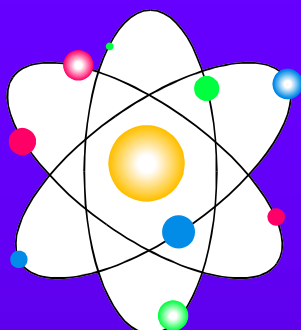
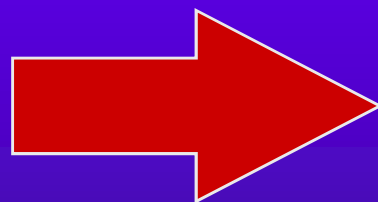


# Wstęp do metodologii prób klinicznych

# Proces tworzenia nowych leków



związek  
chemiczny



nowy lek  
stosowany u  
ludzi

?

# Próba kliniczna

“Starannie zaplanowane, prospektywne doświadczenie medyczne, które ma pozwolić na uzyskanie odpowiedzi na zbiór precyzyjnie postawionych pytań dotyczących efektów jednej lub więcej metod leczenia.”

[R. Sylvester, 1984]

# Ambroise Paré

## (Bitwa o zamek Villaine, 1537)

- ◆ Tradycyjne leczenie ran postrzałowych poprzez zalewanie ich wrzącym olejem.
- ◆ Paré kończy się olej...
- ◆ ... więc stosuje „nowatorskie” leczenie: maść z żółtek jajek, olejku różanego i terpentyny.

# Ambroise Paré

## (Bitwa o zamek Villaine, 1537)

”(...) wbrew moim oczekiwaniom ranni, którym zaaplikowałem moje leczenie, odczuwali niewielki ból, ich rany nie miały obrzęku ani symptomów zapalenia, a ranni przespali całą noc.

Inni, którym zaaplikowałem wrzący olej, gorączkowali i cierpieli z bólu, a ich rany były obrzęknięte.

Od tej pory postanowiłem nigdy więcej nie stosować okrutnego wypalania postrzałów z arkebuzów.”

# James Lind (1747)

## Leczenie szkorbutu

- ♦ Woda morską : 2
- ♦ Ocet : 2
- ♦ Cydr : 2
- ♦ Witriol : 2
- ♦ Gałka muszk. : 2
- ♦ Cytryna ! : 2



# XX wiek

- ◆ Pierwsza randomizowana próba kliniczna w medycynie: 1946 rok, test streptomycyny jako leku przeciw gruźlicy.
  - Ref : M.R.C. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis, *BMJ*, 1948.
- ◆ Pierwsze próby kliniczne w onkologii dotyczące użycia – bez sukcesu - chemioterapii w raku piersi rozpoczęto w USA w 1958 w ramach National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.

# Stary paradygmat *Klinicysta*

- ◆ Doświadczenie najlepszą drogą uzyskiwania wiedzy.
- ◆ Znajomość patofizjologii połączona ze zdrowym rozsądkiem jest skutecznym sposobem prowadzenia praktyki klinicznej.



# Nowy paradygmat

## *Medycyna oparta na faktach*

### *(Evidence-Based Medicine, EBM)*

- ◆ Intuicja jest ważna, ale musi być wywodzona i modyfikowana w oparciu o starannie gromadzone, nieobciążone obserwacje.
- ◆ Mechanizmy patofizjologiczne są ważne, ale czasem odpowiedź na leczenie może nie być zgodna z oczekiwaniami.
- ◆ Próby kliniczne zapewniają najbardziej obiektywną i nieobciążoną podstawę dla podejmowania decyzji terapeutycznych.

# Czym jest Evidence-Based Medicine?

EBM is “the conscientious, explicit and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of the individual patient. It means integrating individual clinical expertise with the best available external clinical evidence from systematic research.”

*David Sackett*

# Ocena korzyści z nowej terapii

- ◆ Opinia ekspertów
- ◆ Wiedza nt. fizjologii
- ◆ Doświadczenie z praktyki klinicznej
- ◆ Badania retrospektywne
- ◆ Próby kliniczne

*Znaczenie prób klinicznych można wywieść z koncepcji EBM*

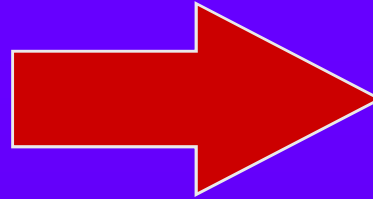
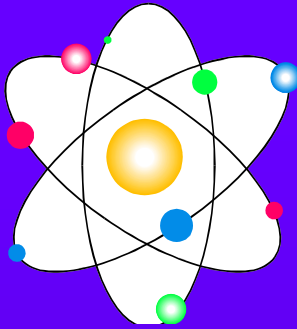
# Evidence-Based Medicine

- ◆ **Case report:** dowód, że pewien efekt kliniczny jest możliwy.
- ◆ **Case series:** dowód na powtarzalność pewnego efektu klinicznego; obciążony błędem selekcji.
- ◆ **Database analysis:** dobór leczenia nie jest kontrolowany eksperymentalnie, ale wynika z preferencji lekarza i/lub chorego. Dane najczęściej nie są gromadzone pod kątem ogólnej oceny skuteczności metody leczenia.

# Evidence-Based Medicine

- ◆ **Observational study:** badacz wykorzystuje „naturalne” procesy doboru metody leczenia i dobiera odpowiednią grupę kontrolną.
- ◆ **Controlled clinical trials:** dobór leczenia jest częścią układu doświadczalnego. Ustalane jest kryterium oceny skuteczności leczenia (endpoint). Metoda analizy danych jest ustalana z góry.

