

Міністерство освіти і науки України
Харківський національний університет радіоелектроніки

Факультет _____ Комп'ютерних наук _____
(повна назва)

Кафедра _____ Інформаційних управляючих систем _____
(повна назва)

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
Пояснювальна записка

рівень вищої освіти _____ другий (магістерський) _____

_____ Дослідження методів прогнозування результатів _____

_____ клінічних випробувань медичних речовин _____

(тема)

Виконав:

студент 2 курсу, групи ІУСТм-21-1

Кирило СТОЯНОВ

(власне ім'я, прізвище)

Спеціальність 122 Комп'ютерні науки

(код і повна назва спеціальності)

Тип програми освітньо-професійна

(освітньо-професійна або освітньо-наукова)

Освітня програма Інформаційні управляючі системи та технології

(повна назва освітньої програми)

Керівник доцент каф. ІУС Марина

КУДРЯВЦЕВА

(посада, власне ім'я, прізвище)

Допускається до захисту

Зав. кафедри


(підпис)

Костянтин ПЕТРОВ
(власне ім'я, прізвище)

2022 р.

Харківський національний університет радіоелектроніки

Факультет _____ Комп'ютерних наук _____
Кафедра _____ Інформаційних управляючих систем _____
Рівень вищої освіти _____ другий (магістерський) _____
Спеціальність _____ 122 Комп'ютерні науки _____
(код і повна назва)
Тип програми _____ освітньо-професійна _____
(освітньо-професійна або освітньо-наукова)
Освітня програма _____ Інформаційні управляючі системи та технології _____
(повна назва)

ЗАТВЕРДЖУЮ:

Зав. кафедри _____
(підпис)
« 21 » листопада 20 22 р.

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ

студентові _____ Стоянову Кирилу Борисовичу _____
(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема роботи _____ Дослідження методів прогнозування результатів клінічних випробувань медичних речовин _____

затверджена наказом університету від _____ 14 _____ листопада 2022 р. № 1490Ст _____

2. Термін подання студентом роботи до екзаменаційної комісії _____ 16 _____ грудня 2022 р.

3. Вихідні дані до роботи _____ Науково-технічні публікації, дані статей та експериментальні дослідження за технологією адаптивного прогнозування GLIMMIX _____

4. Перелік питань, що потрібно опрацювати в роботі _____

1. Огляд і аналіз існуючих технологій, методів і систем клінічних випробувань медичних речовин _____

2. Дослідження технологій і методів прогнозування клінічних випробувань _____

3. Вибір методу аналізу та прогнозування результатів клінічних випробувань _____

4. Практична реалізація _____

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№	Назва етапів роботи	Терміни виконання етапів роботи	Примітка
1	Отримання завдання на кваліфікаційну роботу	10.10.2022	Виконано
2	Аналіз предметної галузі та постановка задачі	25.10.2022 – 18.11.2022	Виконано
3	Огляд і аналіз існуючих технологій, методів і систем клінічних випробувань	19.11.2022 – 20.11.2022	Виконано
4	Дослідження технологій і методів прогнозування клінічних випробувань	21.11.2022 – 22.11.2022	Виконано
5	Вибір методу аналізу та прогнозування результатів клінічних випробувань	23.11.2022 – 25.11.2022	Виконано
6	Практична реалізація	26.11.2022 – 27.11.2022	Виконано
7	Підготовка пояснювальної записки та графічного матеріалу	28.11.2022 – 02.12.2022	Виконано
8	Надання пояснювальної записки на перевірку керівнику	03.12.2022 – 06.12.2022	Виконано
9	Захист перед ЕК	16.12.2022	Виконано

Дата видачі завдання 21 листопада 2022 р.

Студент _____

(підпис)

Керівник роботи _____ доцент каф.ІУС Марина КУДРЯВЦЕВА

(підпис)

(посада, власне ім'я, прізвище)

РЕФЕРАТ

Пояснювальна записка містить: 92 сторінку, 39 рисунків, 42 джерел, 1 додаток.

АДАПТИВНІ МЕТОДИ, АЛГОРИТМ, КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ, МАТЕМАТИЧНА СТАТИСТИКА, ПРОГНОЗУВАННЯ, СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ

Об'єктом дослідження є клінічні випробування медичних речовин.

Предметом дослідження є адаптивні методи прогнозування результатів клінічних випробувань.

Метою даної роботи є дослідження методів та технології які використовуються у прогнозуванні результатів клінічних випробувань, їх класифікація, їх реалізація та використання у різних етапах клінічних випробувань.

Методи дослідження – методи статистичного та програмного аналізу, адаптивні методу прогнозування.

В роботі представлено адаптивний метод прогнозування з використанням процедури GLIMMIX та створена програмна реалізація. Використання адаптивних методів аналізу дозволяють вносити зміни в ході випробування, щоб прискорити та оптимізувати процес, а також дозволяють спрогнозувати ефективність лікарської дії медичної речовини.

ABSTRACT

The thesis note contains 92 pages, 39 figures, 42 sources, 1 supplement.

ADAPTIVE METHODS, ALGORITHM, CLINICAL STUDIES,
MATHEMATICAL STATISTICS, FORECASTING, STATISTICAL ANALYSIS

The object of research is clinical trials of medical substances.

The subject of the study is adaptive methods of predicting the results of clinical trials.

The purpose of this work is to study the methods and technologies used in predicting the results of clinical trials, their classification, their implementation and use in various stages of clinical trials.

Research methods – methods of statistical and software analysis, adaptive forecasting methods.

The paper presents an adaptive forecasting method using the GLIMMIX procedure and created a software implementation. The use of adaptive analysis methods allows changes to be made during the trial to speed up and optimize the process and allows predicting the effectiveness of the medicinal action of the medical substance.

ЗМІСТ

Вступ.....	8
1 Огляд і аналіз існуючих технологій, методів і систем клінічних випробувань медичних речовин	10
1.2 Аналіз технологій клінічних випробувань медичних речовин	13
1.3 Класифікація систем клінічних випробувань	18
1.4 Аналіз типових проблем клінічних випробувань медичних речовин	21
1.5 Аналіз технічних засобів клінічних випробувань медичних речовин ...	24
1.6 Аналіз мобільних систем для здоров'я та клінічних досліджень.....	27
1.7 Постановка задачі	29
2. Дослідження технологій і методів прогнозування клінічних випробувань	31
2.1 Дослідження напрямів використання методів клінічних досліджень та обґрунтування використання статистики в клінічних випробуваннях	31
2.2 Застосування сучасних методів математичної статистики під час проведення клінічних досліджень та його аналізу. порівняння двох пропорцій.	33
2.3 Вимоги до успішного прогнозування клінічних випробувань медичних речовин.....	39
2.4 Методи аналізу клінічних випробувань	41
3. Вибір методу аналізу та прогнозування результатів клінічних випробувань	49
3.1 Обґрунтування вибору адаптивного методу для клінічних випробувань.	49
3.2 Метод із послідовними групами.....	53
3.3 Багатоетапне випробування з кількома групами	54

3.4 Метод із безперервним переходом між фазами ii/iii	57
4 Практична реалізація	60
4.1 Алгоритм роботи прогнозування результатів клінічних випробувань медичних речовин	60
4.2 Структура застосування методу прогнозування.....	61
4.3 Використання методів прогнозування результатів клінічних випробувань	62
Висновки	72
Перелік джерел посилань	73
Додаток А Графічні матеріали.....	77

ВСТУП

Клінічна цінність кожного лікарського препарату визначається його ефективністю, переносимістю та безпекою. У зв'язку з появою на фармацевтичному ринку великої кількості препаратів у медичних працівників виникла можливість вибору оптимальної терапії з погляду фармакоекономічної оцінки. І тому використовують різні типи фармакоекономічного аналізу.

Прийнятне співвідношення вартості та ефективності та/або вартості та корисності в деяких країнах стало необхідною умовою включення лікарських засобів до лікарських формулярів, що дотуються державою.

На ринку digital-медицини був створений альянс програмістів, фахівців статистичного аналізу, які пишуть алгоритми для математиків, науковців та лікарів. Вони переймають знання одне в одного та створюють нові продукти для діагностики та лікування хвороб та недугів.

На даний момент, використання ІТ-технологій суттєво полегшує життя вченим та лікарям. Завдяки їм, можна легко та просто проаналізувати ефективність лікування та дієвість препарату, підібрати групу людей для клінічних випробувань завдяки рандомізації та їх залучення за допомогою соціальних мереж. За допомогою одних всього на всього соціальних мереж, можна знайти та прийняти участь у клінічних випробувань та вести постійний аналіз свого здоров'я. А через виникнення резистентності у бактерій, вірулентності у вірус, розвиток старих та появи нових хвороб все вище перелічене набуває неабиякої актуальності в наш час.

Світ який зіткнувся з COVID-19 потребував швидкої реакції. Треба було швидко створити вакцину. Але мало створити вакцину, треба провести клінічні випробування та показати її ефективність. І саме для швидкого

подолання 4 фаз клінічних випробувань використовували нові методи клінічних випробувань, що являли собою симбіоз медицини та ІТ-технологій.

Клінічні дослідження проводяться за участю людей та належать до серії наукових досліджень, які необхідно виконати для розробки нових ліків.

Вони підлягають строгому регулюванню та є найважливішим етапом у процесі реєстрації лікарського засобу та визначенні методів його оптимального застосування для забезпечення терапевтичного ефекту у пацієнтів.

Клінічні дослідження можуть тривати кілька років і повинні бути організовані у суворій відповідності до протоколу дослідження, який гарантує безпеку учасників.

Під клінічними дослідженнями розуміються всі наукові дослідження за участю людей, які проводяться з метою оцінки ефективності та безпеки нового лікарського препарату медичного призначення або розширення показань до застосування існуючого на ринку лікарського препарату. Клінічні дослідження проводяться кваліфікованими фахівцями в галузі медицини на базі стаціонарів чи амбулаторно.

Клінічні дослідження використовуються для оцінки безпеки та ефективності нових методів лікування і є обов'язковою умовою для виведення лікарського препарату на ринок. Вони вимагають застосування суворого наукового підходу, щоб забезпечити як терапевтичний ефект, так і безпеку учасників. Крім терапевтичного інтересу, клінічні дослідження також роблять внесок у розвиток медицини та біології.

1 ОГЛЯД І АНАЛІЗ ІСНУЮЧИХ ТЕХНОЛОГІЙ, МЕТОДІВ І СИСТЕМ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ МЕДИЧНИХ РЕЧОВИН

1.1 Аналіз сфер використання методів прогнозування клінічних випробувань медичних речовин

Пандемії, епідемії, неефективність старих вакцин та антибіотиків через резистентність вірусів та бактерій, неефективність лікувань, застарілі методи лікувань та інше заставляє науку та медицину стояти на місці. У час, коли людство потребує нових лік, нових медичних пристроїв та методів лікувань – швидкі методи прогнозування клінічних випробувань суттєво прискорюють їх розробку та полегшують роботу науковців. Завдяки їм можна швидко та легко дізнатися чи буде лікарство діяти так чи як заплановано, легко та швидко можна вирахувати дієву та смертельну дозу, оцінити безпеку ліків або медичних пристроїв шляхом моніторингу їх впливу на великі групи людей.

Клінічні дослідження – це медичні дослідження за участю людей. В цілому, клінічні випробування проводяться з метою надання наукових даних про безпеку та ефективність, користь ліків або вплив препаратів (наприклад, медикаментів, харчових добавок або інших не медикаментозних препаратів) та покращення вже існуючих ліків на основі нових досліджень. Клінічні випробування існують із давніх часів. Фактично, перші клінічні випробування сягають біблійних часів – у 500 р. до н.е.! З тих пір було внесено багато змін і оновлень у те, як проводяться ці випробування, а також до стандартів, які слід дотримуватися, щоб гарантувати їх етичність.

Цілі клінічних досліджень:

- оцінка безпеки та ефективності нового препарату у пацієнтів з певним захворюванням (наприклад, у пацієнтів із хворобою Альцгеймера);
- оцінка безпеки та ефективності різних дозувань препарату, який вже використовується у широкій медичній практиці (наприклад, 10 мг у порівнянні з 5 мг);

- оцінка безпеки та ефективності препарату, що вже застосовується у широкій медичній практиці препарату, за новим показанням;
- оцінка того, чи є новий лікарський препарат більш ефективним для лікування певного захворювання, ніж препарат, що вже використовується в широкій медичній практиці (порівняння препарату, що вивчається, з «золотим стандартом»);
- порівняння ефективності двох препаратів, що вже застосовуються в медичній практиці, для лікування певного захворювання (наприклад, терапія А в порівнянні з терапією В).

Типи клінічних досліджень:

- профілактичні дослідження проводяться, щоб знайти найкращі способи попередження захворювань у людей, які ніколи на них не страждали, або попередити рецидив захворювання у пацієнтів. У таких дослідженнях можуть вивчатися лікарські препарати, вакцини, вітаміни, мінерали, зміни у способі життя;
- скринінгові дослідження проводяться, щоб знайти найкращий спосіб виявлення певних захворювань чи станів;
- діагностичні дослідження проводяться, щоб знайти найкращий спосіб діагностики певного захворювання чи стану;
- терапевтичні дослідження проводяться, щоб вивчити ефективність та безпеку експериментальних препаратів, нових комбінацій препаратів або нових методів у хірургії чи променевої терапії;
- дослідження якості життя проводяться, щоб вивчити способи підвищення якості життя пацієнтів, які страждають на хронічні захворювання;
- програми розширеного доступу передбачають використання експериментального препарату у пацієнтів із серйозними або загрозливими для життя захворюваннями, які не можуть бути включені в клінічне дослідження, оскільки не відповідають критеріям включення. Зазвичай у такі програми залучаються пацієнти, для лікування захворювань яких немає

ефективних способів лікування, або тих, хто випробував усі стандартні, добре відомі способи лікування, і яким вони не допомогли [1].

Методи прогнозування результатів клінічних випробувань – сукупність способів і прийомів мислення, які дають змогу на основі ретроспективного аналізу тенденцій та закономірностей розвитку ендогенних (внутрішніх) та екзогенних (зовнішніх) даних об'єкта прогнозування зробити висновок про його розвиток у майбутньому за певних.

Основна сфера використання методів прогнозування клінічних випробувань – доказова медицина. Основні напрямки: онкологія, вакцини, інфекційні захворювання, кардіо метаболічні порушення. Дуже часто можна побачили в анотації до лік в підрозділі «побічні дії» відсоток з яким воно може проявитись; або побачили в графі «дозування» скільки треба випити в день для ефективного лікування або грамовку для летальної дози – це все було зроблено на базі експериментальних випробувань та розраховано з допомогою методів прогнозування.

Перш ніж інноваційні ліки або вакцина будуть схвалені до використання, вони повинні пройти суворе та систематичне дослідження серед добровольців. Метою цього процесу є оцінка того, чи новий дослідницький препарат придатний до використання на широкий загаль та усім групам людей, хто потребує відповідного лікування.

Клінічні дослідження є експериментом з людей, це заборонено законом переважають у всіх країнах. І тут важливо розуміти, що всі препарати з доведеною ефективністю, які зараз повсюдно застосовуються, колись проходили клінічні дослідження та на початку свого шляху навіть не мали назви. Всі знають, що ліки можна купити в аптеці, але далеко не всі розуміють, якими вони проходять шлях від моменту створення в лабораторії до появи на аптечному прилавку. Іноді цей шлях займає від 5 до 15 років, а іноді трапляється так, що ліки неефективні вже на останніх стадіях випробування, і тоді всі попередні зусилля марні [2].

Участь у клінічних дослідженнях завжди добровільна, ніхто не може примусити до цього. І щоб ці правила дотримувалися в усьому світі, дослідники та лікарі у своїй практиці дотримуються положень двох основних документів – Гельсінської декларації та стандарту «Належна клінічна практика». Це міжнародне зведення етичних норм та якості наукових досліджень, що описує правила розробки, проведення, ведення документації та звітності про дослідження, які мають на увазі участь людини як випробуваного (клінічні дослідження).

Дуже часто для пацієнтів участь у клінічних дослідженнях – єдиний шанс випробувати на собі передові методи лікування та обстеження. Особливо актуальним це стає для пацієнтів, резистентних до стандартних методів терапії, та для пацієнтів у розвинених стадіях. На жаль, не всі клінічні центри в нашій країні мають можливості для застосування сучасних методів обстеження, а бюджети суб'єктів України обмежені в плані забезпечення мед установ дорогими препаратами, і тому участь у клінічних дослідженнях залишається єдиним виходом.

