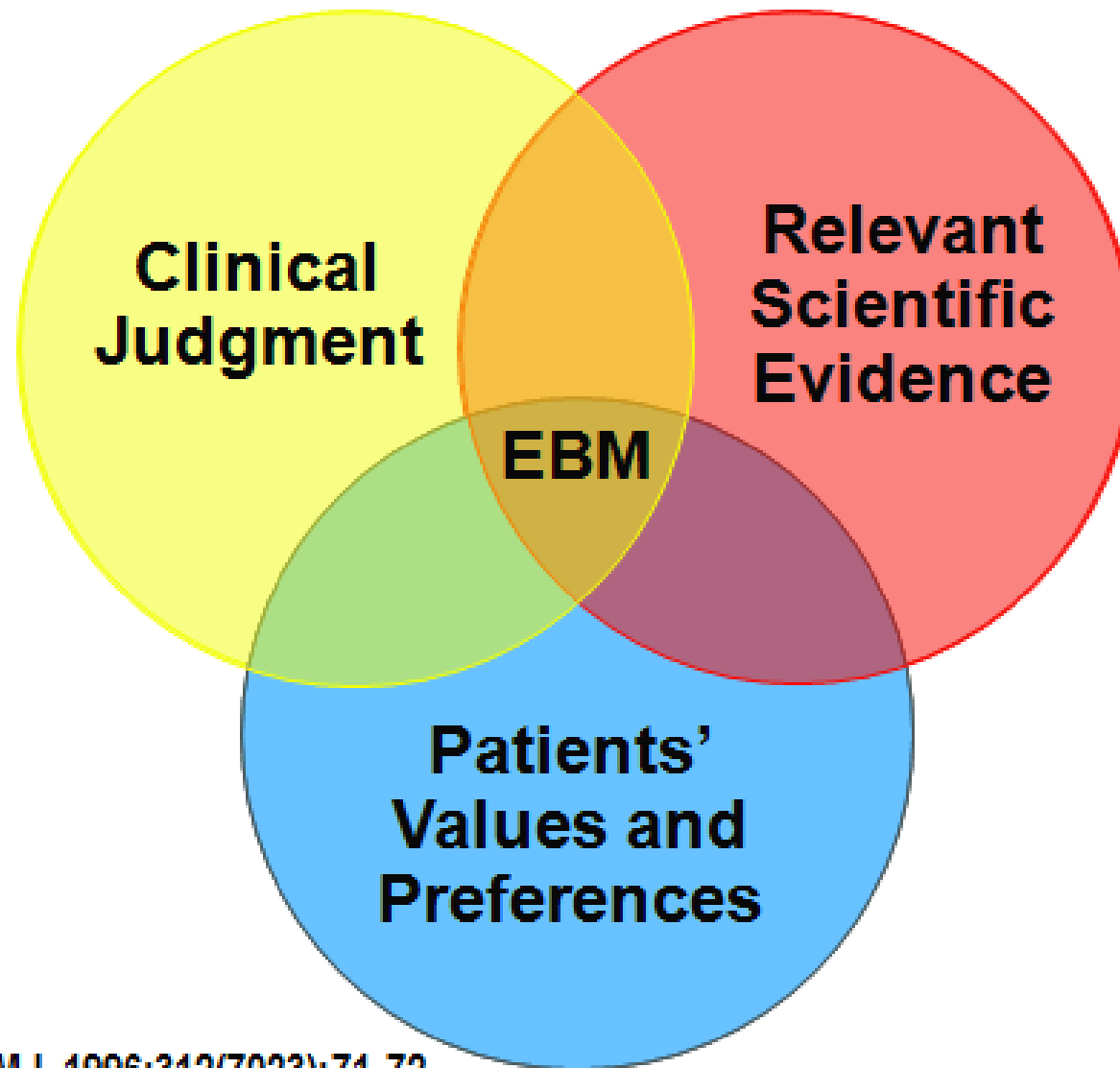


What Is Evidence-Based Medicine?





STUDIILE CLINICE RANDOMIZATE

C Baicus

Medicina Interna Colentina - Bucuresti

www.baicus.ro

Studiile clinice randomizate

- studii de cohortă
- studii experimentale
(\longleftrightarrow studii observaționale)
- studii randomizate ~~controlate~~

Studii fără grup martor

- Serii de cazuri
- Comparație înainte/după
- Multe dintre terapiile populare înainte și dezavuate astăzi se bazează pe serii de cazuri
- Studii inițiale cu medicamente noi (+studii faza II)

Studii controlate

De ce este necesar un grup martor ?

