



Autor: Conf. Dr. Cosmina-Ioana Bondor

Curs 7 – Trial clinic

Objective

- trial clinic
 - studiu de eficacitatea terapiei
 - la câți dintre pacienți terapia are efect?
 - studiu de siguranța terapiei
 - la câți dintre pacienți apar efecte adverse?
- (abordare terapeutică)

Trial clinic

Studii experimentale

Eficiența tratamentului

- Eficiența (eficacitatea) tratamentului
 - produce efectul benefic urmărit
 - efect:
 - ameliorare
 - îmbunătățire
 - însănătoșire
 - vindecare
- potențialul unui protocol de tratament de a efectua o schimbare benefică într-o anumită populație clinică (NHS)

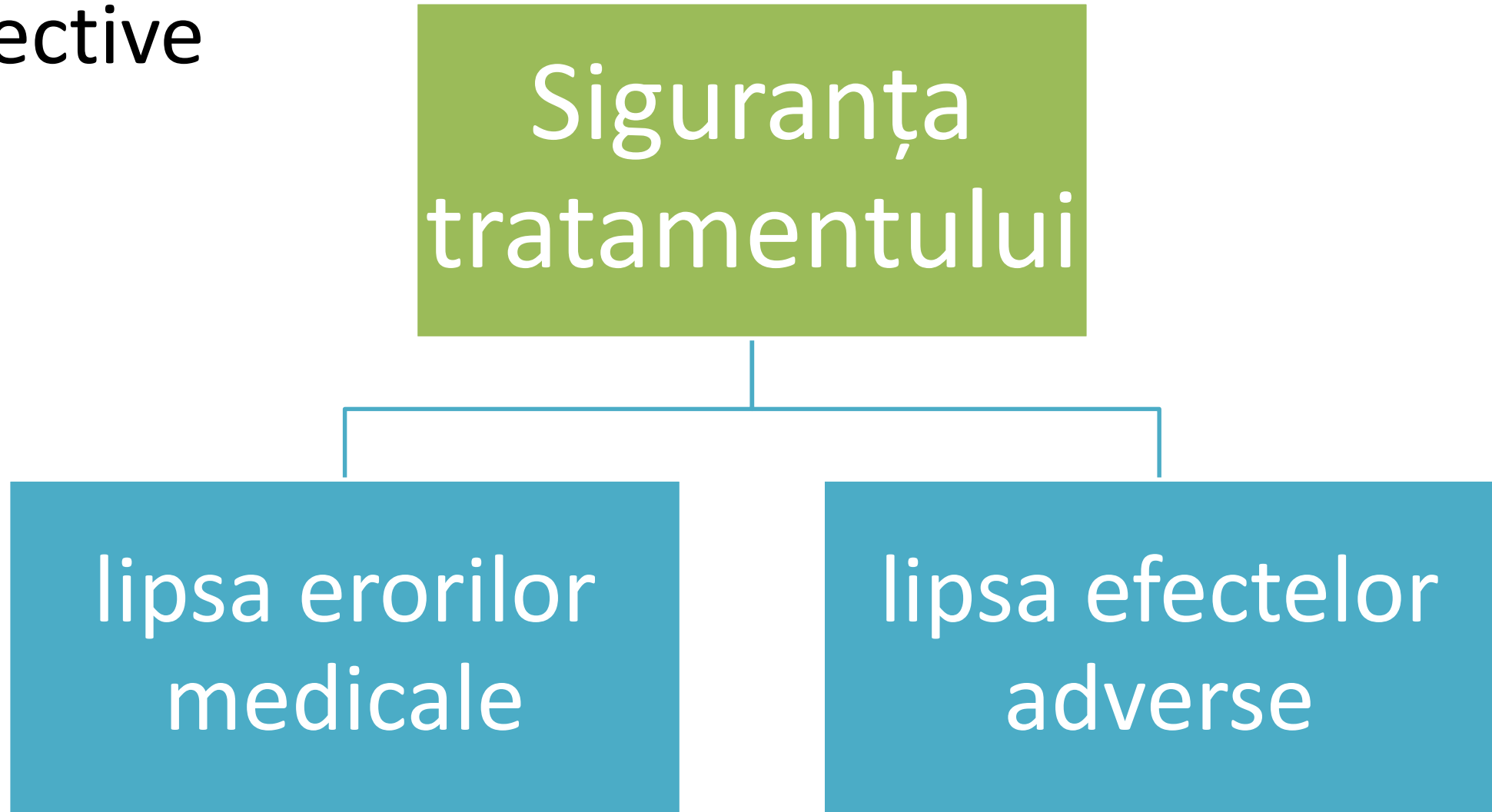
Siguranța tratamentului

- Efect advers
 - problemă medicală neașteptată
 - apărută în timpul tratamentului cu
 - un medicament
 - terapie
- Efectele adverse
 - ușoare,
 - moderate
 - severe
- Efecte adverse
 - frecvente (ex. 1 din 10 pacienți, 1 din 100 pacienți)
 - rare (1 din 100.000, 1 din 1.000.000 pacienți)

Siguranța tratamentului

- Eroare medicală (Reason, 1990; Grober, 2005)
 - factorul uman în administrarea tratamentului
