



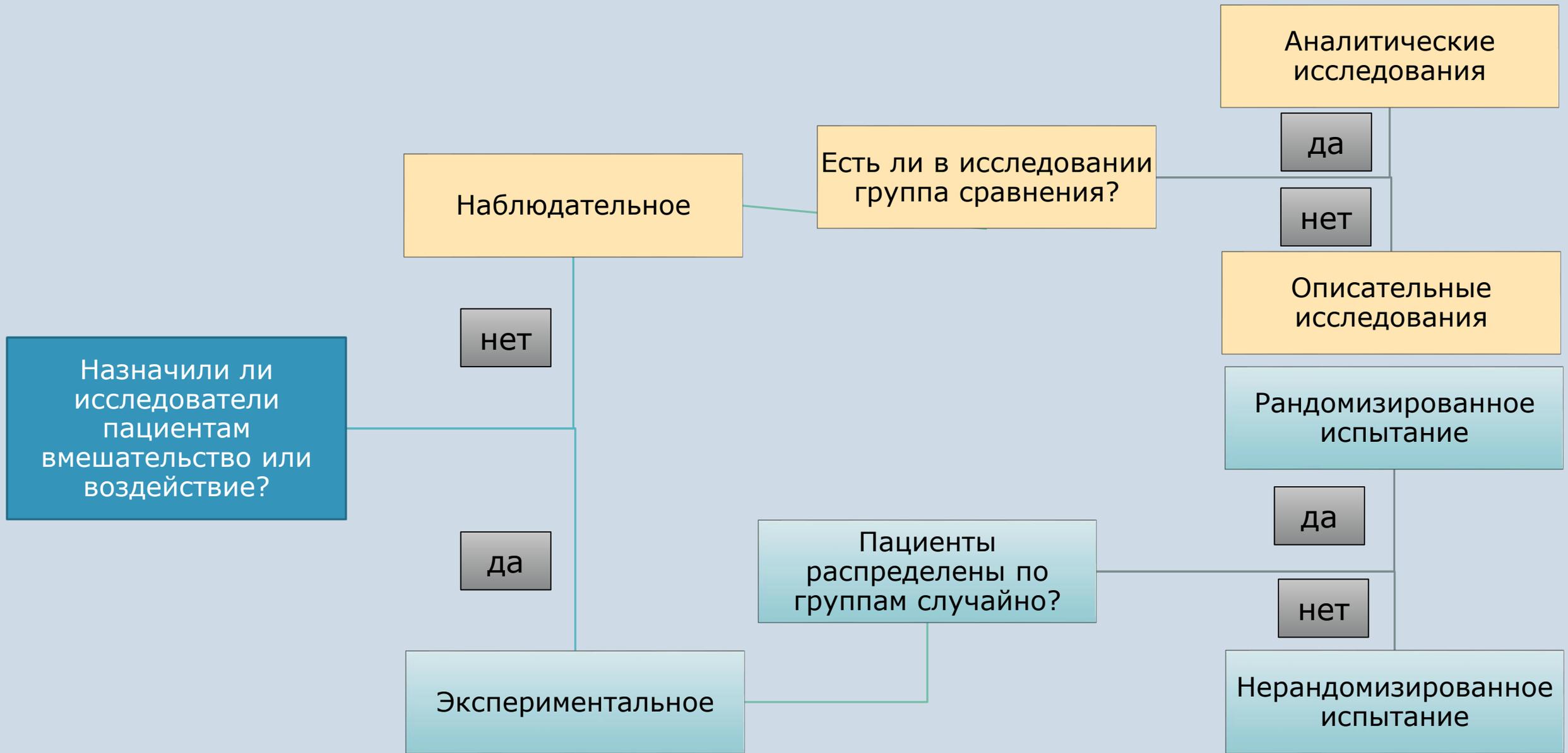
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
Кафедра эпидемиологии и доказательной медицины

Экспериментальные эпидемиологические исследования

Доцент кафедры, к.м.н.
Аглиуллина Саида Тахировна

Уровни достоверности источников





Лекарственные средства

- вступают в контакт с организмом человека или животного,
- проникают в органы, ткани организма человека или животного,
- применяются для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности
- получены из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий.





Направления экспериментальных исследований

Безопасность лекарственного средства

- характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью.

Эффективность лекарственного препарата

- характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности.

Оценка эффективности ЛС

Потенциальная
эффективность
(англ. efficacy)

- показывает, работает ли лекарственное средство в «идеальных» условиях (клинические исследования)

Фактическая
эффективность
(англ. effectiveness)

- показывает эффективность лекарственного средства в реальных условиях (условия обычной практики)

Экономическая
эффективность
(англ. efficiency)

- оценивают в фармакоэкономических исследованиях

Экономическая эффективность - этот параметр показывает, целесообразно ли применять препарат с учетом его стоимости, количества потенциальных потребителей, ожидаемого эффекта от лечения и т. д.



Особенности организации и проведения экспериментальных исследований



Неконтролируемый эксперимент

- Исследование «до-после»
- Самый простой вид эксперимента
- Он дает достаточные основания для оценки вмешательства, только если размер эффекта огромен.
 - Так, хинин при малярии и нитроглицерин при стенокардии демонстрируют замечательный эффект, который не нуждается в дальнейшей проверке.
- За редкими исключениями медицинские вмешательства оказывают небольшое влияние на исход болезни, и его легко не заметить, если проводить неконтролируемый эксперимент.
- Недостаток исследования - легко обнаружить эффект там, где его нет.



Испытание в параллельных группах

- Простейшим случаем КИ является сравнение результатов вмешательства в двух группах - контрольной и основной.
- Пациенты основной группы получают исследуемый препарат, а контрольной - плацебо.
- Такую методику обозначают как **проспективное исследование с вмешательством и параллельным контролем.**

Схема испытания в параллельных группах с независимыми выборками

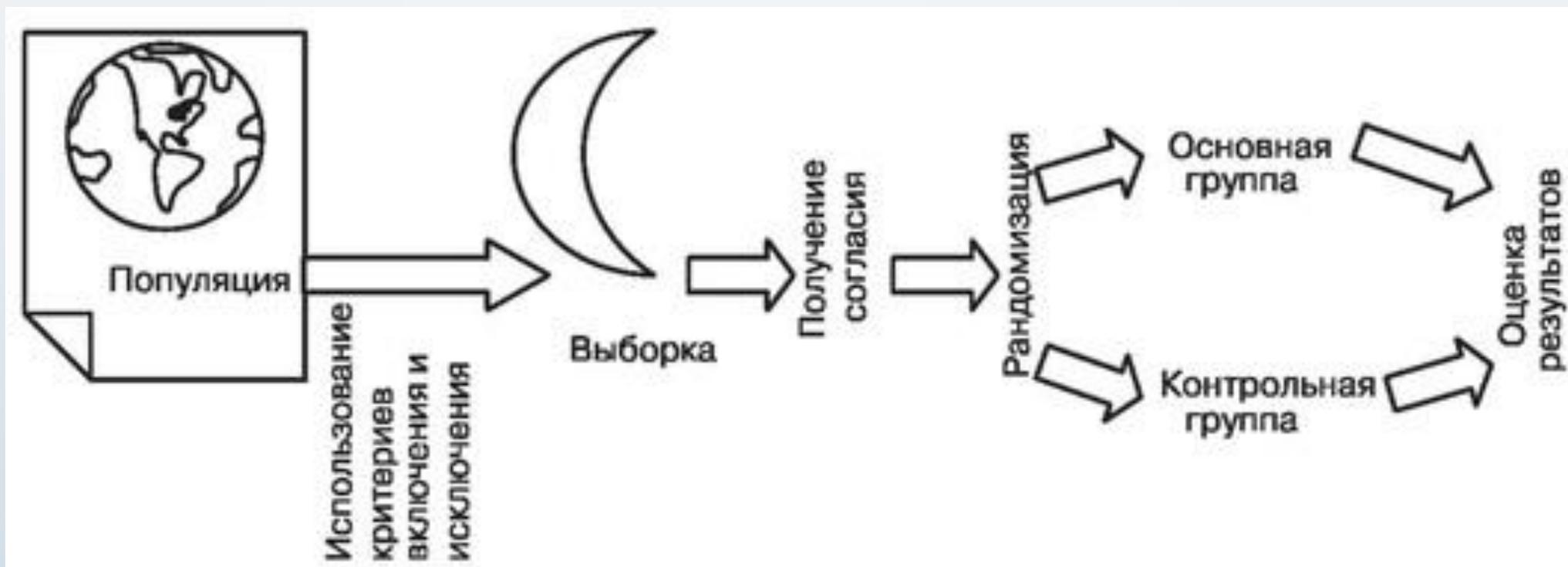
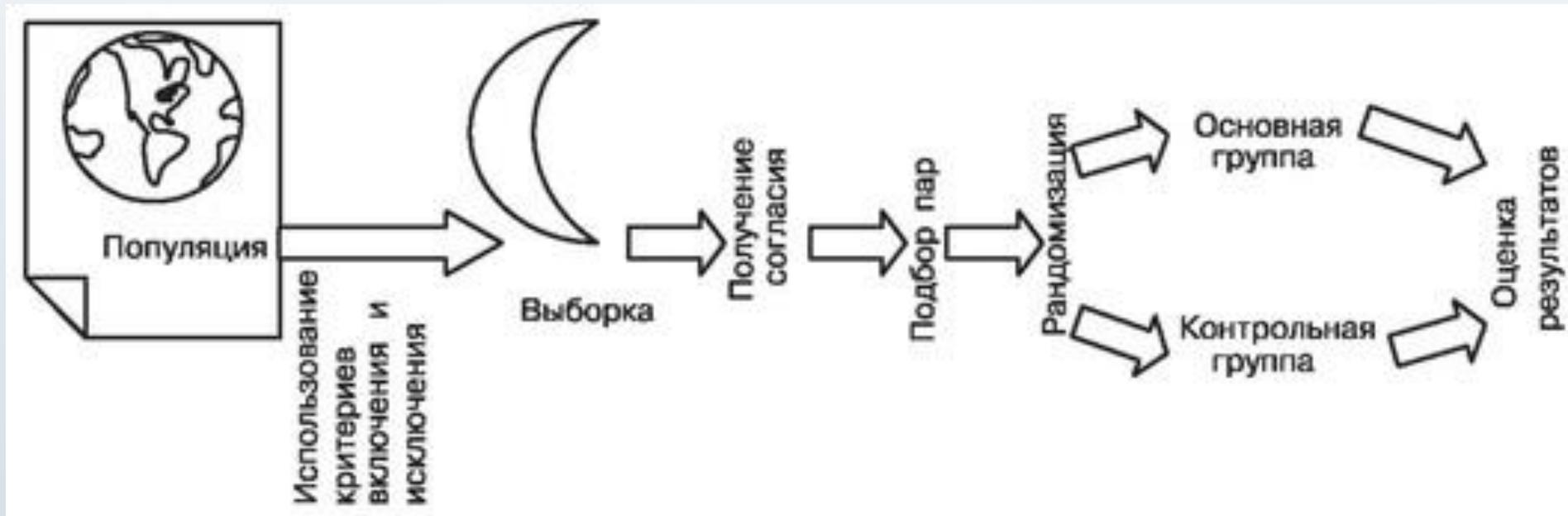
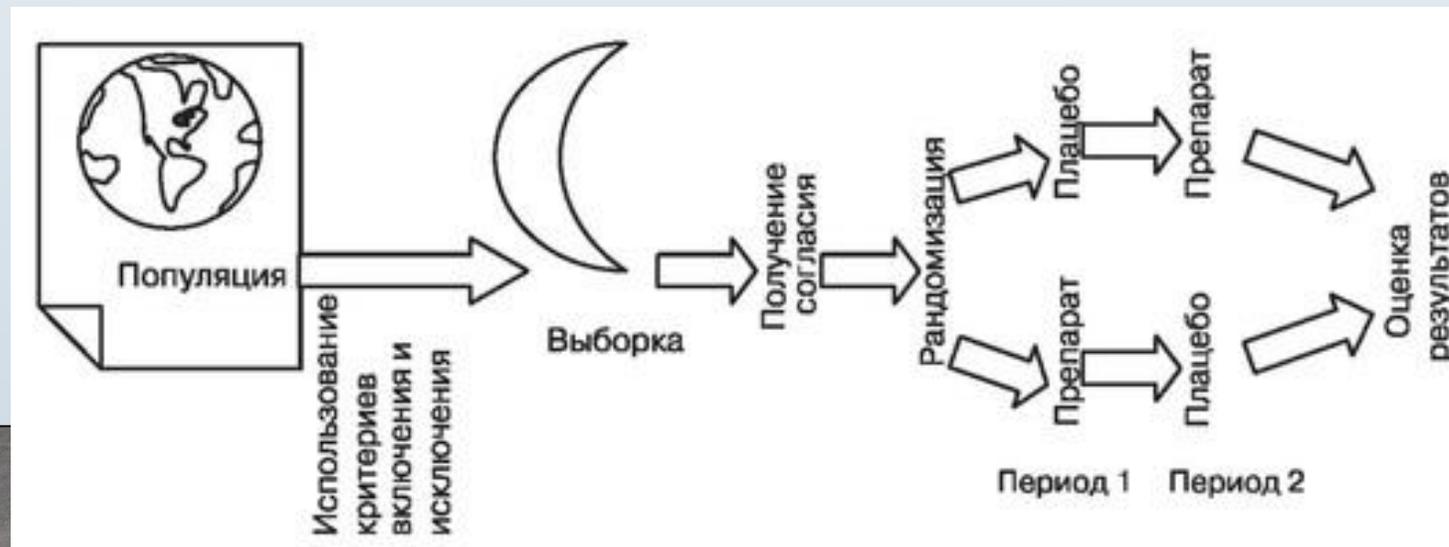


