ТЕМА 6

Дизайн клинического исследования

Лектор: д.м.н, профессор Капанова Г.Ж.



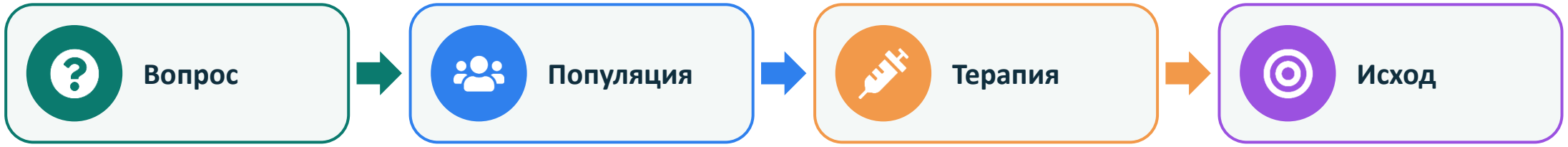
План лекции

1. Исследовательский вопрос и схема PICO
2. Фазы клинических исследований
3. Типы дизайна исследований
4. Гипотезы: превосходство и не меньшая эффективность
5. Популяция: критерии включения и невключения
6. Протокол: от идеи до отчёта

Источники: [5], [3]

КЛЮЧЕВОЕ ПОНЯТИЕ

Дизайн клинического исследования



План исследования: кто участвует, что сравнивается, как формируются группы, какие данные собираются и как они анализируются, чтобы ответить на клинический вопрос.

Источники: [5], [2]

Исследовательский вопрос: схема PICO



P — Population

Кто участвует: диагноз, возраст, тяжесть



I — Intervention

Что изучаем: препарат, доза, схема



C — Comparator

С чем сравниваем: плацебо или стандарт



O — Outcome

Что измеряем: первичная конечная точка

Источники: [2], [1]

Фазы клинических исследований

1



Фаза I: безопасность

Небольшая группа; переносимость, ФК, выбор доз

2



Фаза II: эффект и дозы

Первые данные об эффекте у пациентов

3



Фаза III: подтверждение

Большие выборки; сравнение со стандартом

4



Фаза IV: после регистрации

Безопасность и польза в реальной практике

Источники: [5], [1]

Основные типы дизайна

Дизайн	Суть	Когда применяют
Параллельный	Группы получают разные вмешательства одновременно	Основной вариант РКИ
Перекрёстный	Каждый участник получает оба вмешательства по очереди	Стабильные хронические состояния
Факториальный	Оценка нескольких вмешательств и их сочетаний	Экономия числа участников
Кластерный	Рандомизируют группы: клиники, школы, сёла	Профилактические программы
Одногрупповой	Нет группы сравнения	Ранние фазы, редкие болезни



Выбор дизайна определяют вопрос, болезнь и возможность рандомизации

Источники: [1], [2]

Схема параллельного рандомизированного исследования



Источники: [4], [1]

Превосходство и не меньшая эффективность

Превосходство



- Цель: показать, что новое лечение лучше
- Нулевая гипотеза: различий нет
- Подходит, когда ожидается выигрыш в эффекте

VS

Не меньшая эффективность



- Non-inferiority: новое лечение не хуже
- Заранее задают границу Δ допустимой потери
- Оправдана, если есть другое преимущество: безопасность, цена, удобство

Источники: [7], [8]

Популяция исследования



Критерии включения

Диагноз, возраст, стадия, подписанное согласие



Критерии невключения

Состояния и препараты, повышающие риск или искажающие результат



Выбывание участников

Правила прекращения: нежелательные явления, отзыв согласия, нарушения

Источники: [6], [1]

От идеи до отчёта



Поправки к протоколу вводят только после повторного одобрения

Источники: [6], [10], [9]

Особые и адаптивные дизайны

Адаптивный	Заранее заданные правила изменений по промежуточным данным
Платформенный	Несколько вмешательств в одном общем протоколе
Прагматический	Условия, близкие к реальной клинической практике
Пилотный	Проверка осуществимости перед большим исследованием
Открытое расширение	Продолжение лечения участников после основной фазы

Источники: [5], [1]

Выводы

- ✓ Дизайн строится от клинического вопроса: PICO задаёт участников, вмешательство, сравнение и исход
- ✓ Фазы I–IV последовательно отвечают на вопросы безопасности, эффективности и пользы в практике
- ✓ Тип дизайна и гипотеза определяют анализ и размер выборки
- ✓ Протокол фиксирует правила заранее — это защищает от предвзятости






ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Синопсис исследования

Составьте краткий дизайн исследования нового препарата для лечения сахарного диабета 2 типа.

1. Сформулируйте PICO
2. Определите фазу и тип дизайна
3. Опишите критерии включения и невключения
4. Выберите первичную конечную точку и срок наблюдения

Вопросы для самоконтроля

1. Что входит в схему PICO?
2. Чем различаются фазы I, II и III?
3. В каких случаях выбирают перекрёстный дизайн?
4. Чем исследование превосходства отличается от исследования не меньшей эффективности?
5. Зачем нужны критерии включения и невключения?
6. Что такое адаптивный дизайн и каковы его условия?

Литература и нормативные документы

Основная и международная литература

[1] Friedman L.M., Furberg C.D., DeMets D.L., Reboussin D.M., Granger C.B. Fundamentals of Clinical Trials. 5th ed. Springer, 2015.

[2] Hulley S.B., Cummings S.R., Browner W.S., Grady D.G., Newman T.B. Designing Clinical Research. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

[3] Chan A.-W., Tetzlaff J.M., Altman D.G. et al. SPIRIT 2013 Statement: defining standard protocol items for clinical trials. Ann Intern Med. 2013;158(3):200–207.

[4] Moher D., Hopewell S., Schulz K.F. et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration. BMJ. 2010;340:c869.

Нормативные документы и руководства

[5] ICH E8(R1). General Considerations for Clinical Studies. 2021.

[6] ICH E6(R3). Guideline for Good Clinical Practice. Принято 06.01.2025.

[7] ICH E9. Statistical Principles for Clinical Trials. 1998.

[8] ICH E10. Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. 2000.

[9] Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» (в действующей ред.).

[10] Приказ Министра здравоохранения РК от 11.12.2020 № ҚР ДСМ-248/2020 «Об утверждении правил проведения клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий…» (с изменениями).