

Αποτελέσματα κλινικής μελέτης: Δημοσίευση

Εισαγωγή

Οι κλινικές δοκιμές καθιστούν διαθέσιμα νέα φάρμακα και βελτιωμένες θεραπείες για τους ασθενείς. Οι πληροφορίες που προκύπτουν από τις κλινικές δοκιμές σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αυτών των θεραπειών είναι σημαντικές για τους ασθενείς και τους γιατρούς τους, ώστε να μπορούν να λάβουν τεκμηριωμένες αποφάσεις σχετικά με τη θεραπεία. Η χρησιμότητα μιας θεραπείας πρέπει να αξιολογείται συνολικά, λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα αποτελέσματα από τις κλινικές μελέτες που διερευνούν τη θεραπεία. Η πρόσβαση σε πληροφορίες σε σχέση με τις κλινικές δοκιμές είναι ένα σημαντικό μέσο για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας στην έρευνα, καθώς μειώνει την αναπαραγωγή ή την επανάληψη των ερευνητικών προσπαθειών. Η διαφάνεια των πληροφοριών σε σχέση με τις κλινικές δοκιμές είναι σημαντική για τη διασφάλιση της εμπιστοσύνης όσον αφορά τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών. Ο αναγνώστης θα πρέπει να εξετάζει με κριτική σκέψη τις πληροφορίες που δημοσιεύονται σχετικά με τις κλινικές δοκιμές.

Τι είναι τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών;

Τα αποτελέσματα μιας κλινικής μελέτης ή δοκιμής είναι όλα τα δεδομένα, οι μετρήσεις και οι στατιστικές αναλύσεις που παράγονται κατά τη διάρκεια της εν λόγω κλινικής μελέτης.

Τα αποτελέσματα της μελέτης περιλαμβάνουν τα ακόλουθα στοιχεία:

- **Περιγραφή του πληθυσμού της μελέτης:** Ο αριθμός των

συμμετεχόντων ανά σκέλος θεραπείας της μελέτης που ξεκίνησαν, ολοκλήρωσαν και εγκατέλειψαν τη μελέτη.

- **Δεδομένα αναφοράς:** Δεδομένα που συλλέγονται στην αρχή μιας κλινικής μελέτης. Τα δεδομένα αυτά περιλαμβάνουν: δημογραφικά στοιχεία (όπως ηλικία και φύλο), χαρακτηριστικά του ασθενούς (όπως βάρος, ύψος, αρτηριακή πίεση κ.λπ.) και ειδικές μετρήσεις σχετικά με τη μελέτη (όπως χαρακτηριστικά της νόσου ή προηγούμενη θεραπεία).
- **Μετρήσεις που καταγράφουν την επίδραση της θεραπείας στους συμμετέχοντες:** Για παράδειγμα, η δραστηριότητα του φαρμάκου σε μια δοκιμή φάσης II, το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών ή/και η ποιότητα ζωής σε δοκιμές φάσης III.
- **Ανεπιθύμητες ενέργειες που αντιμετώπισαν οι συμμετέχοντες στη μελέτη:** Για παράδειγμα, πόνος, ναυτία και άλλες παρενέργειες.

Η έκθεση κλινικής μελέτης είναι το επίσημο έγγραφο που περιγράφει τα αποτελέσματα μιας κλινικής μελέτης και παρέχει τεκμήρια για τη χρήση του σχετικού φαρμάκου στον άνθρωπο. Οι εκθέσεις κλινικής μελέτης ακολουθούν τη μορφή που καθορίζεται από τις ρυθμιστικές αρχές. Οι εκθέσεις κλινικής μελέτης καταρτίζονται από τον ανάδοχο της μελέτης και αποτελούν μέρος του κοινού τεχνικού εγγράφου (CTD). Η πρόσβαση στις εκθέσεις κλινικών μελετών περιορίζεται συνήθως στον ανάδοχο και στις ρυθμιστικές αρχές που αξιολογούν την αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, λόγω ζητημάτων εμπιστευτικότητας και εμπορικού χαρακτήρα.