Хоча раніше клінічні випробування були дуже нишевою темою, їхня популярність різко зросла через пандемію. Відколи новий вірус вразив світ, практично всі задаються одним і тим же питанням – коли з'явиться вакцина? На жаль, усі пропускають труднощі у клінічних випробуваннях, і вони не обговорюються так багато, як сама вакцина. Однак саме це ми й розглянемо сьогодні – деякі спільні проблеми, з якими стикаються організації під час проведення цих складних та дорогих випробувань.

1.2 Аналіз технологій клінічних випробувань медичних речовин

Клінічні випробування – це дослідження, які проводяться на людях і спрямовані на оцінку медичних, хірургічних чи поведінкових втручань. Це

основний спосіб, за допомогою якого дослідники з'ясовують, чи є нове лікування, такі як нові ліки, дієта або медичний пристрій (наприклад, кардіостимулятор), безпечним та ефективним для людей. Часто клінічні випробування використовуються для того, щоб дізнатися, чи нове лікування є більш ефективним та/або менш небезпечним побічним ефектом, ніж стандартне лікування.

Інші клінічні випробування перевіряють способи виявлення хвороби на ранній стадії іноді до появи симптомів. Треті тестують способи запобігання проблемам зі здоров'ям. У рамках клінічного випробування також може бути розглянуто питання про те, як покращити життя людей, які живуть із небезпечним для життя захворюванням або хронічними проблемами зі здоров'ям. Клінічні випробування іноді вивчають роль опікунів чи груп підтримки.

Перш ніж Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) схвалить початок клінічних випробувань, вчені проводять лабораторні тести та дослідження на тваринах, щоб перевірити безпеку та ефективність потенційної терапії. Якщо ці дослідження свідчать про позитивні результати, FDA дає дозвіл на тестування втручання на людях.

Клінічні випробування проходять чотири етапи, щоб протестувати лікування, знайти відповідне дозування та виявити побічні ефекти. Якщо після перших трьох фаз дослідники виявляють, що ліки або інше втручання є безпечним і ефективним, FDA схвалює його для клінічного використання і продовжує відслідковувати його ефекти.

Клінічні випробування лікарських засобів зазвичай описуються виходячи з їхньої фази. FDA зазвичай вимагає проведення випробувань фази I, II та III, щоб визначити, чи можуть ліки бути схвалено для використання [2].



Рисунок 1.1 – Фази клінічного дослідження

Випробування фази I тестує експериментальне лікування на невеликій групі здорових людей (від 20 до 80), щоб оцінити його безпеку та побічні ефекти, а також знайти правильне дозування ліків [2-3].

У випробуванні Фази II бере участь більше людей (від 100 до 300). У той час, як акцент на етапі I робиться на безпеку, акцент на етапі II робиться на ефективності. Цей етап спрямований на отримання попередніх даних про те, чи діє препарат людей з певним захворюванням або станом. Ці випробування продовжують вивчати безпеку, включаючи короткострокові побічні ефекти. Ця фаза може тривати кілька років.

Випробування фази III збирає більше інформації про безпеку та ефективність, вивчаючи різні групи населення та різні дозування, використовуючи препарат у поєднанні з іншими препаратами. Кількість піддослідних зазвичай коливається від кількох сотень до 3000 людина. Якщо FDA погодиться з позитивними результатами випробувань, воно схвалить експериментальні ліки чи пристрій.

Випробування фази IV для ліків або пристроїв проводять після того, як FDA схвалить їх використання. Ефективність та безпека пристрою чи лікарського засобу контролюються на великих та різноманітних популяціях.

Іноді побічні ефекти препарату можуть не виявлятися доти, доки більше людей не приймуть його протягом тривалого часу.

Об'єктами клінічних випробувань є:

- експериментальні препарати;
- клітини та інші біологічні продукти;
- вакцини;
- медичне обладнання;
- хірургічні та інші медичні процедури та процедури;
- психотерапевтична та поведінкова терапія;
- зміни у медичному обслуговуванні;
- стратегії профілактичного догляду та освітні втручання.

Дослідники також можуть проводити клінічні випробування для оцінки діагностичних або скринінгових тестів та нових способів виявлення та лікування захворювань.

Клінічне дослідження – це дослідження, яке проводиться з метою отримання медичних знань. Обсерваційні та інтервенційні – два основні типи клінічних досліджень. Клінічне дослідження є інтервенційним дослідженням.

В інтервенційному дослідженні учасники об'єднуються в групи і отримують одне або кілька втручань або методів лікування, плацебо або цукрову таблетку, або ніякого втручання. Учасники отримують спеціальне лікування відповідно до плану дослідження або протоколу, створеного дослідниками.

Суб'єкти-люди, які добровільно беруть участь у таких дослідженнях, можуть зазнавати діагностичних, терапевтичних або інших видів втручання. Потім дослідники можуть оцінити вплив призначеного курсу лікування на біомедичні чи фактори, пов'язані зі здоров'ям.

Ці втручання можуть включати ліки, терапевтичні засоби, профілактичні засоби, діагностичні засоби, медичні пристрої, процедури, вакцини та неінвазійні підходи, такі як зміна дієти та фізичні вправи.

Одним із прикладів інтервенційного дослідження є рандомізоване контрольне дослідження (РКД). Під час рандомізованого контрольного випробування люди випадково вибираються щодо втручання. Як правило, учасників довільно поміщають в одну з двох груп: експериментальна група, яка отримує втручання, що тестується, і група порівняння або контрольна група, яка отримує стандартну практику догляду, плацебо або взагалі не приймає ніякого втручання. Метою рандомізованого контрольного дослідження є кількісний вимір та порівняння результатів після втручань.

Обсерваційні дослідження відрізняються від інтервенційних досліджень тим, що хоча учасники можуть отримувати діагностичні, терапевтичні або інші види втручань, дослідники не призначають учасникам певний курс лікування. Наглядові дослідження спрямовані на те, щоб зрозуміти причинно-наслідкові зв'язки, роблячи висновки з вибірки групи, в якій перемінні не перебувають під контролем дослідників.

Клінічні випробування створюються, щоб відповісти на конкретні питання, і часто перетинаються. Наприклад, університетське дослідження може шукати відповіді на питання про те, як виявити конкретне захворювання, тоді як дослідження того ж захворювання у державній установі може шукати відповіді на питання про те, як запобігти виникненню хвороби. Дослідження фармацевтичної компанії може шукати відповіді на питання про те, як лікувати хворобу, тоді як дослідження медичного закладу може шукати відповіді на те, як запобігти повторному виникненню хвороби.

Різні стратегії допомагають усунути упередженість у клінічних випробуваннях. Одним із прикладів є використання груп порівняння, в яких одна група отримує поточне стандартне лікування стану, а інша – експериментальне лікування. Щоб виключити систематичну помилку, пацієнтів випадково розподіляються за групами порівняння. Крім того, результати кожної групи можуть бути проаналізовані пліч-о-пліч, і жоден учасник дослідження не залишиться без лікування.

Ще один спосіб уникнути упередженості – це маскування чи засліплення, коли учасникам випробування не повідомляють, яке лікування вони отримують. Дослідники також можуть не знати про цю інформацію, хоча вона може бути доступна у разі надзвичайної ситуації [1-3].

1.3 Класифікація систем клінічних випробувань

Медичні дослідження з участю людей називають клінічними випробуваннями.

Існує два основні типи випробувань або досліджень – інтервенційні та спостережливі.

Інтервенційні випробування спрямовані на те, щоб дізнатися більше про конкретне втручання чи лікування. Комп'ютер розподіляє учасників за різними лікувальними групами. Це зроблено для того, щоб дослідницька група могла порівняти результати.

Наглядові дослідження спрямовані на те, щоб з'ясувати, що відбувається з людьми у різних ситуаціях. Дослідницька група спостерігає за людьми, які беруть участь, але не впливають на те, яке лікування вони отримують. Люди, які беруть участь, не поміщаються до лікувальних груп.

Також виділяють наступні типи клінічних випробувань:

- пілотні дослідження;
- техніко-економічні обґрунтування;
- профілактичні випробування;
- скринінгові випробування;
- випробування лікування;
- багатоетапні багатоетапні випробування (MAMS);
- когортні дослідження;
- дослідження випадок-контроль;

– поперечні дослідження.

Техніко-економічні обґрунтування призначені для того, щоб побачити, чи можливо провести основне дослідження. Вони прагнуть з'ясувати такі речі, як те, чи готові пацієнти та лікарі брати участь, і скільки часу може зайняти збір та аналіз інформації. Вони не відповідають на головне питання дослідження, наскільки добре працює лікування.

Пілотні дослідження є невеликими версіями основного дослідження. Пілотні дослідження допомагають перевірити, що це основні частини дослідження працюють разом. Вони також можуть допомогти відповісти на дослідження. Іноді дослідницька група включає інформацію, зібрану під час пілотного дослідження, результати основного дослідження.

Профілактичні випробування досліджують, чи може конкретне лікування допомогти запобігти раку. Люди, які беруть участь, не хворіють на рак. Ці випробування можуть проводитися для населення в цілому або для людей з більшим, ніж зазвичай, ризиком розвитку певного виду раку. Наприклад, це можуть бути люди із сильним сімейним анамнезом раку.

Скринінг перевіряє людей на ранні ознаки раку, перш ніж у них з'являться симптоми. Як і у разі профілактичних випробувань, скринінгові випробування можуть проводитись серед населення загалом. Або вони можуть бути для групи людей, які мають більш високий, ніж зазвичай ризик розвитку певного виду раку. Дослідники можуть планувати скринінгові випробування, щоб переконатися, що нові тести є достатньо надійними для виявлення конкретних видів раку. Або вони можуть спробувати з'ясувати, чи загальна користь від раннього виявлення раку.

Випробування лікування дослідники проводять поетапно. Ці етапи називаються фазами. Ранні етапи спрямовані на те, щоб дізнатися більше про безпеку та побічні ефекти нових методів лікування. Пізніші фази спрямовані на те, щоб побачити, чи нове лікування працює краще, ніж поточне лікування. Або якщо нове лікування працює краще за фіктивний препарат. Для випробувань, у яких порівнюються два або більше видів лікування, вас

випадково поміщають у групу лікування. Це рандомізоване дослідження. Це найкращий спосіб отримати достовірну інформацію про те, наскільки добре діє нове лікування.

Багатоетапні випробування з кількома групами (MAMS) мають ту саму контрольну групу на всьому протязі. Інші групи лікування можуть змінюватися під час дослідження. Оскільки ці випробування складніші, існує низка методів лікування, які можуть пройти люди. Дослідницька група може ухвалити рішення припинити набір людей у певну групу. Це може бути тому, що мають достатньо людей, щоб почати дивитися на результати. Або тому що перші результати показують, що лікування не працює так, як вони сподівалися. Дослідники можуть додавати нові групи лікування у міру появи нових препаратів. Це означає, що їм не потрібно розробляти та запускати нове випробування щоразу, коли вони хочуть дослідити нове лікування. Тож це допомагає швидше отримати результат.

Когортні дослідження – дуже корисний спосіб дізнатися більше про фактори ризику. Але вони дорогі та вимагають багато часу. Їх можна використовувати, коли неможливо перевірити теорію в інший спосіб.

Когорта – це група людей, тому когортні дослідження розглядають групи людей. Когортне дослідження слідує за групою протягом певного періоду часу. Дослідницька група може набирати людей, які не мають раку, і збирати інформацію про них протягом кількох років. Дослідники бачать, хто має у групі розвивається рак, а хто має. Потім вони дивляться, чи є щось спільне у людей, які мають рак.

Дослідження типу «випадок-контроль» працюють протилежно до когортних досліджень. Дослідницька група набирає групу людей, у яких є захворювання (випадки), та групу людей, які не мають захворювання (контроль). Потім вони оглядаються назад, щоб побачити, скільки людей у кожній групі зазнавали впливу певного фактора ризику. Дослідники хочуть зробити результати максимально вірогідними. Тому вони намагаються переконатися, що у кожній групі мають однакові загальні чинники, такі як вік

чи статъ. Дослiдження випадок-контроль кориснi, вони швидше i дешевiшi, нiж когортнi дослiдження. Але результати можуть бути менш надiйними. Дослiдницька група часто покладається на те, що люди оглядаються назад i пам'ятають, чи вони пiддавалися впливу певного фактору ризику чи нi. Але люди можуть не пам'ятати точно i це може вплинути на результати. Iнша проблема полягає у рiзницi мiж асоцiацiєю та причиною. Той факт, що iснує зв'язок мiж фактором та хворобою, не означає, що фактор викликає хворобу. Наприклад, дослiдження випадок-контроль може показати, що люди з нижчим доходом схильнi до розвитку раку. Але це не означає, що рiвень доходу викликає рак. Це може означати, що вони погано харчуються або частiше курять.

Поперечнi дослiдження проводяться в один момент або протягом короткого перiоду часу. Вони дiзнаються, хто зазнав впливу фактору ризику i у кого розвинувся рак, i бачать, чи є зв'язок. Поперечнi дослiдження виконуються швидше та дешевше. Але результати можуть бути менш корисними. Iнодi дослiдники спочатку проводять поперечне дослiдження, щоб знайти можливий зв'язок. Потiм вони проводять контрольне чи когортне дослiдження, щоб розглянути проблему докладнiше [1-5].

1.4 Аналiз типових проблем клiнiчних випробувань медичних речовин

Одна з найбільших проблем виникає безпосередньо перед початком клiнiчних випробувань, i вся вона пов'язана з залученням пацiєнтiв. Крім того, саме на цьому етапi часто залежить, чи розпочнеться клiнiчне випробування успішно чи нi, оскiльки бiльша частина цих дослiджень або припинено, або навіть закрито через низький набiр пацiєнтiв. Однiєю з причин цього є специфiчнi вимоги судового розгляду. Наприклад, випробування вимагає, щоб пацiєнти мали особливий стан, але пацiєнти також мають iншi захворювання,

які можуть призвести до ускладнень – знайти потрібних пацієнтів справді виявляється досить складним завданням.

Подолання труднощів із залученням пацієнтів – це лише початок, оскільки попереду ще одне важке завдання. Забезпечення відповідності правилам і нормам має бути забезпечено протягом усього терміну випробування, оскільки воно не може бути завершено успішно, якщо випробування не відповідає правилам і нормам.

Оскільки випробування повні складної діяльності, залучають людей, неперевірені препарати, пристрої та процедури, забезпечення відповідності стає обов’язковим для забезпечення безпеки пацієнтів, а також дотримання етики випробувань. Зазвичай інституційні ревізійні ради мають затверджувати процеси, і це може зайняти багато часу, оскільки потрібно враховувати багато факторів, які часто створюють вузькі місця. Професійні пацієнти або суб’єкти-дублікати є проблемою, яку не враховують, але це важлива проблема, яка перешкоджає клінічним випробуванням і загрожує цілісності випробувань, у яких вони беруть участь. Професійні пацієнти записуються на кілька випробувань одночасно або послідовно, що серйозно впливає на клінічні випробування. Вони можуть навіть призвести до викривлення загальних даних, що може зробити перспективні ліки непридатними, оскільки дані показують, що препарати недостатньо ефективні.

Професійні пацієнти не тільки завдають шкоди собі, але й спричиняють мільярди доларів збитків або затримок у дозволах фармацевтичних регуляторних органів. Як наслідок, профілактика професійних пацієнтів є обов’язковою, у чому може допомогти RightPatient.

RightPatient це провідна платформа безконтактної біометричної ідентифікації пацієнтів, яка забезпечує точну ідентифікацію пацієнтів упродовж усього періоду надання медичної допомоги – кілька лікарень і систем охорони здоров’я вже використовують її. На щастя, це також може завадити професійним пацієнтам у клінічних випробуваннях, перевіряючи особи пацієнтів і перевіряючи, чи беруть вони участь в інших активних

випробуваннях чи ні. RightPatient не лише допомагає зменшити значні втрати, але й допомагає захистити цілісність клінічних випробувань, зменшуючи помилки та запобігаючи участі професійних пацієнтів.

