

Что такое клиническое испытание?

Любая форма **запланированного эксперимента**, которая включает в себя **пациентов** и разработана для нахождения **наиболее подходящего лечения** определенного медицинского состояния

Типы исследований (клинических)

Фаза исследований I

Фокус на безопасность, нежели на эффективность
Исследования по подбору дозы, исследования лекарственного метаболизма и биологическая доступность
Обычно включает маленькое количество участников, часто здоровые волонтеры

Фаза исследований II

Предварительное изучение клинического эффекта.
Маломасштабные исследования эффективности и безопасности препарата.

Фаза исследований III

Полномасштабная оценка лечения.
Сравнение со стандартной терапией (если таковая существует) или с плацебо

Фаза исследований IV

Пост-маркетинговое наблюдение. Мониторинг побочных эффектов. Долгосрочное исследование заболеваемости и смертности. Варианты продвижения

Темы, которые мы уже затронули в первой сессии

- Контрольная группа
- Рандомизация
- Маскирование
- Параллельные / перекрестные исследования
- Ограничения РКИ

Темы, которые затронем сегодня

- Зачем нам нужна контрольная группа?
- Для чего нужна рандомизация?
- Протокол
- Определение конечных точек (первичных и вторичных конечных точек, клинические и суррогатные конечные точки)
- Как быть с «нарушением протокола» (пациенты, выпадающие из исследования и потерянные данные)
- Подходы к анализу (ППР, как вылеченные)
- Субгруппа и промежуточный анализ

Зачем нам нужна контрольная группа

- Ранние клинические разработки были обычно так хороши, что контроль не всегда требовался (например, исследования анестетиков, первые испытания антибиотиков и т.д.)
- Однако, большинство сегодняшних разработок, не могут похвастаться этим, и контрольная форма в некотором виде сегодня жизненно необходима

Зачем нам нужна контрольная группа

Сильвермен, 1985 – Эпидемия

ретрорентальной фиброплазии у детей

- Неконтролируемые исследования говорили, что лечение адренокортикотропными гормонами было успешным на 75%
- По завершению контролируемых испытаний было обнаружено, что 75% детей выздоровели без лечения
- Выяснение настоящей причины эпидемии (кислород у недоношенных детей) было отложено

Зачем нам нужна контрольная группа

- **Неконтролируемые исследования могут дать искаженный взгляд на новую терапию**
- **Пациентам со временем может стать лучше, даже без лечения – таким образом, необязательно улучшение зависит от лечения**
- **Пациенты, отобранные для лечения могут быть менее серьезно больны, чем те, кого не отобрали для лечения, из-за чего можно переоценить выгоды новой терапии**
- **В основном, пациенты в клинических испытаниях проходят лечение лучше, чем те, которые не участвуют в исследовании**

Какая контрольная группа? – польза исторического и не рандомизированного контроля

Характеристики пациентов

- **Контроль менее вероятно имеет четко определенные критерии для включения/исключения**
- **Тип пациентов, подходящих по критериям для лечения и прогнозы могут со временем меняться**
- **Исследователи в прошлом выставляли больше ограничений в выборе пациентов для исследования, нежели при лечении пациентов, то есть, выбирали лучших по сравнению с их обычной клинической практикой**

Какая контрольная группа? – польза исторического и не рандомизированного контроля

Экспериментальная среда

- Качество записываемых данных может быть невысоким
- Определения в ответах могут быть разными в зависимости от групп (например, конечная точка вирусной нагрузки)
- Дополнительная поддержка в исследовании может быть лучше (например, поддержка по приверженности, поддержка в связи с токсичностью и др.)

Поэтому, контрольная и лечебная группа могут во многом отличаться, не касаясь лечения, следовательно различие в результатах не может приписываться новому лечению

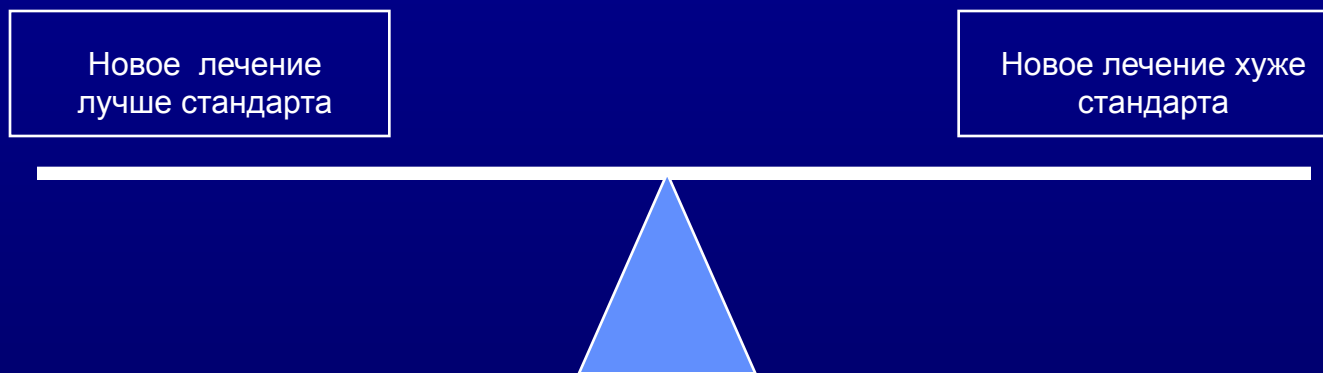
Что такое рандомизация?

- Распределение пациентов по группам лечения производится методом **случайного отбора**
- Рандомизированные исследования имеют более **эффективный** дизайн (например, они наиболее сильные) так как гарантируют распределение любых факторов, которые могут повлиять на результат, в равной степени между группами лечения
- Это позволяет любое различие в ответе на лечение соотнести с лечением
- Устраняет воздействие известных и неизвестных смешанных факторов

Почему необходимо рандомизировать исследования

- **Нерандомизированные исследования могут быть очень предвзятыми**
- **Если в рамках исследования между группами наблюдаются систематические различия, все различия в ответе на лечение не могут обязательно быть приписаны к новому лечению**
- **Например, сравнение лечения в когортных исследованиях**

Когда можно проводить рандомизированное исследование



‘Равновесие’

У кого должно быть равновесие?