 - eroare de execuție a terapiei
 - eșecul unei acțiuni planificate de a fi finalizată conform intenției
 - eroare de planificare
 - utilizarea unei terapii greșite pentru a atinge scopul propus
 - omisiune - act neintenționat
 - comisiune - act intenționat

Obiective



Abordare terapeutică

- evaluarea unui tratament

Obiectivele

eficacitate,
eficiență

- definiția însănătoșirii
- rata (%) însănătoșirii

siguranța

- efect advers
- rata (%) efectului advers

Exemplu

- compararea a două medicamente
 - **Ex.** tratamentul hipertensiunii arteriale
 - obiectiv: scăderea TAS (tensiunea arterială sistolică) cu 20
 - Valsartan
 - la 80% dintre pacienți a scăzut TAS cu 20
 - Amlodipină
 - la 95% dintre pacienți a scăzut TAS cu 20

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 deschise
 - Trialuri cu design factorial
 - Trialul de superioritate, echivalență sau non-inferioritate
 - Trialuri necontrolate
 - Trialuri cu design adaptiv

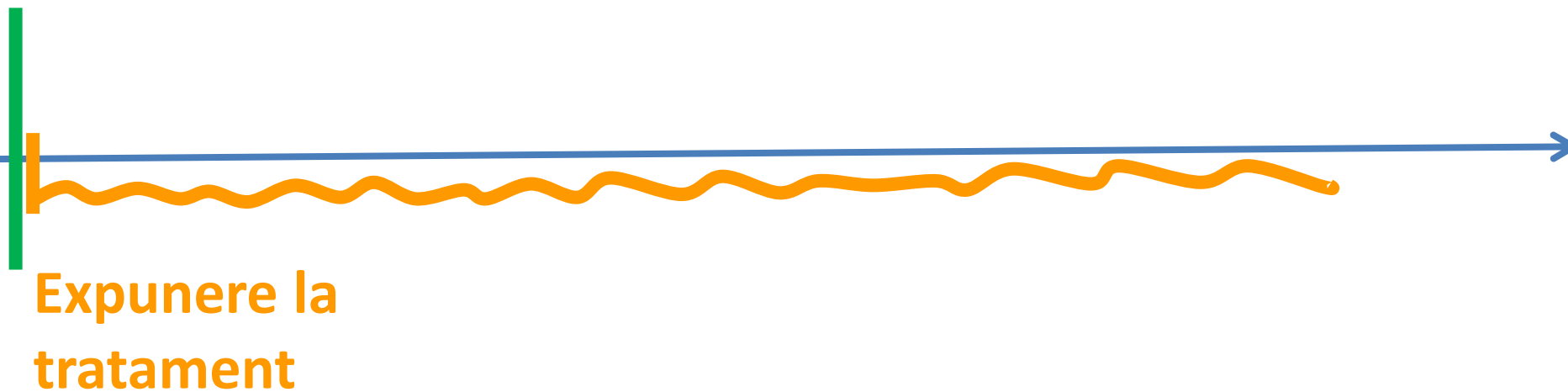
Trial clinic necontrolat (cu un singur grup)

