

ÚVOD DO INTERPRETÁCIE KLINICKÝCH ŠTÚDIÍ (1. časť)

Michal Mego¹, Mária Rečková²

¹ II. onkologická klinika LF UK, NOÚ, Bratislava

² POKO, Poprad

Cieľom série článkov, ktoré budú venované klinickým štúdiám je pomôcť onkológom lepšie sa zorientovať v spleti nových klinických dát a publikovaných výsledkov z pohľadu medicíny založenej na dôkazoch. Okrem článkov týkajúcich sa z nášho pohľadu dôležitých aspektov medicíny založenej na dôkazoch budú nasledovať definície pojmov, s ktorými sa stretávame pri hodnotení výsledkov klinických štúdií a základy štatistiky pre neštatistikov s objasnením základných štatistických výrazov.

Kľúčové slová: medicína založená na dôkazoch, klinické štúdie, hodnotenie.

THE INTRODUCTION TO INTERPRETATION OF CLINICAL TRIALS

The aim of the series of articles, that will cover the topics of clinical trials, is to help the oncologists to get better orientation in the tangle of new clinical data and published results from the viewpoint of evidence-based medicine. The articles that are, from our point of view, about important aspects of evidence-based medicine will be followed by the definitions that are important in evaluation of clinical trial's results. Last but not least will be covered statistics for non-statisticians with clarification of basic statistical definitions.

Key words: evidence based based medicine, clinical trials, evaluation.

Onkológia (Bratisl.), 2008, roč. 3 (1): XX–XX

Medicína založená na dôkazoch je „zjednotenie individuálnej klinickej znalosti s najlepšimi klinickými dôkazmi vyplývajúcimi z klinického výskumu.“

Medicínu založenú na dôkazoch možno zhrnúť do štyroch krokov (1):

1. Pýtanie sa na zodpovedateľnú klinickú otázku.
2. Hľadanie dôkazov.
3. Kritické zhodnotenie dôkazov, ich správnosti a relevancie.
4. Uskutočnenie rozhodnutia na základe zjednotenia individuálnej klinickej znalosti s dôkazmi, ktoré máme k dispozícii spoločne s individuálnymi hodnotami pacienta a jeho aplikácia v praxi

1. Pýtanie sa na zodpovedateľnú klinickú otázku

- A. Aká je skúmaná populácia pacientov?
- B. Aká bola v štúdiu použitá intervencia? Teda aké je experimentálne rameno?
- C. Aké kontrolné rameno bolo v štúdiu použité?
- D. Aké boli ciele štúdie?
- E. Aké boli dosiahnuté výsledky?

A. Skúmaná populácia pacientov

Predovšetkým je nevyhnutné myslieť na to, akí pacienti boli do štúdie zaradení. To je uvedené v kritériách pre zaradenie do štúdie (inklúzne kritériá) alebo vyradenie z možnosti účasti v štúdiu (exklúzne kritériá). Väčšinou platí, že čím je viac exklúzných kritérií, resp. čím je populácia v štúdiu presnejšie definovaná (a teda aj homogénnejšia), tým sú výsledky štúdie menej generalizovateľné t. j. sú použiteľné len pri liečbe úzkej skupiny pacientov. Naopak klinické štúdie ktoré majú „široké inklúzne

a úzke exklúzne kritériá“ majú síce heterogénnejšiu populáciu pacientov, táto sa však približuje bežnej populácii pacientov v praxi. Jednotlivé typy štúdií sa líšia šírkou svojich kritérií pre zaraďovanie pacientov. Vo väčšine prípadov platí, že v štúdiách fázy II je populácia pacientov veľmi presne definovaná, tak aby bolo možné zistiť efekt skúmaného lieku, alebo kombinácie liekov na určitej skupine pacientov. Keď sa potom snažíme aplikovať výsledky takejto štúdie v bežnej klinickej praxi tak sme často konfrontovaní s podstatne odlišnou (nižšou) efektivitou oproti publikovaným výsledkom. Je to spôsobené tým, že bežná populácia pacientov sa od tej v klinických štúdiách fázy II výrazne odlišuje. To je tiež príčina, prečo musíme výsledky štúdií fázy II hodnotiť opatrne a ich výsledky overiť v ďalších fázach klinického skúšania. V štúdiách fázy III, ktorých cieľom je porovnať efektivitu novej liečby oproti štandardnej je populácia pacientov zvyčajne menej striktno definovaná a teda sa viac približuje k reálnemu životu. Vždy je potrebné rešpektovať populáciu ako bola definovaná v štúdiu, v rámci komorbidít, výkonnostného stavu, a podobne.

