MEDYCZNY PROGRAM EDUKACYJNY

Warszawa, 23 września 2014

Czym są badania kliniczne i jak rozumieć wyniki

Zbigniew Gaciong

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Motto

„Lekarze przepisują leki, o których wiedzą niewiele, aby leczyć choroby, o których wiedzą jeszcze mniej, u pacjentów, o których nie wiedzą nic…”

Voltaire (1694-1778)

CHOROBA WŚCIEKŁYCH LUDZI | ZAKONNICY BIZNESU
NORMA ANTYSEMITYZMU | DEZYNSEKCJA OPERY LEŚNEJ
wprost
CZESŁAW MIŁOSZ
KSIĄŻĘ POETÓW
1911-2004
POLSKI
KRÓLIK DOŚWIADCZALNY

PRZYCHODZI AŁGANOW DO KULCZYKA | BIN LADEN W CHINACH
wprost
Lek na reumatyzm zabije twoje serce
RYZYKO w TABLETKACH

ĘDRZEJ I MACIEJ GIERTYCHOWIE AGENTAMI WPŁYWU SB
DURCZOK PRZED LISEM W RANKINGU OSOBOWOŚCI TELEWIZYJNYCH
wprost
36 000 Polaków umrze w tym roku z rąk lekarzy
PLAGA BŁĘDÓW MEDYCZNYCH

Finansowanie badań klinicznych: konflikt interesów?

gazeta Katowice

Profesor zarobił 4,5 mln zł. A szpital nic?

[luty 2009]

Katowice: horrendalne zarobki za badania kliniczne

PORTAL rynekzdrowia.pl

[luty 2009]

gazeta WYBORCZA.PL

Kto zarabia na badaniach?

[lipiec 2010]

Gazeta Lekarska Pismo Izb Lekarskich

Szpitale kliniczne

W ogniu kontroli

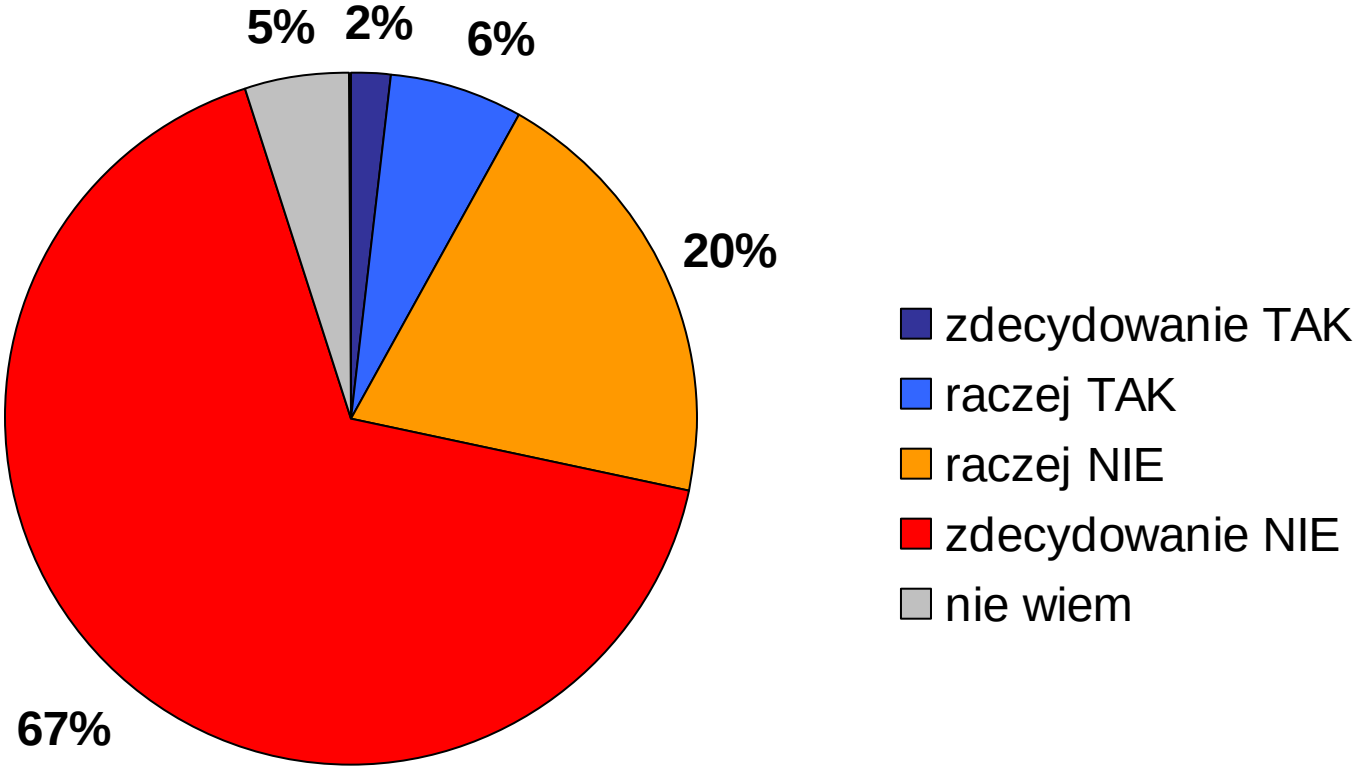
[kwiecień 2009]

