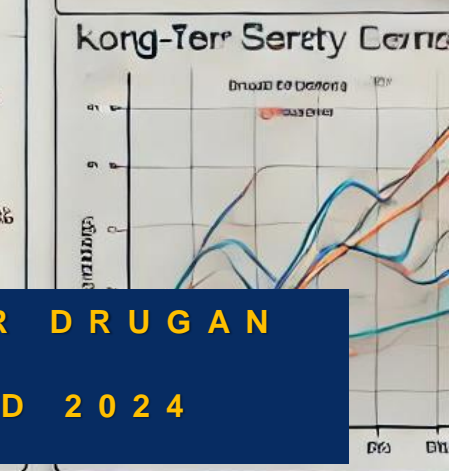
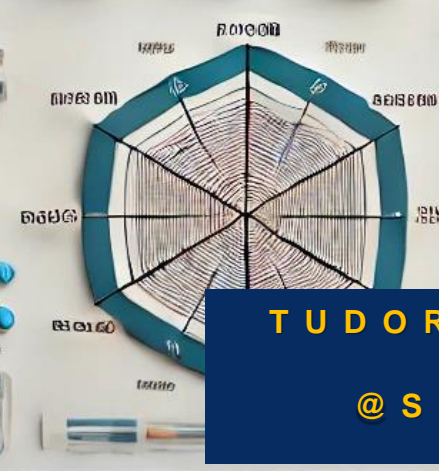
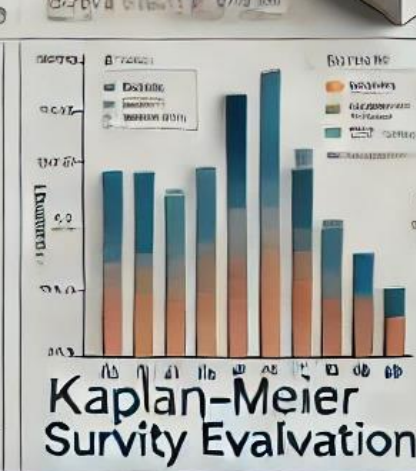
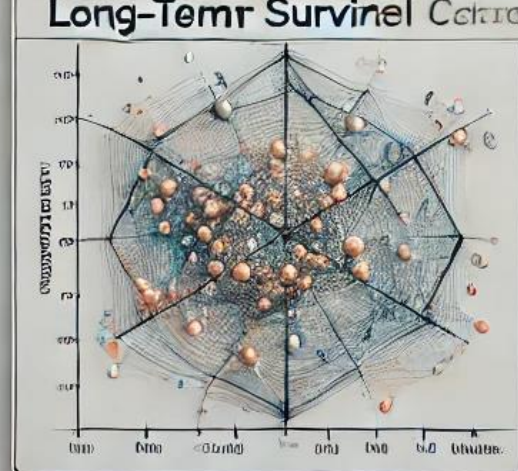


EVALUAREA EFICIENȚEI SAU SIGURANȚEI TERAPEUTICE



TUDOR DRUGAN

@SD 2024

TRIAL CLINIC RANDOMIZAT

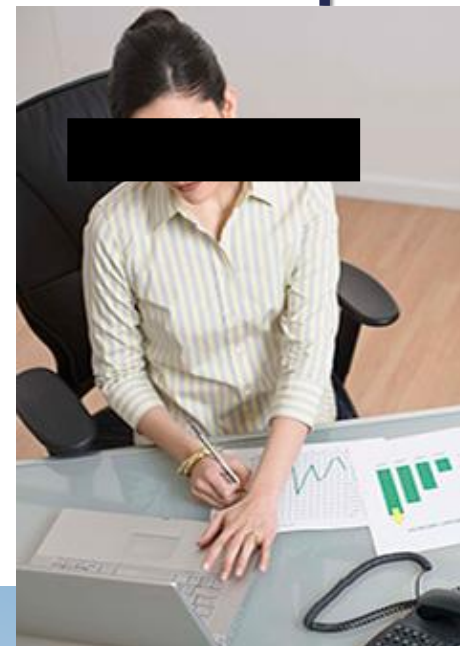
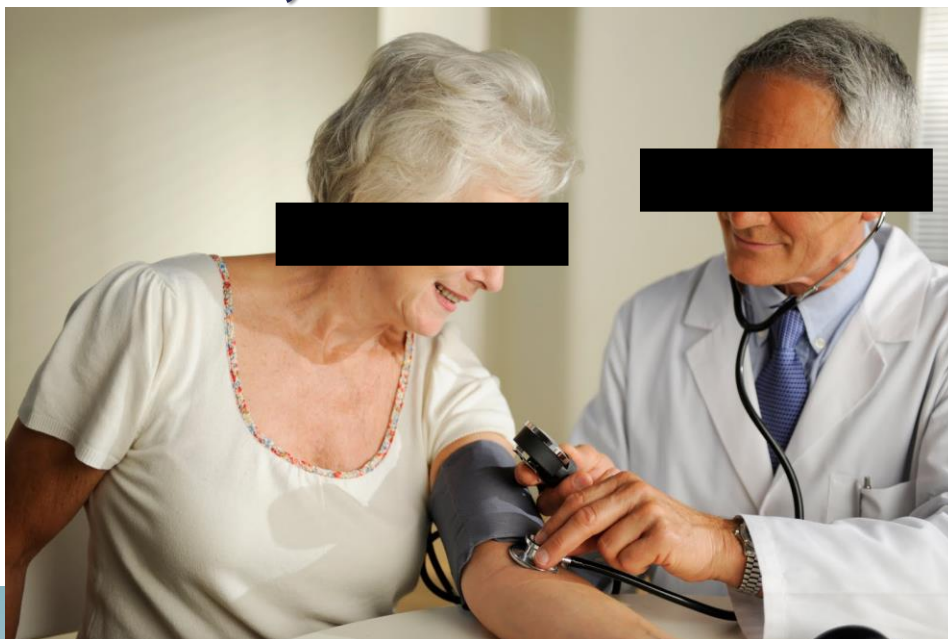
- Este o tehnică de cercetare clinică menită să aprecieze **efectul** și/sau **gradul de tolerare** a unei terapii într-un cadru metodologic extrem de restrictiv.
- Evaluarea eficienței se realizează prin compararea evoluției:
 - unui grup de pacienți care primește tratamentul vizat,
 - cu un grup de “martori” care primește placebo (agent inert, nediferențiabil organoleptic de preparatul activ) sau un tratament de referință.

OBIECTIVE

- 1 Trial clinic randomizat.....
- 2 Indicatori.....
- 3 Planul general: tipuri.....
- 4 Exemplu.....

TRIAL CLINIC RANDOMIZAT

- Comparabilitatea grupelor este asigurată de la începutul studiului prin:
 - metoda randomizării (tragerii la sorți)
- iar menținerea comparabilității prin:
 - Metoda orb , Metoda dublu orb, Metoda triplu orb, ...

