

# Evaluarea eficienței sau siguranței terapeutice

Tudor Drugan



# Mulțumesc pentru feedback

- **Precedența curs față de LP – adresă**
- **Probleme tehnice: curățenie, rețea**
- **Pregătire examen – timp de lucru**
- **Citarea Vancouver**
- **Opționale:**
  - **An 3 sau 4? → Vreau să public**
  - **An 5 → Scurt îndreptar pentru realizarea lucrării de licență**
  - **An 6 → Lectura critică a articolelor medicale**
- **1 Mai, 5 iunie**



# 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.

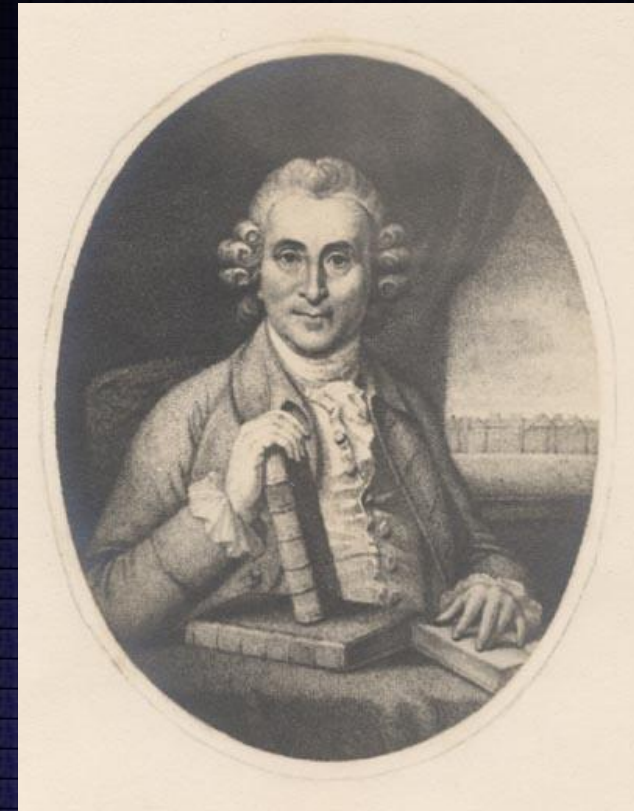


# Objective

- 1 Trial clinic randomizat
- 2 Principiile metodologice
- 3 Planul general: tipuri
- 4 Parametrii de evaluare

# James Lind 1716-1794

The following are the experiments.  
On the 20th of *May* 1747, I took twelve patients in the scurvy, on board the *Salisbury* at sea. Their cases were as similar as I could have





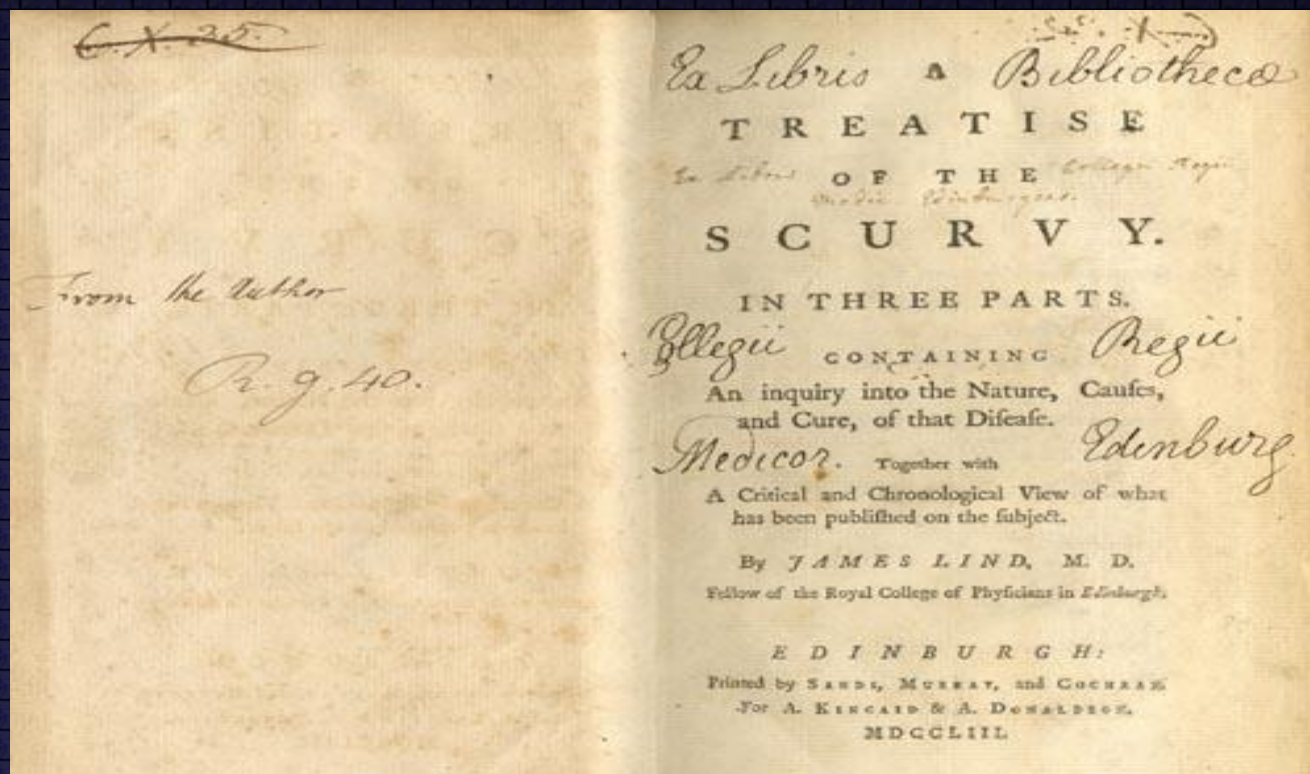
# James Lind a alocat

- Două portocale și două lămâi
  - Două pahare de cidru
  - Două pahare de oțet
  - Două pahare dintr-un elixir ?
  - Două mirodenii și usturoi
  - Două pahare de apă de mare
- 
- Celor 12 pacienți cu scorbut de pe nava sa



# James Lind a observat că:

- Pacienții care au primit portocalele și lămâile și-au regăsit starea de sănătate în câteva zile și au putut să și îi ajute pe ceilalți care au continuat să fie bolnavi



