

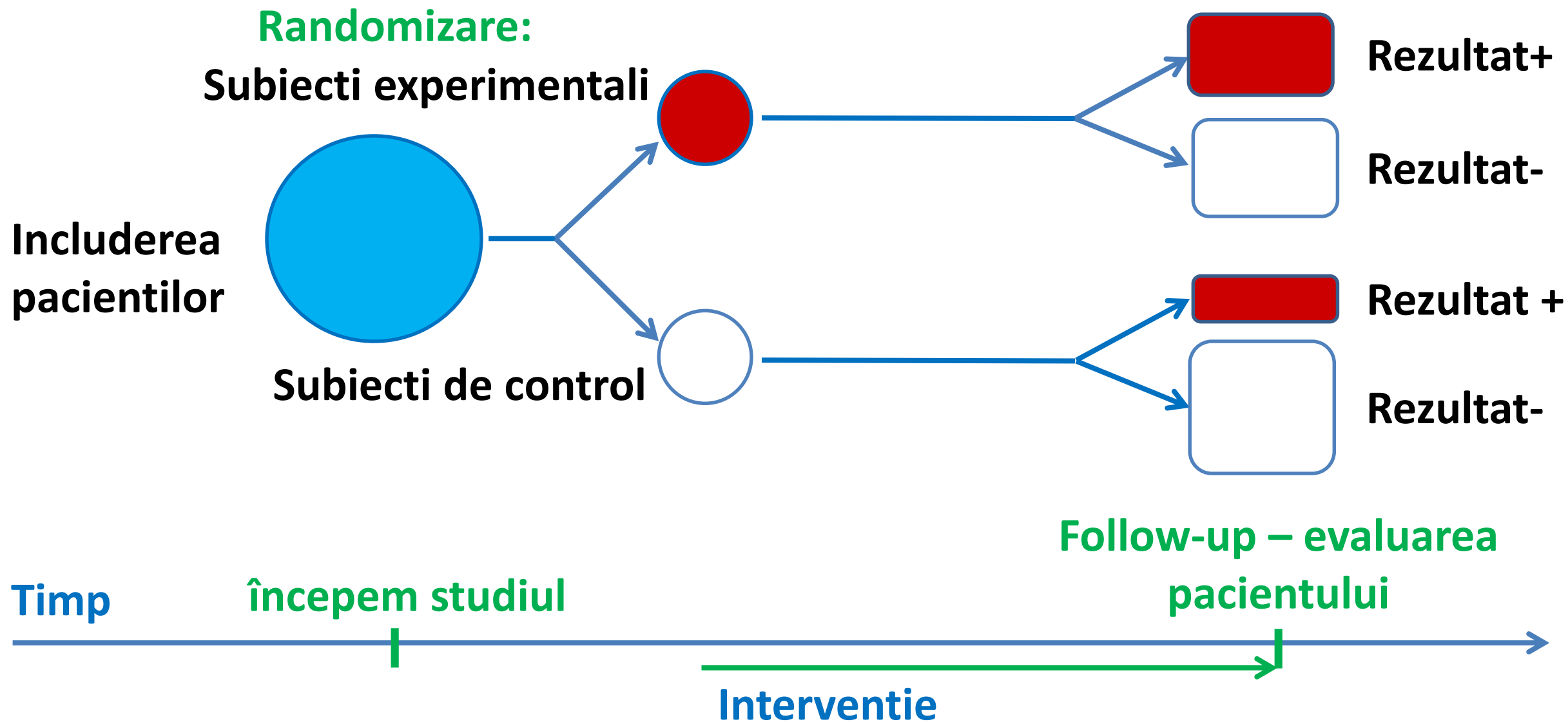


Autor: Conf. Dr. Cosmina-Ioana Bondor

Curs 8 – Tipuri de studii

Objective

- trial clinic
 - studiu de eficacitatea medicamentului
 - studiu de siguranta medicamentului



Cazul variabilei cantitative

Scenariu

Hiperglicemia este tratată cu insulină

Tratamentul este eficient dacă

Glicemia scade mai mult la cei tratați decât la cei cu placebo

Glicemia - parametru cantitativ

– calculăm mediile



Media glicemiei la momentul inițial

Media glicemiei la momentul final



Media glicemiei la momentul inițial

Media glicemiei la momentul final





$T1-T2 = D_{insulina}$

Diferența de glicemie

Comparăm cele două diferențe

$P1-P2 = D_{placebo}$

Diferența de glicemie

tratamentul este eficient dacă
glicemia scade mai mult la cei tratați
decât la cei cu placebo

