Analiza wyników badania klinicznego

Wprowadzenie

Firmy farmaceutyczne, przeprowadzając badania kliniczne, zbierają dane medyczne pacjentów uczestniczących w badaniach (bez danych osobowych) w komputerowej bazie danych razem z wynikami wszystkich wykonanych pomiarów. Następnie przeprowadza się analizy statystyczne do formalnej oceny wyników badania.

Analizy wyników badań klinicznych obejmują trzy obszary:

- dane demograficzne i podstawowe
- skuteczność
- bezpieczeństwo stosowania.

Obszary te opisano bardziej szczegółowo poniżej. Typ i projekt badań klinicznych odgrywa ważną rolę w interpretacji analiz statystycznych.

Dane demograficzne i podstawowe

Kto brał udział w badaniu? Działanie leku może różnić się znacząco między różnymi grupami pacjentów. Dlatego ważne jest, żeby poznać szczegółowe dane wszystkich pacjentów biorących udziału w badaniu, takie jak:

- wiek
- płeć
- pochodzenie etniczne
- stopień zaawansowania choroby.

Im lepsze dopasowanie grupy badanej do docelowej populacji pacjentów, tym trafniejsze będą wyniki badań.

Skuteczność

Jak skuteczny był badany lek? Ta część analiz oparta jest na uprzednio ustalonych punktach końcowych. Są to szczegółowe pomiary związane z badaną chorobą. Punkty końcowe określa się z góry w protokole badania (dokument szczegółowo opisujący sposób przeprowadzenia badania).

Punkty końcowe można ogólnie podzielić na kilka kategorii:

- Twarde punkty końcowe – posiadają istotną wartość kliniczną i przyjmują format danych liczbowych. Są to np. dane dotyczące długości okresu przeżycia pacjenta lub liczebności grupy pacjentów wyleczonych z infekcji.
- Miękkie punkty końcowe – takie, na które proces pomiaru może mieć potencjalny wpływ lub takie, których powtarzalność jest niepewna. Mogą to być np. dane z kwestionariusza jakości życia lub opisujące samopoczucie pacjenta w danym momencie. Miękkie punkty końcowe należy przedstawić w formie danych liczbowych, aby przeprowadzić analizę statystyczną. Proces ten budzi wiele zastrzeżeń, ponieważ często zależy od subiektywnego osądu i jest potencjalnie podatny na niespójności.
- Zastępcze punkty końcowe – takie, które same w sobie nie są częścią doświadczeń związanych z chorobą pacjenta, lecz mogą być z nimi ściśle powiązane. Są to np. wyniki badań laboratoryjnych.

Bardziej pożądane są twarde punkty końcowe, w przeciwieństwie do miękkich i zastępczych. Miękkie i zastępcze punkty końcowe należy dokładnie ocenić, biorąc pod uwagę to, czy i w jakim stopniu dotyczą badanej choroby.

Wybór punktów końcowych, które mają być użyte, zależy w dużej mierze od charakteru badanej choroby. Np. w chorobie nowotworowej oczywistym jest przedstawienie twardego punktu końcowego w postaci przeżywalności, podczas gdy ocenę depresji

niewątpliwie będą opisywać miękkie punkty końcowe. Inne choroby, takie jak cukrzyca, są powiązane z zastępczymi punktami końcowymi, takimi jak stężenie cukru we krwi.

Bezpieczeństwo stosowania

Jakie efekty uboczne wywołuje lek? Za każdym razem, gdy lekarz prowadzący badania kliniczne bada pacjenta, pyta go, czy nie doświadczył żadnych objawów niepożądanych. Informacje o zdarzeniach niepożądanych są zbierane i analizowane dla lepszego zrozumienia możliwego związku przyczynowo-skutkowego z badanym lekiem. Jeśli taki związek wystąpi, zdarzenie niepożądane traktowane jest jako działanie niepożądane lub efekt uboczny. Szczególną uwagę przykłada się do poważnych działań niepożądanych, to jest takich, które zwiększają ryzyko śmierci lub zagrażają życiu, a także tych, które wymagają pobytu w szpitalu lub wywołują wady wrodzone.

Rodzaje badań klinicznych

Badania kliniczne różnią się znacznie pod względem wielkości, czasu trwania i projektu badania. Te trzy czynniki mają największy wpływ na sposób opracowywania wyników badania.

