

Ανάλυση αποτελεσμάτων κλινικών δοκιμών

Εισαγωγή

Όταν οι φαρμακευτικές εταιρείες διεξάγουν κλινικές δοκιμές, τα ιατρικά στοιχεία των ασθενών που λαμβάνουν μέρος (αλλά όχι η ταυτότητά τους) συλλέγονται σε μια υπολογιστική βάση δεδομένων μαζί με τα αποτελέσματα τυχόν μετρήσεων που πραγματοποιήθηκαν. Στη συνέχεια, διενεργούνται στατιστικές αναλύσεις για την επίσημη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της δοκιμής.

Οι αναλύσεις των αποτελεσμάτων των κλινικών δοκιμών καλύπτουν τρεις τομείς ενδιαφέροντος:

- Δημογραφικές και βασικές πληροφορίες
- Αποτελεσματικότητα
- Ασφάλεια

Οι τομείς αυτοί περιγράφονται παρακάτω. Ο τύπος και ο σχεδιασμός της κλινικής δοκιμής αποτελεί σημαντικό παράγοντα κατά την ερμηνεία των στατιστικών αναλύσεων.

Δημογραφικές και βασικές πληροφορίες

Ποιος έλαβε μέρος στη δοκιμή; Οι επιδράσεις ενός φαρμάκου μπορεί να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ διαφορετικών ομάδων ασθενών. Επομένως, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε λεπτομέρειες για όλους τους ασθενείς της δοκιμής, όπως:

- Ηλικία
- Φύλο
- Εθνοτική καταγωγή
- Σοβαρότητα της ασθένειάς τους

Γενικά, όσο μεγαλύτερη αντιστοιχία υπάρχει μεταξύ μιας ομάδας δοκιμής και ενός πληθυσμού ενδιαφέροντος, τόσο πιο σχετικά θα είναι τα ευρήματα.

Αποτελεσματικότητα

Πόσο καλά λειτούργησε το δοκιμαστικό φάρμακο; Αυτό το μέρος της ανάλυσης βασίζεται σε προκαθορισμένα «καταληκτικά σημεία». Πρόκειται για ειδικές μετρήσεις που σχετίζονται με την εν λόγω ασθένεια. Τα καταληκτικά σημεία καθορίζονται εκ των προτέρων στο πρωτόκολλο της δοκιμής (το έγγραφο που περιγράφει λεπτομερώς τον τρόπο διεξαγωγής της δοκιμής).

Τα καταληκτικά σημεία γενικά μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως εξής:

- «Σκληρά» καταληκτικά σημεία – τα καταληκτικά σημεία που έχουν τη μορφή αριθμητικών δεδομένων με εγγενή κλινική σημασία. Για παράδειγμα, για πόσο καιρό επέζησε ο ασθενής ή τι ποσοστό των ασθενών ανάρρωσε από μια λοίμωξη.
- «Μαλακά» καταληκτικά σημεία – τα καταληκτικά σημεία που ενδεχομένως επηρεάζονται από τη διαδικασία μέτρησης ή έχουν αμφισβητήσιμη αναπαραγωγιμότητα. Για παράδειγμα, ένα ερωτηματολόγιο σχετικά με την ποιότητα ζωής ή η περιγραφή της διάθεσης του ασθενούς σε μια δεδομένη στιγμή. Προκειμένου να αναλυθούν στατιστικά, τα μαλακά καταληκτικά σημεία πρέπει να μετατραπούν σε αριθμητική μορφή. Η διαδικασία αυτή μπορεί να είναι αμφιλεγόμενη, καθώς συχνά βασίζεται σε υποκειμενικά δεδομένα και υπάρχει πιθανότητα ασυνεπειών.
- «Υποκατάστατα» καταληκτικά σημεία – τα καταληκτικά σημεία που δεν αποτελούν από μόνα τους μέρος της εμπειρίας του ασθενούς σχετικά με την ασθένεια, αλλά μπορεί να σχετίζονται στενά με αυτήν. Για παράδειγμα, τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων.

Γενικά, τα σκληρά καταληκτικά σημεία είναι προτιμότερα από τα

μαλακά και τα υποκατάστατα καταληκτικά σημεία. Τα μαλακά και υποκατάστατα καταληκτικά σημεία πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά με βάση το πόσο καλά αντιπροσωπεύουν την ασθένεια που μελετάται.