Analiza statistica

- Efectul tratamentului = Δ (delta)
 - diferența dintre momentul inițial și final pe fiecare pacient în parte
 - media delta 1 - cei tratați cu medicament
 - media delta 2 - cei tratați cu placebo
 - comparăm media delta 1 cu 2
 - Testul t pentru eșantioane independente (sau un test neparametric analog)
 - $p < 0,05$ - între cele două medii comparate există diferență semnificativă statistic, în sensul ameliorării, atunci tratamentul este considerat eficient/eficace.

Scenariu

Un medic cardiolog dorește să testeze eficiența unui nou tratament în scăderea tensiunii arteriale, comparativ cu un tratament de referință.

efect așteptat: scăderea tensiunii arteriale sistolice

trial clinic randomizat dublu orb

200 de pacienți hipertensivi

100 primesc noul tratament Valsartan, 100 primesc Indapamid

Eficiența tratamentului – cazul variabilei cantitative

	A	B	C	D	E	F
1	Id_pacient	Tratament	TAS intial	TAS final	Delta TAS	
2	1	Valsartan	169	133	36	
3	2	Valsartan	169	158	11	
4	3	Valsartan	173	130	43	
5	4	Valsartan	173	150	23	
6	5	Valsartan	155	145	10	
7	6	Valsartan	177	133	44	
8	7	Valsartan	181	122	59	
9	8	Valsartan	184	110	74	
10	9	Valsartan	188	155	33	
11	10	Valsartan	196	145	51	
12	11	Indapamid	199	170	29	
13	12	Indapamid	207	162	45	
14	13	Indapamid	207	162	45	
15	14	Indapamid	215	133	82	
16	15	Indapamid	170	133	37	
17	16	Indapamid	155	115	40	
18	17	Indapamid	219	133	86	
19	18	Indapamid	145	137	8	
20	19	Indapamid	151	137	14	
21	20	Indapamid	221	140	81	

- Media Delta Valsartan = 45 mmHg
- Media Delta Indapamid = 30 mmHg
- aplicăm testul t pentru eșantioane independente
- ipoteza nulă: nu există diferență statistic semnificativă între media delta celor tratați cu Indapamid și a celor tratați cu Valsartan
- ipoteza alternativă: există diferență statistic semnificativă între media delta celor tratați cu Indapamid și a celor tratați cu Valsartan

