

# Μεγάλες κλινικές μελέτες: είμαστε σίγουροι, ότι λένε πάντα την αλήθεια;

**Κωνσταντίνος Γ. Θωμόπουλος**

*Έπιμελητής Α΄, Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΜΑ «Έλενα Βενιζέλου»*

**Ε**ναυσμα για την συγγραφή αυτού του κειμένου ήταν η μελέτη άρθρου του Milton Packer, που δημοσιεύτηκε στο *Circulation* πριν από κάποιους μήνες και επικεντρώνεται στην «αλήθεια» των κλινικών μελετών. Στην σύγχρονη ιατρική, ο μέγιστος βαθμός ποιότητας των ενδείξεων παρέχεται από τις μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Αυτές προσφέρουν την «ιδανική γνώση», που χρησιμοποιείται για να φτάσουμε σε ικανοποιητικό επίπεδο «κλινικής αλήθειας». Πόσο «ιδανική» όμως είναι η γνώση που παρέχεται από τις μεγάλες και καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες;

Στις μεγάλες κλινικές μελέτες, εκτός των ασθενών που συμμετέχουν, βασικοί πρωταγωνιστές είναι οι κύριοι έρευνητές (ομάδας καθοδήγησης, steering committee), ο χορηγός (κατά βάση κάποια φαρμακευτική εταιρεία), πολλοί γεωγραφικώς διεσπαρμένοι έρευνητές (κέντρα) και η ομάδα που ελέγχει θέματα διαδικασίας (clinical trial operations team, ή λεγόμενη CRO ή CTO). Η ομάδα καθοδήγησης, βοηθάει στον όρισμό υπόθεσης της μελέτης και ποια θα πρέπει να είναι η μεθοδολογία που θα εφαρμοστεί. Τα μέλη της ομάδας καθοδήγησης σπανίως συμμετέχουν στην κύρια διαδικασία της μελέτης, δηλαδή δεν συμμετέχουν στην συλλογή δεδομένων-παρατηρήσεων. Ο χορηγός, διαθέτει μεγάλα χρηματικά ποσά, έτσι ώστε να στηριχθεί οικονομοτεχνικά η μελέτη και αναλαμβάνει την πληρωμή των λοιπών πρωταγω-

νιστών. Οι έρευνητές, πληρώνονται για να στρατολογήσουν τους ασθενείς και να εφαρμόσουν τη μεθοδολογία της μελέτης, αλλά δεν συμμετέχουν στην συνολική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Η ομάδα έλέγχου της διαδικασίας επιβλέπει τους έρευνητές και την εφαρμογή της όλης μεθοδολογίας. Για παράδειγμα, ελέγχει ότι οι ασθενείς συλλέγονται και τυχαιοποιούνται σύμφωνα με τον σχεδιασμό της μελέτης. Όμως, αν και μπορεί να πιστοποιήσει την τήρηση του χρονοδιαγράμματος στρατολόγησης των ασθενών από τους έρευνητές, δεν έχει πάντα πλήρη εικόνα, για το εάν ή συμμετοχή κάποιων ασθενών γίνεται σύμφωνα με τη μεθοδολογία και εάν εφαρμόζονται πιστά όλα τα μεθοδολογικά βήματα από τους έρευνητές. Από τα παραπάνω εξάγεται, ότι κάθε πρωταγωνιστική ομάδα μίας κλινικής μελέτης, έστω υπό το πρίσμα κάποιων κανόνων, δρᾶ, εν μέρει, σύμφωνα με τα δικά της όφελι και υποχρεώσεις, ενώ δεν έχει γνώση για το πώς δρῶν οι υπόλοιπες πρωταγωνιστικές ομάδες. Ποια μπορεί να είναι τα υποθετικά (δυνητικά) όφελι που έχει κάθε μέλος της εκάστοτε πρωταγωνιστικής ομάδας;

Έαν τα δεδομένα που υπάρχουν, για κάποιο υποθετικό φάρμακο, είναι περιορισμένα, τότε οι ακαδημαϊκά υπεύθυνοι (opinion leaders) ή τα μεγάλα στελέχη των φαρμακευτικών εταιρειών (managers) θα πρέπει να προτείνουν τη διενέργεια μελέτης, που αφορά στο φάρμακο, έτσι ώστε να αυξηθούν τα κλινικά δεδομένα του φαρμάκου