Ще однією проблемою з якою зіштовхуються при проведенні клінічних випробувань - етичні питання. Як було написано раніше клінічні дослідження це не примусовий процес. Участь у клінічних дослідженнях завжди добровільна, ніхто не може примусити вас до цього. І щоб ці правила дотримувалися в усьому світі, дослідники та лікарі у своїй практиці дотримуються положень двох основних документів – Гельсінської декларації та стандарту «Належна клінічна практика» (Good Clinical Practice, GCP). Це міжнародне зведення етичних норм та якості наукових досліджень, що описує правила розробки, проведення, ведення документації та звітності про дослідження, які мають на увазі участь людини як випробуваного (клінічні дослідження). Відповідність дослідження цього стандарту говорить про публічне дотримання:

- прав учасників дослідження;
- правил щодо забезпечення їх безпеки;
- прагнення ненанесення шкоди;
- вимог до достовірності досліджень.

Гельсінська декларація була прийнята Всесвітньою медичною асоціацією 1964-го; вона регулярно оновлюється, а її розробці, як це часто буває, передувала низка трагедій, наприклад «талідомідна катастрофа». Внаслідок цієї трагедії в низці країн народилося, за різними підрахунками, від 8 тисяч до 12 тисяч дітей з потворністю – і сталося це через те, що їхні матері на ранніх стадіях вагітності приймали снодійний талідомід. Його властивості були не до кінця вивчені, але оскільки препарат вважався одним з найбезпечніших заспокійливих, його рекламували як відмінне снодійне для вагітних. Лише через п'ять років після випуску на ринок було помічено побічні ефекти, і препарат було відкликано, проте за цей час тисячі дітей загинули у ранньому віці або залишилися інвалідами. Ця трагедія послужила одним із

пускових механізмів створення суворих правил дослідження майбутніх препаратів.

Сьогодні дотримання всіх етичних норм проведення клінічних досліджень регулюється етичними комітетами – національними та локальними (у кожному дослідному центрі) [6].

1.5 Аналіз технічних засобів клінічних випробувань медичних речовин

За останні два десятиліття дослідники використовували електронні інструменти для розробки протоколів, спілкування з дослідницьким персоналом, рандомізації учасників, збору даних та аналізу результатів. Спочатку обговорення з учасниками обмежувалося направленням людей на веб-сайт для отримання інформації про дослідження та надання конкретної контактної інформації для набору і утримання учасників. Позже веб-сайти використовувалися для поширення і збору даних з онлайн-вопросників з метою визначення прав на участь і отримання згоди. Нещодавно в клінічних випробуваннях почали використовувати соціальні мережі (наприклад, Facebook, Twitter), обмінюватися текстовими повідомленнями і блогами для набору і підвищення рівня зацікавленості учасників для виконання нормативних вимог до консультацій з громадськістю, а також мобільні технології (планшети, смартфони) для збору даних (запити, результати, про які повідомляють пацієнти) та оцінки або моніторинг виконання вимог дослідження. Дослідники також починають інтегрувати інші інноваційні підходи до системи даних, такі як використання додатків, GPS і носіїв пристроїв.

Електронні системи використовувалися для процедур проведення клінічних випробувань, таких як рандомізація та введення даних, протягом останніх двох десятиліть. Однак загальний технологічний прогрес з тех пор

був астрономічним. 9 березня 2015 року Apple представила програмне забезпечення ResearchKit, призначене для досліджень в галузі медицини та охорони здоров'я. За станом на 30 березня 2015 р. було розроблено декілька додатків для iPhone для використання у крупномасштабних дослідженнях астми, раку молочної залози, серцево-судинних захворювань, діабету та хвороби Паркінсона. Крім того, компанія Google, Inc. розробила інструмент, призначений для використання в якості медичного пристрою, який можна буде використовувати для клінічних випробувань найближчим часом.

Нижче наведено огляд того, як дослідники використовують технології для допомоги в різних аспектах клінічних випробувань, таких як набір, утримання, збір даних і поширення результатів.

Набір учасників у клінічних випробуваннях має вирішальне значення для забезпечення узагальненості та достовірності дослідження; однак це часто є одним із найбільш складних аспектів клінічних досліджень. Багато клінічних випробувань не досягають початкових цілей по набору учасників, як зазначено в кількох протоколах дослідження. В останні роки інтернет-підходи все частіше використовуються в доповненні до традиційних стратегій найма, і такі підходи здаються ефективними. Використовували різні веб-стратегії та соціальні мережі (Facebook, Twitter, LinkedIn, Craigslist і Tumblr) для набору людей, що живуть з ВІЧ, – важких груп населення для участі в клінічних випробуваннях, відібраних із-за стигми, пов'язаних з ВІЧ.

Уподобання пацієнтів щодо електронних технологій можуть впливати на те, наскільки ці інструменти можуть бути ефективними стратегіями. Для скринінгу та найму використовуються інтернет-інструменти особистого реєстру, такі як «23andMe» та «PatientsLikeMe». Крім того, спонсори та академічні установи розробляють безліч додатків, щоб допомогти пацієнтам знайти відповідні клінічні випробування, наприклад, додаток Clinical Trials Національної медичної бібліотеки з розробки фармацевтичних продуктів.

Необхідні додаткові дослідження, щоб з'ясувати, наскільки соціальні мережі та інші електронні технології є ефективними для найму на основі

певного контенту, конкретних типів захворювань, коли і як орієнтуватися на певні демографічні підгрупи та інші змінні учасників.

Ще одна область, яка зазвичай викликає ускладнення у дослідників, це утримання учасників у дослідженнях, особливо протягом тривалих періодів спостереження після завершення активного втручання. До виявлення мобільних та інтернет-технологій підтримка контактів з учасниками протягом місяців або років дослідження вимагали важливих зусиль зі сторони персоналу та часто призводять до далеко не ідеальних показників утримання. Можливість підтримувати контакт із суб'єктами за допомогою мобільних телефонів (наприклад, дзвінки, голосова пошта, текстові повідомлення), соціальних мереж (наприклад, Facebook) і веб-сайтів змінила традиційні стратегії утримання. Однак результати недавніх досліджень знову показують, що переваги учасників у відношенні електронних технологій можуть впливати на те, наскільки успішними можуть бути різні стратегії залучення та утримання.

Більша частина опублікованих досліджень по збірці даних з використанням електронних технологій стосується системи введення даних Electronic Data Capture (EDC) та інтернет-стратегії для проведення запитань і запитань для вивчення повідомлень або зміцнення здоров'я. екологічна миттєва оцінка (ЕМА), яка являє собою метод, призначений для збору даних в режимі реального часу, нещодавно розширений для проведення втручань, а також для людей з розладами, пов'язаними з вживанням психоактивних речовин. У той час дослідники збирають біологічні дані за допомогою носіїв пристроїв, які можуть синхронізуватися з останніми додатками для смартфонів. Наприклад, американські вчені в 2014 році розробили модель для виявлення випадків вживання наркотиків (кокаїну) на основі фізіологічних вимірювань з використанням датчика електрокардіограми (ЕКГ) і акселерометрів. Було зібрано понад 11 000 годин даних від 13 учасників, які були використані для розробки моделей, що використовують фізіологічні показники для відстеження стану здоров'я людини. Це демонструє, як нові

технології можуть полегшити збір і аналіз значущих обсягів даних, які було майже неможливо зібрати і опрацювати кілька років тому [4-6].

1.6 Аналіз мобільних систем для здоров'я та клінічних досліджень

Розробка нових електронних технологій і додатків для мобільних пристроїв йде швидкими темпами, а користувачі покладають більші надії на можливість їх використання та ефективність у їх потребах та слідкуванні за здоров'ям. Наприклад, за станом на липень 2014 року для завантаження на мобільні пристрої було доступно понад 3 мільйони програм, з яких 900 тис. направлени на слідкування за здоров'ям.

У магазині додатків Apple розраховує 1,3 мільйона додатків слідкуючих за вашим станом здоров'я чи спортом, більшість з яких були додані за останні 6 років і це число продовжує рости: щомісячно запускається приблизно 60 000 нових додатків. З них доступно близько 100 000 додатків для здоров'я та фітнесу, що є самою швидкозростаючою категорією. До 2018 року 1,7 мільярда користувачів мобільних пристроїв завантажують додатки для здоров'я. Вони пов'язані зі здоров'ям, включають згадки про ліки чи воду, діагностичні «помічники», пристрої, підключені до хворих інструментів, та інструменти для спостереження за режимом лікування та лікування хронічних захворювань. Хоча ці програми для здоров'я можуть покращити результати лікування пацієнтів, дуже мало з них мають яке-небудь емпіричне підтвердження їх ефективності для явних переваг.

Програмне забезпечення Apple, ResearchKit, є прикладом міжнародного інструменту, розробленого для допомоги дослідницькому співтовариству в проведенні наукових досліджень. В одному з перших тестів ефективності набору програмного забезпечення ResearchKit допоміг знайти 11 000 учасників для серцево-судинного дослідження за 24 години, що знадобилося

за рік при використанні звичайних методів у 50 медичних центрах. Однак критика ставиться під сумнів достовірності даних, отриманих за допомогою цього підходу. Вони відзначають, що потенційні проблеми, такі як пошук інформації про пацієнта і демографічні відмінності, можуть призвести до фальсифікації даних.

Найближчим часом браслет Google X також з'явиться на ринку в пошуках своїх клієнтів. Прогнозується, що браслет Google X стане проривом в клінічних дослідженнях. Група медико-біологічних наук Google Inc. розробила браслет для перевірки стану здоров'я, який можна використовувати для клінічних досліджень і випробувань лікарств. Браслет, розроблений дослідницьким підрозділом Google X, може виміряти пульс, серцевий ритм, температуру шкіри, рівень освітленості та рівень шуму, що надає дослідникам ежесекундні дані про пацієнтів. Розроблено пристрій, щоб стати медичним пристроєм, а не споживацьким пристроєм.

Ще одним інструментом набору та збору даних, який стає все більш важливим для клінічних випробувань, є електронні медичні картки (ЕМК). З нещодавнім упором на дослідження порівняльної ефективності (CER) та прецизійну медицину, дослідження використовують або планують використовувати EHR для полегшення набору та згоди та збору клінічних даних. EHR можуть забезпечити автоматизований електронний підхід до ідентифікації або позначки потенційних суб'єктів у момент надання медичної допомоги; проводити різницю між клінічними та дослідницькими процедурами/витратами; вилучати клінічні дані для імпорту до дослідних баз даних; та безпосередньо збирати клінічні результати дослідження. Системи охорони здоров'я з комплексними інтегрованими електронними картами, такі як Департамент у справах ветеранів, починають використовувати цей підхід для набору, скринінгу, рандомізації, отримання згоди та збору даних. У нещодавньому дослідженню порівняли дві стандартні клінічні практики управління інсуліном для стаціонарних пацієнтів із діабетом залежно від тривалості перебування у стаціонарі. Цей підхід «системи охорони здоров'я,

що навчається» дозволяє дослідникам вбудовувати клінічні випробування безпосередньо в умови клінічної допомоги, щоб забезпечити прагматичні дослідження з безпосереднім впливом на реальний світ.

Найважливішим компонентом будь-якого дослідження є представлення та поширення результатів. Традиційно це була роль журналів, що рецензуються, або інших друкованих видань, зазвичай доступних тільки для передплатників, а також презентацій і постерів на конференціях, які часто бачили тільки інші учасники конференції.

Враховуючи, що вплив результатів дослідження багато в чому залежить від того, наскільки ефективно ці результати поширюються, використовуючи більш швидкі, дешеві та ефективні засоби поширення, такі як Twitter, Facebook та блоги (регулярно оновлюванні, часто інтерактивні веб-сайти, на яких розміщуються есе). пости в стилі «інформація чи думка» є багатообіцяючими інструментами. Ці платформи можна використовувати для поширення результатів дослідження не тільки серед науковців та практиків, а й серед осіб, які брали участь у дослідженні, та широкому загалу. Не тільки видавці журналів почали використовувати блоги та соціальні мережі для розповсюдження свого поточного змісту, а й дослідні інститути та окремі дослідники все частіше просувають свою роботу через Twitter та інші соціальні мережі. Дослідникам доступно все більше платформ для ширшого поширення результатів та обміну ними з колегами, зокрема PubPeer, ResearchGate та Academia.edu [7-9].

1.7 Постановка задачі

Об'єктом дослідження є клінічні випробування медичних речовин.

Предметом дослідження є методи прогнозування результатів клінічних випробувань.

Метою даної роботи є дослідження методів та технологій які використовуються у прогнозуванні результатів клінічних випробувань, їх класифікація, їх реалізація та використання у різних етапах клінічних випробувань.

Для реалізації цієї мети в роботі необхідно:

- дослідити технології клінічних випробувань медичних речовин та їх різновиди;
- дослідити напрями використання методів клінічних досліджень та обґрунтувати використання статистики в клінічних випробуваннях;
- обрати метод аналізу та прогнозування результатів клінічних випробувань;
- застосувати сучасні методи математичної статистики;
- сформулювати вимоги до успішного прогнозування клінічних випробувань;
- побудувати структуру застосування методу прогнозування;
- виконати метод прогнозування у клінічному випробуванні та представити результати системи.

2. ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЙ І МЕТОДІВ ПРОГНОЗУВАННЯ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ

2.1 Дослідження напрямів використання методів клінічних досліджень та обґрунтування використання статистики в клінічних випробуваннях

Клінічні випробування – це дослідження, які проводяться на людях і спрямовані на оцінку медичних, хірургічних чи поведінкових втручань. Це основний спосіб, за допомогою якого дослідники з'ясовують, чи є нове лікування, такі як нові ліки, дієта або медичний пристрій (наприклад, кардіостимулятор), безпечним та ефективним для людей. Часто клінічні випробування використовуються для того, щоб дізнатися, чи нове лікування є більш ефективним та/або менш небезпечним побічним ефектом, ніж стандартне лікування.

Статистичні методи забезпечують формальний облік факторів, що викликають різні реакції пацієнтів на лікування. Використання статистики дозволяє фахівцям, які проводять клінічні дослідження, формувати раціональні та точні висновки на основі отриманої інформації та обґрунтовувати рішення у неоднозначних випадках.

Статистика являє собою сукупність математичних методів опису інформації та виведення даних на її основі. Статистика відіграє значну роль різних етапах процесу розробки медичних препаратів. Вона є основою запобігання помилок і похибок під час проведення медичних досліджень.

Будь-яке клінічне випробування проводиться з метою отримати інформацію про ефект лікування для певної групи пацієнтів. Безумовно, дослідники не можуть застосувати курс лікування для всього населення, оскільки це невиправдано ні з етичної, ні з фінансової точки зору, тому в ході клінічного випробування проводиться вибірка з усіх груп пацієнтів.

При визначенні розмірів вибірки визначається кількість пацієнтів, необхідне проведення клінічного випробування. Слід ще раз наголосити на очевидності того, що чим більше пацієнтів беруть участь у випробуванні, тим більш достовірними є його результати. Однак більш масштабні дослідження вимагають більшої кількості ресурсів (з точки зору фінансового забезпечення та участі пацієнтів), і при їх проведенні може зрости кількість пацієнтів, які піддаються потенційно неефективному або навіть небезпечному лікуванню. Розмір вибірки залежить від:

- дизайн клінічного випробування: різні фази випробувань мають різні вимоги, і розміри вибірки коригуються відповідно до цих вимог;
- вибір основних кінцевих точок: основні кінцеві точки є головними результатами, які вивчаються в кінці дослідження з метою з'ясувати, чи подіяло лікування;
- дослідницькі гіпотези: вирішальну роль грає величина, чи сила, ефекту адресної терапії згідно з «альтернативною гіпотезою». Розмір вибірки зменшується у міру того, як збільшується очікуваний ефект. У цьому випадку новий метод лікування повинен бути досить ефективним, щоб бути виправданим з медичної точки зору, щоб медична спільнота переконалася в доцільності його застосування, незважаючи на додаткові витрати та побічні ефекти;
- частота помилок 1-го та 2-го типів: легко припустити, що частота виникнення помилок 1-го типу повинна завжди бути набагато нижчою, ніж частота виникнення помилок 2-го типу. Безумовно, це характерно для клінічних випробувань 3 фази. Однак, при поточному стані справ у сфері розробки лікарських препаратів при проведенні досліджень 2 фази найбільш гостра проблема полягає у ризику не виявити ефективний лікарський препарат;
- ресурси: наявність пацієнтів та фінансові обмеження можуть скоротити розмір вибірки під час проведення клінічного випробування [5-16].

2.2 Застосування сучасних методів математичної статистики під час проведення клінічних досліджень та його аналізі. Порівняння двох пропорцій.