Eficiența tratamentului – cazul variabilei cantitative

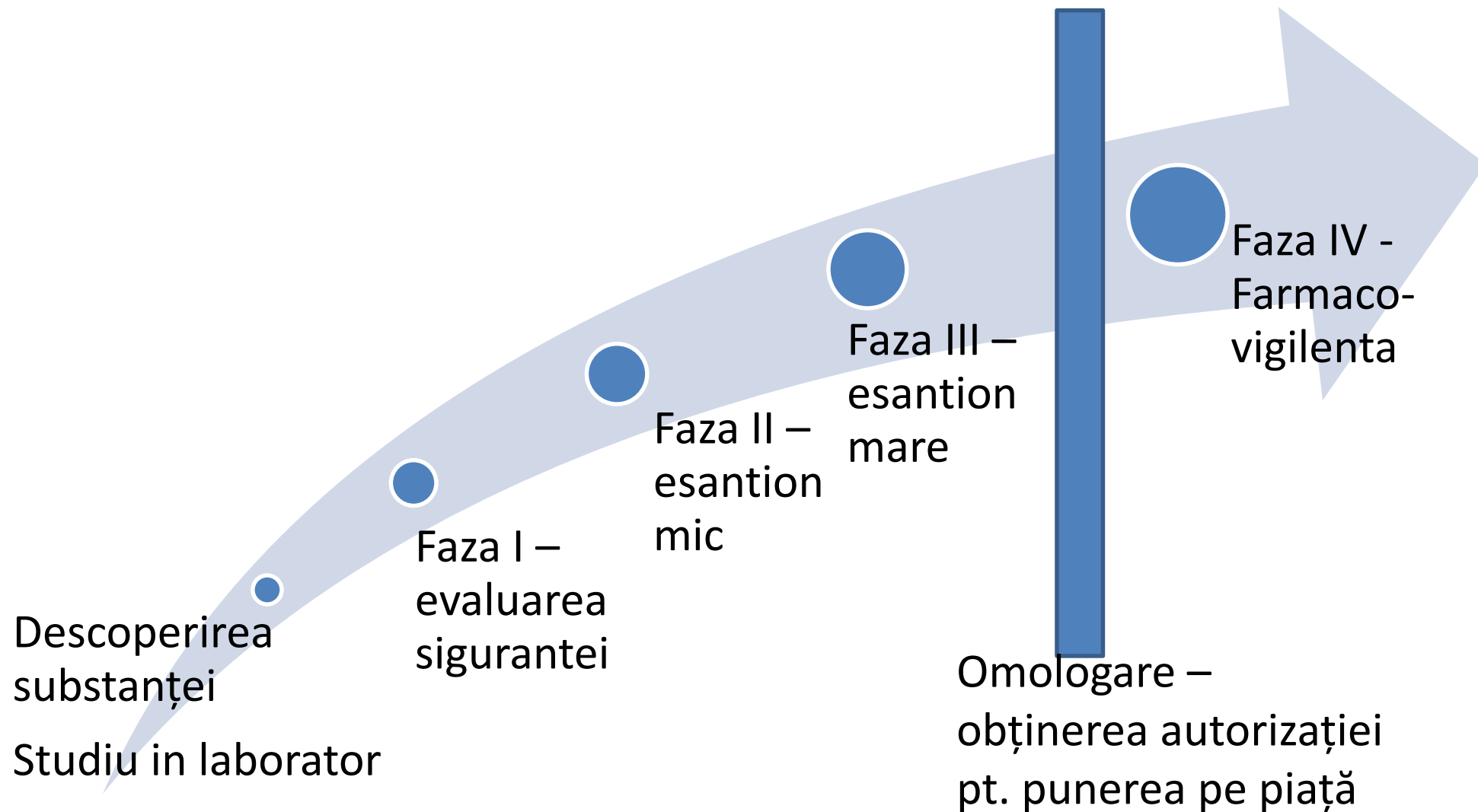
- $p = 0,04 \leq 0,05$
 - respingem ipoteza nulă acceptăm ipoteza alternativă:
 - există diferență statistic semnificativă între media delta celor tratați cu Indapamid și a celor tratați cu Valsartan
- Diferența dintre media Delta Valsartan și Media Delta Indapamid = 15 mmHg, 95% IC 10; 20
- Interpretare 95% IC 10; 20
 - Dacă am trata întreaga populație cu Valsartan, media TAS ar scădea între 10 și 20 mmHg mai mult față de dacă am trata cu Indapamid cu o eroare de 5%

Interpretarea clinica

- Diferența dintre media Delta Valsartan și Media Delta Indapamid = 15 mmHg
 - ne indica o diferenta intre Valsartan si Indapamid puțin importantă clinic
- 95% IC 10; 20
 - Intervalul de incredere este îngust – studiu precis
 - Având în vedere că unul dintre capete ale intervalului indică o posibilă scădere de 10 mmHg dacă am trata întreaga populație cu Valsartan față de Indapamid, aceasta nu este de importanță clinică.
 - Deci nu putem afirma că Valsartan produce efecte semnificative din punct de vedere clinic