- ameliorare previzibilă
- severitate ondulatorie a bolii
- regresia către medie
- voluntari (efect Hawthorne)
- efect placebo

CERCETAREA EFECTELOR UNUI NOU MEDICAMENT:

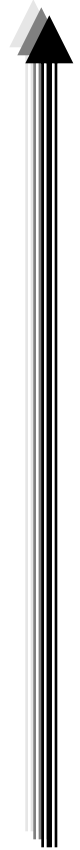
- **Faza I:** testarea inițială pe cativa oameni, de obicei voluntari sănătoși, pentru evaluarea acțiunii, metabolismului, efectelor secundare și pentru designul unui studiu de faza II valid.
- **Faza II:** experimente controlate pe câteva sute de pacienți, pentru evaluarea eficacității medicamentului și determinarea efectelor secundare frecvente.
- **Faza III:** studii mai mari implicând sute sau mii de pacienți pentru a afla mai mult despre eficacitatea și siguranța medicamentului și pentru a-l compara cu alte medicamente. **RCT!**
- **Faza IV:** studii care monitorizează în continuare eficacitatea și siguranța unui medicament care a fost înregistrat pentru uzul general; pot fi elaborate de asemenea pentru evaluarea unor noi utilizări ale medicamentului, sau în scop de **marketing**.

Tipurile de studii

Metaanaliza

- I. Studii clinice randomizate
- II. Studii de cohortă
- III. Studii caz-martor
- IV. Studii transversale
- V. Cazuri & serii de cazuri
- VI. Laborator, opinia expertului

buna



slaba

VALIDITATE

www.consort-statement.org

TRANSPARENT REPORTING of TRIALS

Search: Go

Home CONSORT Statement Extensions About CONSORT Resources Database News

Contact us
Your comments, questions and ideas are welcome

EQUATOR Network
Resources for reporting health research studies

OHRI IRHO

Welcome to the CONSORT Statement Website
CONSORT, which stands for Consolidated Standards of Reporting Trials, encompasses various initiatives developed by the CONSORT Group to alleviate the problems arising from inadequate reporting of randomized controlled trials (RCTs).
The main product of CONSORT is the [CONSORT Statement](#), which is an evidence-based, minimum set of recommendations for reporting RCTs. It offers a standard way for authors to prepare reports of trial findings, facilitating their complete and transparent reporting, and aiding their critical appraisal and interpretation.
The CONSORT Statement comprises a 25-item [checklist](#) and a [flow diagram](#), along with some brief descriptive text. The checklist items focus on reporting how the trial was designed, analyzed, and interpreted; the flow diagram displays the progress of all participants through the trial.

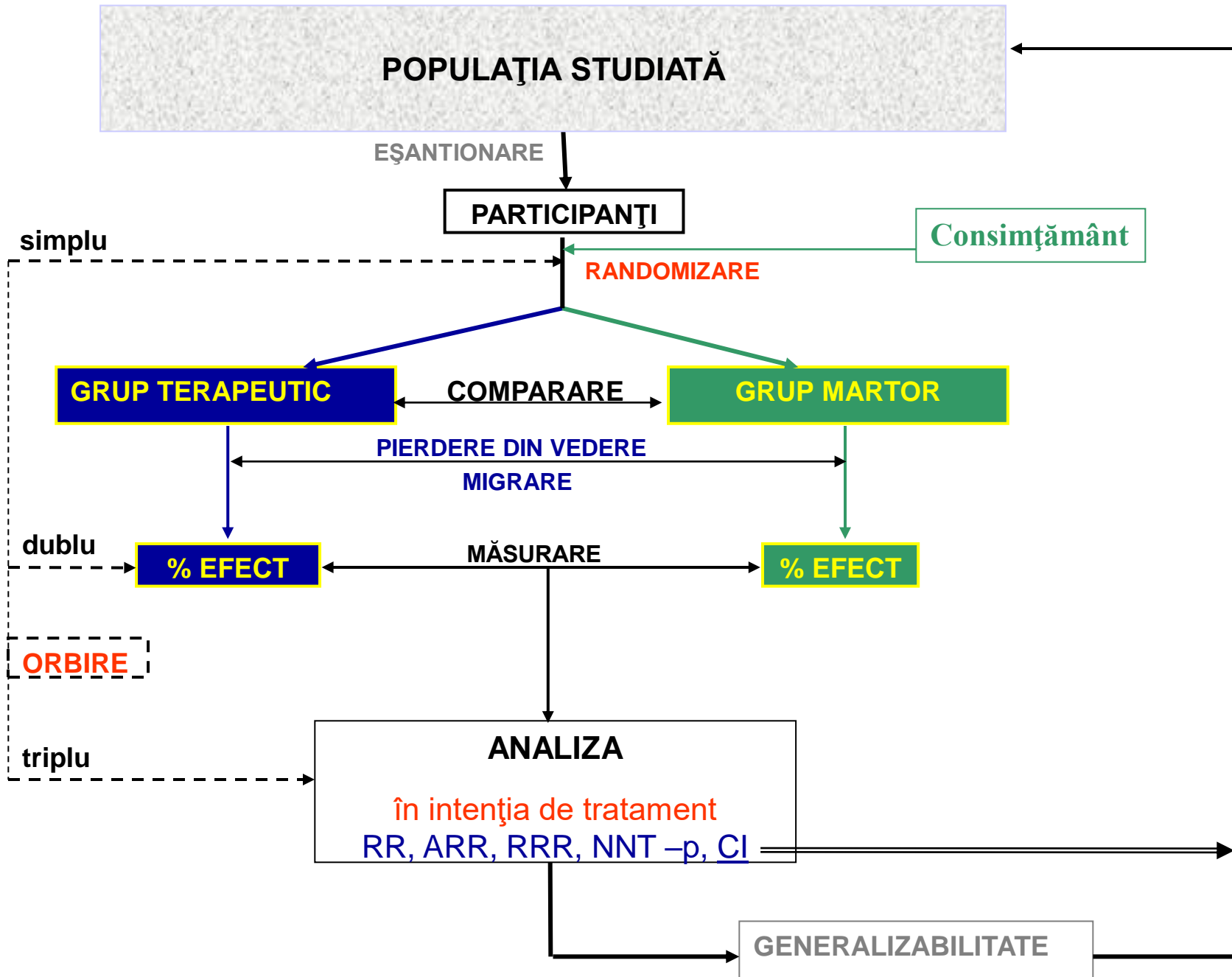
News
EQUATOR Seminar: Reporting your RCT
Join us on 10 September 2010 in Oxford to learn how to use the updated CONSORT 2010 Statement in reporting your trial. Register now [Read more](#)
CONSORT Translations
French and Chinese translations of the CONSORT checklist and flow diagrams (PDF and Word versions) are now available on the website.