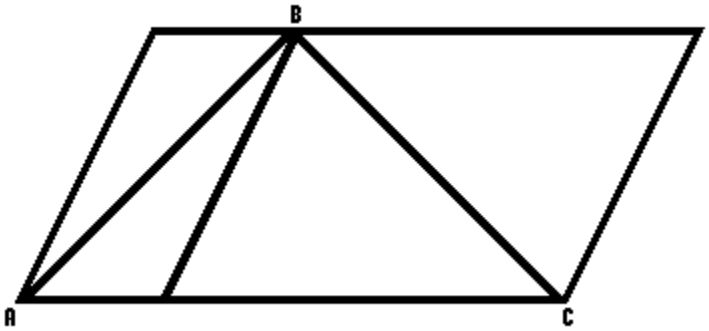
RZECZPOSPOLITA

Milionowe zyski ściśle tajne

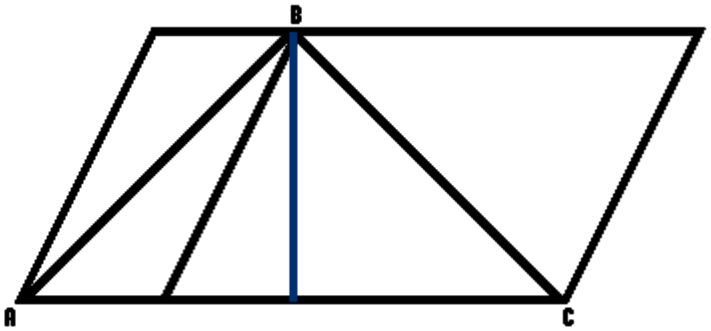
[lipiec 2006]

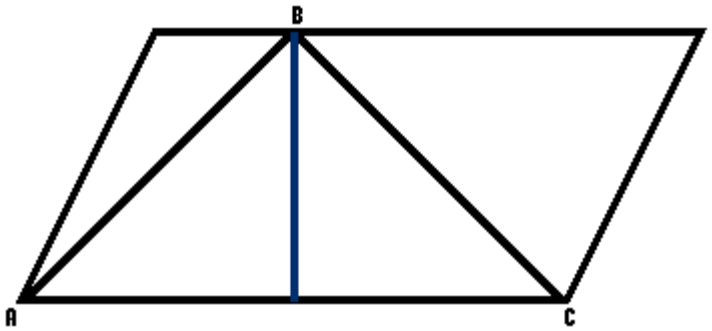
Czy przyjął(a)by Pan(i) lek, którego skuteczność nie została sprawdzona na ludziach?





AB<BC?





AB<BC?

Osobiste doświadczenie nie wystarczy do ustalenia zasad dobrej praktyki medycznej

- niektóre choroby występują bardzo rzadko
- pojawiają się nowe choroby
- wyciąganie wiarygodnych wniosków może wymagać licznych obserwacji

Dlaczego wykonujemy badania kliniczne ?

- Czy nie wystarczą dane pochodzące z doświadczenia lekarza?
- Przykład : 10 ośrodków, każdy ma po 10 chorych, w każdym ośrodku 1 chory miał biegunkę po leku- z punktu widzenia pojedynczego badacza niezauważalny objaw niepożadany a w analizie jest to 10%
- Czy nie wystarczą logiczne przesłanki ?
- Przykład: Hormonalna Terapia Zastępcza
- Leki antyarytmiczne

Potrzebujemy oczywistych danych, że:

- Wybraliśmy najlepszy sposób leczenia
- Zastosowaliśmy najlepsze metody diagnostyczne
- Czynimy więcej pożytku niż szkody

Dlaczego badanie kliniczne to proces kontrolowany?

- Brak wymagań (2000 lat p.n.e. - 1927)
- 1927 powołanie FDA: “czystość chemiczna” produktu, skład zgodny z informacją na etykiecie
- Wypadki z Sulfanilamidem w USA w 1937 r.[1], oraz z Thalidomidem w Europie[2] w1960 r. spowodowały poprawienie Food Drug & Cosmetic act

1)Zmarło w wyniku zastosowania leku ok. 100 osób, lek rozpuszczano w glikolu.

2)Thalidomid zsyntetyzowano w Niemczech w 1954 r., z powodu zastosowania u kobiet ciężarnych, do momentu wycofania go ze sprzedaży w 1962 r. spowodował wady wrodzone u ok. 5000 osób

- 1962: Poprawka do FD&Cosmetic Act - wymagania kontroli skuteczności i bezpieczeństwa leków poprzez kontrolowane badania kliniczne

Badanie Kliniczne

- stosuje substancje albo mieszaninę substancji, którym nadano postać farmaceutyczna substancji czynnej lub placebo
- wymieniona substancja jest stosowana jako produkt badany lub referencyjny
- produkt dopuszczony do obrotu ale stosowany lub przygotowany w sposób odmienny od postaci dopuszczonej do obrotu
- produkt dopuszczony do obrotu ale stosowany we wskazaniu nieobjętym pozwoleniem
- produkt dopuszczony do obrotu ale stosowany w celu uzyskania dodatkowych informacji

Eksperyment badawczy

(Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentysty z dnia 5 grudnia 1996)

- Art. 21 Wprowadzenie przez lekarza nowych lub tylko częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby leczonej

Schemat kontrolowanego badania klinicznego (z randomizacją)

- Postawienie hipotezy badawczej

↓

- Wybór metody weryfikacji hipotezy – określenie grupy badanej i kontrolnej

↓

- Losowy przydział do badanych grup (randomizacja)

↓

- Obiektywny sposób oceny skutków postępowania (zamaskowanie)

Podwójna ślepa próba

Zalety

- Maksymalna obiektywizacja

Wady

- Pozbawienie chorych skutecznego leczenia
- Narażenie chorych na potencjalne objawy niepożądane
- Opóźnia wykrycie objawów niepożądanych
- Trudności w stworzeniu protokołu badawczego

James Lind – 1974

Leczenie szkorbutu - porównanie substancji kwaśnych

- Cydr
- Ocet
- Gałka muszkatołowa, czosnek
- Elixer
- Pomarańcze, cytryny

Pierwsze badanie z grupą kontrolną

- Pierwszym badaniem z prawidłowo zrandomizowaną grupą kontrolną było badanie skuteczności streptomycyny w leczeniu gruźlicy

- Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. BMJ 1948; 2; 769: 782

Pierwsze opublikowane badanie kliniczne z randomizacją

Hipoteza: ...Obawiam się, by mój pan, król, który przydzielił wam pożywienia i napoje, nie ujrzał, że wasze twarze są chudsze niż młodzieńców w waszym wieku ...