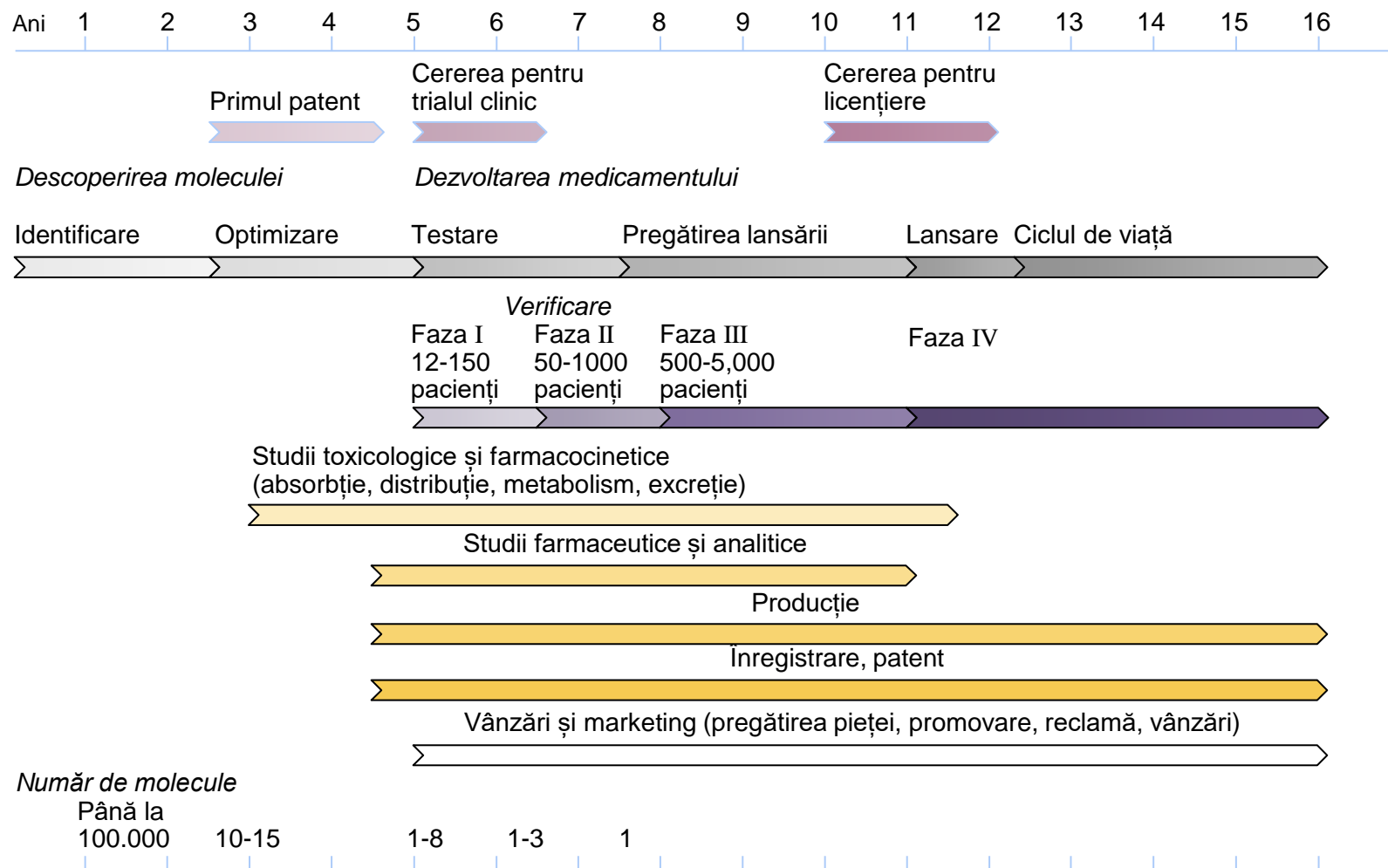


CONTROL STRIC METODOLOGIC

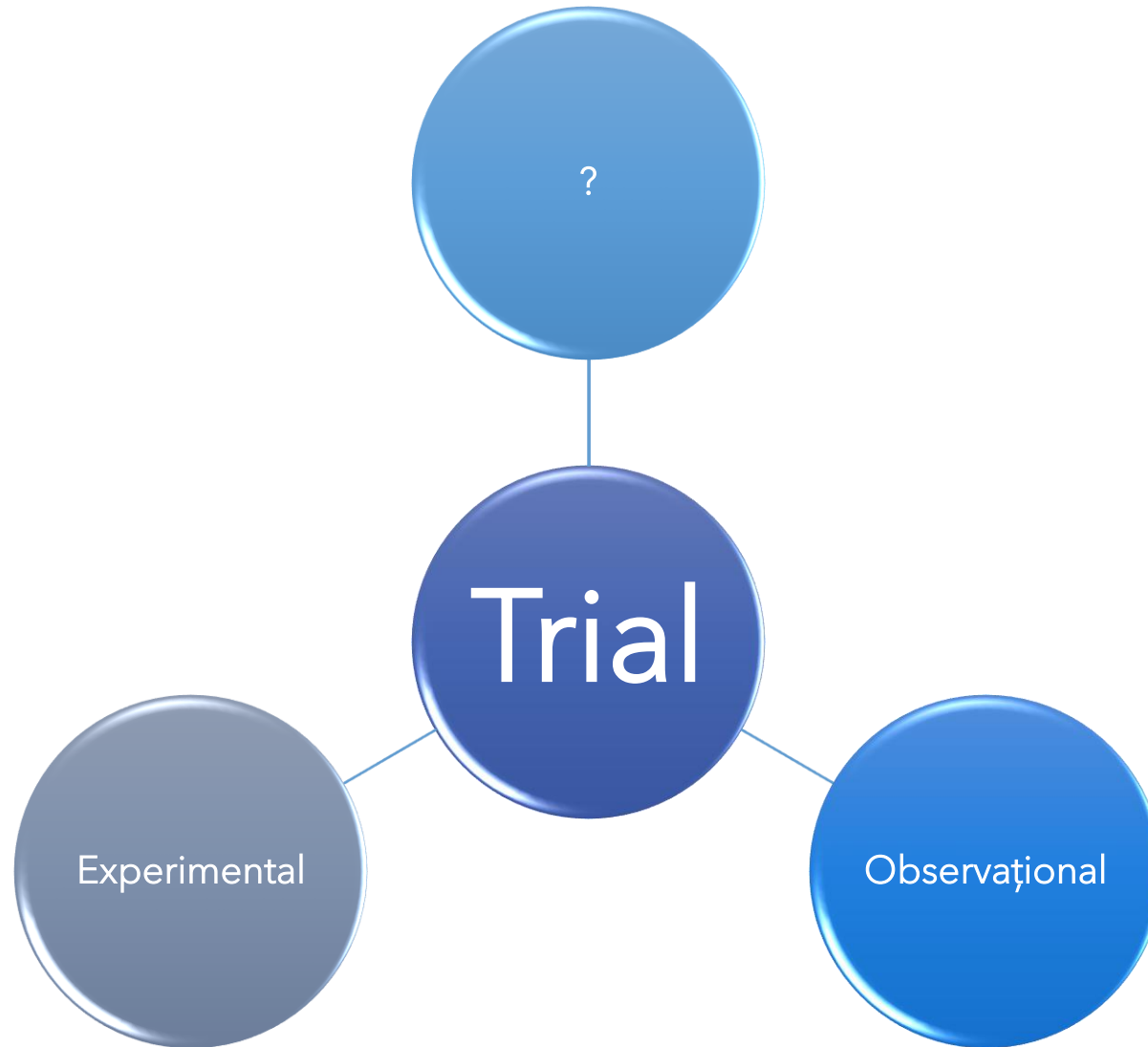
- Probleme etice
 - experiment pe om
 - obligatoriu liber consimțit
- Problemelor de cost:
 - financiare,
 - timp,
 - energie,
 - etc.



TRIALUL CLINIC - FAZE



OBSERVATIONAL VS EXPERIMENTAL



PRINCIPIILE METODOLOGICE ALE UNUI TRIAL THERAPEUTIC

CONSTRUCȚIE, REALIZARE, ANALIZĂ

DEFINIREA EXACTĂ A SCOPULUI

- **Scopul poate să răspundă la una din următoarele întrebări:**
 - **Noul tratament este mai eficient ca produsul de referință? (superioritate)**
 - **Se reușeste reducerea frecvenței unui efect advers, a complicațiilor?**
 - **Noul tratament este cel puțin la fel de eficient ca produsul de referință (non-inferioritate)?**
 - **Noul tratament este la fel de eficient ca produsul de referință (echivalență)?**
 - **Care e mai bun din cele două tratamente? (situație bilaterală)**
 - **Care este cea mai bună schemă terapeutică?**

DEFINIREA GRUPELOR DE PACIENȚI

- **Grupul de referință sau populația de studiu**
 - populația la care vor fi aplicate rezultatele trialului.
- **Eșantionul**
 - Grupul asupra căruia se aplică expunerea propusă de trial.
 - **Selecția :**
 - Talia eşantionului la începutul studiului
 - Asigurarea continuității participării în eşantion pentru a furniza rezultate până la încheierea studiului.
- **Eșantionul odată definit, subiecții trebuie să fie pe deplin informați:**
 - scopul trialului,
 - procedurile studiate,
 - posibilele riscuri/beneficii
- **pentru a-și da **acordul** semnat pentru participarea în trial.**

ALEGEREA PARTICIPANȚILOR

- **Criterii de incluziune privind**

- Boala luată în studiu (forme clinice, criterii de diagnostic)
- Bolnavul –vârstă, sex etc.