Схема испытания в параллельных группах с подбором пар

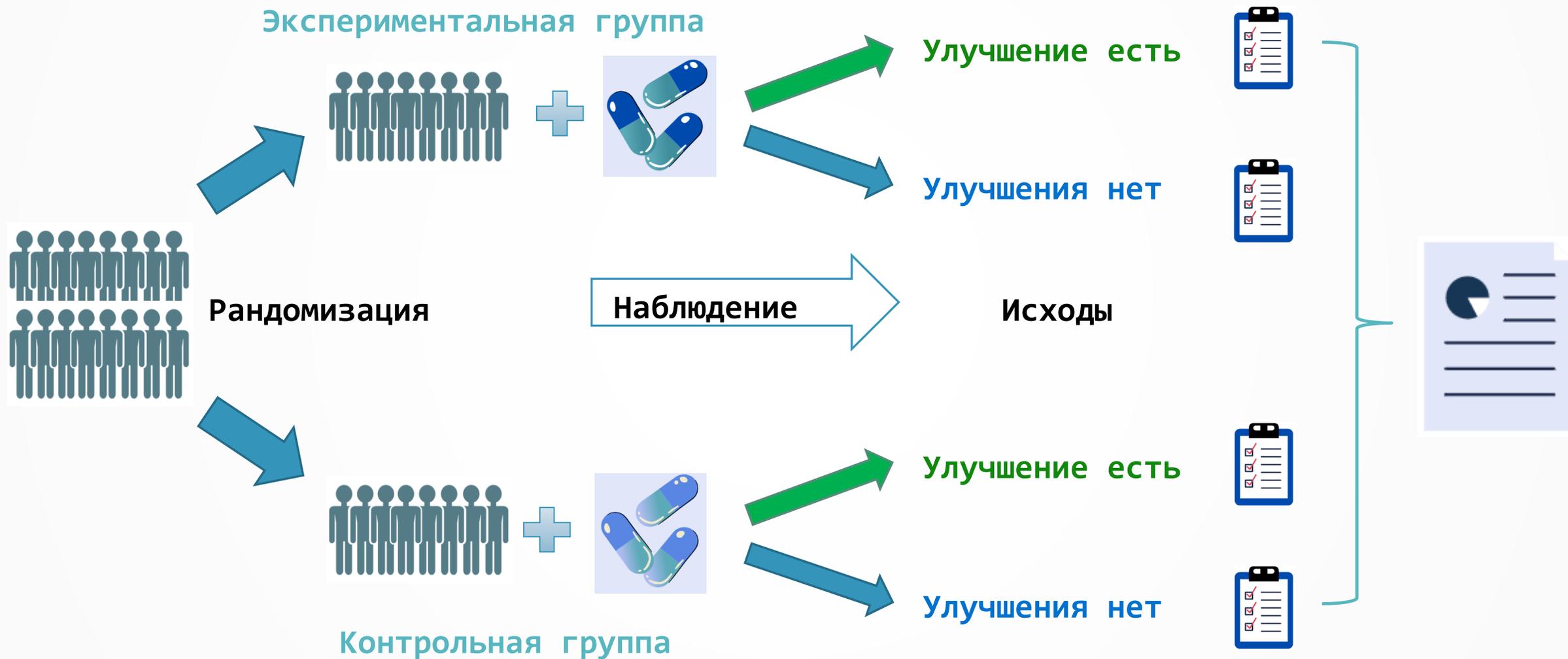


Перекрестное испытание

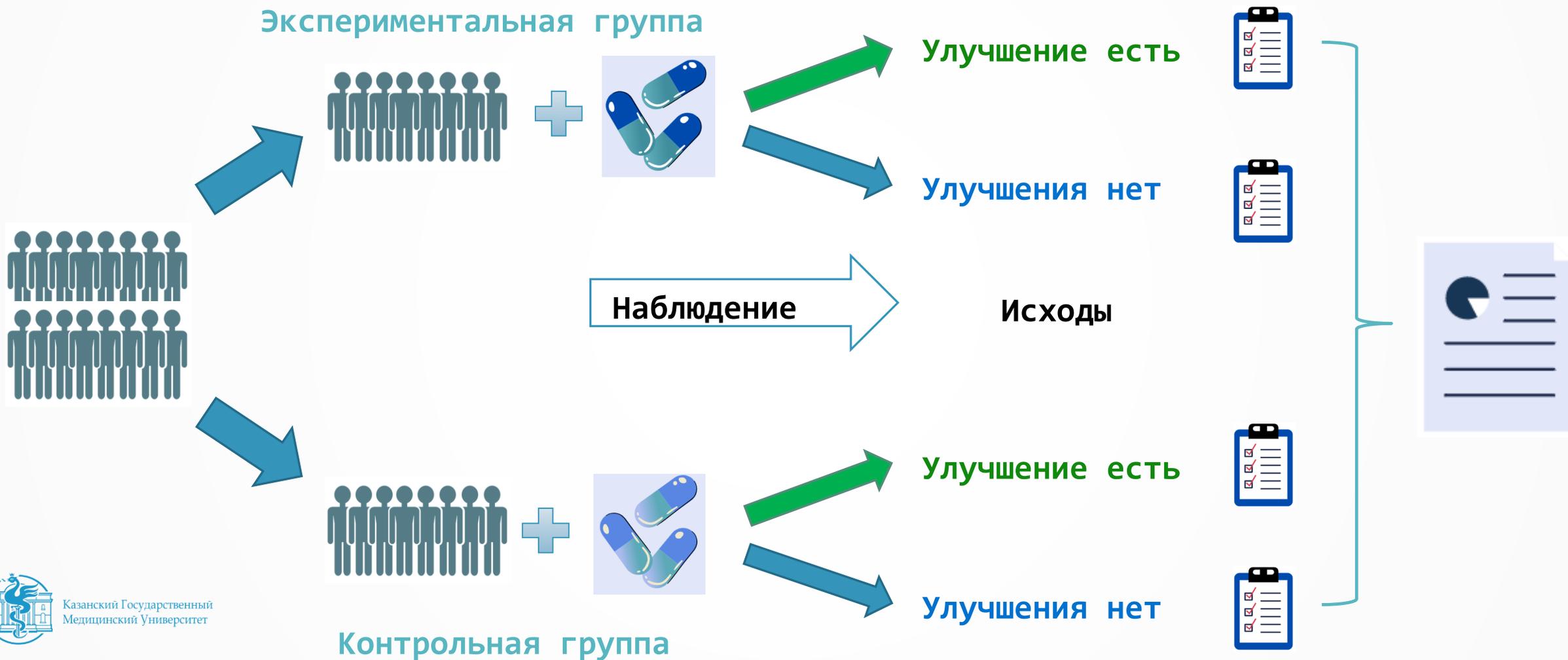
- Чтобы максимально устранить неизбежную межиндивидуальную вариабельность, иногда применяют перекрестную организацию.
- При этом между основной и контрольной группами почти нет отличий: обе группы получают изучаемый препарат и плацебо по очереди.
- Обе группы являются одновременно основными и контрольными.
- Главное достоинство такой схемы-экономичность, статистически значимый результат можно получить при в 2 раза меньшем числе пациентов, чем при параллельном контроле