www.equator-network.org

CANCER RESEARCH UK

makes the previous version, **CONSORT 2001 Statement**, out-dated. Users of the guideline are strongly recommended to refer to this most up-to-date version while writing or interpreting reports of clinical trials. In conjunction, the

The CONSORT Extension for Acupuncture trials - the Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials



POPULAȚIA STUDIATĂ

EȘANTIONARE

PARTICIPANȚI

Consimțământ

RANDOMIZARE

GRUP TERAPEUTIC

COMPARARE

GRUP MARTOR

PIERDERE DIN VEDERE
MIGRARE

dublu

% EFECT

MĂSURARE

% EFECT

ORBIRE

ANALIZA

în intenția de tratament
RR, ARR, RRR, NNT -p, CI

triplu

GENERALIZABILITATE

VALIDITATE

Alocare aleatorie (randomizare) = ascunsa (*concealed*)

Analiza in intentie de tratament (*ITT*)

Urmarire completa (5%-20%)

Orbire (pacienti, medici, analisti)

Grupuri similare la inceputul studiului

Grupurile tratate egal, cu exceptia interventiei experimentale

REZULTATE

Semnificatie statistica (p, CI, putere statistica)

Semnificatie clinica (reducerea absoluta a riscului, *NNT*)

GENERALIZABILITATE (validitate externa)

