

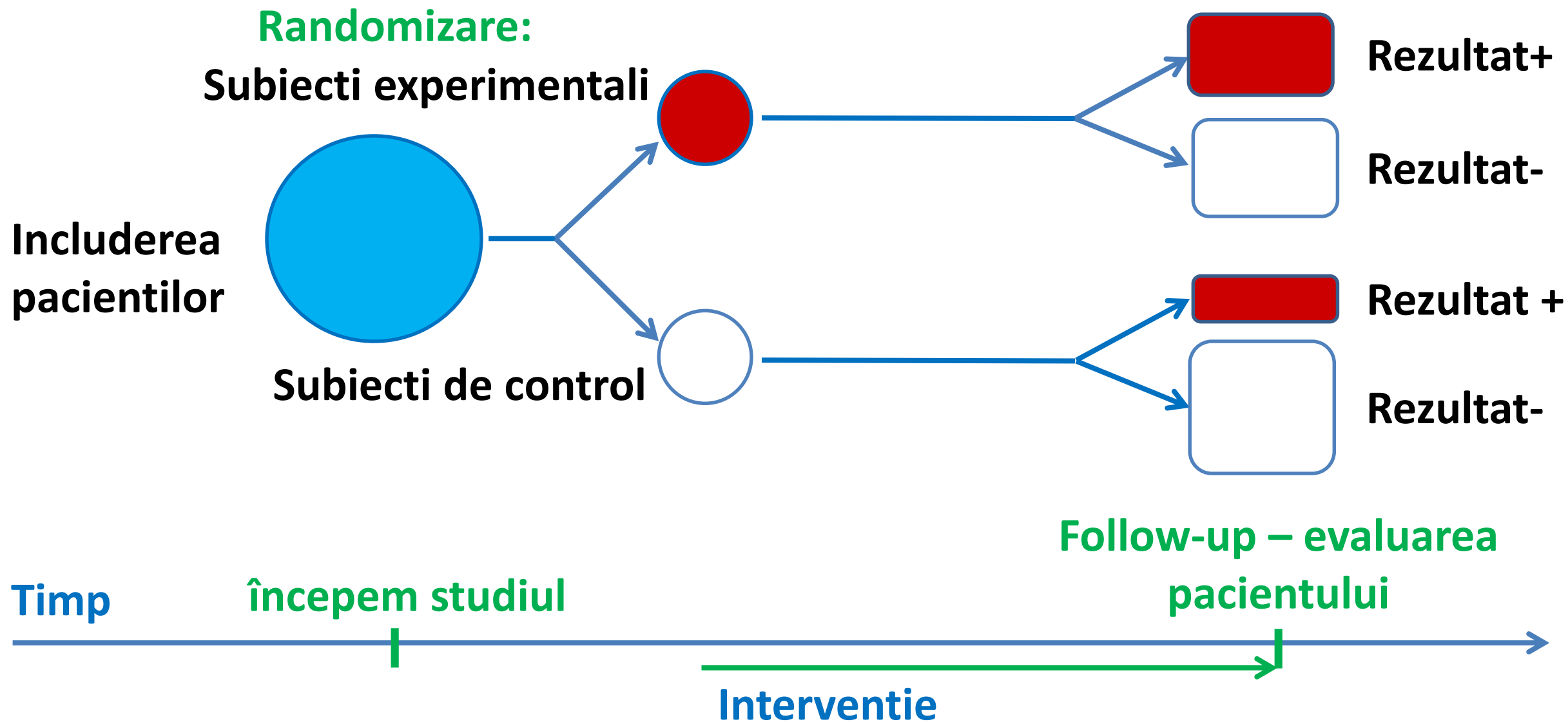


Autor: Conf. Dr. Cosmina-Ioana Bondor

Curs 8 – Tipuri de studii

Objective

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



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

Cazul variabilei cantitative

Analiza statistica

tratamentul este eficient daca

glicemia scade mai mult decât la cei tratați cu placebo

Glicemia - parametru cantitativ

- Efectul tratamentului = δ (delta, Δ)
 - diferența dintre momentul inițial și final pe fiecare pacient în parte
 - calculăm mediile diferențelor
 - 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

