

# Analizarea rezultatelor studiilor clinice

## Introducere

Atunci când companiile farmaceutice desfășoară studii clinice, detaliile medicale ale pacienților participanți (dar nu și identitățile acestora) sunt colectate într-o bază de date informatică, împreună cu rezultatele oricăror măsurători efectuate. Apoi, sunt efectuate analize statistice pentru evaluarea formală a rezultatelor studiului.

Analizele rezultatelor studiilor clinice acoperă trei domenii de interes:

- Informațiile demografice și de referință
- Eficacitatea
- Siguranța

Aceste domenii sunt descrise mai detaliat în cele ce urmează. Tipul și structura unui studiu clinic joacă un rol important în interpretarea analizelor statistice.

## Informațiile demografice și de referință

**Cine a luat parte la studiu?** Efectele unui medicament pot prezenta diferențe considerabile între diferitele grupuri de pacienți. Prin urmare, este important ca pentru toți participanții la un studiu să fie cunoscute detalii precum:

- Vârsta
- Sexul
- Originea etnică
- Gravitatea bolii

În general, cu cât grupul participanților la un studiu corespunde mai exact populației țintă (este mai reprezentativ), cu atât descoperirile studiului vor fi mai relevante.

## Eficacitatea

**Cât de bine a funcționat medicamentul studiat?** Această parte a analizei este bazată pe „obiective finale” predefinite. Acestea sunt măsurători specifice bolii studiate. Obiectivele finale sunt specificate în prealabil, în protocolul studiului (documentul care descrie detaliat modul în care va fi efectuat studiul).

În general, obiectivele finale pot fi clasificate ca:

- Obiective finale imparțiale – cele care iau forma unor date numerice cu importanță clinică intrinsecă. De exemplu, perioada de supraviețuire a pacienților sau proporția pacienților care și-au revenit în urma unei infecții.
- Obiective finale subiective – cele care pot fi influențate de către procesul de măsurare sau a căror reproductibilitate nu este certă. De exemplu, un chestionar privind calitatea vieții sau descrierea stării de spirit a unui pacient la un moment dat. Pentru o analiză statistică, obiectivele finale subiective trebuie convertite într-un format numeric. Acest proces poate fi controversat, deoarece se bazează pe date subiective și este expus riscului de inconsecvență.
- Obiective finale „surogat” – cele care nu fac parte din experiența pacientului cu boala, însă pot fi strâns legate de aceasta. De exemplu, rezultatele analizelor de laborator.

În general, obiectivele finale imparțiale sunt preferabile celor subiective sau de tip surogat. Obiectivele finale subiective sau de tip surogat trebuie evaluate cu atenție

pentru a se determina cât de reprezentative sunt pentru boala studiată.

Alegerea obiectivelor finale care vor fi utilizate depinde foarte mult de natura bolii studiate. Cancerul, de exemplu, are obiective finale imparțiale evidente, precum supraviețuirea, în timp ce o evaluare a depresiei va implica inevitabil obiective finale mai subiective. Alte boli, precum diabetul, sunt asociate unor obiective finale de tip surogat cu un istoric îndelungat de utilizare, precum glicemia.

## **Siguranța**

**Ce efecte secundare a avut medicamentul?** De fiecare dată când un medic care desfășoară un studiu clinic consultă un pacient, acesta va întreba pacientul dacă a observat lucruri neobișnuite legate de sănătatea sa. Informațiile privind aceste „evenimente adverse” sunt colectate și analizate ulterior pentru a clarifica potențiala relație cauzală cu medicamentul studiat. Dacă este descoperită o astfel de relație cauzală, evenimentul advers poartă numele de „reacție adversă” sau efect secundar. Se acordă o atenție specială reacțiilor adverse grave – cele care pun în pericol viața pacienților sau sunt asociate cu decesul, spitalizarea sau malformațiile congenitale.

## **Tipurile studiilor clinice**

Studiile clinice prezintă variații considerabile ținând de dimensiune, durată și structură. Acești factori joacă un rol important în interpretarea rezultatelor studiilor.