Η επιλογή των καταληκτικών σημείων που θα χρησιμοποιηθούν εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη φύση της υπό μελέτη ασθένειας. Ο καρκίνος, για παράδειγμα, παρέχει εμφανή σκληρά καταληκτικά σημεία υπό τη μορφή της επιβίωσης, ενώ η αξιολόγηση της κατάθλιψης πρέπει αναπόφευκτα να περιλαμβάνει πιο μαλακά καταληκτικά σημεία. Άλλες ασθένειες, όπως ο διαβήτης, συνδέονται με καθιερωμένα υποκατάστατα καταληκτικά σημεία, όπως τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

Ασφάλεια

Ποιες παρενέργειες παρουσίασε το φάρμακο; Κάθε φορά που ο γιατρός που διεξάγει μια κλινική δοκιμή βλέπει έναν ασθενή, ρωτάει αν ο ασθενής έχει βιώσει κάτι ασυνήθιστο. Συλλέγονται και έπειτα αναλύονται στοιχεία αναφορικά με αυτά τα «ανεπιθύμητα συμβάντα», προκειμένου να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την ύπαρξη πιθανής αιτιώδους συνάφειας με το υπό μελέτη φάρμακο. Εάν διαπιστωθεί η ύπαρξη αιτιώδους συνάφειας, το ανεπιθύμητο συμβάν μετατρέπεται σε «ανεπιθύμητη ενέργεια» ή παρενέργεια. Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται σε «σοβαρές» ανεπιθύμητες ενέργειες, δηλαδή εκείνες που είναι απειλητικές για τη ζωή ή συνδέονται με θάνατο, νοσηλεία ή γενετικές ανωμαλίες.

Τύπος κλινικής δοκιμής

Οι κλινικές δοκιμές διαφέρουν σημαντικά ως προς το μέγεθος, τη διάρκεια και τον σχεδιασμό. Οι παράγοντες αυτοί παίζουν σημαντικό ρόλο στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων των δοκιμών.

Ο σχεδιασμός κλινικής δοκιμής που παρέχει τις περισσότερες πληροφορίες είναι η «διπλά τυφλή τυχαioποιημένη σύγκριση»,

κατά την οποία ορισμένοι ασθενείς λαμβάνουν το νέο φάρμακο ενώ άλλοι λαμβάνουν μια εναλλακτική θεραπεία. Η εναλλακτική θεραπεία, η οποία μερικές φορές αποκαλείται «μάρτυρας», μπορεί να είναι:

- Ένα **εικονικό φάρμακο** – μια ανενεργή «εικονική» θεραπεία
- Ένα **δραστικό φάρμακο σύγκρισης** – γενικά μια καθιερωμένη θεραπεία για την υπό μελέτη ασθένεια.

Οι συμμετέχοντες κατανέμονται τυχαία σε κάθε ομάδα μελέτης. Η δοκιμή έχει διαμορφωθεί με τέτοιο τρόπο, ώστε κατά τη διάρκεια της μελέτης ούτε ο γιατρός ούτε ο ασθενής γνωρίζουν ποιος λαμβάνει ποια θεραπεία. Οι δοκιμές που έχουν διαμορφωθεί με αυτόν τον τρόπο ονομάζονται «διπλά τυφλές». Η διπλή τυφλότητα μειώνει την πιθανότητα μεροληψίας στα αποτελέσματα.

Σε αυτές τις δοκιμές, τα αποτελέσματα παρουσιάζονται σε σχέση με τη διαφορά μεταξύ της ομάδας που λαμβάνει το νέο φάρμακο και της ομάδας που λαμβάνει τη θεραπεία με τον μάρτυρα:

- Όταν η σύγκριση γίνεται με εικονικό φάρμακο, η διαφορά αυτή αποτελεί μέτρηση της πραγματικής επίδρασης του νέου φαρμάκου.
- Όταν η σύγκριση γίνεται με ένα δραστικό φάρμακο σύγκρισης, η διαφορά παρέχει μια εικόνα για το πώς λειτουργεί το νέο φάρμακο συγκριτικά με την τρέχουσα ιατρική πρακτική.

