

Tipuri de studii clinice

Domeniile cercetarii clinice:

1. Descrierea unui fenomen de sanatate
2. Punerea în evidență a unor factori de risc sau prognostici
3. Evaluarea unei metode diagnostice
4. Evaluarea unei atitudini terapeutice

Objective

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

EVALUAREA UNEI ATITUDINI TERAPEUTICE

- Aprecierea eficienței unei terapii se poate realiza în cercetarea clinică începând de la studiul observațional **descriptiv**.
 - scăderea mortalității în pneumonia pneumococică de la 85 la 15% în urma introducerii penicilinei
- Studii observaționale prin metoda **analitică** pot compara eficiența preparatului luând în urmărire grupe de subiecți tratați și netratați sau pot compara două clase terapeutice pentru a le raporta eficiența.
- Evaluarea atitudinii terapeutice se poate realiza și într-un context **experimental**, apropiind studiul clinic (prin rezultatele pe care le poate furniza) de experimentele controlate din cercetarea fundamentală.

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



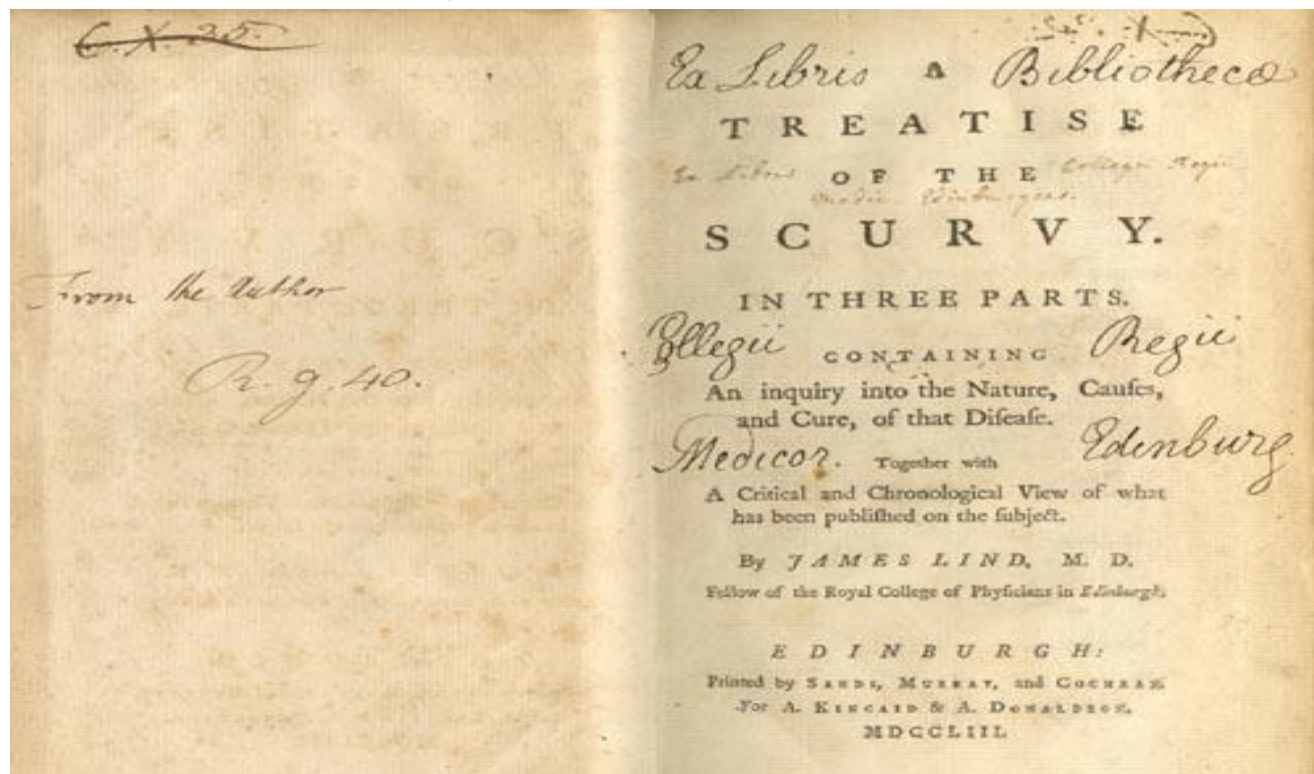
James Lind a alocat

- 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



Trialul clinic randomizat (Esseul terapeutic)

- realizat în condiții experimentale riguroase, în care expunerea (de cele mai multe ori la un factor terapeutic) este alocată subiecților de către experimentator (după procedura obligatorie de tragere la sorți)
- menit să aprecieze efectul sau gradul de tolerare a unei terapii