Materiał i Metody: „Poddaj sługi twoje dziesięciodniowej próbie: niech nam dadzą jarzyny do jedzenia i wodę do picia. Wtedy zobaczysz jak my wyglądamy a jak wyglądają młodzieńcy jedzący potrawy królewskie.”

Wyniki i Wnioski: Po upływie dziesięciu dni wygląd ich był lepszy i zdrowszy niż innych młodzieńców. Którzy spożywali potrawy królewskie. Strażnik zabierał więc ich potrawy i wino do picia, a podawał jarzyny.

Księga Daniela, Księgi Prorockie, Stary Testament

(w przekładzie Zespołu Biblistów Polskich)

DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL

of 4 April 2001

on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use

Dobra Praktyka Kliniczna

- zespół uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących etyki i jakości badań naukowych, przy prowadzeniu badań klinicznych, gwarantujących ochronę praw, bezpieczeństwo, dobro uczestników tych badań oraz wiarygodność ich wyników

Do czego służą badania kliniczne

- poznanie patogenezy chorób
- wykrycie czynników ryzyka
- wprowadzenie nowych leków
- porównanie stosowanych metod terapii
- opracowanie najbardziej skutecznych metod diagnostycznych

Fazy badania klinicznego

Faza	Grupa badana	Liczba badanych substancji	Liczba badanych osób
Synteza	in vitro	3 000 – 10 000	-
Przedkliniczna (0)	zwierzęta	10 – 20	-
I	zdrowi ochotnicy	5 – 10	20 – 100
II	chorzy	2 – 5	1 000-2 000
III	chorzy (randomizacja)	2	> 1 000
IV (porejestracyjne)	chorzy	1	> 10 000

Kryteria stosowane w badaniach klinicznych

Pierwszorzędowe

- Zgon
- Zawał niezakończony zgonem
- Udar niezakończony zgonem

Drugorzędowe

- Choroba wieńcowa
- Niewydolność serca
- Chromanie przestankowe
- TIA

Trzeciorzędowe

- Jakość życia

Złożone

Zastępcze

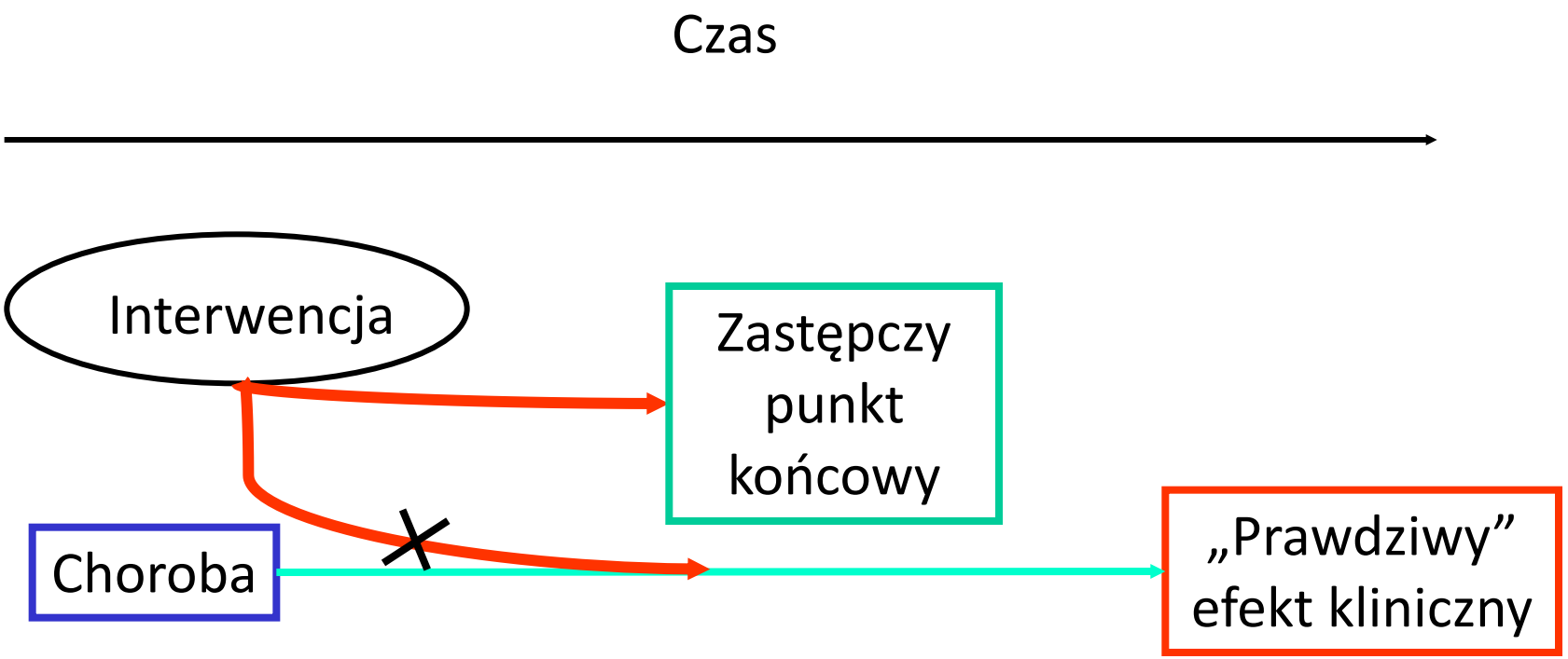
LVH
Mikroalbuminuria
IMT
...

