

Αξιολόγηση της συμμόρφωσης των συμμετεχόντων κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών

Τι είναι η συμμόρφωση;

Η συμμόρφωση των συμμετεχόντων αποτελεί ουσιαστικό μέρος κάθε κλινικής δοκιμής. Ωστόσο, ένας συμμετέχων σε μια συγκεκριμένη δοκιμή ενδέχεται να μην είναι σε θέση να λάβει το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν με τον απαιτούμενο τρόπο. Εάν συνέβαινε αυτό, τα αποτελέσματα που θα συλλέγονταν από τον εν λόγω συμμετέχοντα δεν θα αποτελούσαν έγκυρη αξιολόγηση του τρόπου δράσης του εν λόγω φαρμάκου.

Ορισμένες φορές χρησιμοποιείται η λέξη «adherence» (τήρηση) αντί για «compliance» (συμμόρφωση), αλλά και οι δύο λέξεις σημαίνουν «τον βαθμό στον οποίο οι συμμετέχοντες ακολουθούν τις οδηγίες που τους δόθηκαν για τη συμμετοχή τους στην κλινική δοκιμή».

Σε αντίθεση με την καθημερινή ζωή, οι συμμετέχοντες σε κλινικές δοκιμές συχνά πρέπει να κάνουν περισσότερα από το να παίρνουν απλώς το φάρμακο με τον τρόπο που τους έχει υποδειχθεί. Μπορεί επίσης να τους ζητηθεί:

- Να παρευρίσκονται στην κλινική σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές για τη διενέργεια εξετάσεων.
- Να συμπληρώνουν έντυπα σχετικά με το πώς αισθάνονται μεταξύ των επισκέψεων στην κλινική.
- Να καταγράφουν τυχόν πιθανές παρενέργειες για να τις αναφέρουν στον επαγγελματία υγείας.

Όλες αυτές οι δραστηριότητες συμβάλλουν στη μέτρηση της συμμόρφωσης των συμμετεχόντων. Αυτή περιλαμβάνεται αργότερα στην έκθεση κλινικής δοκιμής.

Υπάρχουν συχνά πολλά πράγματα που πρέπει να θυμάται ένας συμμετέχων όταν λαμβάνει μέρος σε μια κλινική δοκιμή. Είναι σημαντικό να κατανοεί πλήρως όλα όσα του έχουν ζητηθεί να κάνει. Θα πρέπει να του δίνεται η ευκαιρία να κάνει όσες ερωτήσεις επιθυμεί.

Τι συμβαίνει εάν οι συμμετέχοντες δεν τηρούν τις οδηγίες;

Ο αριθμός των συμμετεχόντων που πρέπει να λάβουν μέρος σε μια κλινική δοκιμή, ώστε να είναι δυνατή η εξαγωγή συμπερασμάτων από τα αποτελέσματα, καθορίζεται με τη χρήση ενός υπολογισμού, γνωστού ως «υπολογισμός της στατιστική αξίας».

Μια ακόμη σημαντική παράμετρος για τον προσδιορισμό του κατάλληλου αριθμού συμμετεχόντων είναι να εκτιμηθεί πόσοι συμμετέχοντες στη δοκιμή θα μπορέσουν να ολοκληρώσουν όλες τις δραστηριότητες της δοκιμής.

Μελέτες έχουν δείξει ότι μεταξύ 43% και 78% των συμμετεχόντων που λαμβάνουν θεραπεία κατά τη διάρκεια μιας κλινικής δοκιμής για χρόνιες παθήσεις μπορούν να χαρακτηριστούν ως συμμορφούμενοι (1). Η μη συμμόρφωση των συμμετεχόντων με τη θεραπεία τους κατά τη διάρκεια ενός προγράμματος κλινικής δοκιμής έχει σημαντικό αντίκτυπο:

- Η απουσία δεδομένων από τους συμμετέχοντες που δεν παρευρέθηκαν σε όλες τις προγραμματισμένες επισκέψεις στην κλινική σημαίνει ότι δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί ακριβής αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος. Αυτό μπορεί τελικά να οδηγήσει σε ανεπαρκή αποτελέσματα για τους συμμετέχοντες που θα λάβουν θεραπεία με το ίδιο φάρμακο στο μέλλον.
- Επιπλέον, εάν οι συμμετέχοντες δεν συμμορφώνονται με το πρωτόκολλο της δοκιμής, υπάρχει οικονομικό κόστος για τους αναδόχους της κλινικής δοκιμής. Εάν οι

συμμετέχοντες δεν παραμείνουν στη δοκιμή ή δεν είναι σε θέση να ολοκληρώσουν όλα τα απαιτούμενα τμήματα της δοκιμής, τότε ο ανάδοχος μπορεί να χρειαστεί να προσλάβει επιπλέον συμμετέχοντες στη δοκιμή, ώστε να διασφαλίσει ότι το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν θα αξιολογηθεί με ακρίβεια.

Πώς αξιολογείται η συμμόρφωση των συμμετεχόντων στις κλινικές δοκιμές

Υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τρόποι μέτρησης του βαθμού συμμόρφωσης ενός συμμετέχοντα στο πρωτόκολλο της κλινικής δοκιμής. Παρακάτω παρατίθενται παραδείγματα διαφορετικών μεθόδων αξιολόγησης της συμμόρφωσης.