# Proces opracowywania nowego leku



10, 000  
cząsteczek

$\$10^9$

1 nowy  
lek

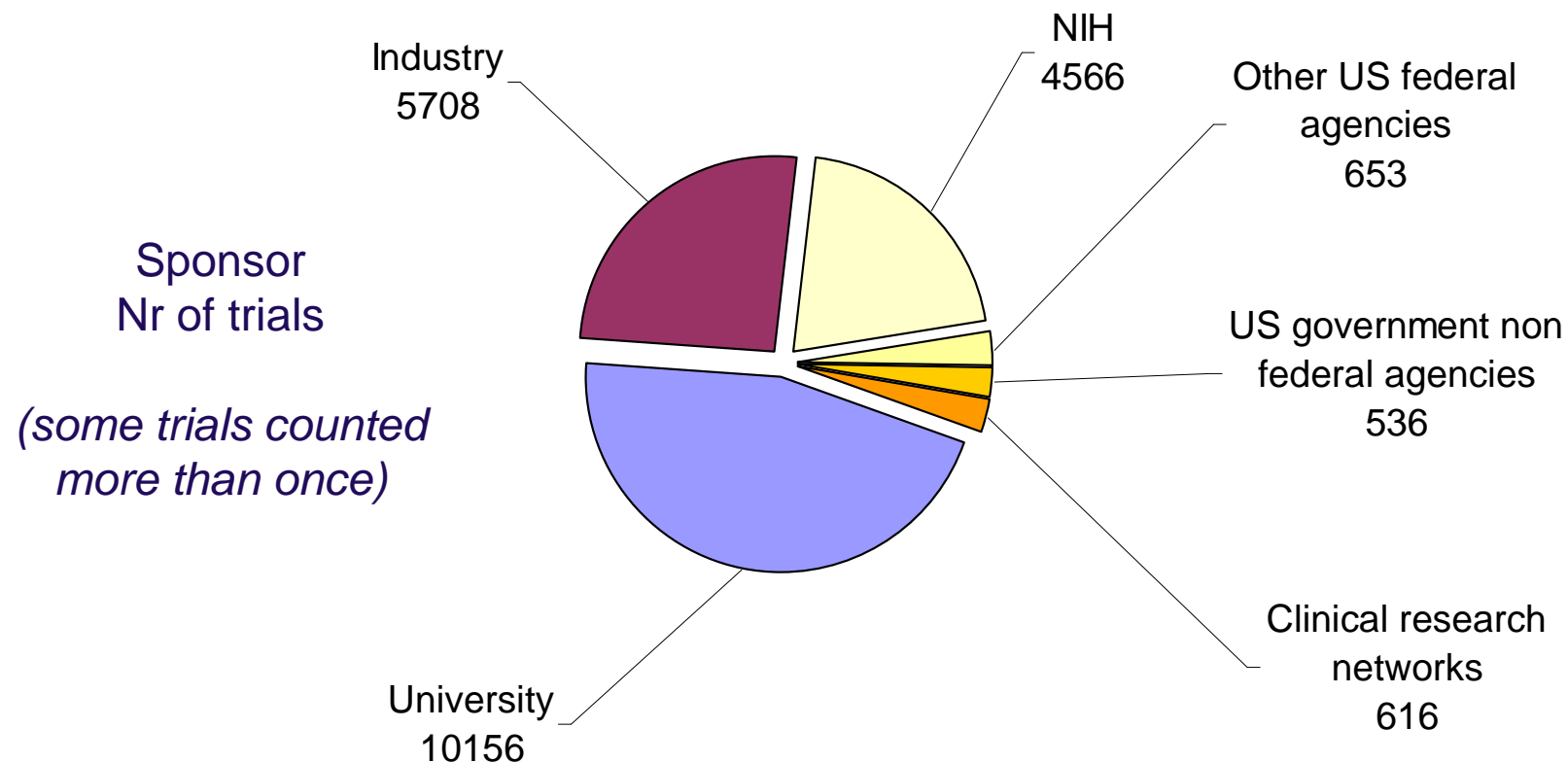
8 - 10 lat

lek dla  
choroby ostrej

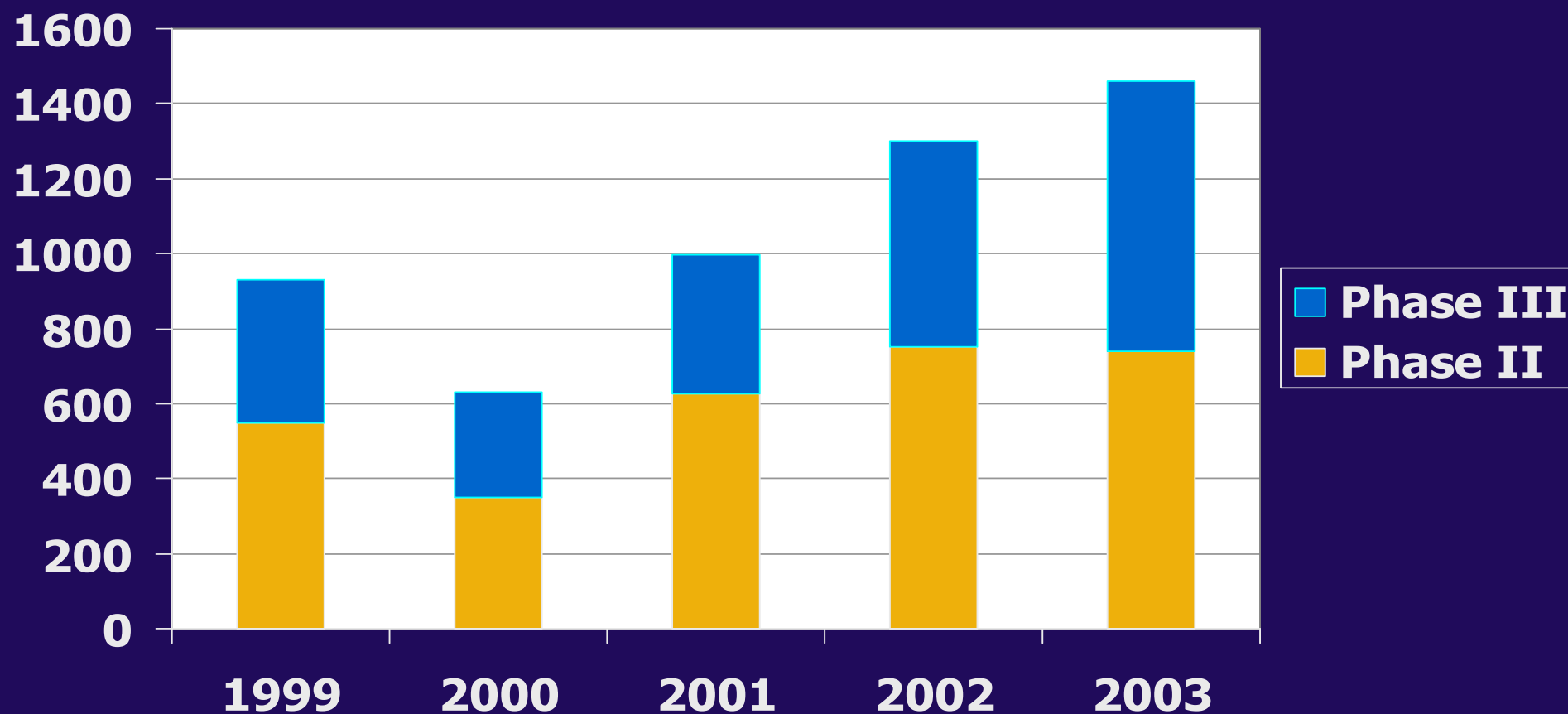
12 lat

lek dla choroby  
przewlekłej

# 16,120 trials open to accrual (May 2007)

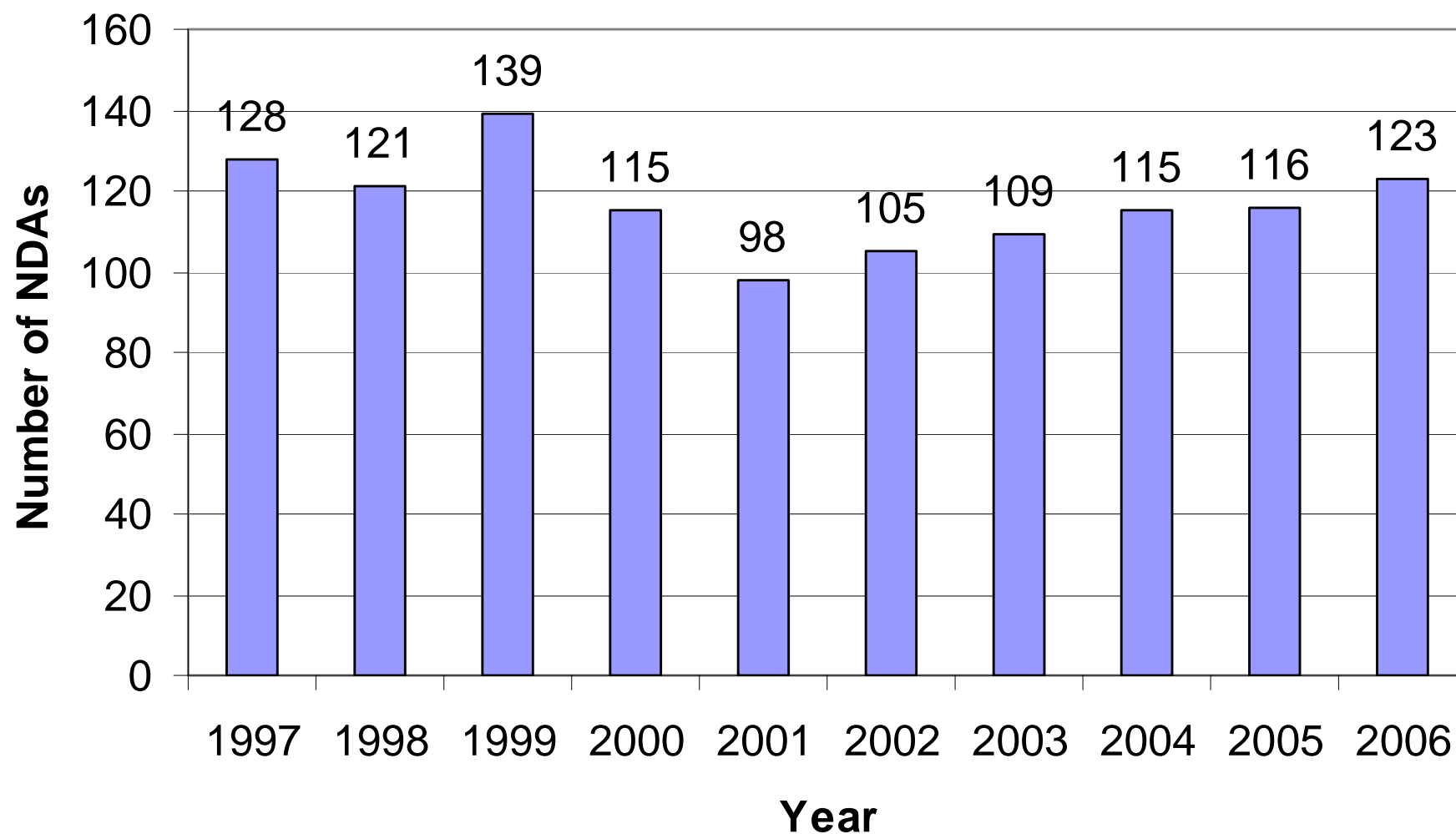


# Trials published (1999 – 2003)

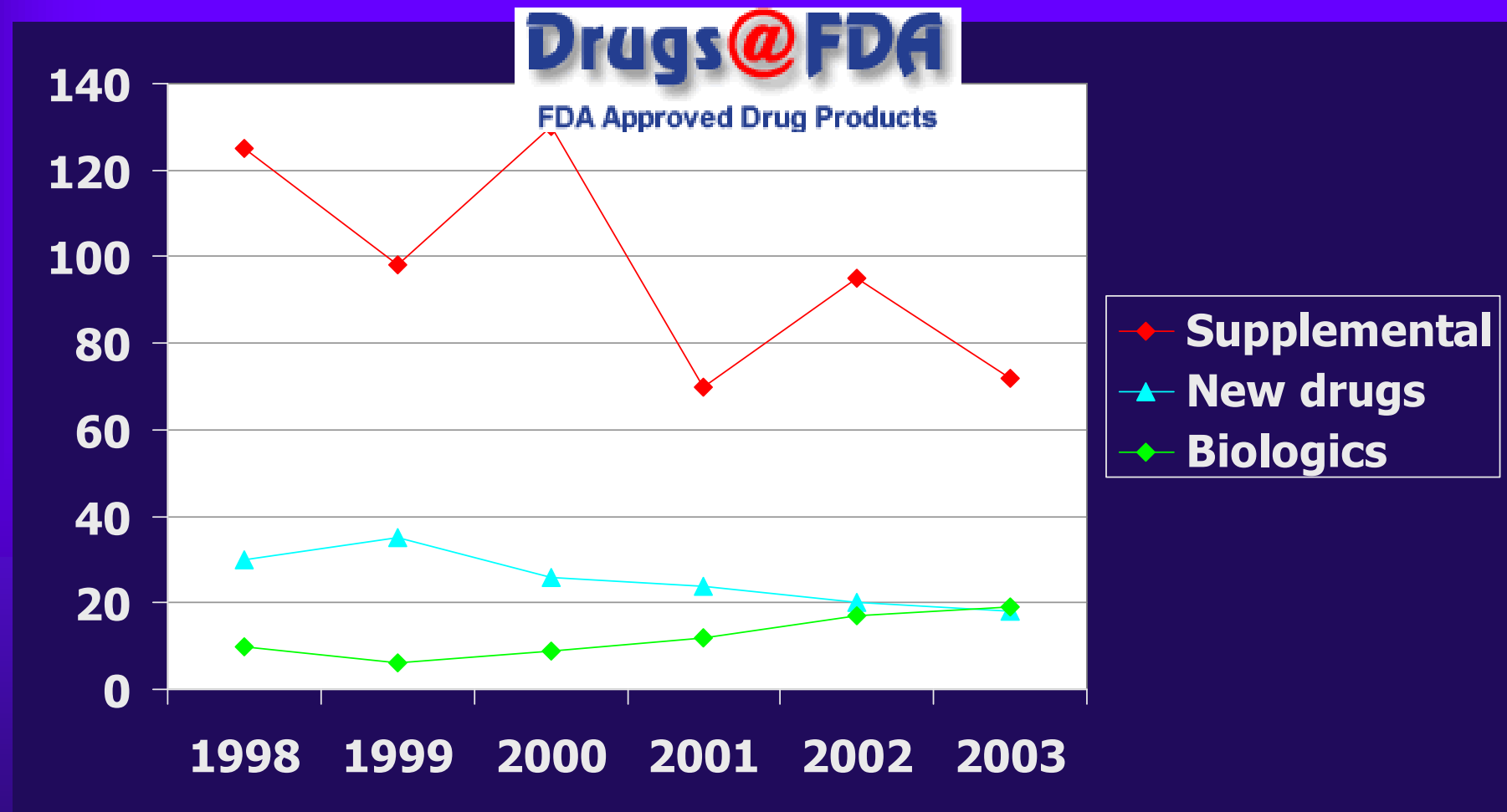




# NDA received (1997-2006)



# New Drug Approvals (1998 – 2003)



Note: Over 400 molecules currently under clinical investigation

## The law of logarithmic loss in clinical research

- ◆ No. of recruiting trials (2007)  $\sim 16 \times 10^3$
- ◆ No. of publications yearly  $\sim 16 \times 10^2$
- ◆ No. of approvals yearly  $\sim 16 \times 10^1$
- ◆ No. of new drugs approved yearly  $\sim 16 \times 10^0$

The yield of clinical trials is far too low

# Proces opracowywania nowego leku

**Doświadczenia farmaceutyczne**

**Faza przed-kliniczna**

**Próby kliniczne**

- ♦ faza I
- ♦ faza II
- ♦ faza III

**Obserwacja post-marketingowa**

- ♦ faza IV

## Doświadczenia farmaceutyczne

odkrycie związku chemicznego;  
synteza i puryfikacja substancji  
czynnej leku; procesy produkcyjne