За останні 10-12 років у теоретичній та практичній медицині відбулися кардинальні зміни в галузі контролю за лікарськими засобами. Зокрема, з'явився новий науковий напрямок – доказова медицина. Термін «доказова медицина» (evidence-based medicine/EBM) вперше використали у 90-х роках минулого століття Девід Саккет (David Lawrence Sackett) та його колеги з Університету Мак-Майстра в Онтаріо, Канада (McMaster University, Ontario, Canada).

Доказова медицина своїм походженням багато в чому зобов'язана роботі Агентств з оцінки нових медичних технологій (Health Technology Assessment Agency), організованих у Великій Британії, США, Канаді та інших країнах. Велику роль у її розвитку відіграла Кокранівська співпраця – міжнародна організація, що займається аналізом рандомізованих клінічних випробувань, та Агентства з оцінки медичних технологій, об'єднані у міжнародну мережу ІНАНТА (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), а також центри доказової медицини. Важливе значення мають центри доказової медицини з багатьох країн, зокрема Росії, де з грудня 2002 р. працює міжрегіональне наукове Товариство фахівців доказової медицини (ОСДМ), а медичних вузах створено чи створюються кафедри доказової медицини.

Водночас необхідно пам'ятати про те, що доказова медицина не є догмою. Певною мірою доказова медицина сприяє деперсоналізації і лікаря, і пацієнта, але в жодному разі не скасовує особисту відповідальність лікаря за прийняті рішення. Схеми лікування, розроблені за допомогою принципів доказової медицини, можуть бути основою для прийняття рішень, але не знімають з лікаря відповідальності та не повинні звужувати можливості лікування.

Слід враховувати, що навіть під час проведення рандомізованих випробувань на найвищому рівні їх результати мають безперечне відношення лише до тих груп хворих, які брали участь у цьому дослідженні. Екстраполяція результатів досліджень на конкретного хворого може мати суттєві обмеження.

В даний час в Україні знаходять відображення міжнародні інтеграційні процеси в галузі розробки та обігу лікарських засобів (Good Laboratory Practice/GLP – Належна лабораторна практика; Good Manufacturing Practice/GMP – Належна виробнича практика; Good Clinical Practice/GCP – Належна; Practice/GDP – Належна практика дистрибуції лікарських засобів, Good Pharmacy Practice/GPP – Належна аптечна практика). Водночас, активної роботи в галузі гармонізації міжнародних стандартів GSP (Good Statistical Practice – належна статистична практика) не проводилося. Впровадження вищезгаданих стандартів, зокрема GCP, без коректного застосування статистичних методів обробки даних, отриманих у процесі досліджень, практично не реальне [14].

Прогрес доказової медицини тісно пов'язаний із розвитком сучасних інформаційних технологій та застосуванням методів математичної статистики.

При проведенні аналізу результатів клінічного дослідження часто виникає необхідність порівняти пропорції (частки) наявності чи відсутності будь-якої ознаки у двох групах, вилучених із однієї генеральної сукупності. Наявність або відсутність цікавої ознаки є якісним показником. Причому різні групи впливали різні чинники чи рівень їхнього впливу був різний (лікування різними препаратами чи одним препаратом у різних дозах). Наприклад, у разі порівняння двох методів лікування (експериментального та контрольного) можна зіставити частоту виникнення небажаних побічних реакцій в експериментальній та контрольній групах.

У таблиці 1 наведено приклад схеми складання таблиці, яка зручна представлення таких даних. У осередках цієї таблиці наведено позначення, які будуть використані надалі у формулах.

Таблиця 1 - Загальний вигляд уявлення частот та їх пропорцій у вибіркових сукупностях.

Група (метод лікування) або вибірка	Наявність цікавої ознаки		Розмір групи (вибірки)	Пропорція (доля) цікавої ознаки
	Так	Ні		
Група 1 (експериментальна)	n_{11}	n_{12}	$n_{1\cdot} = n_{11} + n_{12}$	$P_1 = \frac{n_{11}}{n_{1\cdot}}$
Група 2 (контрольна)	n_{21}	n_{22}	$n_{2\cdot} = n_{21} + n_{22}$	$P_2 = \frac{n_{21}}{n_{2\cdot}}$
Сума	$n_{1\cdot} = n_{11} + n_{12}$	$n_{2\cdot} = n_{21} + n_{22}$	$n_{\cdot\cdot} = n_{1\cdot} + n_{2\cdot}$	$\bar{P} = \frac{n_{1\cdot}}{n_{\cdot\cdot}}$

Щоб визначити, чи є відмінності частоти виникнення побічних реакцій статистично значущими, як нульової гіпотези (H_0) висувається припущення, що пропорції P_1 і P_2 (справжні пропорції в генеральній сукупності) не різняться. Для визначення достовірності відмінності пропорцій P_1 та P_2 (із заданою довірчою ймовірністю $100(1-\alpha) \%$) можна застосувати z -критерій, критеріальне значення якого розраховується за формулою:

$$Z = \frac{|P_2 - P_1| - \frac{1}{2}\left(\frac{1}{n_{1\cdot}} + \frac{1}{n_{2\cdot}}\right)}{\sqrt{\bar{p}\bar{q}\left(\frac{1}{n_{1\cdot}} + \frac{1}{n_{2\cdot}}\right)}}, \quad (2.1)$$

де $q = 1-p$, p_1 – вибіркова оцінка P_1 , p_2 – вибіркова оцінка P_2 .

Розраховане критеріальне значення z порівнюється з відсотковою точкою стандартного нормального розподілу рівня значимості $\alpha/2$, оскільки цей критерій є двостороннім. Якщо обчислене значення перевищує критичне для заданого рівня значущості, то нульова гіпотеза відхиляється на користь

альтернативної, за якою пропорції P1 і P2 різняться з довірчою ймовірністю $100(1-\alpha)\%$ [13-15].

Альтернативним варіантом, який призводить до тих самих результатів, є порівняння квадрата обчисленого критеріального значення (z^2) з критичним значенням функції розподілу хі-квадрат з одним ступенем свободи.

Крім того, слід зазначити, що включений у формулу вираз:

$$\frac{1}{2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right), \quad (2.2)$$

є поправкою Іейтса на безперервність.

Це з тим, що безперервне розподіл (у разі нормальне) використовується для представлення дискретного розподілу частот. Поправку Іейтса рекомендується застосовувати завжди, тому що її включення для цієї формули призводить до більш точної оцінки порівняння ймовірностей, ніж у випадку, коли виправлення не використовується [16].

Крім того, можна обчислити досягнутий рівень значимості $4p$ (іноді його в літературі називають мінімальним або найменшим) і порівняти його із заданим рівнем значущості α . Традиційно вважають, якщо $p < \alpha$, цього достатньо, щоб відхилити нульову гіпотезу на заданому рівні значимості α і прийняти альтернативну. Ця ситуація проілюстрована на рисунку 2.1.

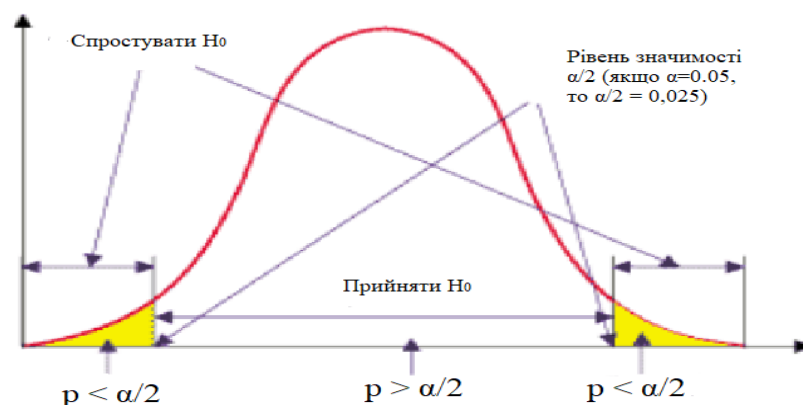


Рисунок 2.1 - Ілюстрація застосування p-значення.

Якщо результати використання z-критерію було встановлено, що пропорції P_1 і P_2 різняться, то їх різниці корисно побудувати довірчий інтервал. Для його побудови спочатку необхідно обчислити оцінку стандартної помилки різниці ($p_2 - p_1$), використовуючи таку формулу:

$$S_{P_2 - P_1} = \sqrt{\frac{P_1 q_1}{n_1} + \frac{P_2 q_2}{n_2}}, \quad (2.3)$$

де $q_1 = 1 - p_1$ та $q_2 = 1 - p_2$.

У випадку коли n_1 та n_2 досить велику, то $100(1 - \alpha)$ відсотковий довірливий для різниці $P_1 - P_2$ визначають наступним виразом:

$$(P_2 - P_1) - \frac{C_\alpha}{S_{P_2 - P_1}} - \frac{1}{2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right) \leq P_2 - P_1 + \frac{C_\alpha}{S_{P_2 - P_1}} + \frac{1}{2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right) \quad (2.4)$$

де C_α – відсоткова крапка стандартного нормального розподілу.

Побудований на основі цього виразу інтервал включатиме справжню різницю пропорцій приблизно в $100(1 - \alpha)\%$ випадків. Якщо довірчий інтервал включає значення 0, це свідчить у тому, що пропорції P_1 і P_2 різняться статистично незначно (при заданому рівні значимості) [14].

Розглянутий критерій, що використовує стандартний нормальний розподіл, є двостороннім. Він дозволяє встановити більш значну відмінність, якщо p_1 значно більше p_2 чи навпаки. Якщо ж дослідник хоче перевірити гіпотезу, яка стверджує наявність відмінностей тільки в одному напрямку (наприклад, що справжня пропорція в другій групі (P_2) більша за справжню пропорцію в першій групі (P_1)), то він може застосувати односторонній критерій, таким чином збільшивши потужність такого дослідження. Однак

перед цим бажано вивчити дані з метою перевірки, наскільки вони узгоджуються з припущенням односторонньої гіпотези.

Таким чином, односторонній критерій передбачений тільки для тих ситуацій, коли дослідника не цікавить різницю в напрямку, протилежному тому, що стверджує гіпотеза. Наприклад, якщо альтернативна гіпотеза у тому, що $P_2 > P_1$, тоді нам стають байдужими інші альтернативи $P_2 = P_1$ і $P_2 < P_1$. Однак це рідкість. Як один з прикладів такої ситуації, коли можна використовувати односторонній критерій, може бути порівняння частоти виникнення побічних реакцій у разі застосування нового способу лікування (p_2) з частотою виникнення побічних реакцій при використанні стандартного способу лікування (p_1), і новий спосіб замінить старий, якщо тільки p_2 значно менше, ніж p_1 . При цьому не буде мати значення, чи однакова частота виникнення побічних явищ або при новому лікуванні ця частота буде вищою; і в тому, і в іншому випадку дослідник застосовуватиме стандартне лікування. Якщо дослідник хоче, щоб на результати, отримані ним, орієнтувалися його колеги за фахом, то з етичних міркувань він повинен виконати перевірки за двостороннім критерієм. Якщо результати свідчать про те, що, наприклад, частота побічних явищ при застосуванні нового методу лікування вище, ніж при застосуванні стандартного (що можна з'ясувати лише за допомогою двостороннього критерію), то дослідник зобов'язаний повідомити це з метою попередження тих, хто планує вивчення нового способу лікування.

У більшості досліджень застосовується двосторонній критерій. Навіть якщо всі попередні результати (теоретичні висновки, дані попередніх досліджень тощо) свідчать про те, що найбільш вірогідна відмінність буде лише в одному напрямку, досліднику найкраще підстрахуватися від можливих несподіваних результатів, застосувавши двосторонній критерій. Відмінність, виявлене у протилежному напрямі, з наукової точки зору є важливішим, ніж ще одне підтвердження відмінності у передбачуваному напрямку [16].

2.3 Вимоги до успішного прогнозування клінічних випробувань медичних речовин

Для успішного дослідження методів прогнозування клінічних випробувань медичних речовин потрібно суворо дотримуватися правил, наведених нижче:

- знати і дотримуватися протоколу дослідження. Протокол дослідження є унікальним документом, що детально описує перебіг дослідження. Недотримання протоколу, навіть незначне, може вплинути на результат дослідження. Усі відхилення від протоколу мають бути документовані. GCP інспектори розглядають недотримання протоколу як серйозне порушення, що може позначитися на авторитеті дослідника та дослідницької команди;

- правильно та своєчасно сповіщати про побічні ефекти. Небажаним явищем називається будь-який несприятливий клінічний прояв adverse event (AE), що спостерігається у пацієнта, який отримує лікарський препарат. AE не обов'язково має бути пов'язано з лікуванням. Усі небажані явища повинні записуватись у CRF, у тому числі широко поширені! Наприклад падіння літньої людини на слизькій дорозі, що призводить до перелому руки, теж має бути оформлене як небажане явище. Якщо у розвитку небажаного явища може бути знайдено зв'язок із призначеною терапією, воно розцінюється як побічний ефект на лікарський препарат – adverse drug reaction (ADR). Наприклад, якщо падіння сталося через запаморочення при прийомі досліджуваного препарату, то це буде побічний ефект на лікарський препарат. Патологічні зміни лабораторних показників також належать до небажаних явищ;

- заповнювати карти піддослідних – case report form (CRF). Будь-які доповнення або виправлення в карті досліджуваного повинні дозволяти прочитати початковий запис (тобто має бути збережено «документальний

слід») і мають бути підписані, датовані та, за потреби, пояснені. Це стосується змін та виправлень, як у паперовій, так і в електронній формі карти випробуваного. Спонсор повинен проінструктувати дослідника та/або його співробітників про порядок внесення виправлень. У спонсора має бути стандартна процедура щодо порядку внесення змін чи виправлень у карти піддослідних, згідно з якою всі вони мають бути зареєстровані, обґрунтовані та узгоджені з дослідником. Дослідник повинен зберігати записи про ці зміни та виправлення;

– як вже було сказано в розділі 1.4 етичне питання є дуже важливим у клінічних випробуваннях. Учасники дослідження мають бути повністю поінформовані про перебіг дослідження. Інформація повинна бути викладена усно та письмово, та повинна включати 21 пункт, поданий у додатку. Учасникам дослідження має бути надано достатньо часу, щоб вони могли поставити запитання та ухвалити рішення. Добровільна поінформована згода має бути обов'язково отримана та підписана до початку виконання процедур, зазначених у протоколі дослідження. Форма поінформованої згоди має бути підписана та датована як дослідником, так і учасником дослідження одночасно. З появою нової важливої інформації, що стосується дослідження, може знадобитися повторне підписання нової форми поінформованої згоди. Для осіб, які належать до вразливих контингентів, і для тих, хто не спроможний читати, існують спеціальні процедури;

– прагнення до найвищої якості даних дослідження. Успіх кожного прогнозування клінічного випробування залежить від якості та достовірності зібраної та проаналізованої інформації. Всі особи, які збирають інформацію, мають методи її збору. У клінічних випробуваннях часто використовуються не рутинні методи, тому тренування та практичне вміння застосовувати знання, необхідні для гарантії правильного виконання дослідження. Вся інформація, отримана під час дослідження, має бути записана у CRF. Ідеально якщо основні моменти, пов'язані з дослідженням, паралельно зафіксовані в історії хвороби пацієнта. Це дозволило б відтворити перебіг дослідження у разі

втрати CRF. Використовувати CRF та протокол для контролю повноти проведених досліджень. Також потрібно збирати інформацію у вказані терміни (дату та час);

- обрати, навчити та зареєструвати членів дослідницької команди. Реєстрація членів дослідницької команди, які виконують важливу роботу, є обов'язковою. Необхідно вказати ім'я кожного, посаду, час участі у дослідженні (незалежно від його тривалості) та його конкретну роль у дослідженні. Усі дослідники, які займаються набором пацієнтів, вимірюванням показників, заповненням карток випробуваних, роблять прогнозування отриманих даних та отриманням поінформованої згоди пацієнта, повинні подати, підписати та датувати свої біографії (CV), які мають бути у файлі дослідження. Весь персонал, який бере участь у дослідженні: ко-дослідники або співробітники дослідника, медсестри, програмісти, адміністратори та співробітники суміжних відділів (наприклад, фармацевти) повинні бути поінформовані про дослідження. Регулярно повинні проводитися наради про код дослідження, обов'язки у випробуванні. Регулярно оновлювати реєстрацію персоналу, зайнятого у проведенні дослідження. Для підтвердження того, що заповнення документації дослідження проводять лише ті, кому це доручено, потрібні їх підписи та ініціали [16-18].