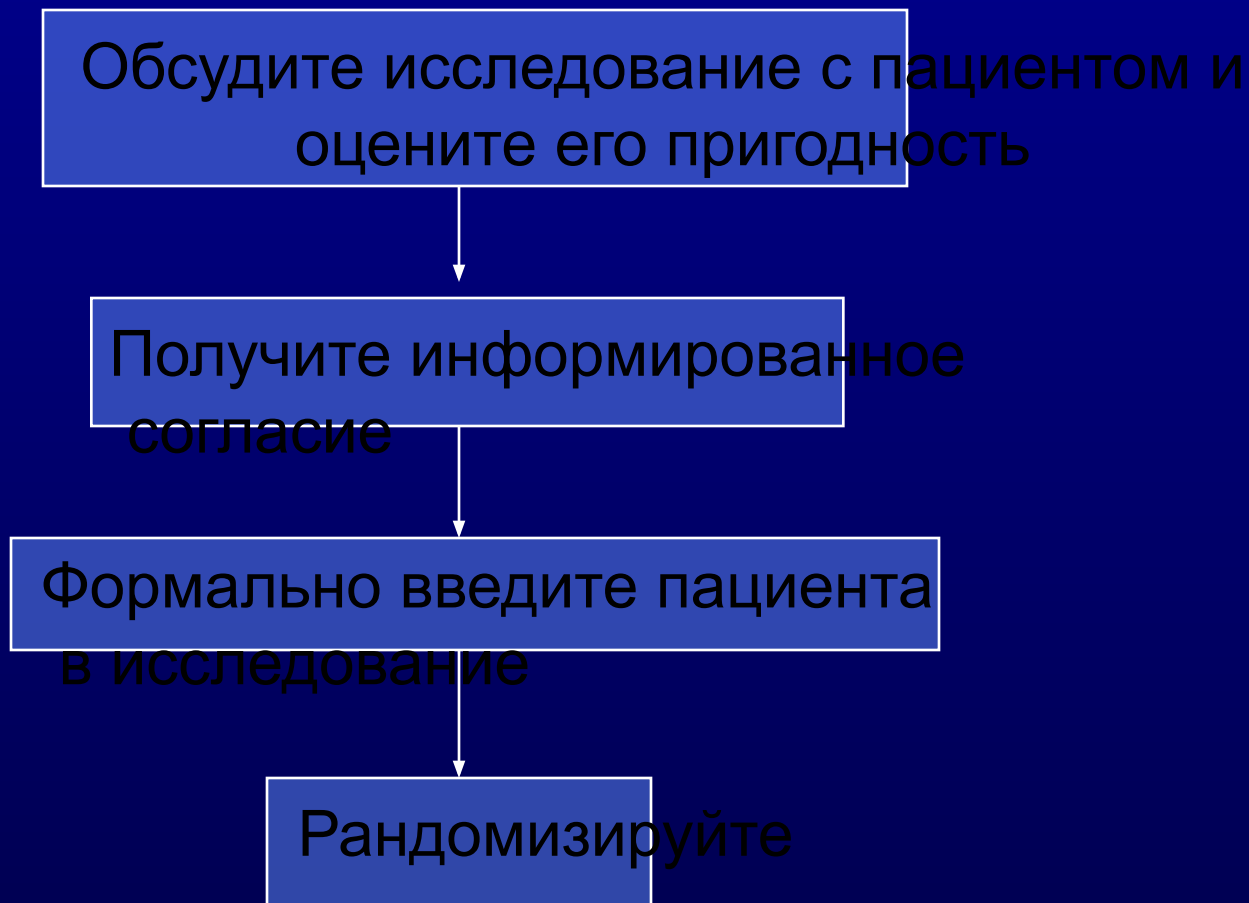
- У докторов, набирающих пациентов
- У пациентов, участвующих в исследовании

(это правда в реальности?)

Другие выгоды рандомизации

- Помогает с маскированием исследования (позже увидите)
- Предотвращает сознательную или несознательную предвзятость в выборе, когда доктор может распределить более (или менее) тяжелобольных пациентов в определенную группу лечения
- Остерегайтесь любых подходов к рандомизации, где врачи могут устанавливать распределение на лечение до входа в исследование (например, систематическое распределение по дате рождения, другие виды распределения)

Отбор пациентов для исследования



Другие выгоды рандомизации (продолжение)

***Пример: Исследование антикоагулянтной
терапии (Райт 1948)***

**Пациенты по нечетным дням – антикоагулянты
Пациенты по четным дням – плацебо**

**Антикоагулянтная терапия – n=589
Плацебо – n=442**

Протокол

«Брошюра семинара» по исследованиям. Будет включать многое или все из нижеперечисленного:

- Обоснование, цели и задачи
- Дизайн исследования
- Отбор пациентов – критерии включения/исключения
- Графики лечения
- Мониторинг
- Регистрация, рандомизация и маскирование
- Методы оценки пациентов
- Согласие пациента
- Размер исследования
- Планы работы с отклонениями от протокола
- Планы по статистическому анализу
- Этические разрешения и административные вопросы

Отбор пациентов для участия в исследовании

- **Исследования должны иметь четкие критерии включения и исключения – ясные определения тех, кто может участвовать в исследовании**
- **Группы пациентов должны быть широко репрезентативными и включать некоторые группы пациентов, к кому исследование может относиться**
- **НО – пациенты для исследований не обязательно должны быть рандомизированно отобранными из всех ВИЧ+ людей (вряд ли может быть такой случай)**

Оценка ответа – первичная конечная точка

- В любом исследовании нам необходимо определить (желательно) единственную первичную конечную точку, которая захватывает основные эффекты лечения на пациента
- Первичная конечная точка обычно связана с **эффективностью**
- Если результаты разных конечных точек неустойчивы, первичной конечной точкой будет та, на которой можно основывать любые решения о ценности препарата

Оценка конечных точек – вторичные конечные точки

- **В дополнение к первичным конечным точкам, мы можем также определить любое количество вторичных конечных точек**
- **Они часто относятся к токсичности или качеству жизни, или могут измерять другие показатели эффективности, не отражаемые первичными конечными точками**

Определение конечных точек – пример

Замещение абакавира для нуклеозидных аналогов у пациентов с липоатрофией ВИЧ.

Карр и др. JAMA (2002); 288: 207-215.

Первичная конечная точка :

Среднее изменение в жировой массе конечностей, измеряемое Декса (DXA) на 24 неделе

Вторичные конечные точки:

Нежелательные явления /Побочные эффекты

Антропометрия

Общая и центральная жировая масса

Биохимические,липидные и гликемические измерения

Вирусная нагрузка

Количество CD4

Качество жизни

Определение конечной точки

- В большинстве исследований пациенты часто проходят мониторинг (например, каждые 4 недели после рандомизации)
- Заманчиво было бы сравнить лечение в каждой точке – однако, это не рекомендуется, поскольку есть риск множественного тестирования и того, что тесты не являются независимыми
- Таким образом, исследователи должны выбрать единственную точку для оценки первичной конечной точки (например, 24 или 48 недель)
- Лечение должно формально сравниваться только в этой временной точке

Определение конечных точек – пример

Замещение абакавира для нуклеозидных аналогов у пациентов с липоатрофией ВИЧ.

Карр и др. JAMA (2002); 288: 207-215.

Первичная конечная точка :

Среднее изменение в жировой массе конечностей, измеряемое Дюкса (DXA) на 24 неделе

Вторичные конечные точки:

Нежелательные явления /Побочные эффекты

Антропометрия

Общая и центральная жировая масса

Биохимические,липидные и гликемические измерения

Вирусная нагрузка

Количество CD4

Качество жизни

Клинические/суррогатные конечные точки

- Мы обычно более заинтересованы в эффекте нового лечения относительно клинического результата (например, новые случаи СПИДа или смерть)
- Однако, в настоящее время, испытания ВААРТ, использующие клинические конечные точки должны быть очень большими и должны наблюдать пациентов очень долго для того, чтобы набрать достаточно сил для определения разницы в режимах лечения
- Поэтому мы часто рассматриваем эффект режима лечения по суррогатной конечной точке (например, изменение CD4, РНК ВИЧ и т.д.)

Суррогатные конечные точки

“Лабораторные измерения или физические признаки, используемые для замещения клинически значимой конечной точки, которая измеряет напрямую состояние пациента, его функциональность и выживание”

Темпл RJ. Мнение регулирующих органов относительно суррогатных конечных точек. В: Ниммо ВС, Такер ГТ, eds. Клинические измерения в оценке препаратов. Нью-Йорк, NY: Джон Вайли& Сыновья Inc. 1995.