## Faza przed-kliniczna (zwierzęta)

profil farmakologiczny; ostra  
toksyczność; efekty długiego użycia



## Investigational New Drug Application



### Próby fazy I

niewielka liczebność próbki; ocena  
toksyczności leku



### Próby fazy II

średnia liczebność; ocena toksyczności i  
krótkoterminowej skuteczności;



### Próby fazy III

duże i porównawcze; ocena skuteczności



## New Drug Application



### Próby fazy IV

ocena efektów w „rzeczywistej” praktyce  
klinicznej, kosztów, rzadkich efektów  
niepożądanych

# Próby kliniczne fazy I

- ◆ Niewielka liczba uczestników (20-100)
- ◆ Ochotnicy lub osoby z zaawansowaną chorobą
- ◆ Ocena toksyczności leku
  - maksymalna tolerowana dawka
- ◆ Farmakokinetyka
- ◆ Farmakodynamika

# Próby kliniczne fazy II

- ◆ Kilkuset chorych na daną chorobę
- ◆ Precyzyjne kryteria włączania/wyłączania chorych
- ◆ Ocena toksyczności i krótkoterminowej skuteczności
- ◆ Określenie dawki i sposobu jej podania
- ◆ Podstawa dla prób „rejestracyjnych”

# Próby kliniczne fazy III

- ◆ „Rejestracyjne” (NDA)
- ◆ Precyzyjne kryteria włączania/wyłączania chorych
- ◆ Duża liczebność (setki – tysiące uczestników)
- ◆ Porównawcze (dwie lub więcej grupy leczenia)
- ◆ Ocena skuteczności i kosztów