Omologare medicamente

Omologare – obtinerea autorizatiei pt. punerea pe piata



Etapa de laborator

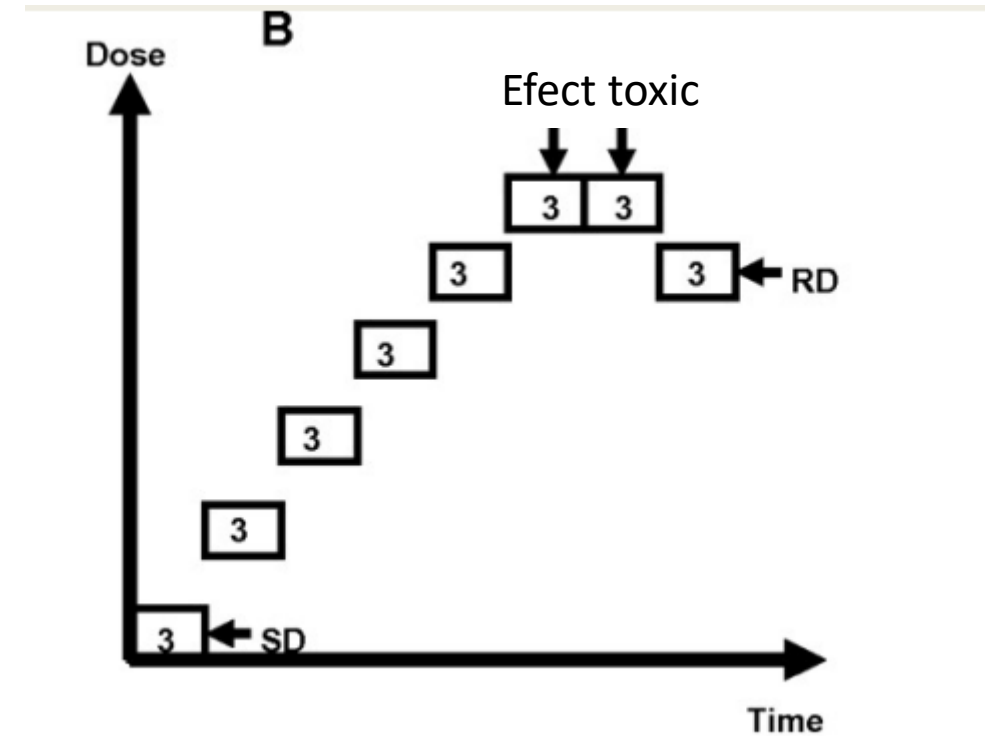
- Obținerea substanței active
- Cercetarea calităților acesteia
- Studii experimentale preclinice pe:
 - culturi de celule
 - țesuturi
 - animale



Faza I - Evaluarea siguranței terapeutice

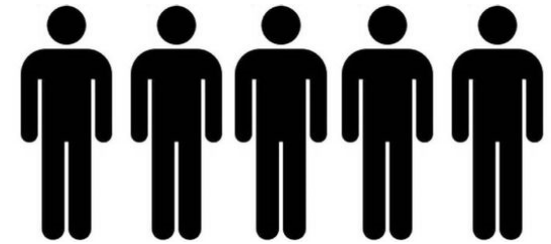
stabilirea

- dozelor
 - maxime tolerabile
 - optime
- efectelor adverse pe termen scurt
- un număr foarte mic de voluntari
 - sănătoși (de obicei 3 per/doza)



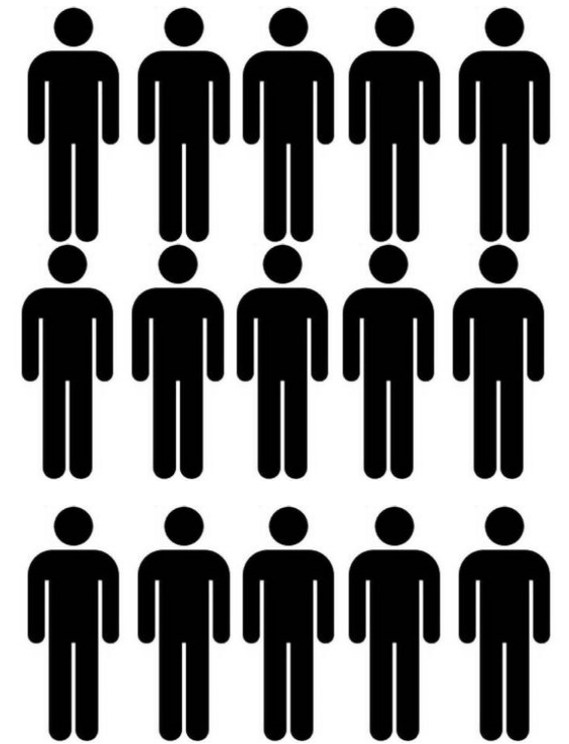
Faza II – stabilirea eficienței terapeutice

- Esantion mic (100 – 300 de subiecti)
- Evaluarea tolerabilității
- Evaluarea eficacității terapeutice
- Subiecți bolnavi
- Fără/cu grup de control