Και στις δύο περιπτώσεις, είναι πιθανό να αναφερθούν δύο πτυχές της διαφοράς:

- **Μέγεθος:** Αυτό συχνά αναφέρεται ως η πραγματική διαφορά που καταγράφεται σε μια συγκεκριμένη δοκιμή μαζί με ένα «διάστημα εμπιστοσύνης 95%». Αυτό είναι το εύρος εντός του οποίου μπορούμε να είμαστε κατά 95% σίγουροι ότι η πραγματική διαφορά θα υπάρχει για τον πληθυσμό. Παρόλο που μπορεί να εντοπιστεί μια στατιστική σημαντικότητα, μπορεί να μην είναι σχετική από κλινική άποψη. Σε γενικές γραμμές, όσο μεγαλύτερη είναι αυτή η διαφορά,

τόσο πιθανότερο είναι να είναι κλινικά σχετική (η αύξηση της επιβίωσης κατά ένα έτος έχει μεγαλύτερη κλινική σημασία από την αύξησή της κατά μία ημέρα).

- **Στατιστική σημαντικότητα** : Επειδή ορισμένα άτομα ανταποκρίνονται καλύτερα από άλλα σε μια θεραπεία, υπάρχει πάντα ο κίνδυνος η διαφορά που παρατηρείται σε μια κλινική δοκιμή μεταξύ των ομάδων να έχει προκύψει τυχαία. Για παράδειγμα, αν όλα τα άτομα που ανταποκρίνονται εκ φύσεως καλύτερα τυχαιοποιούνταν στη μία ομάδα και τα άτομα με κακή ανταπόκριση στην άλλη. Οι στατιστικολόγοι μπορούν να υπολογίσουν πόσο πιθανό είναι να έχει συμβεί αυτό σε μια συγκεκριμένη κλινική δοκιμή και εκφράζουν το αποτέλεσμα τους ως «τιμή πιθανότητας».

Μια τιμή πιθανότητας 0,05 σημαίνει ότι υπάρχει 5% ή 1 στις 20 πιθανότητες η διαφορά να είναι τυχαία. Κατά παράδοση, λαμβάνεται ως το όριο για την αποδοχή των αποτελεσμάτων ως «στατιστικά σημαντικών». Είναι σημαντικό να συνειδητοποιήσουμε ότι η λέξη «σημαντικός», όταν χρησιμοποιείται με αυτή την έννοια, δεν αφορά καθόλου την ιατρική σημασία των αποτελεσμάτων. Απλώς διαβεβαιώνει ότι το αποτέλεσμα είναι απίθανο να είναι τυχαίο. Για παράδειγμα, σε μια αρκετά μεγάλη δοκιμή, μια αύξηση ενός μέτρου σε απόσταση έξι λεπτών με τα πόδια θα μπορούσε να αποδειχθεί στατιστικά σημαντική (δηλαδή απίθανο να έχει προκύψει τυχαία), αλλά σε καμία περίπτωση δεν θα θεωρούσε ένας ασθενής με καρδιακή ανεπάρκεια ή ο γιατρός του ότι έχει οποιαδήποτε κλινική αξία.

Μια δεύτερη σημαντική ομάδα κλινικών δοκιμών, οι οποίες συχνά διεξάγονται για τη διερεύνηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας, έχει τη μορφή «ανοιχτών» δοκιμών. Σε αυτές δεν υπάρχει ομάδα μαρτύρων, όλοι υποβάλλονται σε θεραπεία με το νέο φάρμακο και η εμπειρία τους καταγράφεται. Δεν μπορούν να προκύψουν διαφορές μεταξύ των ομάδων (είτε τυχαία είτε μέσω πραγματικών θεραπευτικών αποτελεσμάτων) και, ως εκ τούτου, δεν τίθεται θέμα ελέγχου σημαντικότητας. Για την αντιστάθμιση αυτών των αδυναμιών, οι ανοιχτές δοκιμές συχνά περιλαμβάνουν μεγάλο

αριθμό ασθενών (έως και αρκετές χιλιάδες) που μελετώνται για μεγάλα χρονικά διαστήματα (αρκετά χρόνια σε ορισμένες περιπτώσεις). Επομένως, αυτές οι δοκιμές διευκολύνουν τον εντοπισμό σπάνιων παρενεργειών, καθώς και εκείνων που χρειάζονται μεγάλο χρονικό διάστημα για να αναπτυχθούν.

Τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμών παρουσιάζονται σε σαφείς πίνακες όπου αναγράφονται οι διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες και η συχνότητα εμφάνισής τους.