Cazul variabilei calitative

Analiza statistica

tratamentul este eficient dacă

glicemia scade sub 120mg/dl (pragul pentru normalitate) la mai mulți pacienți tratați cu medicament decât la cei tratați cu placebo

Glicemia normală - parametru **calitativ**

- Efectul tratamentului = frecvența glicemiei normale
 - % pacienți cu glicemie normală după tratament
 - calculăm frecvențele
 - frecvența 1 - cei tratați cu medicament
 - frecvența 2 - cei tratați cu placebo
 - comparăm frecvențele 1 cu 2
 - Testul Hi-pătrat (sau Fisher exact pentru eșantioane mici)
 - $p < 0,05$ - între cele două frecvențe comparate există diferență semnificativă statistic, în sensul ameliorării, atunci tratamentul este considerat eficient

Eficiența tratamentului – cazul variabilei calitative

	Efect ⁺	Efect ⁻	
Tratament ⁺	a	b	n cu Tratament ⁺
Tratament ⁻	c	d	n cu Tratament ⁻
	n Efect ⁺	n Efect ⁻	n

Calculăm

- Rata evenimentului experimental (REE)
 - frecvența relativă a subiecților din grupul experimental pentru care tratamentul a fost eficient:

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

- Rata evenimentului de control (REC)
 - frecvența relativă a subiecților din grupul control pentru care tratamentul a fost eficient :

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

- Riscul relativ (RR)
 - raportul între rata evenimentului experimental și rata evenimentului de control:

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

- Reducerea absolută a riscului (RAR)
 - diferența absolută dintre rata evenimentului experimental și rata evenimentului de control:
- Numărul necesar pentru a trata (NNT)
 - numărul de pacienți care trebuie să fie tratați cu tratamentul studiat pentru ca la 1 pacient să avem efect:

$$NNT = \frac{1}{RAR}$$

Scenariu

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

efect așteptat: atingerea normalității tensiunii arteriale sistolice

trial clinic randomizat dublu orb

200 de pacienți hipertensivi

100 primesc noul tratament Valsartan, 100 primesc Indapamid

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



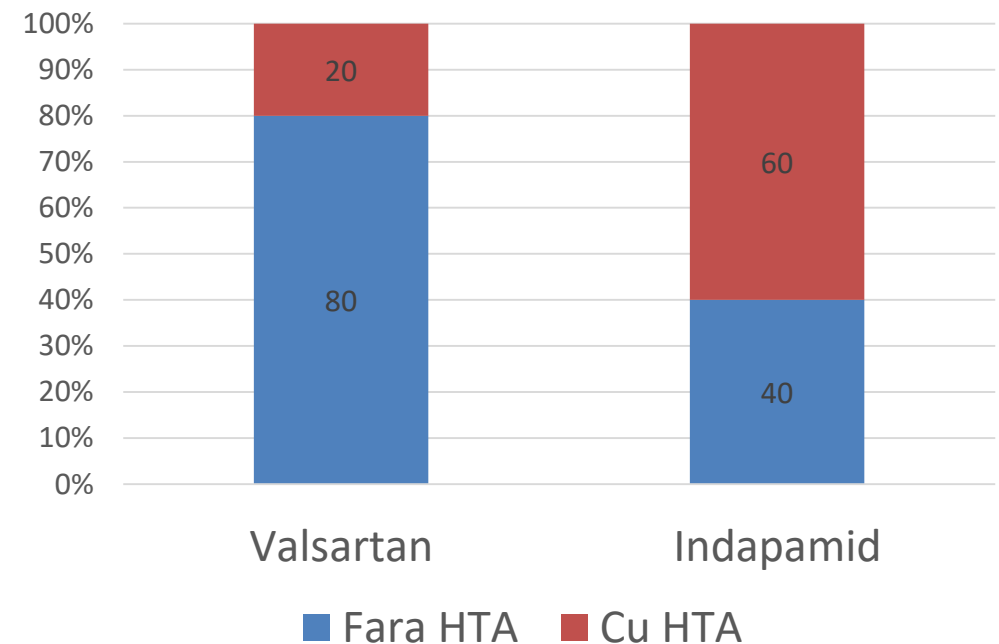
Rezultate:

- Din cei 200 de subiecti,
 - 100 au folosit Valsartan
 - Dintre acestia 80 au avut tensiune normală la follow-up
 - 100 au folosit Indapamid
 - Dintre acestia 40 au avut tensiune normală la follow-up

Tabelul de contingenta observat

	Fara HTA după tratament	Cu HTA după tratament	
Valsartan	80	20	100
Indapamid	40	60	100
	120	80	200

- Rata evenimentului experimental (REE) = $80/100 = 0,80$
- Rata evenimentului de control (REC) = $40/100 = 0,40$
- 80% dintre pacientii tratati cu Valsartan au avut HTA normală la follow-up
- 40% dintre pacientii tratati cu Indapamid au avut HTA normală la follow-up



Testul Hi-patrat

- Ipoteza nulă (H_0): Valsartan si Indapamid **nu difera semnificativ** in ceea ce priveste scăderea HTA
- Ipoteza alternativă (H_1): Valsartan si Indapamid **difera semnificativ** in ceea ce priveste scăderea HTA
- $p=0,00000001$
- $p<0,05$ respingem H_0 , acceptam H_1 : Valsartan si Indapamid **difera semnificativ** in ceea ce priveste scăderea HTA

RR – riscul relativ

- $RR = \frac{REE}{REC} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{0,80}{0,40} = 2$
- $RR > 1$ ne indică un factor de risc (aici protecție, deoarece “boala” este un eveniment pozitiv: lipsa HTA).
- Interpretare:
 - De două ori mai mulți subiecți care au fost tratați cu Valsartan nu au avut HTA față de cei tratați cu Indapamid

Intervalul de încredere (IC) de 95% pentru RR

- $RR=2$, 95%IC 1,30-2,80
- Intervalul de încredere de 95% **indica prezenta unui factor prognostic** (valoarea 1 nu este in interval, RR in populatie nu poate lua valoarea 1)
- interpretare:
 - RR al populației se gaseste in intervalul 1,30-2,80 cu o eroare de 5%

Reducerea absolută a riscului (RAR)

- $RAR = |RIE - RIN| = \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d} = 0,80 - 0,40 = 0,40$
- Adica $RAR = 40\%$
- Interpretare:
 - cu 40% mai mulți pacienți nu au avut HTA ca urmare a tratamentului cu Valsartan în comparație cu cel cu Indapamid
 - tratamentul cu Valsartan este cu 40% mai eficient decât cel cu Indapamid

Numărul necesar pentru a trata (NNT)

- $NNT = 1/RAR = 1/0,40 = 2,5$
- Trebuie tratați cu Valsartan 2,5 pacienți ca unuia 1 sa îi scadă în plus tensiunea arterială în comparație cu Indapamid

Interpretarea clinica

- $NNT=2,5$ și $RR = 2$ – ne indica o diferenta importanta intre Valsartan si Indapamid
- 95%IC 1,30-2,80
 - Intervalul de incredere este ingust – studiu precis
 - Nu ambele capete ale intervalului de incredere indica un factor important (1,30-nu este foarte departe de 1), deci diferenta intre cele doua tratamente este neclara

!