Суррогатные конечные точки (продолжение)

Для того, чтобы лабораторные маркеры были хорошей суррогатной конечной точкой для клинического результата, они должны удовлетворять двум критериям:

- Суррогат должен отражать, что находится на **причинно-следственном пути** процесса болезни
- Весь эффект вмешательства на клинический результат должен отражаться в изменениях суррогата



Суррогатные конечные точки (продолжение)

- Количество CD4 до начала ВААРТ было установлено, как надежная суррогатная конечная точка для СПИДа/смерти
- Большинство испытаний сейчас используют РНК ВИЧ, как суррогатную конечную точку (например, вирусная нагрузка <50 копий/мл)
- НО – не весь эффект лечения (например, токсичность) могут проявляться через изменение количества CD4 или уровень РНК ВИЧ
- Многие комбинации имеют похожую вирусологическую эффективность – другие результаты могут быть сейчас более важными

Определение конечных точек – пример

Замещение абакавира для нуклеозидных аналогов у пациентов с липоатрофией ВИЧ.

Карр и др. JAMA (2002); 288: 207-215.

Первичная конечная точка :

Среднее изменение в жировой массе конечностей, измеряемое Декса (DXA) на 24 неделе

Вторичные конечные точки:

Нежелательные явления /Побочные эффекты

Антропометрия

Общая и центральная жировая масса

Биохимические,липидные и гликемические измерения

Вирусная нагрузка

Количество CD4

Качество жизни

‘Нарушение протоколов ’

По ряду причин, пациенты, включенные и рандомизированные в исследовании могут не «вести себя» так, как написано в протоколе

- **Пациенты, не отвечающие критериям** – могут быть набраны по ошибке
- **Не приверженные** – могут забывать принимать некоторые или все препараты, могут пропускать визиты, принимать другие препараты
- **Уход пациентов** – не переносят препараты, могут переключиться на другое лечение

ВОПРОС: как с этим быть в рамках любого анализа?

Анализ по пациентам, прошедшим рандомизацию (ППР)

**Все пациенты, рандомизированные на лечение,
должны быть включены в анализ в группах, к
которым они рандомизированы**

Анализ по пациентам, прошедшим рандомизацию (ППР)

- Обеспечивает измерение эффекта лечения в реальной жизни
- **Единственная непредвзятая оценка** эффекта лечения
- Большинство крупных журналов требуют анализ по ППР
- Все презентации должны включать анализ по ППР, как первичный анализ за исключением случаев, когда есть очень серьезные основания не делать этого

Анализ на лечении

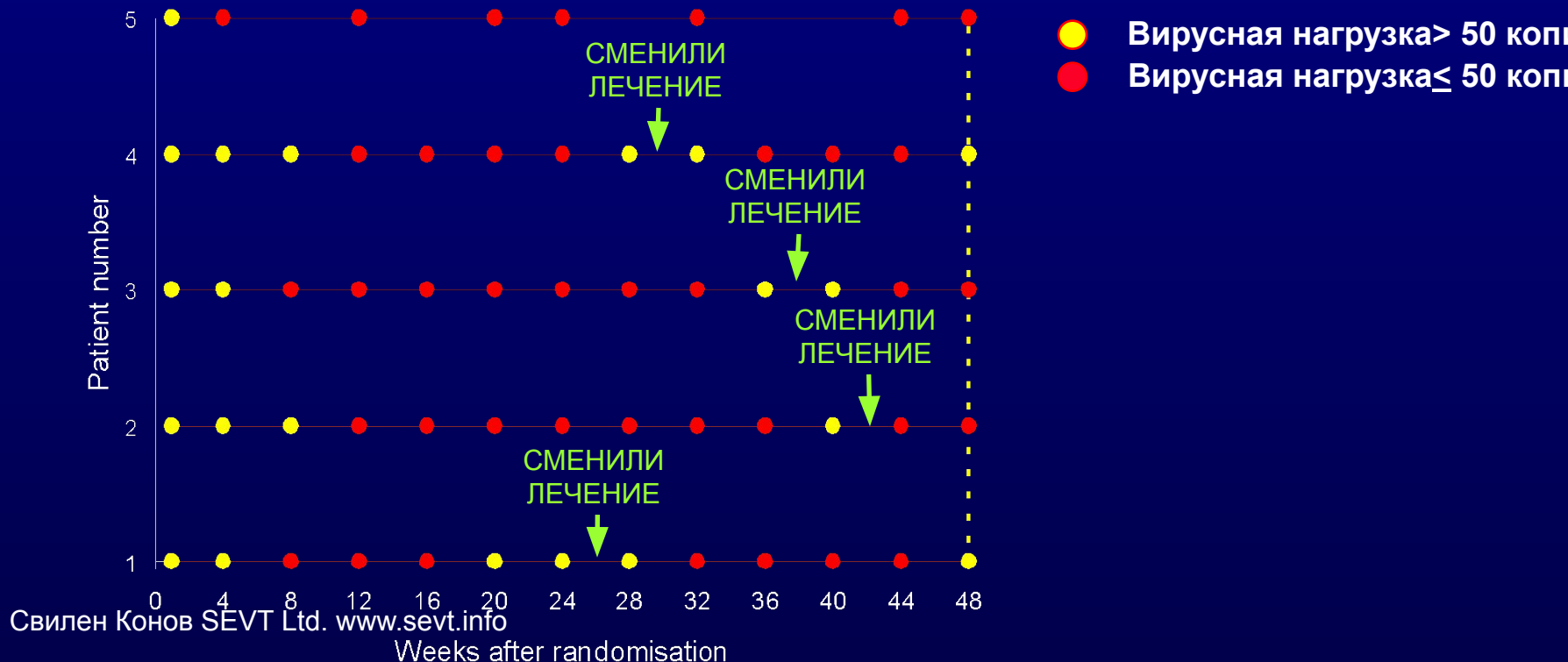
Включает только тех пациентов, которые завершили полный курс лечения, к которому были рандомизированы

Анализ на лечении

- **Предполагается, что показывает оптимальный эффект лечения, когда применяется именно так, как назначено**
- **Однако, имеет потенциал для очень предвзятых оценок эффектов лечения, поскольку те, у кого будут наихудшие показатели скорее всего будут теми, кто выпадет из лечения/переключится на другое лечение**
- **Подход даст слишком положительную оценку эффекта нового лечения**