# Fazele trialului clinic

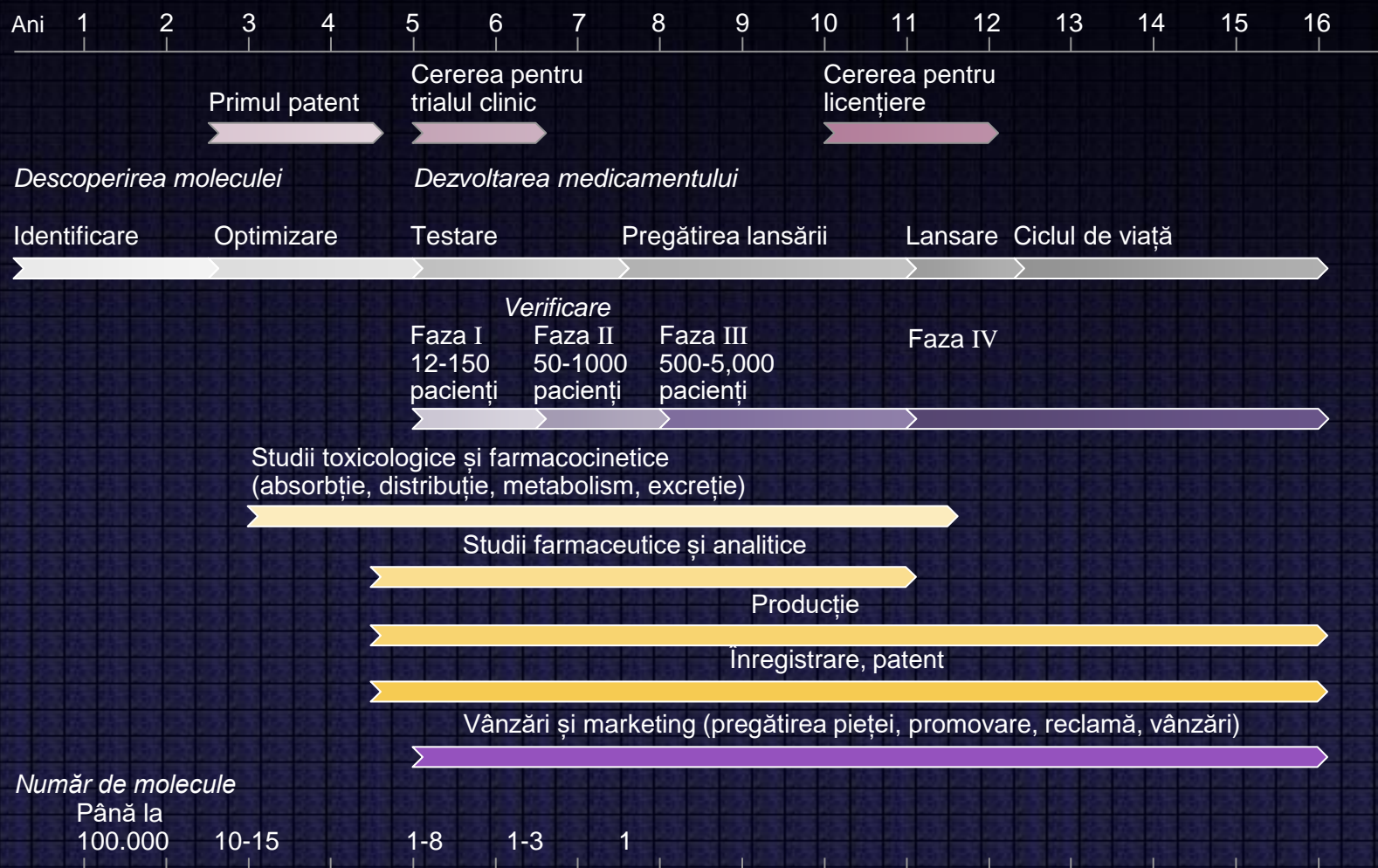


# TRIALUL CLINIC - FAZE





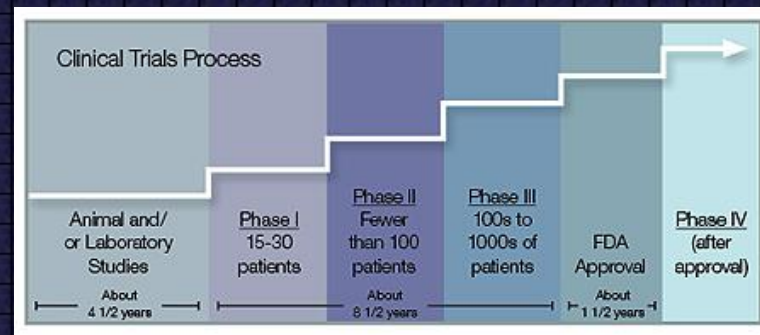
# TRIALUL CLINIC - FAZE





# Trial de faza I

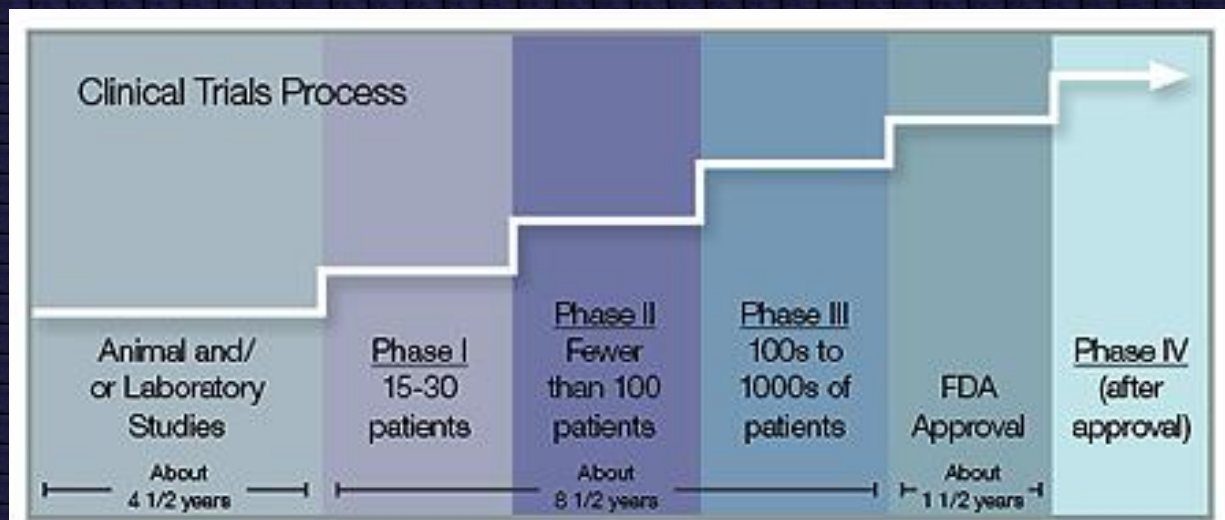
- Prima etapa pe subiecți umani, de obicei sănătoși 15-30 (150) (de cele mai multe ori bărbați)
- Studiu explorativ:
  - dozarea,
  - schema de administrare: doze unice sau repetate, creșterea dozelor
  - Interacțiuni, farmacocinetică
  - efectele secundare
- Datele rezultate sunt folosite pentru faza a doua





# Trial de faza II

- Studiu comparativ
- Număr redus de participanți, rar randomizați
- Studiază:
  - efectul principal
  - efectele secundare
  - Selectarea dozei optime
  - efectele adverse
  - interacțiunile





# Trial de faza III

- Trialul “clasic”
- 500-15000 pacienți
- Verificarea eficacității terapeutice în populația țintă
- Baza științifică pentru cererea de înregistrare a noului medicament
- Studiu analitic (confirmativ), experimental

