

Tipuri de studii – 2

Evaluarea eficientei terapeutice



Objective

- 1 Trial clinic randomizat
- 2 Principiile metodologice ale unui eseu
terapeutic
- 3 Planul general: tipuri
- 4 Protocolul unui trial



Introducere

- Aprecierea eficienței unei terapii se poate realiza în cercetarea clinică începând de la studiul observațional.
- Într-un astfel de studiu se prezintă modificările în patologia înregistrată într-o anumită populație în urma utilizării unui nou preparat
 - scăderea mortalității în pneumonia pneumococică de la 85 la 15% în urma introducerii penicilinei



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, nediferențibil organoleptic de preparatul activ) sau un tratament de referință.

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





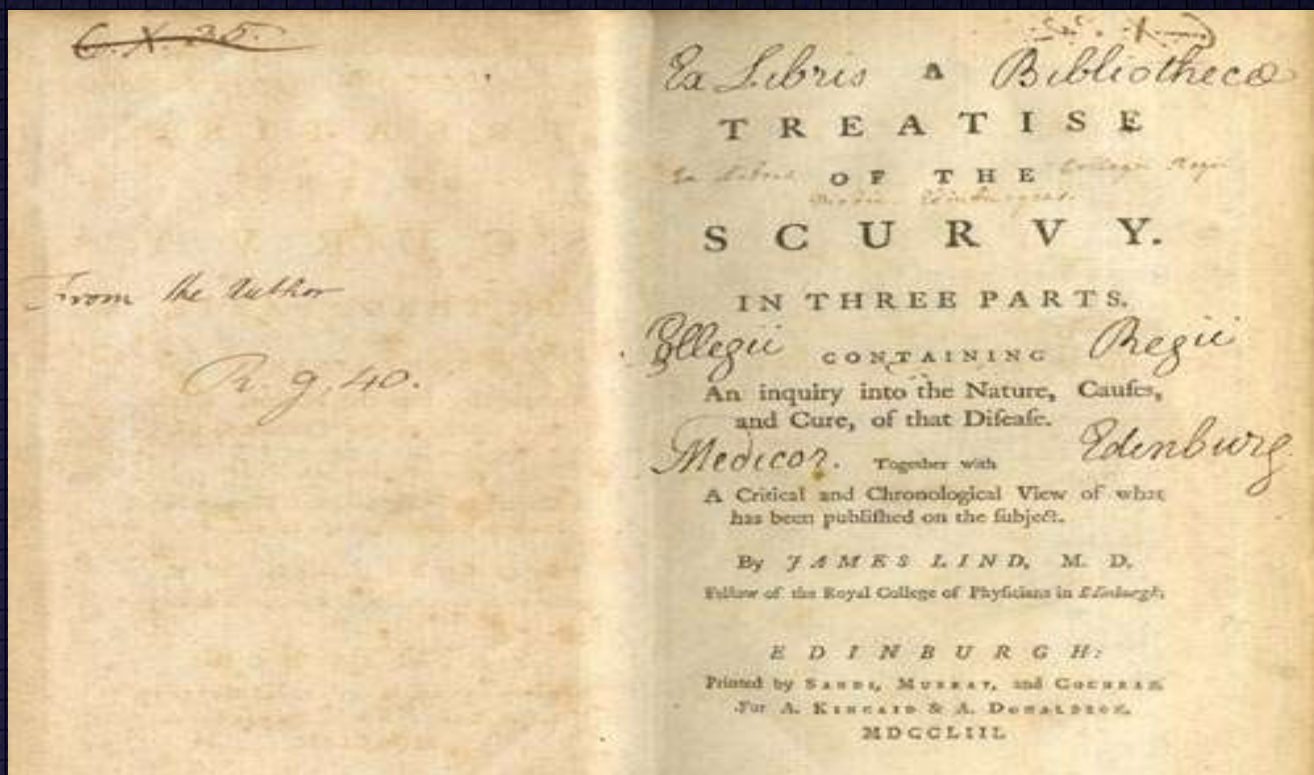
James Lind a alocat

- 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:

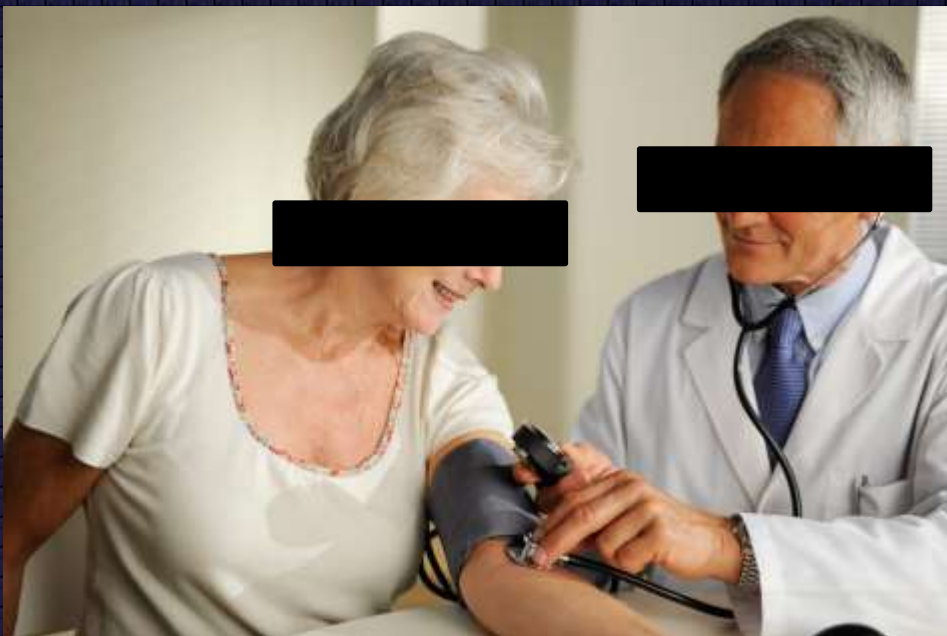
- Pacienții care au primit portocalele și lămâile și-au regăsit starea de sănătate în câteva zile și au putut să și îi ajute pe ceilalți care au continuat să fie bolnavi