Ημερολόγια ασθενών

Τα αρχεία αυτά μπορεί να είναι έντυπα ή ηλεκτρονικά και έχουν σχεδιαστεί για να καταγράφουν όλες τις πληροφορίες που απαιτούνται από τους συμμετέχοντες κατά τη διάρκεια μιας κλινικής δοκιμής, όπως την ώρα που έλαβαν τα φάρμακά τους και πώς αισθάνονται σε διαφορετικές στιγμές της ημέρας.

Κατά παράδοση χρησιμοποιούνται **έντυπα ημερολόγια (σε χαρτί)** , τα οποία γενικά τηρούνται εύκολα. Ωστόσο, οι συμμετέχοντες μπορεί να ξεχνούν να τα συμπληρώνουν σε καθημερινή βάση (2) και το προσωπικό της κλινικής δοκιμής πρέπει να αφιερώσει αρκετό χρόνο για να μεταφέρει όλες τις πληροφορίες των ημερολογίων σε ηλεκτρονική μορφή προκειμένου να αναλυθούν.

Πολλοί ανάδοχοι προτιμούν τα **ηλεκτρονικά ημερολόγια** , καθώς είναι σε θέση να αποτυπώνουν με ακρίβεια την ώρα και την ημερομηνία κατά την οποία έγινε μια καταχώριση και έτσι αποτελούν πιο αξιόπιστη πηγή πληροφοριών. Είναι ένας τρόπος αποτροπής των συμμετεχόντων από το να συμπληρώνουν το ημερολόγιό τους λίγο πριν από την επίσκεψη στην κλινική, αντί να ακολουθούν τον προβλεπόμενο τρόπο (3).

Άμεση παρατήρηση

Αυτό περιλαμβάνει την παρατήρηση των συμμετεχόντων κατά τη λήψη του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος ή τη διενέργεια συγκεκριμένων αξιολογήσεων που αποτελούν μέρος της κλινικής δοκιμής. Το πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι διασφαλίζει ότι οι συμμετέχοντες εκτελούν τις απαιτούμενες εργασίες. Ωστόσο, είναι μια χρονοβόρα διαδικασία τόσο για τον συμμετέχοντα όσο και για το προσωπικό της μελέτης. Χρησιμοποιείται κυρίως σε δοκιμές όπου το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται από ιατρικό προσωπικό, π.χ. με ένεση ή έγχυση (στάγδην).

Μέτρηση δισκίων

Σε αυτή τη μέθοδο, οι συμμετέχοντες λαμβάνουν περισσότερα δισκία απ' ότι είναι απαραίτητο σε κάθε κλινική επίσκεψη. Στη συνέχεια, οι συμμετέχοντες καλούνται να επιστρέψουν τυχόν αχρησιμοποίητα δισκία κατά την επόμενη επίσκεψη στην κλινική. Έπειτα, ο κλινικός ιατρός υπολογίζει τη συμμόρφωση των συμμετεχόντων με βάση τον αριθμό των δισκίων που επιστρέφονται. Πρόκειται για μια σχετικά απλή μέθοδο παρακολούθησης της συμμόρφωσης, αλλά πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι μπορεί να είναι πολύ αναξιόπιστη (4).

Μέτρηση των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα ή στα ούρα

Σε ορισμένες δοκιμές είναι κρίσιμης σημασίας να παρακολουθείται στενά το επίπεδο του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος στο αίμα ή στα ούρα. Η διαδικασία αυτή μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της συμμόρφωσης σε ορισμένες κλινικές δοκιμές. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι ο τρόπος με τον οποίο ένα φάρμακο διασπάται από τον οργανισμό διαφέρει από συμμετέχοντα σε συμμετέχοντα.

Έξυπνη συσκευασία και έξυπνα χάπια

Η **έξυπνη συσκευασία** μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να βοηθήσει τη διαδικασία της συμμόρφωσης, παρακολουθώντας πότε το φάρμακο αφαιρείται από τη συσκευασία. Τα δεδομένα μπορούν στη συνέχεια να μεταφορτωθούν κατά τη διάρκεια μιας επίσκεψης στην κλινική ή να αποσταλούν σε κεντρικό υπολογιστή σε πραγματικό χρόνο.

Τα **έξυπνα χάπια** περιέχουν μικροτσίπ, τα οποία επικοινωνούν με ένα επίθεμα στο σώμα του συμμετέχοντα κατά την κατάποση του χαπιού. Αυτό παρέχει πληροφορίες σχετικά με το πότε ελήφθη το φάρμακο. Το επίθεμα μπορεί να καταγράφει μετρήσεις, όπως ο καρδιακός ρυθμός και η γωνία του σώματος (αν ο συμμετέχων ήταν όρθιος ή ξαπλωμένος), τη στιγμή που ελήφθη το φάρμακο. Οι πληροφορίες μπορούν στη συνέχεια να μεταδοθούν μέσω τηλεφώνου σε έναν κεντρικό υπολογιστή.

Παραπομπές:

1. Osterberg L, Blaschke T. *N Engl J Med*. 2005;353:487–97).
2. Stone AA, et al. *BMJ* 2002;324:1193–1194
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC111114/pdf/1193.pdf>
3. Patient-Reported Outcome Measures. Rockville, MD: Food and Drug Administration; 2009.
4. Rudd P, et al. *Am J Hypertens* 1988; 1(3 Pt 1):309–312.