

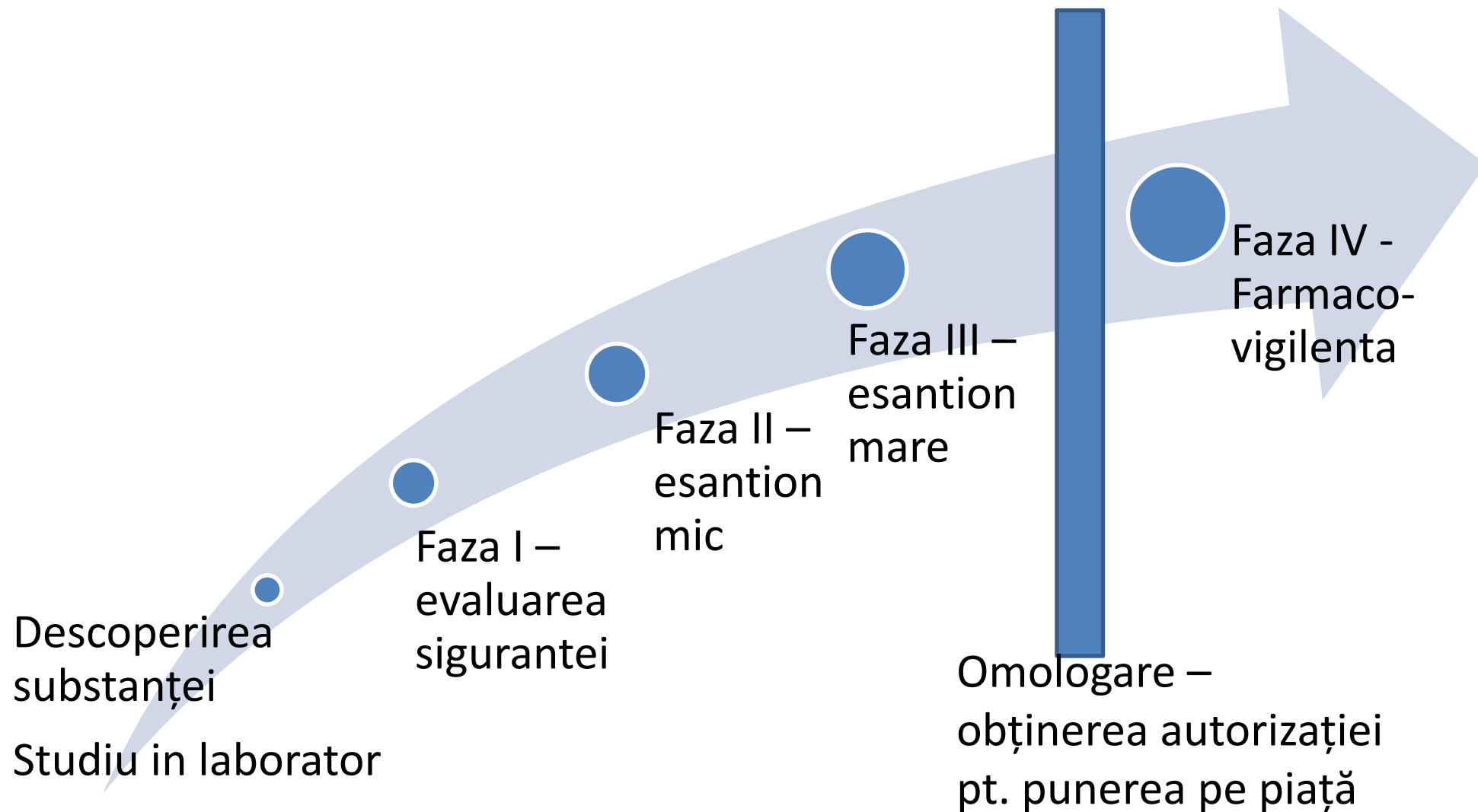
Autor: Conf. Dr. Cosmina-Ioana Bondor

Curs 9 – Trial clinic, sinteze

Obiective

- Studii experimentale
 - omologarea medicamentului
 - tipuri de trial
- Sinteze
 - Sinteză (review)
 - Sinteză sistematică
 - Meta-analiză

Omologare – obtinerea autorizatiei pt. punerea pe piata



Etapa de laborator

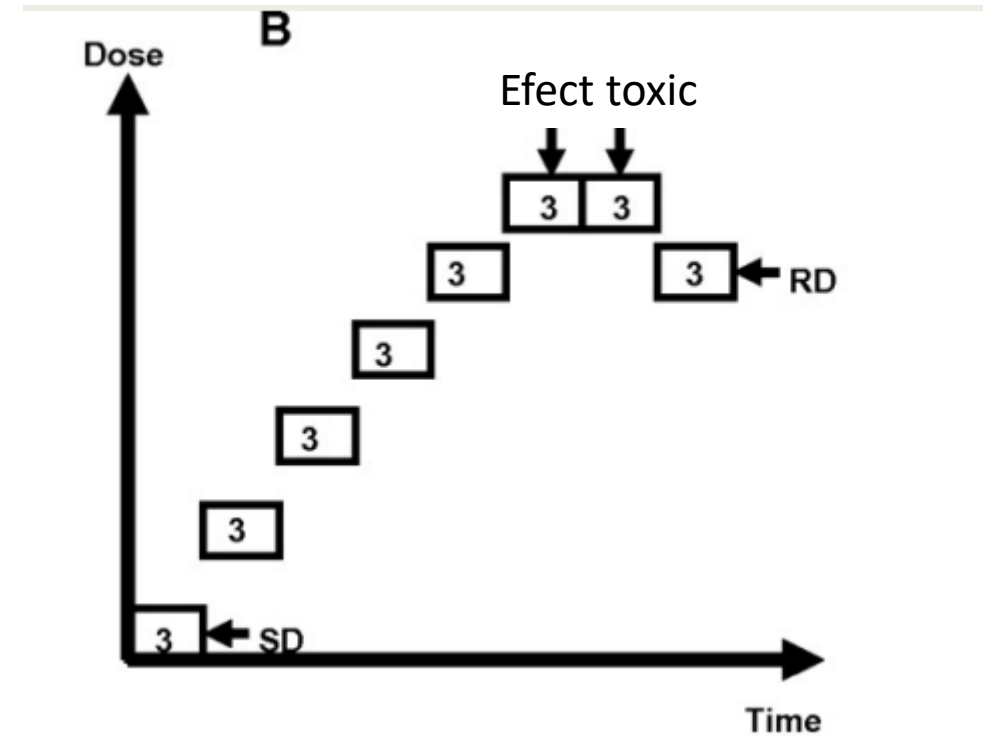
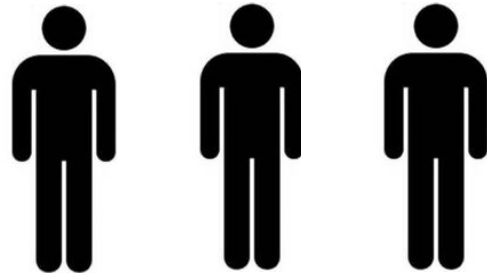
- Obținerea substanței active
- Cercetarea calităților acesteia
- Studii experimentale preclinice pe:
 - culturi de celule
 - țesuturi
 - animale