# Próby kliniczne fazy IV

- ◆ Efekty stosowania leku w rutynowej praktyce klinicznej
- ◆ Ocena rzadkich efektów niepożądanych
- ◆ Określenie kosztów leczenia
- ◆ Ogólne kryteria włączania/wyłączania chorych

# Trial Aims

## The Main Focus of Different Types of Studies

	Main Focus	Type of Studies
Activity	Biological effect of the drug on the target system	Preclinical studies and early clinical trials (Phase I–II)
Efficacy	Clinical effect of the drug in a sample of well-defined patients	Clinical trials (Phase II–III)
Effectiveness	Overall effect of the drug in a population at large	Late clinical trials (Phase IV)
Efficiency	Balance of costs and effects of the drug from a public health perspective	Pharmacoeconomic studies

# Organizacja próby klinicznej

- ◆ Planowanie
  - Formułowanie hipotezy badawczej
  - Wybór kryterium oceny skuteczności leczenia
  - Wybór układu doświadczalnego i liczebności próbki
- ◆ Przeprowadzanie próby
  - Rekrutacja uczestników
  - Gromadzenie danych
- ◆ Analiza danych
- ◆ Publikacja rezultatów

# Rola statystyka w próbach klinicznych

- ◆ Planowanie próby :
  - ▶ kontrola błędów I, II rodzaju
- ◆ Przeprowadzanie próby :
  - ▶ nadzór nad gromadzeniem danych
  - ▶ analizy przejściowe
- ◆ Analiza danych :
  - ▶ odpowiedź na hipotezę badawczą

# Planowanie próby: hipoteza badawcza

- ◆ Ograniczona liczba precyzyjnie sformułowanych pytań
  - Czy lek A, w porównaniu do leku B, przedłuża czas życia chorych z przerzutowym rakiem prostaty?
- ◆ Im więcej pytań, tym bardziej skomplikowana próba...
- ◆ ... i tym większe ryzyko niepowodzenia.

# Planowanie próby: kryterium oceny skuteczności leczenia (1)

- ◆ Dwie główne cechy kryterium:
  - Wrażliwość na efekty leczenia
  - Właściwe z punktu widzenia celów próby
    - Sygnał biologicznej aktywności leku (próba fazy II)?
    - Definitywny dowód efektu klinicznego (próba fazy III)?
- ◆ Dla chorób zagrażających życiu (AIDS, rak, ...), definitywnym kryterium oceny skuteczności leczenia jest czas przeżycia.

# Planowanie próby: kryterium oceny skuteczności leczenia (2)

- ◆ Czasem najbardziej wrażliwe i właściwe kryterium może być trudne do użycia z racji
  - kosztów lub trudności pomiaru (np. jakość życia),
  - konieczności długiej obserwacji (follow-up) chorych (np. czas przeżycia dla wczesnego stadium raka),
  - lub dużej liczebności próbki związanej z niską częstością zdarzeń (np. krótkoterminowa śmiertelność przy ostrym zawale serca).
- ◆ Alternatywą jest użycie *zastępczego kryterium oceny skuteczności leczenia (surrogate endpoint)*.
  - Konieczna walidacja takiego kryterium

# Planowanie próby: układ doświadczalny

- ♦ Optymalny dla celów próby
  - Tzn., maksymalizujący moc statystyczną (precyzję) dla danej liczebności próbki.
- ♦ Przykład: placebo (P) vs lek A vs lek B

lek A	lek B	
	nie	tak
nie	n	n
tak	n	n

- Układ czynnikowy 2 x 2: 4n chorych
  - $\frac{1}{2}$  liczebności dla :  
P vs. A                      &                      P vs B;
  - $\frac{1}{3}$  liczebności dla :                      P vs A vs B.
- Potencjalne komplikacje:
  - interakcja A\*B;
  - toksyczność A\*B.



# Planowanie próby: liczebność próbki

- ◆ Najczęściej używa się testu istotności statystycznej.
- ◆ Próba (test) powinna mieć wystarczającą moc by „wykryć” klinicznie znaczący efekt.
- ◆ Może to oznaczać nie tylko konieczność rekrutacji znacznej liczby chorych, ale i odpowiednio długiego okresu obserwacji.
  - Zbyt długa próba może być trudna do ukończenia.
  - Konieczność zapewnienia rekrutacji chorych
- ◆ Niewielkie liczebnie próby są nieetyczne!

# Planowanie próby: organizacja

- ◆ Biuro administracyjne
- ◆ Centrum gromadzenia danych
- ◆ Ośrodki kliniczne
- ◆ Komisje
  - data safety and monitoring board
  - events committee
  - steering committee
  - subcommittees (quality control, recruitment/compliance)

# Próby kliniczne są zbiorowym wysiłkiem wielu osób

- ◆ W organizacji prób udział biorą:
  - personel gromadzący dane (pielęgniarki, ankieterzy itp.)
  - klinicyści
  - koordynatorzy procesu gromadzenia danych (data managers)
  - programiści
  - statystycy
- ◆ Powinni być włączeni w proces planowania próby.
- ◆ Odpowiedni przepływ informacji jest b. ważny.

# Protokół próby klinicznej

- ◆ Planowanie próby powinno zakończyć się przygotowaniem jej *protokołu*.
- ◆ Protokół jest „instruktarzem” próby.
- ◆ Wszystkie kroki po zakończeniu planowania próby są sprawdzane z wymogami protokołu.

# Protokół próby: przykład

1. Title page
2. Background and introduction
3. Objectives of the trial
4. Patient selection criteria
5. Trial design and schema
6. Therapeutic regimens and toxicity
7. Clinical evaluations, lab tests and follow-up
8. Criteria of evaluation
9. Registration and randomization of patients
10. Forms and procedures for collecting data
11. Statistical considerations
12. Administrative responsibilities
13. Informed consent
14. References
15. Appendices

# Przeprowadzanie próby klinicznej

- ◆ Ciągła kontrola procesu przeprowadzania próby:
  - rekrutacja
  - toksyczność
  - jakość danych
    - „straty z obserwacji”
- ◆ Możliwość wcześniejszego przerwania próby w przypadku „obiecujących rezultatów” powinna być formalnie zaplanowana.

# Przeprowadzanie próby: gromadzenie danych

- ◆ Należy gromadzić tylko dane niezbędne z punktu widzenia celów próby.
  - Im więcej danych, tym bardziej skomplikowany proces ich gromadzenia i tym większe ryzyko braków danych.
- ◆ Narzędzia do gromadzenia danych (najczęściej papierowe kwestionariusze) powinny być przejrzyste i spójne.

# Analiza danych z próby klinicznej

- ◆ Zaplanowana
- ◆ Odpowiednie metody, odpowiadające układowi doświadczalnemu
- ◆ Problem z
  - brakami danych
    - „informatywne” braki („straty z obserwacji” z powodu np. pogarszającego się stanu zdrowia)
  - niestosowanie się do wymogów leczenia (non-compliance)
    - rezultaty leczenia chorych nie stosujących się do wymogów leczenia mogą obciążać ocenę skuteczności



# Publikacja wyników próby

- ◆ Opis metod analizy powinien umożliwić jej powtórzenie (gdyby dane były dostępne).
- ◆ Wyniki powinny być opublikowane niezależnie od tego czy są „pozytywne” czy „negatywne”.
  - *Obciążenie publikacyjne*: publikowane są głównie „pozytywne” próby.