- **Criterii de excluziune**

- pentru a evita ambiguitățile de selectare ale subiecților participanți și privesc:

- **Boala**

- antecedente privind factorii luați în studiu.
 - eventuale contraindicații pentru tratamentul luat în studiu
 - Nu se vor lua în studiu pacienți cu o mare **mobilitate** (exemplu: studenți sau nomazi) pentru un trial cu o lungă durată de desfășurare
 - Tratamente asociate – care pot interfera cu efectul tratamentului luat în studiu

- **Clauza ambivalenței**

- bolnavii trebuie să poată primi și să accepte să primească oricare din tratamentele prevăzute de studiu.

MODALITĂȚI DE COMPARARE

- **Subiecții luați în studiu trebuie să fie comparabili**
 - **asemănători din toate punctele de vedere: boală, mediu, tratamente asociate), unica deosebire fiind tratamentul luat în studiu.**
 - **Repartiția în diversele grupe de tratament, se va face numai după ce subiecții și-au dat acordul pentru participare și au fost declarați eligibili.**
- **Dacă aceste deziderate sunt îndeplinite, trialul se consideră**
CONTROLAT.

CONSIDERENTE METODOLOGICE

- Orice alt mod de comparatie în trialul clinic trebuie considerat **inacceptabil** pentru că poate crește riscul erorilor sistematice.
 - Astfel, în cazul **comparației istorice**, un grup spitalizat și tratat cu un anumit agent terapeutic este comparat cu un grup de dimensiuni și structură identică, internat în același spital dar tratat într-o epocă anterioară cu o altă procedură terapeutică.

Pauling din anul 1971

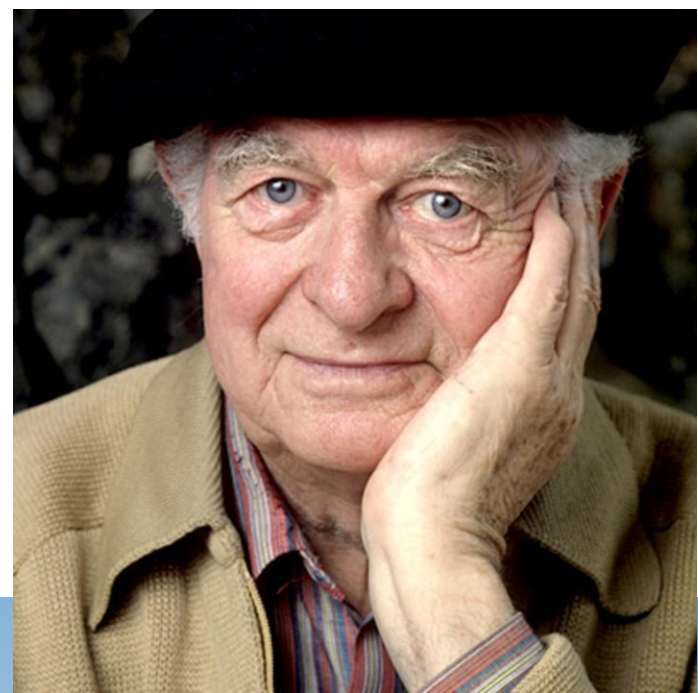
Friday, 20 March 2015 // 1 comentariu

Rolul pe care vitamina C și alimentele bogate în vitamina C îl joacă în prevenirea cancerului a fost examinat în aproximativ 90 de studii epidemiologice, și confirmat de majoritatea testelor.



Linus Pauling – primul care a studiat efectele Vitaminei C asupra bolnavilor de cancer

Dovezile sunt mai consistente în cancerul oral, de esofag, stomac și pancreas. Există de asemenea probe care atestă efectul protectiv al vitaminei C în cancerul de sân, cervical, rectal și mai recent în cancerul pulmonar. În ciuda atitudinii dezaprobatore a medicilor alopați, rezultatele a numeroase studii arată o legătură importantă între administrarea vitaminei C și combaterea cancerului.



VITAMINA C + NOBEL = ?

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 73, No. 10, pp. 3685–3689, October 1976
Medical Sciences

Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer*

(vitamin C)

EWAN CAMERON[†] AND LINUS PAULING[‡]

[†] Vale of Leven District General Hospital, Loch Lomondside, G83 0UA, Scotland; and [‡] Linus Pauling Institute of Science and Medicine, 2700 Sand Hill Road, Menlo Park, California 94025

Contributed by Linus Pauling, August 10, 1976

- **Cameron și Pauling au publicat un studiu observațional asupra utilizării vitaminei C ca tratament pentru formele avansate de cancer.**
- **Pentru fiecare pacient au fost selectați 10 pacienți pereche pentru control cu aceeași vârstă, sex, localizare a tumorii, tip histologic (din arhiva spitalului).**
- **Pacienții care au primit vitamina C au supraviețuit de patru ori mai mult decât cei din grupul de control ($p < 0.0001$).**

VITAMINA C + NOBEL = ?

- **Cameron și Pauling și-au asumat lipsa randomizării:**
 - **“Even though no formal process of randomization was carried out in the selection of our two groups, we believe that they come close to representing random subpopulations of the population of terminal cancer patients in the Vale of Leven Hospital.”**
- **După 10 ani un trial randomizat realizat la Mayo Clinic a demonstrat că nu există o diferență statistic semnificativă în favoarea vitaminei C.**
- **Și atunci de unde diferența demonstrată de Cameron și Pauling față de studiul Mayo?**

VITAMINA C + NOBEL = ?

- **Prima limitare a studiului Cameron și Pauling a fost că toți pacienții care au primit vitamina C au fost urmăriți prospectiv iar grupul de control a fost selectat retrospectiv.**
- **Astfel de comparații, dacă sunt făcute, trebuie realizate cu multă rigoare și chiar și atunci rezultatele trebuie considerate ca problematice**

VITAMINA C + NOBEL = ?

- A doua problemă este cea mai importantă.
- Grupul țintă a fost reprezentat de pacienți proaspăt diagnosticați cu cancer în formă terminală.
- Grupul de control a fost selectat pe baza certificatelor de deces.



- Comparăm mere cu pere.
- Oricât de rău este prognosticul unui bolnav diagnosticat cu cancer în fază terminală...
- nu poate fi la fel de rău ca prognosticul unui pacient care are un certificat de deces

TRIAL DESCHIS

- Este dificil sau uneori imposibil să se conceapă un trial orb, atunci când procedeul terapeutic privește modificări substanțiale în stilul de viață (exerciții fizice, dietă, fumat) sau proceduri chirurgicale.
- În aceste cazuri se recurge la construcții simplu orb sau **trialuri deschise**, în care atât subiectul din grupul de studiu cât și investigatorul cunoaște modul de atribuire a terapiei pe grupe.
- Pentru cele două cazuri din urmă trebuie luate măsuri speciale pentru eliminarea potențialelor erori sistematice de observare.