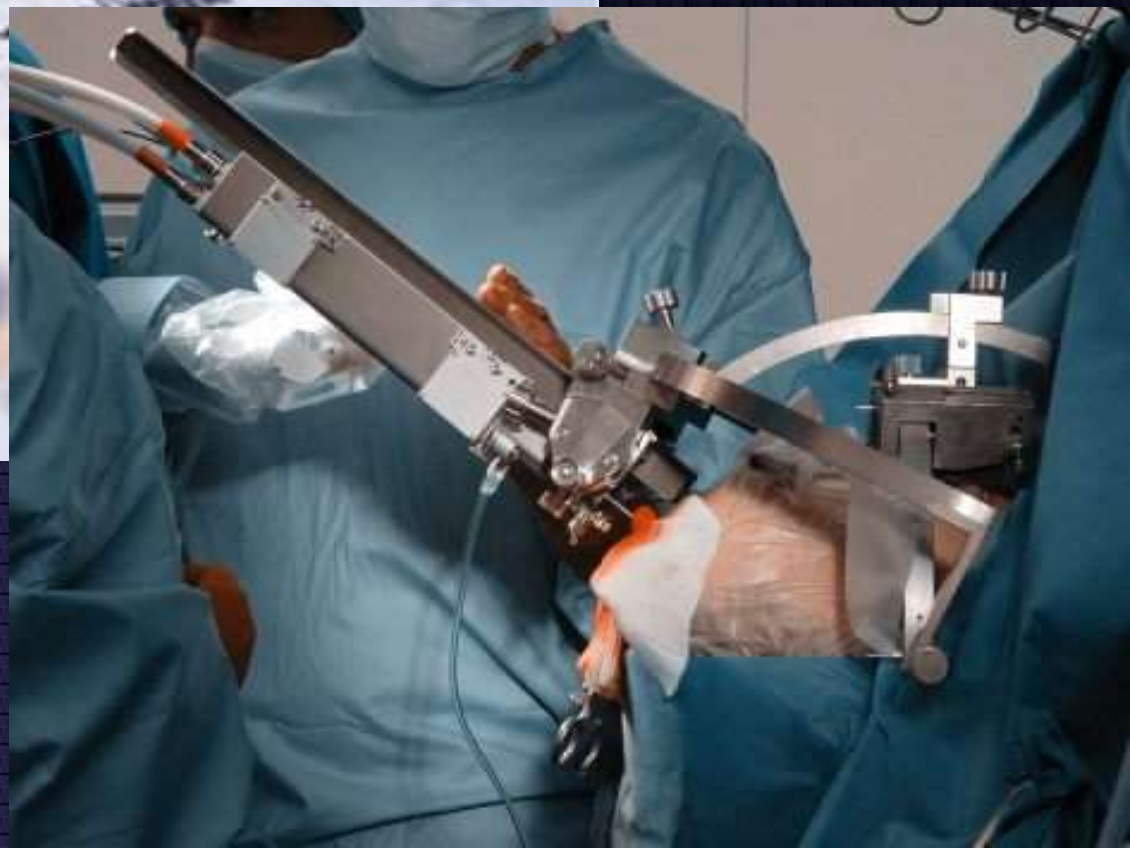




Trial clinic randomizat

- 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







Control stric metodologic

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



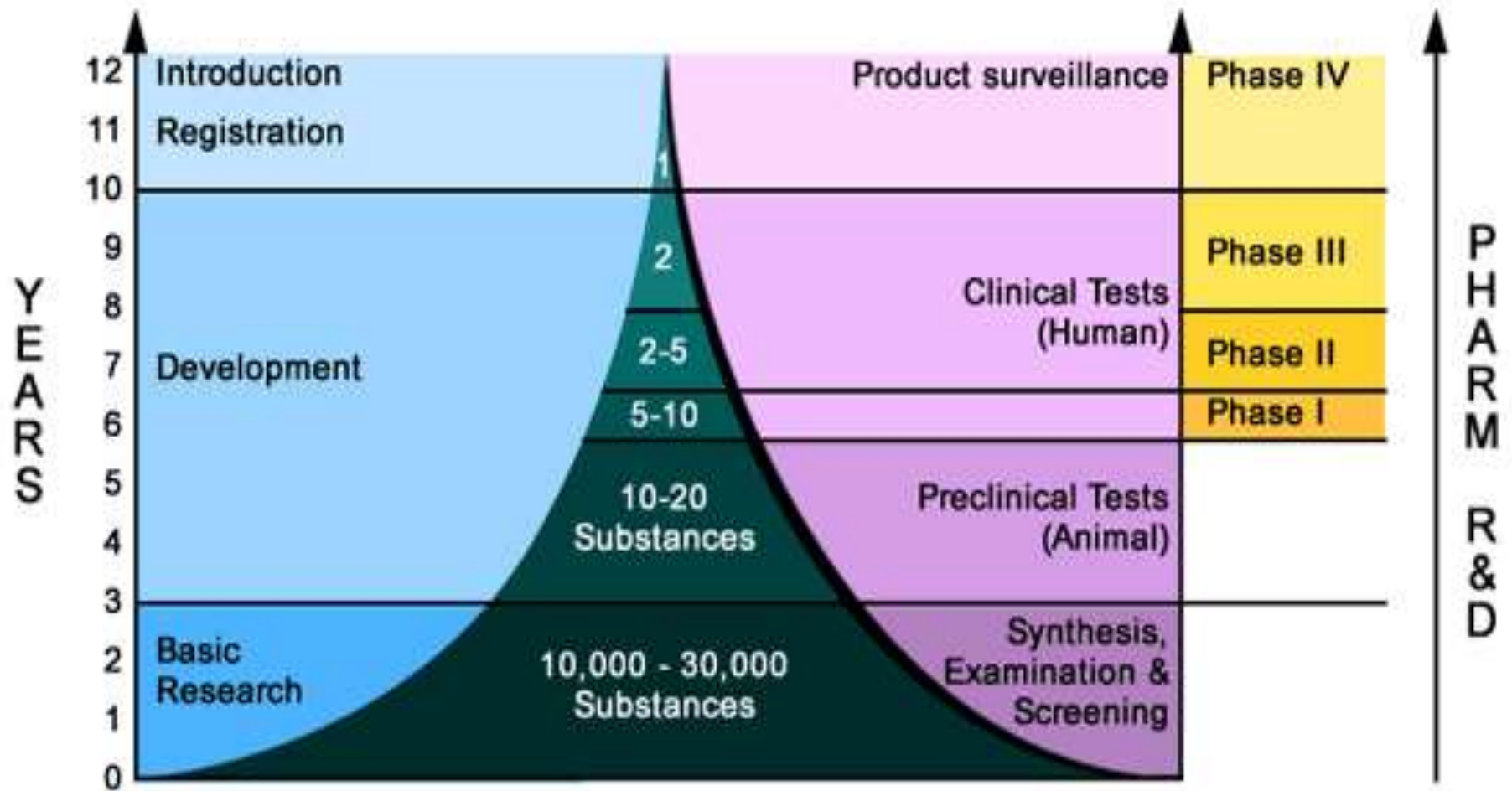


Trialuri terapeutice sau preventive

- Trialul preventiv evaluează modul în care un agent terapeutic/procedură reduce riscul apariției îmbolnăvirii la cei indemni de boală la momentul inițierii studiului.
- Pot fi luați în studiu indivizi cu risc normal pentru îmbolnăvire sau cu risc crescut