Faza III. Confirmarea eficacității

- Evaluarea eficienței terapeutice
- Evaluarea efectelor adverse
- Eșantion mare (300 – 3000 de subiecți bolnavi)
 - Eșantion expus la tratament
 - randomizat de mari dimensiuni
 - reprezentativ
 - subiecți bolnavi
 - Esantion expus la placebo sau la un alt tratament



Omologarea – obținerea autorizației pt. punerea pe piață

- Indeplinirea formalitatilor pentru obtinerea omologarii



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

An agency of the European Union



Faza IV. Farmacovigilența

- Evaluarea efectelor adverse pe termen lung
- Evaluarea unor aplicații terapeutice suplimentare
 - tratarea unor alte afecțiuni
- Se raporteaza toate cazurile de efecte adverse – se schimba prospectul medicamentului ca atare



Studii experimentale

- Trialuri clinice
 - Trialuri cu design paralel
 - Randomizat
 - Nerandomizat
 - Trialuri cu design secvential
 - Trialuri cu autocontrol
 - Trialuri cu design incrucisat
 - Trialuri cu grup control extern (inclusiv istorice)
 - Trialuri necontrolate
 - Trialuri cu design factorial
 - Trialul de superioritate, echivalență sau non-inferioritate

Trialuri necontrolate

- Fara grup control
- In cazul interventiilor
- Sunt deschise (fara randomizare, fara alocare mascata)
- Pot aparea multiple erori