MENTINEREA COMPLIANȚEI

- **Mentținerea complianței pacienților prin selectarea celor interesați și aplicarea mijloacelor de monitorizare a complianței**
 - **fișe de declarare individuală,**
 - **dozare de principii active sau metaboliți în produsele biologice ale subiecților luați în studiu**
- **este a doua măsură de protejare a calității rezultatelor**

PARAMETRII FOLOSIȚI ÎN EVALUAREA EFECACITĂȚII ȘI SIGURANȚEI TERAPEUTICE

CALCULE

	Efect prezent	Efect absent	Total
Tratament experimental	a	b	a+b
Tratament de control	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	n

Rata evenimentului experimental (REE) - Experimental Event Rate este proporția subiecților din grupul tratat cu tratamentul experimental pentru care tratamentul a avut efectul așteptat:

$$REE = \frac{a}{a + b}$$

Rata evenimentului de control (REC) - Control Event Rate este proporția subiecților din grupul tratat cu tratamentul de control pentru care tratamentul a avut efectul așteptat:

$$REC = \frac{c}{c + d}$$

CALCULE

	Efect prezent	Efect absent	Total
Tratament experimental	a	b	a+b
Tratament de control	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	n

Riscul relativ (RR) – Relative Risk este raportul între rata evenimentului experimental și rata evenimentului de control:

$$RR = \frac{REE}{REC}$$

Raportul șanselor (OR) – Odds Ratio este raportul între șansa ca tratamentul să fi avut efectul așteptat la subiecții care au primit tratamentul experimental și șansa ca tratamentul să fi avut efectul așteptat la subiecții care au primit tratamentul de control:

$$OR = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

CALCULE

	Efect prezent	Efect absent	Total
Tratament experimental	a	b	a+b
Tratament de control	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	n

Reducerea absolută a riscului (RAR) – Absolute Risk Reduction (ARR) este diferența absolută dintre rata evenimentului experimental și rata evenimentului de control: $RAR = |REE - REC|$

Numărul necesar pentru a trata (NNT) – Number Needed to Treat este numărul minim de pacienți care trebuie să fie tratați cu tratamentul experimental studiat pentru ca la 1 pacient să apară efectul așteptat, comparativ cu tratamentul de control: $NNT = \frac{1}{RAR}$

Cu cât NNT este mai mic și se apropie de valoarea 1, cu atât tratamentul este mai eficient. Valoarea 1 pentru NNT corespunde unui tratament ideal.

CALCULE

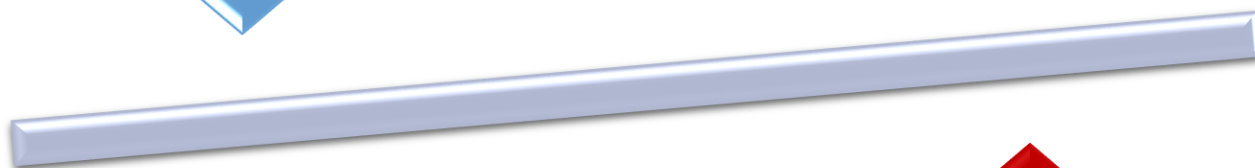
	Efecte adverse prezente	Efecte adverse absente	Total
Tratament	a	b	a+b
Placebo	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	n

Analog calculului NNT, se poate calcula Numărul Necesar pentru a produce Vătămare Fizică (NNVF) – Number Needed to Harm (NNH). Formula este aceeași, dar se pleacă de la un tabel de contingență pentru prezența efectelor adverse.

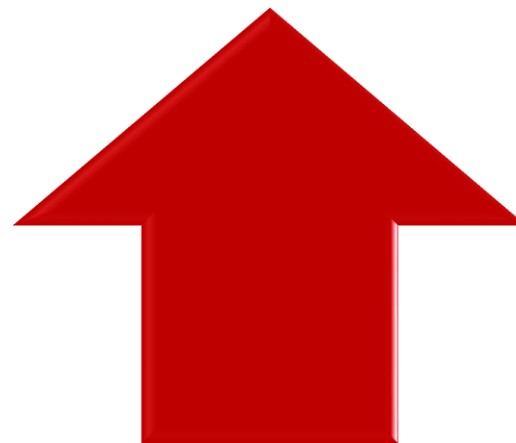
MINIM-MAXIM



NNH



NNT



RAPORTUL EFECTELOR

- Raportul efectelor dorite față de cele nedorite
- $\equiv \text{NNT/NNH}$

EXEMPLU

FREQUENCY AND PREVENTION OF SYMPTOMLESS DEEP-VEIN
THROMBOSIS IN LONG-HAUL FLIGHTS: A RANDOMISED
TRIAL

LANCET. 2001 MAY 12;357(9267):1485-9.

DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04645-6.

DESIGN

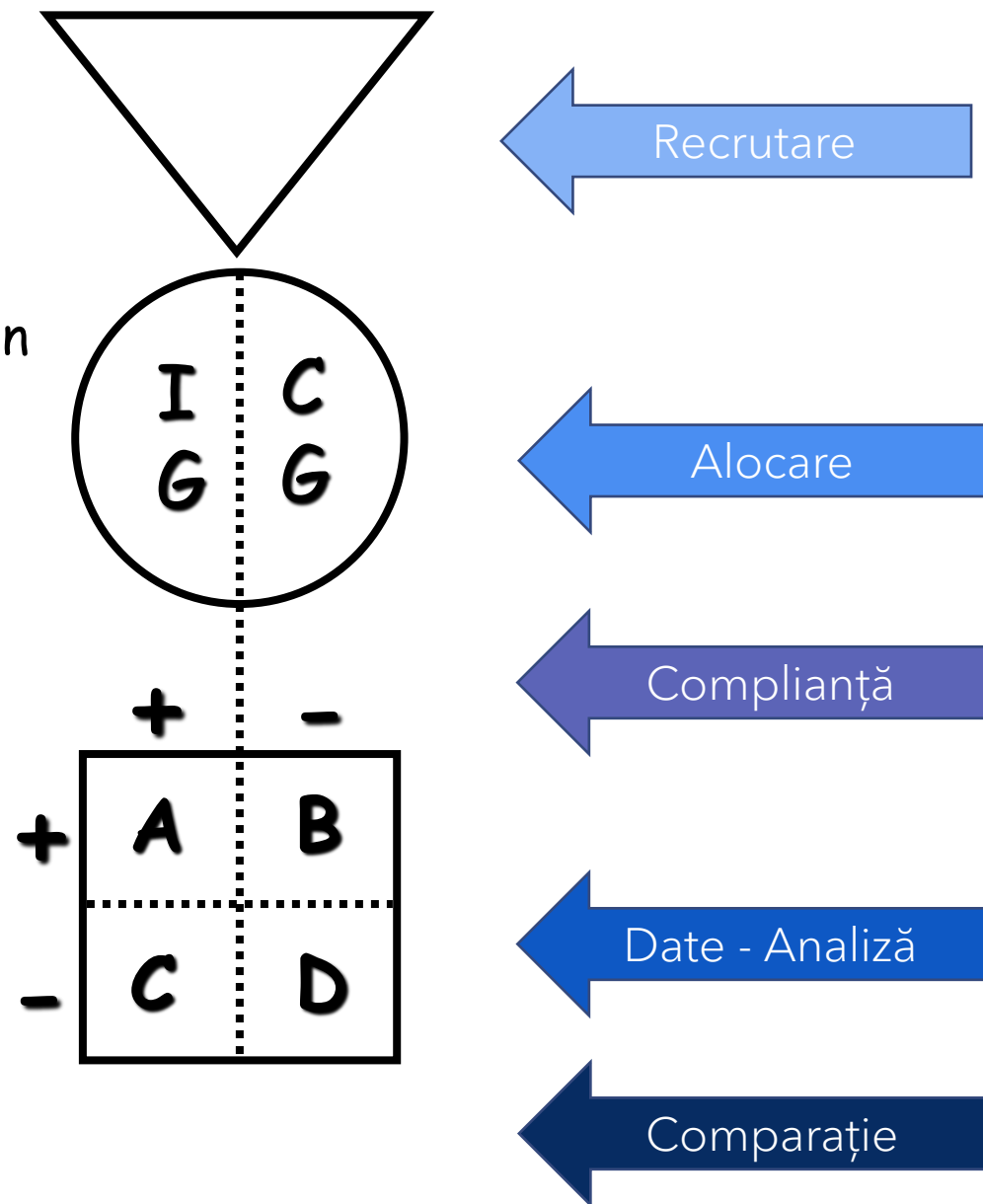
- **Întrebarea = merită să fie purtați ciorapi compresivi pe zborurile de lungă durată?**
- **Efectul studiat = tromboza venoasă profundă**

Întrebarea

Participanti

Grupul caz (intervention Group, IG) & Grupul martor (comparison Group CG)

Obiectiv



ALOCAREA ALEATOARE

Din întâmplare în grupul caz au intrat mai multe femei...