 - exemplu: în condițiile testării unui vaccin.
- Spre deosebire de trialul terapeutic care întotdeauna se realizează pe subiecți (indivizi), trialurile preventive pot fi conduse pe grupe populaționale.



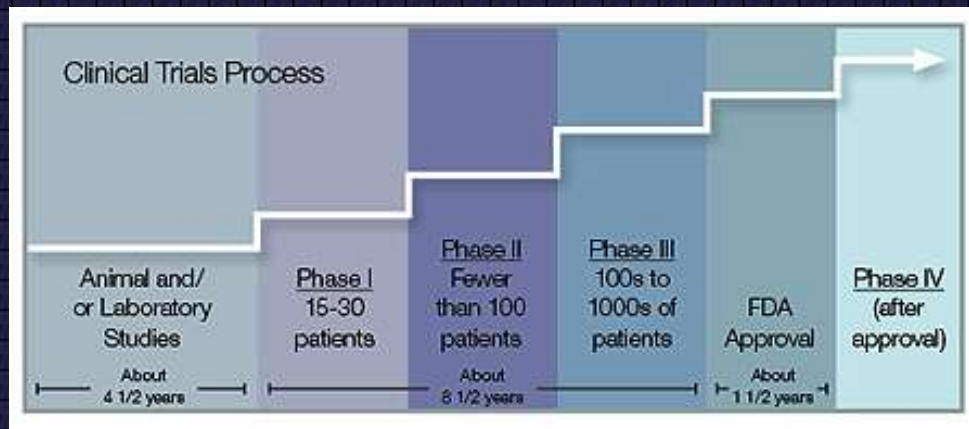
TRIALUL CLINIC - FAZE





Trial de faza I

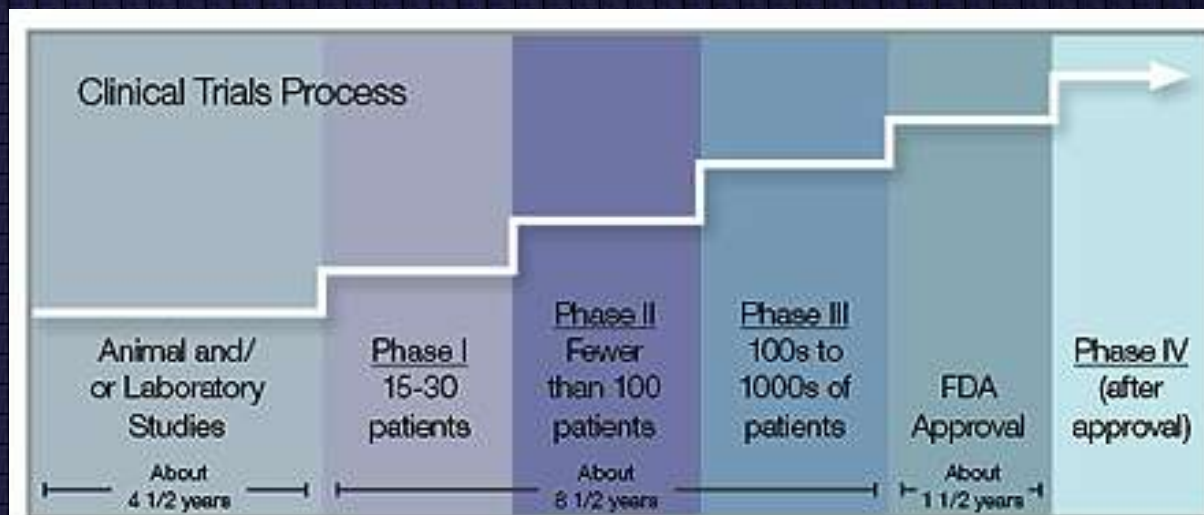
- Prima etapa pe subiecti umani, de obicei sanatosi
- Numar redus
- Studiaza:
 - dozarea
 - efectele adverse
- Datele rezultate sunt folosite pentru faza a doua