# Elementy układu doświadczalnego

- ◆ Użycie placebo/grupy kontrolnej
- ◆ „Zaślepienie”
- ◆ Randomizacja
- ◆ Wcześniejsze przerywanie próby
- ◆ Równoległe grupy vs. układ przekrzyżowany
- ◆ Testowanie nadrzędności/równoważności

# Użycie grupy kontrolnej

- ◆ Aby uzyskać informację o mechanizmach *nie związanych z leczeniem*.
- ◆ Użycie nieleczonej grupy kontrolnej może być nieetyczne i/lub niewskazane.
  - Nieetyczne jeśli istnieje skuteczne leczenie
  - Niewskazane jeśli informacja o leczeniu może wpływać na ocenę wyniku
    - zastosowanie placebo

# „Efekt placebo”

- ◆ „Mierzalny i klinicznie znaczący efekt placebo”
  - Khan *et al.*, *Arch Gen Psychiatry* (2000): 30-50% chorych na depresję;
  - Bienenfeld *et al.*, *Am Heart J* (1996): 30-80% chorych na dusznicę bolesną (angina pectoris)
- ◆ Generalnie uznawany, choć wciąż kontrowersyjny
  - Hrobjartsson *et al.*, *NEJM* (2001): meta-analiza randomizowanych prób klinicznych z placebo i nieleczoną grupą kontrolną nie wykazała różnic na korzyść placebo.
    - Ale grupa kontrolna pozostawała pod obserwacją kliniczną.

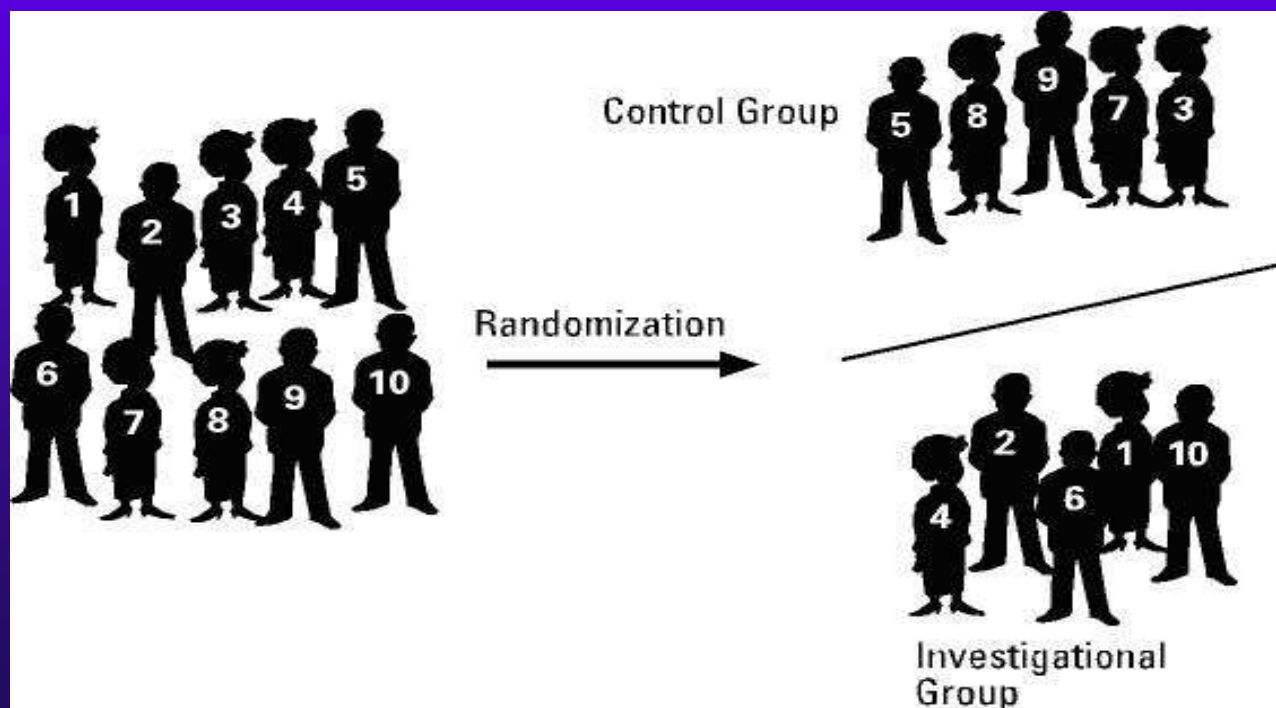
# „Zaślepianie” próby klinicznej

- ◆ Ukrywanie informacji o stosowanym leku w celu zapobieżenia obciążeniu oceny wyniku leczenia.
  - *Próba „otwarta” (open-label)*: chory i klinicysta znają rodzaj leku przydzielonego choremu
  - *„Pojedynczo ślepa próba” (single-blinded)*: chory nie zna leku (ale klinicysta tak).
  - *„Podwójnie ślepa próba” (double-blinded)*: ani chory, ani klinicysta nie zna rodzaju leku.

☺ W „potrójnie ślepej” próbie nikt nie wie jaki lek przydzielono. ☺

# Randomizacja

- ◆ Losowe przydzielanie leczenia chorym w próbie klinicznej
- ◆ Cel: eliminacja wpływu nieobserwowanych czynników na wynik leczenia



# Jak randomizacja działa?

- ◆ Dwa leki ( $A$  &  $B$ ), przydzielane chorym z prawdopodobieństwem  $\frac{1}{2}$ .
- ◆ Rozważmy płeć:
  - $M$  mężczyzn, średnio  $\frac{1}{2} M$  dostaje  $A$  i  $\frac{1}{2} M$  dostaje  $B$ .
  - $K$  kobiet, średnio  $\frac{1}{2} K$  dostaje  $A$  i  $\frac{1}{2} K$  dostaje  $B$ .
  - W każdej z grup jest  $\approx \frac{1}{2} M / (\frac{1}{2} M + \frac{1}{2} K)$  mężczyzn.
- ◆ Taka sama argumentacja stosuje się do innych czynników (nawet nieznanymi).
  - Randomizacja powinna zrównoważyć rozkład wszystkich czynników w porównywanych grupach.

# Warunek powodzenia randomizacji

Wynik musi być losowy i  
nieprzewidywalny!