Typy badań klinicznych

- Opis przypadku
- Opis serii przypadków
- Badanie obserwacyjne
  - z grupą kontrolną (case-control)
  - kohortowe (cohort)
- Kontrolowane, prospektywne (RCT, randomized controlled trial)
  - z podwójnym zamaskowaniem (double-blind)
  - PROBE (prospective randomized open-label blinded end-point)
- Meta-analizy

Dlaczego EBM?
„The flecainide story”

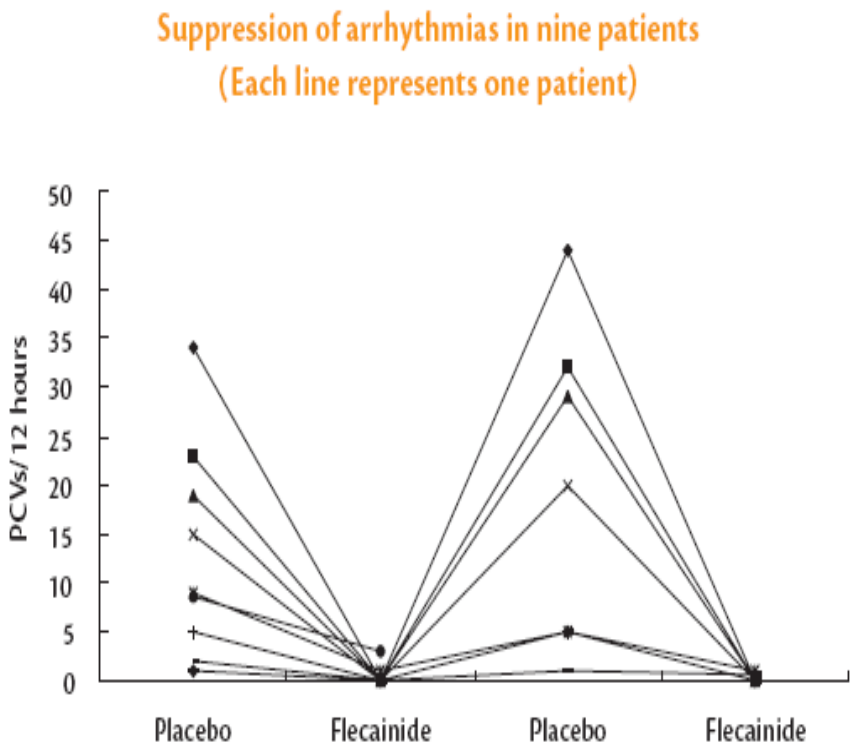
- 1979
  - Bernard Lown, wynalazca defibrylatora
  - Zjazd American College of Cardiology – zawał mięśnia sercowego – najczęstsza przyczyna zgonów
  - Zawał – zaburzenia rytmu serca – zgon
  - „Bezpieczny, długodziałający lek antyarytmiczny, uchroni miliony osób przed śmiercią”



Nieprawda

- Hormonalna terapia zastępcza
- CAST
- Inhibitory PPD w niewydolności serca
- Badania z witaminy i homocysteiną

Dlaczego EBM?
„The flecainide story”



Anderson et al. N Engl J Med 1981;473-7

Dlaczego EBM?
„The flecainide story”

- Wniosek
  - Stosowanie flekainidu zmniejsza ryzyko zaburzeń rytmu serca powodujących zawał m. sercowego (mechanizm) → pacjenci po zawale powinni otrzymywać flekainid.
- Praktyka
  - Pozytywna opinia FDA
  - Rutynowe stosowanie w leczeniu chorych z zawałam m. sercowego (USA, ale nie w Europie, Australii)