Trial de faza II

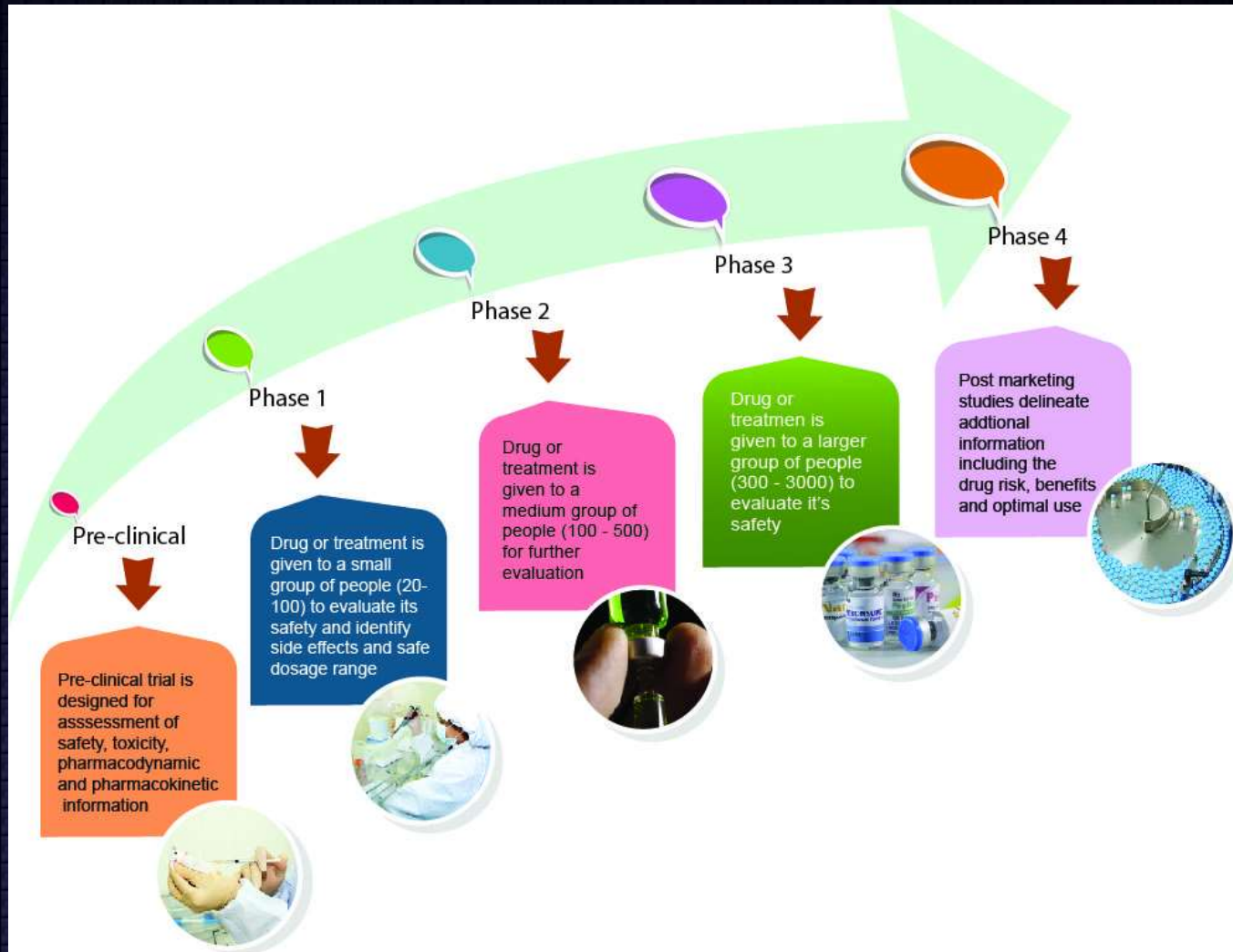
- Studiu comparativ
- Numar redus de participanti, rar randomizati
- Studiaza:
 - efectul principal
 - efectele secundare
 - dozarea
 - efectele adverse





Trial de faza III

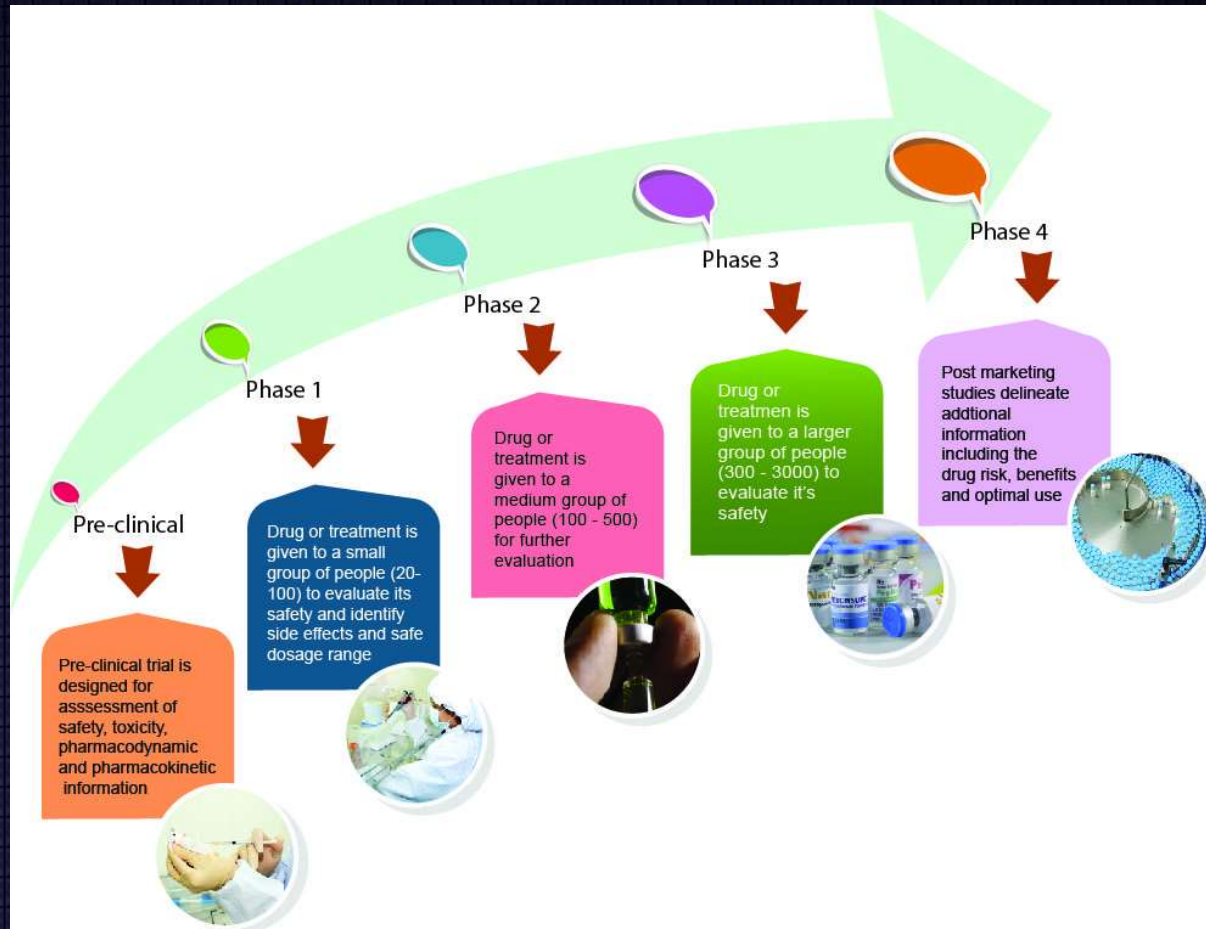
■ Trialul “clasic”





Trial de faza IV

- După înregistrarea și aprobarea utilizării medicamentului de către autorități
- Efectele pe termen lung ale tratamentului





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? (situație unilaterală)
 - Care e mai bun din cele două tratamente? (situație bilaterală)
 - Care este cea mai buna schema terapeutica?
 - Se reuseste reducerea frecventei unui efect advers, complicatii?