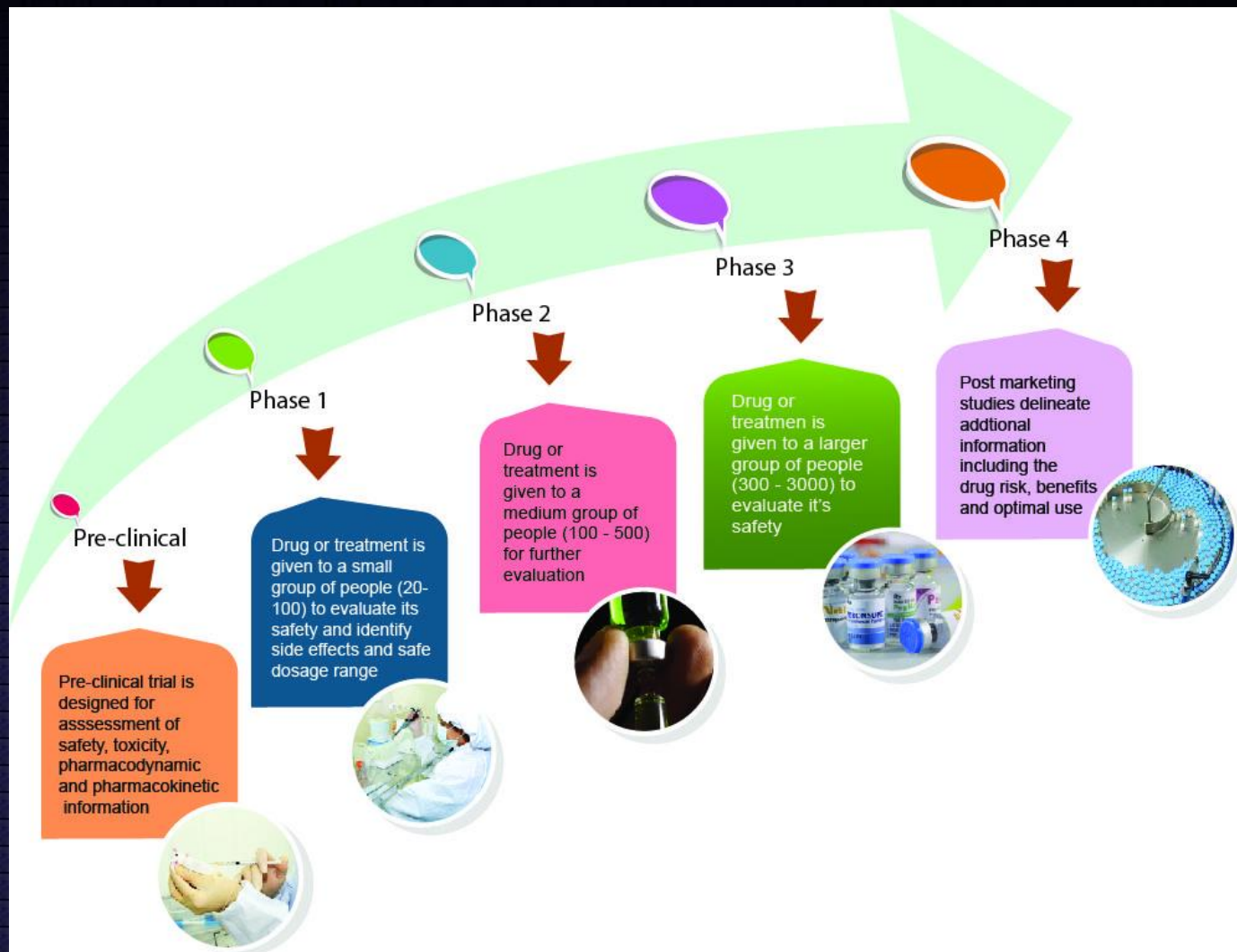
- Studiul cu 1000 de fețe:
  - Efectul biologic poate fi măsurat:
    - Variația unor parametrii cantitativi
  - Efectul biologic poate fi evidențiat:
    - Variația unor parametrii calitativi
  - Efecte secundare
    - FR
  - Efectul asupra variabilelor de timp:
    - Supraviețuire





# Trial de faza IV

- După înregistrarea și aprobarea utilizării medicamentului de către autorități
- Efectele pe termen lung ale tratamentului: eficacitate, efecte adverse
- La 2-5 ani de la lansare pentru medicamentele cu probleme
- La sfârșitul vieții patentului





# PRINCIPIILE METODOLOGICE ALE UNUI TRIAL TERAPEUTIC

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 reușește 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.
- **Eşantionul 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.



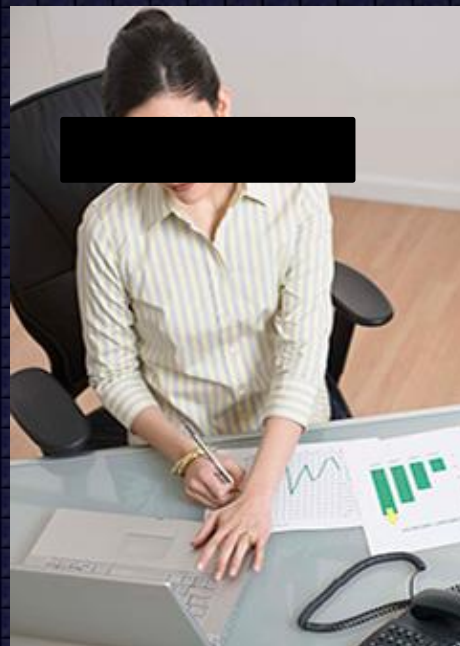
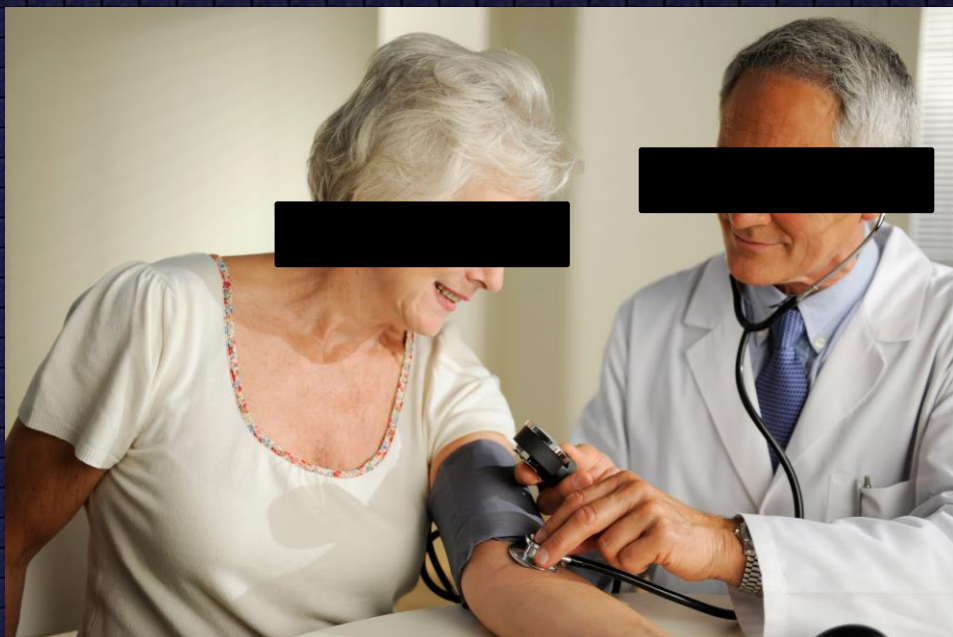
# Considerente metodologice

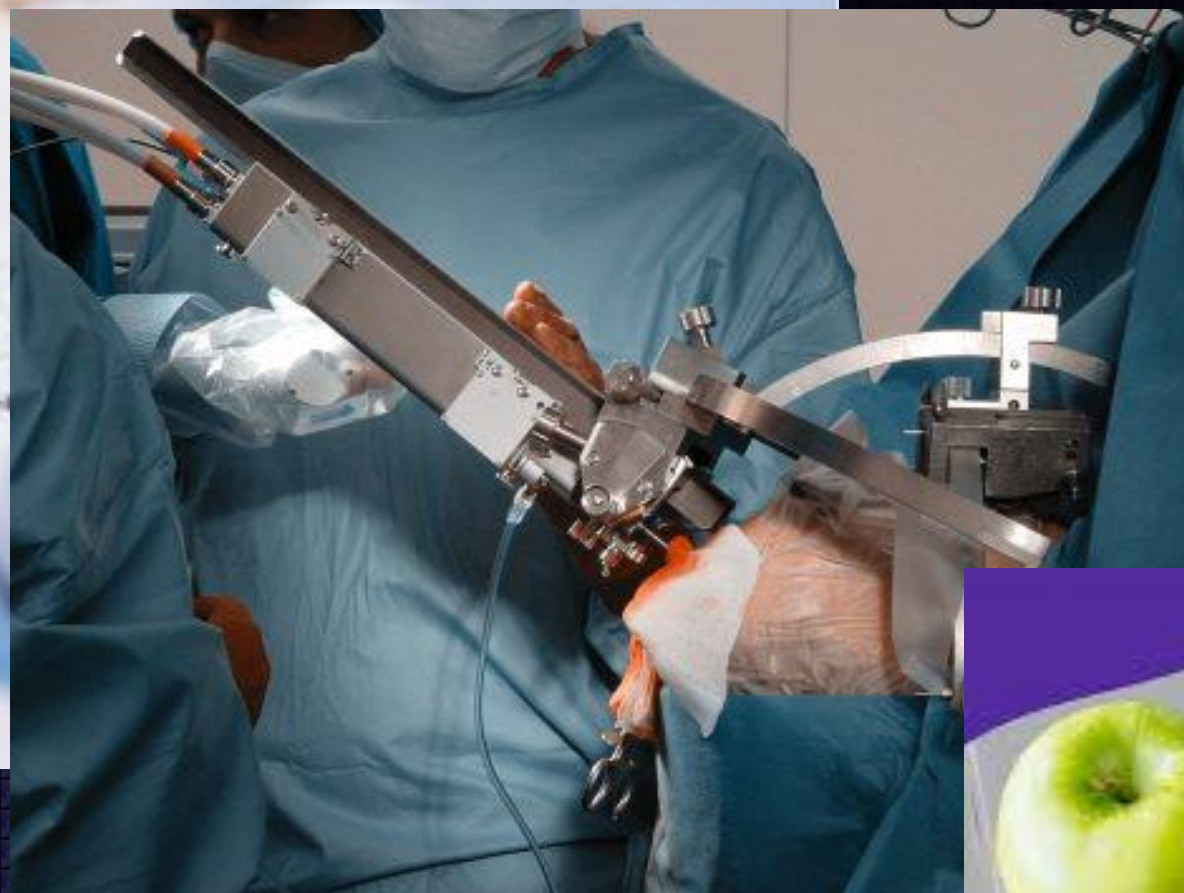
- Orice alt mod de comparatie în trialul clinic trebuie considerat **inacceptabil** pentru că poate crește riscul erorilor sistematice.
  - Astfel, în cazul **comparației istorice**, un grup spitalizat și tratat cu un anumit agent terapeutic este comparat cu un grup de dimensiuni și structură identică,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