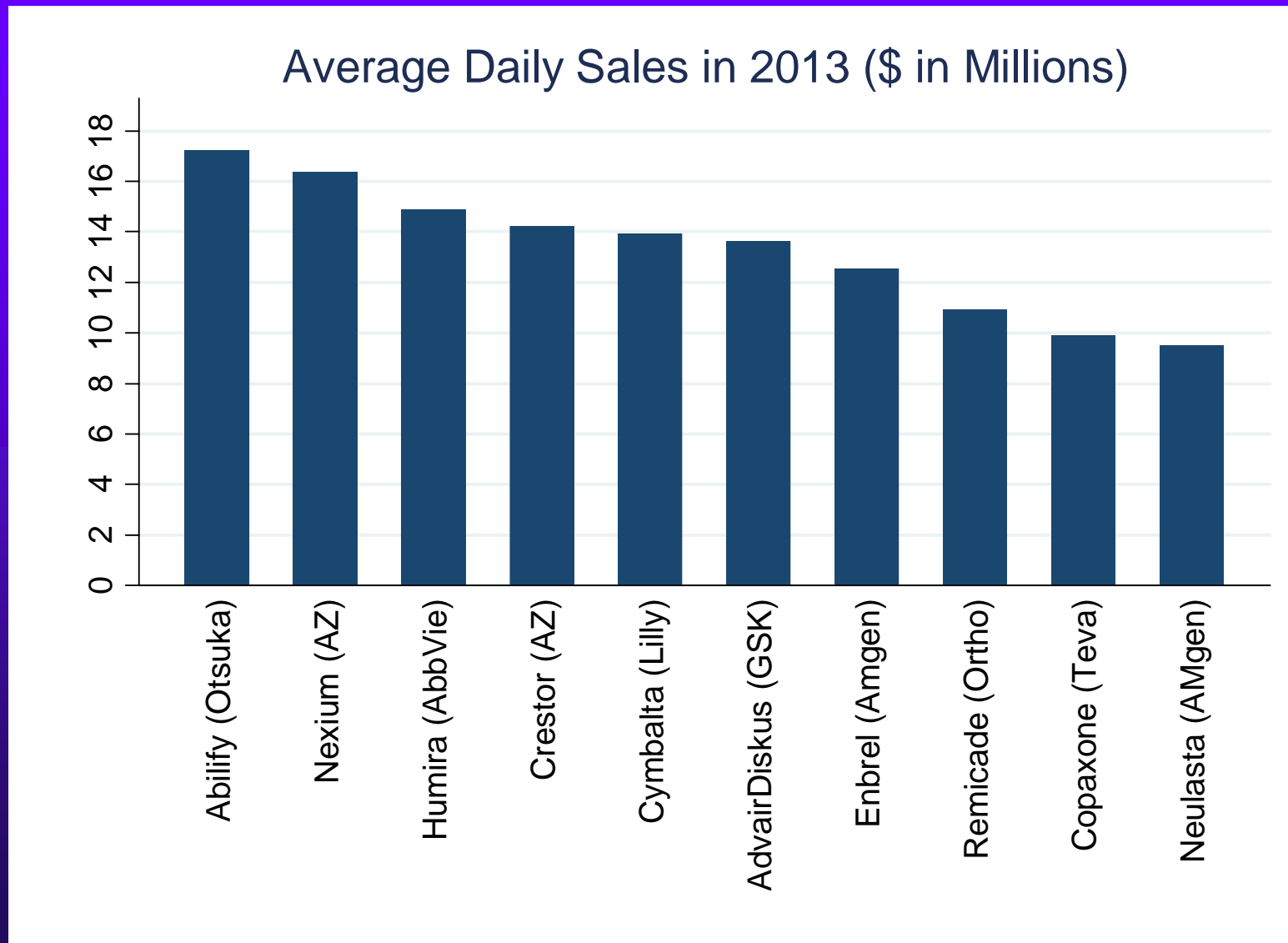


# Próby z ustaloną liczebnością vs. z sekwencyjnymi grupami

- ◆ *Fixed sample size trials* : wyniki leczenia są analizowane na końcu próby, po włączeniu do próby zaplanowanej liczby chorych.
- ◆ *Group sequential trials* : *analizy przejściowe* danych w czasie przeprowadzania próby
  - Wyniki analiz mogą sugerować *wcześniejsze przerwanie* próby.
  - Takie próby są trudniejsze do zaplanowania i analizy.

# Koszt przedłużania procesu opracowywania nowego leku

Top 10 “bestsellers” in 2013 ([www.drugs.com](http://www.drugs.com))



# Próby z równoległymi grupami vs. układ przekrzyżowany

- ◆ *Parallel groups trials* : chorzy otrzymują tylko jeden z porównywanych leków.
- ◆ *Cross-over trials* : w kolejnych okresach chorzy otrzymują kilka lub wszystkie z leków.
  - Przykład: dwa leki, *A* & *B*.
  - Chorzy randomizowani między sekwencje *AB* or *BA*.
  - Zmniejszona zmienność między chorymi (chory jest swoją własną „kontrolą”)
  - Takie próby są trudniejsze do zaplanowania i analizy.

# Testowanie nadrzędności i równoważności

- ♦ *Superiority* trials:

$H_0$ : brak efektu leczenia

$H_A$ : efekt leczenia

- ♦ *Equivalence* trials:

$H_0$ : efekt leczenia

$H_A$ : brak efektu

- ♦ Próby równoważności używane jeśli chcemy wykazać, że nowy lek ma podobną skuteczność do istniejącego, ale np. mniejszą toksyczność.

# Interpretacja prób nadrzędności i równoważności

- ◆ Test istotności statystycznej ma na celu odrzuć hipotezy zerowej, a NIE potwierdzenie.
- ◆ W próbach nadrzędności, odrzucenie hipotezy zerowej oznacza wyższą skuteczność jednego z leków.
- ◆ W próbach równoważności, odrzucenie hipotezy zerowej (inaczej sformułowanej) oznacza podobną skuteczność obu z leków.

# Trzy główne problemy próby klinicznych

- ◆ Nieobciążoność wyników
- ◆ Uogólnialność wyników
- ◆ Wystarczająca moc  
(„wykrycia” efektów przy testowaniu hipotez)  
lub wystarczająca precyzja  
(szacowania efektów)

# Obciążenie wyników prób klinicznych (1)

- ◆ *Selection bias*: chorzy lub klinicyści mogą preferować określony rodzaj leczenia lub leku.
  - Rozwiązanie: randomizacja i „zaślepienie”
- ◆ *Allocation bias*: niezrównoważony rozkład czynników w porównywanych grupach
  - Rozwiązanie: randomizacja
- ◆ *Observer bias*: znajomość leczenia może wpływać na ocenę jego wyników.
  - Rozwiązanie: „zaślepienie”

# Obciążenie wyników prób klinicznych (2)

- ♦ *Follow up frequency bias* : związane z obserwacją czasu do wystąpienia zdarzenia (np. progresji nowotworu). Przykład:  
Grupa kontrolna jest obserwowana co miesiąc, grupa badana co dwa miesiące.  
W której obserwowany czas do progresji będzie (średnio) krótszy?
  - Rozwiązanie: taka sama częstość obserwacji we wszystkich porównywanych grupach



# Obciążenie wyników prób klinicznych (3)

- ◆ *Analysis bias*: związane z uwzględnianiem „strat z obserwacji”, odstępstw od protokołu itp.
  - Rozwiązanie: ograniczanie liczby wycofań z próby, strat z obserwacji, odstępstw; analiza „intencji leczenia” (intention-to-treat).