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.



Criterii

■ 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.



Modalități de comparare

- **Subiecții luați în studiu trebuie să fie comparabili**
 - asemănători din toate punctele de vedere: boală, mediu, tratamente asociate), unica deosebire fiind tratamentul luat în studiu.
 - Repartiția în diversele grupe de tratament, se va face numai după ce subiecții și-au dat acordul pentru participare și au fost declarați eligibili.
- Dacă aceste deziderate sunt îndeplinite, eseul se consideră **CONTROLAT**.



Considerente metodologice

- Orice alt mod de comparatie in trialului clinic trebuie considerat **inacceptabil** pentru că poate crește riscul erorilor sistematice.
 - Astfel, în cazul **comparatiei 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.



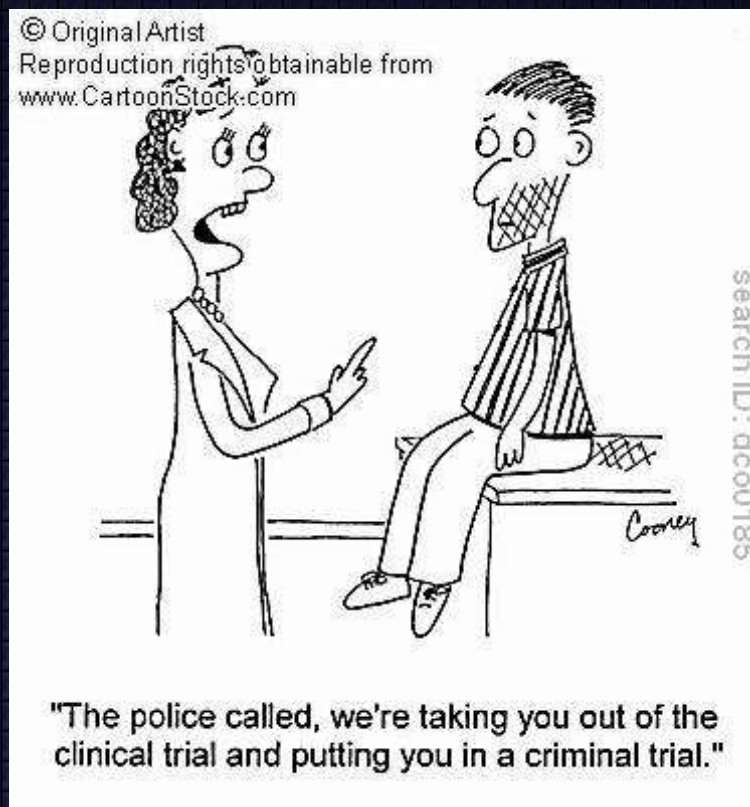
Trial deschis

- 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.



iesirea

- Trebuie de asemenea prevăzute proceduri de **iesire rapidă** în cazul în care eventual se observă la subiecți efecte secundare alarmante.





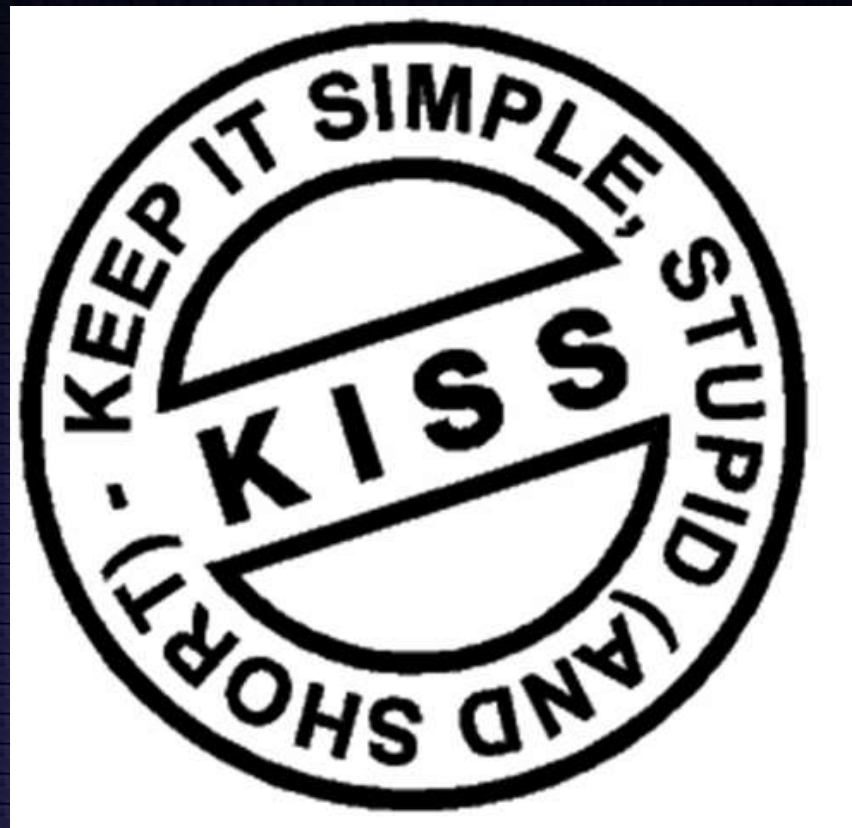
Mentținerea complianței

- 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



Respectarea planului de lucru

- Elementele care țin de planul de lucru sunt puse la punct din faza conceptuală
- Plan de lucru **FEZABIL** ca timp și scopuri
- **Keep It Simple ... !**
Dacă este și posibil...