Дизайн рандомизированных контролируемых исследований



Дизайн нерандомизированных контролируемых исследований



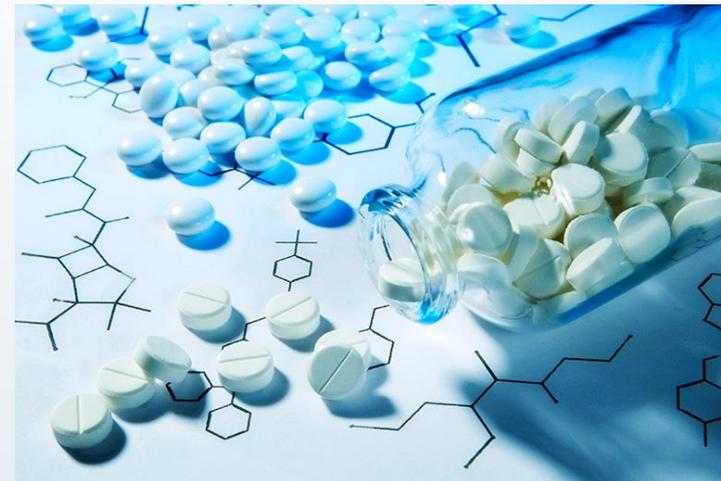
Этапы разработки ЛС

Разработка формулы

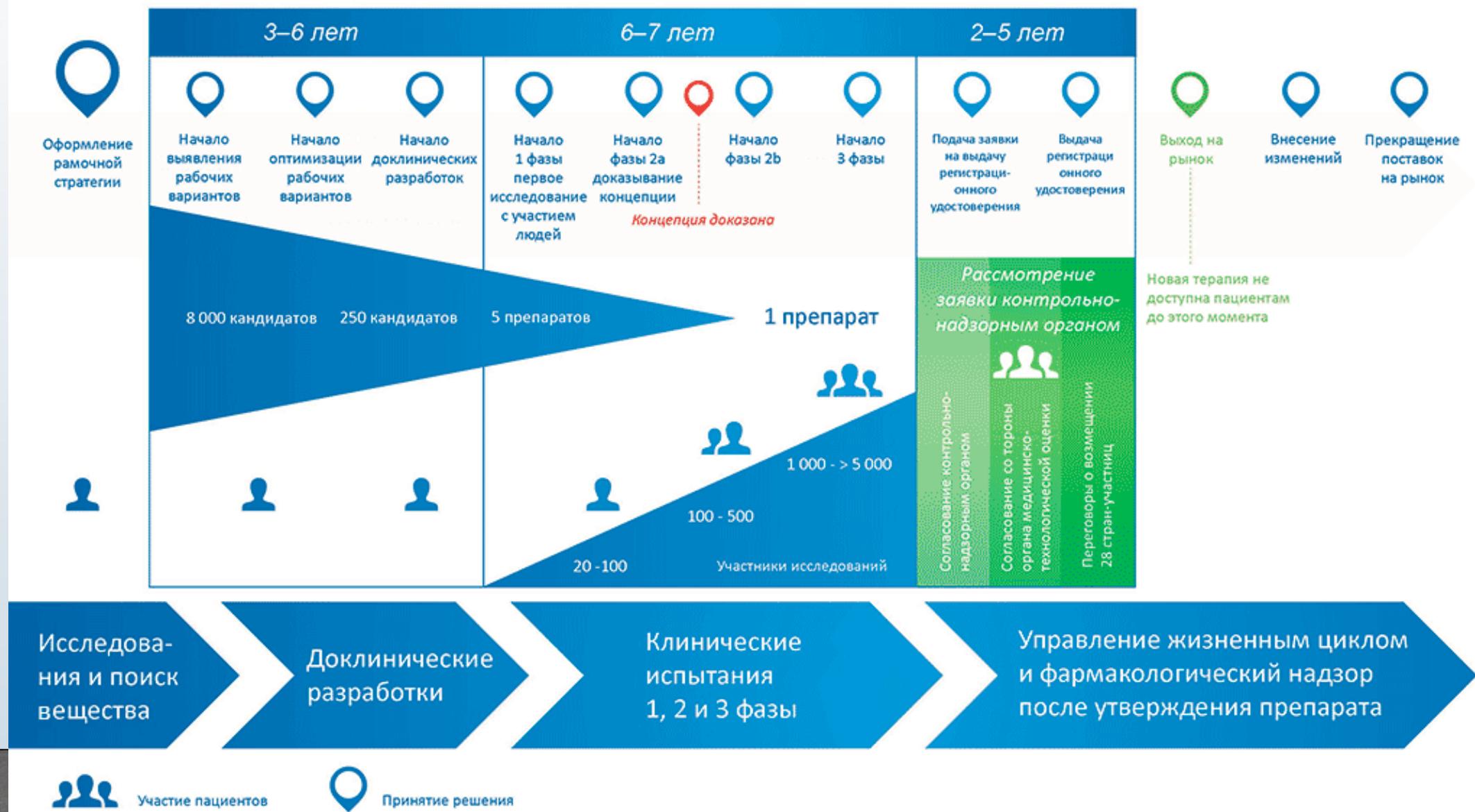
Доклиническое исследование

Клинические испытания

Пострегистрационное наблюдение



Обзор основных вех и этапов разработки новых препаратов



1 фаза клинических испытаний



Новый продукт впервые испытывается на людях

Цель 1 фазы

- Установить переносимость, фармакокинетические и фармакодинамические параметры
- Дать предварительную оценку безопасности (иногда)



Цель 2 фазы клинических испытаний

- Определить уровень дозирования и схему приема препарата для исследований фазы III
- Проверка эффективности ЛС и побочных эффектов

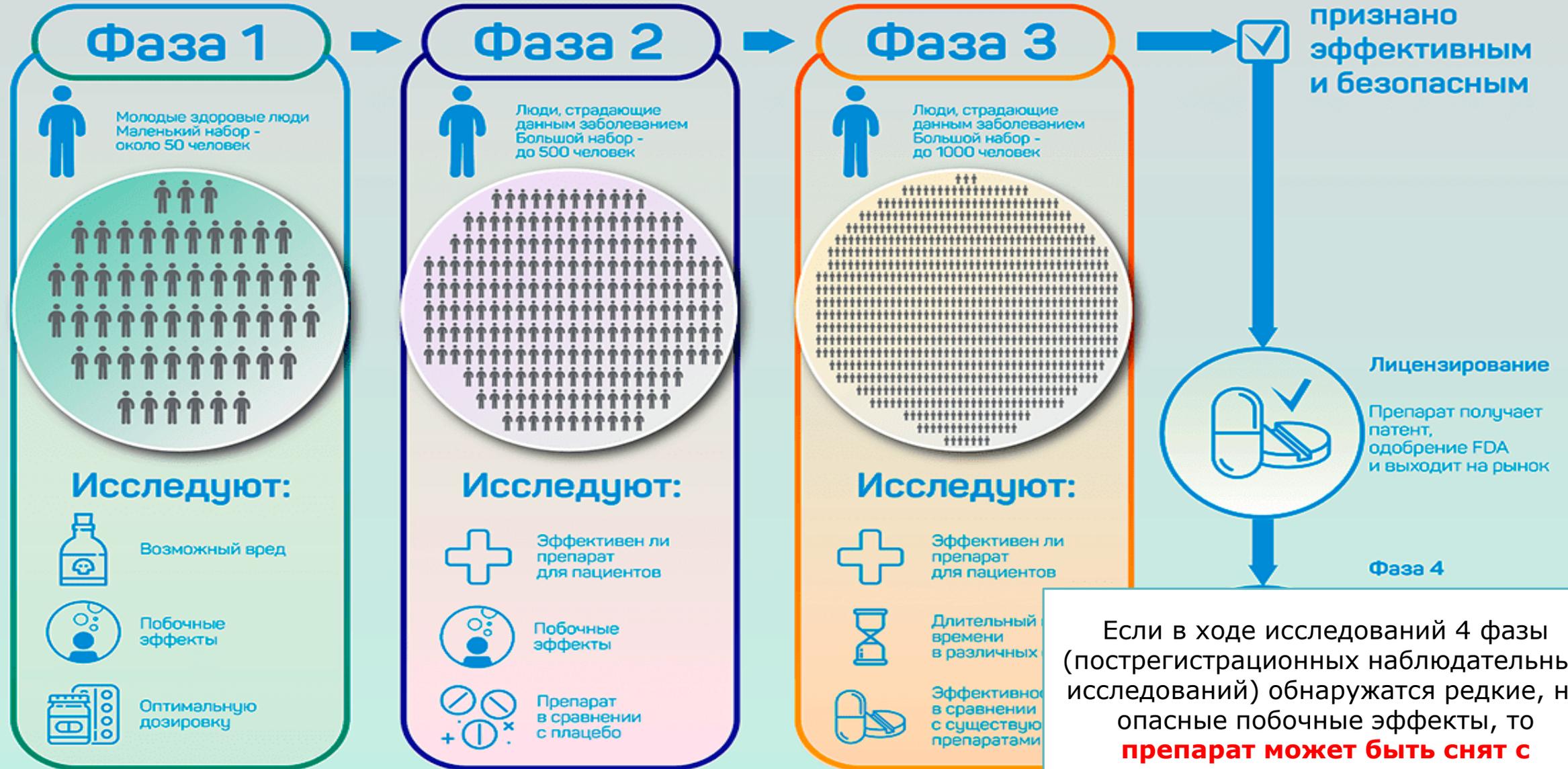


Цель 3 фазы клинических испытаний

- Подтвердить предварительно оцененные в ходе фазы II безопасность и эффективность препарата для определенного показания в определенной популяции

