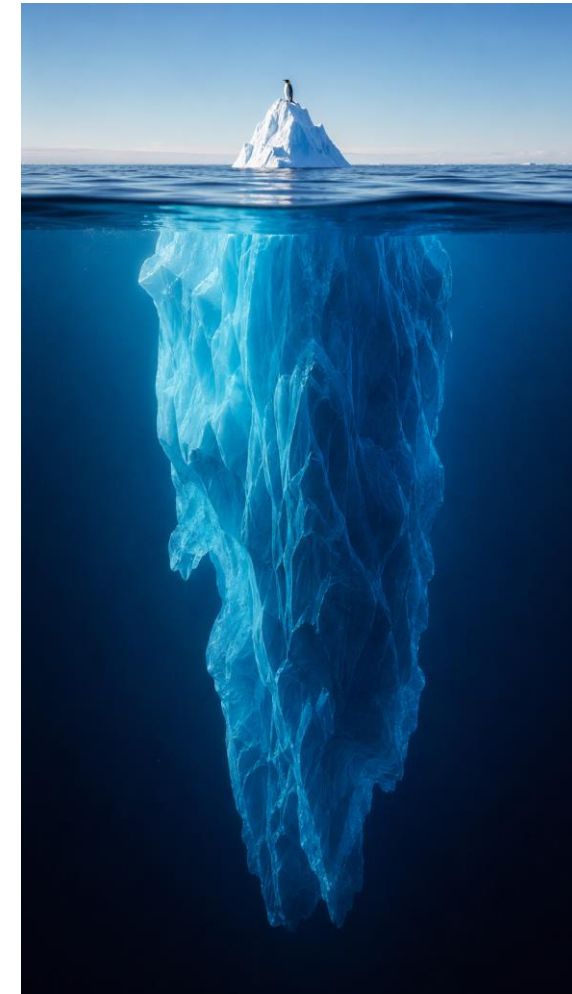
Для описания эстиманда

- На какую популяцию необходимо распространить выводы описательного или каузального исследования / на какой популяции будет применяться предсказательная модель?
- Как обращаемся с событиями, которые могут исказить интерпретацию или сделают оценку исхода невозможной? Как это влияет на определение стратегии воздействия / популяции / исхода?
- Для чего и кем будут использоваться результаты анализа?
- В каком виде должен быть представлен результат анализа?

Интерпретация результатов исследования

Понятно, что ничего непонятно...

- Популяция, на которую можно распространить выводы, $\neq$ пациенты, удовлетворяющие критериям включения и невключения
- Описание назначаемых воздействий $\neq$ стратегии воздействия, для которых оценивался эффект
- Конечные точки, по которым собираются данные по пациентам, $\neq$ исход, для которого оценивался эффект
- Невнимание к интеркуррентным событиям / отсутствие данных по ним в публикации $\neq$ отсутствие необходимости их учета в интерпретации
- Маргинальный эффект (OR, HR) $\neq$ условный эффект



Вместо заключения

*The old dictum “garbage in, garbage out” cannot be better represented than by the case of a **clinician with no statistical knowledge** working with a **statistician with no clinical perspective**.*

Brown C, Velmahos G. *Clinician or Statistician?* CHEST, 2003;123, 677-678.
doi: [10.1378/chest.123.3.677](https://doi.org/10.1378/chest.123.3.677)



Спасибо за внимание!

Ольга Мироненко

преподаватель, Институт биоинформатики

freelomir@yandex.ru