**Skabelon – statistisk analyseplan**

***FORORD:***

*En statistisk analyseplan (SAP) er en uddybende beskrivelse af de vigtigste statistiske komponenter beskrevet i protokollen og bør være tilstrækkeligt detaljeret til, at en anden person kan udføre analyserne med sikkerhed uden nødvendigvis at kende til studiet på forhånd.*

*Denne version af SAP er udarbejdet til at vedlægge protokollen og udfyldes sammen med statistikeren. Skabelonen tager udgangspunkt i “Guidelines for the Content of Statistical Analysis Plans in Clinical Trials”(1), og den skal ses som en guide til, hvad en SAP kan indeholde. Til hvert afsnit er der indsat en lyseblå hjælpeboks, som fortæller, hvad afsnittet skal indeholde, og hvad der evt. skal være opmærksomhed på*

*Skabelonen er udarbejdet med fokus på de statistiske principper i randomiserede studier og observationelle studier,(2-4) men kan også bruges som inspiration ved andre studiedesigns. Punkternes relevans afhænger derfor af det enkelte studies design og ikke alt er relevant for alle studier, hvorfor afsnittene skal tilpasses det enkelte projekt.*

**1. Administrative informationer**

**Titel**

*(bør matche protokollen - med ”SAP” som start eller undertitel. Har studiet et akronym kan det også nævnes her*)

**Statistiker / databehandler**

**Projektansvarlig**

**SAP version**

**Dato for godkendelse**

**2. Studiepopulation**

**Udtrædelse af studiet/lost to follow-up**

Beskrivelse af, hvordan man vil håndtere udtrædelse af studiet/lost to follow-up, herunder redegørelse for, hvordan man vil afrapportere, på hvilket niveau og tidspunkt i studiet deltagerne udtræder af studie / er lost to follow-up (fx i interventions- eller follow-up perioden), samt årsag til. Dette afsnit kan være vigtig information for håndtering af missing data (se afsnit om missing data).

<skriv>

**Baseline / studiepopulations karakteristika**

Liste med karakteristika, der beskriver populationen. Der kan med fordel udarbejdes en tom tabel med de variabler, der skal indgå i beskrivelsen. Karakteristika er typisk opsummeret per gruppe eller ud fra et eller flere baseline karakteristika (fx køn eller sygdomsstadie). Denne tabel refereres ofte til som ”Tabel 1”. Afsnittet bør også indeholde informationer om, hvordan de deskriptive data vil blive præsenteret, afhængig af variabeltype, fx numerisk (mean/median) eller kategorisk (antal og

procenter) (se eksempel i tabel 2).

<skriv>

**3. Studiemetode**

**Randomisering** (til randomiserede kontrollerede studier)

 Valg af randomiseringsenhed (fx legemsdel, patient, lægepraksis)

 Om der er anvendt simpel, blok eller stratificeret randomisering (herunder beskrivelse af de variabler, der anvendes til stratificering, fx hospital, køn, sygdomsstadie), eller minimering (inkl. beskrivelse af de variabler der anvendes).

 Allokeringsratio - antal deltagere i hver gruppe (fx 1:1 eller 1:2)

 Tidspunkt for randomisering i forhold til baselinetest

<skriv>

**Interim analyser og stopping guidelines** (til randomiserede kontrollerede studier)

Hvis der er planlagt en eller flere interim analyser (’pilotstudier’ til powerberegning), bør SAP´en indeholde en begrundelse for at lave interim analyser (fx administrative, økonomiske, etiske), tidspunkt for analyse(r), hvilken data der analyseres og om data både analyseres i interimanalysen og hovedanalysen, evt. planlagte justering af signifikans niveau eller sample size på baggrund af interim analysen, samt oplysninger om valg af ”stopping guidelines” (fx O´Brien-Flemming stopping boundaries). OBS, husk beskrivelse af Data Monitoring Committee i protokollen eller særskilt dokument, hvis et sådan oprettes og beskriv om interimanalyserne skal foretages af den samme person/statistiker, der skal foretage de endelige analyser, eller om det (fx pga. blinding) er fastlagt at

interimanalysen foretages af nogen andre.

<skriv>

**4. Variabelbeskrivelse**

**Eksponerings og justerings variabler**

Ud over outcomes bør afsnittet også definere alle eksponeringsvariabler, indikatorvariabler, potentielle confounders og effektmodifikatorer, og om variablerne indgår som tidsvarierende eller fixed, og hvornår de måles. Hvis relevant skal diagnosekriterier også angives her. Variablerne bør beskrives lige så detaljeret som outcomes.

<skriv>

**5. Analyse**

**Analysemetode**

Der bør redegøres for følgende, hvis relevant for studiet

 Valgte analysemetode og hvordan behandlingseffekten vil blive præsenteret

o Både den grundlæggende metode (f.eks. logistisk regression), men også detaljer af metodens anvendelse, f.eks. typen af konfidensintervaller, der skal rapporteres med proportioner.

 Om der justeres for kovariater / prognostiskes faktorer og i så fald om der justeres for dem som numeriske eller kategoriske variable (og i så fald i hvilke kategorier).