Клинические исследования

Существует 3 фазы клинических исследований



Если в ходе исследований 4 фазы (пострегистрационных наблюдательных исследований) обнаружатся редкие, но опасные побочные эффекты, то **препарат может быть снят с продажи**, его применение также может быть ограничено

Талидомидовая трагедия (1)



- Препарат талидомид был представлен в 1954 году
 - средство от судорог + ярко выраженное успокаивающее и снотворное действие
- Испытания ранее прошли только на крысах.
 - Препарат не показал побочных действий.
- Широкое использование препарата в Европе, особенно среди беременных.
- Последствия:
 - рождение детей с врожденными аномалиями – более 10 000 детей в Европе, Австралии, Японии
 - высокая смертность младенцев – до 40% детей умирали в течение первого года после рождения

Памятник жертвам талидомида в Лондоне

Талидомидовая трагедия (2)

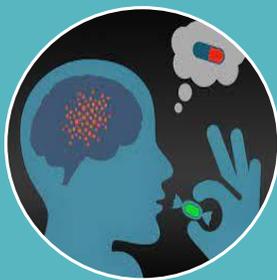


Френсис Олдхэм Келси предотвратила трагедию в США.

- В сентябре 1960 года талидомид добрался до США.
 - Компания Richardson-Merrell принесла его на рассмотрение FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) под названием Kevadon.
- Френсис Олдхэм Келси отклоняла заявки до конца 1961 года (до выявления связи уродств детей с приемом препарата во время беременности).
 - На нее давили, пытались действовать через руководство, упрекали в некомпетентности и жаловались на бюрократию.
 - Келси настаивала, что доказательства безопасности были неубедительными, и требовала от компании William S. Merrell Company провести свое исследование.

Данный препарат в редких случаях используется в настоящее время, была доказана его эффективность при серьезных заболеваниях — проказе и некоторых злокачественных опухолях, нечувствительных к химиотерапии. ВОЗ допускает его прием в виде исключения под строгим наблюдением врача.

Общие принципы организации проведения клинических испытаний



Контролируемость



Рандомизированность



Обязательное соблюдение
всех принципов и
этических норм,
представленных в
Хельсинкской декларации



Регулирующие документы

Основной стандарт, регулирующий проведение клинических исследований **в мире** — **GCP (Good Clinical Practice, «Надлежащая клиническая практика»)**.

- Составляет научную, этическую и организационную основу.

Регулирующие документы в России

Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;

Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»;

Приказ МЗ РФ № 200н от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»;

Решение № 79 от 3 ноября 2016 г. «Об утверждении правил Надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза»;

Приказ Росздравнадзора № 1071 от 15 февраля 2017 г. «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора».

- Соблюдение установленных правил в России контролирует Министерство здравоохранения, на территории Евросоюза — ЕМА, в США — FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США).



ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ – GCP (1)

- 1. Клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской декларацией ВМА и отраженными в GCP и нормативных требованиях.
- 2. До начала исследования должна быть проведена оценка соотношения прогнозируемого риска и неудобств с ожидаемой пользой для субъекта исследования и общества. Исследование может быть начато и продолжено только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает риск.
- 3. Права, безопасность и благополучие субъекта исследования имеют первостепенное значение и должны превалировать над интересами науки и общества.
- 4. Информация (доклиническая и клиническая) об исследуемом продукте должна быть достаточной для обоснования предполагаемого клинического исследования.
- 5. Клинические исследования должны отвечать научным требованиям и быть четко и подробно описаны в протоколе.
- 6. Клиническое исследование должно проводиться в соответствии с протоколом, утвержденным/одобренным Экспертным советом организации (ЭСО)/Независимым этическим комитетом (НЭК).

ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ – GCP (2)

- 7. Ответственность за оказываемую субъекту медицинскую помощь и принятие решений медицинского характера несет врач.
- 8. Все привлекаемые к проведению исследования лица должны иметь соответствующие образование, подготовку и опыт для выполнения возложенных на них задач.
- 9. Добровольное информированное согласие должно быть получено у каждого субъекта до его включения в исследование.
- 10. Всю полученную в клиническом исследовании информацию необходимо регистрировать, передавать и хранить таким образом, чтобы были обеспечены точность и правильность ее представления, интерпретации и верификации.
- 11. Конфиденциальность записей, позволяющих идентифицировать субъектов исследования, должна быть обеспечена с соблюдением права на частную жизнь и защиту конфиденциальности в соответствии с нормативными требованиями.
- 12. Производство и хранение исследуемых продуктов, а также обращение с ними необходимо осуществлять в соответствии с правилами надлежащей производственной практики (good manufacturing practice, GMP). Исследуемые продукты должны применяться в соответствии с утвержденным протоколом.
- 13. Для обеспечения качества каждого аспекта исследования должны быть внедрены соответствующие системы и операционные процедуры.

Протокол клинического исследования

- Представляет собой документ, в котором содержатся инструкции для всех, кто принимает участие в клиническом исследовании, с конкретными задачами каждого участника и указаниями по выполнению этих задач.
 - *дизайн исследования;*
 - *цель и значение исследования;*
 - *место и время проведения;*
 - *размер выборки пациентов, критерии включения и исключения;*
 - *методология, процедуры, которые планируется использовать;*
 - *методы сбора и анализа данных;*
 - *график процедур;*
 - *этические вопросы;*
 - *необходимые технические, финансовые, научные и прочие ресурсы.*



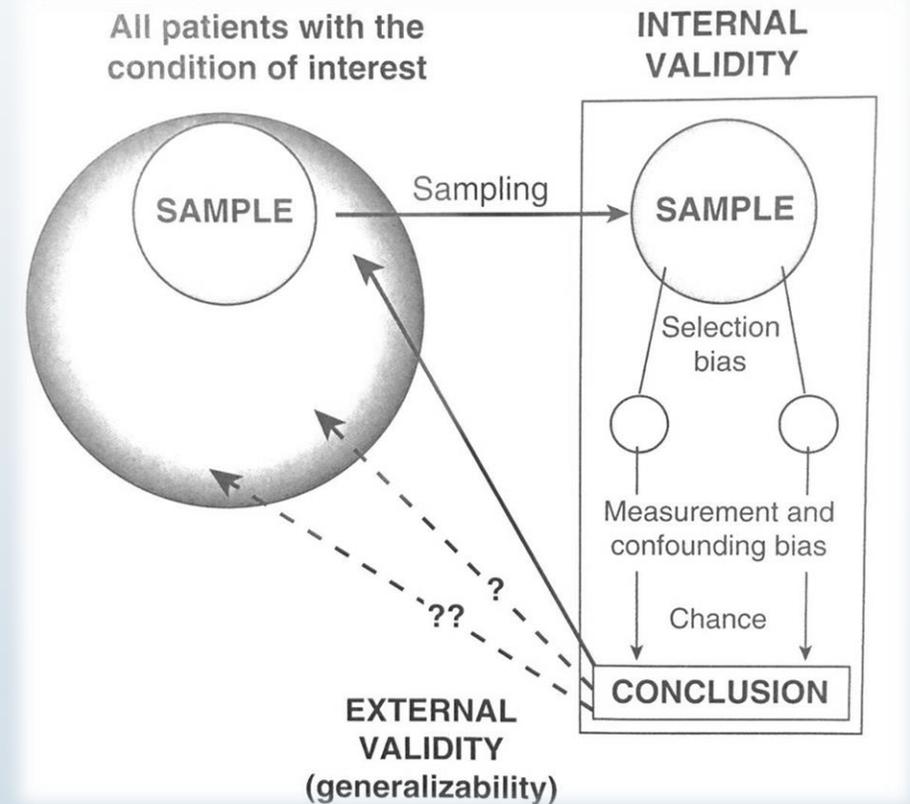


Трудности назначения препарата

- Независимо от характера вмешательства (лечебное, диагностическое, профилактическое), оно должно быть **ясно описано и стандартизировано**.
- При назначении некоторых вмешательств подбор дозы не вызывает трудностей: парентеральное введение препарата по схеме введения обеспечивает поступление в организм известного количества активного вещества.
- Применение пероральных форм приводит к трудностям в дозировке.
 - В зависимости от комплайенса пациенты могут не принимать суточную дозу, в случае выраженных побочных эффектов могут уменьшать дозу.
- Есть вмешательства, которые трудно дозировать, к ним относят оперативные вмешательства, мануальную, иглорефлексотерапию.