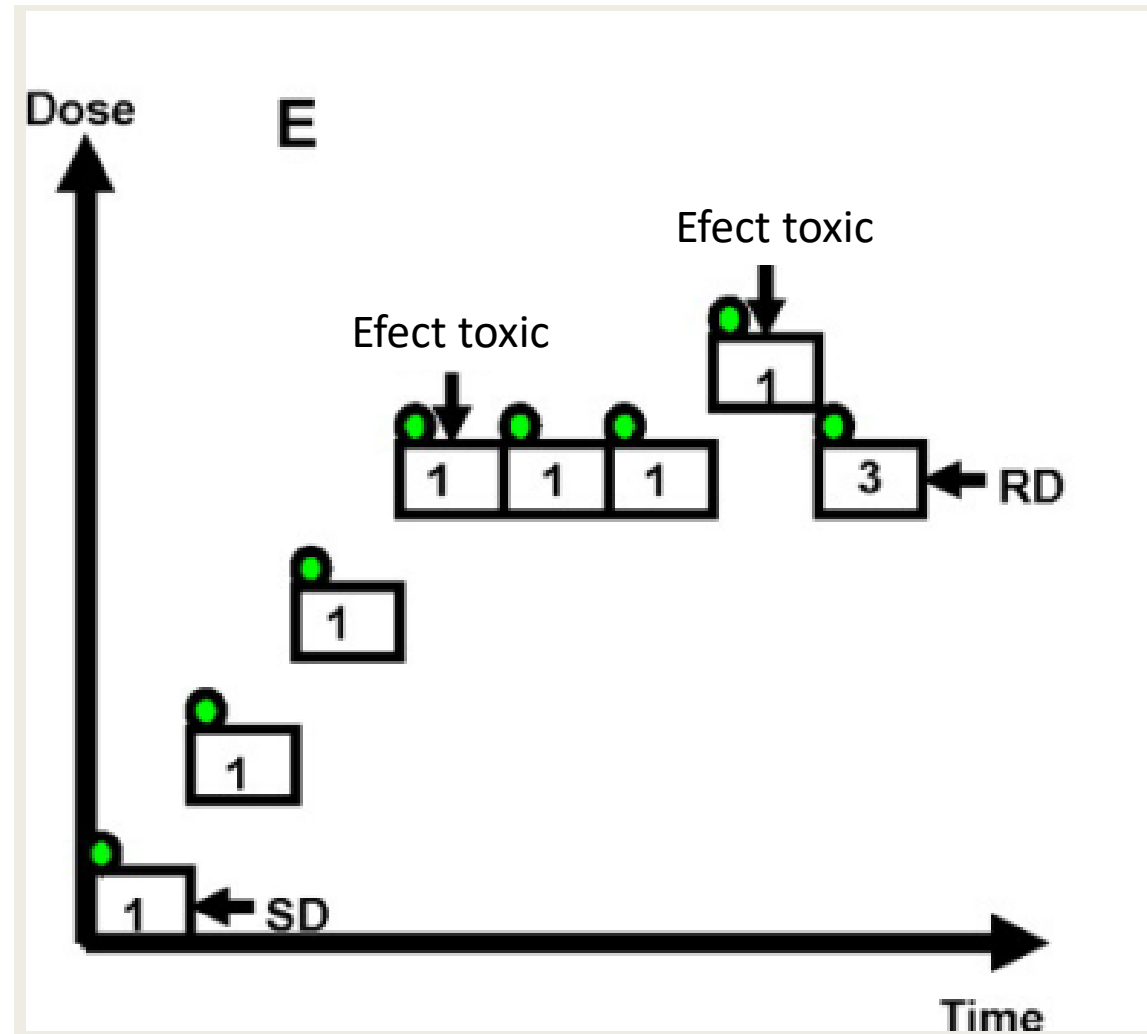


Faza I - Evaluarea siguranței terapeutice

stabilirea

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

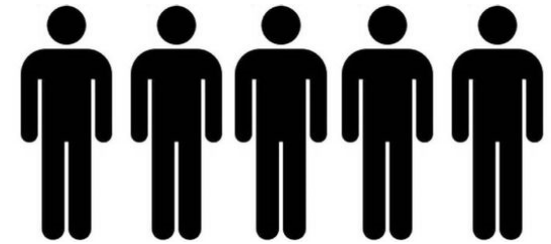




Assouline S. PHASE 1 CLINICAL TRIALS: DESIGNS AND CONSIDERATIONS

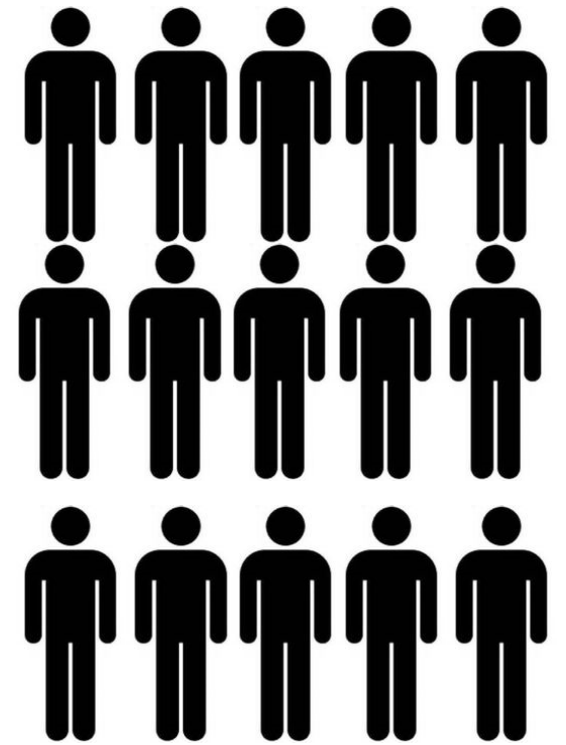
Faza II – stabilirea eficienței terapeutice

- 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

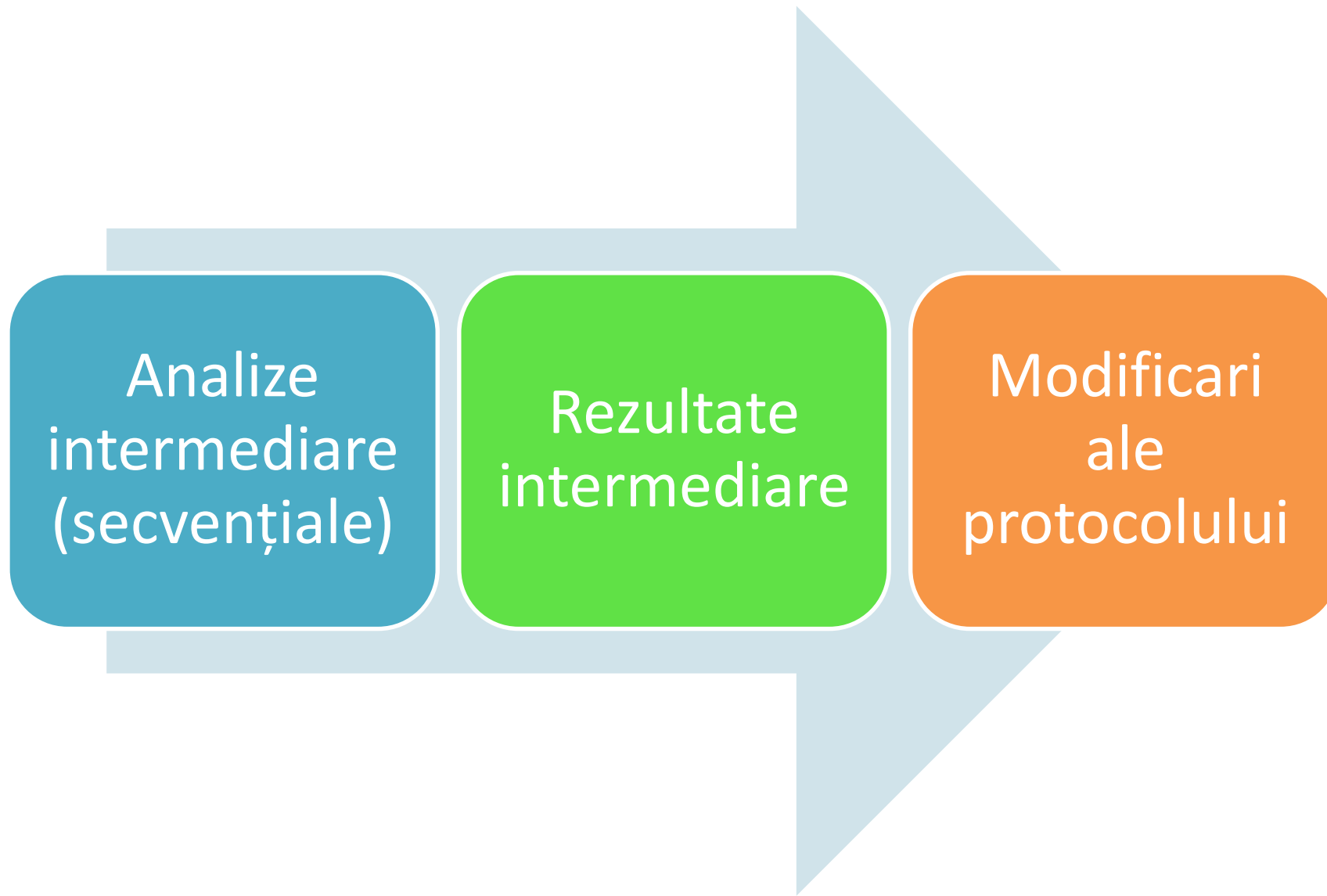
Trial nerandomizat

- 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

Trialuri cu design secvențial (adaptative)



Trialuri cu design secvential (adaptative)

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

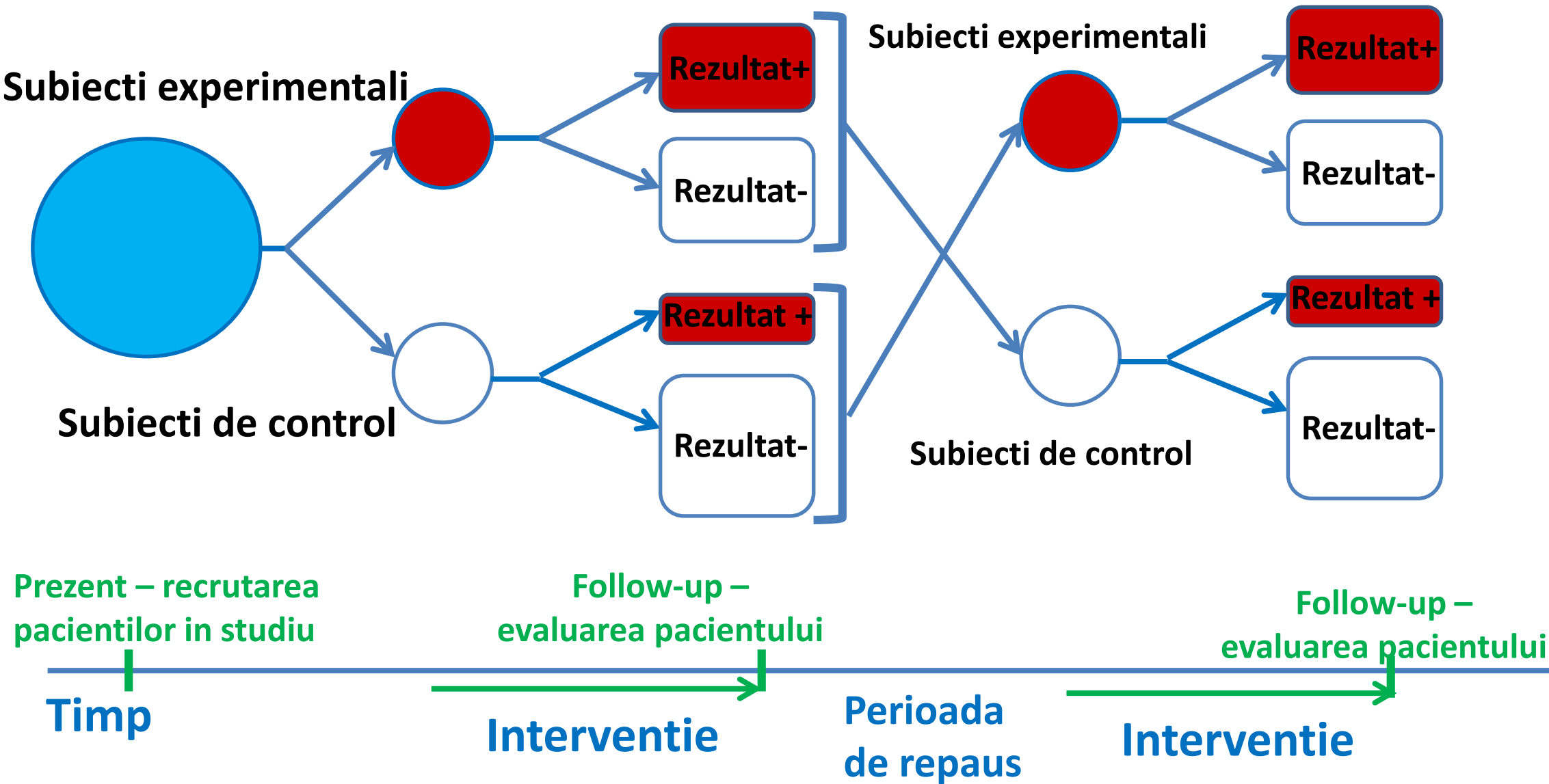
Trialuri cu design secvential (adaptative)