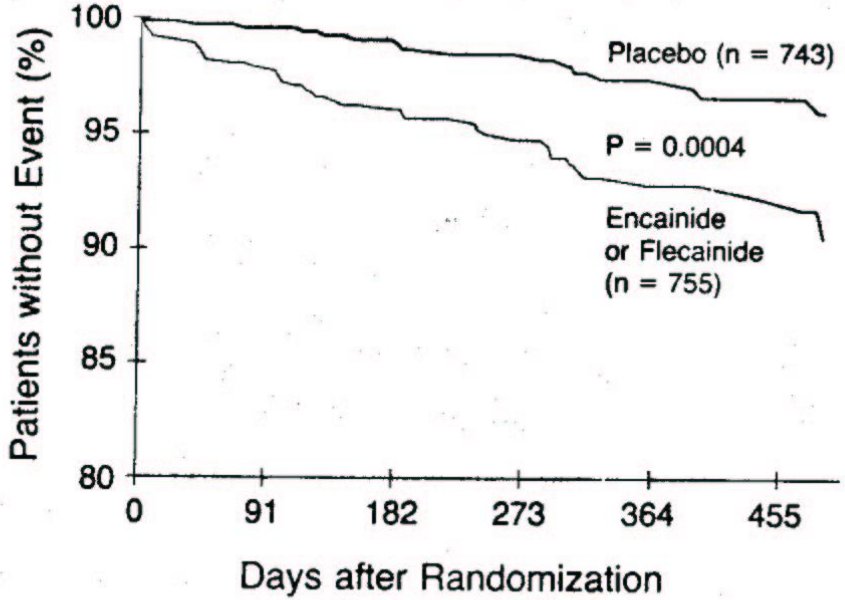
The New England
Journal of Medicine

©Copyright, 1991, by the Massachusetts Medical Society

Volume 324 MARCH 21, 1991 Number 12

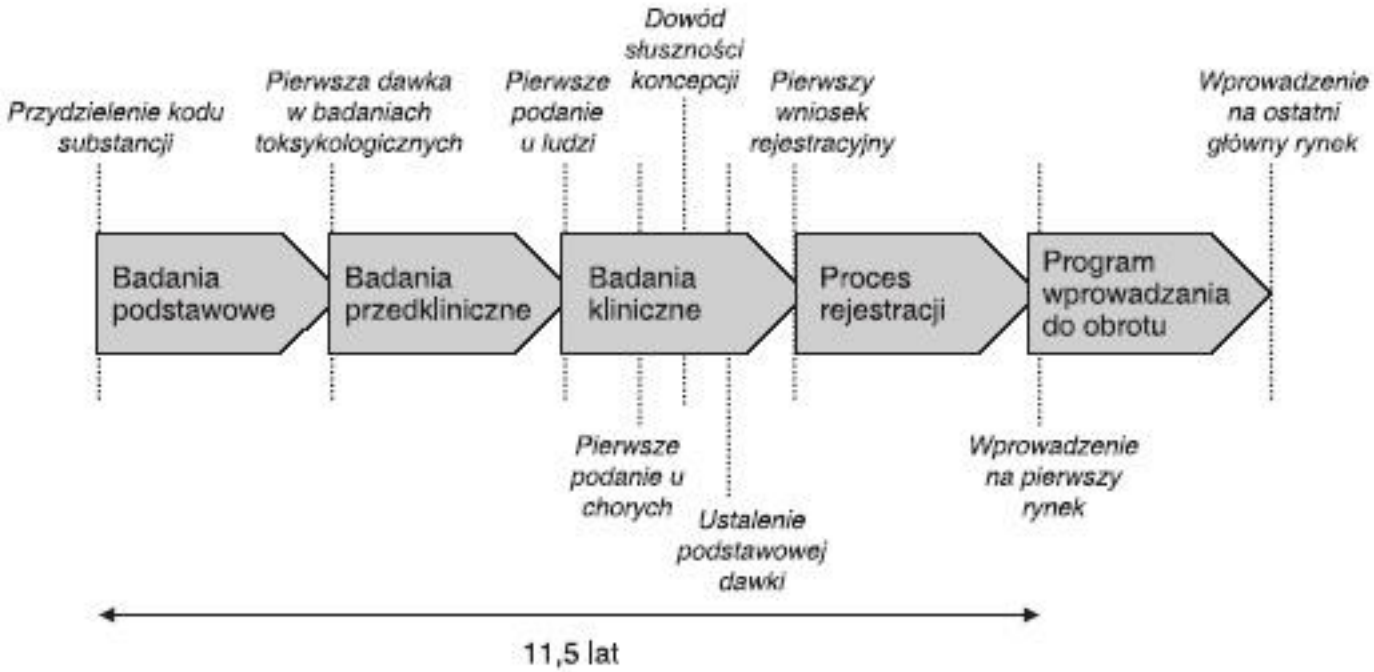
MORTALITY AND MORBIDITY IN PATIENTS RECEIVING ENCAINIDE, FLECAINIDE, OR PLACEBO

The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial



Placebo	743	632	516	412	292	201
Active drug	755	631	507	392	286	198

Miejsce badań klinicznych w procesie rozwoju leku



Ryc. 1. Główne kamienie milowe w procesie badawczo-rozwojowym (R&D) produktu leczniczego. *Wg CMR International.*