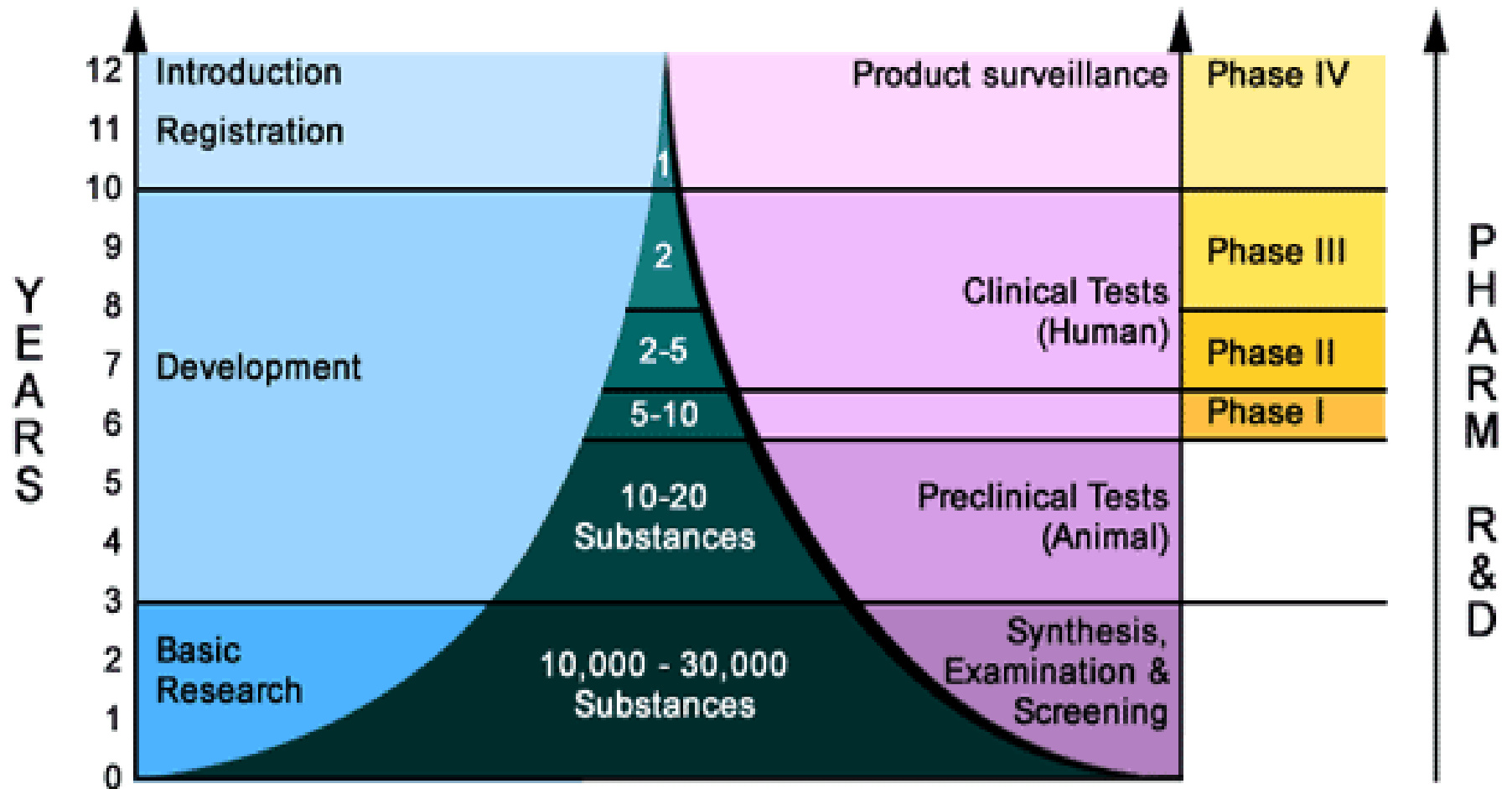
Trialul clinic randomizat (Esseul terapeutic)

- compararea evoluției unui grup de pacienți care primește tratamentul vizat, cu un grup de “martori” care primește placebo sau un tratament de referință.
- Comparabilitatea grupelor este asigurată de la începutul studiului prin metoda randomizării iar menținerea comparabilității prin metoda orb (menținerea investigatorului/subiecților investigați în starea de necunoaștere a modului de alocare a expunerii până la încheierea colectării datelor).

Trialul clinic randomizat (Esseul therapeutic)

- Probleme etice – experiment pe om (obligatoriu liber consimțit)
- Probleme de cost (financiare, în timp, energie, etc.).