începem studiul – recrutarea aleatoare a pacienților



Începem studiul – recrutarea pacienților

Timp

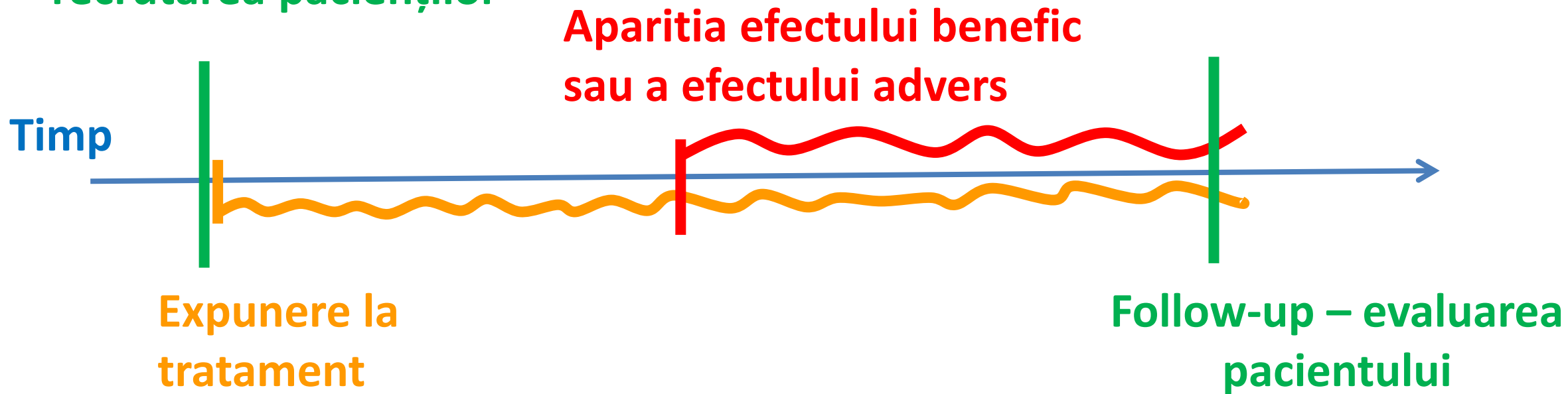


Începem studiul –
recrutarea pacienților

Aparitia efectului benefic
sau a efectului advers



Începem studiul –
recrutarea pacienților



Legiferare

- Trialurile clinice au fost **reglementate**:
 - Codul Nuremberg,
 - Declarația de la Helsinki,
 - Raportul Belmont,
 - Conferința internațională de armonizare a ghidurilor de practică clinică
 - Conferința de armonizare a cerințelor tehnice pentru înregistrarea farmaceuticelor pentru uz uman
- În Uniunea Europeană trialurile sunt legiferate prin Regulation EU No 536/2014 privind trialurile clinice.
- Agenție Europeană pentru Medicină (EMA), se ocupă de directivele și ghidurile de realizare a trialurilor (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

Legiferare

- Protocolul experimentului se aprobă de către o comisie de etică (fie a țării respective, fie a instituției de cercetare respective).
- Fiecare trial clinic este înscris într-o bază de date (EU Clinical Trial Portal), atunci când este în stadiul de protocol.

Trialuri cu design paralel (clasice)

Evaluarea unei abordări / metode terapeutice

- Se extrage un eșantion aleator din populație
 - se împarte în doua brațe:
 - grupul Experimental – expuși la tratament
 - grupul Control – neexpuși la tratament
- Se urmărește în timp (prospectiv):
 - Siguranța subiecților
 - toleranța
 - efectele secundare adverse
 - Eficiența terapiei



Grupuri

- grupul Experimental
 - grup tratat cu tratamentul studiat
- grupul de Control
 - grup tratat cu:
 - placebo (pilula de zahar, siringa cu ser)
 - tratament cunoscut

Trial “controlat”

- a “controla” studiul
 - Compararea cu
 - placebo
 - un alt tratament cunoscut până la data studiului.

Placebo

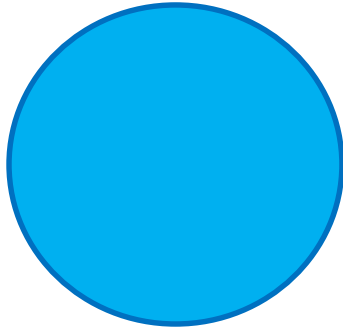
- tratament placebo
 - aceelași aspect,
 - aceelași gust etc.
 - nu are substanță activă,
 - nu intervine în cursul bolii respective

Efect placebo / nocebo

- efectul benefic care apare, numai pentru că subiectul crede că acest efect trebuie să apară datorită unor cauze presupuse existente de către subiect, dar care nu există defapt.
- Exemplu: Pacientul în secolul al XIX-lea
 - Lipragus - sugar pills
 - Obecalp - placebo