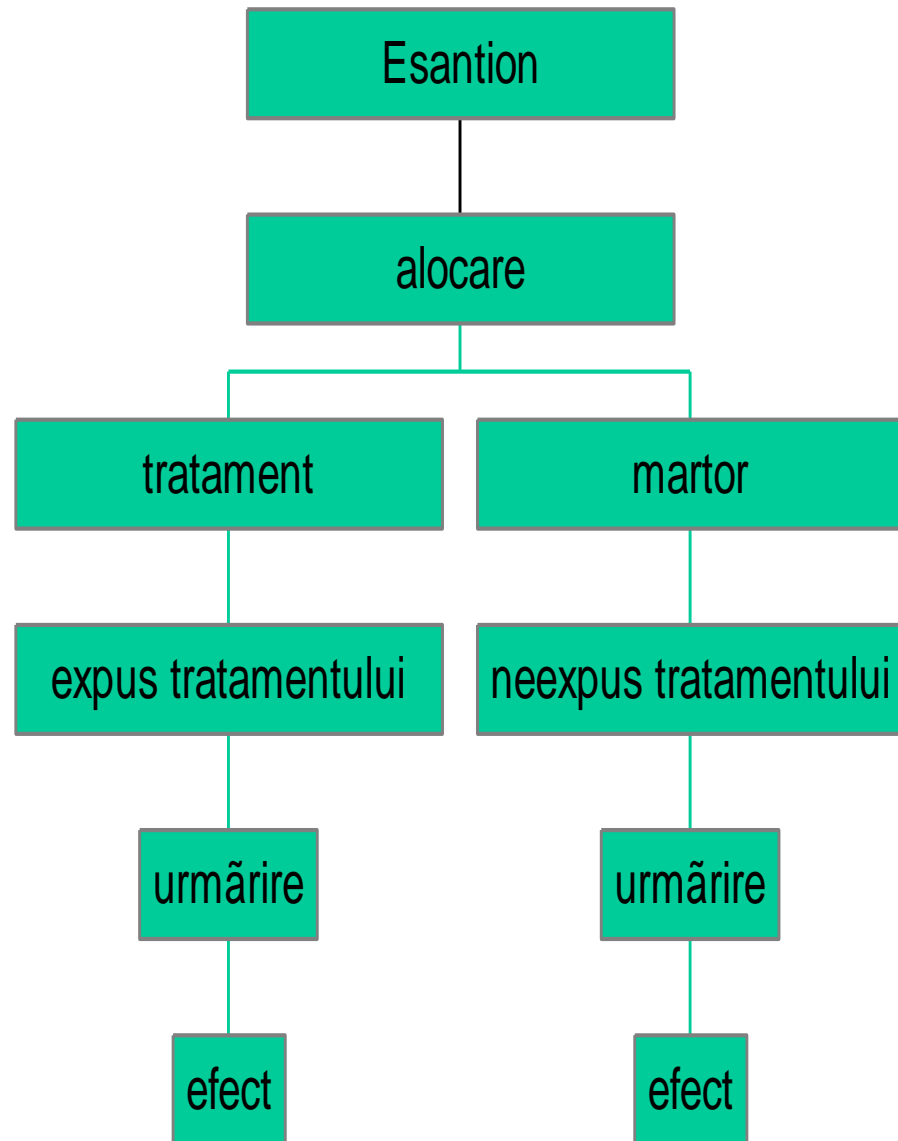
Erori sistematice în RCT

e.s. de selecție
(**randomizare**)

e.s. de execuție (**orbire**)

e.s. de uzură, de migrare
(**analiza ITT**)

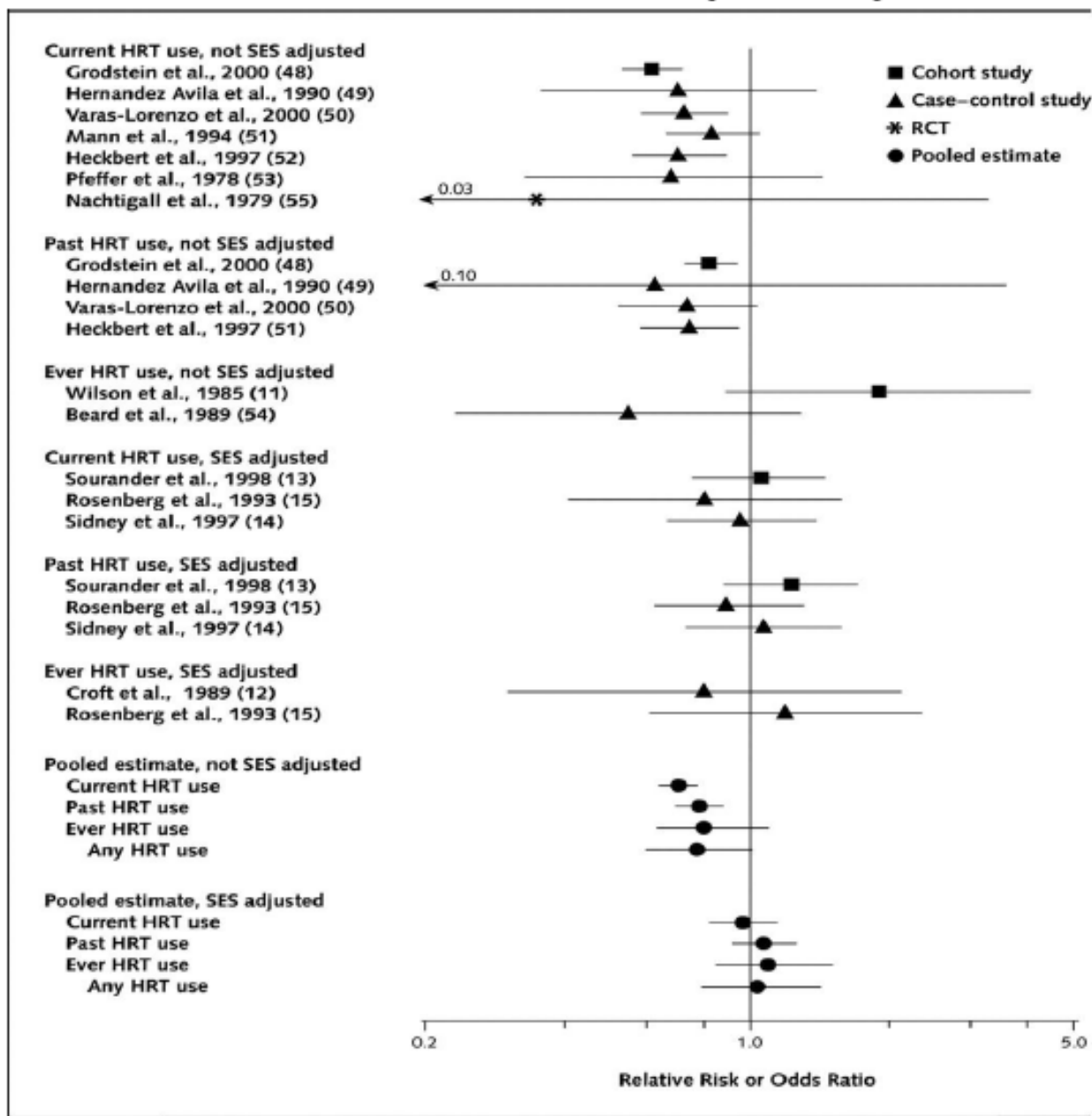
e.s. de detecție (**orbire**)



Un ortoped publica rezultatele tratamentului a 204 pacienti cu fractura de col femural (tabelul). Care este interpretarea cea mai rezonabila a acestor date?

