# Studii pentru verificarea eficienței terapeutice

## Scopul și utilitatea laboratorului

* Înțelegerea și aplicarea aspectelor metodologice ale studiilor de evaluare şi cuantificare a eficienței terapeutice
* Înțelegerea și aplicarea modalităților de analiză, raportare şi interpretare a rezultatelor pentru un studiu de evaluare şi cuantificare a eficienţei terapeutice

## Scenariul propus:

S-a realizat un trial clinic randomizat, controlat placebo, dublu orb, cu grupuri paralele, pentru verificarea eficienței terapeutice în favorizarea vindecării ulcerului varicos al membrului inferior, a dozei de 300 mg/zi de aspirină administrată per os (pe cale orală), timp de 24 de săptămâni, în prezența unei terapii de fond prin compresie mecanică administrată tuturor pacienților studiați.

Pentru studiu au fost selectați pacienți adulți din 7 centre regionale de îngrijiri medicale și recuperare din România. Au fost incluși pacienți care puteau tolera terapia prin compresia membrului inferior cu ciorapi elastici de compresie, capabili să ofere consimțământ informat de participare în studiu, a căror medic de familie a confirmat că pot fi tratați cu aspirină, 300 mg/zi, sau placebo, și care aveau un diagnostic confirmat de ulcer varicos al membrului inferior.

Au fost excluse din studiu persoanele însărcinate sau care alăptau, cele cu antecedente de infarct miocardic, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitor, angina pectorală, boală arterială periferică majoră, pacienții cu un istoric de reacții adverse legate de utilizarea aspirinei (hipersensibilitate, alergie, astm indus de aspirină sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene), pacienții care utilizau deja aspirină sau alt tratament anticoagulant; pacienții cu afecțiuni sau tratamente coexistente care indicau, sau, dimpotrivă, contraindicau utilizarea aspirinei, precum și pacienții considerați, din orice alt motiv, ca neputând participa la acest trial clinic, sau care nu și-au oferit consimțământul informat de participare la studiu.

După etapa de recrutare a participanților voluntari, au fost incluși în studiu 400 de pacienți cu ulcer varicos al membrului inferior în stadii diferite de evoluție. Două sute dintre acești pacienți au fost randomizați în lotul experimental (aspirină + compresie mecanică), iar 200 în lotul de control (placebo + compresie mecanică).

Tratamentul adjuvant (aspirină sau placebo) a fost autoadministrat de către pacienți, fără ca pacienții sau cadrele medicale implicate în studiu să știe cărui grup (aspirină vs. placebo) aparține fiecare pacient din studiu.

Vindecarea ulcerului varicos a fost definită ca existența reepitelizării complete a ulcerației de referință (ulcerația cu diametrul inițial cel mai mare, în cazul fiecărui pacient) după 24 de săptămâni de tratament prin compresie mecanică + tratament adjuvant.

S-a comparat frecvența vindecării în grupul experimental (tratat cu aspirină 300 mg/zi) cu cea din grupul de control (tratat cu placebo).

S-a mai analizat și diferența dintre lotul experimental și cel de control în ceea ce privește reducerea diametrului ulcerației de referință după cele 24 de săptămâni de tratament.

Pentru ambele comparații, pacienţii au fost analizaţi în grupurile în care au fost randomizaţi inițial, iar măsurătorile și analizele au fost realizate de către cercetători care nu știau cărui grup i-au aparținut subiecții evaluați.

Date experimentale ale studiului sunt disponibile în fișierul BD\_TCro.xls.

**Întrebarea clinică:** Aspirina administrată per os, în doză de 300 mg/zi, timp de 24 de săptămâni, este mai eficientă decât placebo în vindecarea ulcerului varicos al membrului inferior, ca tratament adjuvant, asociat unei terapii de fond prin compresie mecanică a membrului inferior?

## Protocolul de cercetare

* 1. Scrieți scopul și obiectivele asociate acestui studiu:

**Scop:**

**Obiective:**

* 1. Scrieți domeniul de cercetare vizat de acest studiu:

### Domeniul de cercetare:

* 1. Scrieți tipul acestui studiu în funcție de:
* **obiectivele studiului:**
* **rezultatele vizate:**
* **designul trialului clinic:**
* **obiectivul trialului:**
* **întrebarea clinică:**
* **faza de dezvoltare a medicamentului:**
* **metodele utilizate pentru asigurarea validității studiului:**
	1. Care a fost populaţia țintă a acestui studiu?

#### **Populaţia țintă:**

* 1. Care a fost populaţia accesibilă a acestui studiu?