Trial clinic controlat

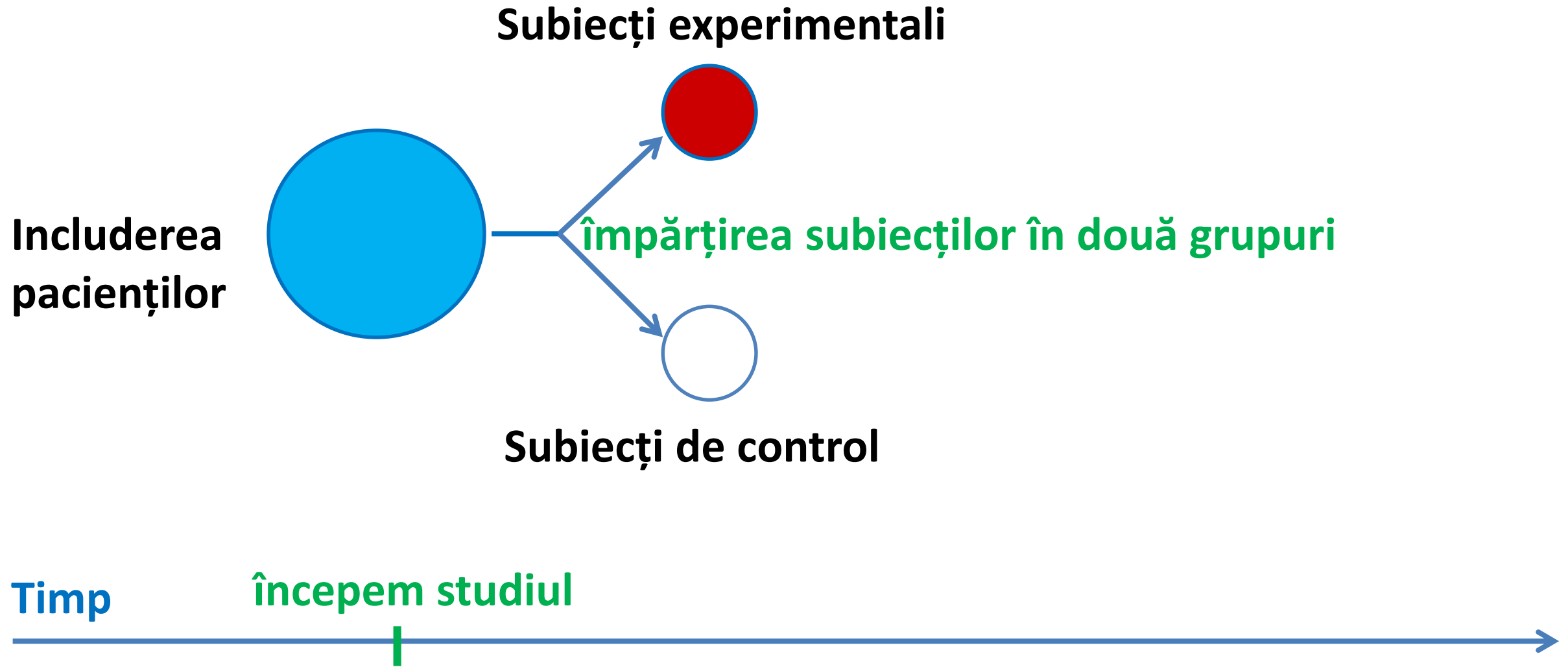
Includerea
aleatoare a
pacienților

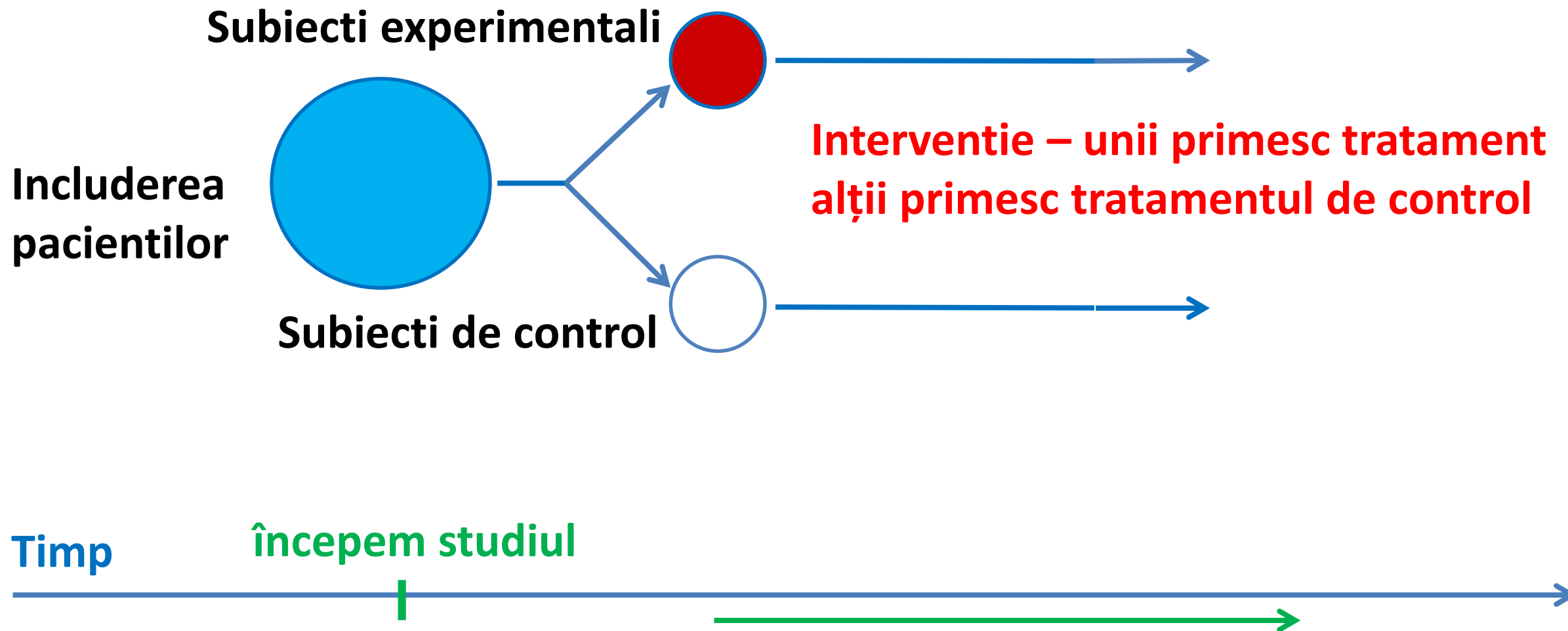


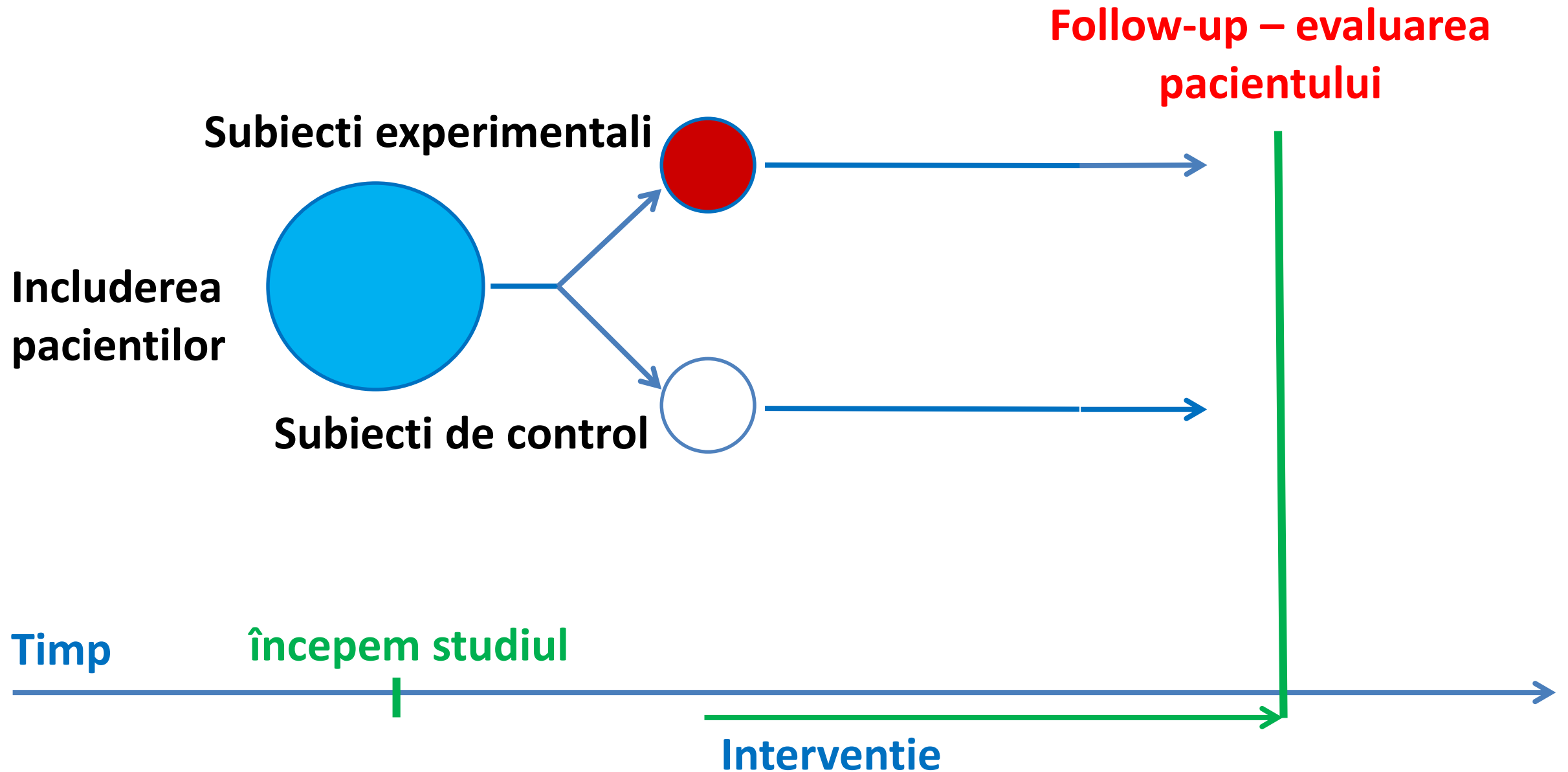
Timp

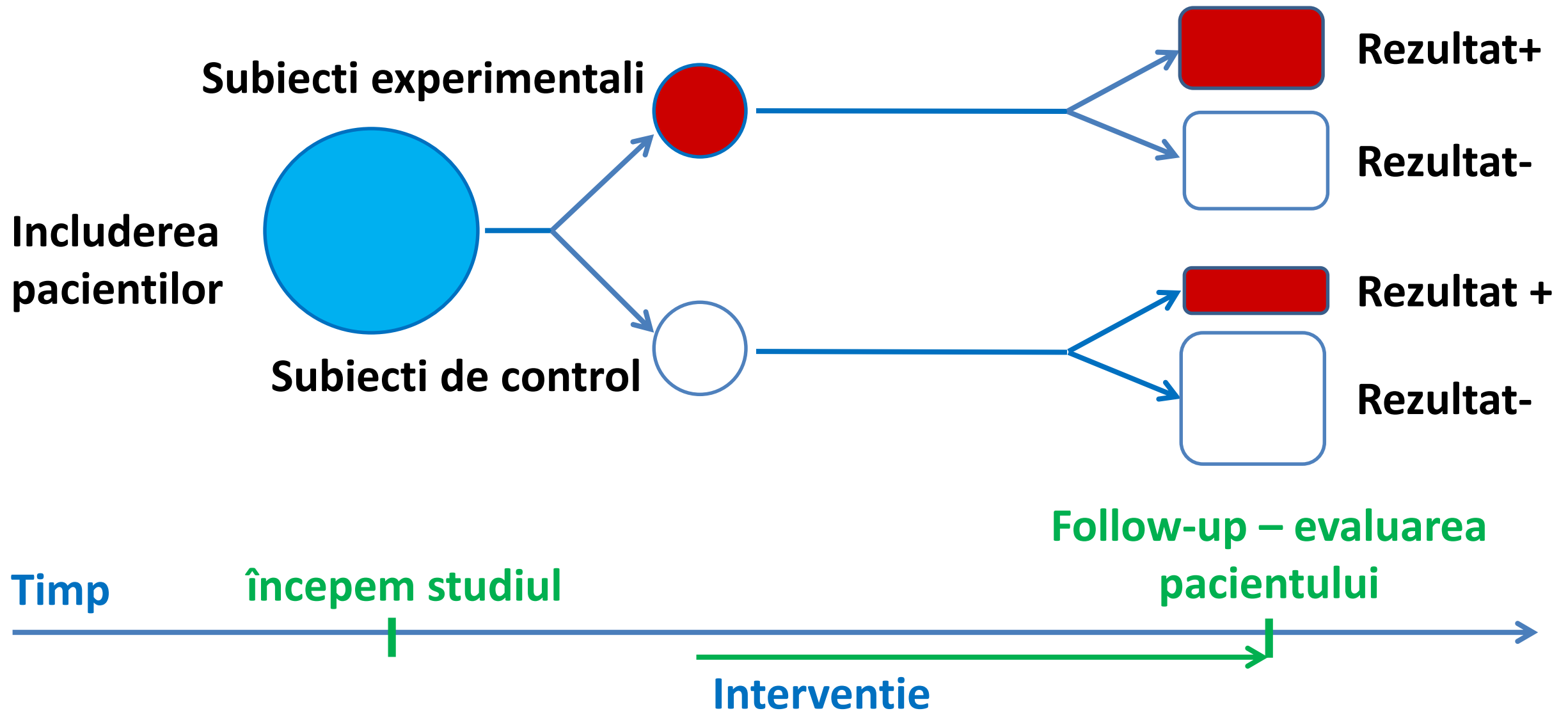
începem studiul



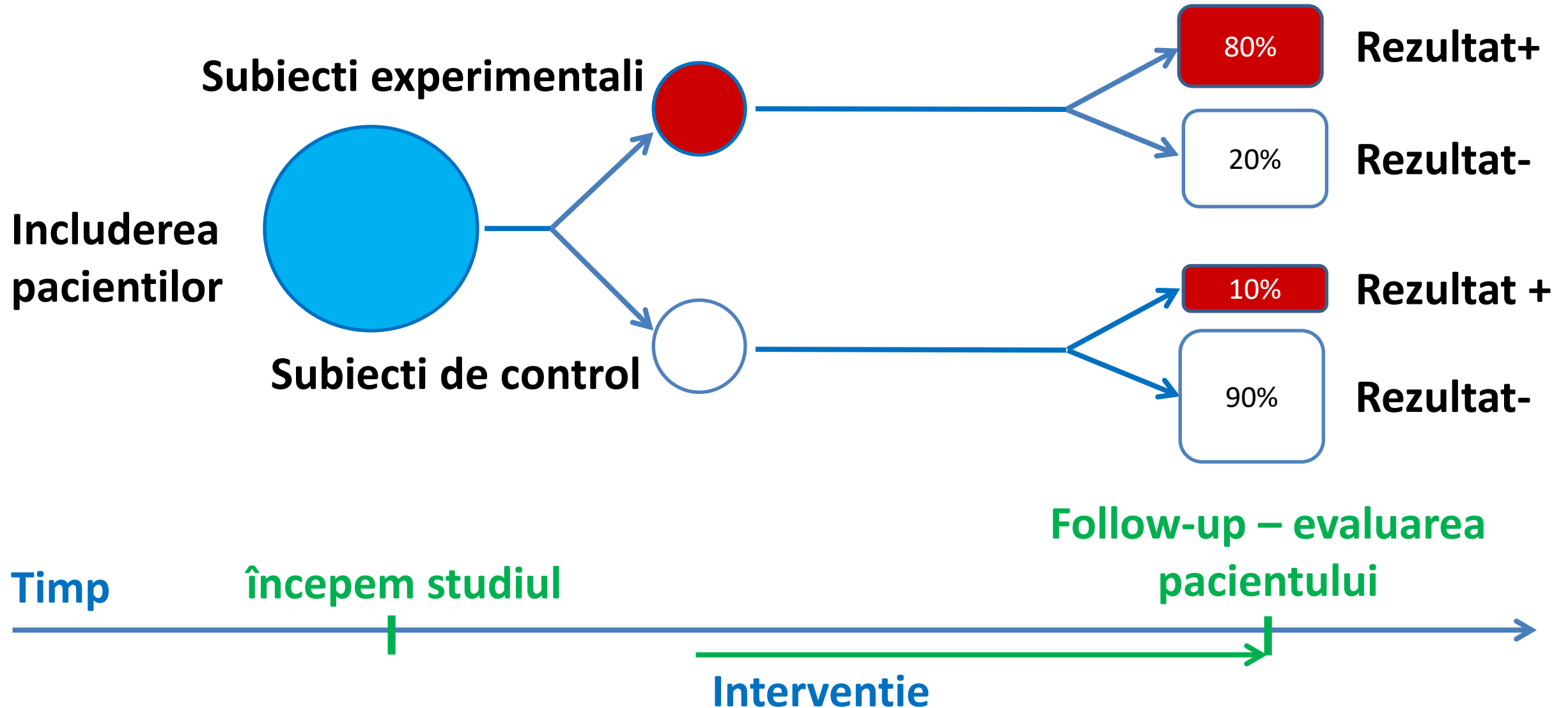








Exemplu de diferență între cei tratați și cei netratați



Randomizarea tratamentului primit

- Randomizare = Procesul de împărțire întâmplătoare în grupurile cu terapii diferite
- Cum?
 - folosind o aplicație pe computer,
 - prin tragere la sorți, etc.
- împărțire în raport de 1:1 (grupuri egale)
 - 2:1 (un grup are dublu atâția subiecți față de celălalt), etc.

Cauzalitatea

- “cauzalitatea” - o legătură de tip **cauză - efect**
- metoda **experimentală - trial clinic randomizat controlat**