<i>Nr</i>	<i>Trat.chir</i>	<i>Trat.conservator</i>	<i>Total</i>
Total	139	65	204
Supravietuitori	103	34	137
Decedati	36	31	67
Mortalitate (%)	26,5	47,7	32,9
<i>p<0,01</i>			

Relative risk or odds ratio for coronary artery disease incidence



Factorul de confuzie (statut socioeconomic)

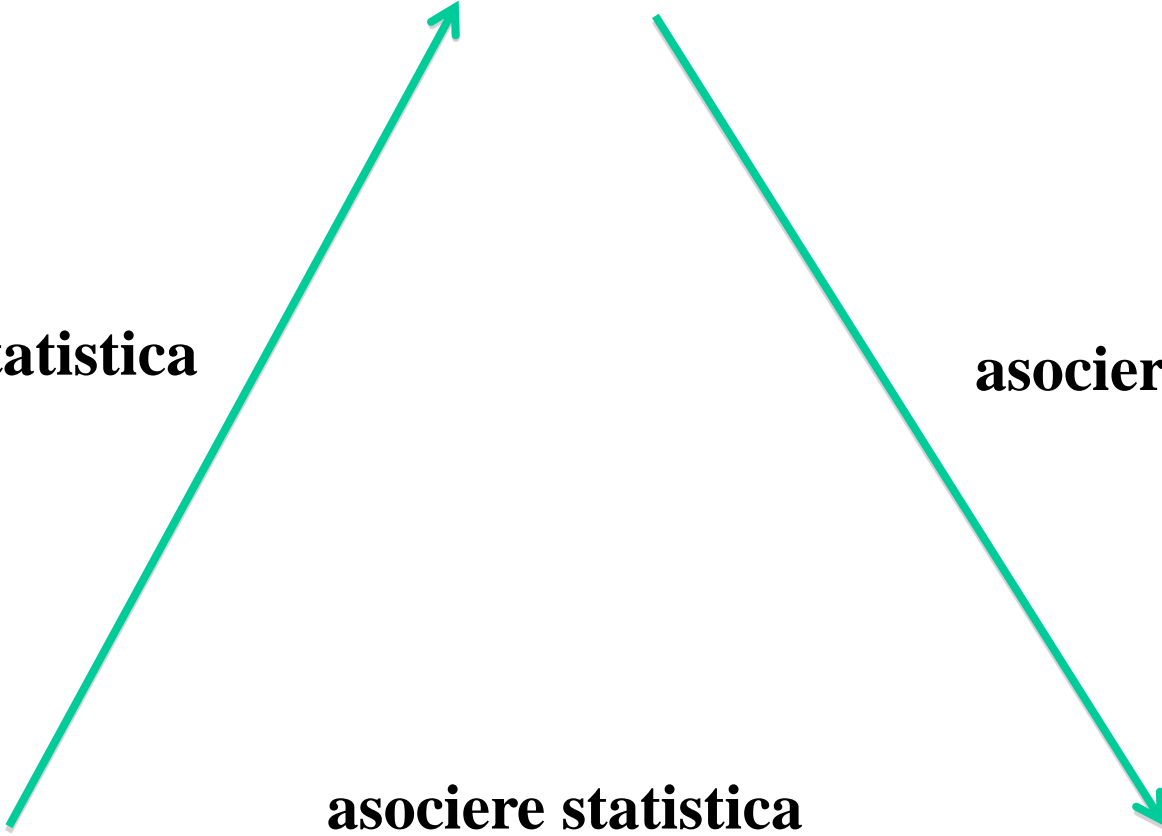
asociere statistica

asociere cauzala

asociere statistica

Expunere (**HRT**)

Efect (**BIC**)



A fost alocarea pacienților pentru tratament aleatorie?

- efectele sunt rezultatul a multiple cauze, iar tratamentul este doar una dintre ele
- randomizarea asigură (dacă eșantionul este suficient de mare) distribuția egală în cele două grupuri atât a determinanților cunoscuți, cât și a celor necunoscuți
- grupurile trebuie să fie identice, cu excepția tratamentului

A fost alocarea pacienților pentru tratament aleatorie?

- alocarea aleatorie (întâmplătoare)
- alocarea ascunsă (în momentul includerii pacientului, nu trebuie să știi cărui grup îi va aparține)
- eroare sistematică de selecție (selection bias)

A fost alocarea pacienților pentru tratament aleatorie?