Δημοσίευση των αποτελεσμάτων κλινικών μελετών

Στο τέλος της κλινικής μελέτης και της ανάλυσής της, οι ερευνητές μπορούν να παρουσιάσουν τα συμπεράσματά τους σε επιστημονικά συνέδρια και ιατρικά περιοδικά. Πριν από τη δημοσίευση σε ιατρικά περιοδικά, το χειρόγραφο αξιολογείται από ανεξάρτητους εμπειρογνώμονες, οι οποίοι διορίζονται από

τον εκδότη του περιοδικού.

Οι δημοσιεύσεις θα πρέπει να περιέχουν αρκετές λεπτομέρειες ώστε ο αναγνώστης να μπορεί να εξάγει τα δικά του συμπεράσματα σχετικά με τα ευρήματα της μελέτης. Η εμπιστοσύνη που θα έχει ο αναγνώστης στην εγκυρότητα των αποτελεσμάτων επηρεάζεται από την ποιότητα της δημοσίευσης. Ως εκ τούτου, διατίθενται διάφορες κατευθυντήριες γραμμές και λίστες ελέγχου για τυποποιημένη αναφορά των αποτελεσμάτων, ανάλογα με το είδος της έρευνας που διεξάγεται.

Διάφοροι οργανισμοί αναλαμβάνουν επί του παρόντος πρωτοβουλίες προκειμένου να παροτρύνουν ή να καταστήσουν αναγκαία την καταχώριση και τη δημοσιοποίηση των πληροφοριών των κλινικών δοκιμών. Στην Ευρώπη, η Ευρωπαϊκή Βάση Δεδομένων Κλινικών Δοκιμών (EudraCT) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) συλλέγει πληροφορίες για όλες τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων που διεξάγονται στην Ευρώπη. Από τον Ιούλιο του 2014, αυτή η βάση δεδομένων διαθέτει επίσης τα συνοπτικά αποτελέσματα των δοκιμών στο κοινό. Για τις δοκιμές που πραγματοποιούνται στην ΕΕ με έναρξη μετά την 1^η Ιανουαρίου 2015, τα αποτελέσματα πρέπει να δημοσιεύονται, είτε είναι αρνητικά είτε θετικά. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ), μέσω της Διεθνούς Πλατφόρμας Μητρώων Κλινικών Δοκιμών (ICTRP), θέτει διεθνή πρότυπα για την καταχώριση και την υποβολή εκθέσεων σχετικά με όλες τις κλινικές δοκιμές. Στις ΗΠΑ, το μητρώο clinicaltrials.gov ακολουθεί παρόμοια προσέγγιση.

Επίπεδα τεκμηρίων στα αποτελέσματα κλινικών μελετών

Οι αποφάσεις που αφορούν ιατρικές θεραπείες βασίζονται πλέον σε μεγάλο βαθμό στην τεκμηριωμένη ιατρική. Η τεκμηριωμένη ιατρική συνδυάζει την κλινική εμπειρία με τα εκάστοτε βέλτιστα τεκμήρια από ελεγχόμενες μελέτες και έρευνες για την παροχή της βέλτιστης θεραπείας για έναν ασθενή. Οι πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μιας

θεραπείας είναι σημαντικές στην τεκμηριωμένη ιατρική, ώστε οι ασθενείς και οι γιατροί τους να μπορούν να λαμβάνουν τεκμηριωμένες αποφάσεις για τη θεραπεία.

Η τεκμηριωμένη ιατρική βασίζεται στην επίγνωση και στον έλεγχο των εκάστοτε βέλτιστων τεκμηρίων σχετικά με τις επιδράσεις των διαφόρων μορφών θεραπείας και της υγειονομικής περίθαλψης εν γένει. Είναι σημαντικό η αναζήτηση τεκμηρίων για μια θεραπεία να μην περιορίζεται σε μία μόνο δημοσίευση. Κατά τη σύγκριση αποτελεσμάτων που προέρχονται από διαφορετικές πηγές, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη ότι υπάρχουν διαφορετικά επίπεδα τεκμηρίων (βλ. σχήμα 1 παρακάτω). Τα επίπεδα τεκμηρίων αντιπροσωπεύουν και ταξινομούν την ποιότητα της μελέτης και, επομένως, και την ισχύ των τεκμηρίων που παρέχονται από τη μελέτη. Οι τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, τυφλές μελέτες παρέχουν τα καλύτερα επιστημονικά τεκμήρια σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους, αλλά δεν είναι πάντα διαθέσιμες. Η μετα-ανάλυση, η οποία αποτελεί έναν έλεγχο βάσει στατιστικών στοιχείων που αντιπαραβάλλει και συνδυάζει αποτελέσματα από διαφορετικές αλλά συναφείς μελέτες, επιχειρεί να εντοπίσει μοτίβα, διαφωνίες και άλλες σχέσεις σε πολλές μελέτες. Η μετα-ανάλυση μπορεί να οδηγήσει σε πιο ισχυρά συμπεράσματα από οποιαδήποτε μεμονωμένη μελέτη, αλλά μπορεί να είναι ελαττωματική λόγω της μεροληπτικής δημοσίευσης.