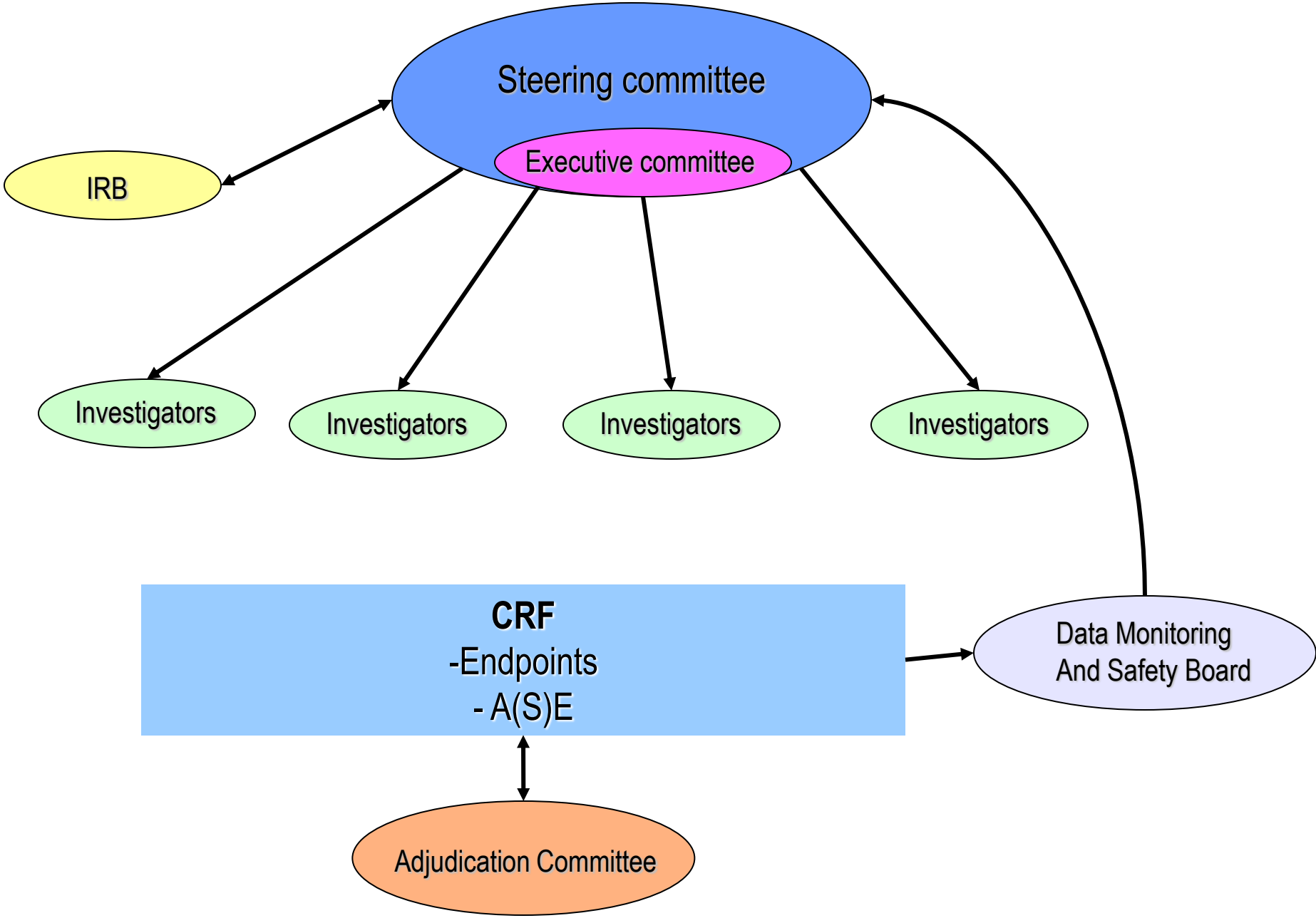
Badania kliniczne

Faza	Grupa badana	Liczba badanych substancji	Liczba badanych osób
Synteza	in vitro	3 000 – 10 000	-
Przedkliniczna (0)	zwierzęta	10 – 20	-
I	zdrowi ochotnicy	5 – 10	20 – 100
II	chorzy	2 – 5	1 000-2 000
III	chorzy (randomizacja)	2	> 1 000
IV (porejestracyjne)	chorzy	1	> 10 000

Szacowny koszt (2007) – 1 200 000 000 USD

Fazy badań klinicznych

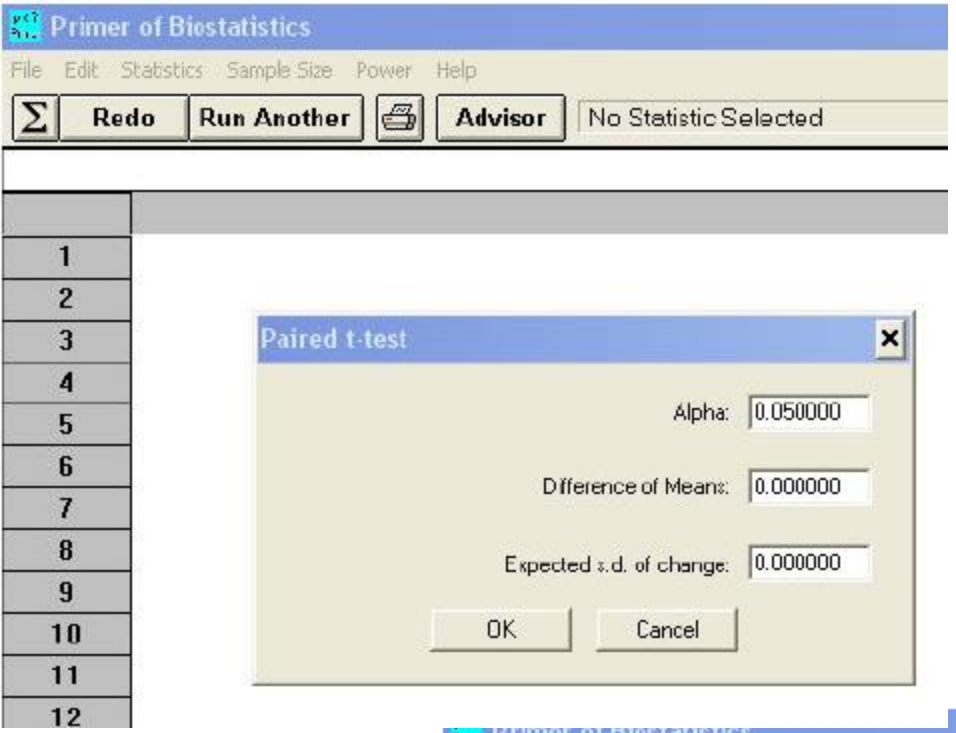
- Faza I – bezpieczeństwo
- Faza II – skuteczność biologiczna
- Faza III – skuteczność kliniczna
- Faza IV – działania niepożądane