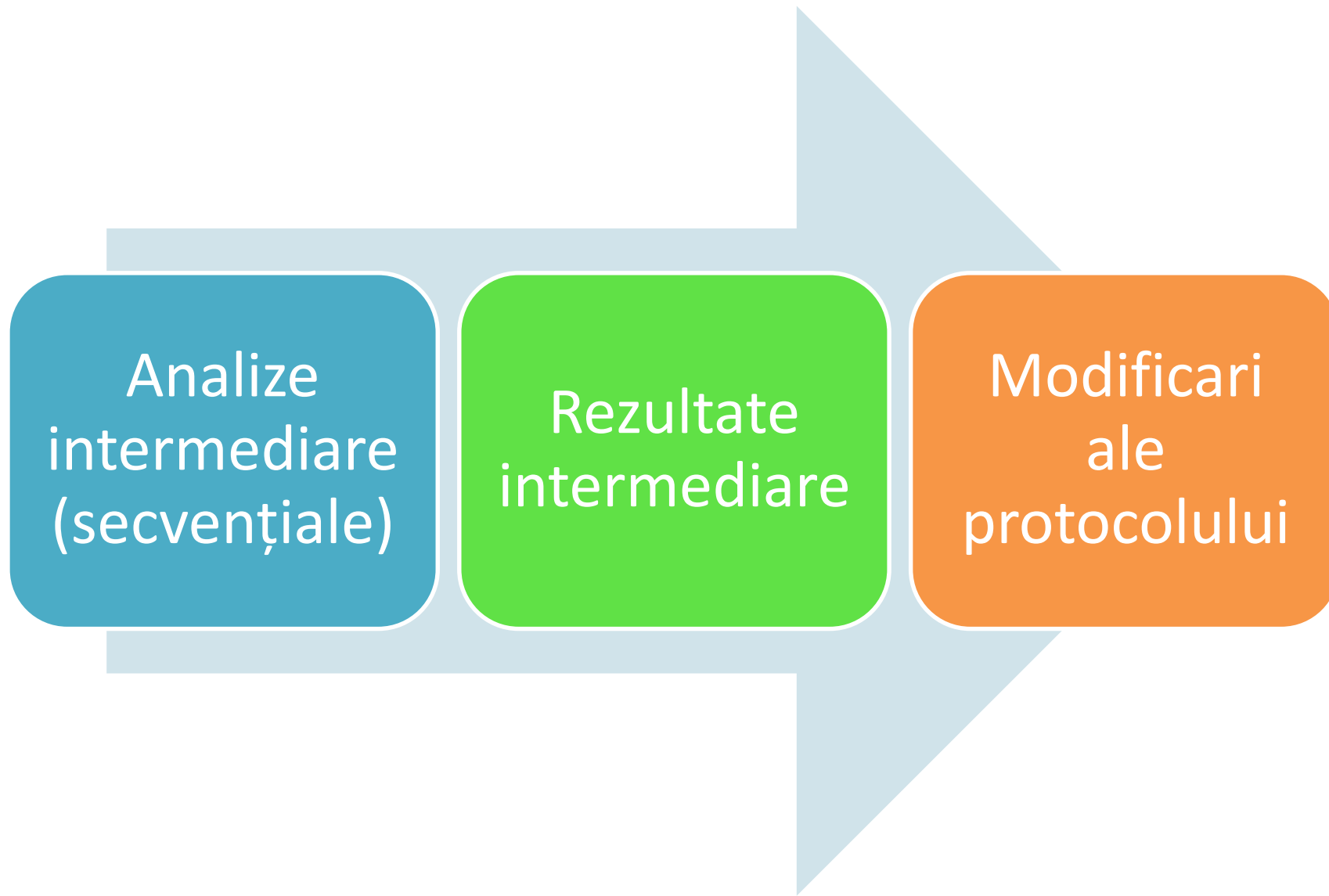
Trial nerandomizat

- Fara alocare randomizata
- Nu este dublu orb
- Erori posibile:
 - sunt șanse ca grupurile să fie diferite la momentul inițial

Trialuri deschise

- Cu/fara grup de control
- Cu/fara randomizare
- Pacientul stie ce tratament ia
- Alocarea nu este mascata
- ex. schimbarea dietei, activități fizice

Trialuri cu design secvențial (adaptative)



Trialuri cu design secvential (adaptative)

- Modificari:
 - Talia esantionului
 - Doza si ritmul administrarii
 - Durata studiului

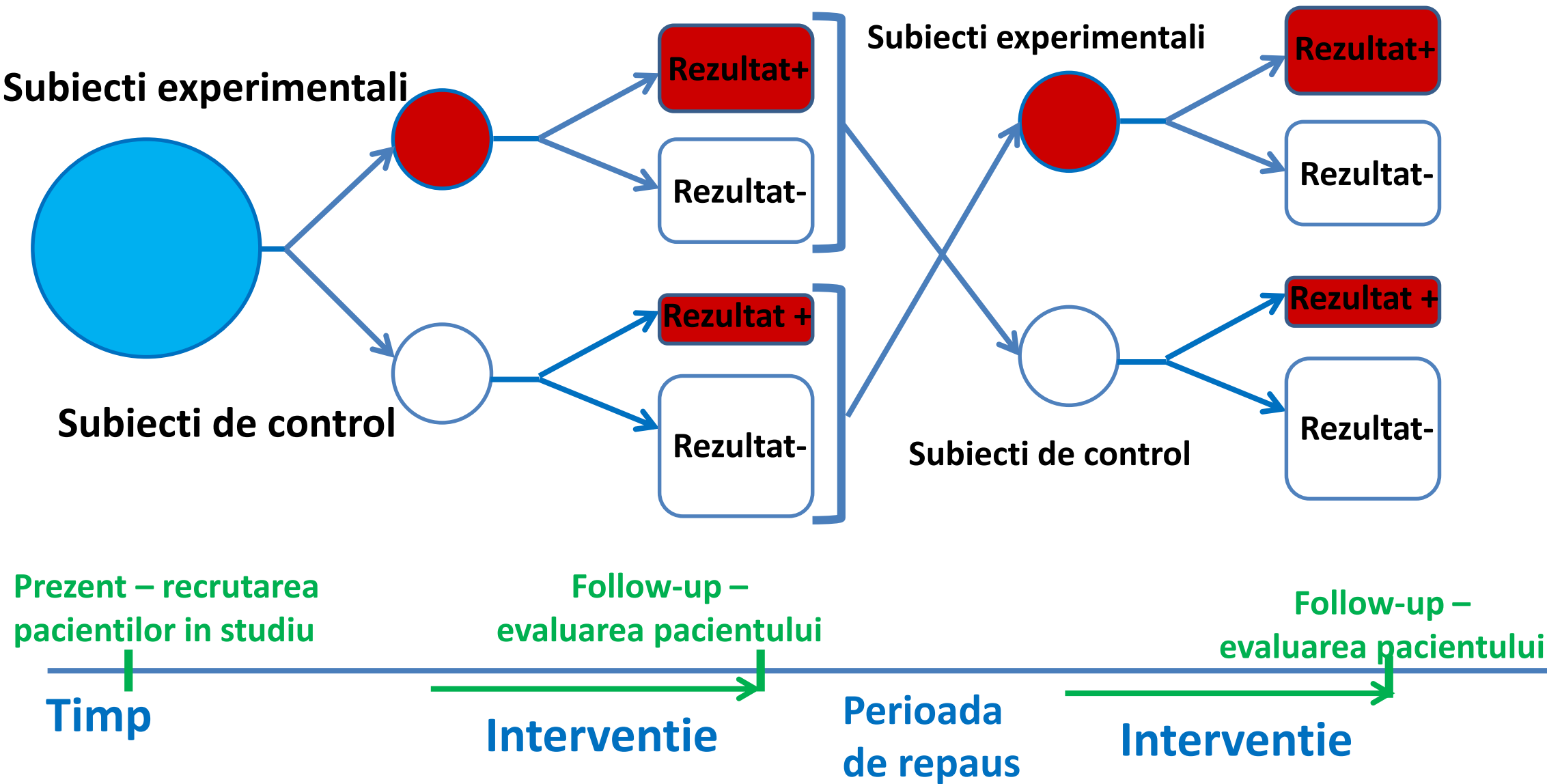
Trialuri cu design secvential (adaptative)