- În studiile fără randomizare, sau la care randomizarea nu a fost ascunsă, există tendința de a aloca pacienții mai puțin gravi ramurii cu tratamentul experimental, exagerând beneficiul terapiei
- Dacă studiul nerandomizat nu a găsit nici un efect, de obicei este sigur să acceptăm rezultatul

Table 1: Randomisation and TENS in postoperative pain

Trial design	Analgesic result	
	Positive	Negative
Randomised	2	15
Not properly randomised	17	2

VALIDITATE

Alocare aleatorie (randomizare) = ascunsa (*concealed*)

Analiza in intentie de tratament (*ITT*)

Urmarire completa (5%-20%)

Orbire (pacienti, medici, analisti)

Grupuri similare la inceputul studiului

Grupurile tratate egal, cu exceptia interventiei experimentale

REZULTATE

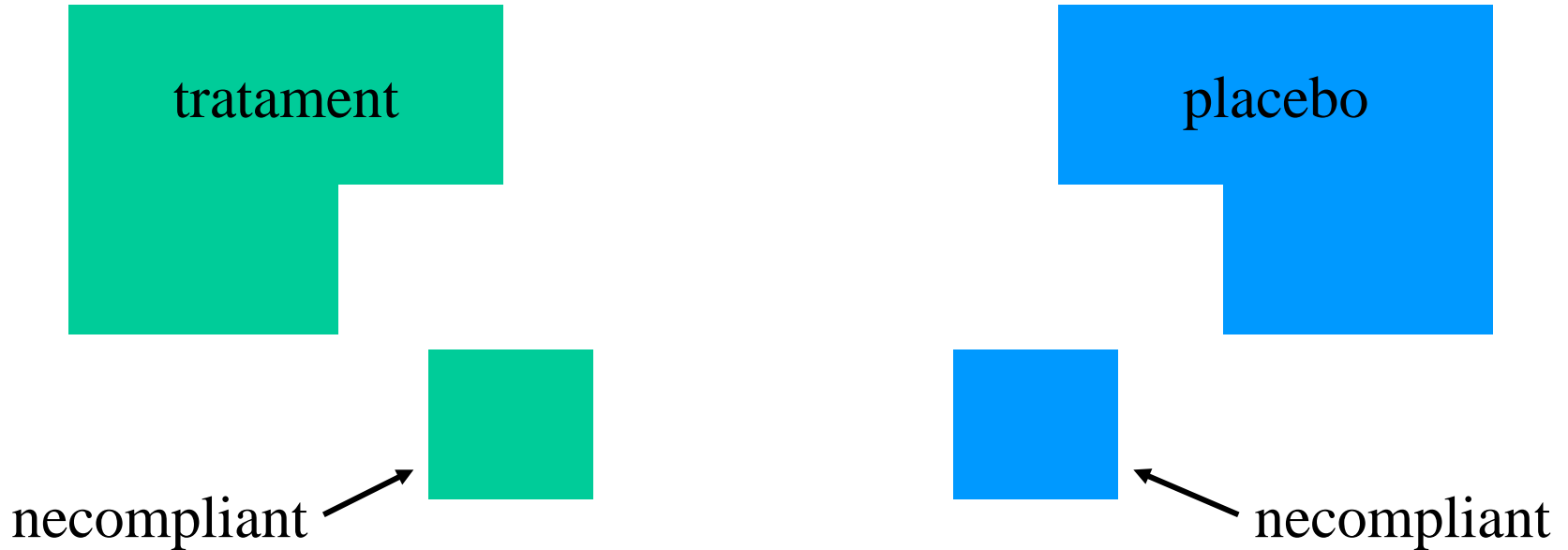
Semnificatie statistica (p, CI, putere statistica)

Semnificatie clinica (reducerea absoluta a riscului, *NNT*)

GENERALIZABILITATE (validitate externa)

Au fost pacienții analizați în grupul în care au fost alocați (“intention-to-treat analysis”)?

În realitate:



Au fost pacienții analizați în grupul în care au fost alocați (“intention-to-treat analysis”)?

Ce facem cu pacienții care nu și-au luat tratamentul?

**“odată randomizat,
ÎNTOTDEAUNA analizat”**

analizat in grupul in care a fost alocat initial!

Au fost pacienții analizați în grupul în care au fost alocați (“intention-to-treat analysis”)?