2.4 Методи аналізу клінічних випробувань

Існує кілька різновидів методів клінічних випробувань. Їх можна класифікувати так:

- залежно від методу, який використовується для розподілу учасників до груп лікування та контрольних груп (нерандомізовані та рандомізовані контрольовані випробування);

- залежно від обізнаності учасників або дослідників (або обох) щодо того, до якої групи розподілені учасники (прості чи подвійні сліпі дослідження);

- залежно від передбачуваного ступеня відмінностей між групами лікування та контрольними групами (випробування для підтвердження більшої чи не меншої ефективності).

У нерандомізованих контрольованих клінічних випробуваннях дослідник розподіляє учасників до груп лікування та контрольних груп. У цих випробуваннях контрольні групи можуть бути паралельними чи історичними. У разі використання історичного контролю усі пацієнти у випробуванні отримують досліджуваний лікарський препарат; результати порівнюються з попереднім станом пацієнта (наприклад, пацієнта з хронічним захворюванням) або з контрольною групою попереднього дослідження [19 - 23].

У рандомізованих контрольованих випробуваннях учасників випробування випадково розподіляють у групи лікування або контрольні групи. Процес випадкового розподілу учасників випробування до груп лікування чи контрольні групи називається «рандомізація». Для рандомізації використовують різні методи (закриті конверти, послідовність, створена комп'ютером, випадкові числа). Для рандомізації необхідні два компоненти:

- створення випадкової послідовності;
- застосування випадкової послідовності, бажано так, щоб учасникам не була відома ця послідовність.

Важливо підмітити, що рандомізація позбавляє потенційних систематичних помилок. Існують різні типи методів рандомізованих випробувань:

- методи випробування з паралельними групами;
- метод перехресного випробування.

У разі рандомізації у паралельних групах після рандомізації кожен учасник залишається у призначеній групі лікування протягом усього

дослідження. Методи з паралельними групами можна застосовувати при багатьох захворюваннях, що дозволяє проводити експерименти одночасно в кількох групах, і ці групи можуть бути в різних місцях. Після скринінгу пацієнтів рандомізують до окремих груп лікування. Вони залишаються у цих групах лікування протягом усього випробування, аналізу та діяльності в рамках подальшого спостереження на рисунку 2.2.

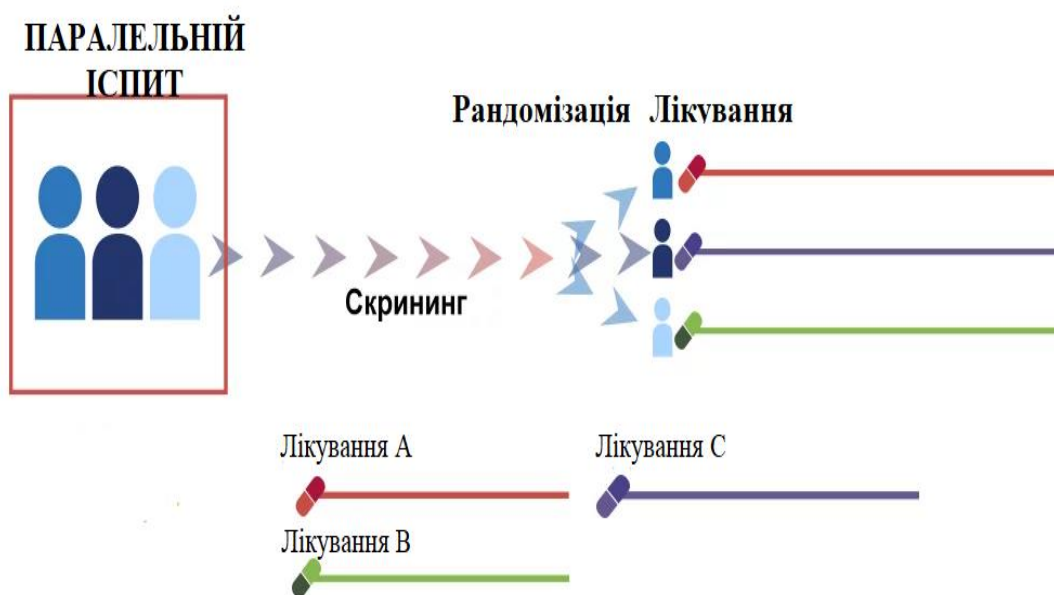


Рисунок 2.2 - Рандомізація у паралельних групах.

Переваги цього методу:

- можна використовувати при багатьох захворюваннях;
- одночасно можна набирати будь-яку кількість груп;
- групи можуть бути в різних місцях.

Недолік виділяють всього один – складність у гомогенізації груп (особливо у разі різного географічного розташування) [24].

Перехресна рандомізація передбачає послідовне одержання учасниками різних видів лікування (наприклад, одержання речовини-кандидата у першій фазі та препарату порівняння/контрольного препарату у другій фазі). Кожне

лікування починається у точці еквівалентності, і стан кожного учасника контролюється щодо його власного стану. Це має певні переваги, наприклад низька варіабельність внаслідок того, що один і той же пацієнт знаходиться в групі лікування та контрольній групі, та можливості оцінки кількох видів лікування. Однак між різними фазами лікування має бути достатньо часу (період вимивання). Наприклад: Пацієнти X та Y були рандомізовані у дві різні групи лікування. Пацієнт X отримує лікування протягом першого періоду дослідження; пацієнт Y отримує лікування В. Після закінчення першого періоду настає період вимивання. Потім пацієнт X отримує лікування В протягом другого періоду дослідження, а пацієнт Y отримує лікування А (рисунок 2.3).

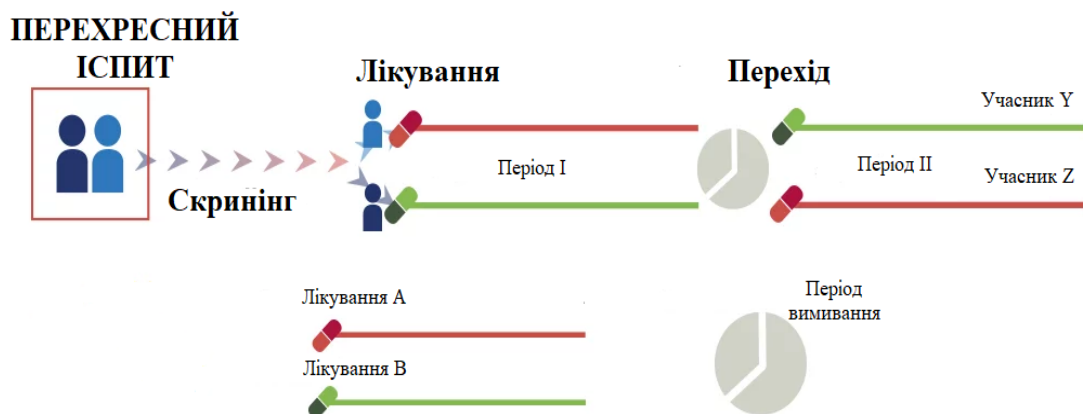


Рисунок 2.3 - Перехресна рандомізація

Переваги:

- низька варіабельність внаслідок того, що один і той же пацієнт перебуває у групі лікування та контрольній групі;
- можна вивчати кілька видів лікування.

Недоліки: можна застосовувати лише за хронічних захворювань, оскільки лікування проводиться послідовно [25].

У разі методу зі зв'язаними парами учасники спочатку розподіляються по парах залежно від певних характеристик. Потім кожен учасник пари випадково розподіляється в одну з двох різних досліджуваних підгруп. Це

дозволяє порівнювати схожих учасників дослідження, які відбуваються різні процедури, передбачені дослідженням. Наприклад: Після скринінгу учасників розподіляють по парах. У межах кожної пари одного учасника рандомізують для отримання лікування А, а другого для отримання лікування В (рис. 2.4).

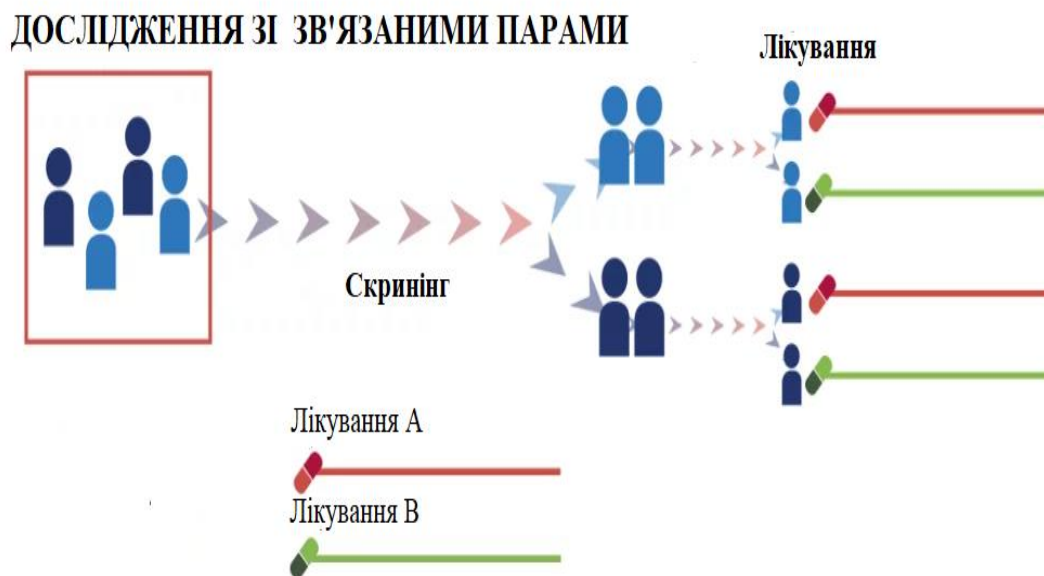


Рисунок 2.4 – Метод зі зв'язаними парами

Стратифікація також дозволяє порівнювати схожих учасників дослідження, які відбуваються різні процедури, передбачені дослідженням. Всі учасники дослідження перед рандомізацією розподіляються за групами залежно від одного або більше факторів (наприклад, залежно від віку, статі, побутових факторів, супутніх лікарських препаратів). Це дозволяє досягти балансу при розподілі у межах кожної комбінації. Під стратифікацією в клінічних випробуваннях розуміють поділ пацієнтів або аналіз отриманих результатів на підставі, відмінному від лікування. Поняття стратифікації має значення. У своєму першому значенні воно описує природний поділ пацієнтів на підгрупи. Наприклад, може відбуватися стратифікація пацієнтів за віком, тяжкістю захворювання або біомаркерів. У другому значенні стратифікація

контролює випадковий розподіл людей різні групи випробувань. Стратифікована рандомізація покликана забезпечити розподіл рівної кількості пацієнтів з характеристикою, яка може вплинути на реакцію на втручання у кожен досліджувану групу. Стратифікація забезпечує збалансований розподіл у межах кожної комбінації. Стратифікація в рамках дослідження може проводитися на підставі більше одного фактора, наприклад, вік і стать. До найчастіших стратифікаційних факторів належать місце проведення дослідження, вікові групи, попередня дія, стать та побутові фактори [26-27].

У рандомізованих випробуваннях може використовуватися групова вибірка. У разі використання групової вибірки знаходять відповідні географічні області (наприклад, місто, район тощо). Потім проводять випадковий відбір ряду таких географічних областей. Для кожної відібраної географічної області вибирають пропорційну підгрупу з представників досліджуваної вибірки в цій відібраній області, потім такі підгрупи об'єднують у вибірккову групу [27].

Підготовку для цього дослідження проводять у декілька етапах:

- знаходять відповідні географічні області (наприклад, район, місто, країна тощо), що обслуговується;
- випадковим чином відбирають низку таких географічних областей.

Для кожного з відібраних географічних областей вибирають пропорційну підгрупу з представників досліджуваної вибірки у цій відібраній галузі. Об'єднують ці підгрупи для одержання вибіркової групи.

У випробуваннях зі скасуванням лікування учасники отримують досліджуване лікування протягом певного часу, а потім їх рандомізують для продовження застосування досліджуваного лікування або отримання плацебо (скасування активної терапії). У клінічних випробуваннях плацебо це медичний препарат без вмісту активних інгредієнтів. Плацебо немає відомих лікувальних властивостей. «Ефект плацебо» – це поліпшення здоров'я або розвиток побічного ефекту у пацієнта, який приймає плацебо, незважаючи на

те, що прийом медичного препарату насправді не здійснюється. Під час випробування зі скасуванням лікування після закінчення першого позначеного періоду часу учасників рандомізують у дві групи, з яких одна отримує плацебо замість продовження активного лікування. (рисунок 2.5).

ДОСЛІД З ВІДМІННОЮ ЛІКУВАННЯ



Рисунок 2.5 – Дослід зі скасуванням лікування

У факторіальних клінічних випробуваннях вивчається ефект більш як одного лікування. Це дозволяє оцінювати потенційні взаємодії між різними видами лікування на рисунку 2.6.

ДОСЛІД З ФАКТОРІАЛЬНИМ РОЗПОДІЛОМ

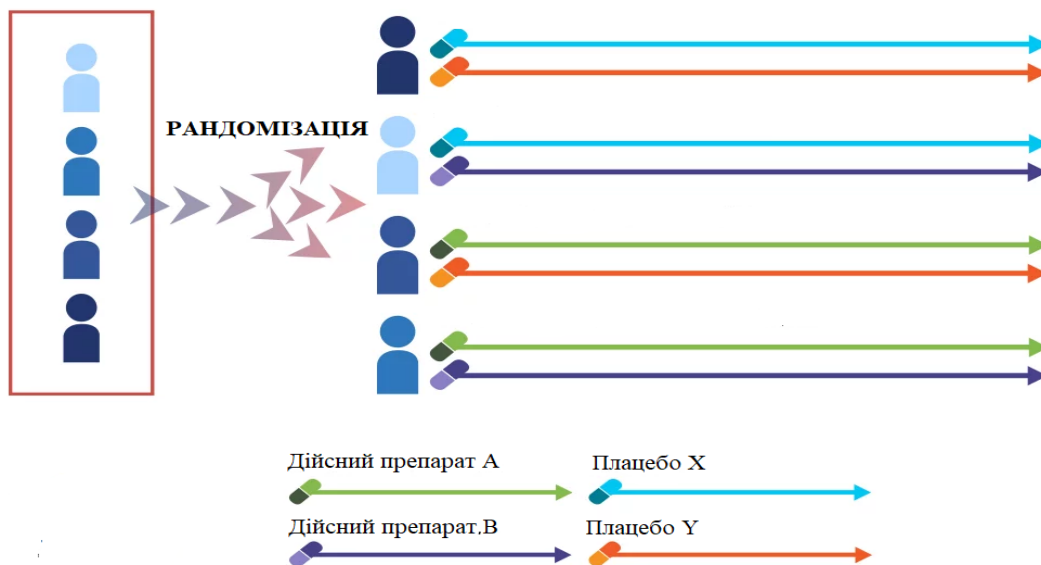


Рисунок 2.6 – Факторіальний метод клінічного випробування.

3. ВИБІР МЕТОДУ АНАЛІЗУ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ

3.1 Обґрунтування вибору адаптивного методу для клінічних випробувань.

Відповідно до традиційних концепцій методів клінічних випробування, кожне нове лікування має пройти процес розробки з жорсткими вимогами. Після успішних випробувань фази I необхідно провести випробування фази II, щоб продемонструвати ефективність та безпеку. Після підтвердження ефективності та безпеки лікарський препарат вивчається у випробуваннях фази III, у яких він порівнюється зі стандартним лікуванням. Якщо так робити для кожного виду лікування окремо, це займе багато часу і вимагатиме великої кількості пацієнтів та суттєвих капіталовкладень. Крім того, у рамках цієї традиційної концепції не дозволяється вносити зміни під час випробування.

Одним із нових підходів до проведення клінічних випробувань є адаптивний метод клінічного випробування. Адаптивні клінічні випробування передбачають наявність запланованої наперед можливості зміни одного чи більше аспектів випробування. Цей підхід зазвичай ґрунтується на аналізі проміжних даних, отриманих у учасників під час випробування.

Адаптивні методи клінічних випробувань – це відносно гнучкі методи, які дозволяють вносити зміни в ході випробування, щоб прискорити та оптимізувати процес. Аналізи зібраних у дослідженні даних проводять у заплановані заздалегідь моменти часу в рамках випробування; вони можуть проводитися абсолютно сліпому режимі або відкрито з необов'язковою формальною перевіркою статистичної гіпотези. Важливо, щоб процес був змінений таким чином, щоб зберігалася достовірність та цілісність випробування [28].