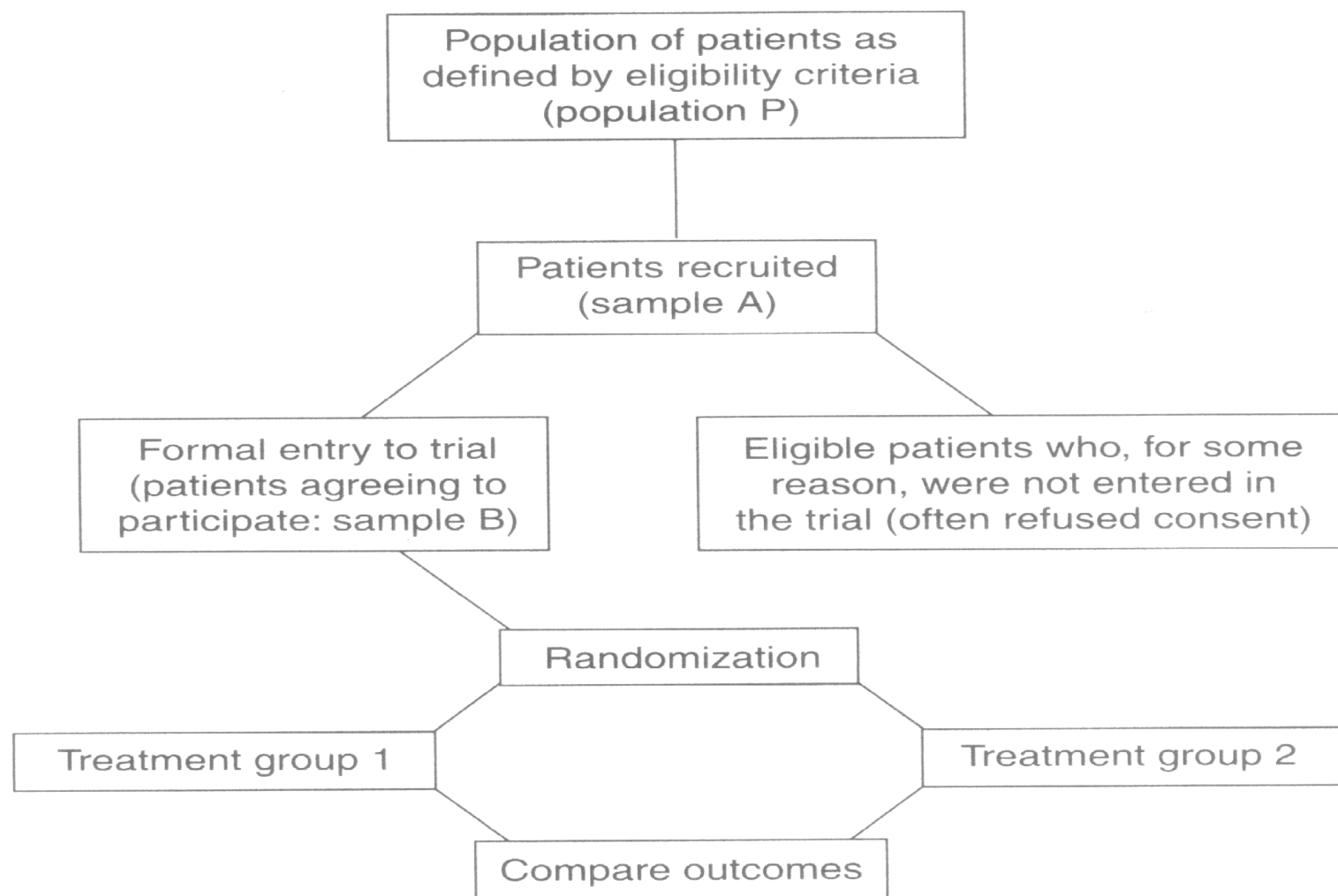
# Strategie analizy

- ♦ „*Zgodnie z intencją leczenia*” (*Intention-to-treat*): wszyscy zrandomizowani chorzy włączeni do analizy zgodnie z wynikiem randomizacji.
  - Konserwatywna (+) w próbach nadrzędności; liberalna(-) w równoważności.
- ♦ „*Zgodnie z leczeniem*” (*As-treated*): chorzy włączeni do grup zgodnie z faktycznym leczeniem.
  - Obciążenie, jeśli zmiana leczenia związana z np. gorszym wynikiem lub toksycznością.
- ♦ „*Zgodnie z protokołem*” (*Per-protocol*): tylko chorzy leczeni zgodnie z wymogami protokołu (bez odstępstw)

# Uogólnianie wyników prób klinicznych (1)

- ◆ Uczestnicy prób są wyselekcjonowaną grupą
  - Bjorn *et al.*, *J Card Fail* (1998)
  - Cottin *et al.*, *Ann Oncol* (1999)
  - Zimmerman *et al.*, *Am J Psychiatry* (2002)
- ◆ Skuteczność leczenia, obserwowana w próbach, nie odpowiada efektywności (skuteczności obserwowanej w praktyce klinicznej).

# Selekcja uczestników prób



**Figure 1.1**

# Uogólnianie wyników prób klinicznych (2)

- ◆ Senn (*Statistics in Medicine*, 1991):

“The strongest inference which it is possible to make from a clinical trial is that the experimental conditions being compared differ as regards some outcome. (...)

We cannot use the inclusion criteria as a means of generalizing the results from a clinical trial. (...)

Patients in a trial are not to be regarded as a random sample from some population satisfying the inclusion criteria.”

- ◆ Ważne jest nieobciążone porównanie skuteczności – użycie „zaślepienia”, randomizacji, i grupy kontrolnej!

# Etyka w próbach klinicznych

- ◆ Najważniejszą kwestią jest fakt, że w próbach klinicznych udział biorą ludzie.
- ◆ Historia pokazuje, że eksperymenty z udziałem ludzi wymagają ścisłego nadzoru.
  - zbrodnie nazistów w czasie II wojny światowej
  - liczne nadużycia po wojnie

# Nadużycia

- ◆ **Szczególnie jaskrawe przykłady nadużyć**
  - 1932-1972: US Public Health Service badała efekty nieleczenia syfilisu w Tuskegee, Alabama.
  - 1950s-1972: Willowbrook State Hospital in NY, niepełnosprawne umysłowo dzieci były zakażane WZW dla oceny przebiegu choroby.
  - 1962: Ciężarnym kobietom podawano talidomid bez informacji, że lek jest w fazie eksperymentalnej.
  - 1963: Jewish Chronic Diseases Hospital in Brooklyn, 22 pacjentom w zaawansowanym wieku wstrzyknięto, bez zgody tych osób, komórki rakowe w celu oceny odpowiedzi immunologicznej.

# Regulacje prawne w celu ochrony praw uczestników eksperymentów

- ◆ Kodeks z Norymbergii 1949
- ◆ Deklaracja helsińska 1964
- ◆ US Human Subjects Regulations
  - NIH policy 1966
  - NIH regulations 1974
  - Belmont Report 1979
- ◆ Europa, “Good Clinical Practice” 1991
- ◆ ICH 1996
- ◆ Europa, Clinical Trials Directive 2001



# Nuremberg Code (1949)

1. Study participants must give **voluntary** consent.
2. There must be no reasonable alternative to the experiment.
3. The anticipated result must have a basis in biological knowledge and animal experimentation.
4. The procedures should avoid unnecessary suffering/injury.
5. No expectation for death or disability as a result of the trial.
6. Degree of risk for the patient is consistent with the humanitarian importance of the study.
7. The study must be conducted by qualified scientists.
8. The subject can stop participation at will.
9. Obligatory termination of the experiment if injury seems likely.

# Deklaracja helsińska (1964)

- ◆ Rekomendacje dla lekarzy prowadzących badania biomedyczne z udziałem ludzi
- ◆ W dużej mierze powielające zasady kodeksu z Norymbergii
- ◆ Odróżniają eksperymenty terapeutyczne od innych

# The Belmont Report (1979)

- ◆ Trzy zasady
  - **Szanowanie indywidualności (Respect for Persons)**
    - recognition of personal dignity and autonomy of individuals
    - special protection of those with diminished autonomy
  - **Czynienie dobra (Beneficence)**
    - protect persons from harm by maximizing anticipated benefits and minimizing possible risks of harm
  - **Sprawiedliwość (Justice)**
    - benefits and burdens must be distributed fairly

# Good Clinical Practice (1991)

- ◆ Oficjalne standardy prowadzenia prób klinicznych
- ◆ Ogólniej: zasady *good clinical research practice*
- ◆ Mają na celu zapewnienie, że eksperymenty terapeutyczne z udziałem ludzi:
  - są rozpoczynane i kontynuowane tylko jeśli oczekiwane korzyści uzasadniają **ryzyko**;
  - włączają uczestników tylko za ich **świadomą zgodą** (*informed consent*).

# Świadoma zgoda

- ◆ Uczestnicy prób klinicznych powinni wyrazić swoją zgodę w oparciu o następujące informacje:
  - Opis próby, z uzasadnieniem użycia badanych terapii
  - Możliwe ryzyko efektów niepożądanych i korzyści
  - Użycie niestandardowych procedur lub wymagań
  - Alternatywne opcje terapeutyczne
  - Przewidywane koszty i/lub wynagrodzenia
  - Dane personalne i kontaktowe badacza
  - Bezwarunkowe prawo do odmowy udziału w dowolnej chwili

# Korzyści muszą uzasadniać ryzyko

- ◆ Z tego punktu widzenia próba kliniczna, która została :
    - perfekcyjnie zaplanowana, ale źle przeprowadzona
    - źle zaplanowana, ale perfekcyjnie przeprowadzona
    - perfekcyjnie zaplanowana i przeprowadzona, ale do której analizy użyto niewłaściwych metod lub tylko części danych...
- ... stanowi niepotrzebne i nieuzasadnione ryzyko dla uczestników !