Príklad

Nepodávať kombináciu DCF (docetaxel+cDPP +5-FU) u pacientov s karcinómom hlavy a krku s nízkym výkonnostným stavom (2). Teda kombinácia DCF, i keď sa ukazuje, že je možné ňou docieľť lepšie výsledky ako s režimami doteraz štandardne používanými (CF), bude môcť byť použitá iba u malej skupiny pacientov. Podobne nie je možné použiť sunitinib malát (Sutent), alebo trastuzumab (Herceptin) u pacientov s kardiálnym zlyhávaním, bevacizumab

(Avastin) u pacientov s hemoragickou diatézou, alebo squamocelulárnym karcinómom pľúc, či prítomnosti mozgových metastáz, keďže takíto pacienti boli vylúčení z klinického skúšania týchto liekov, resp. populácia takýchto pacientov nebola súčasťou skúmanej populácie tak ako ju definovali inklúzne a exklúzne kritériá týchto štúdií (3 – 5).

B. Intervencia/experimentálna liečba

V štúdiu by malo byť presne definované ako bola liečba podávaná aj s redukciami dávky a zmenami časového harmonogramu v prípade toxických prejavov.

C. Kontrolné rameno

Je podstatné s akou liečbou je experimentálna liečba porovnávaná. Ak ide o použitie historických kontrol (typicky klinické štúdie fázy II), bude dôležitým údajom, kedy boli historické štúdie uskutočnené. Či sú výsledky zo štúdií konzistentné. V prípade dlhého časového intervalu od historických štúdií v porovnaní so súčasnou štúdiou môžu byť rozdiely dané mnohými ďalšími faktormi a nielen použitou liečbou. Napríklad možnosťami suportívnej liečby, diagnostiky komplikácií a podobne. Platí, že nerandomizované štúdie, teda štúdie kde nie je prítomné súčasné kontrolné rameno, sú zafažené veľkou pravdepodobnosťou pochybenia, a preto nemožno závery z nich brať ako dostatočné, ale iba ako hypotézu generujúce a je potrebné overiť ich v prospektívnej randomizovanej štúdiu.

V prípade prospektívnej randomizovanej štúdie je potrebné všimnúť si ako je definované kontrolné rameno a či je kontrolné rameno skutočne štandard-

nou liečbou. V prípade, že kontrolné rameno nie je štandardnou liečbou, tak v podstate porovnávame dve experimentálne ramená, a tak výsledky z takejto štúdie nie sú jednoznačne prínosné v našej každodennej praxi, kde hľadáme možnosti zlepšenia štandardne schválených (dohodnutých) postupov. Výsledky zo štúdií, ktoré porovnávajú dve experimentálne ramená je potrebné ďalej preskúmať v porovnaní so štandardnou (schválenou) liečbou.

Či už v kontrolnom, alebo v experimentálnom ramene je veľmi dôležité, či boli v oboch ramenách použité rovnaké kointervencie. Bola liečba v oboch ramenách uskutočniteľná, tak ako bolo plánované (napríklad dávková intenzita, ukončenie kvôli toxicite?, aká je „compliance“ = dodržiavanie liečby?). Boli obe skupiny rovnako sledované (dĺžka celkového sledovania, periódy sledovania)? Napríklad ak skúmame účinnosť antiemetikkej liečby a v jednom ramene budú použité iné suportívne antiemetické lieky ako v inom, tak nebude možné s určitosťou povedať, či rozdiel v liečebných ramenách je daný len liekmi, ktoré sú porovnávané, alebo sa na zistenom rozdieli podieľa rozdielna suportívna liečba.

D. Ciele klinickej štúdie

Cieľom klinickej štúdie je odpoveď na klinicky významnú otázku. Štúdia predstavuje nástroj, pomocou ktorého sa túto otázku snažíme zodpovedať. V onkológii, v štúdiách fázy I, je to najčastejšie maximálne tolerovaná dávka, v štúdiách fázy II dosiahnutie objektívnej odpovede a v štúdiách fázy III je to porovnanie experimentálnej liečby so štandardnou liečbou – o koľko je nová liečba lepšia (štúdie skúmajúce superioritu), alebo či je rovnako dobrá ako štandard (štúdie skúmajúce non-inferioritu). Okrem odpovede na skúmanú otázku sú vedľajším produktom štúdie nové otázky a výsledky, ktoré vzniknú na základe analýzy výsledkov štúdie a skúmania spojitosti medzi intervenciou a ďalšími klinickými faktormi. Tieto vedľajšie výsledky štúdie sú tzv. hypotézu generujúce výsledky a je ich potrebné overiť v ďalších štúdiách.