Адаптивні методи внаслідок своєї складності можуть супроводжуватися виникненням проблем, пов'язаних з їх впровадженням, і адаптацією випробування, що може призвести до появи похибок. Такі похибки можуть бути статистичними або функціональними, наприклад, якщо адаптація свідчить про певну спрямованість результатів випробування.

Адаптивний метод може покращити ефективність випробування для спонсора та учасників дослідження. Однак якщо такі дослідження проводити неправильно, існує високий ризик отримання клінічних результатів, які важко інтерпретувати або впровадити у повсякденну практику.

Існує багато причин застосування цих методів у межах клінічних випробувань. У складних економічних умовах вони, очевидно, становлять інтерес для фармацевтичної промисловості, академічних установ, клінічних лікарів та пацієнтів [29-31].

Клінічні випробування при рідкісних хвороб через обставини зазвичай бувають невеликими. При плануванні невеликих клінічних випробувань, особливо в рідкісних хворобах, можна зіткнутися з деякими труднощами. Результати невеликих випробувань більш мінливі, ніж результати масштабніших випробувань, тому стандартні методи клінічних випробувань можуть призвести до того, що випробування здатні оцінити лише значні ефекти.

Спеціальні вимоги до випробувань за рідкісних хвороб роблять адаптивні методи для таких випробувань особливо привабливими. Потужність класичних випробувань за рідкісних хвороб зазвичай пов'язана зі значними ефектами. Потужність статистичного критерію - це здатність критерію виявити ефект, якщо цей ефект дійсно існує. З погляду статистики, це ймовірність справедливого спростування нульової гіпотези.

У деяких випадках спростувати нульову гіпотезу неможливо не тому, що вона є вірною, а тому, що проти неї недостатньо доказів. Це може бути з тим, що масштаб експерименту недостатній спростування нульової гіпотези. Відповідно, потужність критерію можна описати як ймовірність припуститися

помилки II роду (не спростувати нульову гіпотезу у разі, коли вона дійсно є хибною) [31].

Адаптивні методи є привабливою альтернативою, тому що:

- вони скорочують процес розробки без негативного впливу достовірність чи ефективність;
- можна раніше визначити неефективні засоби лікування;
- вони дозволяють ефективніше використовувати ресурси.

Однак важливо розуміти, чого можна досягти, а чого не можна за допомогою адаптивного методу у разі вивчення поодиноких хвороб. Найголовніше, адаптивні методи не можуть зробити лікарські препарати ефективнішими. Однак вони можуть визначити неефективні способи лікування. У разі раннього визначення неефективного лікування можна мінімізувати обсяг виділених коштів на дослідження неефективного лікування, що дозволить перерозподілити ресурси для вивчення більш перспективних способів лікування.

Термін «адаптивний» поширюється на багато різних методів, проте більшість із них передбачає просту структуру дослідження. В рамках адаптивного випробування існують етапи отримання даних та підтвердження результатів, у яких використовується аналогічний підхід до загального процесу клінічної розробки у різноманітних умовах випробування (фаза I, фаза II та фаза III). Внаслідок цього можна вносити зміни до гіпотез або параметрів методу [32].

Етапи отримання даних:

- можна змінювати основні елементи методів (наприклад, виключати групи лікування);
- статистичні похибки (наприклад, систематичні помилки, мінливість даних, неправильний добір);
- оцінка ефектів лікування (корисних чи несприятливих).

Етапи підтвердження результатів:

- дуже важливо контролювати наявність статистичних помилок та функціональних похибок;
- необхідно проводити жорсткий контроль помилок роду I (наприклад, підтвердження ефективності лікування, якщо насправді воно є неефективним).

Найчастіше адаптивний метод використовується у випробуваннях, що передбачають дострокове припинення внаслідок недоцільності (коли лікування чи випробування не приносить будь-яких корисних результатів) чи ефективності [33-35].

Умови такого припинення встановлюються заздалегідь та підтверджуються результатами одного чи більше проміжних аналізів. Вони запобігають застосуванню учасниками лікарських препаратів, які не мають корисних властивостей або є небезпечними. Найголовніше, якщо виявиться, що досліджуваний лікарський препарат ефективніший з клінічної точки зору, ніж контрольний препарат, неетично буде продовжувати застосування контрольного лікарського препарату з меншою ефективністю. Умови дострокового припинення внаслідок недоцільності дають змогу припинити застосування контрольного лікарського препарату з меншою ефективністю.

Існують також методи, в яких групи лікування виключаються в ході випробування або в яких підгрупи вибираються на підставі біомаркерів, що становлять інтерес.

Деякі методи дозволяють переоцінювати обсяг вибірки, наприклад, збільшувати вибірку пацієнтів при отриманні багатообіцяючих результатів.

Адаптивна рандомізація це ще один наочний приклад привабливого методу. При використанні його більша частка пацієнтів отримують «найкраще» лікування (якщо існує). Такі адаптивні методи переважно ґрунтуються на відкритих проміжних аналізах, в яких оцінюються ефекти лікування – це означає, що особі, яка виконує аналіз, відомо, яке саме лікування отримують учасники.

Отже, адаптивні методи прогнозування клінічних випробувань поділяються на:

- метод із послідовними групами;
- багатоетапний метод з кількома групами;
- метод із безперервним переходом між фазами II/III.

3.2 Метод із послідовними групами

Метод із послідовними групами – це типовий приклад випробування фази III, що передбачає дострокове припинення внаслідок недоцільності чи ефективності. Приклад випробування, у якому пацієнти були рандомізовані до групи лікування першої лінії із застосуванням одного лікарського препарату або комбінації двох лікарських препаратів зображено на рисунку 3.6.

МЕТОД ІЗ ПОСЛІДОВНИМИ ГРУПАМИ

Приклад іспиту з методом послідовних груп

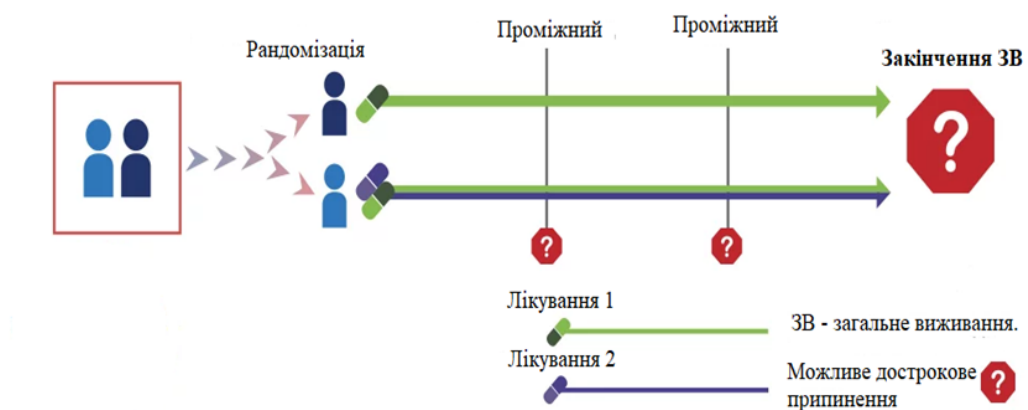


Рисунок 3.6 – Метод із послідовними групами

Метод із послідовними групами дозволяє достроково припинити випробування на підставі показників виживання без прогресування захворювання та загальної виживання. У даному прикладі учасники були рандомізовані в одну з двох груп та отримували лікування 1 або комбінацію лікування 1 та 2 лікування [36-40].

У ньому було два проміжні етапи, під час яких можна було достроково припинити випробування та провести аналіз до отримання всіх результатів випробування. Випробування можна було припинити в наступних випадках:

Під час проміжного етапу 1 внаслідок недоцільності на підставі показника виживання без прогресування захворювання – залежно від наявності чи відсутності у пацієнта прогресування певного злоякісного новоутворення.

Під час проміжного етапу 2 внаслідок недоцільності чи ефективності на підставі показника загальної виживання.

Метод із послідовними групами є класичним прикладом, про який часто забувають у разі розгляду адаптивного методу, оскільки він уже використовувався перед тим, як інші адаптивні методи стали більш поширеними. Можливість адаптації заплановано заздалегідь у методі випробування; це призводить до того, що потужність та помилки роду I при послідовних аналізах можна відносно легко відкоригувати у разі проведення кількох аналізів. Це зберігає загальну потужність дослідження та певний рівень помилок роду I [38].

3.3 Багатоетапне випробування з кількома групами

Багатоетапне випробування з кількома групами – це нова концепція проведення рандомізованих контрольованих випробувань, що передбачають використання цікавого адаптивного методу.

Даний тип випробувань дозволяють одночасно оцінювати кілька досліджуваних видів лікування, порівняно з однією контрольною групою. Вони дозволяють раніше знайти відповіді на запитання та потенційно є більш економічно ефективними, ніж серія випробувань із традиційним методом.

Метод багатоетапного випробування з кількома групами вимагає наявності остаточного та проміжного основного показника результату. Остаточний показник результату - це показник, на якому ґрунтуються остаточні висновки; проміжний показник результату є засобом скринінгу щодо появи доказів наявності підтверджуючих даних.

Метод використання багатоетапного випробування з кількома групами зображений на рисунку 3.7.

БАГАТОЕТАПНЕ ВИПРОБУВАННЯ З КІЛЬКОМА ГРУПАМИ

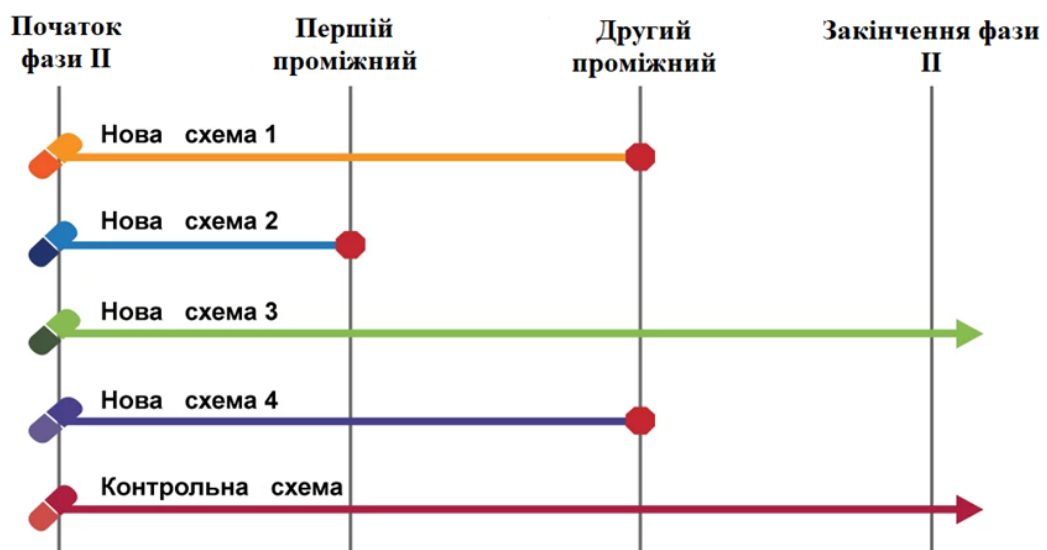


Рисунок 3.7 – Метод прогнозування багатоетапного випробування з кількома групами

На рисунку 3.7 показано, що на момент проведення першого проміжного аналізу нову схему 2 вважали недостатньо ефективною в порівнянні з контролем, і її не стали застосовувати на етапі 2. На момент проведення другого проміжного аналізу набір групи застосування нових схем 1 і 4

припинили, і до кінця випробування зберегли лише контрольну схему та нову схему 3, які продовжили застосовувати у випробуваннях фази III [37].

До переваг методу багатоетапного випробування з кількома групами відносять:

- найменша кількість пацієнтів. При використанні цього методу кілька випробувань проводять одночасно, що сприяє зменшенню кількості пацієнтів, рандомізованих в контрольну групу;
- на випробування лікарського препарату загалом витрачається менше часу. Проміжні етапи цього методу замінюють окремий етап фази II. Рішення щодо наявності у лікарського препарату достатньої активності приймається під час початкової фази цього випробування;
- можна подавати менше заявок та отримувати менше дозволів. Робота з законодавчого регулювання проводиться для одного, а не для багатьох випробувань;
- гнучкість. Можна виключати групи, які не становлять інтерес, і набирати нові групи;
- найменші витрати. Для цього методу випробування потрібно менше пацієнтів, менше заявок до контрольно-наглядових органів та менше часу, що в сукупності допомагає скоротити витрати на розробку.

Недоліки методу багатоетапного випробування з кількома групами відносять:

- функціональні властивості. Внаслідок складності даного підходу він може важко піддаватися регулюванню та вимагати значного моделювання під час розробки методу;
- необхідна кількість пацієнтів. Воно залежить від функціональних характеристик, проте якщо під час випробування додаються групи лікування, може бути складно спрогнозувати бюджет та нормативні питання;
- тривалість випробування. Якщо додаються групи лікування, то може бути складно спрогнозувати час припинення випробування;

- безперервне збільшення (набір) контрольної групи. Щоб уникнути похибок, пов'язаних зі зсувом у часі, у разі додавання нових груп лікування необхідно продовжувати набір до контрольної групи протягом усього випробування;
- порівняння між експериментальними групами. Цій метод лише дозволяє порівнювати окремі групи лікування з контрольною групою; він не дозволяє порівнювати окремі групи лікування між собою [38].

3.4 Метод із безперервним переходом між фазами II/III

Метод із безперервним переходом між фазами II/III часто використовується при рідкісних хворобах; його також називають комбінований аналіз. Використання цього методу зображено на рисунку 3.8.

МЕТОД ІЗ БЕЗПЕРЕРВНИМ ПЕРЕХОДОМ МІЖ ФАЗАМИ II/III

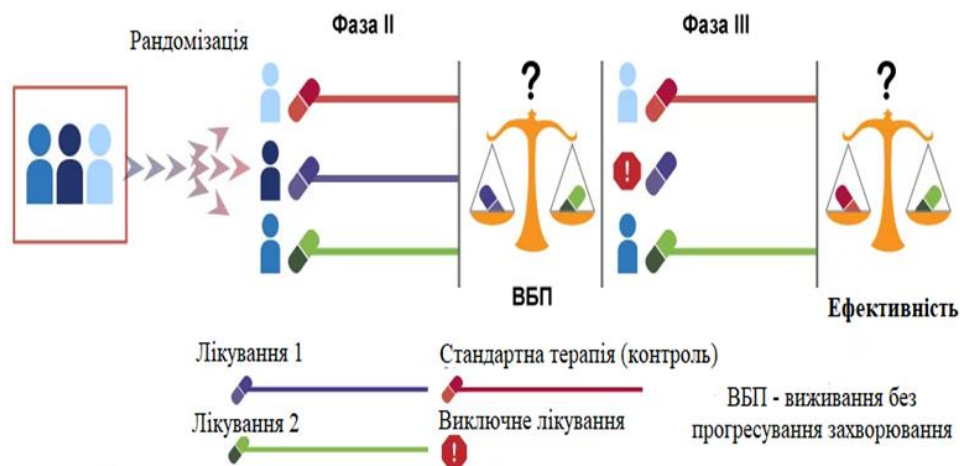


Рисунок 3.8 – Використання методу прогнозування із безперервним переходом між фазами II/III

На першому етапі даного методу пацієнтів рандомізували на три групи лікування (фази IIb). Перша група лікування є контрольною групою, де учасники отримують стандартну терапію. Пацієнти другої та третьої групи лікування отримують різні види лікування: лікування 1 або лікування 2.

Наприкінці першого етапу (фаза IIb) лікування 1 та лікування 2 порівнюються на підставі найкращого показника виживання без прогресування захворювання (ВБП). Група застосування найменш ефективного лікування виключається. Після цього група лікування переходить на другий етап (фаза III). На цьому етапі ефективність лікування порівнюється з ефективністю стандартного лікування [40].

Переваги методу із безперервним переходом між фазами II/III:

- допомагає зменшити кількість похибок. Обидва етапи проводяться незалежно один від одного, а наприкінці їх результати поєднуються з отриманням загального результату аналізу;
- скорочує час та вплив на пацієнтів. Фаза II та фаза III проводяться в рамках одного випробування;
- відносною гнучкий. Відносно гнучкий спосіб вибору групи лікування для проведення заключного порівняння у фазі II та її переходу у фазу III;
- ефективне використання ресурсів. У заключних аналізах використовуються дані пацієнтів, отримані під час обох фаз – II та III.