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.
- Există posibilitatea testării mai multor scheme terapeutice



Trialul cu grupe paralele

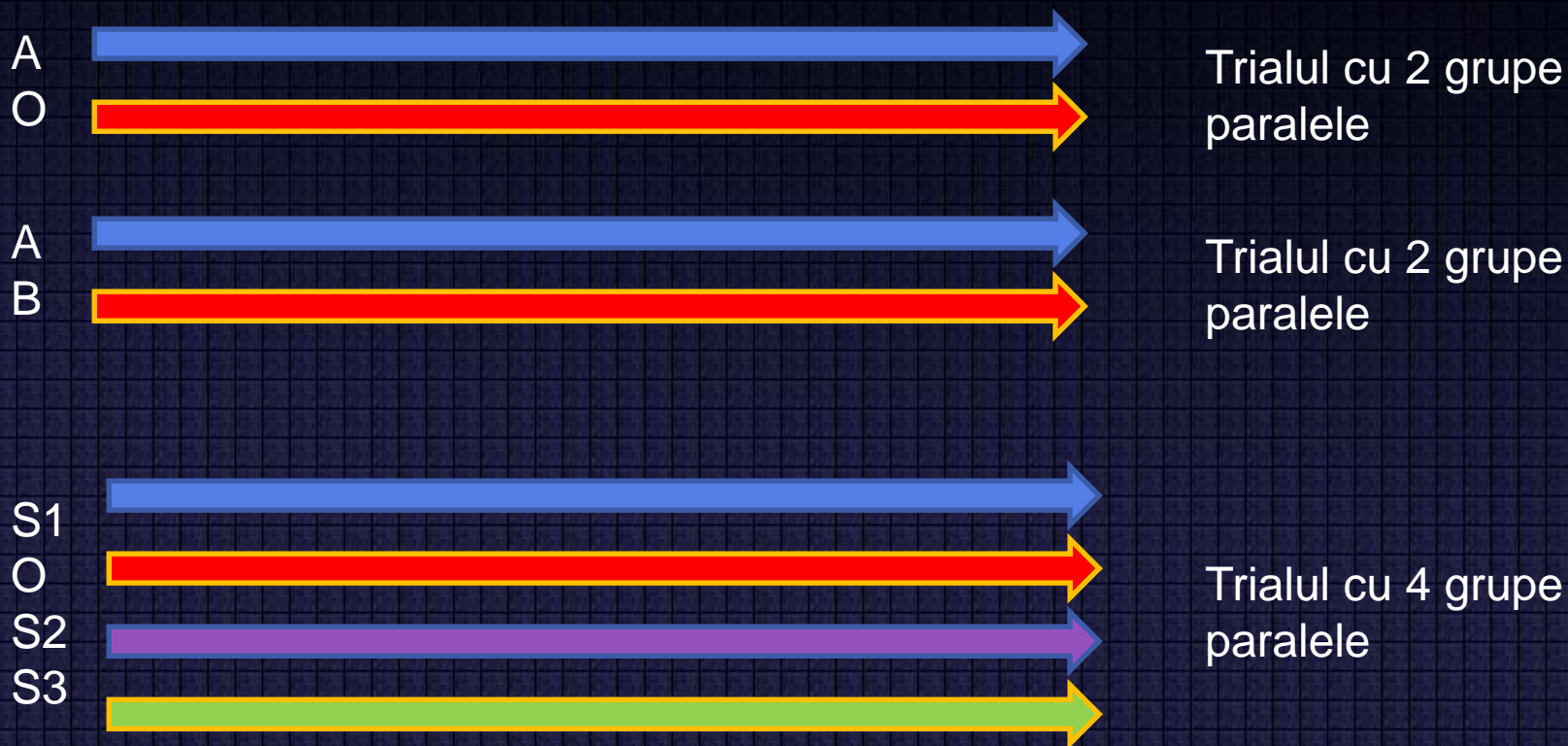
- Avantaje: este cea mai simplă modalitate de realizare a unui eseu și se pretează la cea mai simplă modalitate de prelucrare statistică.
- Inconveniente: variabilitatea rezultatelor obținute (interindividuale) necesită un mare număr de subiecți în grupele de studiu.



Trialul cu grupe
paralele



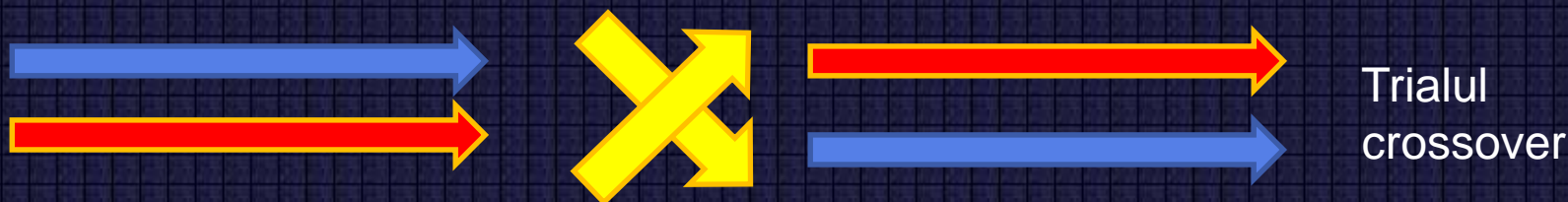
Trialul cu grupe paralele





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)





Trialul încrucișat sau crossover

■ Avantaje:

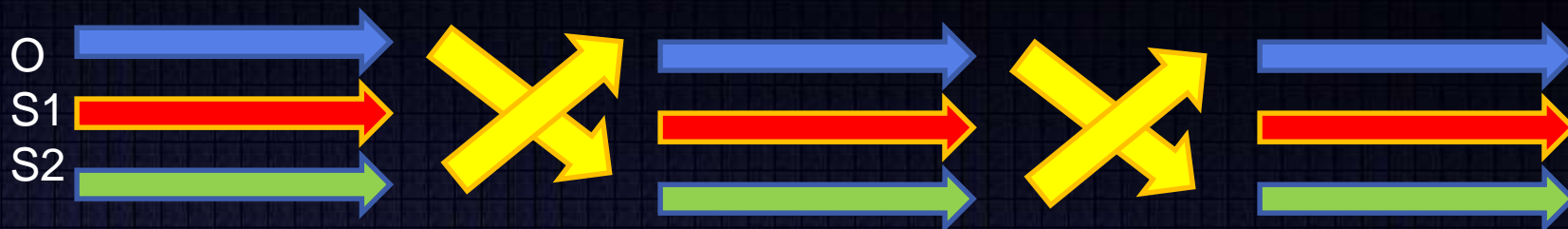
- prin compararea intra-individuală se câștigă în puterea testelor aplicate
- variabilitatea de răspuns al unui subiect la două tratamente diferite este mai mică decât variabilitatea de răspuns a doi subiecți diferiți.