καί, εφόσον τὰ ἐξαχθέντα δεδομένα εἶναι ἐνθαρρυντικά, ἴσως αὐξηθοῦν οἱ πωλήσεις τοῦ φαρμάκου. Ἄν, ἀντιθέτως, δὲν προταθεῖ ἡ διενέργεια μελέτης, τότε τὸ φάρμακο θὰ συρρικνωθεῖ σὲ πωλήσεις, μὲ ἀποτέλεσμα οἱ ἀκαδημαϊκὰ ὑπεύθυνοι νὰ χάσουν πολλὰ χρήματα ἀπὸ τὴν μὴ χρηματοδότησή τους, ἐνῶ οἱ ὑπεύθυνοι τῆς φαρμακευτικῆς ἐταιρείας νὰ χάσουν τὶς δουλειές τους μαζί μὲ ἄλλους συναδέλφους τους σὲ ἱεραρχικὰ κατώτερα κλιμάκια, λόγῳ ἀνεπαρκῶν κλινικῶν ἐργαλείων γιὰ τὴν προώθηση τοῦ φαρμάκου.

Στὴν ὑπόθεση ὅτι τελικὰ θὰ σχεδιαστεῖ ἡ κλινικὴ μελέτη καὶ τελικὰ ὁ χορηγός (φαρμακευτικὴ ἐταιρεία) θὰ τὴν ἐπιχορηγήσει οἰκονομικά, τότε θὰ γίνῃ ἀνάθεση σὲ κάποιου εἶδους μεσιτικὴ ἐταιρεία γιὰ τὴν ἀνεύρεση τῆς ομάδας διεκπεραίωσης τῆς διαδικασίας τῆς μελέτης (ἐταιρεία κλινικῶν μελετῶν). Ἡ φαρμακευτικὴ ἐταιρεία, γιὰ νὰ συγκρατήσῃ τὸ κόστος, τελικὰ θὰ προκρίνει τὴν ἐταιρεία κλινικῶν μελετῶν πού ζητάει τὰ λιγότερα χρήματα. Ἄν καὶ ἡ τελικὴ ἐπιλογή γίνεται (τουλάχιστον θεωρητικὰ) μὲ βάση κάποια προαπαιτούμενα (standards), ὁ μειοδότης (ἡ ἐταιρεία κλινικῶν μελετῶν πού κάνει τὴν πιδὸ οἰκονομικὴ πρόταση) δὲν ἐγγυᾶται πάντα ποιοτικὸ ἀποτέλεσμα. Πράγματι, ὁ ὄγκος τῶν ὑπηρεσιῶν, πού προσφέρουν οἱ ἐταιρείες κλινικῶν μελετῶν, ἐξαρτᾶται ἀπὸ τὸ ποσὸ πού συμφωνήθηκε μὲ τὸν ἐκαστοτε χορηγὸ (φαρμακευτικὴ ἐταιρεία). Κατὰ συνέπεια, εἶναι πολὺ πιθανό, ὅτι κάποιες ἀπὸ τὶς διαδικασίες ἐλέγχου κατὰ τὴν διενέργεια τῆς κλινικῆς μελέτης δὲν θὰ γίνουν ποτέ, γιὰτὶ πολὺ ἀπλᾶ δὲν χρηματοδοτήθηκαν γιὰ νὰ γίνουν.

Ἡ ἀρχικὴ ἀπομείωση τοῦ διατιθέμενου ποσοῦ χρηματοδότησης (budget) πηγαίνει στὴν μεσιτικὴ ἐταιρεία καὶ στὴν ἐταιρεία κλινικῶν μελετῶν πού ἀναλαμβάνει τὸν ἔλεγχο τῶν διαδικασιῶν τῆς μελέτης. Οἱ ἐρευνητές, συνήθως, ἐπιλέγονται μὲ συνοπτικὴς διαδικασίες καὶ μὲ τὸ μικρότερο δυνατὸ κόστος. Οἱ ἴδιοι ἐρευνητές, πού κατὰ βάση εἶναι κακοπληρωμένοι, γνωρίζουν ἐξ' ἀρχῆς, ὅτι ἡ ὅποια ἐργασία τους δὲν θὰ ἀναγνωρισθεῖ ἐπαρκῶς, μὲ ἀποτέλεσμα νὰ συμμετέχουν περίπου τυπικὰ στὴ μελέτη, χωρὶς νὰ προσηλώνονται στὸ μέγιστο στὶς προβλεπόμενες διαδικασίες, πού, ἐὰν θὰ γίνονταν σωστά, εἶναι χρονοβόρες γιὰ τοὺς ἰδίους καὶ ἐπίπονες γιὰ τὸ κέντρο πού ἐργάζονται.