 Metode til at tjekke antagelser for den/de valgte statistiske metoder

 Beskrivelse af alternative statistiske metoder, hvis antagelserne ikke holder (fx normalfordelingsantagelser)

 Planlagte sensitivitetsanalyser

 Planlagte subgruppeanalyser, inklusiv hvordan subgrupperne er defineret og hvad der planlægges afrapporteret fra subgruppeanalyserne.

<skriv>

**Missing data**

Redegør for hvordan man planlægger at rapportere missing data, samt hvilke antagelser (missing at random / missing not at random) og statistiske metoder, der anvendes til at håndtere missing data (fx

multiple imputation). Redegør for om der må være missing ved nogle af variablerne.

<skriv>

**Supplerende analyser**

Beskrivelse af supplerende analyser og hvad der skal afrapporteres om disse.

<skriv>

**Bivirkninger/adverse events**

Beskrivelse af hvordan ”safety data” opsummeres (fx informationer om alvorlighedsgrad og

kausalitet), hvordan adverse events kodes eller kategoriseres, og hvordan data vil blive analyseret.

<skriv>

**6. Statistiske principper**

**Konfidensintervaller og p-værdier**

Beskrivelse af valgt statistisk signifikansniveau (fx p<0.05) og konfidensintervaller (fx 95 % CI). Beskrivelse og rationale bag evt. justering for multiplicity/multiple testing og hvordan der

kontrolleres for type-1 fejl.

<skriv>

**Protokolafvigelser** (kliniske studier)

Beskrivelse af, hvordan manglende overholdelse af protokollen vil blive håndteret. Almindelige eksempler er manglende opfyldelse af inklusionskriterierne (fx forkert diagnose eller alder på inklusionstidspunktet) kan være ikke fuldført behandling, at deltageren har modtaget en anden

behandling end den han/hun var randomiseret til, eller slet ingen behandling.

<skriv>

**Definition af populationen, der analyseres**

Den statistiske metode til at sammenligne grupper for primære og sekundære outcomes bør præciseres og begrundes (intention to treat, per protocol, complete case, safety). Er der tale om ujusterede eller justerede analyser. Ved justerede analyser bør de kovariater/prognostiske faktorer der justeres for beskrives, og hvis der foretages en adaptiv justeringsproces bør denne præciseres og begrundes.

Hvilke analyser er de primære analyser og hvilke er sekundære/sensitivitetsanalyser/subanalyser.

<skriv>

**Styrkeberegning**

Fuld beskrivelse af styrkeberegning inkl. alle antagelser og den anvendte software, eller reference til styrkeberegningen i protokollen. Hvis studiet er stoppet før det planlagte sample size er nået, bør afsnittet indeholde et opdateret afsnit, der redegør for det aktuelle sample size og studiets styrke. Hvis der er foretaget ændringer til analysemodellen, som har betydning for studiet styrke, bør det også

diskuteres her.

<skriv>

**7. Supplerende informationer**

**SAP figurer og tabeller**

Udkast til præspecificerede tomme figurer og tabeller, som skal indgå i artiklen/afrapportering af resultaterne. Se eksempler tabel 2+3.

Tabel 2: (”Tabel 1”) Baseline karakteristika / studiepopulationens karakteristika

Intervention

(N = xx)

Control

(N = xx)

Age\* xx (xx) xx (xx) Sex

Male x (x%) x (x%) Female x (x%) x (x%) BMI\*\* xx (xx-xx) xx (xx-xx)

Smoking status

Current x (x%) x (x%) Past x (x%) x (x%) Diabetes x (x%) x (x%)

etc.

\*Mean ± standard deviation; \*\*Median (interquartile range)

Tabel 3: Eksempel på rapportering af resultater fra et randomiseret kontrolleret studie

**Outcome Number (%) Relative risk ratio**

**Absolute risk ratio**

Intervention Control

(95% CI)

(95% CI)

**Primary outcome** *N=xxx N=xxx*

Navn på variabel xx (x.x) xx (x.x) x.xx (x.xx–x.xx) x.x% (x.x%–x.x%)

**Secondary outcomes** *N=xxx N=xxx*

Navn på variabel xx (x.x) xx (x.x) x.xx (x.xx–x.xx) x.x% (x.x%–x.x%)

Navn på variabel xx (x.x) xx (x.x) x.xx (x.xx–x.xx) x.x% (x.x%–x.x%)

CI, confidence interval

**8. Referencer til SAP skabelon**

1. Gamble C, Krishan A, Stocken D, Lewis S, Juszczak E, Dore C, et al. Guidelines for the

Content of Statistical Analysis Plans in Clinical Trials. JAMA. 2017;318(23):2337-43. doi:

10.1001/jama.2017.18556.

2. European Medicines Agency. ICH Topic E9. Statistical Principles for Clinical Trials.

1998. Available from: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/> E9\_Guideline.pdf.

3. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Int J Surg. 2012;10(1):28-55. doi: 10.1016/j.ijsu.2011.10.001. Epub Oct

12.

4. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. Int J Surg. 2014;12(12):1500-24. doi: 10.016/j.ijsu.2014.07.014. Epub Jul 18.