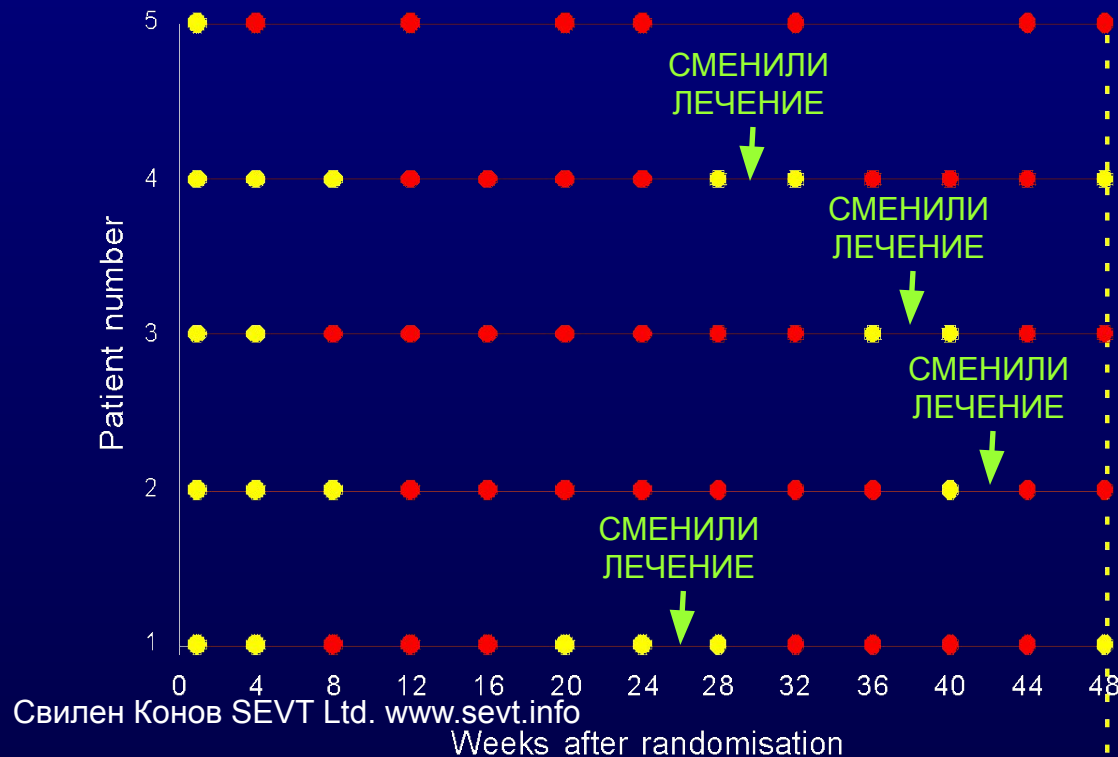
Анализ на лечении - пример

РКИ с первичной конечной точкой вирусологической неудачи на 48 неделе. Пациентам можно переключаться на другую терапию, если случилась неудача.



Анализ на лечении - пример

РКИ с первичной конечной точкой вирусологической неудачи на 48 неделе. Пациентам можно переключаться на другую терапию, если случилась неудача.



- Вирусная нагрузка > 50 коп/мл
- Вирусная нагрузка ≤ 50 коп/мл

Первичная конечная точка на 48 неделе = 1/1 (100%)

Анализ на лечении

- **Остающиеся на рандомизированном лечении на 48 неделе будут, по определению, теми, кто не испытал вирусологической неудачи**
- **Любой, у кого случится вирусологическая неудача до 48 недели сменит лечение и будет исключен из числа участников**
- **Первичный курс событий всегда будет близок к 100% (в зависимости от того, как быстро сменилось лечение после вирусологической неудачи)**
- **ПО ЭТОЙ ПРИЧИНЕ АНАЛИЗ НА ЛЕЧЕНИИ НЕ ДОЛЖЕН ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ДЛЯ ПЕРВИЧНОГО АНАЛИЗА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Проблемы анализа по ППР с суррогатными конечными точками

- **Если пациенты не доступны для сопровождения или выпадают из исследования, вряд ли они будут приходить на регулярное обследование и анализ крови**
- **Хотя возможно получить информацию по клиническим конечным точкам из других источников, информация о количестве CD4 или уровнях РНК ВИЧ может быть недоступна**
- **Где не хватает данных, там сложно проводить анализ по ППР, в котором все пациенты включаются в анализ**

Альтернативные методы анализов на выборке ППР (пациенты, прошедшие рандомизацию)

В тех случаях, когда данные о суррогатных маркерах отсутствуют, предлагается использовать ряд альтернативных стратегий:

- **ППР, Данные отсутствуют (O) = Неудача (H) (ППР O = H)**

Все отсутствующие данные в анализе рассматриваются как «неудача» вне зависимости от последнего значения – при таком подходе все пациенты включаются в знаменатель. Таким образом, мы получаем наиболее пессимистичную картину в отношении нового лечения.

Альтернативные методы анализов на выборке ППР (пациенты, прошедшие рандомизацию)

В тех случаях, когда данные о суррогатных маркерах отсутствуют, предлагается использовать ряд альтернативных стратегий:

- **Перенос данных последнего наблюдения ППР (ПДПН, или LOCF)**

В анализе используются данные последнего наблюдения для каждого пациента (вне зависимости от того, за какое время до конечного показателя они были получены). Этот анализ считается анализом ППР, поскольку все пациенты включаются в знаменатель. Впрочем, он не очень популярен среди регулирующих органов (н-р, Управление по контролю за продуктами и лекарствами FDA)

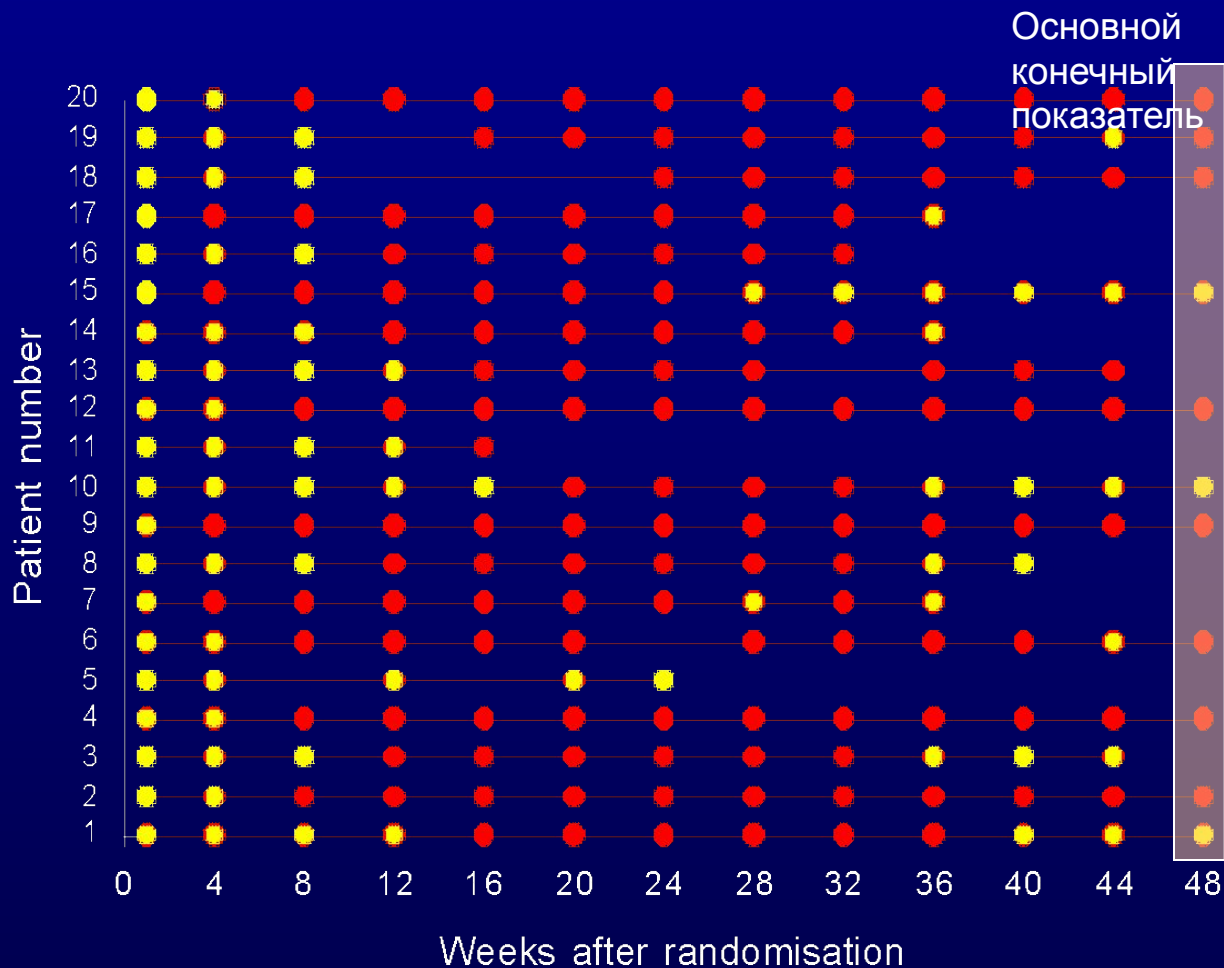
Альтернативные методы анализов на выборке ППР (пациенты, прошедшие рандомизацию)