# 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, ...







# 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.



# Efecte de verificat

- Efectul PLACEBO
  - Atenuarea simptomatologiei datorată componentei psihologice a tratamentului și nu datorită componentei biochimice a acestuia
- Efectul HAWTHORNE
  - Participanții își exagerează simptomele/efectele pentru a face pe placul investigatorului
- Ambele efecte afectează interpretările dacă nu se ține seama de ele



# Control stric metodologic

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



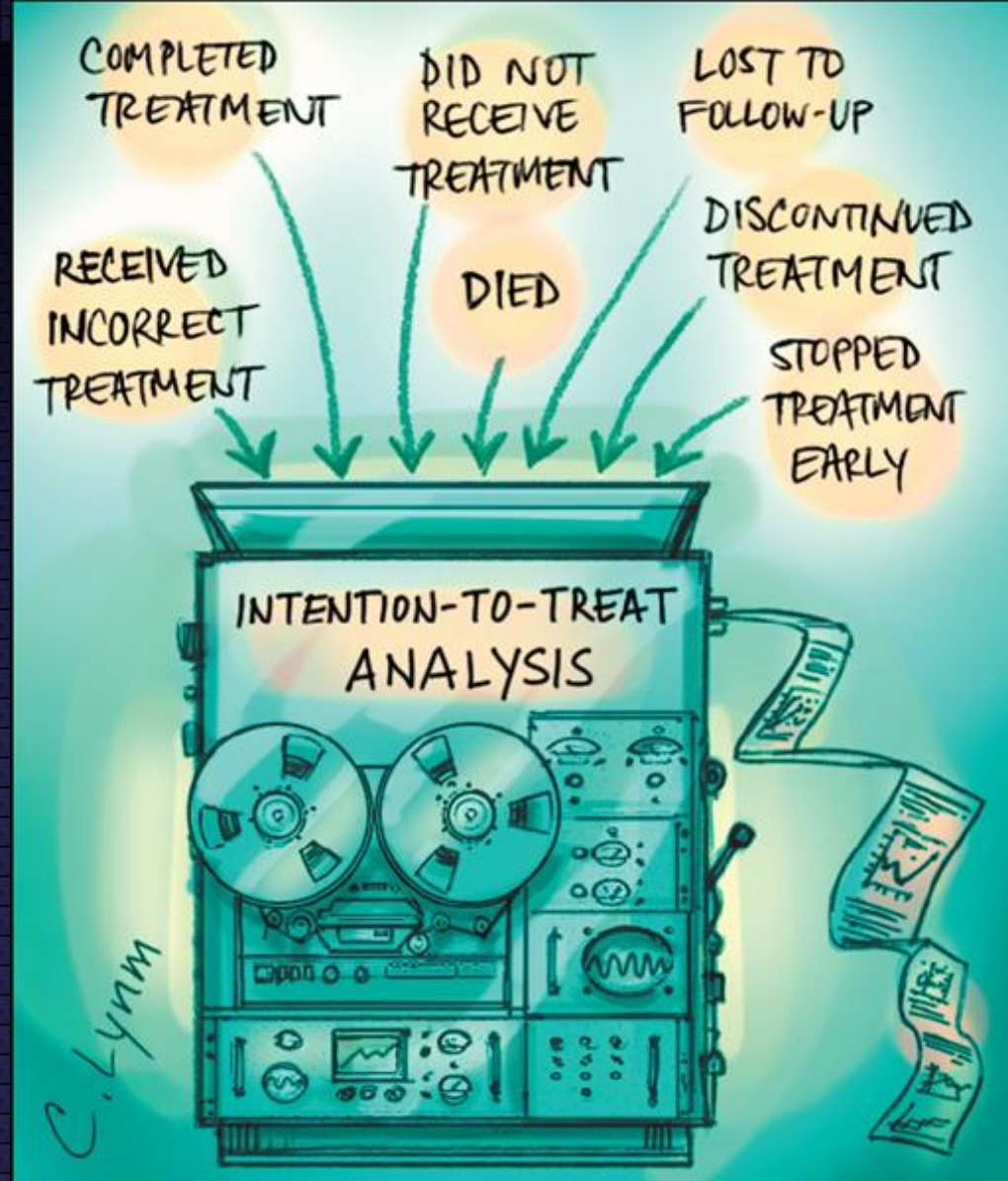



# Mentținerea complianței

- 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



# INTENTION TO TREAT = ITT





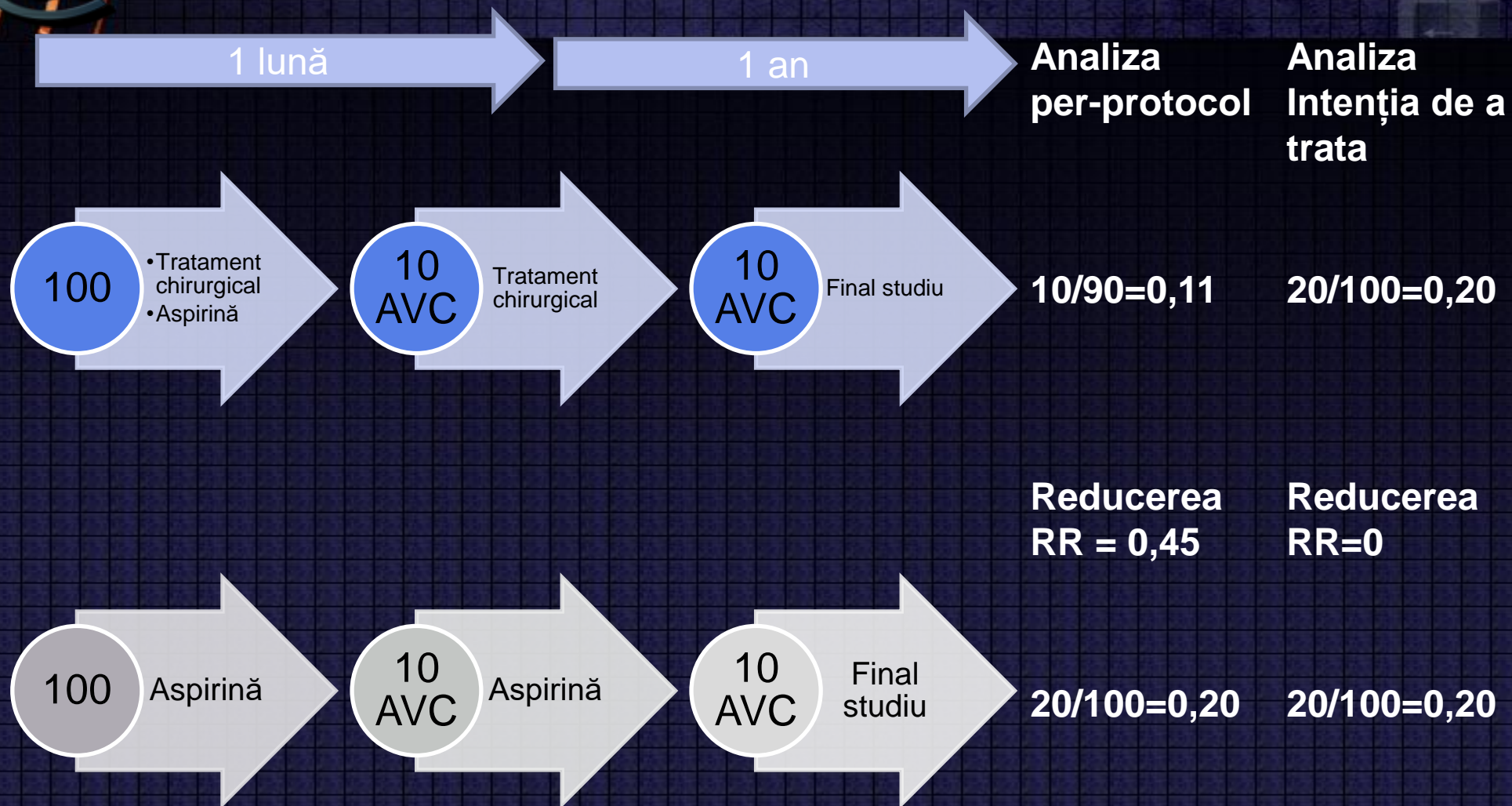
# Cine a abandonat studiul sau a schimbat terapia?