#### **Populaţia accesibilă:**

* 1. Descrieți eşantionul de studiu:

##### **Eșantionul de studiu:**

##### Criterii de includere:

Caracteristici demografice:

Caracteristici clinice:

#### Criterii de excludere (Aplicate subiecţilor ce întrunesc criteriile de includere. Unele categorii pot să lipsească):

#### Factori care induc erori (boli coexistente/tratamente concomitente):

#### Reacţii adverse:

#### Factori ce fac dificilă/imposibilă obţinerea de date:

#### Aspecte etice:

* 1. Talia (mărimea) eşantionului

#### Talia eșantionului studiat este suficientă? Răspundeți la această întrebare știind că în etapa de documentare bibliografică a studiului s-a estimat o frecvență de 75% a vindecării ulcerului varicos numai prin tratament de compresie mecanică, iar studiul și-a propus punerea în evidență cu o putere de cel puțin 90% a unei ameliorări cu cel puțin 15% a acestei rate de vindecare în prezența tratamentului adjuvant cu aspirină 300 mg/zi. Utilizând opțiunea STATCALC a programului Epiinfo, s-a estimat talia minimă necesară pentru îndeplinirea condițiilor de mai sus ca fiind 292 de participanți (câte 146 de subiecți în fiecare dintre cele două loturi randomizate în raport de 1:1).

#### Proporția de subiecți pierduți din vedere pe durata studiului a fost estimată la cel mult 25%.

#### Deschideți baza de date BD\_TCro.xls și estimați dacă talia eșantionului este sau/nu suficientă! Atunci când evaluaţi dacă mărimea eşantionului a fost suficientă, la volumul de eşantion estimat (146\*2) trebuie să adăugaţi 25%!

#### **Talia (mărimea) eşantionului studiat este suficientă? (Da/Nu):**

* 1. Scrieți metoda de culegere a datelor:

**Modalitatea de culegere a datelor în funcţie de populaţia cuprinsă în studiu:**

**Modalitatea de culegere a datelor în funcţie de durata culegerii datelor:**

**Modalitatea de culegere a datelor în funcţie de modul de alcătuire a grupului sau grupelor de subiecţi:**

* 1. Scrieți numele variabilelor din fișierul BD\_TCro.xlsîn căsuțele corecte de mai jos (D1Ulceratie (mm) = Diametrul initial al ulceratiei de referinta (mm); D2Ulceratie (mm) = Diametrul final al ulceratiei de referinta (mm); D1-D2 (mm) = Reducerea diametrului ulceratiei de referinta (mm)):

|  |
| --- |
| 1. **Variabile calitative**
 |
| Nominale | Nominale ordonale (ordinale) | Dihotomiale |
| 1. **Variabile cantitative**
 |
| Continue | Discrete |

* 1. Scrieți metoda pe care o veți utiliza în descrierea datelor (variabilelor) din eșantion:

|  |
| --- |
| **Variabile calitative** (descrise prin tabel de frecvență sau grafic sectorial, coloană/bare, etc.) |
|  |
| **Variabile cantitative** (descrise prin: i) indicatori punctuali în formatul: medie±deviație standard sau mediană și intervalul cvartilic: mediana [cvartila de ordin1; cvartila de ordin 3]; sau ii) histograma – pentru descrierea distribuției sau iii) grafic de medii (*error plot*) pentru variabile normal distribuite sau iv) grafic de tip cutie cu mustăți (*box plot*) pentru variabile cantitative care nu respectă distribuţia normală).Variabilele ***D1Ulceratie (mm)*** şi ***D1-D2 (mm)*** sunt normal distribuite (p>0,05) iar variabila ***D2Ulceratie (mm)*** nu urmează distribuţie normală (p<0,01). |
|  |

* 1. Scrieți metoda statistică pe care o veți utiliza în descrierea asocierii dintre tipul tratamentului (*Aspirina*) și vindecarea ulcerului varicos al membrului inferior (*Vindecare*):

|  |
| --- |
| **Variabile calitative** (descrise prin tabel de contingenta sau grafic coloana/bare) |
|  |

* 1. Scrieți metoda de statistică inferențială pe care o veți utiliza în testarea asocierii dintre tipul tratamentului și vindecarea ulcerului varicos al membrului inferior:

|  |
| --- |
| **Variabile calitative** (grupuri independente: Test Hi-patrat dacă cel puțin 80% dintre frecventele teoretice vor fi >5; caz-contrar: testul exact al lui Fisher; grupuri dependente: test McNemar) |
|  |

* 1. Scrieți metoda de statistică inferențială pe care o veți utiliza în testarea asocierii dintre tipul tratamentului și reducerea diametrului ulcerației de referință:

|  |
| --- |
| **Variabile cantitative distribuite normal** (grupuri independente: Test t-Student pentru eșantioane independente; grupuri dependente: Test t-Student pentru eșantioane perechi)**Variabile cantitative în absența distribuție normală** (grupuri independente: Test U, Mann-Whitney; grupuri dependente: Test Wilcoxon pentru eșantioane perechi) |
|  |