- 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

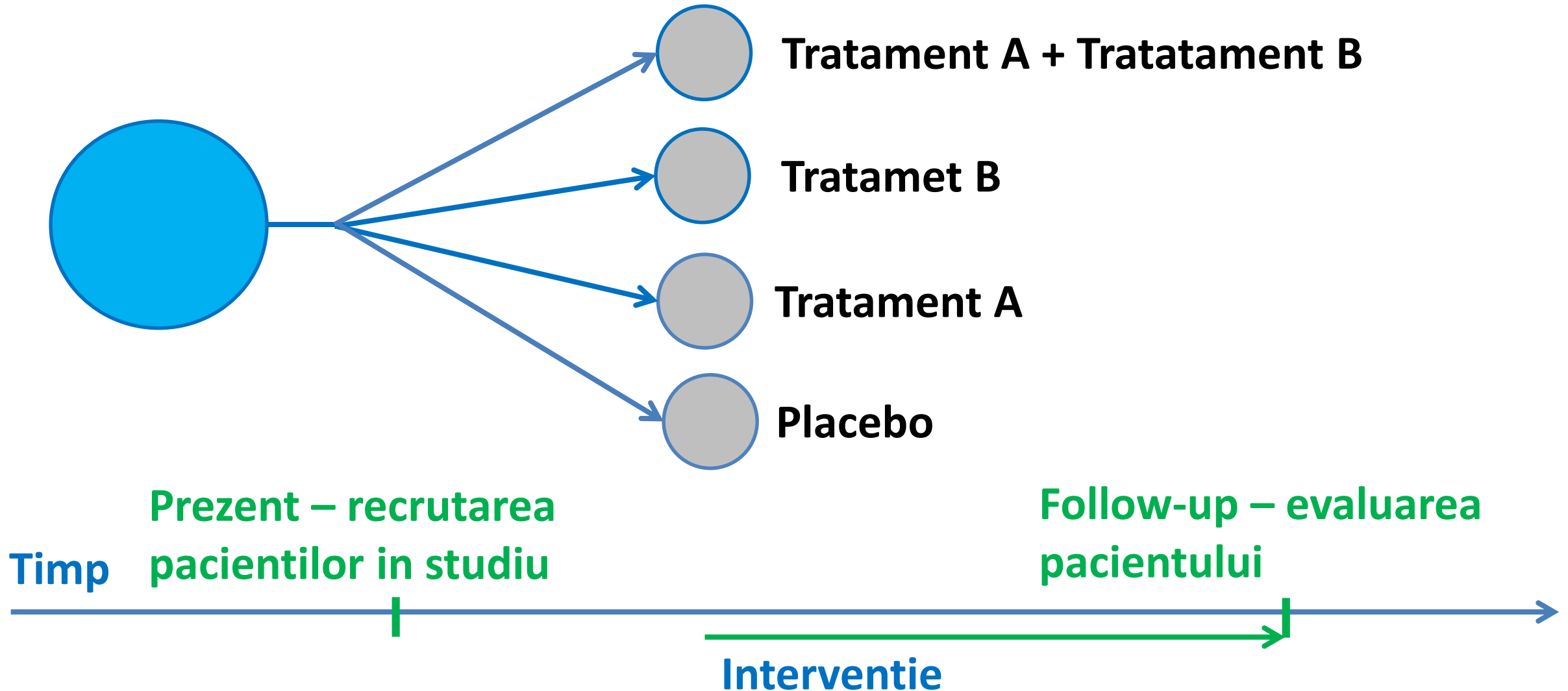
Trialuri cu grup control extern (inclusiv istorice)

- 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



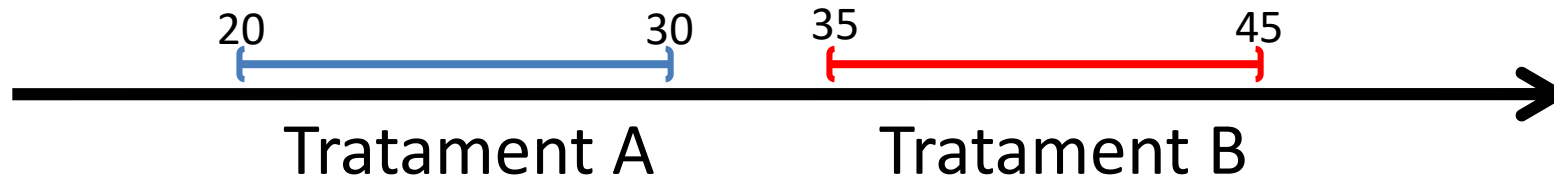
Interval de incredere (IC) al mediei de 95%

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

Sinteze sistematice

Sinteze

- Sintează (review)
- Sintează sistematică (review sistematic)
- Metaanaliză

Sinteza (review)

Sinteza (review)

- Sinteza (review) – rezumatul literaturii de specialitate pe o tema
- Ex. efectul stretching-ului

Mozzarella Cheese Stretching: A Minireview

Mônica Correia Gonçalves ¹, Haíssa Roberta Cardarelli ²

Affiliations + expand

PMID: 34084083 PMCID: PMC8157083 DOI: 10.17113/ftb.59.01.21.6707

[Free PMC article](#)

Abstract

Mozzarella cheese stretching is a thermomechanical treatment influenced by factors such as pH, acidity, stretching time and temperature. The aim of this minireview is to provide information about the stretching step and the effect of the main factors on the functional properties of mozzarella. The presented studies show that stretching under higher temperatures promotes more interactions in the protein matrix, and changes occur in the calcium balance throughout the storage period that influence water mobility, proteolysis and lead to changes in mozzarella properties. Therefore, the information presented in this minireview may facilitate the production of mozzarella cheese with specific functional properties.

Keywords: calcium content; functional properties; pasta filata cheese; stretching temperature.

- nu acesta!

Acute effects of muscle stretching on physical performance, range of motion, and injury incidence in healthy active individuals: a systematic review

David G Behm¹, Anthony J Blazevich², Anthony D Kay³, Malachy McHugh⁴

Affiliations + expand

PMID: 26642915 DOI: 10.1139/apnm-2015-0235

Free article

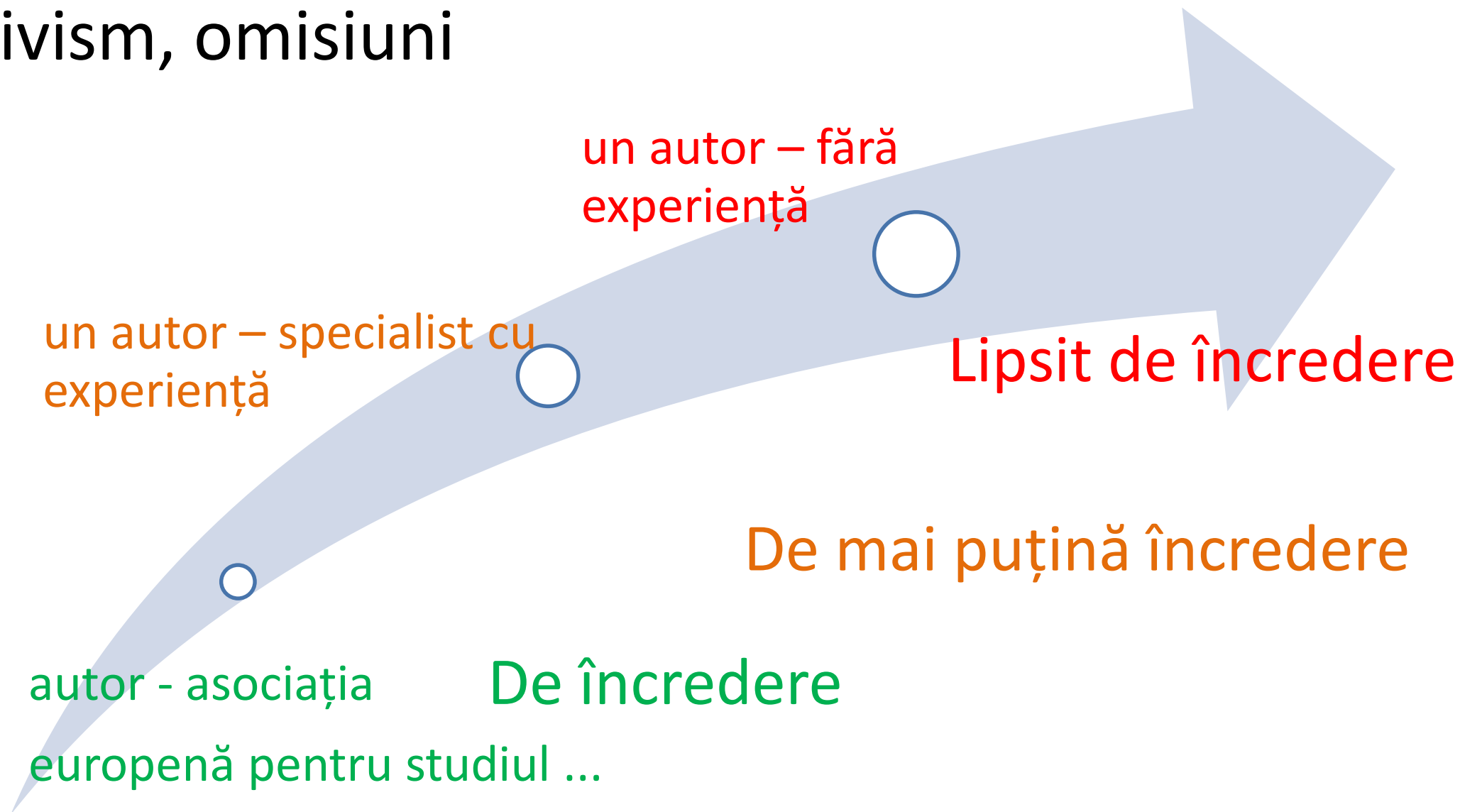
Abstract

Recently, there has been a shift from static stretching (SS) or proprioceptive neuromuscular facilitation (PNF) stretching within a warm-up to a greater emphasis on dynamic stretching (DS). The objective of this review was to compare the effects of SS, DS, and PNF on performance, range of motion (ROM), and injury prevention. The data indicated that SS- (-3.7%), DS- (+1.3%), and PNF- (-4.4%) induced performance changes were small to moderate with testing performed immediately after stretching, possibly because of reduced muscle activation after SS and PNF. A dose-response relationship illustrated greater performance deficits with ≥ 60 s (-4.6%) than with < 60 s (-1.1%) SS per muscle group. Conversely, SS demonstrated a moderate (2.2%) performance benefit at longer muscle lengths. Testing was performed on average 3-5 min after stretching, and most studies did not include poststretching dynamic activities; when these activities were included, no clear performance effect was observed. DS produced small-to-moderate performance improvements when completed within minutes of physical activity. SS and PNF stretching had no clear effect on all-cause or overuse injuries; no data are available for DS. All forms of training induced ROM improvements, typically lasting < 30 min. Changes may result from acute reductions in muscle and tendon stiffness or from neural adaptations causing an improved stretch tolerance. Considering the small-to-moderate changes immediately after stretching and the study limitations, stretching within a warm-up that includes additional poststretching dynamic activity is recommended for reducing muscle injuries and increasing joint ROM with inconsequential effects on subsequent athletic performance.