- În mod inevitabil câțiva pacienți vor pleca din studiu, dar dacă acest număr crește este un motiv de îngrijorare.
- Non-complianța este un exemplu standard de cauză pentru întreruperea sau schimbarea terapiei. Pacienții non-complianți au fost excluși? Non-complianța este de cele mai multe ori asociată cu un prognostic prost și excluderea acestor cazuri duce la îmbunătățirea prognosticului lotului studiat.
- Pacienții trebuie analizați în grupul în care au fost repartizați aleator. Acest deziderat poartă numele de analiză în intenția de a trata = “intention to treat”.



# Cine a abandonat studiul sau a schimbat terapia?

- Dacă facem, de exemplu, comparația dintre două terapii una chirurgicală și una non-chirurgicală;
- Unii din pacienții asigurați grupului chirurgical pot să decedeze înainte de procedură: aceasta este forma extremă de non-complianță. Acești pacienți trebuie analizați ca parte a grupului cu tratament chirurgical.
- Altfel pacienții care dispar rapid din grupul respectiv dar nu și din cel de control vor duce la o eroare sistematică importantă.
- Se poate face și o analiză a pacienților care să excludă non-complianții.





# Cine a abandonat studiul sau a schimbat terapia?

- Un astfel de studiu va răspunde la întrebarea “Ce se întâmplă dacă toți pacienții ajung să facă procedura (tratamentul) recomandat?” Cu alte cuvinte, relatează și cel mai bun scenariu pentru tratamentul respectiv.
- Un studiu realizat în intenția de a trata răspunde la întrebarea “Ce se întâmplă dacă voi prescrie un tratament la un grup de pacienți (grup care conține atât pacienți complianți cât și non-complianți)?” Un astfel de studiu ne prezintă o estimare “din lumea reală” a eficacității tratamentului.



# 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:

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



# Calculule

	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

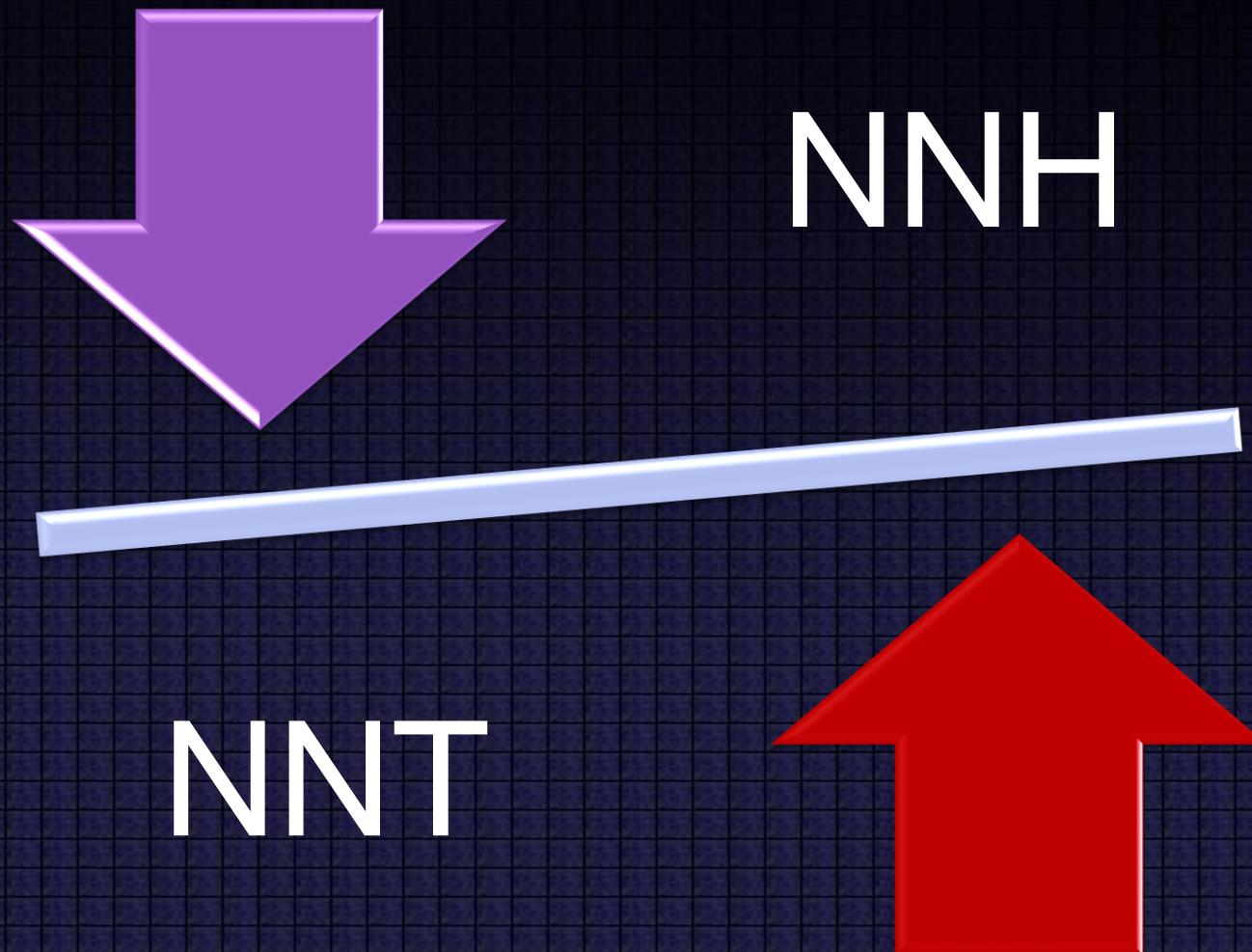
	Efecte adverse prezente	Efecte adverse absente	Total
Tratament	a	b	a+b
Placebo	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	n

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.



