Анализ результатов клинических испытаний

Введение

При проведении клинических испытаний фармацевтическими компаниями медицинские данные пациентов, участвующих в испытании, – но не их личные данные – сохраняются в компьютерной базе данных вместе с результатами любых проведенных измерений. Затем проводится статистический анализ с целью получения официальной оценки результатов испытания.

Анализ результатов клинических испытаний проводится по трем основным направлениям:

- демографическая и исходная информация,
- результативность
- безопасность.

Рассмотрим эти направления более подробно. Вид и дизайн клинического испытания имеют большое значение при истолковании статистических анализов.

Демографическая и исходная информация

Кто принял участие в испытании? Результативность медицинского препарата может существенно различаться в разных группах пациентов. В этой связи важно располагать информацией обо всех пациентах-участниках испытания, в частности, такими деталями, как

- возраст,
- пол,
- национальная принадлежность,

- степень тяжести заболевания.

В целом, чем ближе по описанию группа участников испытания и контрольная группа населения, тем более релевантными будут результаты.

Результативность

Насколько хорошо подействовал медицинский препарат во время испытания? Эта часть анализа основана на предварительно определенных «конечных точках». Существуют конкретные параметры, связанные с заболеванием, в связи с которым проводится испытание. Конечные точки указываются заблаговременно в протоколе испытания (документе, в котором приводится подробное описание хода испытания).

Конечные точки в целом можно разделить на несколько категорий.

- «Жесткие» конечные точки представлены в виде фактической информации в цифрах, имеющей существенную клиническую значимость. Например, информация о том, сколько прожил пациент или какая часть пациентов избавилась от инфекции.
- На мягкие конечные точки оказывает потенциальное воздействие процесс измерения или же их постоянство ставится под сомнение. Это может быть опросник о качестве жизни или описание настроения пациента в определенный момент. Для того чтобы проанализировать мягкие конечные точки со статистической точки зрения, их необходимо перевести в цифры. Этот процесс может быть противоречивым, поскольку он часто зависит от субъективных данных и является потенциально открытым для несоответствий.
- «Суррогатные» конечные точки не являются сами по себе частью заболевания для пациента, но могут быть с ним тесно связаны. Например, результаты лабораторных анализов.

В целом жесткие конечные точки имеют преимущество перед мягкими и суррогатными конечными точками. Мягкие и суррогатные конечные точки необходимо внимательно оценивать с точки зрения того, насколько хорошо они отражают изучаемое заболевание.

Выбор конечных точек напрямую зависит от характера изучаемой болезни. Например, при онкологических заболеваниях очевидна целесообразность использования такой конечной точки, как выживание, тогда как при оценке депрессии, безусловно, используются более мягкие конечные точки. Прочие заболевания, такие, как диабет, ассоциируются с давно определенными суррогатными конечными точками, в частности, уровнем сахара в крови.

Безопасность

Какие побочные эффекты обнаружились у медицинского препарата? Когда врач, проводящий клиническое испытание, видится с пациентом, последнему задается вопрос о том, не появилось ли у него нежелательных ощущений. Информация о таких «нежелательных реакциях» собирается и впоследствии анализируется с целью установить возможную причинно-следственную связь с изучаемым медицинским препаратом. При установлении такой связи нежелательная реакция становится «побочной реакцией» или побочным эффектом. Особое внимание уделяется серьезным побочным реакциям, которые угрожают жизни или связаны со смертью, госпитализацией или врожденными отклонениями.

Виды клинических испытаний

Клинические испытания могут значительно различаться по масштабу, длительности и дизайну. Эти факторы больше всего влияют на толкование результатов испытания.

Самым информативным вариантом дизайна клинического испытания является «двойное слепое рандомизированное сравнение», когда определенное количество пациентов принимают новый медицинский

препарат, а другие — альтернативное лечение. Альтернативное лечение, которое иногда называют «контрольным», может быть представлено как

- **плацебо** — нейтральное «фиктивное» лечение,
- **активный образец для сравнения** — обычно уже устоявшийся метод лечения для исследуемого заболевания.

Участники распределяются по группам в случайном порядке. Испытание организовано таким образом, что, пока длится исследование, ни врачу, ни пациенту не известно, какое проводится лечение. Испытание, проводимое таким образом, называется «двойным слепым». Двойной слепой метод позволяет сократить степень субъективности получаемых результатов.

Результаты таких испытаний представлены в виде разницы между группой, которая получает новый медицинский препарат, и группой, которая получает контрольное лечение.

- В случае если сравнение оказывается не в пользу плацебо, разница отражает действительный эффект нового медицинского препарата.
- В случае если сравнение оказывается в пользу активного образца, разница позволяет узнать, как новый лекарственный препарат сопоставим с текущим методом лечения.

И в том, и в другом случае сообщается о разнице по двум направлениям:

- **Размер***:* О нем часто сообщается как о зафиксированной в отдельном испытании фактической разнице с «95%-м доверительным интервалом». Это интервал, в рамках которого можно быть на 95% уверенным, что настоящая разница будет допускаться для группы населения. Хотя можно обнаружить статистическую значимость, она может не иметь значения с клинической точки зрения. По большому счету, чем больше эта разница, тем больше вероятность, что результат сопоставим с клиническими условиями

(продлить жизнь пациента на год имеет большее клиническое значение, чем продлить ее на один день).

- **Статистическая значимость**: Поскольку одни люди реагируют на лечение лучше, чем другие, всегда есть риск, что разница между группами, наблюдавшимися при клиническом испытании, может появиться случайно. Например, в случае если все люди, хорошо реагирующие на лечение, попали в одну группу, а все люди, плохо реагирующие на лечение, в другую. Специалисты по статистике могут высчитать, насколько вероятен такой вариант развития событий в конкретном клиническом испытании, выражая полученный результат в качестве p-величины.

P-величина, равная 0,05, означает, что вероятность того, что разница случайна, равна 5% или одному шансу из двадцати. Традиционно такая величина рассматривается как порог для оценки результатов как «статистически значимых». Необходимо понимать, что использование слова «значимый» в указанном смысле ничего не говорит о медицинской важности результатов. Оно просто подтверждает, что результат вряд ли носит случайный характер. Например, увеличение шестиминутной пешей дистанции на один метр в достаточно крупном испытании можно было бы расценить как статистически значимое (т. е. вряд ли появившееся случайно), но пациент с сердечным заболеванием и его врач никогда не рассмотрели бы этот фактор как имеющий клиническую ценность.

Еще одной важной категорией клинических испытаний, которые нередко проводят для исследования безопасности в долгосрочной перспективе, являются открытые испытания. При их проведении контрольная группа отсутствует — пациенты принимают новый медицинский препарат, их опыт лечения фиксируется. Между группами не может возникнуть разницы (случайно или благодаря естественному лечебному эффекту), в связи с чем проводить тестирование на значимость не имеет смысла. Будучи лишенными от такого рода недостатков, открытые испытания часто включают в себя большое количество пациентов (до нескольких тысяч) и

проводятся на протяжении длительного периода времени (иногда несколько лет). Таким образом, при проведении испытаний этого типа легче обнаружить редкие побочные эффекты, а также те, на появление которых требуется много времени.

Результаты таких испытаний представлены в виде простых таблиц, в которых перечисляются разные побочные эффекты и частоту их возникновения.