Keywords: ballistic stretch; dynamic stretch; facilitation neuromusculaire proprioceptive; flexibility; flexibilité; proprioceptive neuromuscular facilitation; static stretch; warm-up; échauffement; étirement balistique; étirement dynamique; étirement statique.

acesta da, sinteza despre stretching

Dezavantaje –
subiectivism, omisiuni



Sinteza (review)

- Erori posibile:
 - Subiectivism – reflectă abordarea autorului
 - Autorul își alege literatura relevantă
 - omisiuni

Avantaje

- Este utila
 - Aducerea la zi a unei teme
 - Stabileste directii noi de cercetare

Sinteza sistematica (systematic review)

- scop:
 - de a raspunde la o intrebare
- Ex.
 - Balneoterapia scade durerea la persoanele cu fibromialgie?
 - Activitatea fizica poate preveni căderile la persoanele în vârstă?

Sinteza sistematică (review)

Sinteză sistematică

- scop:
 - de a răspunde la o întrebare
- Cum?
 - Analizează literatura de specialitate sistematic
 - toată în domeniul respectiv,
 - căutare organizată
- Analiza – narativă:
 - se discută fiecare studiu
 - se încearcă tragerea unor concluzii

Analizează literatura de specialitate **sistematic**

Căutare organizată:

- metoda de căutare PICOS
 - P-problema,
 - I-interventie,
 - C-comparatie,
 - O-rezultat,
 - S-tip de studiu
- baze de date
 - PubMed,
 - Embase,
 - Cochrane
- mai mulți specialiști selectează articolele
- criterii de validitate pentru articole
 - se analizeaza numai studiile ce indeplinesc criteriile

Articole valide

- criterii de validitate pentru articole
 - se analizează numai studiile ce îndeplinesc criteriile

| | Ardâç 2007 [27] | Bağdatlı 2015 [29] | Dönmez 2005 [26] | Evcik 2002 [25] | Fernández 2019 [33] | Fioravanti 2007 [31] | Fioravanti 2018 [32] | Koçyiğit 2016 [28] | Özkurt 2012 [30] | Yurtkuran 1996 [8] | Zijlstra 2005 [34] |
|--|-----------------|--------------------|------------------|-----------------|---------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| Bias arising from the randomisation process | ? | + | ? | - | + | - | + | ? | ? | - | + |
| Bias due to deviations from intended interventions | - | ? | ? | - | ? | ? | ? | + | ? | - | ? |
| Bias due to missing outcome data | + | + | + | - | ? | ? | + | ? | + | - | - |
| Bias in measurement of the outcome | + | + | + | ? | + | + | + | + | + | ? | ? |
| Bias in selection of the reported result | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Overall risk of bias | - | ? | ? | - | ? | - | ? | ? | ? | - | - |

Risks of within the included studies.

- Green circle and '+', low risk;
- red circle and '-', high risk;
- yellow circle and '?', unclear risk.

Meta-analiza

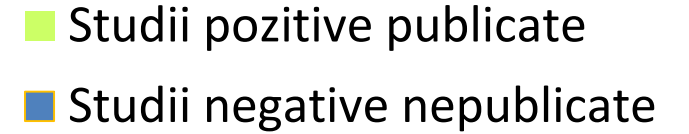
Meta-analiza

- studii asemănătoare
 - toate pe aceeași temă
 - numai cele valide
- se adună cazurile din toate aceste studii
- se reface analiza statistică pe toate datele
 - estimare de sinteză

Meta-analiza

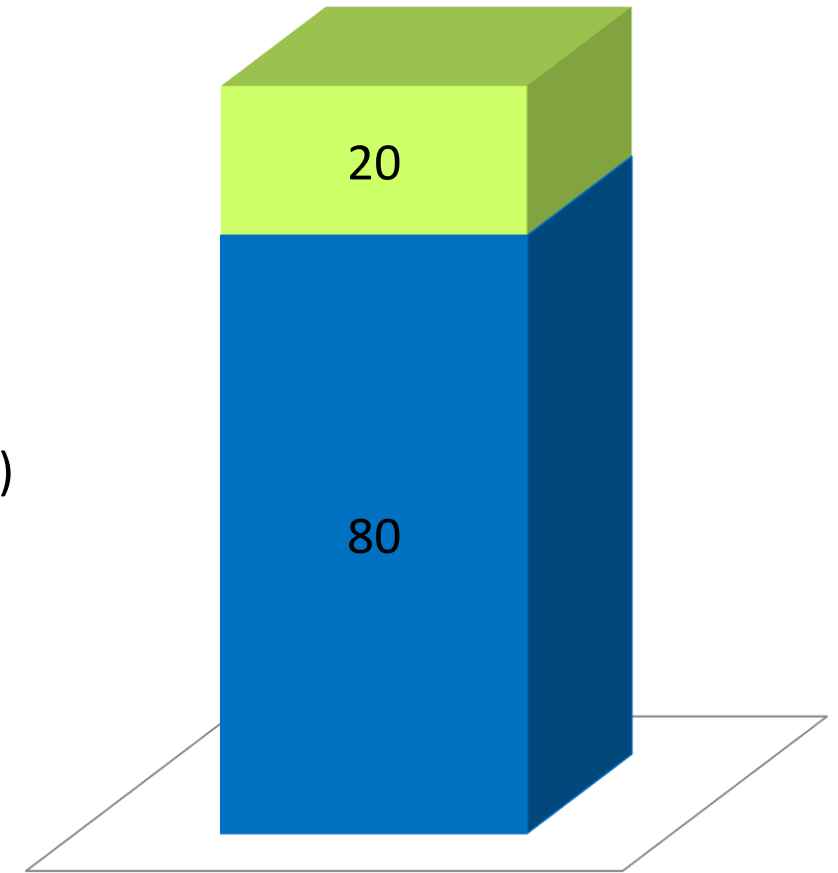
- Cautarea studiilor
 - se realizeaza
 - riguros,
 - exhaustiv (toate)
- Se bazeaza numai pe studii valide
- Rezultatul
 - in urma unei analize statistice speciale

Meta-analiza



Căutarea exhaustivă:

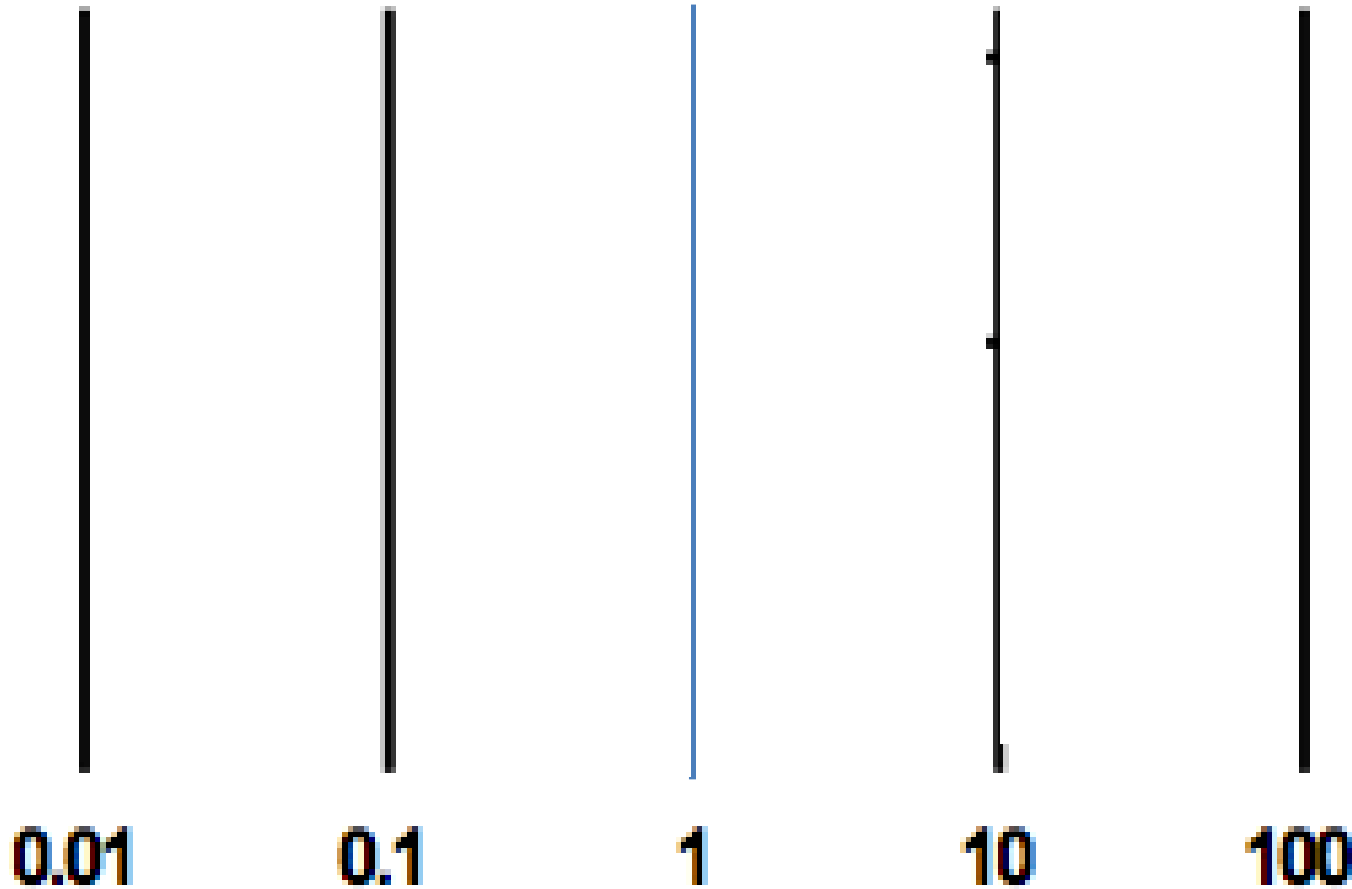
- Nu toate studiile sunt publicate
 - cele negative nu se publică
 - Din cauza
 - sponsorului cercetării (nu-și dorește rezultate negative)
 - revistelor care refuză (preferă articole ce vor fi citite)
 - cercetătorilor care neglijează rezultatele negative
- articole mai puțin accesibile
 - bariere lingvistice