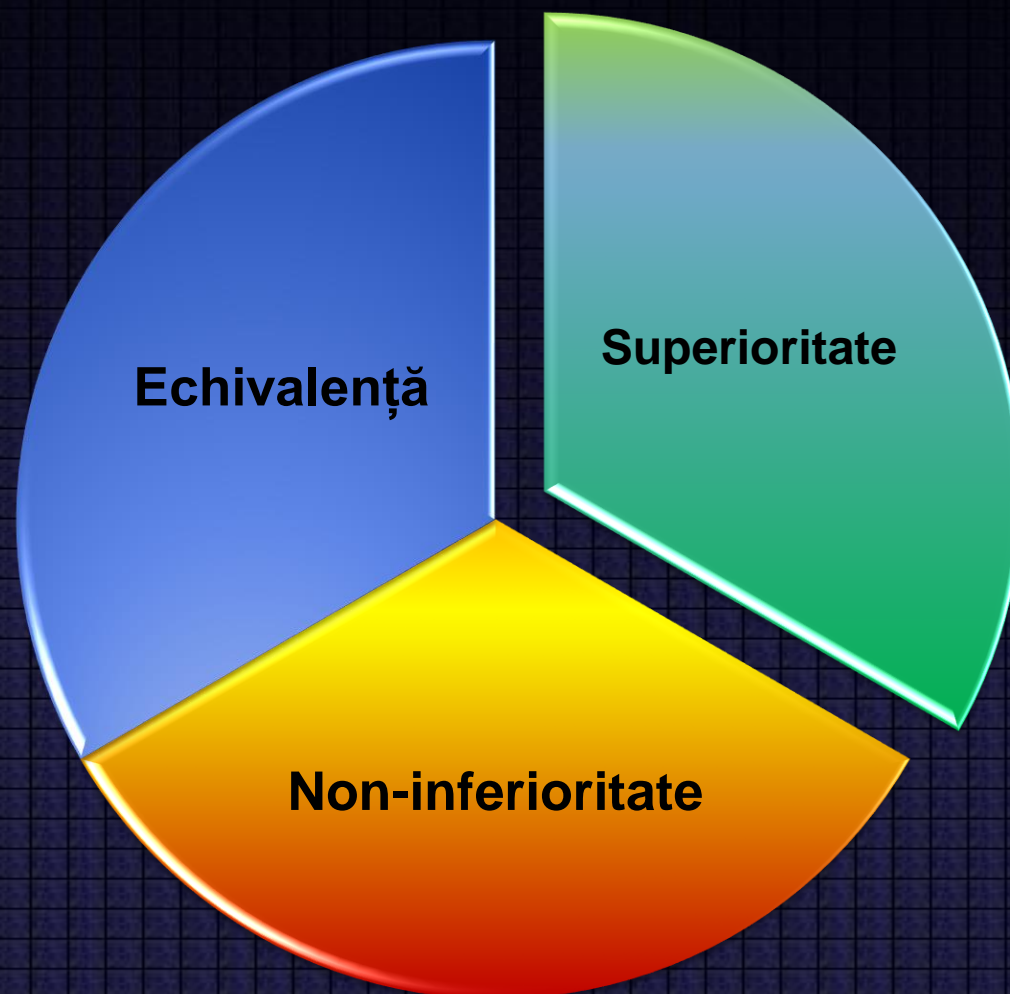
# Minim-maxim

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



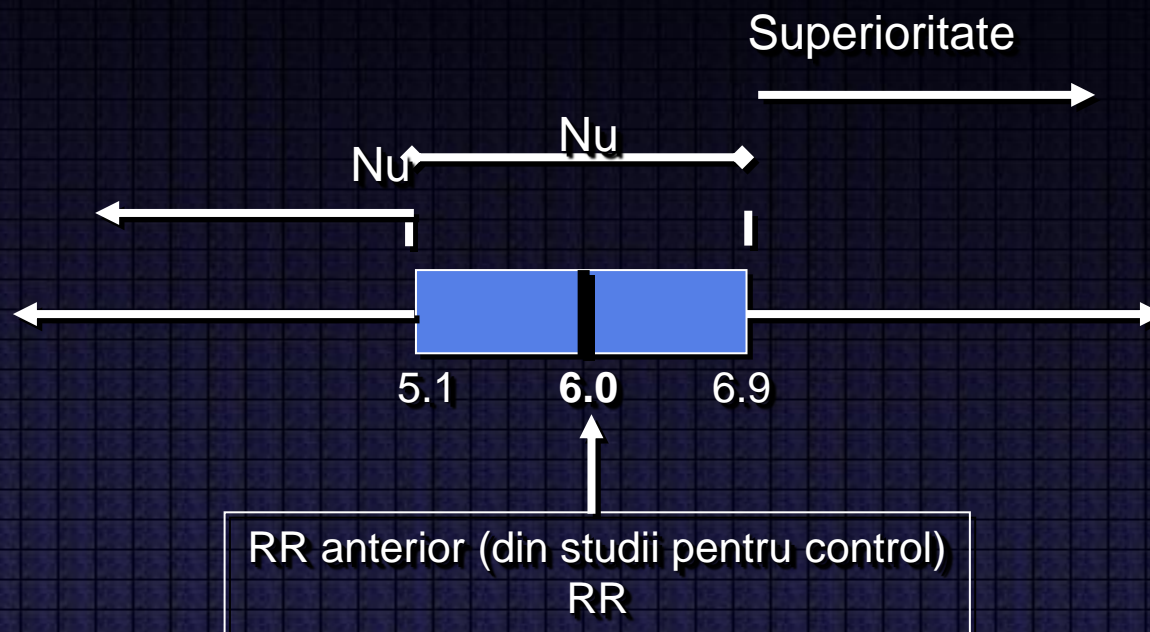


# Clasificarea trialurilor





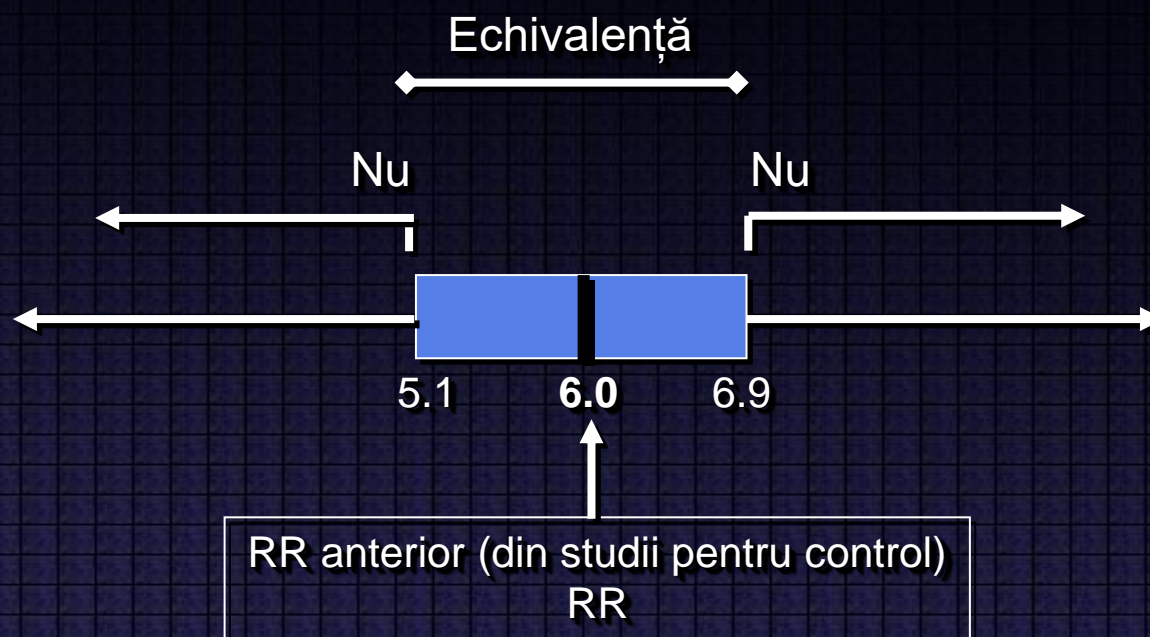
# Trial de superioritate



- 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.