Ἔτσι, λοιπόν, ἡ διαδικασία στρατολόγησης τῶν ἀσθενῶν τὶς περισσότερες φορὲς γίνεται μὲ συνοπτικὴς διαδικασίες. Οἱ ἐρευνητὲς προσπαθοῦν νὰ «τελειώσουν γρήγορα», ἐντάσσοντας στὴν μελέτη καὶ ἀσθενεῖς μὲ χαρακτηριστικά, πού εἶναι ὀριακὰ μέσα στὰ κριτήρια ἐπιλογῆς καὶ ὀριακὰ ἐφαπτόμενα τῶν κριτηρίων ἀποκλεισμοῦ. Ἴσως, σὲ ὀρισμένες περιπτώσεις, τὰ κριτήρια ἐπιλογῆς ἢ ἀποκλεισμοῦ δὲν γίνονται πάντα σεβαστά, μὲ ἄλλοθι τὴ στενὴ παρακολούθηση τῶν ἀσθενῶν σὲ ἀμφότερα τὰ τυχαιοποιημένα σκέλη καὶ μὲ δεδομένη τὴν ἀπουσία οὐσιαστικοῦ ἐλέγχου ἀπὸ τὴν ἐταιρεία κλινικῶν μελετῶν.

Ὅταν τελικὰ ἡ μελέτη ἔχει τελειώσει, ὁ χορηγός καὶ ἡ ἐπιτροπὴ καθοδήγησης τῆς μελέτης σπάνια βρίσκουν τὰ ἀποτελέσματα ἄκρως ἐλκυστικά. Πράγματι, ἡ ὑπόθεση τῆς μελέτης συνήθως δὲν συνοδεύεται ἀπὸ ἀδιάσειστα σὲ ἀριθμοὺς καὶ ποιότητας ἀποτελέσματα. Τὸ πιδὸ συχνὸ σενάριο εἶναι, ὅτι τὸ ἀναμενόμενο μέγεθος ἐπίδρασης τῆς ἀγωγῆς στὰ καταληκτικὰ σημεῖα εἶναι μικρότερο τοῦ ἀναμενόμενου ἢ ὅτι δὲν ὑπάρχει καμία εὐμενῆς ἐπίδραση τῆς ἀγωγῆς σὲ σχέση μὲ τὸ εἰκονικὸ φάρμακο, γιὰ παράδειγμα. Τότε ἀρχίζει τὸ «δημιουργικὸ ψάξιμο» γιὰ τυχὸν θετικὰ στοιχεῖα, πού ὀρισμένες φορὲς ἀνακύπτουν μετὰ ἀπὸ μεγάλῃ προσπάθεια τῶν ἀκαδημαϊκῶν ὑπεύθυνων. Ἐπίσης, ὀρισμένες φορὲς ἀναφύονται θέματα ἀσφάλειας τοῦ δοκιμαζόμενου φαρμάκου. Παρὰ ταῦτα, ἀπὸ τοὺς ὑπεύθυνους τῆς περατωθείσας μελέτης, ἡ σημαία τῆς ἀποτυχίας τὶς περισσότερες φορὲς διατηρεῖται ὑπεσταλμένη καὶ γίνεται προσπάθεια νὰ τονισθεῖ τὸ τι δὲν ἔγινε σωστὰ καὶ τὸ πῶς ἡ μελέτη θὰ μπορούσε νὰ ἐρμηνευθεῖ μὲ κάποια θετικὴ διάσταση.

Τελικὰ, ἡ μελέτη πρέπει νὰ παρουσιαστεῖ στὸ ἐπόμενο μεγάλο συνέδριο καὶ νὰ δεχθεῖ τὴν κριτικὴ ἀπὸ ἐξωτερικοὺς παράγοντες, μέρος τῶν ὁποίων ἔχει συνήθως συμφέροντα ἀντίθετης κατεύθυνσης ἀπὸ αὐτὰ τῶν πρωταγωνιστῶν τῆς μελέτης. Ἄν καὶ ἡ λυδία λίθος τῆς ἐξωγενοῦς κριτικῆς ἀποτελεῖ πολὺ σημαντικὸ βῆμα γιὰ τὴν κατανόηση τῆς ἴδιας τῆς μελέτης, περιλαμβάνει ἄλλοτε διαφορετικὴς στρατηγικὴς ἔκφρασης.