- în acest tip de studiu este important ca mediile TAS de **la momentul inițial să nu difere semnificativ** între lotul celor tratați cu Valsartan și Indapamid
- **dacă diferă**
- Ex.
 - Media TAS Valsartan = 160 mmHg
 - Media TAS Indapamid = 200 mmHg
- atunci se explică de ce cu 40% mai mulți pacienți au avut la finalul studiului TAS normală la cei tratați cu Valsartan față de cei tratați cu Indapamid,
 - nu este din cauza eficienței tratamentului cu Valsartan,
 - ci este din cauză că la momentul inițial cei tratați cu Valsartan aveau TAS mai mică

Trial pentru evaluarea efectelor adverse

Analiza statistica

tratamentul are efect advers hipoglicemie dacă

glicemia scade sub 50mg/dl (pragul pentru normalitate) la mai mulți pacienți tratați cu medicament decât la cei tratați cu placebo

Hipoglicemia - parametru calitativ

- Efectul advers al tratamentului = frecvența hipoglicemiei
 - % pacienți cu hipoglicemie după tratament
 - calculăm frecvențele hipoglicemiei
 - frecvența 1 - cei tratați cu medicament
 - frecvența 2 - cei tratați cu placebo
 - comparăm frecvențele 1 cu 2
 - Testul Hi-pătrat (sau Fisher exact pentru eșantioane mici)
 - $p < 0,05$ - între cele două frecvențe comparate există diferență semnificativă statistic, în sensul apariției hipoglicemiei, atunci se consideră că tratamentul are efect advers

Efecte adverse

	Efect advers ⁺	Efect advers ⁻	
Tratament ⁺	a	b	n Tratament ⁺
Tratament ⁻	c	d	n Tratament ⁻
	n Efect advers ⁺	n Efect advers ⁻	n

Calculăm

- Riscul individual al celor expuși (RIE)
 - frecvența relativă a subiecților din grupul experimental pentru care au existat efecte adverse:

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

- Riscul individual al celor neexpuși (RIN)
 - frecvența relativă a subiecților din grupul control care au avut efecte adverse:

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

- Riscul relativ (RR)
 - raportul între RIE și RIN:

$$RR = \frac{RIE}{RIN}$$

- Diferența de risc (RA)

- diferența absolută dintre RIE și RIN:

$$RA = |RIE - RIN|$$

- Numărul necesar pentru a produce vătămare (NNH) –

- numărul de pacienți care trebuie să fie tratați cu tratamentul studiat pentru ca la 1 pacient să apară efecte adverse:

$$NNH = \frac{1}{RAR}$$

Scenariu

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

efect așteptat: alergie la tratament

trial clinic randomizat dublu orb

200 de pacienți hipertensivi

100 primesc noul tratament Valsartan, 100 primesc Indapamid

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



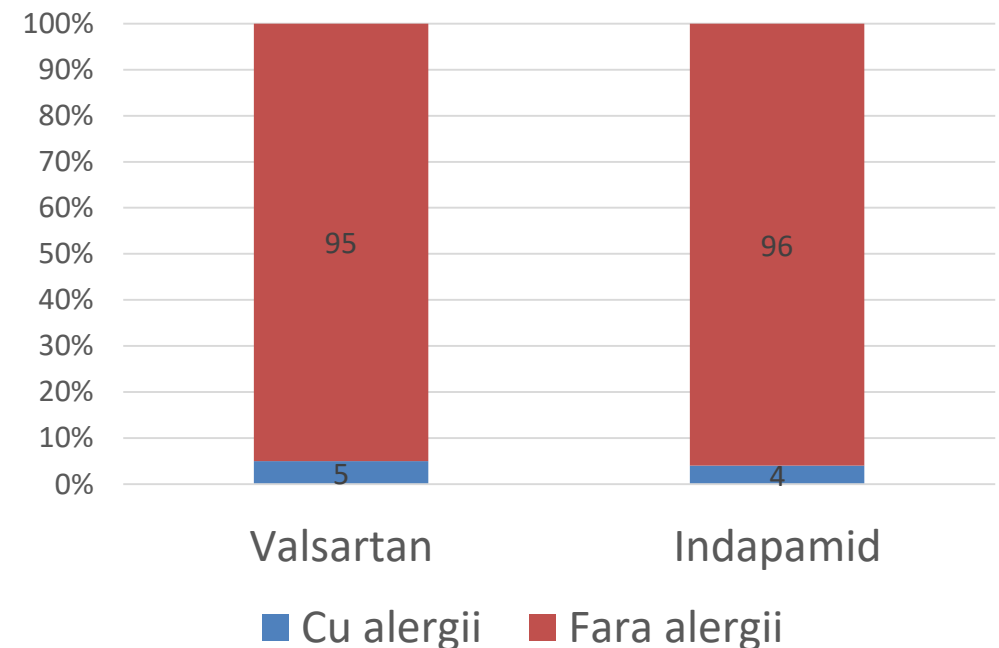
Rezultate:

- Din cei 200 de subiecti,
 - 100 au folosit Valsartan
 - Dintre acestia 5 au avut alergii datorate tratamentului
 - 100 au folosit Indapamid
 - Dintre acestia 4 au avut alergii datorate tratamentului

Tabelul de contingenta observat

	Alergie ⁺	Alergie ⁻	
Valsartan	5	95	100
Indapamid	4	96	100
	9	191	200

- Riscul individual al celor expuși (RIE) = $5/100 = 0,05$
- Riscul individual al celor ne-expuși (RIN) = $4/100 = 0,04$
- 5% dintre pacienții tratați cu Valsartan au avut alergii
- 4% dintre pacienții tratați cu Indapamid au avut alergii



Testul Hi-patrat

- Ipoteza nula (H_0): Valsartan si Indapamid nu difera semnificativ in ceea ce priveste provocarea alergiei
- Ipoteza alternativa (H_1): Valsartan si Indapamid si cea control difera semnificativ in ceea ce priveste provocarea alergiei
- $p=0,733$
- $p>0,05$ nu am reusit sa respingem H_0 : Valsartan si Indapamid nu difera semnificativ in ceea ce priveste provocarea alergiei

RR – riscul relativ

- $RR = \frac{RIE}{RIN} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{0,05}{0,04} = 1,25$
- $RR > 1$ ne indica un factor de risc, dar...

Intervalul de incredere de 95% pentru RR

- $RR=1,25$, 95%IC 0,95-1,95
- Intervalul de incredere de 95% **nu indica prezenta unui factor prognostic** (valoarea 1 este in interval, RR in populatie poate lua valoarea 1)
- Interpretare:
 - RR se gaseste in populatie in intervalul 0,95-1,95 cu o eroare de 5%
- Concluzie: atunci când $p>0,05$ nu are sens calcularea RR

RA – riscul atribuabil

- $RA = |RIE - RIN| = \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d} = 0,05 - 0,04 = 0,01$
- Adica $RA = 1\%$
- Cu 1% mai mulți pacienți tratați cu Valsartan fac alergie decât cei tratați cu Indapamid, dar
 - deoarece $p > 0,05$ șansele ca în populație să avem un rezultat egal sau mai mic sunt mari

Numarul necesar să producă vătămare

- $NNH = 1/RA = 1/0,01 = 100$
- Trebuie tratați 100 pacienți cu Valsartan ca 1 să facă alergie (în comparație cu Indapamid), dar
 - deoarece $p > 0,05$ șansele ca în populație să avem un rezultat egal sau mai mic sunt mari

Interpretarea clinica

- RA – ne indica o diferenta de 1% intre Valsartan si Indapamid
- Pentru a putea testa o diferenta atat de mica avem nevoie de un esantion mult mai mare
- Nu putem afirma nimic despre ce se întâmplă dacă tratăm întreaga populatie vizavi de diferenta dintre tratamente în a provoca alergii, aceasta diferenta ar putea sa fie chiar inversa, in favoarea Indapamidului

Multumesc !!!