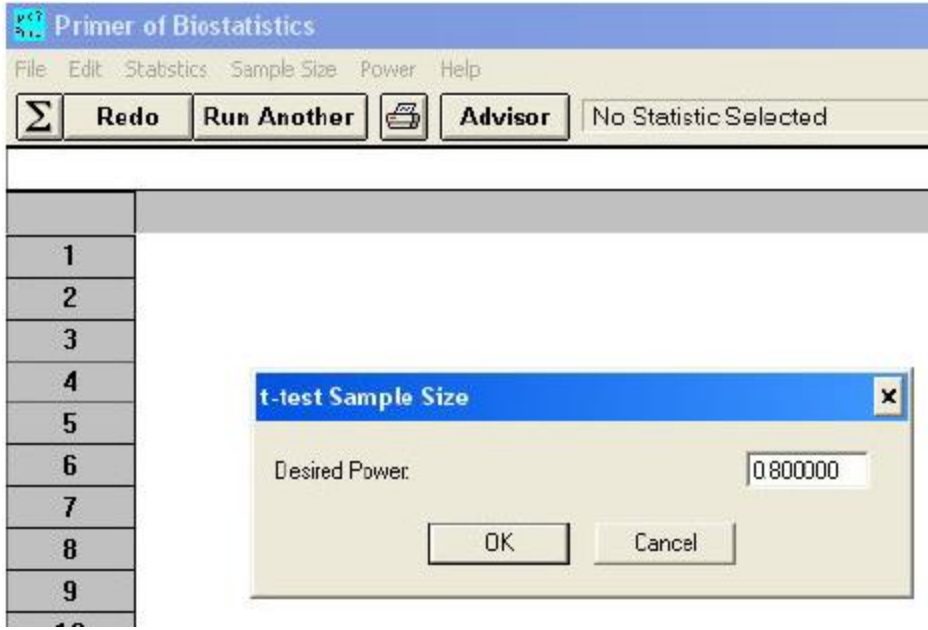

Steering committee
Executive committee
IRB
Investigators
Investigators
Investigators
Investigators
CRF
-Endpoints
- A(S)E
Data Monitoring
And Safety Board
Adjudication Committee

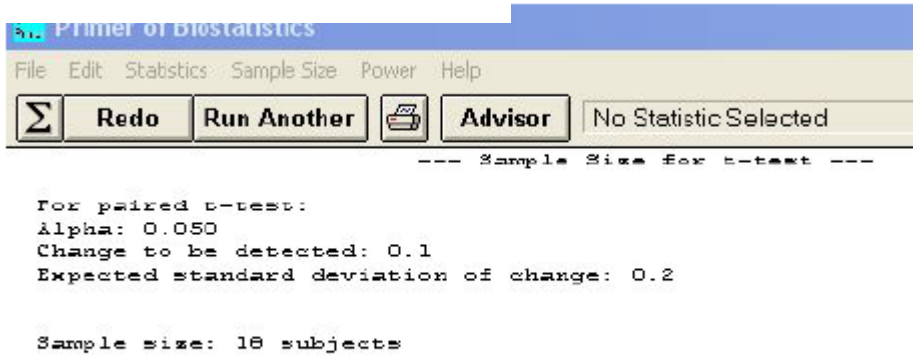
Analiza statystyczna wyników

- określa na ile obserwowane różnice mogą być dziełem przypadku
- w badaniach biologicznych przyjmujemy, że przypadek działa rzadziej niż raz na 20 razy

Grupy badane – określenie liczebności







Koszty badań i rozwoju produktów leczniczych

Koszty opracowania nowego produktu leczniczego:

1987	**231 mln USD**
1998	**550 mln USD**
2003	**802 mln USD**
2007	**1 200 mln USD***

* Dane szacunkowe

Koszty badań i rozwoju produktów leczniczych

Szacunkowy podział wydatków związanych z opracowaniem jednego produktu w rozbiciu na poszczególne fazy badań klinicznych

	Odsetek kosztów części klinicznej
Faza I	12,2 %
Faza II	18,8 %
Faza III	69,0 %
Długookresowe badania na zwierzętach	4,1 % kosztów faz I-III

Akademickie badania kliniczne

- *Non-commercial*
- *Investigator-driven*
- *Investigator-initiated*

Niekorzystny wpływ Dyrektywy Europejskiej na akademickie badania kliniczne

- Spadek liczby badań klinicznych o 63%
- Zmniejszenie liczby włączonych chorych o 33%
- Koszty prowadzenia badań wzrosły o 85%
- Opóźnienie okresu rozpoczęcia badań o 5 miesięcy
- Znaczne zwiększenie obciążenia pracą Komisji Etycznych

The European Organization for Research and Treatment of Cancer

European Cancer Conference, Paryż, listopad 2005

Editorials represent the opinions of the authors and THE JOURNAL and not those of the American Medical Association.

Clinical Trial Registration

A Statement From the International Committee of Medical Journal Editors

Catherine D. DeAngelis, MD, MPH
Jeffrey M. Drazen, MD
Frank A. Frizelle, MBChB, MMedSc, FRACS
Charlotte Haug, MD, PhD, MSc
John Hoey, MD
Richard Horton, FRCP
Sheldon Kotzin, MLS
Christine Laine, MD, MPH
Ana Marusic, MD, PhD
A. John P. M. Overbeke, MD, PhD
Torben V. Schroeder, MD, DMSc
Hal C. Sox, MD
Martin B. Van Der Weyden, MD

Author Affiliations: Dr DeAngelis is editor-in-chief, *JAMA*; Dr Drazen is editor-in-chief, *New England Journal of Medicine*; Prof Frizelle is editor, *The New Zealand Medical Journal*; Dr Haug is editor-in-chief, *Norwegian Medical Journal*; Dr Hoey is editor, *CMAJ*; Dr Horton is editor, *The Lancet*; Mr Kotzin is executive editor, MEDLINE; Dr Laine is senior deputy editor, *Annals of Internal Medicine*; Dr Marusic is editor, *Croatian Medical Journal*; Dr Overbeke is executive editor, *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* (*Dutch Journal of Medicine*); Dr Schroeder is editor, *Journal of the Danish Medical Association*; Dr Sox is editor, *Annals of Internal Medicine*; and Dr Van Der Weyden is editor, *The Medical Journal of Australia*.

Found 194 studies with search of: "Infliximab"

Hide studies that are not seeking new volunteers.