В тех случаях, когда данные о суррогатных маркерах отсутствуют, предлагается использовать ряд альтернативных стратегий:

- **ППР, Данные отсутствуют (O) = Исключены**

Все пациенты, для которых отсутствуют суррогатные значения, исключаются из анализа. Это НЕ считается анализом ППР, поскольку в знаменатель не включены все пациенты, набранные для проведения исследования. По сути, это **анализ на лечении**

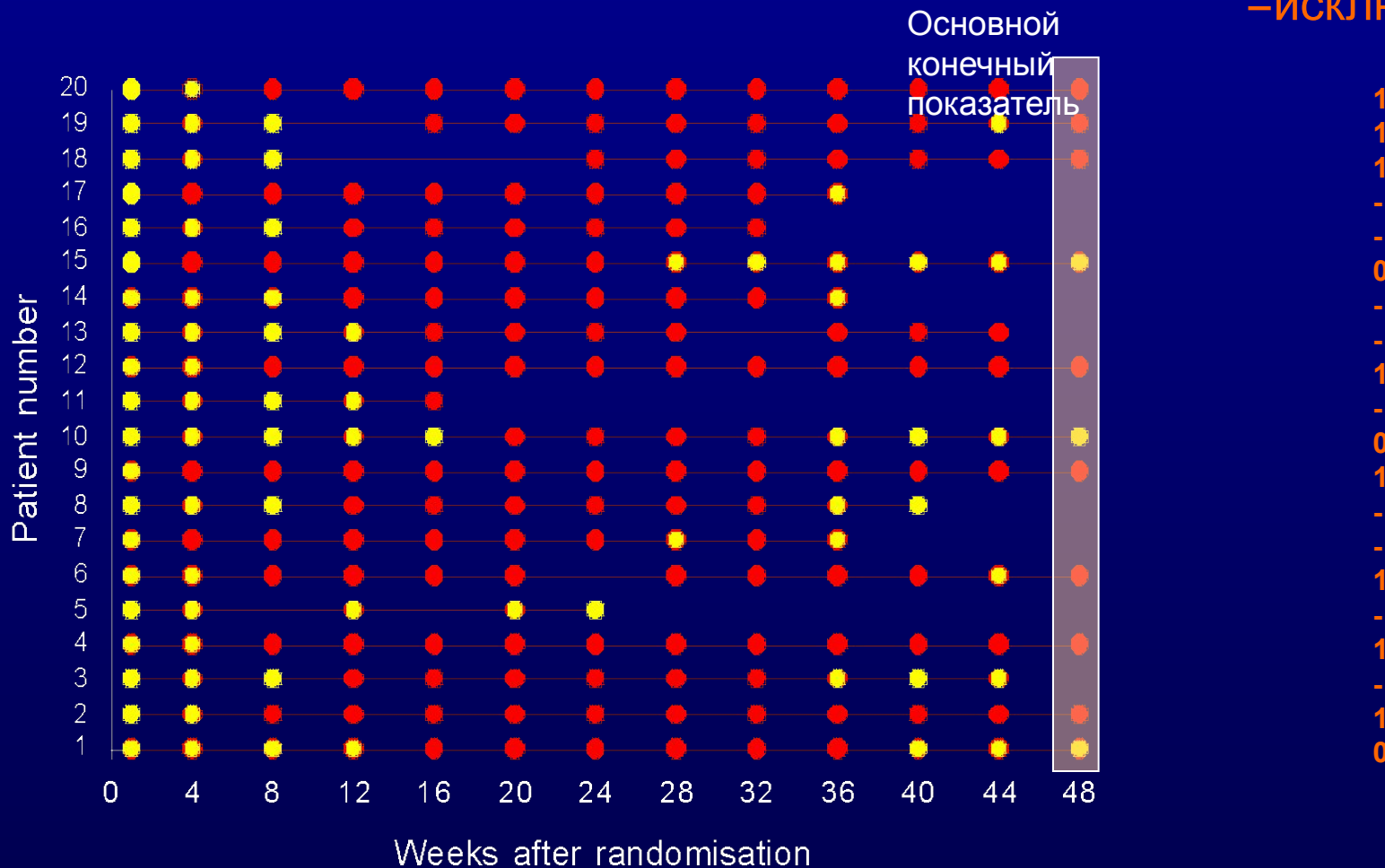
Примеры различных подходов



- Вирусная нагрузка > 50
 - Вирусная нагрузка ≤ 50
- копий/мл
- Свиден Конов SEVT, Ltd. www.sevt.info