Tipul de studiu clinic care oferă cele mai solide informații este „comparația randomizată în regim dublu-orb”, în care unii pacienți primesc noul medicament, în timp ce alții primesc un tratament alternativ. Tratamentul alternativ, numit uneori „tratament de control”, poate fi:

- Un **placebo** – un tratament „fals”, inactiv.
- Un **comparator activ** – în general, un tratament cu eficiență demonstrată pentru boala studiată.

Participanții sunt alocați aleatoriu în diferitele grupuri de studiu. Studiul este conceput astfel încât, pe durata acestuia, medicii și pacienții să nu știe ce tratament primește fiecare dintre aceștia. Un studiu conceput astfel este unul „dublu-orb”. Regimul dublu-orb reduce potențialul de apariție a erorilor sistematice în cadrul rezultatelor.

În aceste studii, rezultatele sunt prezentate sub forma diferențelor între grupul care a primit medicamentul nou și cel care a primit tratamentul de control:

- Acolo unde are loc comparația cu un placebo, diferența reprezintă un mijloc de a măsura efectele reale ale noului medicament.
- Acolo unde are loc comparația cu un comparator activ, diferența oferă informații privind eficiența noului medicament în raport cu practica medicală curentă.

În ambele cazuri, vor fi raportate, foarte probabil, două aspecte ale diferenței:

- **Dimensiunea:** Aceasta este deseori raportată ca diferență efectivă înregistrată într-un anumit studiu, cu un „interval de încredere de 95%”. Acesta este intervalul în care putem fi 95% siguri că s-ar înscrie diferența reală (rezultatul comparației), în rândul populației. Deși poate fi detectată o semnificație statistică, este posibil ca aceasta să nu fie relevantă din punct de vedere clinic. În general, cu cât diferența este mai mare, cu atât este mai probabil ca aceasta să fie relevantă din punct de vedere clinic (creșterea perioadei de supraviețuire cu un an este mai relevantă clinic decât creșterea acesteia cu o zi).
- **Semnificația statistică:** Deoarece unele persoane

reacționează la tratament mai bine decât altele, există întotdeauna riscul ca diferența dintre grupuri observată în cadrul unui studiu clinic să fi apărut din întâmplare. De exemplu, acest lucru se poate întâmpla dacă toți pacienții care reacționează bine la tratament sunt randomizați într-un grup, iar cei care nu reacționează bine – în celălalt. Statisticienii pot calcula probabilitatea acestui scenariu în cadrul unui studiu clinic dat, exprimând rezultatul sub forma unei „valori p”.

O valoare p de 0,05 înseamnă că există o probabilitate de 5%, sau de 1 la 20, ca diferența să fi apărut din întâmplare. Acesta este pragul convențional pentru acceptarea rezultatelor ca „semnificative din punct de vedere statistic”. Este important să realizăm că termenul „semnificativ” utilizat cu acest sens nu oferă nicio informație privind importanța medicală a rezultatelor, ci doar indică faptul că rezultatul nu prezintă probabilitatea de a fi accidental. De exemplu, în cadrul unui studiu suficient de mare, se poate determina faptul că o creștere cu un metru a distanței parcurse pe jos în șase minute este semnificativă statistic (respectiv, este improbabil ca aceasta să fi apărut din întâmplare), însă această informație nu ar avea nicio valoare clinică pentru un pacient cu insuficiență cardiacă sau pentru medicul acestuia.

Un al doilea grup important de studii clinice, deseori utilizate pentru a investiga siguranța pe termen lung a medicamentelor, constă în studiile clinice deschise (cu tratament dezvăluit). În cadrul acestora, nu există niciun grup de control – toată lumea este tratată cu noul medicament, iar experiențele pacienților sunt înregistrate. Nu pot apărea diferențe (accidentale sau cauzate de efectele terapeutice reale) între grupuri, și, de aceea, determinarea semnificației statistice nu are sens. Pentru a contrabalansa aceste dezavantaje, studiile clinice deschise (cu tratament dezvăluit) includ deseori un număr mare de pacienți (până la

câteva mii), studiați pe perioade lungi de timp (câteva ani în anumite cazuri). Aceste studii facilitează, prin urmare, detectarea efectelor secundare rare și a celor care necesită mult timp pentru a se manifesta.

Rezultatele acestor studii sunt prezentate sub forma unor tabele simple, care indică diferitele evenimente adverse și frecvența de apariție a acestora.