Results

Volunteers were excluded before randomisation if they did not fulfil the entry requirements or could not attend for investigation both before and after travel (figure). Thus, 231 of 479 volunteers were randomised. 27 passengers were unable to attend for subsequent ultrasound investigation because of ill-health (three), change of travel plans, or inability to keep appointments (24). Two who

	No stockings	Stockings
Number	116	115
Age (years)	62 (56–68)	61 (56–66)
Number of women (%)	61 (53%)	81 (70%)
Number with varicose veins	41	45
Days of stay	17 (13–32)	16 (13–27)
Hours flying time	22 (18–36)	24 (19–35)
Haemoglobin (g/L)	142 (133–149)	140 (133–147)
WBC ($\times 10^9/L$)	5.9 (5.0–7.3)	6.0 (5.0–6.9)
Packed cell volume	0.44 (0.42–0.47)	0.44 (0.41–0.46)
Platelets ($\times 10^9/L$)	240 (206–272)	242 (219–290)
Number FVL positive	7	4
Number PGM positive	1	3

Median (interquartile range) shown, unless otherwise indicated. WBC=white blood cells. FVL=factor V Leiden. PGM=prothrombin gene mutation.

Table 1: Characteristics of study groups

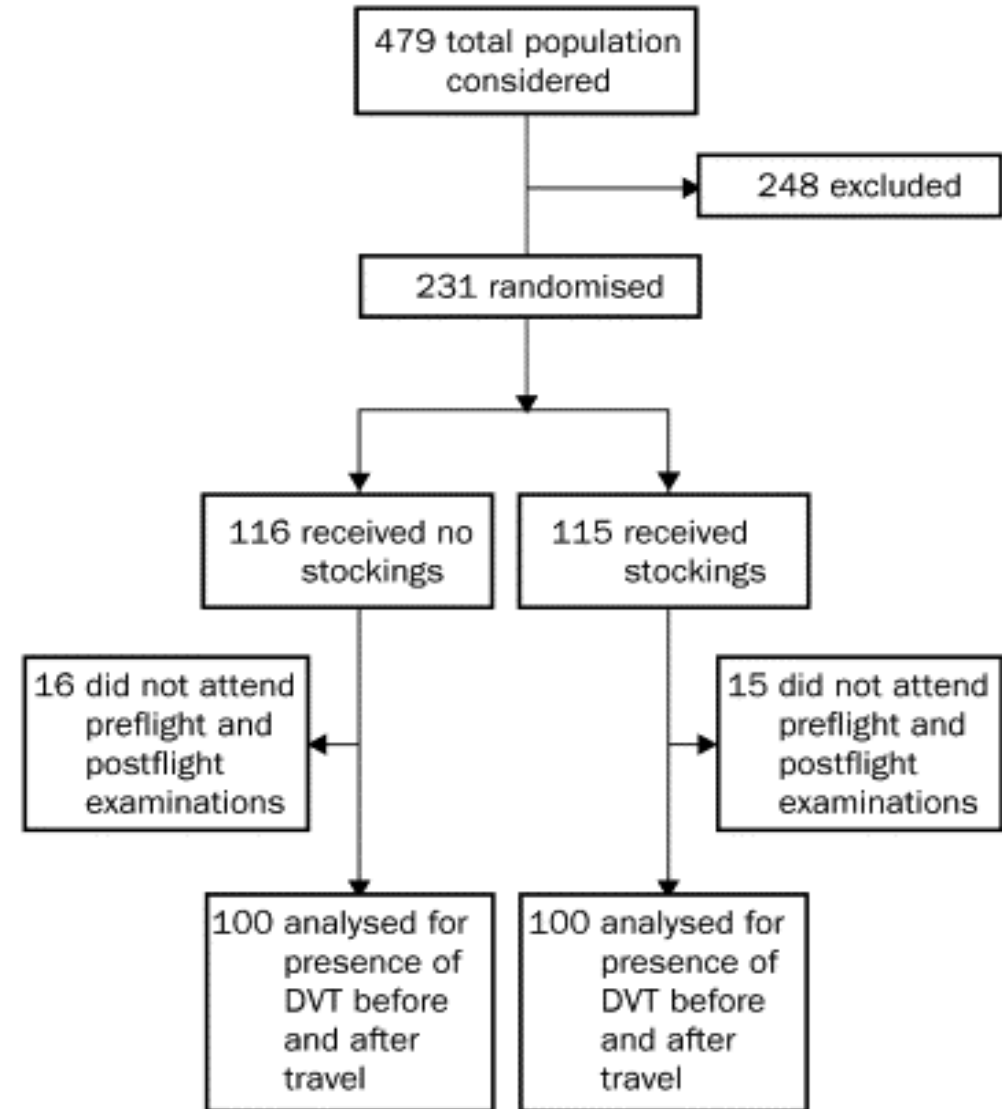
Medicația luată de participanții la studiu înainte de zbor

	Number of participants	
	No stockings	Stockings
Aspirin	9	11
Hormone replacement therapy	8	16
Thyroxine	6	6
Antihypertensives, including diuretics	10	12
Antipeptic ulcer drugs	8	3

*Includes additions to usual drugs.
Table 3: All drugs taken by volunteers who attended for examination before and after air travel*

OBIECTIVUL EVALUAT

- **Au fost verificați 200 din 231 (87%)**
- **27 nu au putut să ajungă la ECO**
- **2 au trecut la clasa superioară**
- **2 au luat anticoagulante**



VERIFICAREA VALIDITĂȚII

- **5&20:**
 - **Sub 5% pierderi: erori sistematice reduse**
 - **Peste 20% pierderi: studiu potențial invalid**
- **13% ... ?**
- **Depinde de frecvența evenimentului de control și de rata pierderilor în cele două grupuri**
 - **Frecvența pierderilor nu trebuie să fie mai mare decât cea a evenimentului de control**
 - **Frecvența pierderilor nu trebuie să fie diferită în cele două grupuri**