Projekt badania, który dostarcza najwięcej informacji, to projekt randomizowanego porównania z podwójną ślepą próbą, w którym niektórzy pacjenci przyjmują nowy lek, a pozostali leczeni są alternatywnie. Leczenie alternatywne, nazywane niekiedy kontrolnym, może być przeprowadzone z zastosowaniem:

- **placebo** – bez wpływu na zdrowie pacjenta
- **produktu referencyjnego** – najczęściej jest to dobrze znany sposób leczenia badanej choroby.

Uczestnicy badania są losowo przydzielani do każdej grupy. Projekt badania zakłada, że w trakcie badania zarówno lekarz, jak i pacjent, nie wiedzą, jakiego typu leczeniem objęci są poszczególni uczestnicy badania. Ten typ badania jest nazywany

badaniem z podwójną ślepą próbą. Stosowanie tej metody zmniejsza potencjalne wystąpienie błędu systematycznego w wynikach badań.

W takich badaniach wyniki są przedstawiane w odniesieniu do różnicy pomiędzy grupą otrzymującą nowy lek a grupą otrzymującą lek kontrolny:

- w przypadku porównania z grupą placebo różnica ta służy do pomiaru rzeczywistego działania nowego leku,
- w przypadku porównania z grupą otrzymującą produkt referencyjny różnica pozwala lepiej zrozumieć działanie nowego leku w porównaniu z dotychczas stosowaną terapią.

W obu przypadkach prawdopodobne są dwa poniżej opisane aspekty tej różnicy:

- **Wielkość***:* Często odnotowuje się to jako bieżącą różnicę zarejestrowaną w danym badaniu z 95% poziomem ufności. Jest to zakres, w przypadku którego możemy mieć 95-procentową pewność, że prawdziwa różnica byłaby fałszywa w odniesieniu do populacji. Chociaż można zauważyć istotność statystyczną, może ona nie być istotna klinicznie. Zasadniczo więc im większa różnica, tym bardziej prawdopodobnie jest ona istotna klinicznie (zwiększenie przeżywalności o rok jest bardziej istotne klinicznie niż zwiększenie jej o dzień).
- **Istotność statystyczna**: Ponieważ niektórzy pacjenci reagują na terapię lepiej niż inni, zawsze występuje ryzyko, że różnica pomiędzy grupami widoczna w badaniu klinicznym może powstać przypadkowo. Przykładem jest sytuacja, gdy wszystkie osoby reagujące dobrze w naturalny sposób zostały przyporządkowane losowo do jednej grupy, a reagujące źle do innej. Statystycznie można obliczyć, na ile prawdopodobne jest pojawienie się takiego scenariusza w danym badaniu klinicznym i wyrazić wyniki jako wartość p.

Wartość p równa 0,05 oznacza, że istnieje 5%-owa szansa (1:20), że różnica ta jest przypadkowa. Zazwyczaj przyjmuje się to jako próg akceptacji wyników mających znaczenie statystyczne (istotność statystyczna). Należy przy tym pamiętać, że termin „istotny” stosowany w tym kontekście nie oznacza istotności medycznej wyników. Świadczy jedynie o tym, że mało prawdopodobne jest, aby wynik był przypadkowy. Na przykład wydłużenie dystansu sześciominutowego marszu o metr w dostatecznie dużej próbie może być statystycznie istotne (to znaczy mało prawdopodobne jest, że nastąpiło przez przypadek), ale nie będzie nigdy miało wartości klinicznej dla pacjenta z chorobą serca lub jego lekarza.

Drugą ważną grupą badań klinicznych, często przeprowadzanych w celu zbadania bezpieczeństwa długookresowego, są badania otwarte. Nie ma w nich grupy kontrolnej. Wszyscy uczestnicy przyjmują nowy lek, a ich doświadczenia są rejestrowane. Nie mogą wystąpić różnice między grupami (tak przypadkowe, jak i wynikające z efektów terapeutycznych), dlatego nie występuje badanie istotności statystycznej. Aby zrównoważyć te słabe strony, otwarte badania kliniczne często przeprowadza się na dużej liczbie pacjentów (do kilku tysięcy) w długim czasie (w niektórych przypadkach kilka lat). W badaniach otwartych łatwiej odnotować rzadkie działania uboczne, jednak do przeprowadzenia ich potrzeba dużo czasu.

Wyniki takich badań przedstawiane są w formie prostych tabel, w których przedstawione są różne zdarzenia niepożądane i częstotliwość ich występowania.