Rank	Status	Study
1	Recruiting	Seronegative Oligoarthritis of the Knee Study (SOKS) Condition: Spondylarthropathies Interventions: Drug: methylprednisolone; Drug: Infliximab
2	Completed	Efficacy & Safety of Infliximab Monotherapy Vs Combination Therapy Vs AZA Monotherapy in Ulcerative Colitis (Part 1) Maintenance Vs Intermittent Therapy for Maintaining Remission (Part 2)(Study P04807AM3)(COMPLETED) Condition: Ulcerative Colitis Interventions: Biological: Infliximab; Drug: Azathioprine; Drug: Azathioprine / Infliximab
3	Completed Has Results	Trial Comparing Infliximab and Infliximab and Azathioprine in the Treatment of Patients With Crohn's Disease naïve to Both Immunomodulators and Biologic Therapy (Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Chro SONIC Condition: Crohn Disease Interventions: Biological: infliximab infusion; AZA placebo caps; Other: infliximab (IFX) infusion; azathioprine (AZA) caps; Drug: infliximab (IFX) placebo infusion; azathioprine (AZA) caps
4	Terminated	Long-Term Effects of Infliximab in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis [Extension of Study P04271] (P04563) Condition: Psoriasis Intervention: Biological: infliximab
5	Recruiting	Use of Combined Measurements of Serum Infliximab and Anti-infliximab Antibodies in the Treatment of Patients With Crohns Disease Failing Infliximab Therapy Condition: Crohn's Disease Interventions: Procedure: Measurement of serum infliximab and anti-infliximab antibodies; Procedure: Treatment according to current standards without knowledge of serum infliximab and anti-infliximab Ab status
6	Completed Has Results	Safety and Efficacy of Infliximab in Palmoplantar Psoriasis Condition: Palmoplantar Psoriasis Interventions: Drug: Placebo; Drug: Infliximab
7	Recruiting	Observation Study of Remicade (Infliximab) Injection (Study P05725) Conditions: Spondylitis, Ankylosing; Arthritis, Rheumatoid Intervention: Biological: infliximab
8	Completed	Treatment With Infliximab in a Medical Setting (Study P05587)(COMPLETED) Condition: Crohn's Disease Intervention: Biological: Infliximab
9	Recruiting	Multi Center Prospective Registry of Infliximab Use for Childhood Uveitis Condition: Persistent Childhood Uveitis Intervention: Drug: infliximab
10	Terminated	Treatment of Refractory Diabetic Macular Edema With Infliximab Conditions: Diabetic Macular Edema; Visual Acuity; Diabetic Retinopathy Interventions: Drug: infliximab; Drug: placebo
11	Active, not recruiting	Dose Optimization of Infliximab in Moderate to Severe Plaque Psoriasis (Study P05315) Condition: Psoriasis Interventions: Drug: Infliximab; Drug: infliximab and methotrexate
12	Recruiting	Study Comparing Cyclosporine With Infliximab in Steroid-refractory Severe Attacks of Ulcerative Colitis Condition: Steroid-refractory Severe Attack of Ulcerative Colitis Intervention: Drug: CYCLOSPORINE VS INFLIXIMAB
13	Completed	A Study of the Safety and Efficacy of Infliximab(REMICADE) in Pediatric Subjects With Moderately to SeverelyActive Ulcerative Colitis Condition: Ulcerative Colitis Intervention: Biological: infliximab

Study Comparing Cyclosporine With Infliximab in Steroid-refractory Severe Attacks of Ulcerative Colitis (CYSIF)

This study is currently recruiting participants.

Verified by Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives, September 2009

First Received: October 8, 2007 Last Updated: September 11, 2009 History of Changes

Sponsor:	Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives
Information provided by:	Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT00542152

Purpose

PHASE: IV

TYPE OF STUDY: With direct benefit.

DESCRIPTIVE: Multicenter, randomized, open label study.

INCLUSION CRITERIA: Steroid-refractory ulcerative colitis.

OBJECTIVES: To compare the efficacy of cyclosporine with infliximab in steroid- refractory attacks of ulcerative colitis.

STUDY TREATMENTS:Cyclosporine 2mg/kg/day intravenous(IV)for 7days then Neoral 4mg/kg/day orally for 3 months. Infliximab 5mg/kg at Weeks 0, 2 and 6.

NUMBER OF PATIENTS: 50 patients in each group i.e. a total of 100 patients.

INCLUSION PERIOD: 24 months.

STUDY DURATION: 27 months.

MAIN EVALUATION CRITERIA:

Clinical response at D7 according to the Lichtiger Index score AND Clinical Remission at D98 according to the Mayo Disease Activity Index score

SECONDARY EVALUATION CRITERIA:

Clinical remission at D98 (according to the Mayo Disease Activity Index score) Endoscopic response Colectomy rate Tolerance

Condition	Intervention	Phase
Steroid-refractory Severe Attack of Ulcerative Colitis	Drug: CYCLOSPORINE VS **INFLIXIMAB**	Phase IV

Study Type: Interventional
Study Design: Allocation: Randomized
Control: Uncontrolled
Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study
Intervention Model: Parallel Assignment
Masking: Open Label
Primary Purpose: Treatment

Official Title: A Randomized, Multicenter Open Label Study Comparing Cyclosporine With Infliximab in Steroid-refractory Severe Attacks of Ulcerative Colitis

Resource links provided by NLM:

evidence-based medicine ...The process of systematically finding, evaluating, and using contemporary research findings as the basis for clinical decisions...

Gordon Guayatt MD MSc, and Evidence-Based Medicine Working Group

McMaster University Helath Sciences Centre

Presence: last 15 years - cardiology

„What I called the **clinical trial – guideline – education process** is having profound effect on cardiology research and practice – effects almost as significant, as the invention of the stethoscope in France in 1816 and the electrocardiograph in Holland in 1902”

W. Bruce Fye J Am Coll Cardiol 2003; 41 (8): 1237