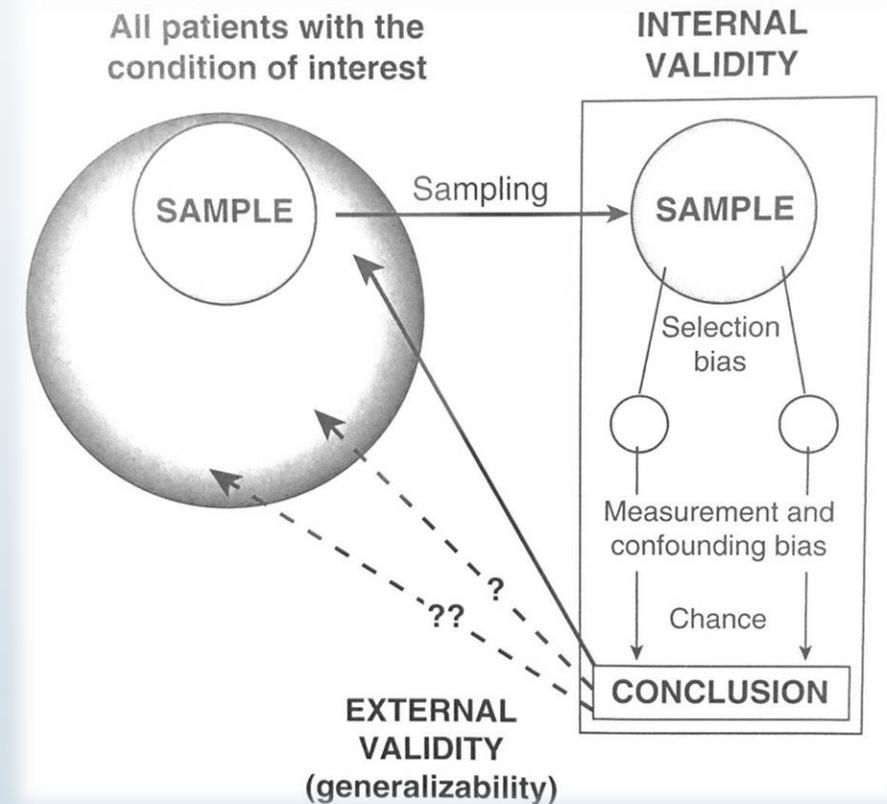
Планирование числа участников

- Объем выборки должен быть обоснован.
- Объем выборки должен быть достаточным для обнаружения предполагаемого эффекта.
- Вычисления выполняют с помощью статистических программ (онлайн-калькулятор <https://medstatistic.ru/>, программа GPower).



Достоверность и обобщаемость исследования

- Достоверность (internal validity) исследования определяется тем, в какой мере полученные результаты справедливы в отношении данной выборки.
- Обобщаемость (external validity / generalizability) исследования - определяется тем, в какой мере результаты данного исследования применимы к другим группам.



Источник: Р.Флетчер, С.Флетчер, Эвагнер. М. Медиа Сфера, 1998.



Достоверность (internal validity)

- Это внутренняя характеристика
 - **касается именно данной группы больных и не обязательно распространяется на другие группы**
- Достоверность клинического исследования определяется тем, насколько хорошо разработан план, правильно проведены сбор и анализ данных;
 - степень достоверности определяется наличием и выраженностью систематических и случайных ошибок.
- Достоверность – необходимое, но не достаточное условие для того, чтобы клиническое наблюдение было полезным.



Что может повлиять на достоверность исследования?

- Дизайн: соответствие структуры целям исследования.
- Размер выборки: уменьшение случайных ошибок, точность оценки.
- Способ формирования выборки: контроль ошибки отбора.
- Надежность методов измерения: устранение или минимизация систематических ошибок.
- Методы статистической обработки данных: использование корректных методов (учет случайных ошибок, вмешивающихся факторов)



Обобщаемость (external validity / generalizability)

- внешняя характеристика
 - **определяется тем, в какой мере результаты данного исследования применимы к другим группам больных**
- Обобщаемость отражает обоснованность допущения, что пациенты в проведенном исследовании сравнимы с другими подобными.
- Результаты безупречно выполненного исследования, обладающего высокой достоверностью, могут вводить в заблуждение, если их перенести на несопоставимую группу больных.



Что может повлиять на обобщаемость исследования?



правильный выбор популяции



способ формирования выборки (репрезентативность выборки по отношению к генеральной популяции)



критерии включения/ исключения



достоверность исследования

Как можно повысить обобщаемость исследования?

- Проведение других исследований в других условиях.
- Многоцентровые исследования.



Обобщаемость (external validity / generalizability)

- Высокая обобщаемость редко может быть достигнута в каком-либо одном исследовании.
- Даже популяция, относящаяся к целому географическому региону, представляет собой смещенную выборку из еще более крупной популяции.
 - Например, пациенты больницы – это смещенная выборка из населения района; население района – из населения города, страны и т.д.
- **Проведение многоцентрового исследования может повысить обобщаемость, но не решит проблему окончательно.**

Смещенная выборка – это такая выборка, которая систематическим образом отличается от популяции, представляющей предмет исследования, или от популяции по отношению к которой должны применяться результаты исследования.

- Большинство клинических исследований проходит в медицинских центрах, где обычно сосредоточены больные с более тяжелой стадией заболевания; эти исследования имеют дело со смещенными выборками, в результате заболевание представляется более серьезным, чем в действительности.

Пример

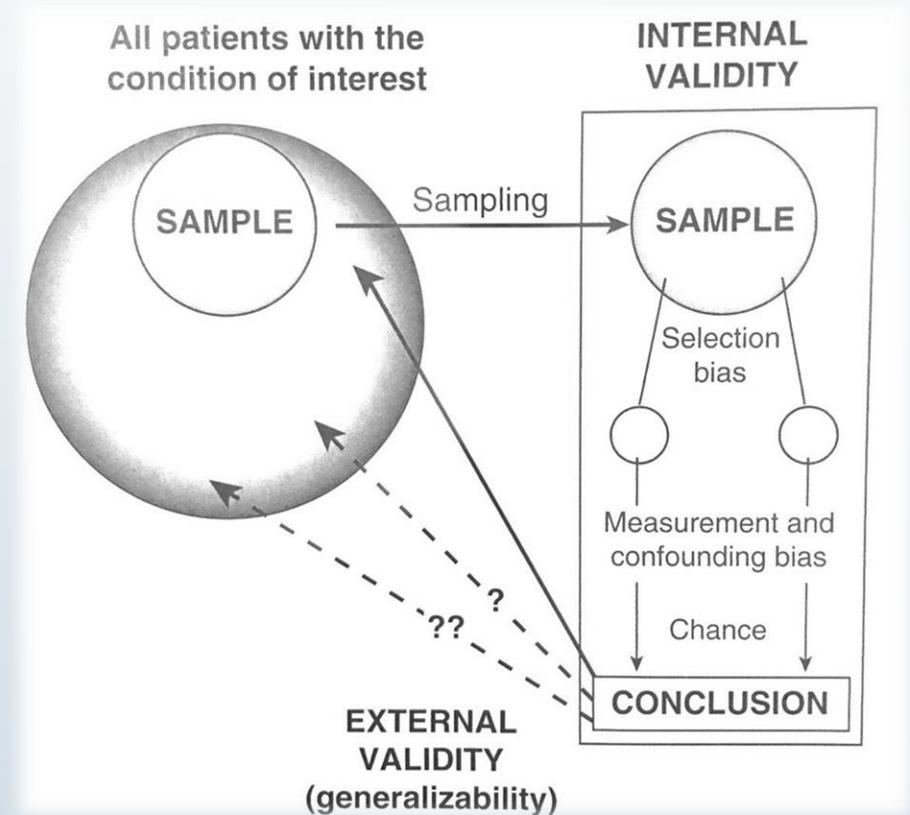
- В Исследовании здоровья врачей (Physician's Health Study) [1] показано, что прием низких доз аспирина (по 325 мг через сутки) предупреждает развитие инфаркта миокарда у мужчин без ИБС. Среди 11 037 врачей, случайным образом отобранных и получавших аспирин, число случаев инфаркта миокарда было на 44% ниже, чем у 11 034 принимавших плацебо.
- Исследование проводилось тщательно, в соответствии со строгим научным планом, так что в результатах было трудно сомневаться, однако в нем участвовали только здоровые врачи мужчины.
- После публикации результатов исследования клиницистам пришлось размышлять, назначать ли аспирин женщинам, лицам с множественными факторами риска и больным с диагностированной ИБС.
- Впоследствии анализ всех имевшихся в литературе данных показал, что аспирин эффективен и для этих групп [2].

1. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. N Engl J Med 1989;321:129-135.

2. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy-1. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Br Med J 1994;308:81-106.

Планирование числа участников

- Вычисления выполняют с помощью статистических программ (онлайн-калькулятор <https://medstatistic.ru/>, программа GPower).



Данные для расчёта объема выборки

- Допустимую вероятность ошибки 1 рода
 - Ошибка I рода (type I errors) — вероятность ошибочного опровержения нулевой гипотезы.
 - Вероятность ошибки первого типа при проверке статистических гипотез называют уровнем значимости.
 - Допустимый критический уровень альфа-риска исследователь устанавливает произвольно (0,05; 0,01; 0,001).
- Допустимую вероятность ошибки 2 рода
 - Ошибка 2 рода (type II errors) — вероятность ошибочного принятия нулевой гипотезы. Ошибка типа II часто бывает связана с небольшим размером выборки. Точная вероятность ошибки второго рода, как правило, неизвестна.
 - Допустимый уровень β -риска исследователь устанавливает произвольно (10, 20%).
 - Мощность исследования, статистическая чувствительность ($1-\beta$) — способность исследования выявлять различия между группами участников, зависимости между признаками и другие закономерности. Чувствительность зависит от размера выборки и структуры исследования.