# Randomizowane próby kliniczne: równowaga opinii

- ◆ Zasada sformułowana przez Benjamina Freedmana:  
  
“... at the start of the trial, there must be a state of clinical equipoise regarding the merits of the regimens to be tested, and the trial must be designed in such a way as to make it reasonable to expect that, if it is successfully conducted, clinical equipoise will be disturbed.”
- ◆ Oznacza konieczność istnienia **rzeczywistej niepewności** w środowisku medycznym co do **relatywnej wartości terapeutycznej** metod porównywanych w próbie

# Użycie placebo

- ◆ Jeśli nie istnieje standardowe leczenie, lub leczenie to nie jest lepsze od placebo, lub jego wartość jest podważana
- ◆ Jeśli próba testuje metodę kombinowaną z leczeniem standardowym
- ◆ U pacjentów
  - którzy świadomie zgodzili się zrezygnować ze standardowego leczenia niegroźnej choroby, z której leczenia chorzy często rezygnują
  - u których niepodanie leczenia nie spowoduje niepotrzebnego cierpienia lub nieodwracalnej szkody



# Wcześniejsze przerywanie próby

- ◆ Deklaracja helsińska stwierdza, że:
  - “Physician should cease any investigation if the hazards are found to outweigh the potential benefits.”
- ◆ Próby kliniczne, w których używane jest nieodwracalne kryterium oceny skuteczności leczenia, powinny być przerywane jeśli dla jednej z metod leczenia „wykazano” nadrzędność.
  - Możliwość przerwania powinna być formłanie zaplanowana
  - Data and Safety Monitoring Board

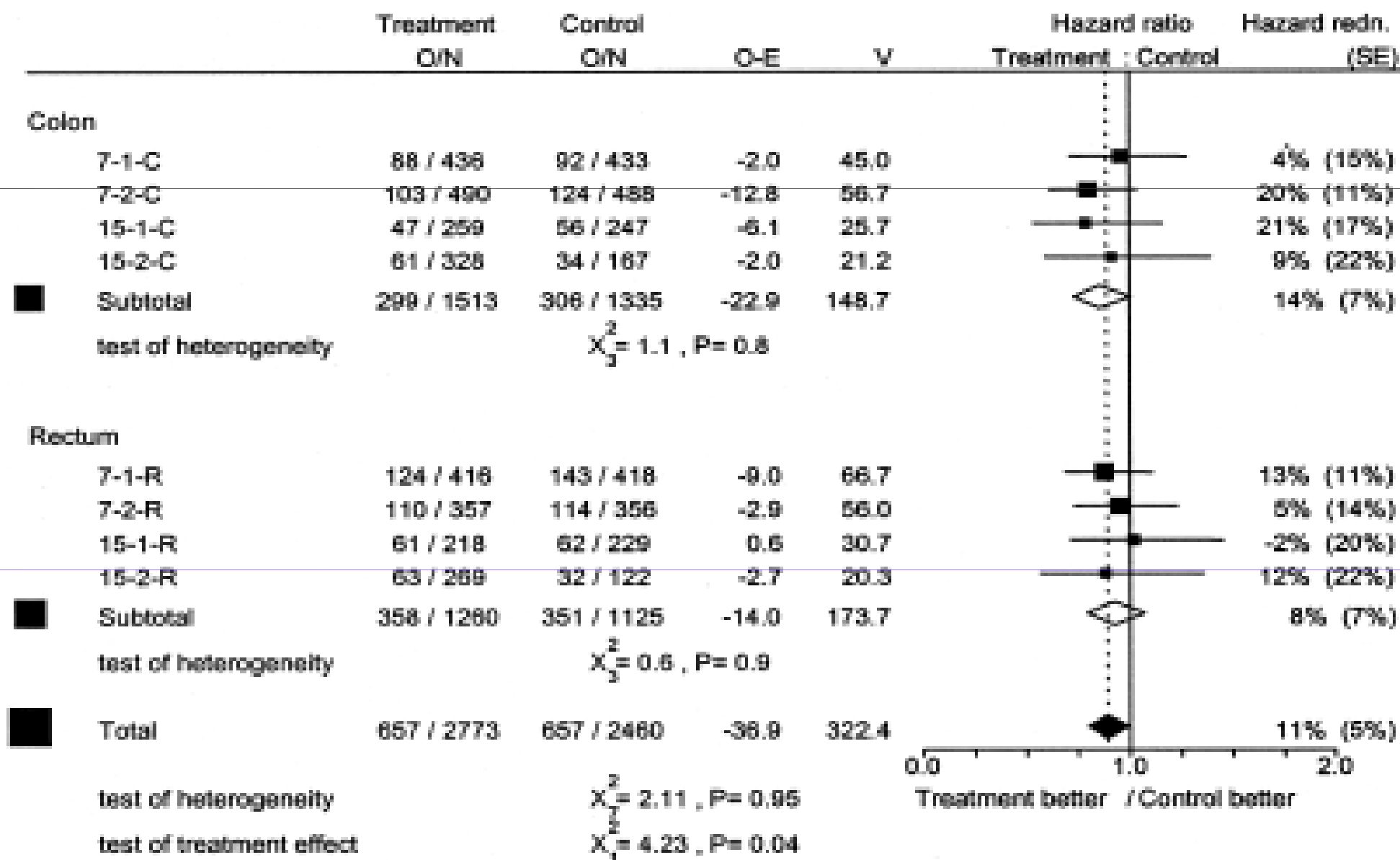
# „Negatywne” wyniki próby klinicznej...

- ◆ Często nie są publikowane
- ◆ Nierozpowszechnianie takich wyników grozi rozprzestrzenianiem się niewłaściwych/szkodliwych praktyk klinicznych lub niepotrzebnym powtarzaniem prób.
- ◆ Badacze i komisje etyczne powinny sprzeciwiać się wszelkim ograniczeniom dotyczącym publikacji wyników prób, przywołując **etyczne zobowiązanie do dbania o prawdziwość i jakość badań naukowych.**

# Meta-analiza

- ◆ Łączna analiza wyników prób dotyczących oceny skuteczności danej metody leczenia
- ◆ Główny cel : zwiększenie liczebności próbki
- ◆ Bardzo użyteczna metoda, ale wymagająca
  - starannego wyszukiwania prób
  - często dużego wysiłku przy gromadzeniu danych
  - łącznej analizy (często niejednorodnych) wyników.
- ◆ Nie powinna być używana „w zastępstwie” dużej, poprawnie przeprowadzonej, randomizowanej próby klinicznej !

# Meta-analiza



# Randomizowane próby kliniczne (RCTs) i Evidence-Based Medicine

- ◆ RCTs stanowią podstawę („gold standard”) dla ustalenia skuteczności i bezpieczeństwa nowych terapii
- ◆ Systematyczne przeglądy (meta-analizy) RCTs, jeśli są dostępne, są kluczowym składnikiem EBM.

# Hierarchia ważności „dowodów” w EBM

- I Wysokiej jakości RCT o odpowiedniej mocy statystycznej, lub meta-analiza RCTs wykazująca statystycznie jednorodne wyniki
- II Niewłaściwie randomizowane próby, potencjalnie obciążone, lub wykazujące statystycznie niejednorodne wyniki
- III Nierandomizowane badania z równoczesną grupą kontrolną
- IV Nierandomizowane badania z historyczną grupą kontrolną (np. próby fazy II z jedną grupą).
- V Przeglądy opinii ekspertów, case reports, badania retrospektywne

# Podsumowanie

- ◆ Próby kliniczne są ważnym narzędziem w ustalaniu skuteczności i bezpieczeństwa nowych terapii/ leków.
- ◆ Wymagają starannego planowania, organizacji i analizy
  - Eliminowanie obciążeń, minimalizacja błędu losowego
- ◆ Zagadnienia etyczne są niezwykle ważne.
- ◆ Statystycy muszą być włączeni na wszystkich etapach organizacji próby.