 - singurul capabil să demonstreze “cauzalitatea”

Condiții similare

- spunem “s-a efectuat în **condiții similare**”:
 - dacă diferența dintre grupuri o constituie numai tratamentul
 - Infuența altor factori eliminată

Comparabilitate

- “**comparabilitatea**” grupurilor
 - la momentul inițial (înainte de administrare, după randomizare)
 - grupurile nu au caracteristici diferite
 - Infuenta altor factori eliminata
- nu exista comparabilitate:
 - diferențele constatate la sfârșitul studiului
 - sunt din cauza tratamentului sau din cauza diferențelor inițiale?
 - se pot datora diferențelor inițiale
 - nu am reușit să demonstrăm ceea ce ne-am propus

Comparabilitatea grupurilor la momentul selecției

- Factorii care pot influența rezultatul, alții decât tratamentul, distribuiți similar la cele două grupuri:
 - vârsta medie
 - procentul de femei
 - procentul de comorbidități (boli prezente în același timp cu boala de interes)
 - procentul factorilor de risc cunoscuți (de exemplu, fumatul, consumul de sare etc.)

Alocare ascunsă

Alocarea ascunsă (oarbă) a tratamentului/placebo

- subiecții nu știu dacă primesc tratamentul sau tratamentul de control

— Studiul cu alocare ascunsă se numește simplu orb

Dublu orb

Nu știu dacă e tratament sau placebo

- Pacienții
- Medicul care administrează tratamentul



dublu orb

Metoda de alocare a tratamentului

Metoda orb (mascată / ascuns) - pentru a elimina tendința de observare a cercetătorului, pentru a elimina efectul placebo sau nocebo al pacientului,