Primárny verus sekundárny cieľ štúdie, post hoc analýzy

Ciele klinickej štúdie musia byť dopredu stanovené ešte pred začatím náboru pacientov. Ciele môžu byť primárne alebo sekundárne. **Primárny cieľ** je základným cieľom, kvôli ktorému sa štúdia uskutočňuje. Štatistické výpočty vychádzajú z hypotézy týkajúcej sa primárneho cieľa. Je dôležité minimalizovať stratené údaje týkajúce sa primárneho cieľa. **Sekundárne ciele** majú za úlohu odpovedať na otázky ktorých sú síce vedecky závažné, ale nemajú až takú prioritu ako primárny cieľ. Vo väčšine randomizovaných štúdií je primárnym cieľom efekti-

Tabuľka 1. Pravdepodobnosť aspoň jedného štatisticky signifikantného výsledku v závislosti od počtu štatistických analýz.

Počet testov (analýz)	pravdepodobnosť aspoň 1 výsledku $p < 0,05$
1	5 %
2	10 %
3	14 %
4	19 %
10	92 %

vita novej liečby (novej liečebnej intervencie) oproti štandardnej liečbe, kým sekundárnymi cieľmi sú väčšinou dáta týkajúce sa bezpečnosti tejto liečby.

Pri interpretovaní článkov je potrebné sledovať čo bolo stanovené za primárny cieľ a čo za ciele sekundárne. Je to dôležité z toho hľadiska, že na základe primárneho cieľa sa robí dizajn štúdie vrátane počtu pacientov. Ak štúdia dá negatívnu odpoveď na primárny cieľ, ale pri sekundárnych cieľoch je výsledok štatisticky signifikantný, treba tieto výsledky považovať len za hypotézu generujúce (t. j. poukazujúce na možný význam, asociáciu medzi liečbou a klinickým parametrom), ale vždy je ich potrebné potvrdiť v ďalšej štúdií, ktorá už bude dizajnovaná na tento cieľ. Táto skutočnosť je spôsobená zákonmi štatistiky (tabuľka 1). So stúpajúcim počtom uskutočnených štatistických analýz stúpa pravdepodobnosť získania aspoň jedného „signifikantného“ výsledku. Tieto tzv. **post hoc analýzy** – t. j. vopred neplánované analýzy majú za cieľ zistiť možnú spojitosť medzi intervenciou (liečbou) a ďalšími klinickými parametrami (napr. vekom pacienta, pohlavím, prítomnosťou hormonálnych receptorov) a napomôcť tak napríklad k lepšiemu definovaniu pacientov, ktorí majú prospech zo skúmanej liečby. Vždy je však potrebné okrem štatistického výsledku (signifikancie) hľadať aj biologické vysvetlenie pozorovaného výsledku. V prípade, že výsledok spĺňa obidva predpoklady mal by byť následne overený v klinickej štúdií dizajnovanej za účelom potvrdenia (vyvrátenia) tohto výsledku.

Preto všetky ciele musia byť určené vopred a nie až po uskutočnení štúdie, aby nedošlo k zmene sekundárneho cieľa za primárny cieľ, tak aby výsledok bol štatisticky signifikantný a štúdia pozitívna. V súčasnosti všetky relevantné časopisy vyžadujú publikáciu klinického protokolu v niektorých z databáz pred začatím štúdie, aby bolo možné späť overiť, či nedošlo k podobným zmenám (www.icmje.org). Príkladom, faktu, že sekundárne ciele sú len hypotézu generujúce, sú napríklad štúdie ELITE I a ELITE II. V štúdií ELITE I bolo výsledkom konštatovanie, že losartan redukuje mortalitu na základe sekundárneho cieľa (6, 7). Následne bola uskutočnená štúdia ELITE II, kde bolo primárnym cieľom potvrdenie hypotézy, že losartan redukuje mortalitu. V tejto štúdií

primárny cieľ nebol potvrdený. Niečo podobné pozorujeme v súčasnosti napríklad u štúdií s rekombinantným erythropoetínom (rEPO). Kým staršie štúdie, ktoré mali rôzne primárne ciele poukazovali na zlepšenie prežívania po rEPO, následné prospektívne štúdie, ktorých primárnym cieľom bolo prežívanie, ukázali skôr negatívny efekt rEPO.