Meta-analiza

- Cum le descoperim?
 - trialurile sunt înscrise pe portalul de trialuri (există o evidență a tuturor trialurilor, chiar dacă nu sunt publicate, ele sunt înscrise)
 - Studiarea referințelor articolelor găsite

Forest plot pentru OR – rata șansei



OR<1 efect mai mare al placebo

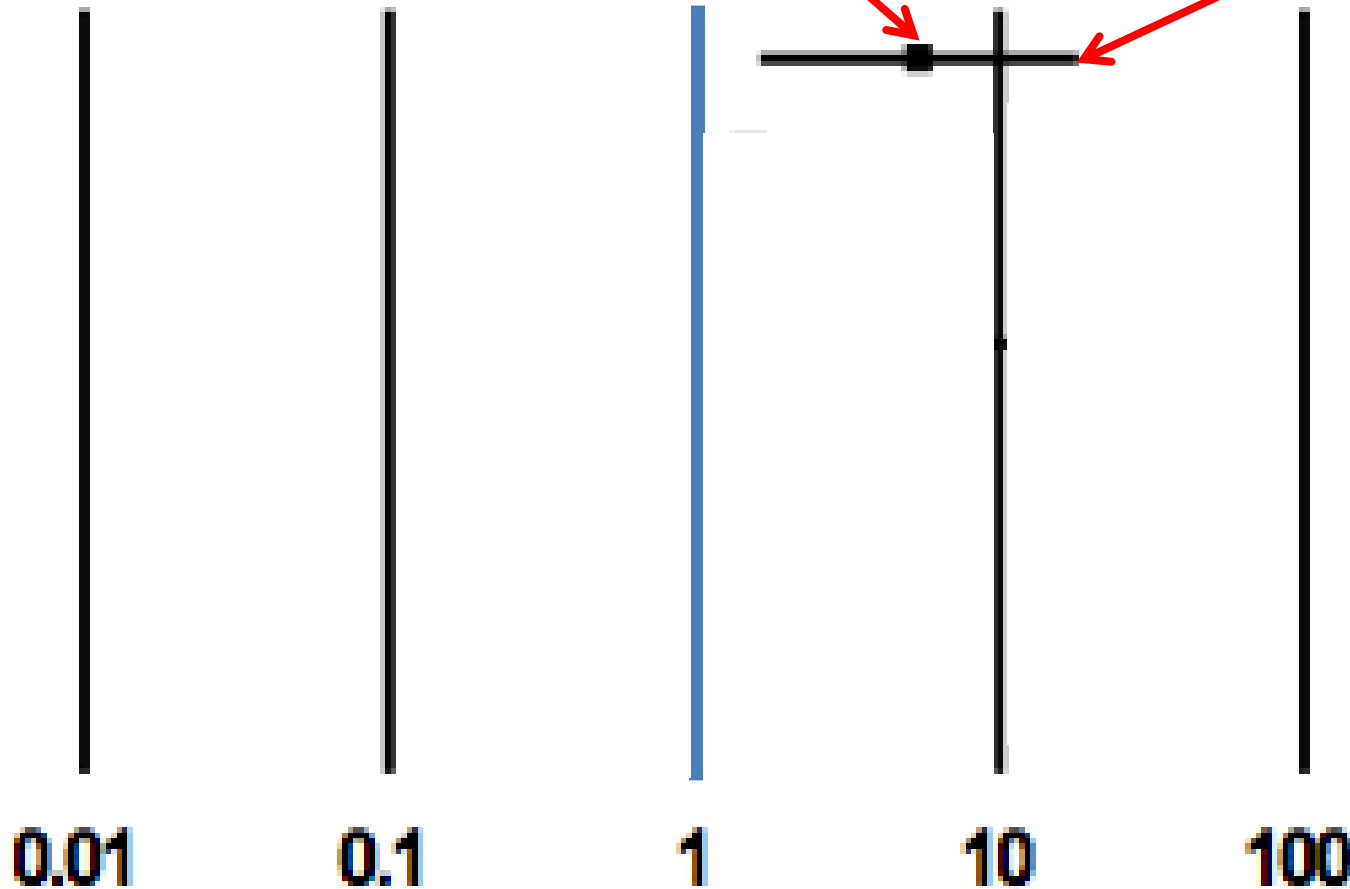
OR=1 – lipsă efect

OR>1 efect mai mare al tratamentului

OR=8, 95%IC 3-13

OR=8

Interval de încredere de 95% 3-13

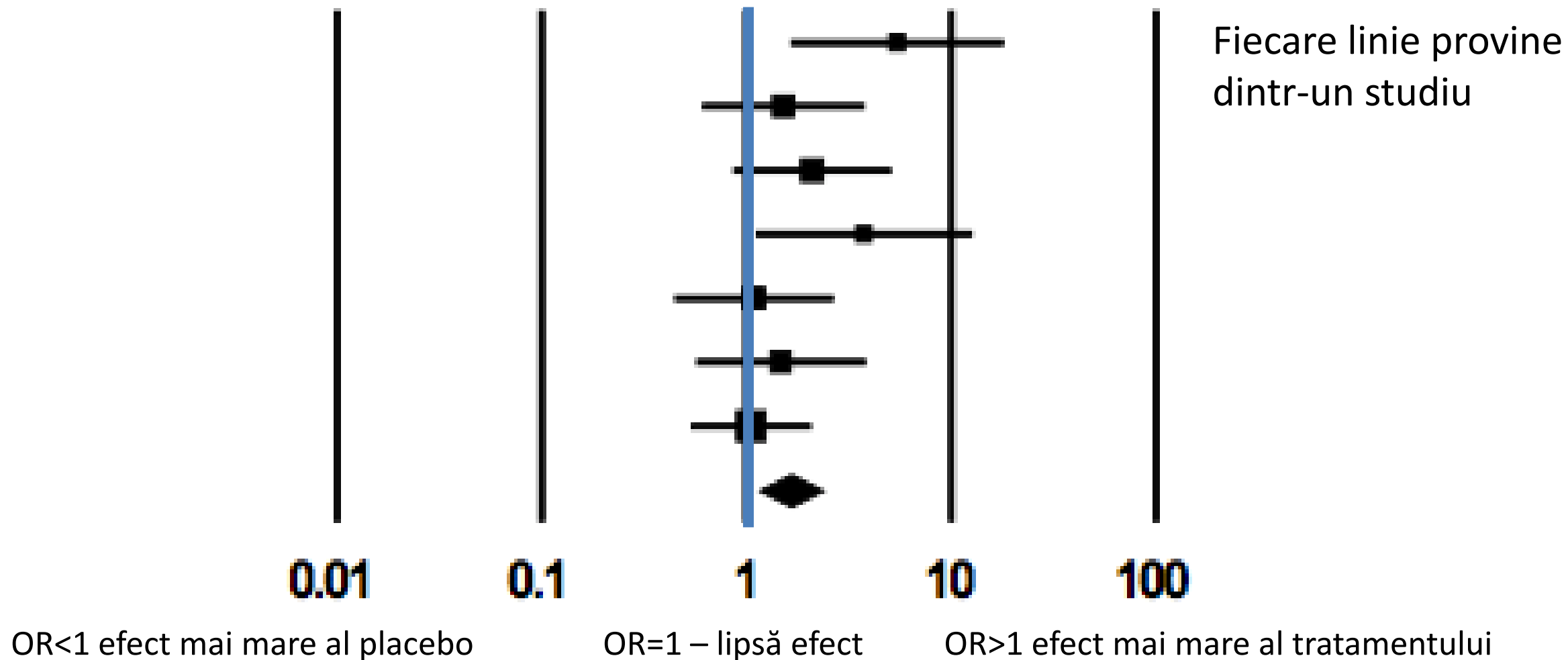


OR<1 efect mai mare al placebo

OR=1 – lipsă efect

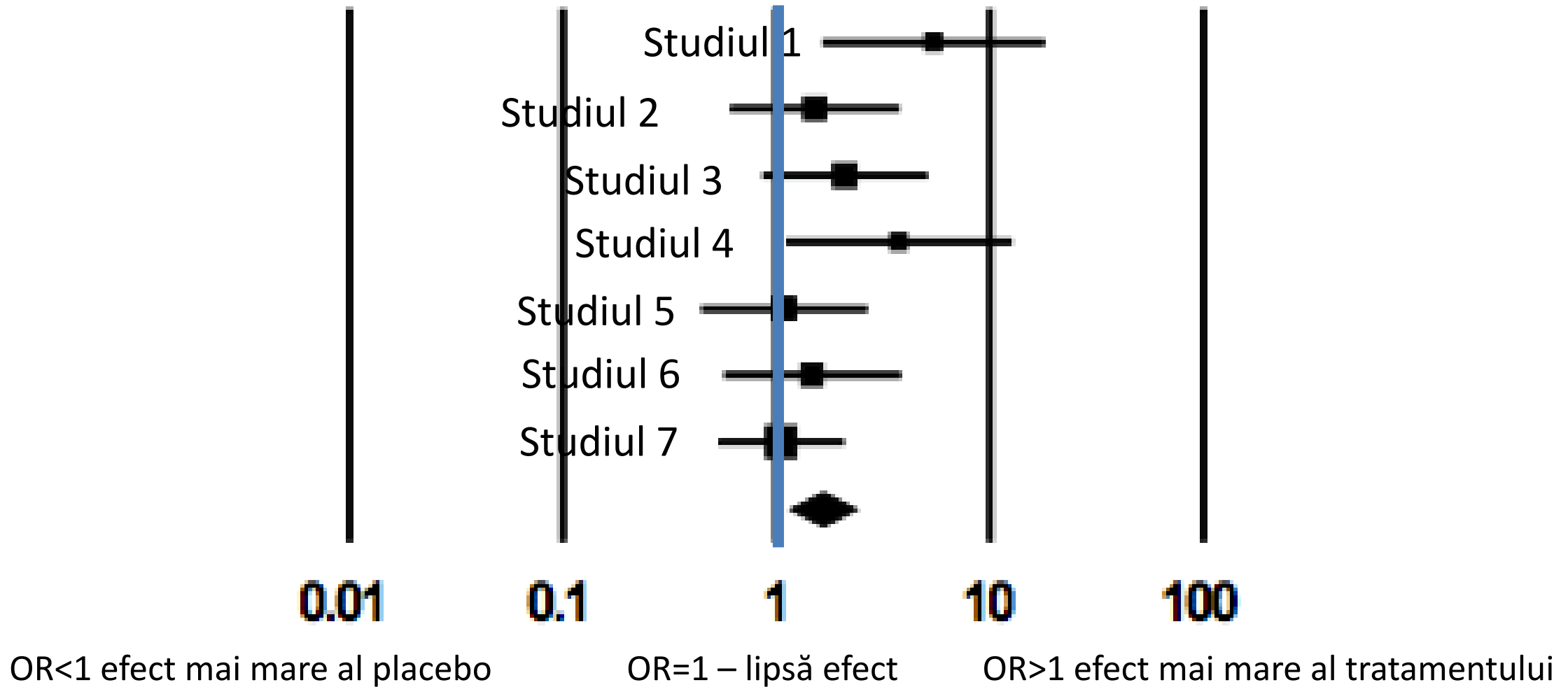
OR>1 efect mai mare al tratamentului

Forest plot pentru OR – rata șansei

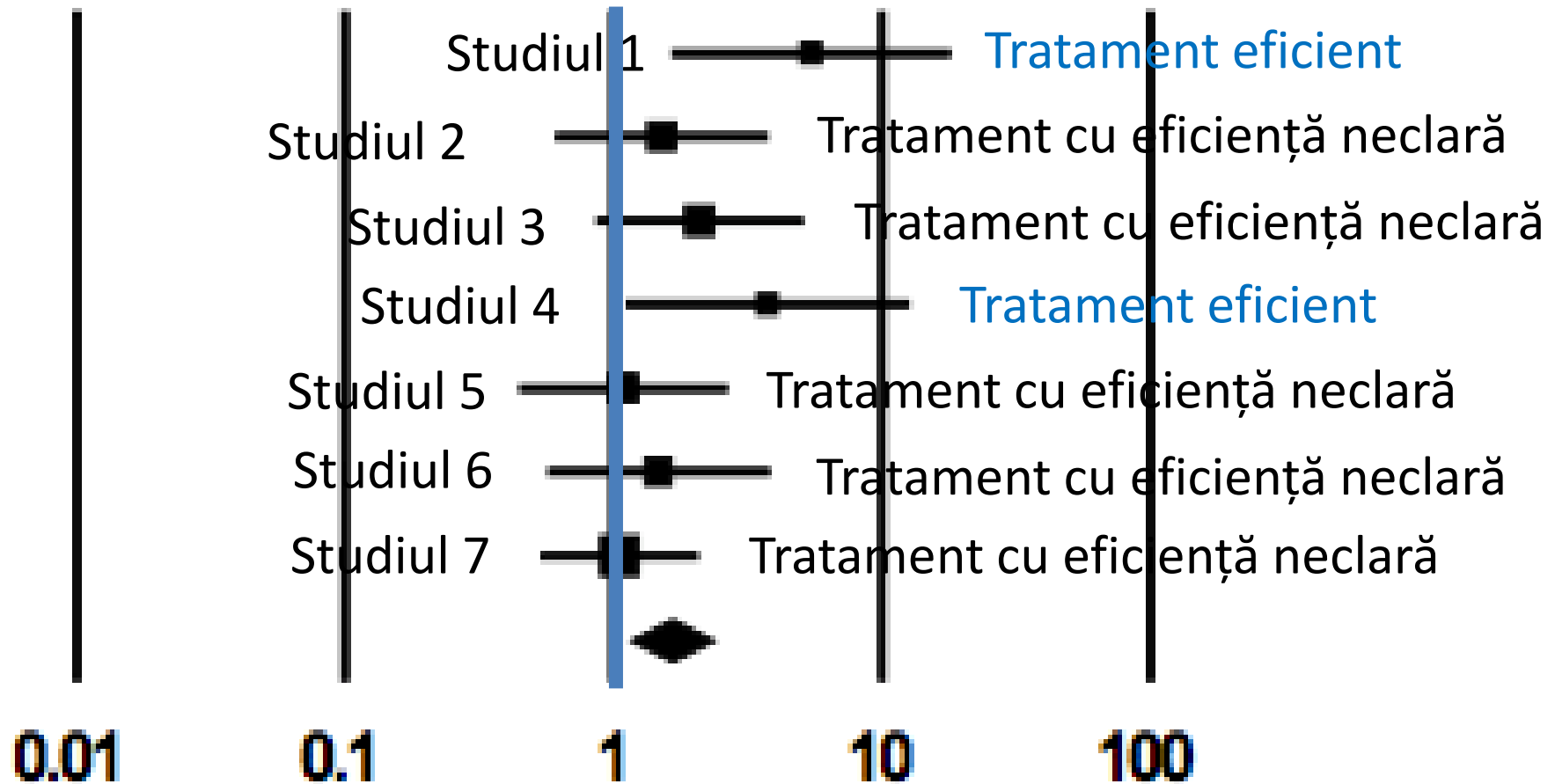


Forest plot pentru OR – rata șansei