- un studiu deschis (open label) pacientul și medicul care evaluează rezultatul intervenției cunosc intervenția)
- simplu orb (pacientul nu știe ce intervenție a primit), dar medicul știe
- dublu-orb (nici pacienții, nici medicii nu știu ce preparat a fost primit)
- Obs. Nu întotdeauna se poate realiza studiul dublu orb sau simplu orb, dar acestea sunt de preferat unui studiu deschis.

Caracteristicile studiului

- După obiectiv:
 - studiu analitic
- După populația cuprinsă în studiu:
 - eșantionare
- După durată:
 - Longitudinal
 - Prospectiv
- După domeniul de cercetare
 - Cercetarea unor factori terapeutici
- După modul de culegere:
 - eșantion reprezentativ la momentul inițial
 - expus-neexpus după randomizare

Eficiența tratamentului

- Se consideră că un tratament are efect
 - dacă efectul său este statistic semnificativ mai mare decât efectul constatat la grupul control
- Efectul=obiectivul studiului (engleză endpoint)

Trialuri controlate randomizate

- in acest studiu avem conditii sa demonstram asocierea dintre cauza (tratamentul) si efect (insanatosirea/ ameliorarea bolii)
- este cel mai bun tip de studiu – din acest punct de vedere al demonstrarii cauzalitatii

Follow-up

- Follow-up = monitorizarea pacienților în timp
- Monitorizarea subiecților
 - Continuă
 - Discontinuuă
- Tratatamentul poate fi întrerupt din diverse cauze:
 - siguranța pacientului,
 - o apariție a efectului căutat mai rapidă decât cea preconizată în protocol
- Monitorizarea subiecților
 - două măsurători repetate
 - multiple măsurători repetate.

Multumesc !!!