V praxi sa ešte stále stáva, že síce v metodologickej časti publikácie je správne označený primárny a sekundárny cieľ, ale v abstrakte sa uvedú len výsledky, ktoré sú štatisticky významné bez ohľadu na to, či sú odpoveďou na skúmanú otázku štúdie, alebo ide o hypotézu generujúce výsledky. Podobnú stratégiu často volia i farmaceutické firmy za účelom propagácie svojho produktu.

Príklad

Klinická štúdia fázy III v liečbe lymfómu nízkeho stupňa malignity s cieľom porovnania fludarabínu a kombinácie CVP (cyklofosamid, vinkristin, prednizon). Primárnym cieľom štúdie bolo 4-ročné prežívanie bez progresie, ktoré bolo rovnaké v obidvoch ramenách štúdie. V publikácii (napriek tomu, že išlo o publikáciu v „karentovanom“ časopise s vysokým „impact“ faktorom) boli vyzdvihnuté závery štúdie, ktoré boli štatisticky signifikantné t. j. objektívne odpovede a dosiahnuté kompletné remisie napriek tomu, že išlo o sekundárne ciele štúdie. Avšak v publikácii nebola žiadna diskusia o primárnom ciele štúdie, teda 4-ročnom prežívaní bez progresie, ktorý nebol dosiahnutý (8).

Silný verus slabý cieľ štúdie (hard verus soft endpoint)

Z bežnej praxe je známe, že hodnotenie efektu môže byť zaťažené chybou pozorovateľa. Ak je skúmaným efektom napríklad objektívna odpoveď alebo progresia ochorenia, jej hodnotenie môže byť do určitej miery subjektívne, o čom svedčí i častá diskrepancia medzi hodnotením ošetrojúceho lekára a nezávislej komisie. Príkladom je štúdia porovnávajúca sunitinib s interferonom v liečbe metastatického karcinómu obličky. Kým investigátori hodnotili efekt sunitinibu ako objektívnu odpoveď u 37 % pacientov, nezávislá komisia rentgenológov ju hodnotila len u 31 % pacientov (3). Na druhej strane ak je hodnoteným cieľom prežívanie, tak tento cieľ prakticky nepodlieha subjektívnemu hodnoteniu (buď pacient žije, alebo je mŕtvý, čo je jednoznačné a nezaťažené chybou pozorovateľa). Ciele, ktoré sú zaťažené subjektívnym hodnotením sa označujú ako slabé ciele, kým ciele, na ktoré má hodnotiteľ malý, alebo žiadny vplyv sa označujú ako silné. Aby výsledky štúdií so slabým cieľom boli naozaj hodnoverné, vyžadujú veľmi presnú definíciu cieľa (po ktorej pátrame v metodologickej časti publikácie) tak, aby sa subjektívna

zložka hodnotenia minimalizovala. I z tohto dôvodu sú pri registrácii nových liekov najužitočnejšie štúdie, ktoré dokazujú vplyv na celkové prežívanie.

Superiorita verus non-inferiorita

Randomizované štúdie fázy III porovnávajú novú (experimentálnu) liečbu oproti liečbe štandardnej. Ich cieľom je buď dokázať, že nová liečba je lepšia (superiorna) oproti štandardnej, alebo je rovnako dobrá (non-inferiorna), ale je napríklad menej toxická, menej zafazujúca pre pacienta, alebo lacnejšia. Pri interpretácii klinickej štúdie musíme vždy sledovať ako bola štúdia dizajnovaná. Ak totiž štúdia, ktorej cieľom bolo dokázať superioritu dopadne tak, že obidve ramená budú rovnaké, neznamená to, že experimentálna liečba je rovnako dobrá ako štandardná. Správna interpretácia je, že experimentálna liečba nie je lepšia ako štandardná, ale nevylučuje to, že je v skutočnosti horšia. Na to aby sme ju mohli označiť za rovnako dobrú, musel by byť zmenený dizajn štúdie na noninferiornu a väčšinou s potrebou výrazne väčšieho počtu pacientov. Niektoré štúdie už v protokole dopredu definujú zmenu dizajnu zo superiorného na non-inferiornu, pre prípad, že by sa im superioritu nepodarilo dokázať.