Fiecare linie e un studiu



Forest plot pentru OR – rata șansei

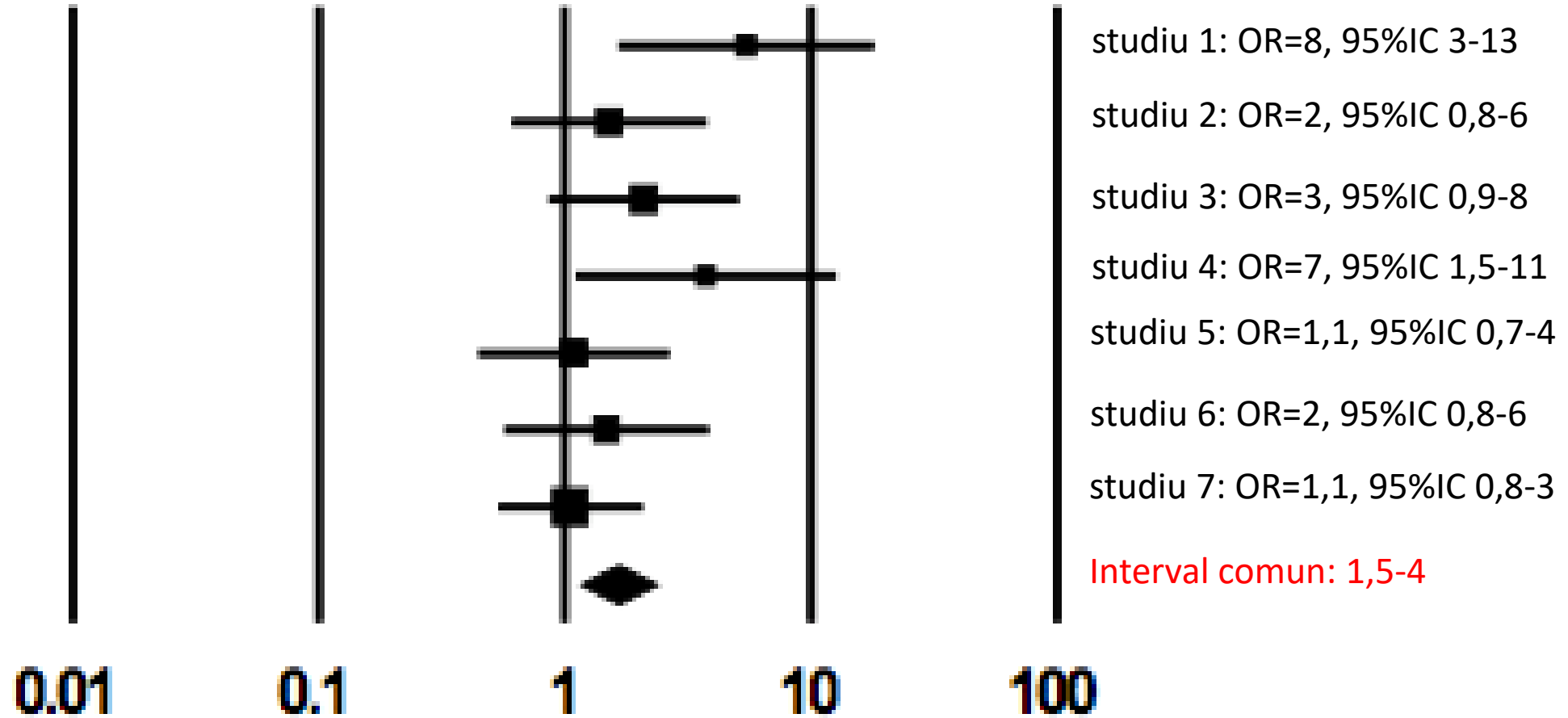


OR<1 efect mai mare al placebo

OR=1 – lipsă efect

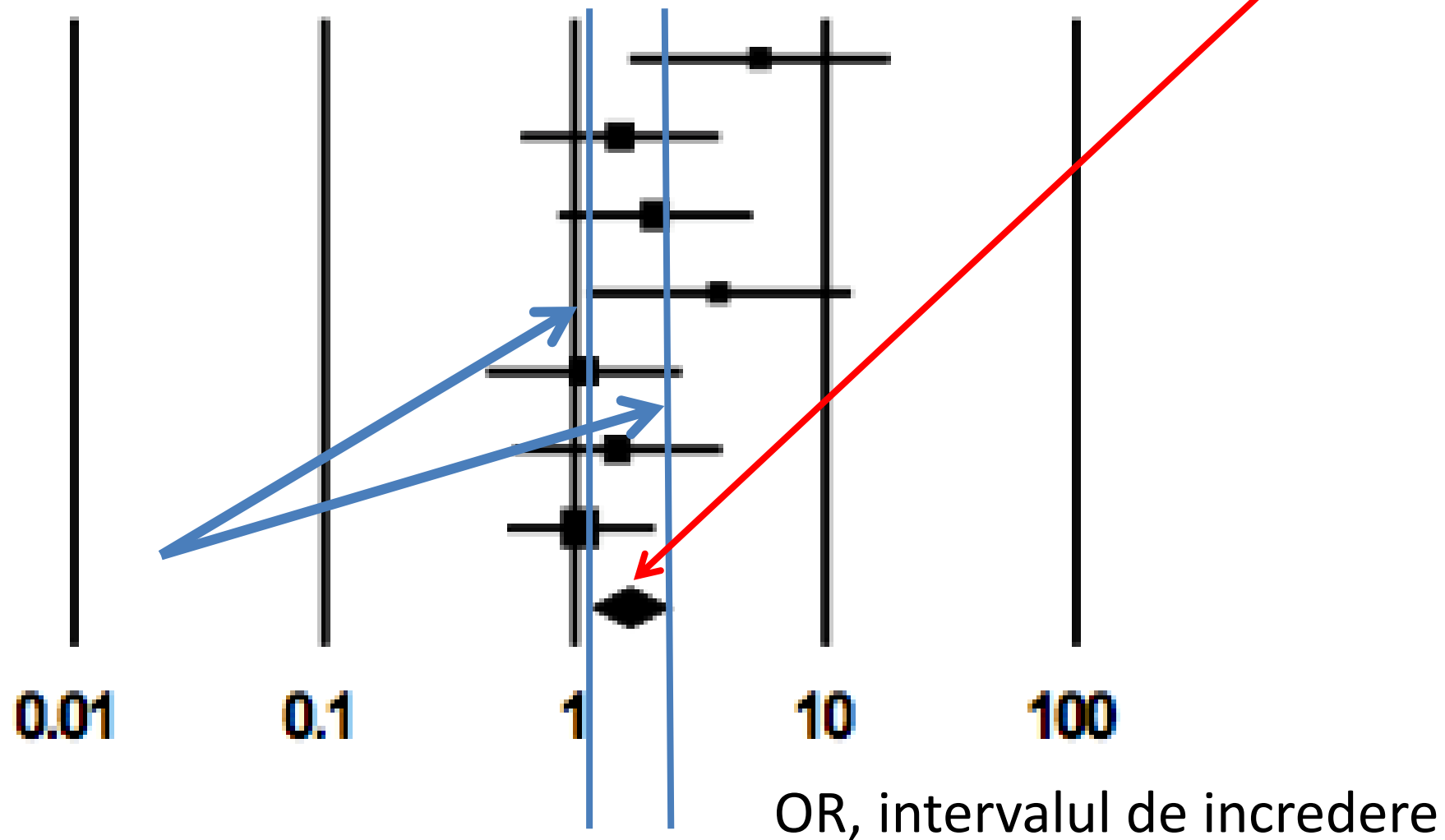
OR>1 efect mai mare al tratamentului

Forest plot pentru OR – rata sansei



Forest plot

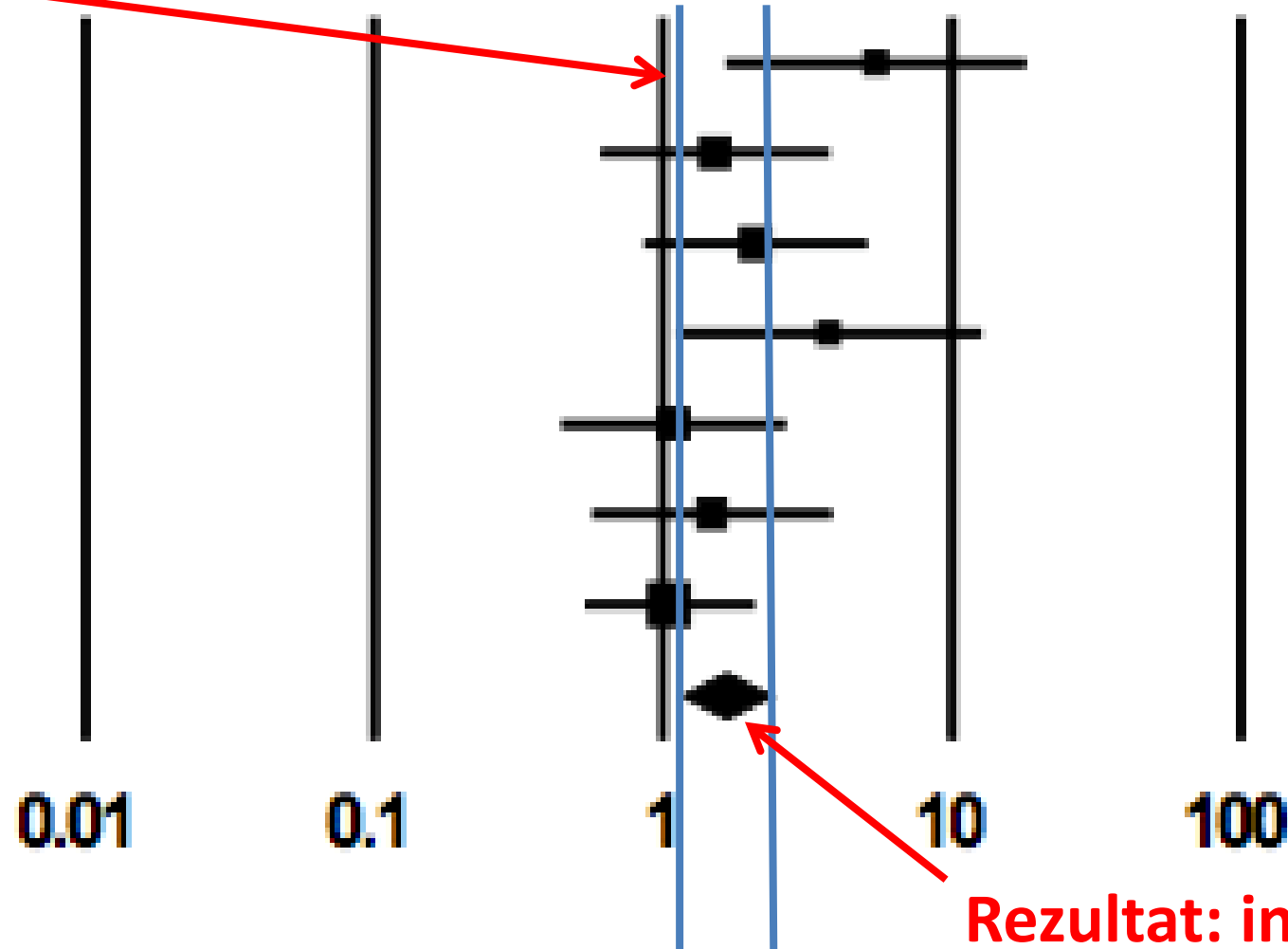
Rezultat: intervalul comun



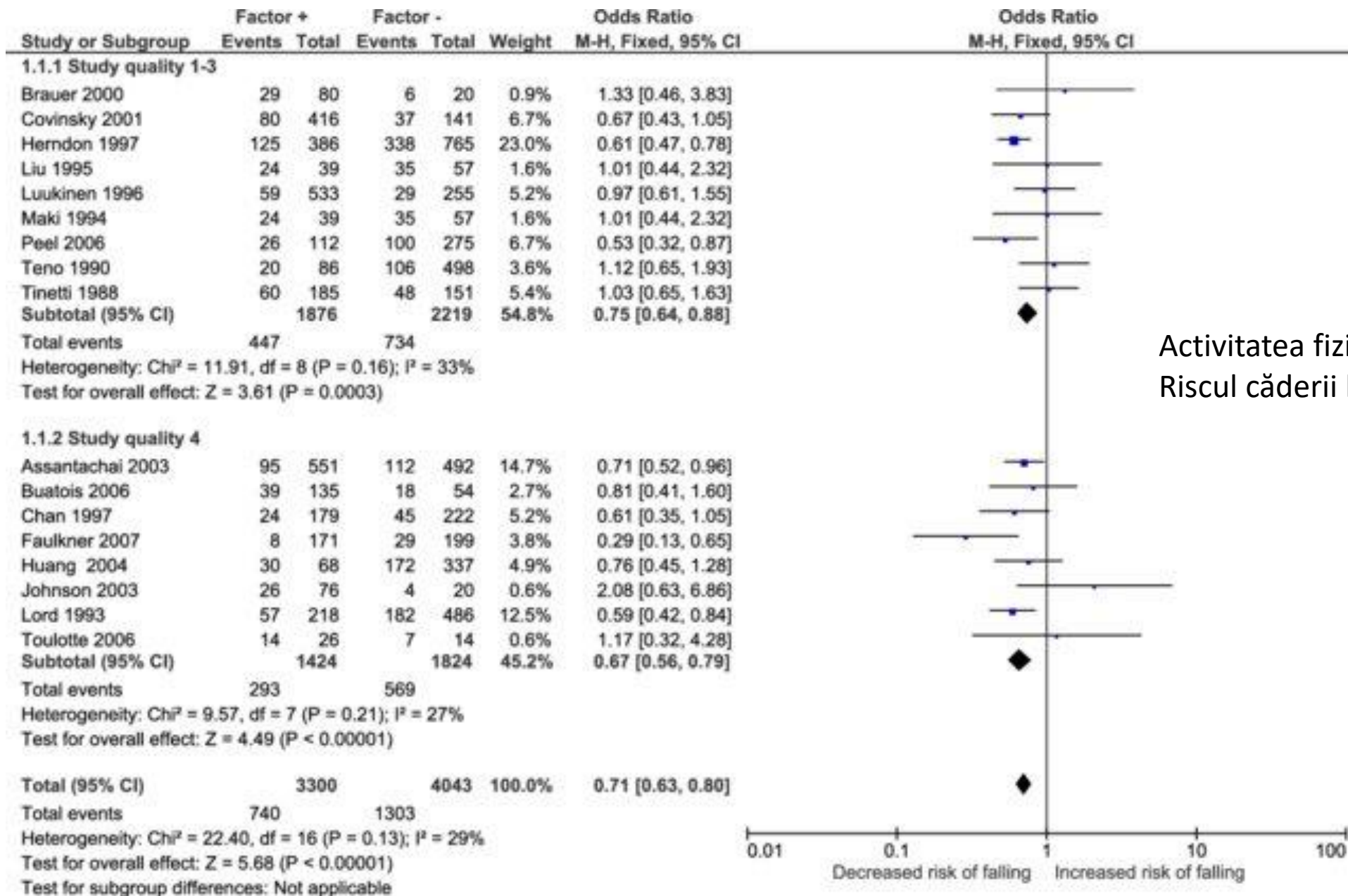
Forest plot

OR=1 nu este in intervalul comun

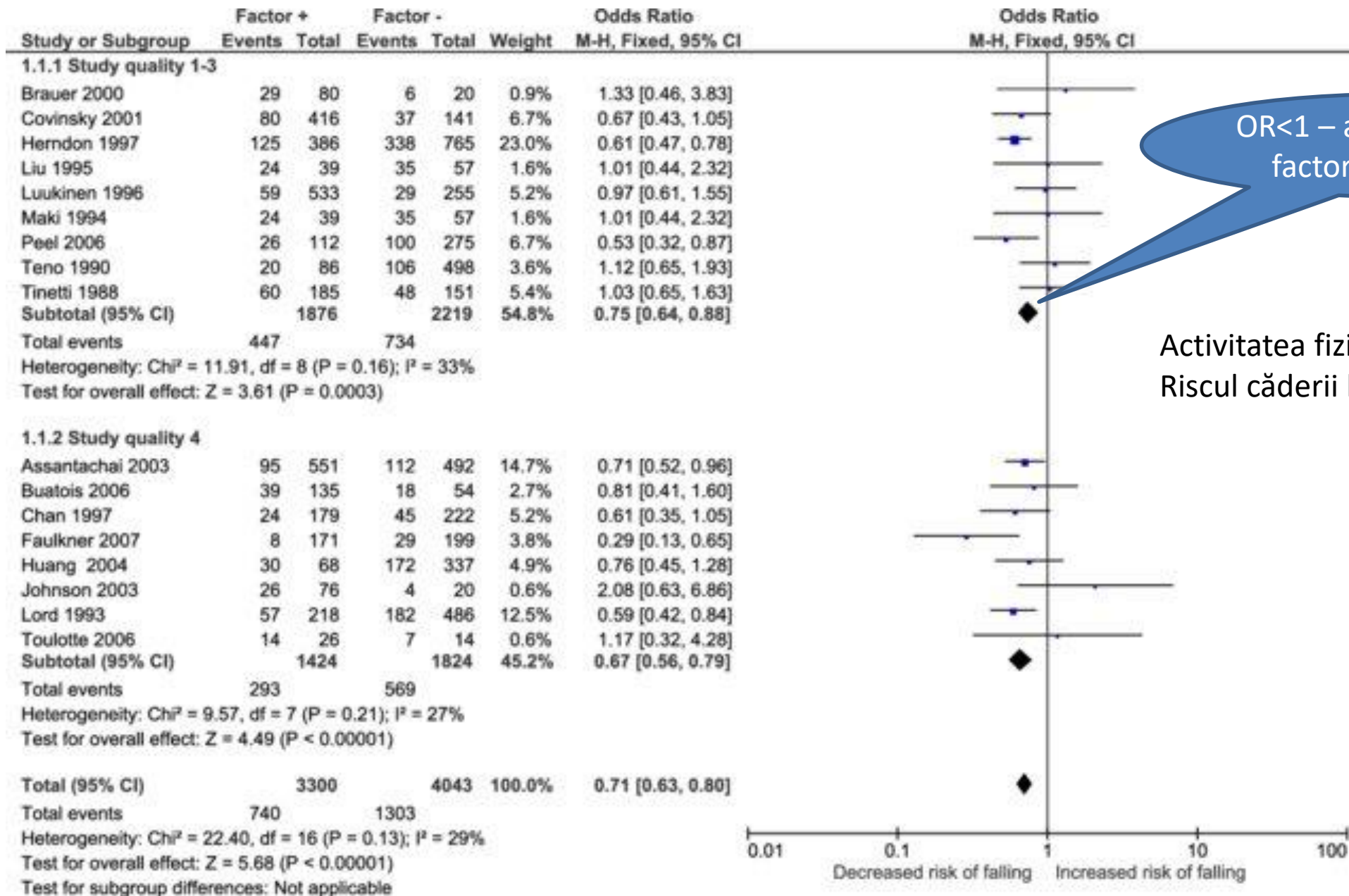
deci rezultatul indica un tratament eficient



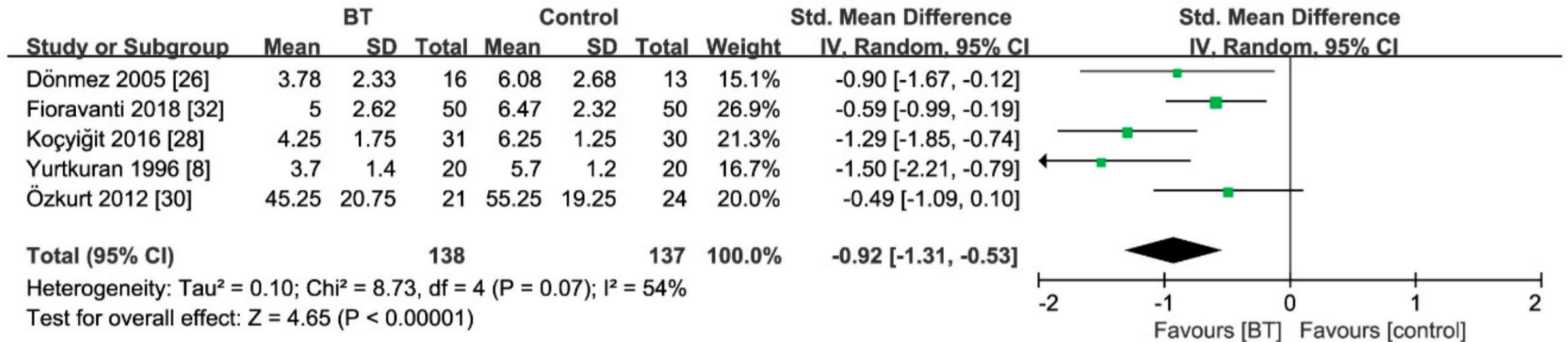
Rezultat: intervalul comun



Activitatea fizică versus sedentarismul.
Riscul căderii la persoanele în vârstă



Balneoterapia pentru tratamentul sindromului fibromialgic