Примеры различных подходов

Респондер:
На лечении/
ППР
отсутствуют
=исключены

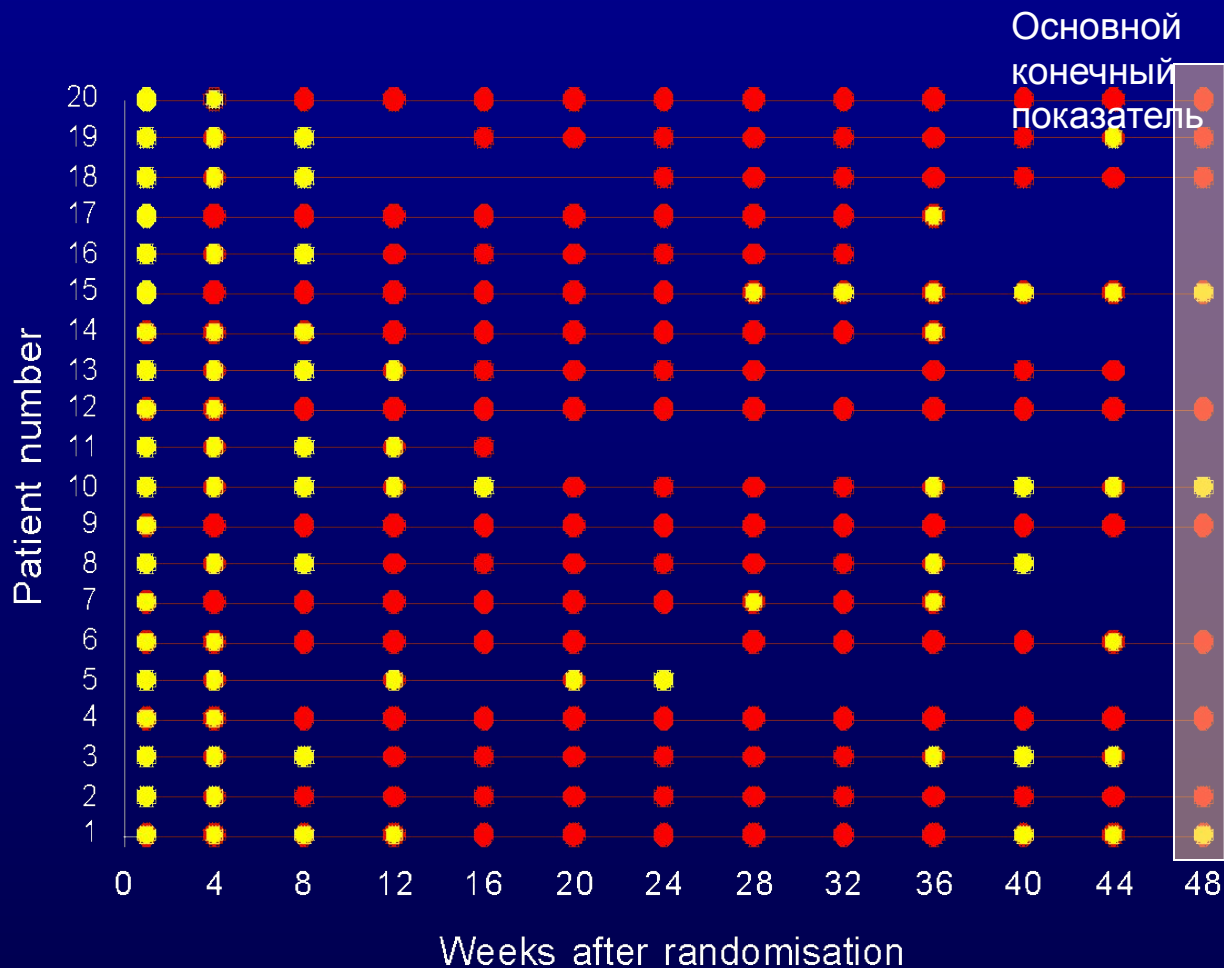


● Вирусная нагрузка > 50
● Вирусная нагрузка ≤ 50
копий/мл

Процент респондеров
= 8/11

= 73%

Примеры различных подходов



Респондер
:
ППР
отсутствию

τ
= неудача

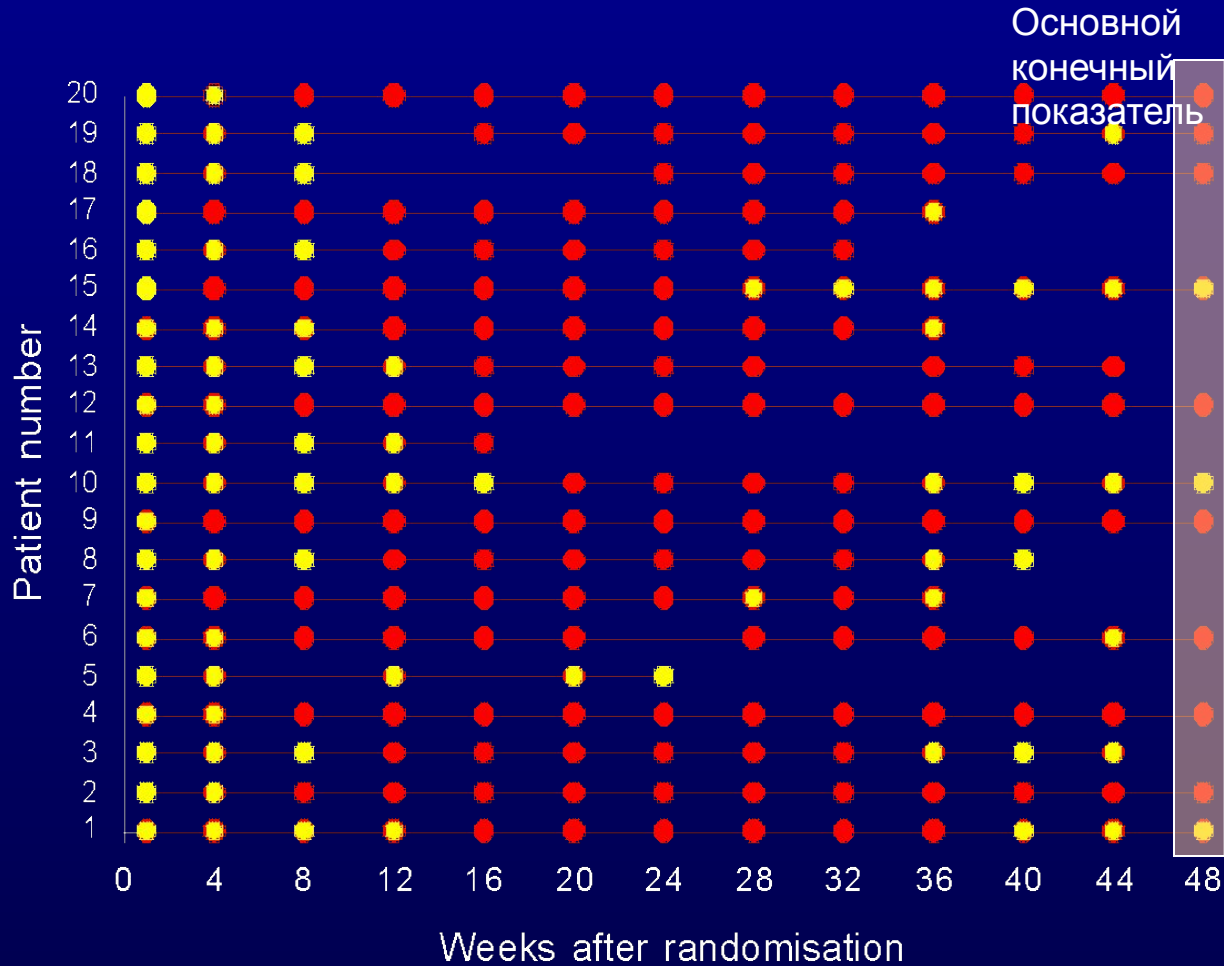
0
0
0
0
0
0
1
0
0
1
0
0
1
0
1
0
1
0

● Вирусная нагрузка > 50
● Вирусная нагрузка ≤ 50
копий/мл

Процент респондеров
= 8/20

= 40%

Примеры различных подходов



Респондер
:
ППР
отсутствуют

τ
= ПДПН

0
1
0
0
1
1
1
0
1
0
0
1
0
1
0

● Вирусная нагрузка > 50
● Вирусная нагрузка ≤ 50
копий/мл

Процент респондеров
= 11/20

= 55%

Примеры различных подходов - заключение

<i>Подход</i>	<i>Процент респондеров</i>
На лечении/ППР отсутствуют = исключены 73%	
ППР отсутствуют = неудача	40%
ППР отсутствуют = ПДПН	55%

Анализы подгрупп

- **Зачастую исследователи стремятся провести анализ эффекта схемы терапии в анализируемых подгруппах**
- **Например, можно проанализировать эффект схемы лечения в следующих группах:**
 - **мужчины/женщины**
 - **Низкая/высокая вирусная нагрузка в начале исследования**
 - **Низкий/высокий уровень клеток CD4 в начале исследования**
 - **Без опыта приема АРВ (наивные)/имеющие опыт приема АРВ в начале исследования**

Анализы подгрупп

- Существует ряд нюансов, которые нужно учитывать при выполнении большого количества анализов подгрупп.
- В частности, это проблема многократных испытаний (т.е. результаты некоторых сравнений с большой долей вероятности будут получены случайно)
- Несмотря на то, что само исследование будет иметь достаточную статистическую мощность для выявления различий, подгруппы зачастую будут основаны на слишком маленькой выборке, и их статистическая мощность будет слишком мала.