Príklad

Štúdia porovnávajúca fulvestrant s anastrozolom u metastatického karcinómu prsníka bola pôvodne dizajnovaná s cieľom potvrdiť superioritu fulvestrantu, avšak po interim analýze, keď sa ukazovalo, že tento cieľ nebude splnený, došlo k zmene dizajnu za účelom dokázať non-inferioritu. Ak by sa nebol zmenil dizajn štúdie (i so zvýšením počtu pacientov) mohli by sme povedať len to, že fulvestrant nie je lepší ako anastrozol, ale nevedeli by sme povedať či nie je od neho horší (9).

E. Aké boli dosiahnuté výsledky

V praxi rozoznávame dva základné typy analýzy výsledkov štúdií; a to analýzu intention-to-treat (ITT, zámer liečiť) a analýzu per protocol (podľa protokolu). Analýza ITT znamená, že výsledky efektivity liečby hodnotíme medzi ramenami, do ktorých boli pacienti randomizovaní. Hodnotíme všetkých pacientov, t. j. i tých, ktorí následne liečbu nedostali, ukončili ju predčasne pre toxicitu, alebo následne pokračovali v inej liečbe z rôznej príčiny. Pri analýze per protocol, hodnotíme len tých pacientov, ktorí dostali liečbu presne podľa protokolu.

Výsledky ITT analýzy presnejšie reflektujú bežnú klinickú prax, keďže pri nej tiež nie všetci pacienti dostanú plánovanú liečbu. Predčasné ukončenie liečby, nezačatie liečby a pod., nemusia byť spôsobené náhodou, ale naopak, spoločným faktorom. Ak by sme hodnotili len tých pacientov ktorí dostali liečbu presne podľa protokolu, mohlo by dôjsť k nadhodnoteniu vý-

sledkov liečby. Príkladom môže byť štúdia hodnotiaca efektivitu adjuvantnej chemoterapie po radikálnej resekcii pľúc. Časť pacientov po operácii je príliš slabá a nie je schopná podstúpiť chemoterapiu. Ak budeme hodnotiť len populáciu pacientov, ktorá dostala adjuvantnú liečbu (t. j. analýza per protocol), môže dôjsť k nadhodnoteniu jej efektivity, lebo pacienti, ktorí sú schopní absolvovať chemoterapiu sú zvyčajne v lepšom výkonnostnom stave. Preto lepšie prežívanie pacientov môže byť spôsobené práve lepším výkonnostným stavom a nie efektivitou liečby. Pri intention-to-treat analýze sa skresľujúci efekt výkonnostného stavu stratí, lebo budeme hodnotiť všetkých pacientov u ktorých bolo plánované podanie chemoterapie bez ohľadu na to či ju skutočne dostali.

Na význam ITT analýzy poukazuje i ďalší príklad. V štúdiu „Coronary Drug Project“ bol skúmaný efekt klofibrátu na ischemickú chorobu srdca (IChS) (10). Výsledkom bolo 5-ročná mortalita pri klofibráte 20 % oproti 20,9 % pri placebe ($p = 0,55$). Pri analýze per protocol sa zistilo, že pacienti s dobrou compliance pri klofibráte mali výrazne zníženú mortalitu oproti pacientom so zníženou compliance (15 % vs. 25 %; $p = 0,0001$). Keď však bola analyzovaná skupina s placebo, zistil sa podobný výsledok, pacienti s dobrou compliance k placebo mali mortalitu 15 % oproti 28 % zo zlou compliance. Je teda zrejmé, že vplyv na mortalitu bol spôsobený inými faktormi, napríklad životným štýlom a nie liekovou intervenciou. Ak by však došlo k analýze per protocol, urobili by sme chybný záver.