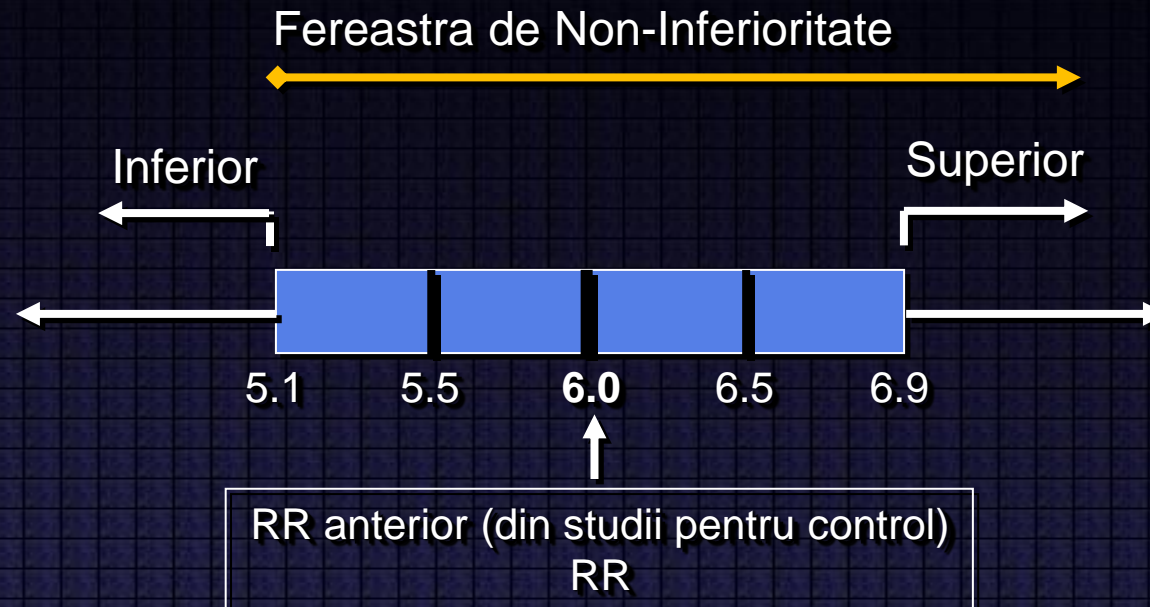


# Trial de echivalență



- 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.

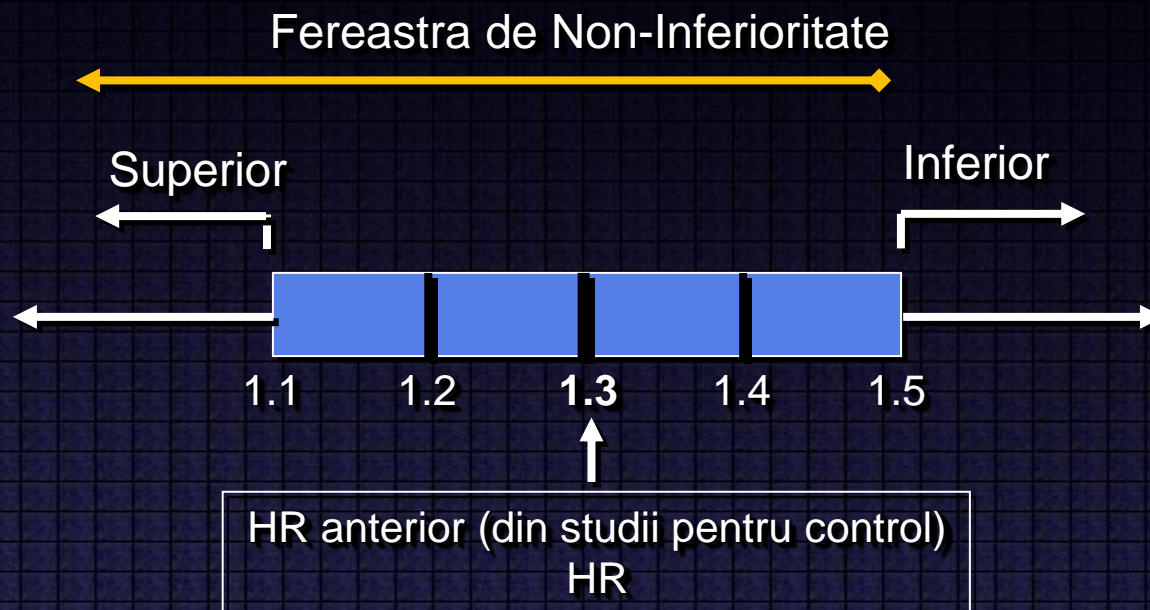
# Trailuri de non-inferioritate - efect



- 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.



# Trialuri 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.



# PLANUL GENERAL

Tipuri de trialuri

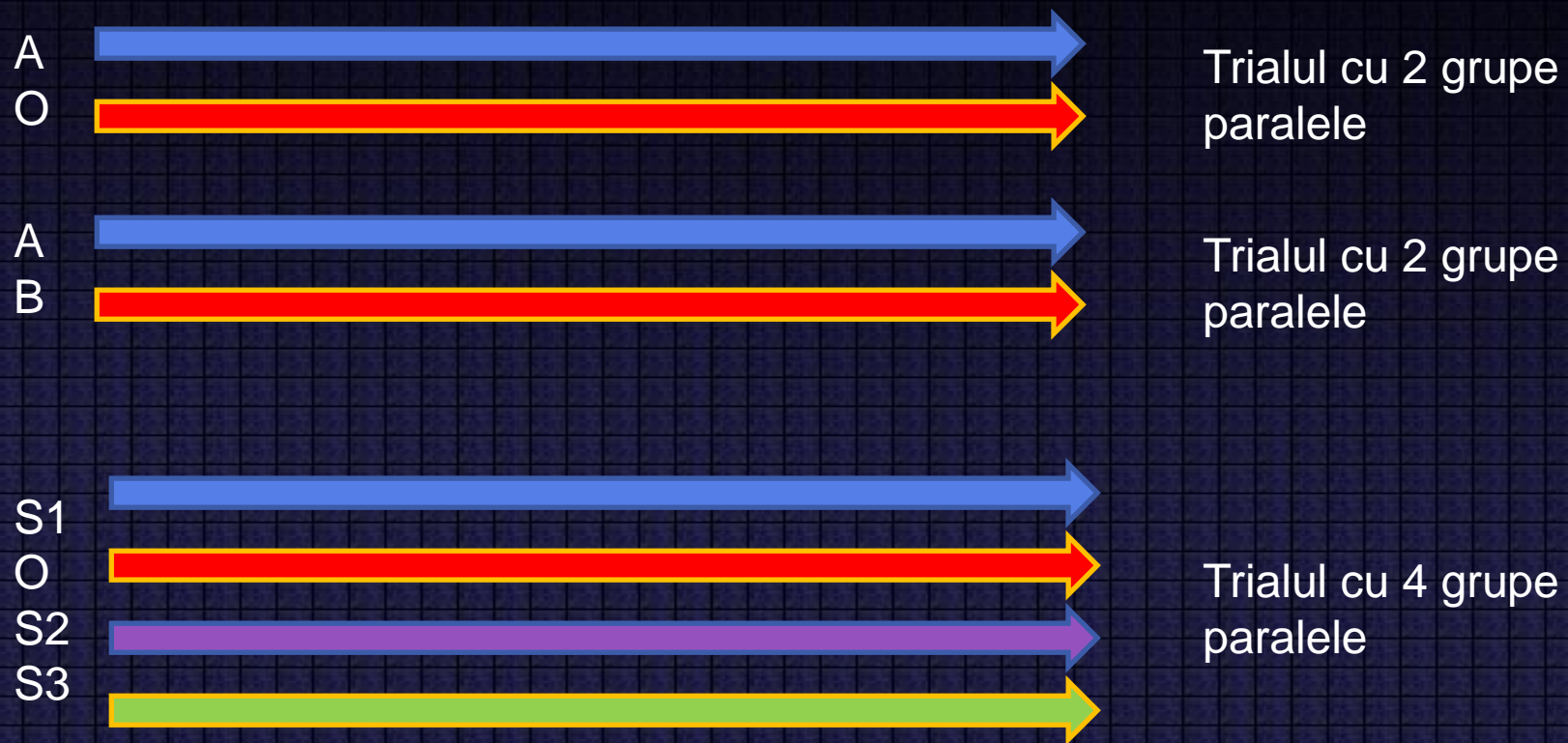


# Trialul cu grupe paralele

- 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.