■ Inconveniente:

- Necesită o patologie stabilă în timp
- Necesită criterii de evaluare stabile pentru a evita subiectivismul
- Necesită criterii de evaluare a rezultatelor independent de rezultatul obținut prin tratamentul precedent (un tratament ineficace poate duce la majorarea aprecierii rezultatului celui de-al doilea tratament)



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.





Trialul secvențial

- Avantaje:
 - este ușor de menținut interesul pacienților (în general nu există pierduți din vedere); se realizează o economie financiară și de timp prin posibilitatea întreruperii eseului la apariția diferenței între tratamente.
- Inconveniente:
 - nu se poate aplica decât un singur criteriu de evaluare; necesită stabilirea de perechi comparabile (uneori deosebit de dificil de realizat).



Criteriile de evaluare

- Se alege un **criteriu principal** care trebuie să corespundă obiectivului trialului terapeutic.
 - Acesta trebuie să răspundă exigențelor de măsurare
 - De calitate definirii criteriului principal de evaluare depinde calitatea datelor culese, deci implicit calitatea interpretării rezultatelor.
- Pentru a profita de realizarea unui trial se pot stabili și **criterii secundare**, în vederea studierii unor alte evenimente biomedicale.



Criteriile de evaluare

Efectul criteriile



ambele
terapeut

16

L'ACTU

politique | monde | social | économie | société | faits divers | justice

MERCREDI 12 MAI 2010

Un médicament contre le diabète sur le banc des accusés

SANTÉ. Une femme attaque le fabricant du Mediator, qui est soupçonné d'être à l'origine d'une grave maladie cardiaque.

C'est un médicament autrefois très répandu, baptisé Mediator. Selon l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps), 1,5 million à 2 millions de personnes y ont été exposées en France. Désormais, c'est un traitement contesté. En novembre 2009, après avoir constaté une « balance bénéfice-risque défavorable (...) compte tenu du risque avéré de valvulopathie (AVLR : une maladie sévère qui atteint les valves du cœur) », l'Afsaps a retiré l'autorisation de mise sur le marché de ce remède prescrit aux diabétiques.

L'offensive prend désormais une tournure judiciaire. Une ancienne consommatrice opérée d'une valvulopathie attaque le fabricant du médicament, les laboratoires Servier. Une assignation en référé expertise se déroulera ce matin devant une chambre civile du tribunal de Nanterre (Hauts-de-Seine).

Souffrant d'insulino-résistance, Françoise* a été traitée au Mediator pendant presque sept ans. « À la fin de l'année 2007, on m'a détecté une double valvulopathie, explique cette femme de 53 ans. En janvier 2008, j'ai dû être opérée à cœur ouvert pour qu'on me pose des valves artificielles. Je suis désormais sous anticoagulant à vie. » Le cardiologue et le pneumologue de Françoise, eux, s'interrogent. Ils imaginent alors un lien éventuel avec le Mediator, dont

les propriétés moléculaires sont proches de l'osiméride, un autre médicament à l'origine d'un scandale sanitaire.

Les autorités sanitaires ont recensé 45 cas suspects dont un mortel

Depuis, les recherches médicales ont renforcé les soupçons des praticiens. Les autorités sanitaires ont multiplié les études qui, toutes, ont conclu à une surreprésentation des patients atteints de valvulopathie parmi ceux exposés à la molécule du Mediator. Au total, l'Afsaps a recensé 45 cas suspects. « Parmi eux, nous avons à déplorer un décès », complète Carmen Kraft-Jais, la chef du département de pharmacovigilance de l'Afsaps. Dès le mois de novembre, l'agence avait donc jugé bon de suspendre la commercialisation du Mediator et de ses génériques. Le mois prochain, le docteur Irène Flachon, pneumologue au CHU de Brest, publie un livre au titre évocateur : « Mediator, combien de morts ? » (Éditions Dialogues.fr). L'enjeu de la bataille judiciaire qui débute vise, pour Françoise, à faire reconnaître le lien entre la prise du médicament et sa maladie du cœur. « Nous avons énormément d'éléments entre les mains pour le prou-



La bataille judiciaire qui débute vise à faire reconnaître le lien entre la prise du Mediator par une femme durant sept ans et sa maladie qui a nécessité une opération à cœur ouvert.

(PHOTOGRAPHIE LE TELEGRAMME / EUGÈNE LE DROFF)

ver et pour obtenir la réparation du préjudice subi par ma chienne », argumente son avocat M^e Charles Joseph-Oudin. L'audience d'aujourd'hui vise, dans un premier temps, à obtenir la nomination d'un collège d'experts. « Les valvulopathies représentent une pathologie répandue dans la population générale

dont les causes identifiées peuvent être multiples (...). À ce jour, aucun lien de causalité direct et certain n'a été démontré entre la prise du médicament et les anomalies valvulaires », se défend Servier dans un communiqué.

TIMOTHÉE BOUTRY (AVEC M.P.)

* Le prénom a été changé.

CORRECTIONNELLE Prison avec sursis pour avoir brûlé un caniche

Un boucher de 50 ans, domicilié à Bonnes-les-Mimons (Var), a été condamné hier à six mois de prison avec sursis par le tribunal correctionnel de Toulon, après avoir été reconnu coupable d'avoir tué, en août 2009, Fidji, le caniche de sa compagne, en lui roulant dessus avec son 4 x 4 et en le brûlant. Un sac contenant le chien mort avait été déposé par les gendarmes au chenil du Lavandou qui, grâce à la puce électronique d'identification, avait réussi à localiser le propriétaire. Poursuivi pour « cruauté envers un animal domestique », le boucher devra verser 1 000 € de dommages et intérêts à chacune des deux parties civiles, l'association Animaux sans frontières du Lavandou et la Fondation Brigitte-Bardot. Selon le Code pénal, les actes de cruauté envers les animaux domestiques sont passibles de deux ans de prison et de 30 000 € d'amende.