Ошибки 1 и 2 рода

Ложноположительная

Ошибка 1 рода



Ложноотрицательная

Ошибка 2 рода





Данные для расчёта объема выборки

- Вариабельность результата измерений
 - Чем больше стандартное отклонение, тем больший размер выборки требуется.
- Предполагаемый размер эффекта
 - Размер эффекта — наименьшая разница, которая была бы клинически или биологически значимой.
 - При увеличении размера эффекта ошибка II рода уменьшается.
 - Для обнаружения минимальных различий необходим больший объем выборки.
 - Например, можно заранее поставить следующую задачу при испытании нового метода лечения: он должен превосходить старый метод по исходам, например на 30%

Статистическая
значимость различий



Клиническая
значимость различий

- Клинически значимо то, что может иметь значение в клинической практике.
- Даже небольшие различия могут иметь высокую статистическую значимость при изучении выборки большого размера.
- А существенные различия в эффектах могут иметь небольшую статистическую значимость при малом числе наблюдений.

Расчет объема выборки в OpenEpi

[Expand All](#) | [Collapse](#)

- Home
- Info and Help
- Language/Options/Settings
- Calculator
- Counts
- Person Time
- Continuous Variables
- Sample Size**
 - Proportion
 - Unmatched CC
 - Cohort/RCT
 - Mean Difference
- Power
- Random numbers
- Searches
 - Google--Internet
 - PubMed--MEDLARS
- Internet Links
- Download OpenEpi
- Development

Start **Enter** **Results** **Examples** **Help**

Clear

Calculate

Sample Size: X-Sectional, Cohort, & Randomized Clinical Trials

Two-sided confidence level(%)	95	(1-alpha) usually 95%
Power (1-beta or % chance of detecting)	80	Usually 80%
Ratio of Unexposed to Exposed in sample	1.0	For equal samples, use 1.0
Percent of Unexposed with Outcome	5	Between 0.0 and 99.9

Please fill in 1 of the following. The others will be calculated.

Odds ratio	<input type="text"/>	
Percent of Exposed with Outcome		Between 0.0 and 99.9
Risk/Prevalence Ratio		
Risk/Prevalence difference		Between -99.99 and 99.99

Расчет объема выборки в medstatistic.ru



ЗНАЧЕНИЯ ДЛЯ РАСЧЕТА ОБЪЕМА ВЫБОРКИ :

Численность генеральной совокупности (N)

Уровень точности:

- ориентировочное,
- средней точности,
- повышенной точности

Уровень значимости (α): 0,1; 0,05; 0,01 и т.д.

Мощность исследования ($1-\beta$): 80%, 90%, 95% и т.д.

Доверительный коэффициент (t): 2, 3 или больше

Предельно допустимая ошибка (Δ): 2, 5, 10 и т.д.

Минимальная КЛИНИЧЕСКИ значимая разница (δ)

Стандартное отклонение (SD) или частота исследуемого события (P) – из предыдущего или пилотного исследования

Укажите известные Вам условия:

Выберите необходимый **уровень точности**:

Выберите требуемый **уровень значимости (α)**?

Выберите необходимую **мощность исследования**:

Укажите значение **доверительного коэффициента (t)**:
(рекомендуемые значения: 2, 3 или больше)

Введите значение **предельно допустимой ошибки (Δ)**:
(рекомендуемые значения: 1, 2, 5, 10)

Введите значение **минимальной клинически значимой разности показателей (δ)**:
(соответствует разности средних или долей в сравниваемых группах)

Выберите **метод формирования выборки**:

В каких **единицах** представлены результаты исследования?

Введите численность **генеральной совокупности (N)**:

Рассчитать

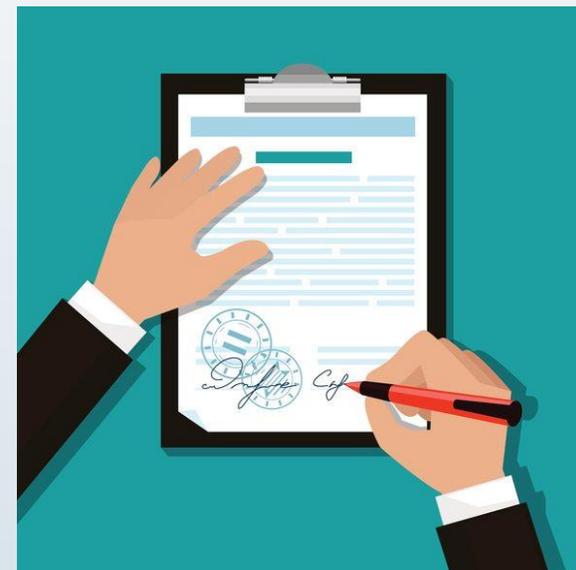


Критерии включения и исключения

- Критерии включения обследуемых необходимы **для описания популяции (генеральной совокупности)**, которой соответствуют включенные в исследование пациенты.
- Критерии исключения необходимы **для создания однородности выборки**, т.е. меньшей вариабельности переменных в исходном состоянии и оценке величины эффекта вмешательства.
 - Например, из числа участников клинического исследования исключают людей с тяжелыми сопутствующими болезнями, состоянием, угрожающим жизни пациента или мешающим выполнить условия эксперимента (например, с деменцией).
 - Таким образом, увеличивается статистическая чувствительность эксперимента.

Согласие участников

- В идеале все пациенты, подходящие под критерии включения, должны быть приняты в испытание.
- На практике не все пациенты дают на это согласие.
 - Предпочтение других методов лечения.
 - Нежелание быть объектом исследования
- **Нельзя включать в исследование пациентов, не давших согласие на участие!**
- Необходимо, чтобы отклик (от англ. response rate), т.е. доля людей, откликнувшихся на просьбу включиться в исследование, от всех, соответствующих критериям включения, был достаточно высок - не менее 80%.



Ослепление = маскирование



- Соккрытие принадлежности каждого из участников исследования к контрольной или основной группе
 - для предотвращения возникновения систематических ошибок



Слепое испытание

- лечение известно исследователю
- лечение не известно пациенту

Двойное слепое испытание

- лечение не известно исследователю
- лечение не известно пациенту

Тройное слепое испытание

- результат рандомизации скрыт от пациента, от исследователя и от статистика, проводящего анализ данных

Открытые РКИ

- результат рандомизации не скрывают



При оценке эффективности нового препарата очень важно выяснить вопрос о его действенности, т.е. способности уменьшить вероятность развития неблагоприятных исходов по сравнению с отсутствием вмешательства.

- Отсутствие вмешательства в контрольной группе может быть психологически неприемлемо для пациентов и может приводить к неисполнению ими режима испытания.
- Больные, оставшиеся без лечения, занимаются самолечением.

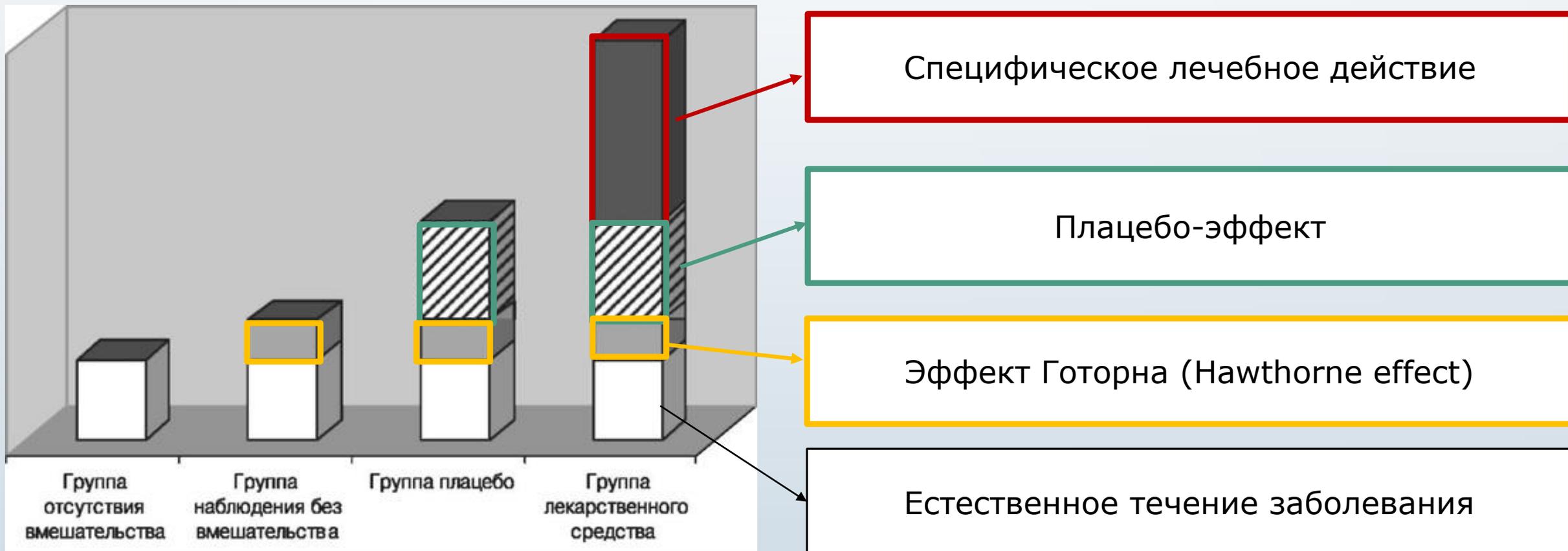
Поэтому пациентам контрольной группы дают вещество (проводят процедуры), которое неотличимо от активного вмешательства.

Плацебо



- Лекарственная форма, лишенная активного компонента.
- Должна быть идентична активной форме по цвету, форме, но содержащая только индифферентное вещество: каолин, крахмал, изотонический раствор хлорида натрия.
- Применение плацебо не всегда возможно, а иногда и неэтично, особенно когда больных недопустимо лишать эффективного лечения.
 - В этих случаях контрольной группе назначают стандартное лечение.
 - При сравнении с существующим ЛС надо доказать больший или такой же эффект нового препарата.
- Полагают, что применение плацебо дает положительный эффект - «эффект плацебо».
 - Связан с психологическим действием на больного.
 - Плацебо оказывает влияние только на исходы, отражающие субъективное состояние больного (качество сна, интенсивность боли).
 - На клинически важные исходы прием плацебо не влияет (продолжительность жизни, длительность ремиссии, функциональный дефект).