Štatistická verus klinická signifikancia

Pri interpretovaní klinickej štúdie je vždy potrebné zhodnotiť či štatisticky významný rozdiel medzi experimentálnym a kontrolným ramenom liečby je i klinicky významný. Príkladom je nedávno publikovaná štúdia porovnávajúca gemcitabin s erlotinibom oproti gemcitabinu v liečbe pokročilého karcinómu pankreasu (11). Primárnym cieľom štúdie bolo celkové prežívanie, ktoré bolo štatisticky významne lepšie u pacientov liečených kombináciou (6,2 mesiaca vs. 5,9 mesiaca; $p = 0,038$), avšak 3-týždňový rozdiel v prežívaní pravdepodobne klinicky významný nie je, hlavne ak zoberieme do úvahy vyššiu toxicitu kombinovanej liečby. Ak je súbor pacientov v štúdiu dostatočne veľký, štúdia je schopná odhaliť i malý, štatisticky významný, ale klinicky zanedbateľný rozdiel medzi porovnávanými ramenami liečby (12).

2. Hľadanie dôkazov

Hladiny klinickej evidencie (13)

Na základe relevantnosti výsledkov vyplývajúci z uskutočnených klinických štúdií rozlišujeme štyri hladiny klinickej evidencie, kde najrelevantnej-

šie výsledky vyplývajú z dôkazov zo štúdií patriacich do prvej hladiny, atď.

- I. Randomizované klinické štúdie s dostatočnou štatistickou silou (power), alebo metaanalýza randomizovaných klinických štúdií so štatisticky významnými výsledkami.
- II. Randomizované klinické štúdie s nedostatočnou silou, s možnými systematickými chybami, alebo ukazujúce štatisticky nekonzistentné výsledky.
- III. Nerandomizované klinické štúdie so súčasnými kontrolami.
- IV. Nerandomizované klinické štúdie s historickými kontrolami (napr. typické klinické štúdie fázy II).
- V. Prehľady (review) expertov, kazuistiky, retrospektívne štúdie.

Na základe prítomnosti údajov z jednotlivých hladín evidencie vyplýva určitý stupeň odporúčenia, kde A je najvyšší stupeň odporúčenia pre klinickú prax (teda výsledky sú konzistentné):

- A – existujú pozitívne údaje z hladiny I a konzistentné údaje z hladiny II, III, IV,
- B – existujú údaje z hladín II, III, IV, ktoré sú relatívne konzistentné,
- C – existujú údaje z hladín II, III, IV, ktoré nie sú konzistentné,
- D – existuje len malá evidencia (napr. hladina V), alebo nie sú k dispozícii systematické empirické údaje.

Príklad

Rozdiel medzi observačnými (epidemiologickými štúdiami) a randomizovanými štúdiami ilustruje príklad, ktorým je účinok vitamínov na prevenciu kardiovaskulárnych a nádorových ochorení. Observačné štúdie našli významný pozitívny efekt vitamínu C pre 5-ročnú mortalitu. Randomizované štúdie nepreukázali žiaden efekt. Dôvod: socioekonomické a behaviorálne ovplyvňujúce faktory, ktoré nemožno ovplyvniť v observačných štúdiách

Fázy klinických štúdií v onkológii

Tak ako pri vývoji akéhokoľvek lieku, prebieha klinické skúšanie v štyroch fázach. Od klinického skúšania v iných odboroch medicíny sa odlišuje hlavne tým, že do štúdií sú zaradení výlučne pacienti a nikdy nie zdraví dobrovoľníci.

Fáza I – cieľom fázy I je zistiť maximálnu tolerovateľnú dávku (MTD) lieku a následne určiť dávku, ktorá bude východnou pre klinické štúdie fázy II. Do tejto fázy patria jednak štúdie, pri ktorých ide o prvé podanie nového lieku človeku, ale i prvé testovanie nových kombinácií používaných cytostatík (väčšinou vo forme fázy I/II). V súčasnosti, s použitím novej cieľenej liečby, sa menia i ciele klinických štúdií fázy I od MTD k optimálnej biologickej dávke lieku (OBD),