- **Incidența trombozei venoase**

- Grup caz – REE = 0
- Grup martor – REC = 0,12

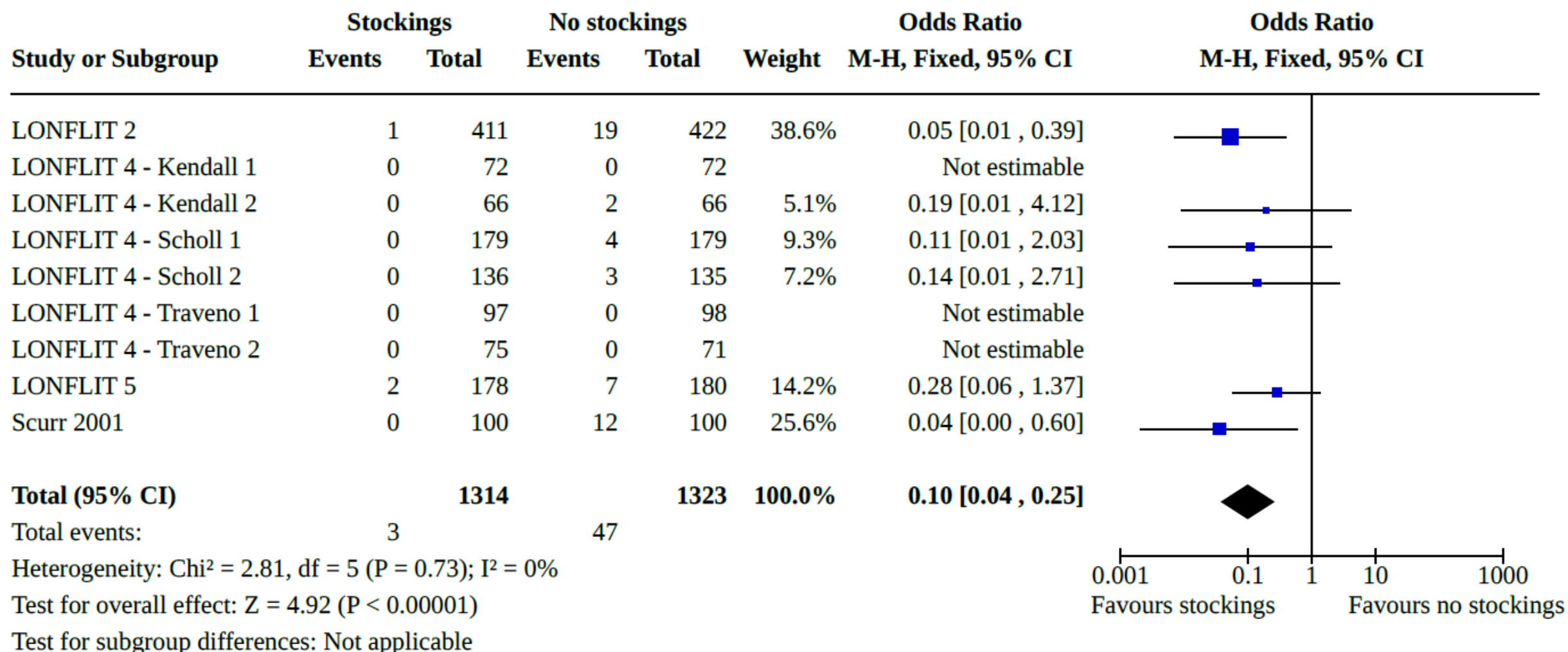
$$\text{RAR} = 0,12 - 0 = 0,12 \text{ (P=0.001)}$$

Probabilitatea unui astfel de rezultat obținut datorită șansei a fost 1 din 1000 (probabilitatea unei erori de tip I) →
semnificativ statistic

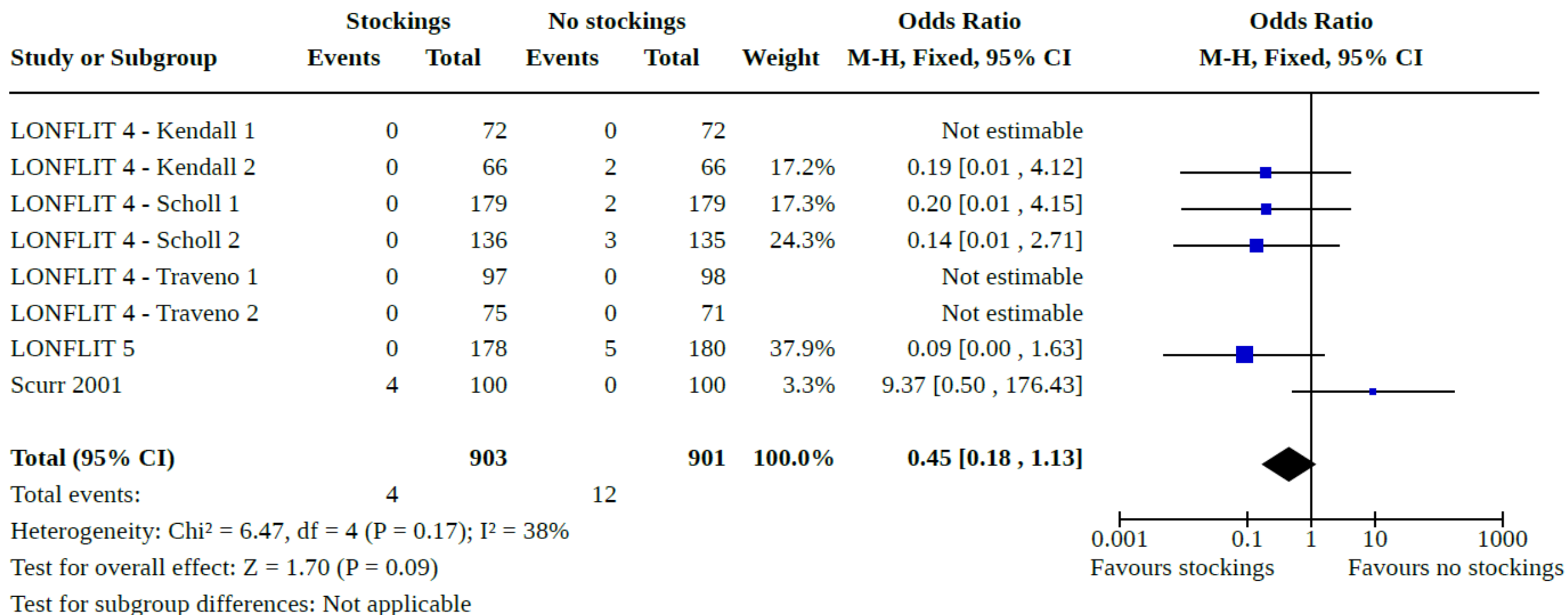
(95% CI, 0.058 - 0.20)

- **10 trialuri (n = 2856)**
- **7 au inclus participanți cu risc scăzut sau moderat (n = 1548) și două au inclus și participanți cu risc crescut de tromboză**
- **Toate zborurile > peste 7 ore**
- **50 din cei 2637 de participanți la studii din grupurile martor au făcut tromboză iar din grupurile caz numai 3**
- **(OR 0,10, 95% CI 0,04 la 0,25, $p < 0,001$).**

Analysis 1.1. Comparison 1: Wearing stockings versus not wearing stockings, Outcome 1: Symptomless deep vein thrombosis



Analysis 1.2. Comparison 1: Wearing stockings versus not wearing stockings, Outcome 2: Superficial vein thrombosis