- Protocolul nu este fix – este adaptativ
- Reguli precise vizand:
 - Cand se vor face analizele intermediare
 - Ce se va schimba

Trialuri cu autocontrol

- Subiectul este propriul lui control
- (ex. interventia: dieta vegetariana)
- Posibile erori:
 - Efectul Hawthorne – persoanele aflate intr-un studiu isi imbunatatesc starea numai pentru ca primesc atentie speciala

Trialuri cu design încrucișat (cross-over)



Trialuri cu design incrucisat (cross-over)

- Dupa perioada de tratament sau placebo
- Perioada de pauza-dispar efectele tratamentului
- Se reia tratamentul, dar se inverseaza: grupul care a primit placebo va primi tratamentul, iar grupul care a primit tratamentul va primi placebo

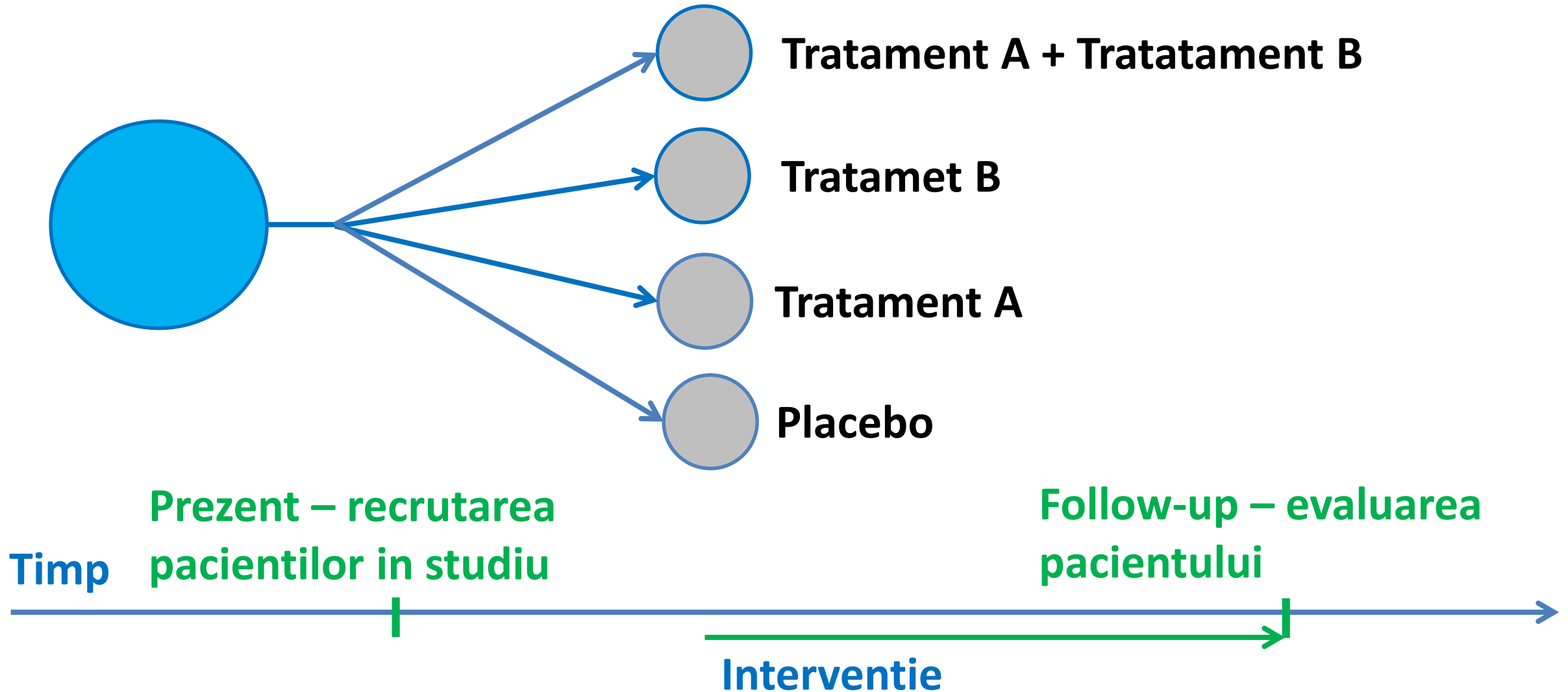
Trialuri cu grup control extern (inclusiv istorice)