Анализы подгруппы - пример 1

	Мужчины		Женщины		Итого	
	A	B	A	B	A	B
Кол-во пациентов	110	106	28	30	138	136
Количество (%) респондеров	77 (70%)	90 (85%)	20 (71%)	25 (83%)	97 (70%)	115 (85%)
Р-значение (А в сравнении с В)	0,01		0,44		0,007	

Несмотря на то, что различия схем лечения А и В схожи у мужчин и женщин, этот результат не является статистически значимым, поскольку количество женщин в исследовании слишком мало.

Это не является доказательством того, что схема В неэффективна для женщин.

Анализы подгруппы - пример 2

	Мужчины		Женщины		Итого	
	А	В	А	В	А	В
Кол-во пациентов	110	106	28	30	138	136
Количество (%) респондеров	77 (70%)	86 (81%)	20 (71%)	29 (97%)	97 (70%)	115 (85%)
Р-значение (А в сравнении с В)	0,08		0,01		0,007	

Несмотря на то, что схема лечения В в этом примере кажется более эффективной для женщин, нежели для мужчин, формальная проверка соотношения между полом и группой лечения ($p=0,11$) показывает, что эти результаты, скорее, всего, были получены в результате случая.

Анализы подгрупп

- Если исследователи полагают, что проведение анализов подгрупп является важным для исследования, то необходимо *априори* указывать в протоколе исследования проводимые анализы подгрупп.
- Исследование должно быть достаточно большим для того, чтобы результаты анализов подгрупп имели статистическую значимость.
- Доказательства эффекта лечения в подгруппе должны основываться не на сравнении р-значений в отдельных подгруппах, а на формальных проверках **соотношения** интересующих нас факторов.

Промежуточные анализы

- В любом исследовании может возникнуть ситуация, когда одна схема лечения оказывается существенно хуже, чем другие (например, она может быть гораздо менее эффективной или более токсичной)
- В этом случае будет неэтично продолжать подвергать пациентов риску опасных побочных эффектов или неэффективного лечения.
- Можно запланировать один или несколько промежуточных анализов в заранее определенные периоды времени для мониторинга исследования

Промежуточные анализы

- Тем не менее, всегда существует вероятность того, что первоначальные результаты будут получены случайно, особенно если речь идет о небольшой группе пациентов
- При продолжении исследования выявленные признаки могут исчезнуть
- Решение о прекращении исследования на основании результатов промежуточных анализов должно быть всегда очень взвешенным
- Обычно рекомендуется прекращать исследование на основании результатов промежуточных анализов только в том случае, если свидетельства о различиях между испытываемыми схемами очень велики (например, $p < 0,0001$)

Промежуточные анализы – роль Комиссии по безопасности данных и мониторингу

- При необходимости можно собрать Комиссию по безопасности данных и мониторингу
- В комиссию входит ряд независимых «экспертов» в данной области, и, как правильно, эксперт в области статистики
- Комиссия оценивает безопасность данных на регулярной основе (эта информация обычно не является маскированной) и предоставляет отчет Руководящему комитету исследования.
- Комиссия при необходимости может принять решение о преждевременном прекращении исследования

Промежуточные анализы (продолжение)

- Если результаты промежуточных анализов показывают превосходство одного из исследуемых объектов, однако Комиссия не рекомендует прекращение исследования, то в этом случае публикация результатов может явиться препятствием для успешного завершения исследования

- ❖ Пациенты, уже прошедшие рандомизацию, могут переключиться на более эффективное лечение, и при этом процент выпавших из исследования возрастет
- ❖ Новые пациенты не захотят участвовать в исследовании, если они будут знать, что получаемое ими лечение менее эффективно.

Промежуточные анализы (продолжение)

- Если требуется опубликовать данные промежуточных анализов, важно либо сохранить исследование «слепым», либо не презентовать результаты для каждой группы в отдельности.
- В некоторых случаях, даже маскированные или смешанные данные могут указывать на эффективность нового препарата/комбинации препаратов (н-р, в плацебо-контролируемом испытании)
- В этом случае не следует публиковать результаты, касающиеся основного конечного показателя исследования (даже маскированные или комбинированные)