EN BREF

AGRESSION

Une jeune fille de 18 ans doit être jugée aujourd'hui en comparution immédiate pour l'agression de la conductrice d'un bus à Aulnay-sous-Bois (Seine-Saint-Denis). L'adolescente, qui se serait recherchée, s'est présentée d'elle-même au commissariat. Elle aurait reconnu avoir frappé la conductrice du bus qui n'acceptait pas la déposer au-delà de son itinéraire.

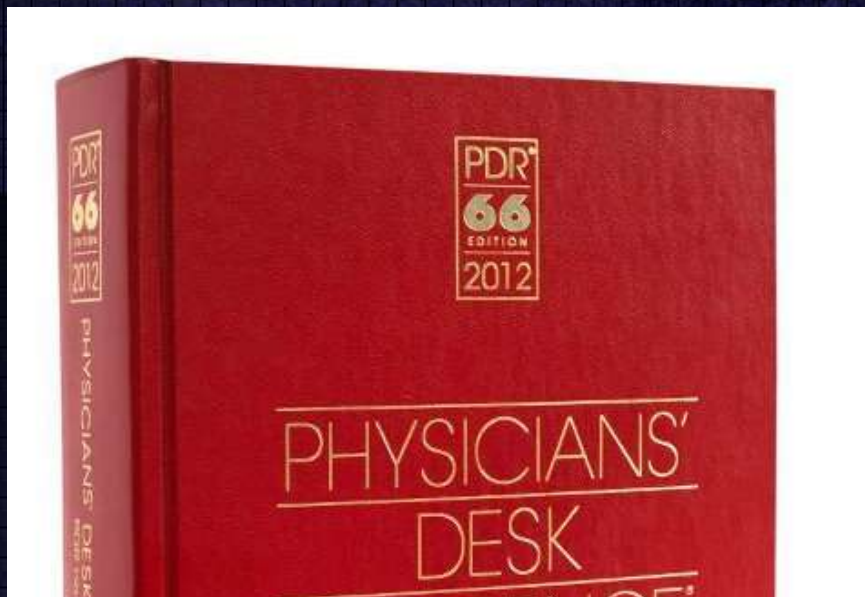
RELAXE

Les cinq journalistes du quotidien «l'Équipe» et de l'hebdomadaire «le Point», poursuivis pour « rével de violation du secret de l'instruction »



Definirea modului de analiză și apreciere a comparației

- Care va fi tipul de analiză efectuat?
 - Una – la sfârșitul trialului
 - Intermediare – la intervale prestabilite.
- Care vor fi testele statistice aplicate?
- Cum vor fi luați în considerație eventualii factori prognostici?



PROTOCOLUL UNUI TRIAL THERAPEUTIC



Protocolul unui eseu terapeutic

- Trebuie să fie detaliat, precizia în elaborarea sa condiționând calitatea studiului care urmează a fi întreprins.
- Toate caracteristicile trialului trebui consemnate în scris





Protocolul unui trial terapeutic

- **Introducere:** date de bază descriind problema medicală și terapia studiată
- **Scopul:** definirea clară a scopului și obiectivelor
- **Metodă:** descrierea planului general de comparare
- **Definirea subiecților** (criterii de incluziune și excluziune) cu semnătura de consimțire a pacientului pentru fiecare subiect individual al studiului



Protocolul unui trial terapeutic

- **Calculul taliei eșantionului** – detaliile de calcul trebuie să figureze în protocol
- **Modalitățile de tragere la sorți:**
 - când (după îndeplinirea criteriilor de eligibilitate și cât mai târziu cu putință, chiar înainte de aplicarea terapiei);
 - cum (liste de cifre aleatoare, asistat de calculator);
 - tip (echilibrat, stratificat)



Protocolul unui trial terapeutic

■ Tratamentele:

- **Tratamentul studiat:** mod de procurare, caracteristici fizico-chimice și farmacologice, mod de prescripție
- **Placebo sau tratamentul de referință:** mod de procurare, comparabilitate cu tratamentul studiat (privind calități fizico-chimice – aspect, gust etc.)
- **Tratamente asociate:** lista preparatelor autorizate, circumstanțe de administrare, lista preparatelor interzise.



Protocolul unui trial terapeutic

- **Bilanț inițial:** lista examinărilor necesare la includerea sau respingerea factorilor prognostici care vor fi studiați în trial
- **Criterii de evaluare a efectului terapeutic:** precizări privind modul de culegere a datelor; criteriul principal; criterii secundare
- **Modul de supraveghere** al derulării trialului: toți subiecții vor fi supravegheați în același mod, la aceleași intervale până la încheierea studiului.
- Se precizează: **ritmul și natura examinărilor de control.**



Protocolul unui trial terapeutic

■ Analiza datelor

- Metodologia analizei statistice cuprinde: evaluarea rolul hazardului, a erorilor sistematice și a factorilor de confuzie ca explicații alternative pentru rezultatele înregistrate.
- Trebuie precizată atitudinea față de pierduții din vedere (se ține cont de postulatul: odată randomizați – obligatoriu analizați).
- Nici un subiect inclus într-un grup de studiu nu se omite de la analiză; dacă nu se găsește o altă soluție sunt considerați ca nonrăspunzători la tratament



Protocolul unui trial terapeutic

- **Criterii de întrerupere a trialului:**
 - Beneficiu clar la o apreciere de etapă a rezultatelor prin înalta semnificație statistică a testelor, corelat cu contextul clinic
 - Tratatamentul pune în pericol subiecții luați în studiu.



Protocolul unui trial terapeutic

- Protocolulului i se **anexează** următoarele documente:
 - Lista persoanelor responsabilizate
 - Calendarul activităților
 - Caiet de observații cu:
 - datele de identificate a subiecților;
 - datele de includere în eseu;
 - rezultatele bilanțurilor succesive;
 - Fișă de informare destinată pacienților
 - Lista cu semnăturile de consimțământ
 - Avizul comisiei de etică, conținând precizări privind strategia de control a calității eseului în decursul derulării în vederea protecției subiecților luați în studiu

Clinical Trials in a Nut Shell