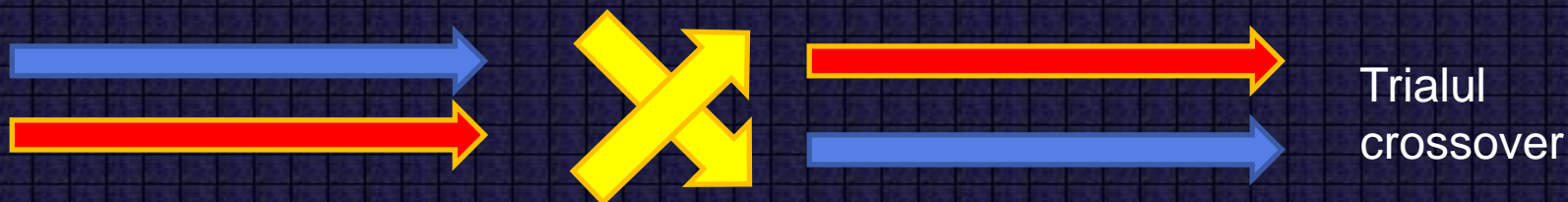
# Trialul cu grupe paralele





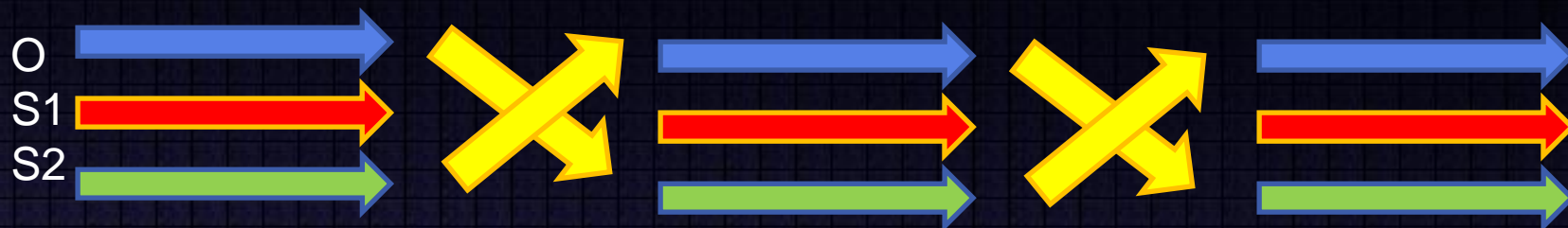
# Trialul încrucișat sau crossover

- 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



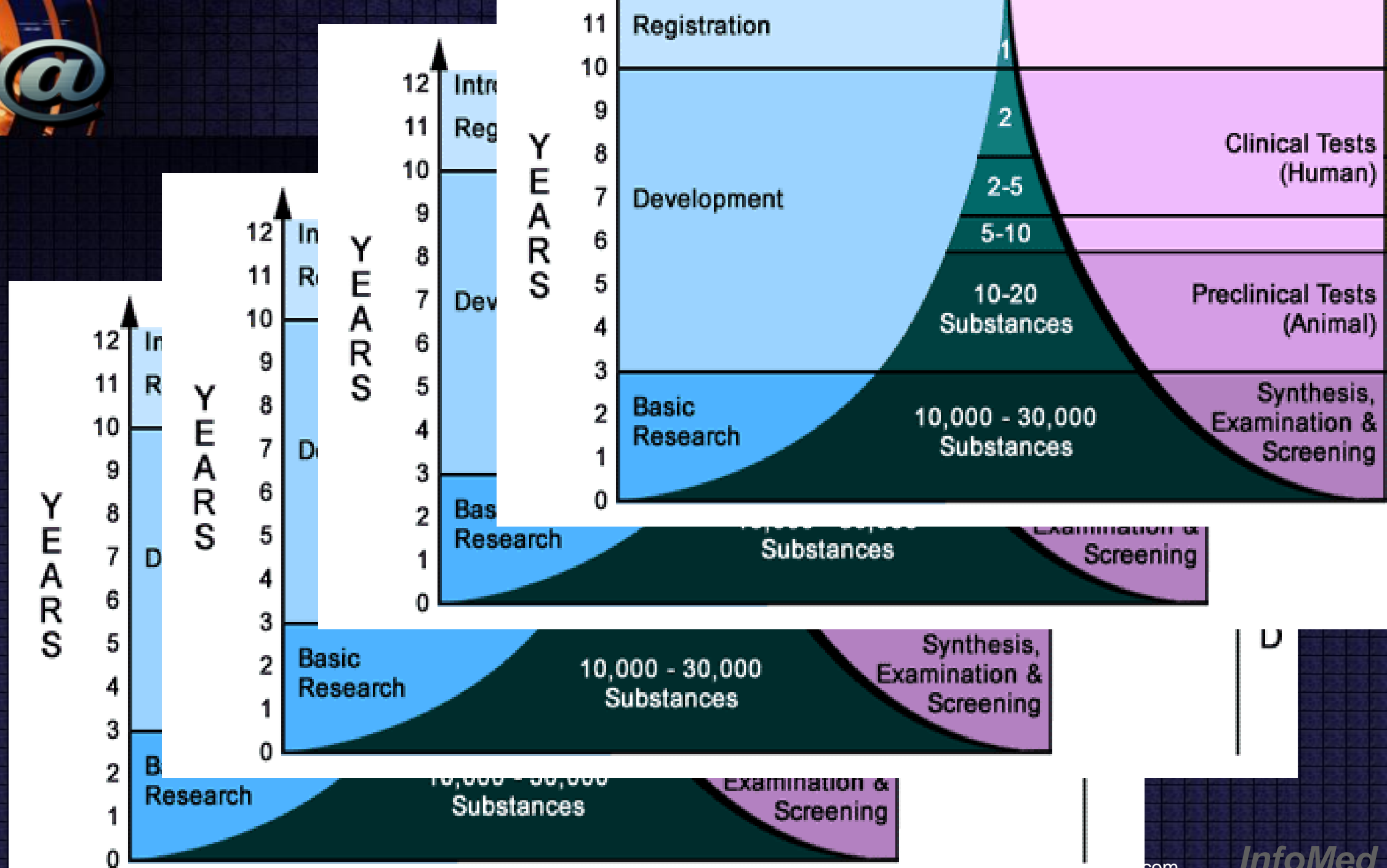
# Trialul secvențial

- 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.





# DURATA DE VIAȚĂ A UNUI MEDICAMENT



Exclusif

Révélation sur la 1<sup>re</sup> liste  
des meilleurs médicaments

## Des milliers de médicaments ne servent à rien

*Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 108, 224–233

Doi: 10.1111/j.1742-7843.2011.00682.x

**The ‘Wise List’ – A Comprehensive Concept to Select,  
Communicate and Achieve Adherence to Recommendations of  
Essential Drugs in Ambulatory Care in Stockholm**



## A doua temă opțională

- **Formularul se deschide joi 27.04 și termenul limită este**
  - Sintetizați conținutul articolului în maxim 150 de cuvinte (nu traduceți rezumatul cu Google translate)
  - Citați corect în stilul Vancouver articolul
  - Este un trial randomizat? Trialul este de fază 3 sau 4? Este un trial deschis? Au făcut analiza în intenția de a trata?
  - Ce parametru (sau parametrii) statistic au folosit pentru a vă arăta rezultatul trialului?
  - V-au convins sau mai trebuie să citiți și alt articol înainte de a folosi respectivul tratament?