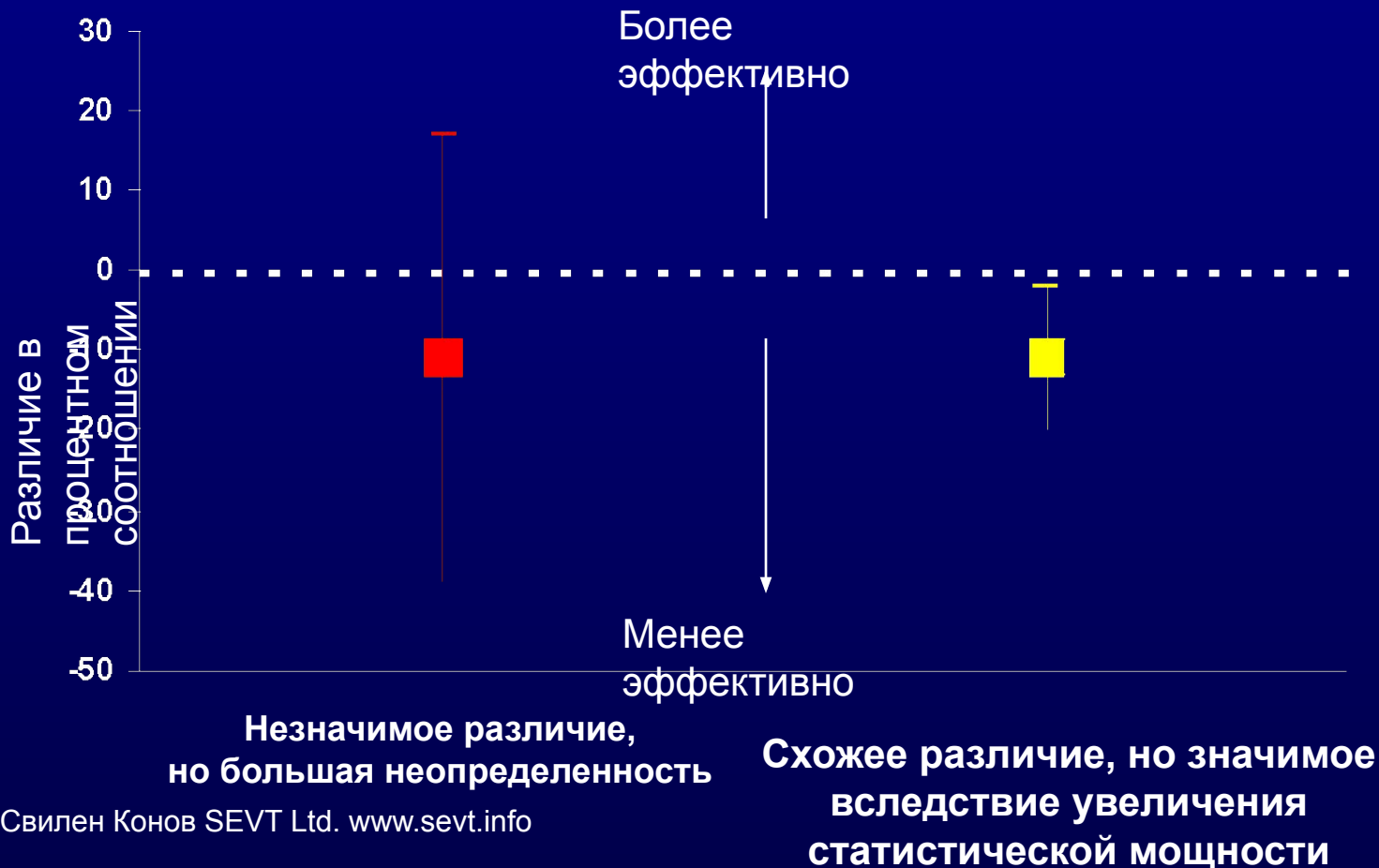
Испытания на превосходство

- В стандартном исследовании мы обычно проводим испытания на предмет сравнения гипотезы о том, что различий между вариантами лечения не существует, и гипотезы о том, что различия между вариантами лечения существуют.
- Важно отметить, что направление различий не определено заранее (т.е., препарат А может быть хуже или лучше препарата В)
- Это называется **испытанием на превосходство**, хотя мы и не указываем, какой препарат имеет превосходство

Испытание на эквивалентность

- Иногда нам просто нужно установить, что два препарата являются эквивалентными
- Это нужно обычно в тех случаях, когда на рынке появляется препарат с примерно тем же эффектом, однако он может быть менее токсичным или более дешевым или простым в применении
- В исследованиях, которые должны показать эквивалентность, делаются другие акценты по сравнению с испытаниями на превосходство

Испытания на превосходство – эффект увеличения выборки



Испытание на эквивалентность (продолжение)

- При выполнении испытаний на эквивалентность мы в большей степени фокусируемся на интервалах доверия для эффекта лечения
- Интервал доверия должен быть узким для того, чтобы исключить даже небольшое различие
- Для этого нам обычно требуется более крупная выборка, нежели в тех случаях, когда нам нужно показать превосходство одного из препаратов над другим
- Необходимо *априори* определить, что считается «ЭКВИВАЛЕНТНЫМ»

Пример - различие в процентном соотношении не определяется через 24 недели с интервалом доверия (схема А в сравнении со схемой В)



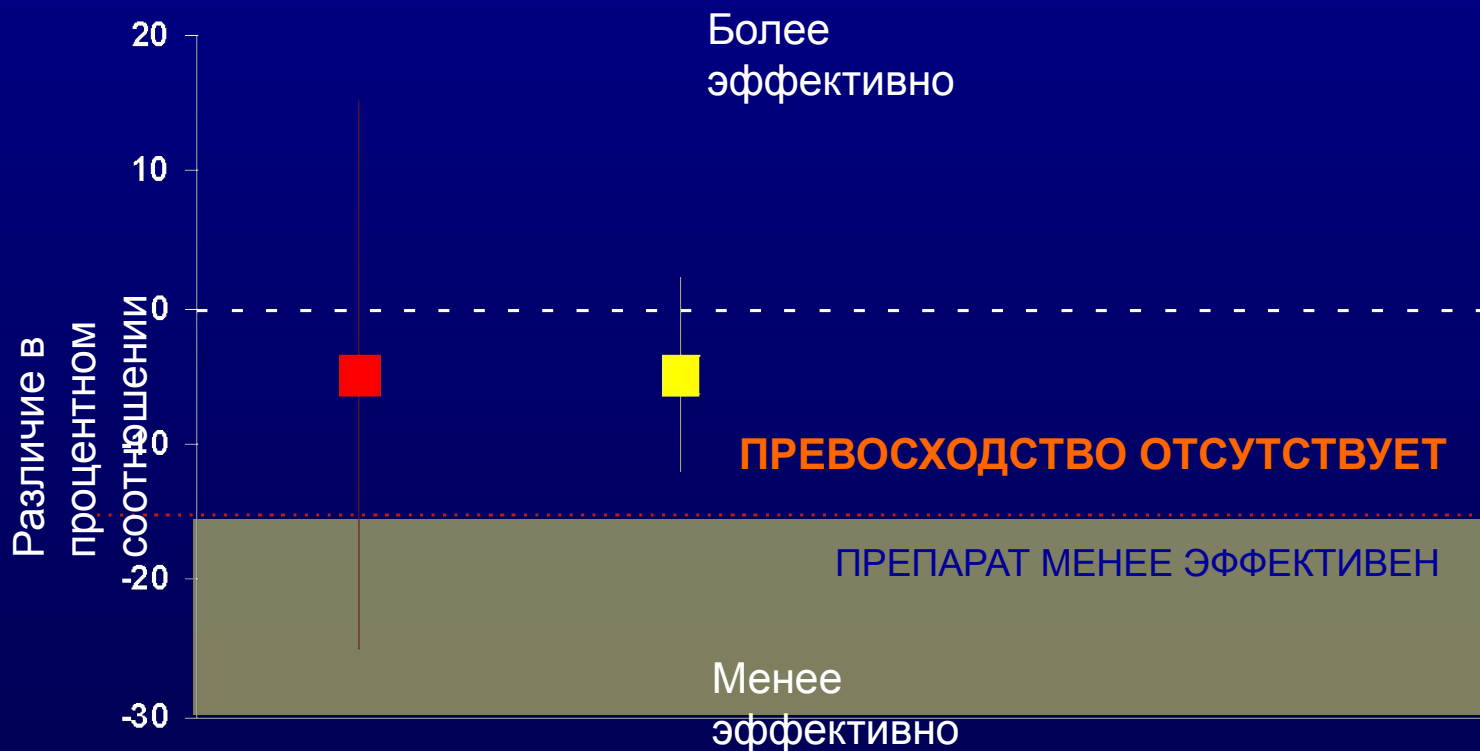
Испытания на эквивалентность (продолжение)

- **Необходимость установить максимальный диапазон, в пределах которого два лечения могут отличаться при том, что они считаются эквивалентными.**
- **Если верхняя (или нижняя) граница интервала доверия эффекта лечения не превышает данное значение, то два препарата считаются эквивалентными**
- **Размер выборки определяется с учетом того, чтобы интервал доверия эффекта лечения был узким**
- **Обычно в этом случае выборка должна быть в два раза больше, нежели в случае испытания на неэквивалентность**

Испытания на отсутствие превосходства

- По сути схожи с испытаниями на эквивалентность
- Новый препарат может быть немного менее эффективным, чем уже существующий, но, вместе с тем, он может обладать дополнительными преимуществами (простота применения, меньшая токсичность)
- Необходимо показать, что эффект нового лечения не ниже заранее установленного **предела отсутствия превосходства**
- Интервалы доверия опять же должны быть узкими, а выборка больше, чем в случае с испытанием на превосходство

Пример - различие в процентном соотношении не определяется через 24 недели с интервалом доверия (схема лечения А в сравнении со схемой лечения В)



Групповая работа