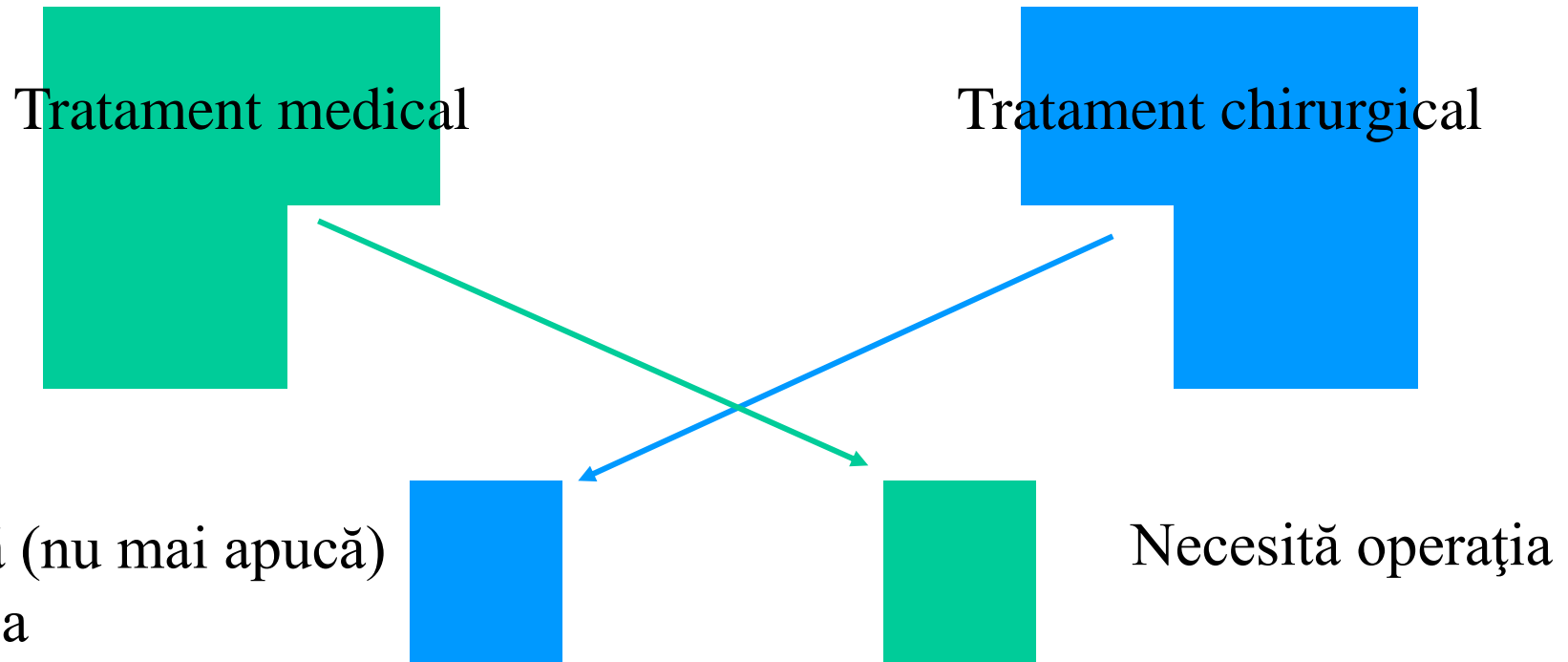
- complianța: legată de prognostic
- pacienții necomplianți au o evoluție mai proastă decât cei complianți, chiar când este vorba de placebo (cu 30%)!
- excluderea necomplianților selectează pe cei cu prognostic mai bun și distruge distribuția echilibrată realizată prin randomizare

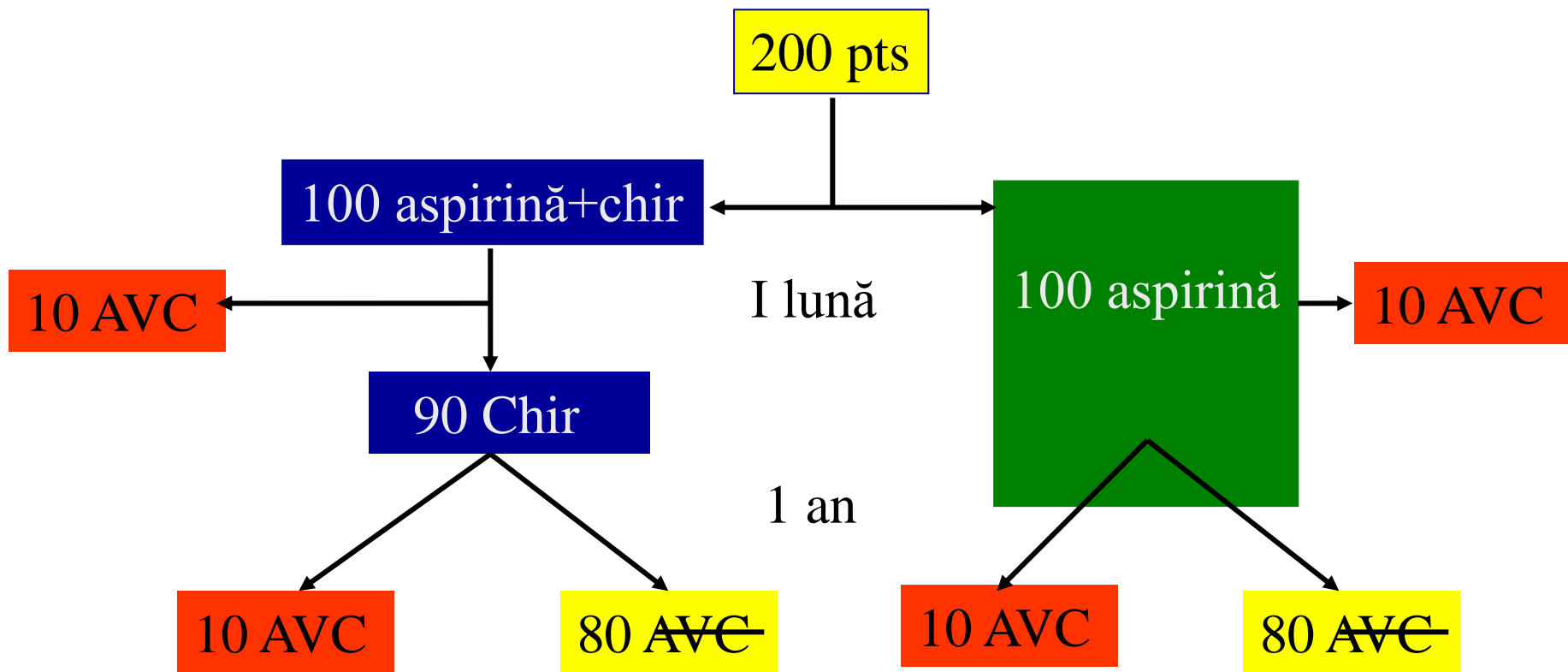
Au fost pacienții analizați în grupul în care au fost alocați (“intention-to-treat analysis”)?