Вклад различных причин в суммарный лечебный эффект





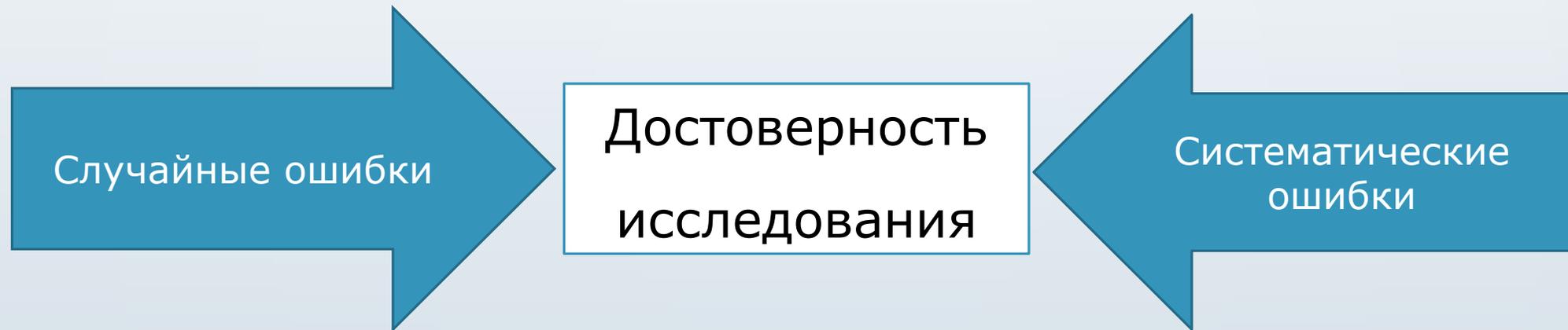
Кейс

- Было проведено двойное слепое рандомизированное испытание, чтобы выяснить, предотвращает ли прием пропранолола повторный инфаркт миокарда.
- После окончания исследования, но до раскрытия кодов, пациентов и медицинский персонал попросили отгадать, какой препарат принимал пациент.
- Среди пациентов 79,9% правильно отгадали пропранолол и 57,2% - плацебо. Врачи и медицинские сестры показали такой же результат.

1. Пациенты и медицинский персонал могли отгадать принадлежность испытуемого к контрольной или основной группе по урежению частоты сердечных сокращений.
2. Пациенты контрольной группы, узнав о том, что они получают плацебо, могут начать прием активного препарата, поэтому возможно смещение результата в сторону занижения эффективности испытуемого препарата.



Случайные и систематические ошибки в клинических исследованиях





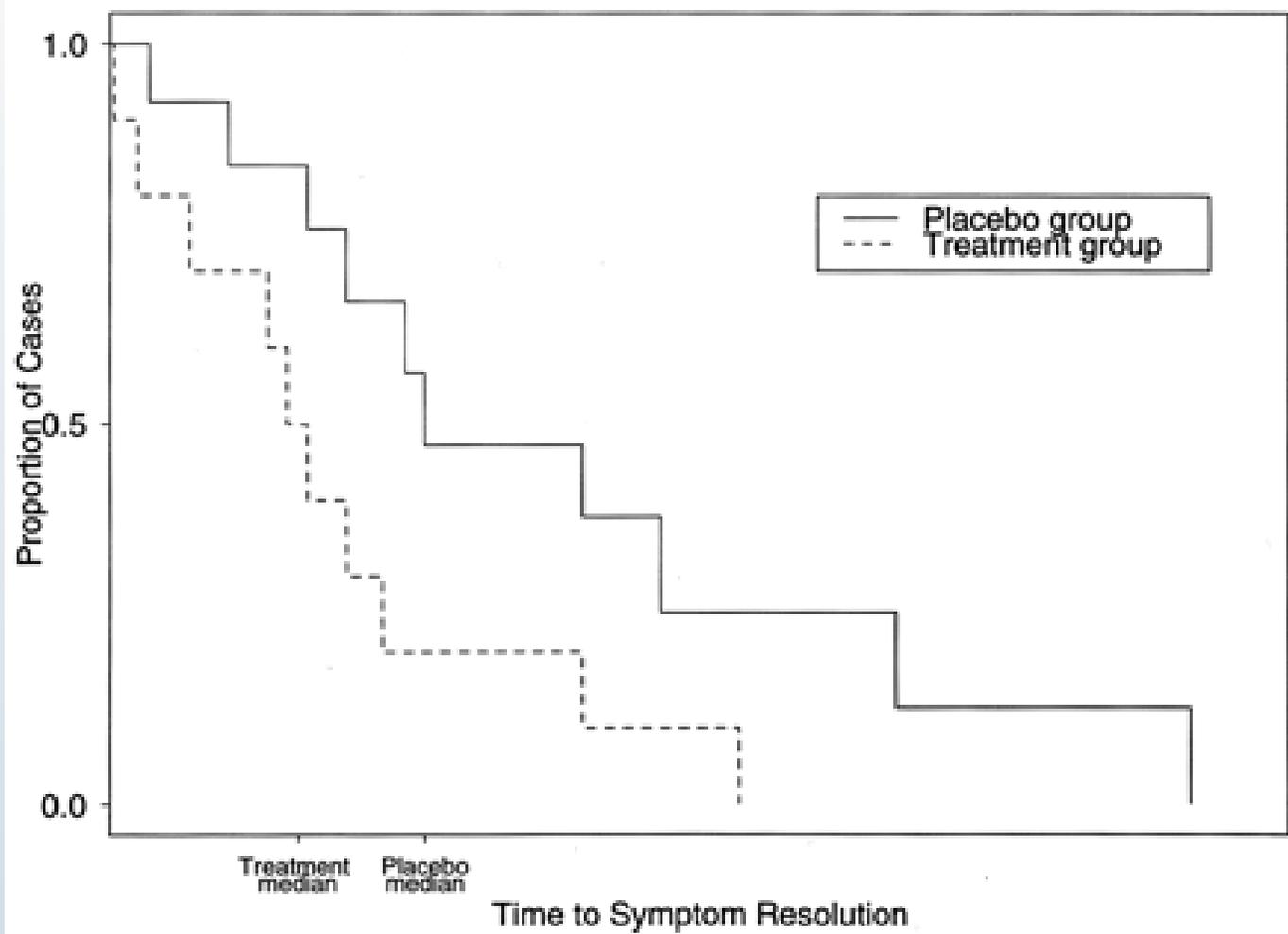
Исходы

- *Исходы* (целевые признаки) - события, по которым проводится оценка эффективности лечения или других вмешательств.
- Выделяют клинически важные исходы: летальность, продолжительность жизни, частоту обострений, сохранение работоспособности.
- Также выделяют промежуточные, косвенные и суррогатные исходы.
 - Оценку таких исходов следует проводить в случае, когда клинически важные исходы нельзя оценить, или до тех пор, пока клинически важные исходы еще не изучены.

Показатели, используемые для оценки эффективности лекарственного препарата

Абсолютное снижение риска, АСР (Absolute Risk Reduction, ARR)	Частота явления (риск) в контрольной группе	-	Частота явления (риск) в группе лечения
Снижение относительного риска, СОР (Relative Risk Reduction, RRR)	Частота явления (риск) в контрольной группе	-	Частота явления (риск) в группе лечения
	<hr style="width: 100%;"/> Частота явления (риск) в контрольной группе		
Число больных, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить один нежелательный исход, ЧБНЛ (Number Needed to Treat, NNT)	1		
	Частота явления (риск) в контрольной группе	-	Частота явления (риск) в группе лечения

Использование анализа выживаемости в РКИ



Сравнивается время до разрешения симптомов заболевания между группами лечения и плацебо.

Модель пропорциональных интенсивностей Кокса оценивает шансы более раннего наступления события у членов изучаемой группы по сравнению с контрольной группой с помощью показателя отношения рисков (HR)

Отношение рисков

$$\text{Hazard ratio} = \frac{\text{treatment hazard rate}}{\text{placebo hazard rate}}$$

Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia

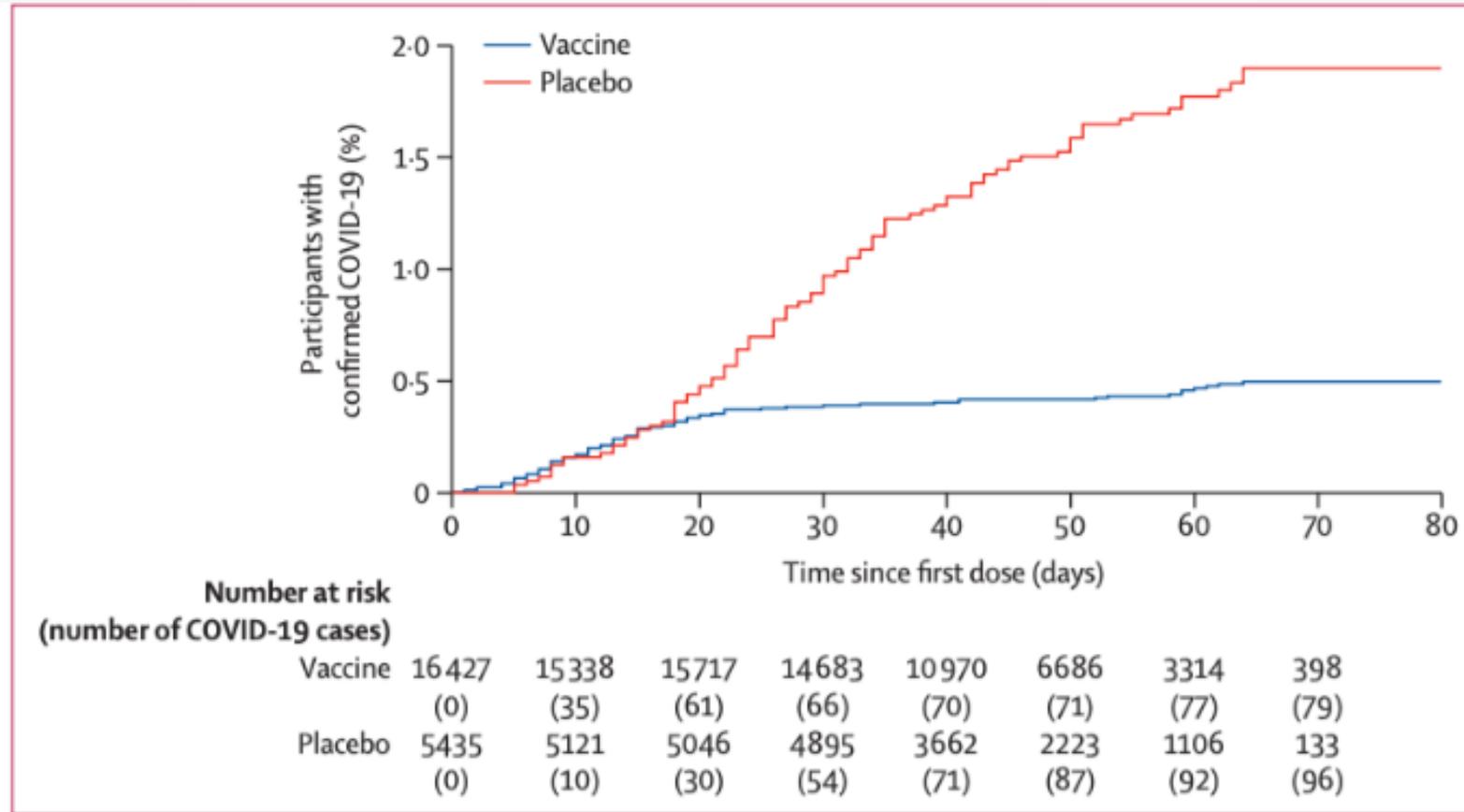


Figure 2: Kaplan-Meier cumulative incidence curves for the first symptomatic, PCR-positive COVID-19 after dose 1, in participants who received at least one dose of vaccine or placebo



Эффективность вакцины

	COVID-19+	COVID-19-	N
Вакцинированные	16	14948	14964
Невакцинированные	62	4840	4902
Всего			

Расчет RR

2 x 2 Table Statistics

Single Table Analysis

		Disease	
		(+)	(-)
Exposure	(+)	16	14948
	(-)	62	4840
		78	19788

Risk-Based* Estimates and 95% Confidence Intervals (Not valid for Case-Control studies)

Point Estimates		Confidence Limits		
Type	Value	Lower, Upper	Type	
Risk in Exposed	0.1069%	0.06433, 0.1751	Taylor series	
Risk in Unexposed	1.265%	0.9856, 1.62	Taylor series	
Overall Risk	0.3926%	0.3142, 0.4902	Taylor series	
Risk Ratio	0.08454	0.04884, 0.1463 ¹	Taylor series	
Risk Difference	-1.158%	-1.475, -0.8407 ^o	Taylor series	
Prevented fraction in pop.(pfp)	68.96%	38.76, 50		
Prevented fraction in exposed(pfe)	91.55%	85.37, 95.12		

Эффективность вакцины

	COVID-19+	COVID-19-	N
Вакцинированные	16 a	14948 b	14964
Невакцинированные	62 c	4840 d	4902
Всего			

Расчёты R_e , R_{ne} , RR:

Инцидентность в основной (R_e) = 0,1%

Инцидентность в контрольной группе (R_{ne}) = 1,3%

Относительный риск RR = 0,1%/1,3%=0,084 (95%CI 0,048-0,146)

Background A heterologous recombinant adenovirus (rAd)-based vaccine, Gam-COVID-Vac (Sputnik V), showed a good safety profile and induced strong humoral and cellular immune responses in participants in phase 1/2 clinical trials. Here, we report preliminary results on the efficacy and safety of Gam-COVID-Vac from the interim analysis of this phase 3 trial.

Methods We did a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial at 25 hospitals and polyclinics in Moscow, Russia. We included participants aged at least 18 years, with negative SARS-CoV-2 PCR and IgG and IgM tests, no infectious diseases in the 14 days before enrolment, and no other vaccinations in the 30 days before enrolment. Participants were randomly assigned (3:1) to receive vaccine or placebo, with stratification by age group. Investigators, participants, and all study staff were masked to group assignment. The vaccine was administered (0.5 mL/dose) intramuscularly in a prime-boost regimen: a 21-day interval between the first dose (rAd26) and the second dose (rAd5), both vectors carrying the gene for the full-length SARS-CoV-2 glycoprotein S. The primary outcome was the proportion of participants with PCR-confirmed COVID-19 from day 21 after receiving the first dose. All analyses excluded participants with protocol violations: the primary outcome was assessed in participants who had received two doses of vaccine or placebo, serious adverse events were assessed in all participants who had received at least one dose at the time of database lock, and rare adverse events were assessed in all participants who had received two doses and for whom all available data were verified in the case report form at the time of database lock. The trial is registered at ClinicalTrials.gov (NCT04530396).

Findings Between Sept 7 and Nov 24, 2020, 21977 adults were randomly assigned to the vaccine group (n=16501) or the placebo group (n=5476). 19866 received two doses of vaccine or placebo and were included in the primary outcome analysis. From 21 days after the first dose of vaccine (the day of dose 2), 16 (0.1%) of 14964 participants in the vaccine group and 62 (1.3%) of 4902 in the placebo group were confirmed to have COVID-19; vaccine efficacy was 91.6% (95% CI 85.6–95.2). Most reported adverse events were grade 1 (7485 [94.0%] of 7966 total events). 45 (0.3%) of 16427 participants in the vaccine group and 23 (0.4%) of 5435 participants in the placebo group had serious adverse events; none were considered associated with vaccination, with confirmation from the independent data monitoring committee. Four deaths were reported during the study (three [$<0.1\%$] of 16427 participants in the vaccine group and one [$<0.1\%$] of 5435 participants in the placebo group), none of which were considered related to the vaccine.

Interpretation This interim analysis of the phase 3 trial of Gam-COVID-Vac showed 91.6% efficacy against COVID-19 and was well tolerated in a large cohort.

Lancet 2021; 397: 671–81

Published Online
February 2, 2021
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)

This online publication has been corrected. The corrected version first appeared at [thelancet.com](https://www.thelancet.com) on February 18, 2021

See [Comment](#) page 642

*Contributed equally

†Trial group members are listed in the appendix

The OR and 95% CI were calculated according to previously described methods.¹³ The primary endpoint was calculated using the following formula: vaccine efficacy (%)=(1–OR)×100, where the OR is as follows:

$$OR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

where a is the number of vaccinated participants with COVID-19, b is the number of vaccinated participants without COVID-19, c is the number of unvaccinated participants with COVID-19, and d is the number of unvaccinated participants without COVID-19.

	Total cases	Vaccine group	Placebo group	Vaccine efficacy (95% CI)	p value
First COVID-19 occurrence from 21 days after dose 1 (day of dose 2)*					
Overall	78	16/14964 (0.1%)	62/4902 (1.3%)	91.6% (85.6–95.2)	<0.0001



Качество жизни

- При оценке эффективности вмешательства не следует забывать об оценке качества жизни.
- Иногда небольшое увеличение продолжительности жизни может достигаться неприемлемыми страданиями в процессе лечения, например в онкологии.



Наибольшей научной доказательностью
обладают выводы, полученные в исследовании

- Рандомизированном
- Одномоментном
- Отдельных случаев
- «случай-контроль»



Исследование с применением метода случайного отбора пациентов в опытную и контрольную группу и наличие воздействия со стороны исследователя называют

- Ретроспективное одномоментное
- Проспективное обсервационное
- Контролируемое нерандомизированное
- Рандомизированное контролируемое



Рандомизация является одним из способов снижения систематической ошибки в экспериментальных исследованиях на этапе

- Организации исследования
- Обработки информации
- Сбора информации
- Анализа результатов



Рандомизированные контролируемые испытания относятся к _____ исследованиям

- Статистическим
- Описательным
- Экспериментальным
- Аналитическим



«Золотым стандартом» клинических исследований называют

- Рандомизированное контролируемое исследование
- Метод парных сравнений
- Контролируемое стратифицированное исследование
- Многоцентровое перекрестное исследование



По способу отбора пациентов различают исследования

- Рандомизированное и нерандомизированное
- Одноцентровое и многоцентровое
- Случайное и систематическое
- Первичное и вторичное



Основной принцип рандомизации при формировании групп заключается в

- Большем количестве пациентов в опытной группе по сравнению с контрольной
- Равной вероятности попадания пациента в опытную и контрольную группы
- Меньшем количестве пациентов в контрольной группе по сравнению с опытной
- Равном количестве пациентов в опытной и контрольной группах



Процесс случайного отбора единиц наблюдения в выборочную совокупность называют

- Сортировкой
- Фильтрацией
- Рандомизацией
- Стратификацией



Основным различием между аналитическим и экспериментальным исследованием заключается в том, что в эксперименте

- Исследователь определяет, кто будет подвергаться воздействию, а кто нет
- Обязательно используется контрольная группа для сравнения
- Контрольная и основная группа одинаковы по численности единиц наблюдения
- Используется проспективное, а ретроспективное наблюдение



Стратификация является одним из способов снижения систематической ошибки в аналитических и экспериментальных исследованиях на этапе

- Организации исследования
- **Анализа результатов**
- Обработки информации
- Сбора информации



Увеличение размера выборки используют для снижения _____ ошибки

- Логической
- Систематической
- Случайной
- Методической



Непреднамеренные ошибки наблюдения называются

- Случайными
- Систематическими
- Логическими
- Статистическими