t. j. dávka ktorá má určitý efekt na niektorý biologický cieľ relevantný pre nádorovú bunku (v praxi väčšinou inhibícia enzýmu, biologický efekt a nie toxicita). Existuje mylná predstava, že do tejto fázy sú zaraďovaní pacienti v zlom stave s pokročilým ochorením ako i obava, že v tejto fáze sú pacienti ohrození vysokou toxicitou a malou pravdepodobnosťou účinku skúšanej liečby. Nie je to tak. V štádiách fázy I je riziko smrti spôsobenej skúšaným liekom menej ako 0,5 %, kým pravdepodobnosť liečebnej odpovede je okolo 7 % (vyššie pri kombináciách existujúcich liekov, nižšie pri testovaní úplne nových liekov). Zaraďovaní sú pacienti s akýmkoľvek ochorením, ale pacienti sú významne selektovaní. Okrem toho, že musia mať vyčerpané štandardné možnosti liečby, musia mať zároveň adekvátne hematologické, renálne, hepatálne ako i ďalšie parametre tak, aby bolo možné u nich sledovať farmakokinetiku ako aj toxicitu liečby. Počet zaradených pacientov je zvyčajne 15 – 30. Tieto štúdie vyžadujú nákladné laboratórne a klinické vybavenie, a preto je ich možné robiť len v niektorých špecializovaných centrách. Bohužiaľ v súčasnosti na Slovensku nemáme pracovisko spĺňajúce tieto kritériá.

Fáza II – cieľom štúdie fázy II je určiť efektivitu (účinnosť) a toxicitu lieku (kombinácie) u určitého nádoru. Aj v tejto fáze sú pacienti selektovaní podobne ako vo fáze I, čo vysvetľuje lepšie liečebné výsledky oproti fáze III, alebo bežnej klinickej praxi. Počet pacientov je zvyčajne nižší ako 100 a väčšinou ide o nerandomizované štúdie, porovnávajúce efekt oproti historickej kontrole. Hlavnou testovanou otázkou je či má liek účinnosť.

Fáza III – porovnáva účinnosť experimentálnej liečby so štandardnou liečbou a zisťuje toxicitu liečebných režimov. Pozitívne výsledky týchto štúdií môžu viesť k registrácii lieku resp. novému liečebnému štandardu. Počet pacientov je zvyčajne vyšší ako 100 a nie zriedkavo je to aj niekoľko tisíc. Hlavnou testovanou otázkou je, o koľko je nový liek lepší ako liek štandardný (štúdie superiority), alebo či je experimentálny liek rovnako účinný ako štandardný (štúdie non-inferiority).

Fáza IV – prebieha po registrácii lieku a zisťovaná je dlhodobá efektívnosť a toxicita liečby. Patria tu tiež početné marketingové štúdie, ktorých cieľom je zvýšenie preskripcie lieku.

Literatúra

1. Badenoch D, Heneghan C. Evidence-based Medicine Toolkit. BMJ Books 2002. BMJ Publishing Group.
2. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C et al. The EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357: (17):1695–1704.
3. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 11, 356: (2):115–24.
4. Piccart-Gebhart MJ et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 20, 353: (16):1659–72.
5. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CF et al. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol.* 2008; 1, 26: (1):60–5.
6. Pitt B, Segal R, Martinez FA et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 15, 349(9054): 747–52.
7. Konstam MA, Neaton JD, Poole-Wolson PA, et al. Comparison of losartan and captopril on heart failure-related outcomes and symptoms from the losartan heart failure survival study (ELITE II). *Am Heart J.* 2005;150, (1):123–31.
8. Hagenbeek A, Eghbali H, Monfardini S, et al. Phase III Intergroup Study of Fludarabine Phosphate Compared With Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone Chemotherapy in Newly Diagnosed Patients With Stage III and IV Low-Grade Malignant Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24, (10):1590–1596.
9. Osborne CK, Pippin J, Jones SE et al. Double-Blind, Randomized Trial Comparing the Efficacy and Tolerability of Fulvestrant Versus Anastrozole in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Progressing on Prior Endocrine Therapy: Results of a North American Trial. *J Clin Oncol* 2002; 303, (18):1038–1041.
10. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med* 1980; 303, (18):1038–1041.
11. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25, (15):1960–1966.
12. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Medical Statistics.* 2nd Edition. 2003 by Blackwell Science Ltd.
13. http://www.jastro.jp/guideline/esmo/esmo_levels_of_evidence.htm

Záver

V prvej časti úvodu do interpretácie klinických štúdií sme chceli poukázať a na niektorých konkrétnych príkladoch dokumentovať úskalía, s ktorými sa stretávame pri hľadaní odpovede na otázky týkajúce sa dizajnu a interpretácie výsledkov klinických štúdií, ako aj hladiny evidencie, ktoré máme k dispozícii pri hľadaní odpovedí na klinické otázky a aká je ich klinická relevancia.

MUDr. Michal Mego, PhD.
Národný onkologický ústav
Klenova 1, 833 10 Bratislava
e-mail: misomego@nou.sk