Недоліки використання цього методу:

- складні статистичні аналізи. Цей метод вимагає використання статистичних підходів, які досить непрості;
- перерви у наборі пацієнтів. Між двома фазами переривається набір пацієнтів, коли очікується отримання достатньої кількості даних, щоб провести проміжний аналіз та вирішити, чи варто продовжувати випробування;

- логістичні проблеми. Цей метод пов'язаний з логістичними труднощами, він вимагає швидкого потоку даних, щоб можна було проконтролювати кількість явищ під час аналізу;
- проблеми, що виникають внаслідок довгострокових кінцевих точок. Цей метод вимагає щодо швидкого отримання інформації щодо ВВП. Наявність довгострокових кінцевих точок ускладнює цей процес;
- ризик втрати інформації. При поєднанні двох груп виникає ризик втрати інформації.

4 ПРАКТИЧНА РЕАЛІЗАЦІЯ

4.1 Алгоритм роботи прогнозування результатів клінічних випробувань медичних речовин

Загальна схема прогнозування результатів клінічних випробувань медичних речовин має сім головних кроків для розробки моделі прогнозування:

- 1) визначення проблеми та перевірку даних;
- 2) кодування предикторів;
- 3) специфікацію моделі;
- 4) оцінку моделі;
- 5) ефективність моделі;
- 6) перевірку моделі;
- 7) презентацію моделі.

Серед цих кроків валідація моделі є критично важливою для оцінки ефективності моделі та забезпечення здатності моделі передбачати майбутні результати. Валідація моделі, як правило, виконується внутрішньо або зовнішньо. Загальні заходи перевірки моделі включають калібрування, яке показує узгодженість між прогнозованими результатами та спостережуваними результатами, дискримінацію, яка перевіряє узгодженість між прогнозами та спостереженнями, і завантажувальний механізм, який перевіряє продуктивність моделі за допомогою техніки повторної вибірки.

4.2 Структура застосування методу прогнозування

Структура застосування методу прогнозування результатів клінічних випробувань складається з трьох основних модулів:

- обробка даних на рівні демографічних метаданих, створення DM датасета;
- обробка даних на рівні лабораторних метаданих, створення LB датасета;
- аналіз та програмування методу прогнозування та отримання візуалізації даних.

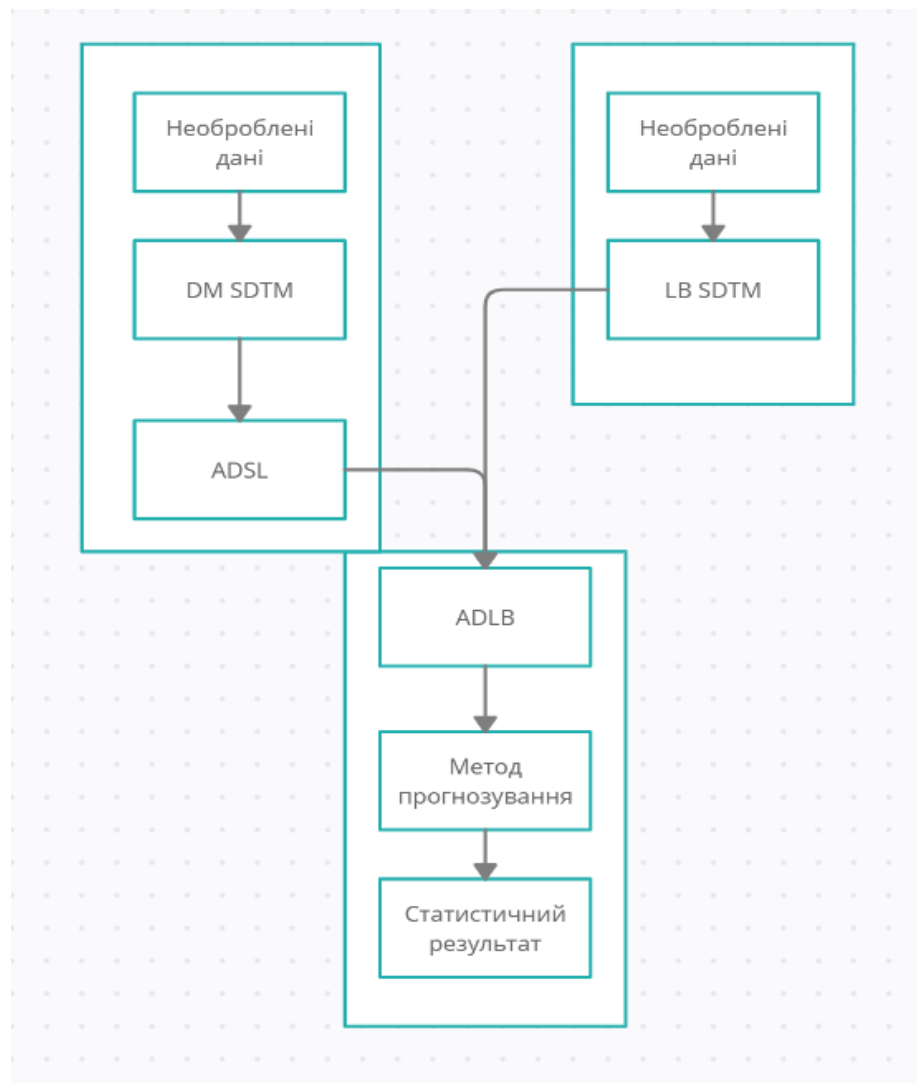


Рисунок 4.1 – Структура застосування методу прогнозування

Необроблені демографічні дані пацієнтів які записалися на клінічні дослідження попадають програмісту у вигляді csv файлу, після цього програміст додає датасет к нормальному вигляду по протоколу клінічного випробування SDTM (Study Data Tabulation Model) та коментарів ведучого лікаря, який робив збір даних. Після усіх правок та зауважень дані перетворюються у ADSL (Subject-Level Analysis Dataset). Паралельно цьому, теж в такому ж вигляді надаються необроблені лабораторні дані усіх цих же пацієнтів. Робиться аналіз, перевірка даних та отримуються коментарі від головного лаборанта. Наступний крок це з'єднання ADSL та LB (Laboratory) датасетів для повної готовності до використання методу прогнозування на готових результатах клінічних досліджень. Після успішного завершення випробувань, готові результати подаються у вигляді таблиць або лістингів.

4.3 Використання методів прогнозування результатів клінічних випробувань

В основі будь-якого клінічного дослідження є зібранні дані з пацієнтів які дали погодилися на клінічні випробування. Для магістерської роботи був взятий датасет з порталу clinicaltrials.gov. В ході роботи була використана мова програмування SAS. В якості метода прогнозування був обраний метод багатоетапного випробування з кількома групами процедурою GLIMMIX.

Було використано модель прогнозування споживання Аспірину, препарату який має містити ацетилсаліцилову кислоту як приклад, щоб проілюструвати процес перевірки моделі. Докази показують, що споживання Аспірину незалежно пов'язане з несприятливими наслідками після хірургічного втручання. Ця прогностична модель мала на меті визначити ризик вживання цього препарату пацієнтами перед операцією, щоб полегшити

прийняття рішень клініцистами. Наприклад, враховуючи високий прогностичний ризик виникнення післяопераційних кровотеч, можна вжити заходи для контролювання споживання препарату, щоб зменшити ризик виникнення кровотеч.

Було розроблено модель прогнозу на основі передопераційних та післяопераційних факторів ризику пацієнта, включаючи демографічні чинники та захворювання. Під час розробки моделі дані були випадковим чином розділені на набір даних для розробки моделі та набір даних для перевірки моделі. Використовувались набір даних розробки для вибору змінних і оцінки функціональної форми, а набір даних перевірки – для оцінки ефективності моделі. Остаточні оцінки параметрів моделі були отримані з великого набору даних, який поєднував набори даних розробки та перевірки. Остаточна модель прогнозування є узагальненою моделлю змішаного ефекту з використанням процедури GLIMMIX, яка визначила 16 передопераційних предикторів і врахувала лікарні як випадкові ефекти. Під час перевірки моделі були виконанні калібрування моделі за допомогою SGPLOT, дискримінацію за допомогою опції ROC у PROC LOGISTIC та аналіз чутливості за допомогою SAS MACRO. Ці процедури можна застосовувати для внутрішньої або зовнішньої перевірки.

Калібрування демонструє узгодженість між спостережуваними результатами та прогнозами. Для виконання калібрування досліджувану популяцію спочатку поділяють на децилі ризику на основі передбачених моделями ймовірностей. Очікувана кількість результатів у кожному децилі обчислюється шляхом підсумовування прогнозованих ймовірностей у кожному децилі, а кількість спостережуваних результатів у кожному децилі обчислюється шляхом підсумовування кількості спостережуваних результатів у кожному децилі. Для порівняння спостережуваних і очікуваних результатів був використований тест Хосмера-Лемшоу. Для демонстрації відповідності між спостережуваним і очікуваним представлений калібрувальний графік.

Цей графік містить очікувані показники в децилях на осі x і спостережувані показники в децилях на осі y.

Гарне калібрування має знаходитися поблизу лінії 45 градусів. Спочатку було використано оператор OUTPUT, щоб отримати прогнози з даної моделі змішаного ефекту. Опція NOBLUP використовується для виключення випадкових ефектів при розрахунку прогнозованої ймовірності для кожного пацієнта. У цій моделі є 16 предикторів, як зазначено в операторі MODEL. Ці предиктори були обрані шляхом відбору моделі, а також їхнього клінічного зв'язку з споживанням аспірину. У цій моделі subject=STS_hospnpi відповідає ефекту випадкової лікарні. Було використано оператор STORE, щоб отримати оцінку моделі для набору даних «parameter_dat».

```

/*****output prediction from the mixed effect model *****/
proc glimmix data=mix_model;
  class bsa4c (ref="LT1.6") albumin_3c (ref=">3.5") female (ref="0")
  ef4cat (ref="60%+") crealst4c (ref="LT0.8") race3c (ref="White") status3c
  (ref="Elective") vd3 (ref="No") chf_ (ref="No") pvd_ (ref="No") cvd_
  (ref="No") dialysis_ (ref="No") prior_cv(ref="No") STS_hospnpi;

  model rbc = year age bsa4c albumin_3c hct_ hct_gt36_ hct_gt39_
  hct_gt43_ female ef4cat crealst4c race3c status3c vd3 chf_ pvd_
  cvd_ dialysis_ prior_cv /link=logit dist=bin solution ;
  random int/ subject=STS_hospnpi;
  store parameter_dat;
  output out=pre pred(noblup ilink)=p;
run;

```

Рисунок 4.2 – Зразок калібрування вибірки

Наступним етапом відбувалось ранжування прогнозування ймовірності в децилі за допомогою PROC RANK. Змінна «р» – це індивідуальна ймовірність переливання, розрахована за фіксованим ефектом від моделі.

```

* create probability deciles, and the ranks of probability <rank_p>;
proc rank data=pre out=ranky descending groups=10;
    var p;
    ranks rank_p;
run;

*output the median probability by deciles ('rank_p');
proc means data=ranky median mean;
    var p ;
    by rank_p;
    output out=median_pr median=median_predict_p mean=mean_predict;
run;

*output the observed transfusion rates by deciles, which is the number of
rbc events divided by the total number of observations in each decile;
proc sql;
    create table observe_pr as
    select sum(rbc) as no_events, count (*) as no_obs, calculated
no_events/ calculated no_obs as observe_pr, rank_p
    from ranky
    group by rank_p;
quit;

* create the merge dataset that include the median probability and observed
transfusion rate in each decile;

data mergel;
    merge observe_pr median_pr;by rank_p;
run;

```

Рисунок 4.3 – Ранжування прогнозування ймовірності

У кожному децилі розраховувалось спостережувана частота та медіана ймовірності прогнозу. Потім будується калібрувальний графік із спостережуваною швидкістю переливання в кожному децилі на осі x і медіаною ймовірності прогнозу на осі y. Лінія 45 градусів була додана як опорна лінія. Точки даних, які представлені кружками, розташовані близько до базової лінії на рисунку 4.4. Це означає, що модель добре відповідає даним.

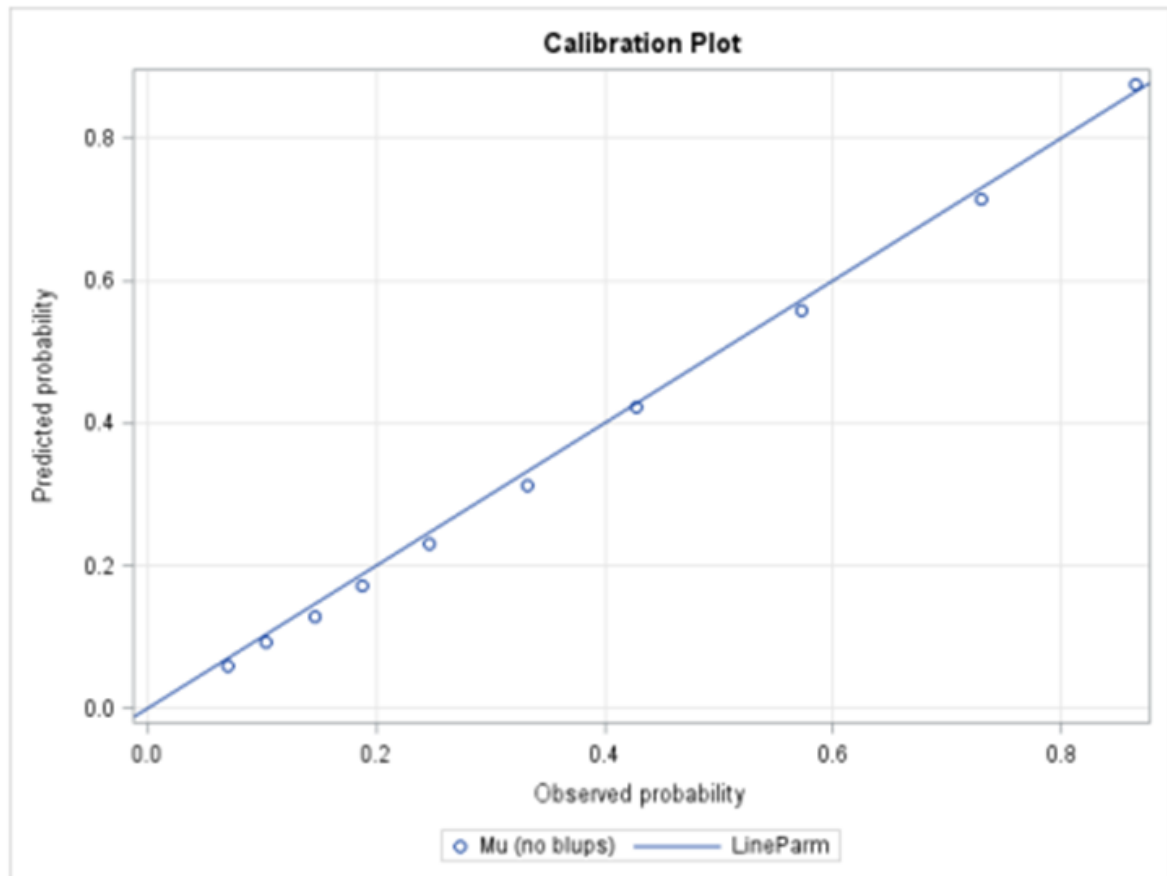


Рисунок 4.4 – Калібрувальний графік

Дискримінація оцінює здатність моделі прогнозування розрізняти суб'єктів, які мали результат, від суб'єктів, які не мали результату. Загальною мірою для розрізнення моделі є площа під кривою робочої характеристики приймача (ROC) (AUC). Метод AUC встановлює кожну прогнозовану ймовірність із моделі прогнозування як порогове значення та обчислює специфічність і чутливість для кожного порогового значення. Це часто відображається кривою ROC, яка відображає чутливість проти однієї мінус-специфічності за всіма можливими пороговими значеннями. AUC еквівалентна с-статистиці. С-статистика – це рангова статистика ймовірності узгодження, яка обчислюється шляхом порівняння прогнозованої ймовірності випадково вибраних пар суб'єктів із результатом і без нього. С-статистику можна інтерпретувати як ймовірність того, що суб'єкт із спостережуваним результатом матиме вищу ймовірність прогнозованого результату, ніж суб'єкт

без спостережуваного результату. С-статистика між 0,7 і 0,80 зазвичай вказує на хороші моделі, вище 0,8 – на дуже хороші моделі.