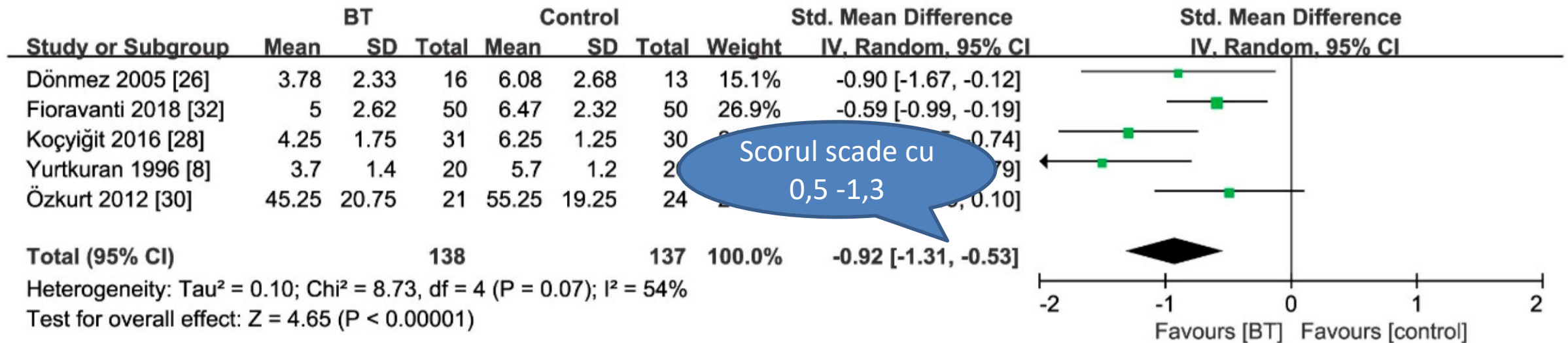


Forest plot pentru diferența scorului de durere la 2 săptămâni de balneoterapie

scor de la 0-fara durere la 10-durere extremă

Cao C-F, Ma K-L, Li Q-L, Luan F-J, Wang Q-B, Zhang M-H, Viswanath O, Myrcik D, Varrassi G, Wang H-Q. Balneotherapy for Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(7):1493.

Balneoterapia pentru tratamentul sindromului fibromialgic



Forest plot pentru diferența scorului de durere la 2 săptămâni de balneoterapie

scor de la 0-fara durere la 10-durere extremă

Cao C-F, Ma K-L, Li Q-L, Luan F-J, Wang Q-B, Zhang M-H, Viswanath O, Myrcik D, Varrassi G, Wang H-Q. Balneotherapy for Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(7):1493.

Analiza statistica

- Model
 - Random effect model – efectul este diferit intre studii
 - Fixed effect model – efectul este acelasi in toate studiile

Concluzie

| | Review | Review sistematic | Meta-analiza |
|-------------------------|-------------------|-----------------------|--|
| Autor | Un autor | ≥ 2 autori | ≥ 2 autori |
| Strategia de cautare | - | PICOS sau protocol | PICOS sau protocol |
| Analiza | Părerea autorului | Analiza calitativă | Analiza statistică cu tehnici speciale |

Cochrane

- Cochrane database
 - bază de date de sinteze sistematice in domeniul medical
 - www.cochrane.org
 - rețea internațională de specialiști
 - realizează
 - întrețin
 - asigură diseminarea
- 5000 de sinteze sistematice
 - 500 de sinteze noi/an
 - 500 de sinteze aduse la zi/an

Muțumesc!