Επίπεδα τεκμηρίων στα αποτελέσματα κλινικών μελετών



Τα επίπεδα τεκμηρίων είναι χρήσιμα κατά την αξιολόγηση της ποιότητας των αποτελεσμάτων.

Σε γενικές γραμμές, υπάρχουν οι ακόλουθοι τύποι μελετών:

- Υψηλής ποιότητας τυχαιοποιημένη δοκιμή με επαρκή στατιστική ισχύ, ή μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων δοκιμών που εμφανίζει στατιστικά συνεπή αποτελέσματα
- Τυχαιοποιημένες δοκιμές με ανεπαρκή στατιστική ισχύ, με ενδεχόμενη μεροληψία ή με στατιστικά ασυνεπή αποτελέσματα
- Μη τυχαιοποιημένες μελέτες με συντρέχοντες μάρτυρες
- Μη τυχαιοποιημένες μελέτες με ιστορικούς μάρτυρες (για παράδειγμα, μια τυπική μελέτη φάσης II μονού σκέλους)
- Αναθεώρηση από επιτροπή εμπειρογνομόνων, αναφορές περιπτώσεων, αναδρομικές μελέτες

Πηγές σφαλμάτων σε δημοσιεύσεις

Οι τρεις συνηθέστερες πηγές σφαλμάτων στις δημοσιεύσεις είναι οι εξής: ¹

1. **Ο κίνδυνος κακής χρήσης και εσφαλμένης παρουσίασης των στατιστικών δοκιμών** και των αποτελεσμάτων τους, λόγω σύγχυσης σχετικά με τη σημασία των αριθμών (εκτιμήσεις) και την ερμηνεία των ελέγχων υποθέσεων (τιμές πιθανότητας, ισχύς).
2. **Εκβάθυνση δεδομένων** (data dredging) ή δοκιμή μεγάλου αριθμού υποθέσεων σε ένα ενιαίο σύνολο δεδομένων για την αναζήτηση θετικού αποτελέσματος. Όταν δοκιμάζονται πολλές υποθέσεις με ένα ενιαίο σύνολο δεδομένων, είναι σχεδόν βέβαιο ότι ορισμένες υποθέσεις θα εμφανιστούν ψευδώς ως στατιστικά σημαντικές, παρόλο που οι συσχετίσεις μπορεί να μην υπάρχουν στην πραγματικότητα. Εάν οι ερευνητές που χρησιμοποιούν τεχνικές εξόρυξης δεδομένων δεν είναι προσεκτικοί, είναι εύκολο να παραπλανηθούν από αυτά τα φαινομενικά σημαντικά αποτελέσματα.
3. **Μεροληψία**. Στην έρευνα, μεροληψία υπάρχει όταν εισάγεται συστηματικό σφάλμα στη δειγματοληψία δεδομένων ή στον έλεγχο υποθέσεων μέσα από την επιλογή ή την παρότρυνση ενός αποτελέσματος ή μιας απάντησης έναντι άλλων. Η μεροληψία δεν είναι πάντα αποτέλεσμα σκόπιμων ενεργειών, αλλά μπορεί να λάβει χώρα και ακούσια.

Παραπομπές:

1. Goldacre, B. (2010) *Bad science: Quacks, hacks, and big pharma flacks*. Νέα Υόρκη: Faber and Faber.
2. Rennie, D., & Guyatt, G. (2002). *Οδηγός στην ιατρική βιβλιογραφία: Ένα εγχειρίδιο για την τεκμηριωμένη κλινική πρακτική*. Σικάγο, Ιλινόις: American Medical Association.

Συνημμένα

A2-4.35.1-v1.2