TRIALUL CLINIC - FAZE



Principiile metodologice ale unui eseu terapeutic

1. Definirea exactă a scopului

- ❑ Noul tratament este mai eficient decât produsul de referință? (situație unilaterală)
- ❑ Care e mai bun din cele două tratamente? (situație bilaterală)
- ❑ Care este cea mai bună schema terapeutică?
- ❑ Se reuseste reducerea frecventei unui efect advers, complicatii?

Principiile metodologice ale unui eseu terapeutic

2. Definirea grupelor de pacienți

- ❑ **Grupul de referință** sau populația generală este populația la care vor fi aplicate rezultatele trialului.
- ❑ **Populația de experiment (eșantionul)** este grupul asupra căruia se aplică expunerea propusă de trial.
- ❑ **Selecția eșantionului**
 - **Talia**
 - **Criterii de incluziune** privind
 - ❑ Boala luată în studiu (forme clinice, criterii de diagnostic)
 - ❑ Bolnavul –vârstă, sex etc.
 - **Criterii de excluziune**

Principiile metodologice ale unui eseu terapeutic

- **Clauza ambivalenței** – bolnavii trebuie să poată primi și să accepte să primească oricare din tratamentele prevăzute de studiu.

Principiile metodologice ale unui eseu terapeutic

3. Definirea modalităților de comparare

- grupele de subiecți 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, eseuul se consideră **CONTROLAT**.

Principiile metodologice ale unui eseu terapeutic

- În practică singura modalitate fezabilă pentru a crea grupuri comparabile este tragerea la sorți a repartizării subiecților într-un grup sau altul:

RANDOMIZARE.

- Metode de randomizare:
 - Utilizarea unui tabel de numere aleatoare
 - Lista de randomizare generată de un calculator.
- Dacă populația este constituită din subgrupe de subiecți omogeni (straturi) tragerea la sorți poate fi făcută prin **STRATIFICARE**

Principiile metodologice ale unui eseu terapeutic

4. Definirea tratamentului administrat:

- Grupul tratat va primi procedura studiată
- Grupul martor poate fi:
 - Fără tratament
 - Tratat cu placebo
 - Tratat cu un tratament de referință al cărui eficacitate a fost dovedită.
- Trebuie precizată posologia exactă

Principiile metodologice ale unui eseu terapeutic

5. Mentținerea calității rezultatelor

= eliminarea erorilor sistematice datorate subiectivismului experimentatorului sau subiecților luați în studiu)

- se realizează prin metoda orb, aplicată participanților și/sau investigatorilor.

Principiile metodologice ale unui eseu terapeutic

- Când procedeul terapeutic privește modificări substanțiale în stilul de viață (exerciții fizice, dietă, fumat) sau proceduri chirurgicale 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.
- Trebuie de asemenea prevăzute **proceduri de “desorbire”** imediate în cazul în care eventual se observă la subiecți efecte secundare alarmante.

Principiile metodologice ale unui eseu terapeutic

6. Definirea planului general de comparare

- ❑ **Esseul cu grupe paralele** - 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.
- ❑ **Esseul cross-over** - Subiectul este propriul său martor. Tragerea la sorți decide ordinea administrării tratamentelor.
- ❑ **Esseul secvențial** – Când 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.

Principiile metodologice ale unui eseu terapeutic

7. Definirea criteriilor de evaluare

- În mod obligatoriu se alege un criteriu principal care trebuie să corespundă obiectivului eseului terapeutic - nu se schimbă de-a lungul eseului !
- Acesta trebuie să răspundă exigențelor de măsurare (reproductibilitate, sensibilitate, specificitate).
- Momentul/momentele măsurărilor trebuie predefinite în protocolul eseului și respectate în mod identic la ambele grupe

Principiile metodologice ale unui eseu terapeutic

8. Definirea modului de analiză și apreciere a comparației

- Care va fi tipul de analiză efectuat?
 - Una – la sfârșitul eseului
 - Intermediare – la intervale prestabilite.
- Care vor fi testele statistice aplicate?
- Care vor fi indicatorii de cuantificare?

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

Cuantificatori ai eficienței terapeutice:

$$REE = p(R+ | T+)$$

$$REC = p(R+ | T-)$$

$$RAR = | REE - REC |$$

$$NNT = 1/RAR$$

	R ⁺	R ⁻	
T ⁺	a	b	ne ⁺
T ⁻	c	d	nc ⁻
	nr ⁺	nr ⁻	N

Trialul ideal

- cel mai simplu, mai puțin costisitor și mai bogat în rezultate este trialul:
 - ❑ controlat
 - ❑ randomizat
 - ❑ dublu orb
 - ❑ cu grupuri paralele.



WWW.GEEK-HAPPENS.COM - [07352D] - © 2007 - M. ALKER & B. FOX