- Se iau subiectii tratati cu placebo **într-un alt studiu** (grup de control extern)
- Se iau subiectii tratati cu un alt tratament intr-un studiu anterior (grup de control istoric)
- Posibile erori:
 - schimbări apărute între timp
 - ex. Covid-19: altă variantă

Trialuri cu design factorial

- Bi-factorial, tri-factorial sau n-factorial
- Studierea a doua, trei sau n interventii simultane
- Studierea interactiunii a doua tratamente

Design-ul bi-factorial



Trialuri cu design factorial

- Bi-factorial: 4 grupuri
- Tri-factorial: 6 grupuri
- N-factorial: $n!$ grupuri

Trialuri cu design factorial

- Nici o interacțiune
- Interacțiune cumulată
 - Tratamentele se anulează unul pe altul
 - Au acțiune aditivă
 - Au acțiune exponențială (interacțiune mare)

Trialul de superioritate



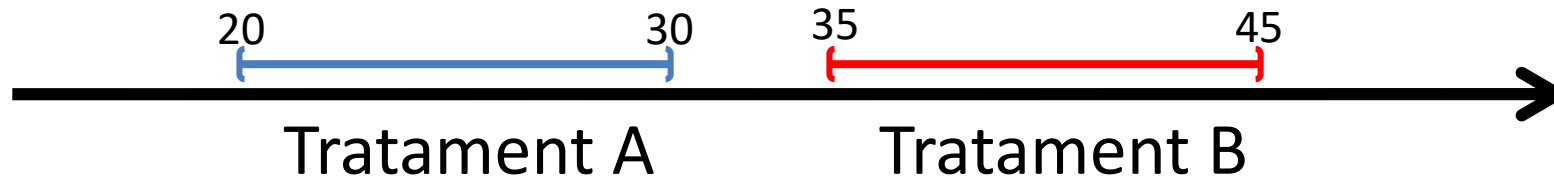
Interval de incredere (IC) al mediei de 95%

Tratament A

Scade glicemia în medie cu 25, 95%IC 20-30mg/dl

Tratament B

Scade glicemia în medie cu 40, 95%IC 35-45mg/dl



Concluzie: Tratament A este inferior ca eficiență tratamentului B

Trialul de superioritate



Interval de incredere de 95%



Trialul de echivalență



Interval de incredere de 95%

Echivalent



Tratament A



Trialul de non-iferioritate, non-superioritate



Interval de incredere de 95%

Non-inferior



Non-superior



Tratament A



Trialul de superioritate, echivalență sau non-inferioritate

- Nu întotdeauna se poate demonstra superioritatea
- posibile avantaje tratament echivalent
 - mai puține efecte adverse
 - mai puțin costisitor

Multumesc !!!