Ὅρισμένοι ἐξωγενεῖς σχολιαστὲς τῆς μελέτης - οἱ λεγόμενοι «μετὰ Χριστὸν Προφήτες» - ὑποστηρίζουν, ὅτι εἶχαν προβλέψει τὴν ἀποτυχία τῆς

μελέτης και άλλοι, επίσης, που όντως είχαν πάρει θέση πριν την ανακοίνωση των αποτελεσμάτων, άρχουνται στην αυτο-επιβεβαίωσή τους. Μία άλλη ομάδα έξωγενών κριτών «σχολιάζει απλά για να σχολιάσει» και τέλος υπάρχουν αυτοί που προσπαθούν να ασκήσουν εποικοδομητική κριτική. Βέβαια, θα υπάρξει και η ομάδα της όλιγκης αμφισβήτησης, που θα υποστηρίξει ότι πρέπει να υπάρξει έλεγχος των δεδομένων από ανεξάρτητη αρχή πριν την όριστική δημοσίευση των αποτελεσμάτων ή θα αξιώσει την ελεύθερη πρόσβαση στο αρχείο δεδομένων της μελέτης.

Και μετά έρχεται η δημοσίευση, αλλά ποιός την διαβάσει; Ποιός έχει το χρόνο και ποιός την επάρκεια να καταλάβει τί λέει η πρωτογενής δημοσίευση; Ποιός έχει την έμφυτη, έμπειρική ή μεταλαμπαδευθείσα τέχνη από τους δασκάλους του να έρμηνεύει σωστά τις ένδειξεις; Επίσης, είναι η τρέχουσα κλινική πράξη ή ίδια σε σχέση με το χρόνο σύλληψης της υπόθεσης της μελέτης; Τέλος, είναι πραγματικά η μελέτη σημαντική και πρωτοποριακή για την κλινική πράξη ή έχει σχεδιαστεί απλά για να ικανοποιήσει τις απαιτήσεις του χορηγού; Είναι άρκετο να διαβάσει κάποιος τις κριτικές από έξωτερικούς παρατηρητές ή από έμπειρα μέλη κατευθυντήριων όδηγιών σχετικά με τη μελέτη ή μήπως η γνώμη και αυτών των τελευταίων έμπεριέχει μεροληψία και συμφέρον;

Στην σπανιότατη περίπτωση που μία κλινική μελέτη έχει άδιαμφισβήτητο όφελος, αυτοί που λυπούνται περισσότερο είναι αυτοί που πρέπει να αγοράσουν ή, καλύτερα, αυτοί που πρέπει να πληρώσουν το φάρμακο. Αυτό συμβαίνει, γιατί η τιμή ενός φαρμάκου έκτοξεύεται και προσαρ-

μόζεται σε άδικαιολόγητα ύψηλα επίπεδα, με αποτέλεσμα τα συστήματα υγείας (άσφαλιστικά ταμεία) να θέτουν πολλά εμπόδια για την χορήγηση του στους ασθενείς (χρονοβόρες προεγκρίσεις κτλ.).

Ήν και όλες οι προηγούμενες παρατηρήσεις για τις κλινικές μελέτες αποτελούν υποθετικά σε-νάρια, δεν υπάρχει κανένας από εμάς που μπορεί να διαπιστώσει, ότι κάποια από τα παραπάνω δεν έγιναν ή δεν γίνονται σε όρισμένες κλινικές μελέτες. Ακόμη και οι τέλεια σχεδιασμένες μελέτες, με σύγχρονη και αυστηρή στατιστική ανάλυση, πολύ ένθαρρυντικά αποτελέσματα, που δημοσιεύονται σε περιοδικά με ύψηλο δείκτη απήχησης και χρηματοδοτούνται από δημόσια συστήματα υγείας (χωρίς κερδοσκοπικά ή άλλα συμφέροντα), μπορεί να στηρίζονται σε κάποια κλινικά αδιάφορη υπόθεση, που δεν ενδιαφέρει κανέναν από εμάς, αλλά ούτε τους ασθενείς μας.

Πέρα από τις παραπάνω αιτιάσεις, που αφήνουν αναπάντητα πολλά ερωτηματικά, έχουν γίνει και θα συνεχίζουν να γίνονται καλής ποιότητας κλινικές μελέτες, που προσεγγίζουν την πραγματικότητα. Οι μεγάλες και καλά σχεδιασμένες μετα-αναλύσεις μεγάλων κλινικών μελετών μπορούν να ελέγξουν ποιοτικά δεδομένα, που είναι ήδη δημοσιευμένα, αλλά δεν μπορούν να ελέγξουν τις προβληματικές, που αναφέρθηκαν παραπάνω. Είναι άμφιλεγόμενο, το εάν οι μεγάλες κλινικές μελέτες λένε πάντα την αλήθεια, αν και η μεθοδολογία της έρευνας συνεχίζει να ανα-νεώνεται, προσφέροντας περισσότερο ασφαλή μονοπάτια για την διενέργεια των μελλοντικών κλινικών δοκιμών.