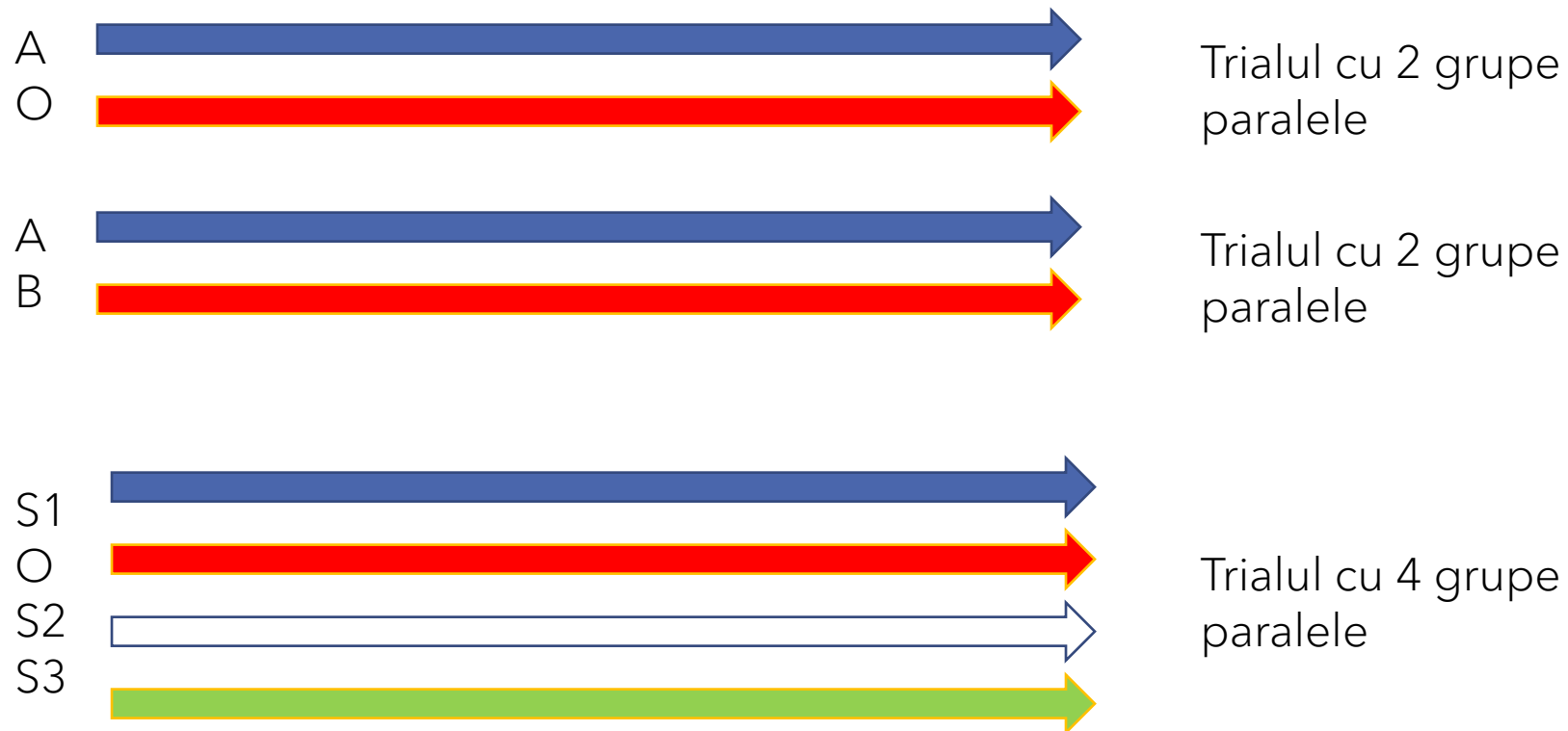
PLANUL GENERAL

TIPURI DE TRIALURI

TRIALUL CU GRUPE PARALELE

- **Este cea mai frecventă modalitate de abordare.**
- **Pacienții sunt repartizați prin tragere la sorți în două (sau mai multe) grupe, fiecărei grupe i se administrează o singură schemă terapeutică de-a lungul întregii cercetări.**
- **Avantaje: este cea mai simplă modalitate de realizare a unui eseu și se pretează la cea mai simplă modalitate de prelucrare statistică.**
- **Inconveniente: variabilitatea rezultatelor obținute (interindividuale) necesită un mare număr de subiecți în grupele de studiu.**

TRIALUL CU GRUPE PARALELE



TRIALUL ÎNCRUCIȘAT SAU CROSSOVER

- Atribuire fiecărui pacient luat în studiu ambele scheme terapeutice prestabilite pentru comparare.
- Subiectul este propriul său martor. Tragerea la sorți decide ordinea administrării tratamentelor.
- Necesită administrarea terapiei pentru o scurtă durată de timp cu o perioadă intermediară de **washout** (spălare) între cele două tratamente pentru ca efectul rezidual al primului tratament să nu se suprapună peste cel de-al doilea tratament (inclusiv efectul psihologic)



TRIALURI PENTRU SCHEME TERAPEUTICE



O O S1
S1 S2 O
S2 S1 S2

9 posibilități => reducere prin mozaic

O S1 S2
S1 S2 O
S2 O S1

O
S1
S2
S3

16 posibilități => reducere prin mozaic

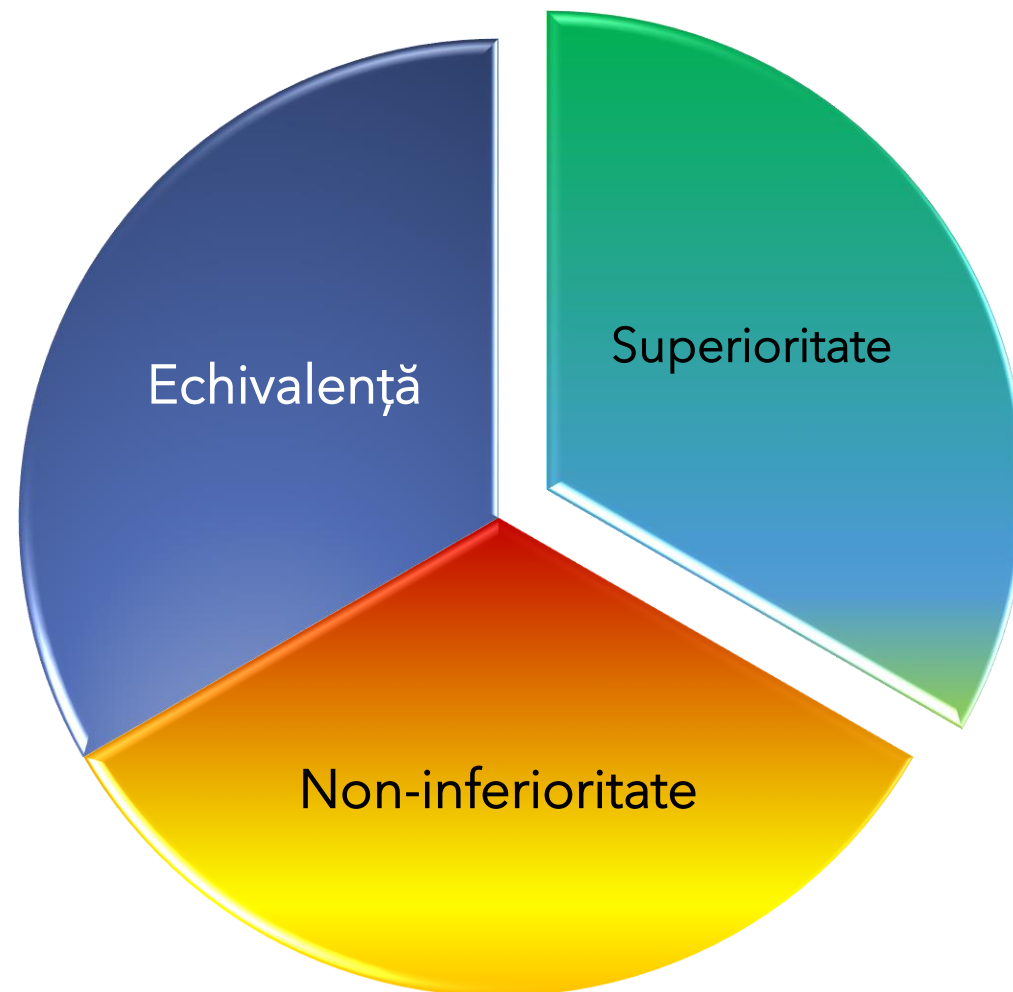
O S1 S2 S3
S1 S2 S3 O
S2 S3 O S1
S3 O S1 S2