Процедура GLIMMIX не має зручного способу прямого розрахунку с-статистики. Щоб отримати с-статистику з моделі прогнозування, було використано оператор STORE у GLIMMIX для збереження параметрів моделі з моделі прогнозування. Потім було використано процедуру PLM для застосування моделей до іншого набору даних для отримання прогнозу. В даному випадку вказано опцію ILINK в інструкції SCORE, щоб прогноз був на рівні ймовірності. Також застосовано прогнозовану ймовірність (змінна «Predicted») до моделі PROC LOGISTIC і використано оператор ROC для створення кривих ROC на рисунку 4.5.

```
proc plm restore=parameter_dat;  
    score data=mix_model out=out/ilink;  
run;  
  
proc logistic data=out descending ;  
    model rbc = Predicted;  
    roc;  
    ods output ROCassociation=roc;  
run;
```

Рисунок 4.5 – Отримання с-статистики

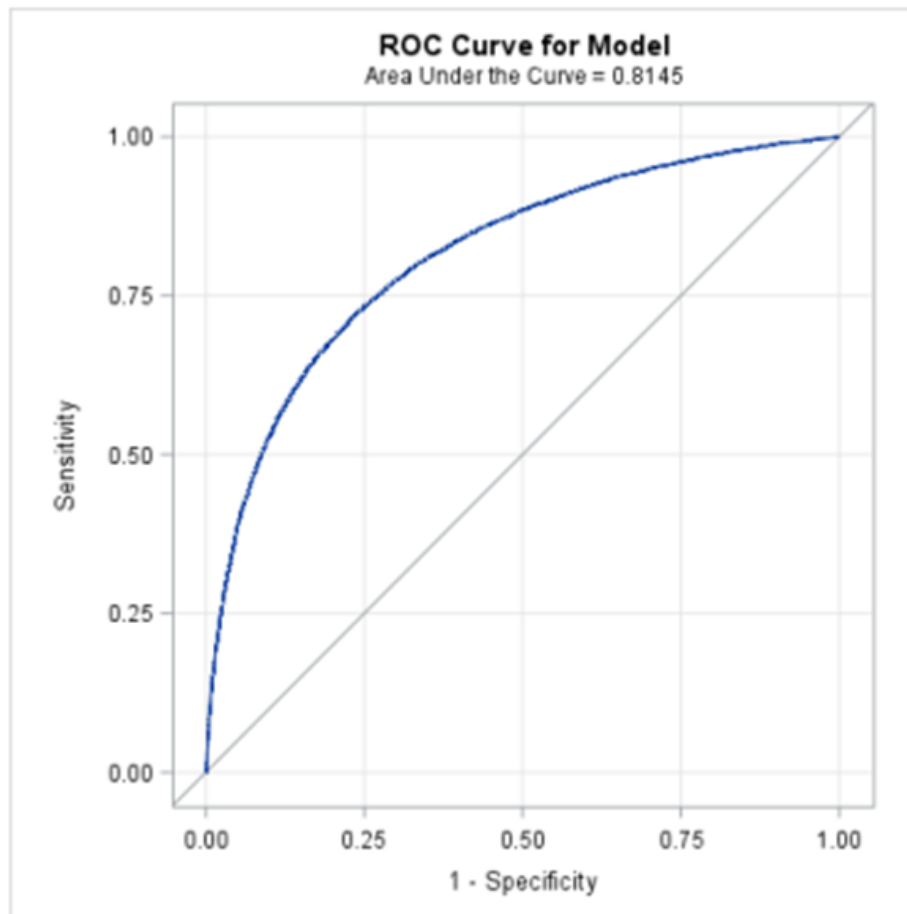


Рисунок 4.6 – Крива для моделі

Для оцінки ефективності моделі в різних клінічних підгрупах можна використати метод повторної вибірки. Bootstrap дозволяє багаторазово оцінювати статистику з великої кількості початкових зразків. Зразки початкового завантаження генеруються із заміною вихідних даних. У наведеному прикладі створено початкові зразки шляхом відбору пацієнтів із заміною з визначеної клінічної підгрупи. Існує багато способів створення початкових зразків у SAS, включаючи процедуру SURVEYSELECT і цикли do. Після генерації зразків початкового завантаження були розраховані с-статистика в кожному зразку початкового завантаження. Потім оцінювалась середнє значення та дисперсію с-статистики з усіх початкових зразків. Як приклад, одна з важливих клінічних підгруп для споживання аспірину визначається статусом госпіталізації пацієнта (тобто плановий, невідкладний

або невідкладний). Для кожного статусу допуску створювались 100 початкових зразків із вихідних даних. Застосовувалися оцінки моделі до цих початкових зразків за допомогою PROC PLM RESTORE. Потім розраховувалась с-статистику в кожному зразку. З початкових зразків отримали стандартне відхилення с-статистики. Завдяки цьому аналізу чутливості можна перевірити, наскільки ефективна ця модель серед різних клінічних груп.

```

/**create boot samples, part of these codes adapted from Barker et al. **/
%macro bootsample(b);
data sub1 (where=(status3c="Elective"))
  sub2 (where=(status3c="Urgent"))
  sub3 (where=(status3c="Emergent")); /* Create one data set for each
subgroup */
  set mix_model;
run;

data boot subgroup;
%do t=1 %to 3;
  do sample=1 to &b;
    do i = 1 to nobs;
      pt = round(ranuni(&t)*nobs) ; /* ranuni returns a random number from the
uniform distribution on (0,1) interval */
      set sub&t nobs = nobs point=pt;
      output;
    end;
  end;
%end;
stop;
run;

%mend;

%bootsample(100);

```

Рисунок 4.7 – Створення макросу bootsample

Отже, після використання усіх етапів прогнозування моделі можна побачити, що аспірин погано впливає на організм людини перед хірургією. Нижче наведені таблиці з даними отримані за допомогою процедури PROC REPORT.



Рисунок 4.8 – Результати прогнозування медичного препарату

Protocol: Diploma
Population: Intent-to-treat

Page 1 of 1
Data as of 27NOV2022

Table 1.1 Summary of blood condition and the presence of platelets			
	Placebo (N = 149)	Aspirin (N=154)	Total (N = 303)
N	149	154	303
Mean	334	202	268
Sd	76	80	78
Median	276	187	463
Min	180	130	155

Population: Intent-to-treat

Data as of 27NOV2022

Рисунок 4.9 – Підсумок стану крові та наявність тромбоцитів

Protocol: Diploma
Population: Intent-to-treat

Page 1 of 1
Data as of 27NOV2022

Table 2.1
Summary of adverse events

	Placebo (N = 149)	Aspirin (N=154)
Adverse event		
Headache	39 (26%)	108 (70%)
Nausea	33 (22%)	99 (64%)
Pruritus	26 (17%)	78 (50%)
Myalgia	23 (15%)	67 (43%)
Thrombus formation	14 (9%)	53 (34%)
Debility	14 (9%)	37 (24%)
Light sensitivity	3 (2%)	13 (8%)
Hepatotoxicity	0	10 (6%)
Nephrotoxicity	0	7 (4%)
Hemorrhagic stroke	0	4 (2%)
Tinnitus	0	1 (<1%)
Reye syndrome	0	1 (<1%)

Population: Intent-to-treat

Data as of 27NOV2022

Рисунок 4.10 – Підсумок побічних подій

Protocol: Diploma
Population: Intent-to-treat

Page 1 of 1
Data as of 27NOV2022

Table 3.1
Summary of gender attraction and blood coagulation

	Placebo (N = 72)	Aspirin (N = 81)	Placebo (N=76)	Aspirin (N=73)
Gender	W	W	M	M
Number of Subjects with blood thinning	7	35	15	47
Low	4 (57%)	4 (7%)	6 (40%)	6 (12%)
High	3 (42%)	31 (88%)	9 (60%)	41 (88%)
Degree of recovery				
Disease Progression	72 (100%)	81 (100%)	76 (100%)	72 (98%)
Death	0	0	0	1 (2%)
RMST Estimates at t* (22.99) (month)				
Estimate	35(48%)	67(82%)	23 (30%)	70 (95%)
95% CI	30 (85%)	45 (67%)	11 (47%)	59 (84)
Number of Subjects with other side effects	3 (4%)	5 (6%)	0	4 (5%)
Erosive and ulcerative lesions	3 (100%)	4 (90%)	0	1 (10%)
Bleeding from the gastrointestinal tract.	0	1 (10%)	0	3 (90%)

Population: Intent-to-treat

Data as of 27NOV2022

Рисунок 4.11 – Підсумок гендерної залежності та згортання крові

ВИСНОВКИ

Кваліфікаційна робота виконано згідно з методичними вказівками до виконання та захисту кваліфікаційної роботи другого (магістерського) рівня вищої освіти.

Метою даної роботи є дослідження методів та технології які використовуються у прогнозуванні результатів клінічних випробувань, їх класифікація, їх реалізація та використання у різних етапах клінічних випробувань.

Для реалізації цієї мети в роботі:

- досліджено технології клінічних випробувань медичних речовин та їх різновиди;
- досліджено напрями використання методів клінічних досліджень та обґрунтувати використання статистики в клінічних випробуваннях;
- обрано метод аналізу та прогнозування результатів клінічних випробувань;
- застосовано сучасні методи математичної статистики;
- сформовано вимоги до успішного прогнозування клінічних випробувань;
- збудовано структуру застосування методу прогнозування;
- виконано метод прогнозування у клінічному випробуванні та представити результати системи.

Технологію прогнозування клінічних речовин було розглянуто на прикладі випадку вживання Аспіріну перед хірургічним втручанням.

Представлена в роботі модель прогнозування була побудована за допомогою мови програмування SAS та адаптивного методу прогнозування GLIMMIX.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАНЬ

1. Gold M.R., Siegel J.E., Russel L.B. at al. Cost-effectiveness in health and medicine, 1996, NY, Oxford University Press;
2. Клинические испытания лекарственных средств / Под ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко. — К.: Морион, 2002. — 352 с.;
3. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / Под ред. Ю.Б. Белоусова. — М., 2000. — С. 223–260.;
4. Чурилин Ю.Ю. Типы и методы проведения научного анализа исходов // Качественная клиническая практика. — 2001. — № 1. — С. 65–75.;
5. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / Под ред. П.А. Воробьева. — М., 2000. — С. 28–48.;
6. Чубенко А.В., Бабич П.Н., Лапач С.Н., Ефимцева Т.К. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение первое. Сравнение двух пропорций // Український медичний часопис. — 2003. — № 4. — С. 139-143.;
7. Чубенко А.В., Бабич П.Н., Лапач С.Н., Ефимцева Т.К., Мальцев В.И. и др. — Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств: Методические рекомендации. — К.: Издательский дом «Авиценна», 2003. — 60 с.;
8. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистика в науке и бизнесе. — К.: МОРИОН, 2002. — 640 с.;
9. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. — К.: МОРИОН, 2002. — 160 с.;
10. Флейс Дж. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций: Пер. с англ. / Под ред. и с предисл. Ю.Н. Благовещенского. — М.:

Финансы и статистика, 1989. – 319 с.: ил. – (Библиотечка иностранных книг для экономистов и статистиков). – Пер. изд.: США, 1981;

11. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине / Пер. с англ. В. Леонова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.: ил. – (Серия «Экзамен на отлично»);

12. Большев Л.Н., Смирнов Н.В., Таблицы метематической статистики. – 3-е изд. – М.: Наука, 1983. – 416 с.;

13. Тюрин Ю.Н., Макаров А.А. Статистический анализ данных на компьютере / Под ред. В.Э. Фигурнова. – М.: ИНФРА-М, 1998. – 528 с.;

14. Закс Л. Статистическое оценивание / Пер. с нем. В.Н. Варыгина // Под ред. Ю.П. Алдера, В.Г. Горсокого.-М.: «Статистика», 1976.- 598 с.;

15. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.;

16. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.;

17. Chow S.C., Chang M. Adaptive Design Methods in Clinical Trials. Chapman and Hall/CRC Press, Taylor and Francis, New York, NY; 2006.;

18. Kairalla J.A., Coffey C.S., Thomann M.A. and Muller K.E. Adaptive trial designs: a review of barriers and opportunities. *Trials* 2012, 13: 145—153.;

19. Gallo P., Chuang-Stein C., Dragalin V., Gaydos B., Krams M., Pinheiro J. Adaptive design in clinical drug development — an executive summary of the PhRMA.;

20. Working Group (with discussions). *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2006; 16 (3): 275—283.;

21. Chang M. Adaptive Design Theory and Implementation Using SAS and R. Chapman and Hall/CRC Press, Taylor and Francis, New York, NY; 2007.;

22. Ellenberg S.S., Fleming T.R., DeMets D.L. Data Monitoring Committees in Clinical Trials: A Practical Perspective. John Wiley and Sons, New York; 2002.;

23. Dragalin V. Adaptive designs: terminology and classification. *Drug Inf J* 2006; 40: 425—435.;
24. Gaydos B., Anderson K.M., Berry D., Burnham N., Chuang-Stein C., Dudinak J., et al. Good practices for adaptive clinical trials in pharmaceutical product;
25. Quinlan J., Krams M. Implementing adaptive designs: logistical and operational considerations. *Drug Inf J* 2006; 40 (4): 437—454.;
26. Rosenberger W.F., Stallard N., Ivanova A., Harper C.N., Ricks M.L. Optimal adaptive designs for binary response trials. *Biometrics* 2001; 57: 909—913.;
27. Hardwick J.P., Stout Q.F. Optimal few-stage designs. *Journal of Statistical Planning and Inference* 2002; 104: 121—145.;
28. Lan K.K.G., DeMets D.L. Group sequential procedures: calendar versus information time. *Statistics in Medicine* 1987; 8: 1191—1198;
29. Posch M., Bauer P. Adaptive two-stage designs and the conditional error function. *Biometrical Journal* 1999; 41: 689—696.;
30. Lehmacher W., Wassmer G. Adaptive sample size calculations in group sequential trials. *Biometrics* 1999; 55: 1286—1290.;
31. Liu Q., Proschan M.A., Pledger G.W. A unified theory of two-stage adaptive designs. *Journal of American Statistical Association* 2002; 97: 1034—1041.;
32. Jennison C., Turnbull B.W. *Group Sequential Methods with Applications to Clinical Trials*. Chapman and Hall, New York, NY; 2000.;
33. Cui L., Hung H.M.J., Wang S.J. Modification of sample size in group sequential trials. *Biometrics* 1999; 55: 853—857.;
34. 21. Shih W.J. Group sequential, sample size re-estimation and two-stage adaptive designs in clinical trials: a comparison. *Statistics in Medicine* 2006; 25: 933—941.;

35. Chung-Stein C., Anderson K., Gallo P., Collins S. Sample size reestimation: a review and recommendations. *Drug Information Journal* 2006; 40: 475—484.;
36. Vandemeulebroeke M. Group sequential and adaptive designs-a review of basic concepts and points of discussion. *Biometrical J* 2008; 50: 541—557.;
37. Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design (2007). European Medicines Agency. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific.;](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific;)
38. Guidance for Industry (2010) Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologicals. Food and Drug Administration. www.fda.gov;
39. Morgan S., Grootendorst P., Lexchin J., Cunningham L., Greyson D. The cost of drug development: a systematic review. *Health Policy* 2011; 100 (1): 4—17.;
40. Hay M., Thomas D.W., Craighead J.L., Economides C., Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat. Biotechnol.* 2014; 32 (1): 40—51.;
41. Методичні вказівки щодо розробки та оформлення кваліфікаційної роботи (для студентів усіх форм навчання другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 122 Комп'ютерні науки освітньо-професійної програми «Інформаційні управляючі системи та технології») / Упоряд.: Петров К.Е., Левикін В.М., Чалий С.Ф., Євланов М.В., Саєнко В.І., Міхнов Д.К., Міхнова А.В., Чала О.В. – Харків: ХНУРЕ, 2021. – 30 с.;
42. Zolotukhin, O., Filatov, V., Yerokhin, A., Kudryavtseva, M., Semenets, V. 2021 IEEE 8th International Conference on Problems of Infocommunications, Science and Technology, PIC S and T 2021 - Proceedings, 2021, pp. 349–352.