* 1. Scrieți formulele generice de calcul (utilizând **frecvențele** **a, b, c, d** ale unui tabel generic de contingență), în eșantionul studiat (adică estimatorii punctuali) pentru indicatorii medicali de cuantificare a efectului terapeutic al aspirinei 300 mg/zi în vindecarea ulcerului varicos:

|  |
| --- |
| **RAR (ARR)=|REE-REC|=****NNT=****RR=**În rezultate, estimatorii punctuali de mai sus vor trebui calculați și prezentați împreună cu intervalul lor de încredere după exemplul ARR=estimator punctual (IC95% interval de incredere de 95%) |

## Rezultate obținute. Analiza datelor și prezentarea lor

### Studierea comparabilităţii grupurilor rezultate în urma randomizării eșantionului:

### A. Verificați dacă diametrul inițial al ulcerației de referință a fost semnificativ diferit în lotul experimental față de lotul placebo (din EpiInfo – Means – Means of *D1Ulceratie(mm)* – Cross-tabulate by Value of *Aspirina*);

### B. Verificați dacă sexul pacienților a fost egal distribuit în lotul experimental față de lotul placebo (din EpiInfo – Tables – Exposure Variable Sex – Outcome Variable *Aspirina*).

### Cerințele A și B sunt exemplificate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Caracteristici inițiale ale eşantioanelor rezultate în urma randomizării

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Caracteristica** | **Aspirina (n=200)** | **Placebo (n=200)** | **p** |
| D1Ulceratie(mm) - medie (deviație standard) | 24,03 (3,83) | 23,43 (3,98) | 0,124 |
| Femei - nr. (%) | 106 (53,0) | 113 (56,5) | 0,482 |

### Evaluarea existenţei efectului terapeutic:

### C. Verificați dacă reducerea diametrului ulceraţiei a fost semnificativ diferită în lotul experimental față de lotul placebo (din EpiInfo – Means – Means of *D1-D2(mm)* – Cross-tabulate by Value of *Aspirina*). Completați rezultatele în Tabelul 2.

### D. Verificați dacă există o legătură semnificativă statistic între tipul tratamentului asociat compresiei mecanice a membrului inferior și vindecarea ulcerului varicos (din EpiInfo – Tables – Exposure Variable *Aspirina* – Outcome Variable *Vindecare*). Completați rezultatele în Tabelul 2:

Tabelul 2. Reducerea diametrului ulceratiei de referinta (mm) și frecvența vindecării ulcerului varicos în lotul experimental față de lotul de control

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Caracteristica** | **Aspirina (n=200)** | **Placebo (n=200)** | **p** |
| D1-D2(mm) - medie (deviație standard) |  |  |  |
| Vindecare - nr. (%) |  |  |  |

Valorile se prezintă ca medie (deviație standard) pentru date care urmează o distribuție normală, mediană (cuartila 1 - cuartila 3) pentru date care nu urmează o distribuție normală; număr de subiecți (procent) , n – numărul de subiecți.

### E. Tabelul de contingenţă dintre tipul tratamentului asociat şi vindecarea ulcerului varicos (din EpiInfo - Tables):

Tabelul 3. Distribuția vindecării în funcție de tratamentul asociat compresiei mecanice a ulcerului varicos

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabel observat** | Vindecare=da | Vindecare=nu | Total |
| Aspirina = da |  |  |  |
| Aspirina = nu |  |  |  |
| Total |  |  |  |

**F. Indicatorii care cuantifică efectul medicamentului evaluat comparativ cu tratamentul de referinţă:** Pe baza tabelului de contingență de mai sus, calculați indicatorii medicali de cuantificare a efectului terapeutic al aspirinei 300 mg/zi, ca tratament asociat compresiei mecanice a ulcerului varicos. Utilizați ***Calculator*** din ***Accessories***, precum și comanda ***Tables*** din EpiInfo 🡪 ARR fiind egal cu valoarea absolută a indicatorului Risk Difference (RD), exprimat ca probabilitate. Există de asemenea şi implementări online care permit obţinerea acestor indicatori (ex. <https://www.graphpad.com/quickcalcs/NNT1.cfm>). Formatați rezultatele astfel încât să prezinte corect atât estimatorul punctual al indicatorului medical, cât și intervalul de încredere al acestuia (din EpiInfo*, în formatul: estimator punctual (95% CI limită inferioară-limită superioară)- pentru detalii, exemple vezi fișierul Interpretări)*:

**RAR (ARR) =**

**NNT= 1/RAR =**

**RR=**

### G. Ilustrarea grafică a asocierii dintre tipul tratamentului și vindecarea ulcerului varicos:

Realizați un grafic de tip coloane pentru evidențierea asocierii între tipul tratamentului și vindecarea ulcerului varicos (din EpiInfo – Graph - Column, Main variable Vindecare, Bar of each Value of Aspirina):

Figura 1. Vindecarea ulcerului varicos în funcție de tipul tratamentului

## Interpretarea rezultatelor

### A. Interpretarea comparabilităţii eşantioanelor studiate:

### Au existat diferenţe semnificative privind sexul sau media diametrelor iniţiale ale ulcerației de referință la pacienţii care ulterior au primit aspirină faţă de cei care ulterior au urmat un tratament placebo?

Motivarea răspunsului:

Notați diferența dintre mediile diametrului inițial în cele două grupuri (în mm):

Concluzie privind comparabilitatea inițială: au fost eşantioanele comparabile înainte de studiu?

### B. Interpretarea rezultatelor din punct de vedere statistic:

**B1.** **Reducerea diametrului ulcerului varicos**

Ipoteza nulă privind reducerea diametrului ulcerului varicos de referință:

Ipoteza alternativă privind reducerea diametrului ulcerului varicos de referință:

Ipoteza nulă respinsă (da/nu). Argumentați:

Notați diferența dintre media reducerii diametrului ulcerației de referință în cele două grupuri (în mm):

**B2. Vindecarea**

Ipoteza nulă privind vindecarea ulcerului varicos:

Ipoteza alternativă privind vindecarea ulcerului varicos:

Ipoteza nulă respinsă (da/nu). Argumentați:

**B3. Estimatori punctuali**

Interpretarea estimatorului punctual al ARR:

Interpretarea intervalului de încredere de 95% pentru ARR:

Interpretarea estimatorului punctual al lui NNT:

### C. Interpretarea rezultatelor din punct de vedere clinic:

**C1.** Apreciați din punct de vedere clinic diferența, în milimetri, dintre media reducerii diametrului ulcerației de referință în cele două grupuri (foarte importantă/moderată/puțin importantă):

**C2.** Mărimea indicatorului ARR în context clinic (foarte importantă/moderată/puțin importantă):

**C3.** Mărimea indicatorului NNT în context clinic (foarte importantă/moderată/puțin importantă):

**C4.** Mărimea indicatorului RR în context clinic (foarte importantă/moderată/puțin importantă):

**C5.** Precizia RAR în funcție de lărgimea intervalului de încredere (interval larg – rezultate imprecise, interval îngust – rezultate precise):

**C6.** Interpretarea intervalului de încredere al lui ARR în context clinic (legătură relativ importantă clinic - dacă ambele capete sunt cu valoare clinică importantă; legătură relativ puțin importanta clinic - dacă ambele capete sunt cu valoare clinică puțin importantă sau legătura cu importanță clinic neclară -dacă un capăt al 95%CI are valoare clinică importantă iar celălalt puțin importantă):

**D. Evaluarea cauzalității**:

Presupunând că acest studiu experimental a reușit să controleze în mod corespunzător sursele de eroare sistematică și factorii de confuzie, putem trage concluzia existenței unei legături de cauzalitate între asocierea aspirinei 300 mg/zi la terapia prin compresie mecanică timp de 24 de săptămâni a membrului afectat, și un efect superior de vindecare a ulcerului varicos al membrului inferior?

(Da/Nu) Justificați răspunsul ales:

## De reținut

Cum recunoaştem un trial clinic randomizat controlat (RCT)?

* studiu experimental pe subiecți umani voluntari, condus în condiții metodologice și etice foarte riguroase
* se compară efectele unui tratament experimental cu cele ale unui tratament de control (placebo în cazul unui trial de superioritate sau un tratament de referință în cazul unui trial de non-inferioritate)
* toți subiecții studiați au aceleași criterii de includere/excludere
* alocarea tratamentelor comparate se efectuează în mod aleator, prin randomizarea unui eșantion reprezentativ pentru populaţia ţintă, fără o grupare a subiecților impusă sau cunoscută de către cercetător
* trialul clinic aplică metode de minimizare a erorilor sistematice și a factorilor de confuzie: randomizarea, alocarea mascată, studiul controlat, orb, analiza în intenție de a trata, ajustarea analizei pentru variabile cu posibil rol de confuzie în apariția efectului studiat
* trialul clinic poate demonstra legături de asociere între un tratament și efectele acestuia, iar dacă metodele de protecție împotriva erorilor sistematice și a factorilor de confuzie sunt aplicate corect, poate demonstra aceste legături chiar la nivel de cauzalitate între tratamentul evaluat și efectul studiat al acestuia.