TRIALUL SECVENȚIAL

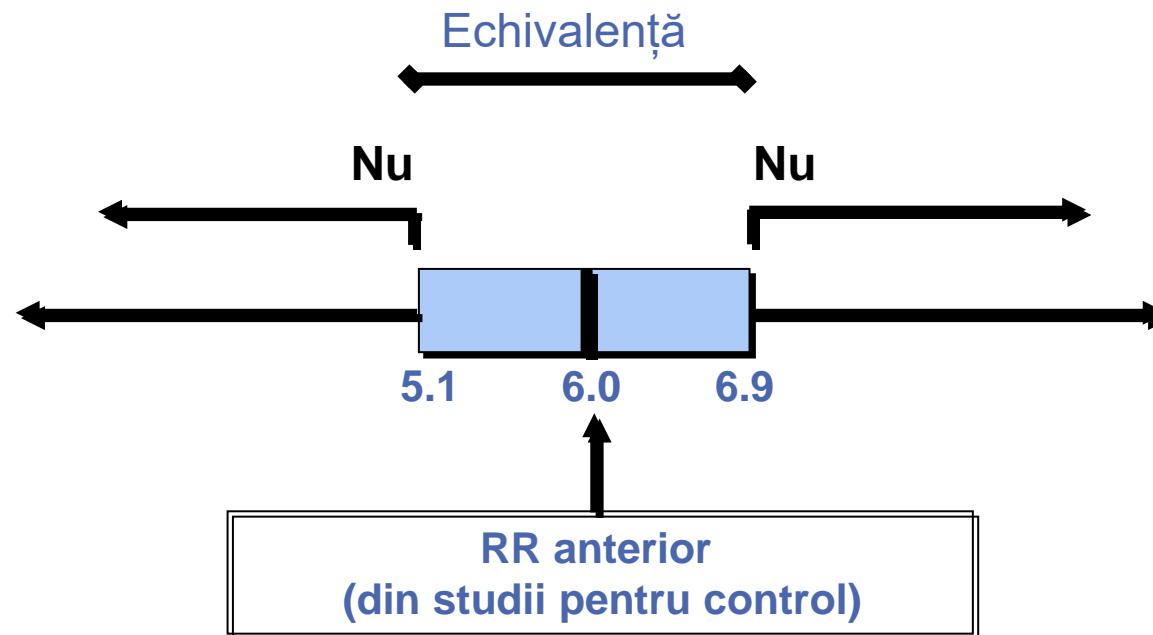
- Se utilizează în situația în care recrutarea pacienților este dificilă, dar există un criteriu de evaluare rapid disponibil.
- Evaluarea se face pe măsura obținerii rezultatelor de la fiecare pereche de subiecți luați în studiu.
- Trialul este întrerupt imediat ce se poate pune în evidență o diferență semnificativă, adică în momentul când diferența de eficacitate atinge un nivel prestabilit.



CLASIFICAREA TRIALURILOR

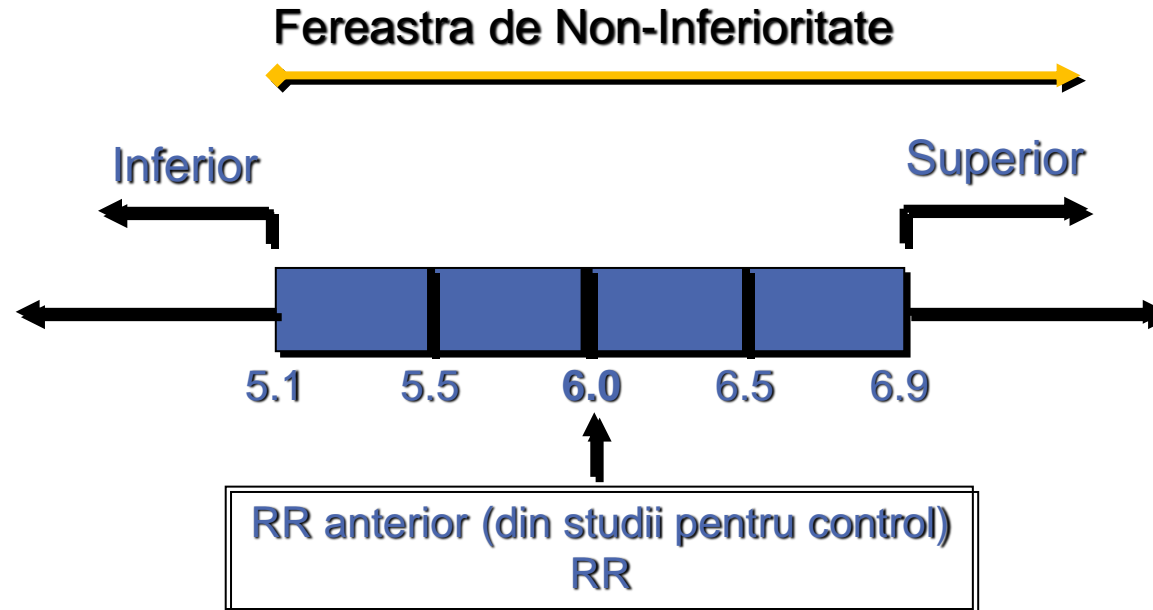


Trial de echivalență



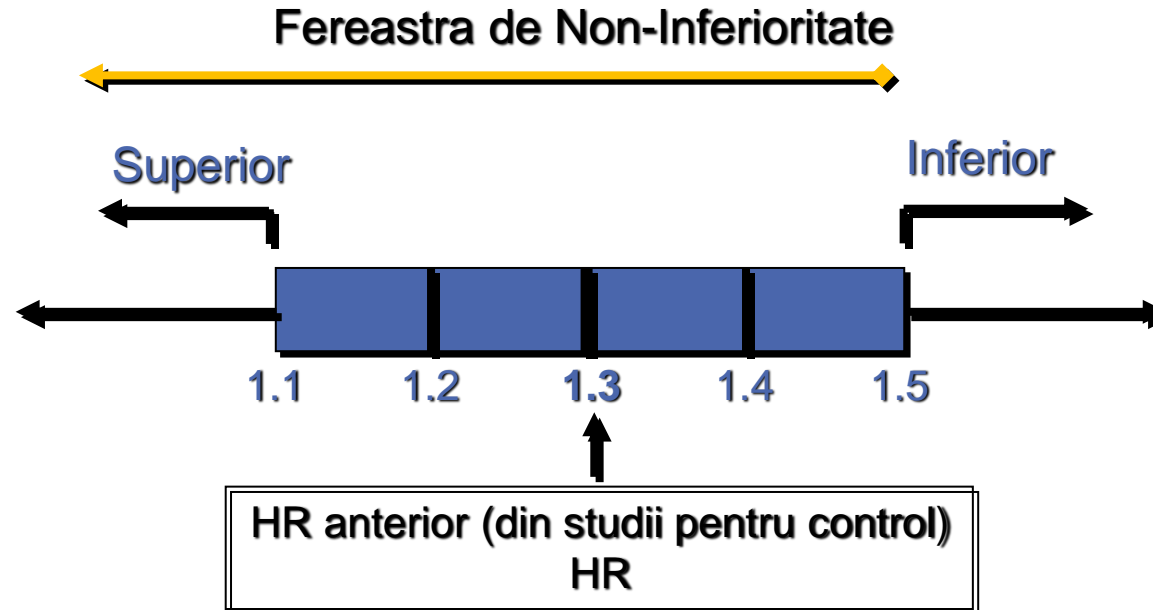
- În trialul de echivalență, dacă RR este între 5.1 și 6.9, studiul va trage concluzia echivalenței între tratamentul experimental și control.
- În trialul de echivalență, dacă RR nu este între 5.1 și 6.9, studiul nu va putea trage concluzia echivalenței între tratamentul experimental și control.

TRAILURI DE NON-INFERIORITATE - EFECT



- Dacă $RR < 5.1$, atunci tratamentul experimental este **inferior** celui de control.
- Dacă RR pentru tratamentul experimental este între 5.1 și 6.9, atunci se consideră că tratamentul experimental este **non-inferior** celui de control.
- Dacă $RR > 6.9$, atunci tratamentul experimental este **superior** celui de control.

TRAILURI DE NON-INFERIORITATE – PREVENIREA EFECTELOR ADVERSE



- Dacă $HR < 1.1$, atunci tratamentul experimental este **superior** celui de control.
- Dacă HR pentru tratamentul experimental este între 1.1 și 1.5, atunci se consideră că tratamentul experimental este **non-inferior** celui de control.
- Dacă $HR > 1.5$, atunci tratamentul experimental este **inferior** celui de control.