- analiza trebuie să îi includă pe pacienții necomplianți cu medicația sau care nu au terminat studiul
- eliminând pacienții necomplianți nu se poate răspunde la problema cercetată: dacă oferirea unui program terapeutic aduce beneficiu
- folosind numai complianții se introduce o eroare sistematică de selecție

Au fost pacienții analizați în grupul în care au fost alocați (“intention-to-treat analysis”)?

Cross over neplanificat





Analiza “as treated”:

Incidența AVC = $10/90 = 0,11$

$30/110 = 0,27$

RR=0,41

Analiza per protocol:

Incidența AVC = $10/90 = 0,11$

$20/100 = 0,20$

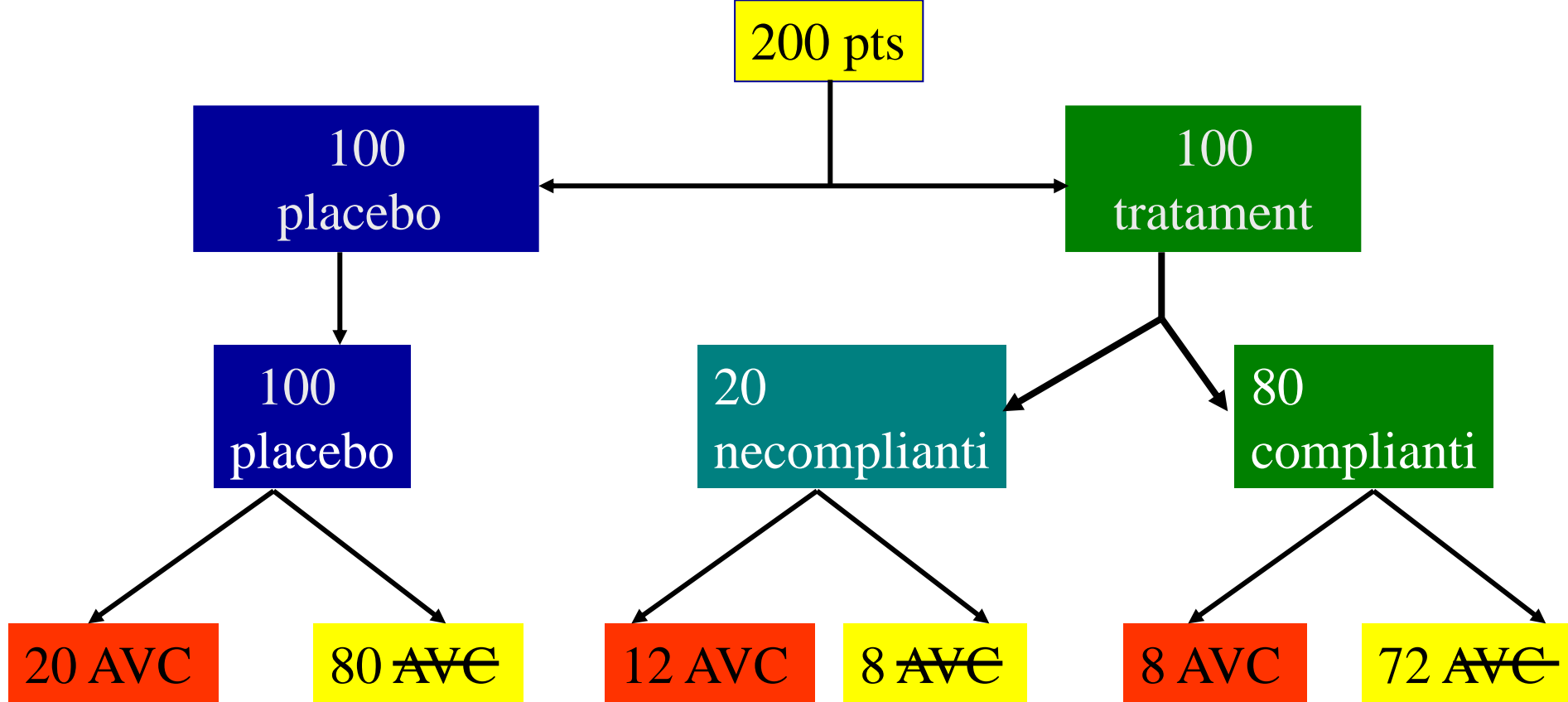
RR=0,55

Analiza ITT:

Incidența AVC = $20/100 = 0,20$

$20/100 = 0,20$

RR=1



Analiza per protocol:

Incidența AVC/Tr = $8/80 = 0,10$

RR = $0,10/0,36 = 0,5$

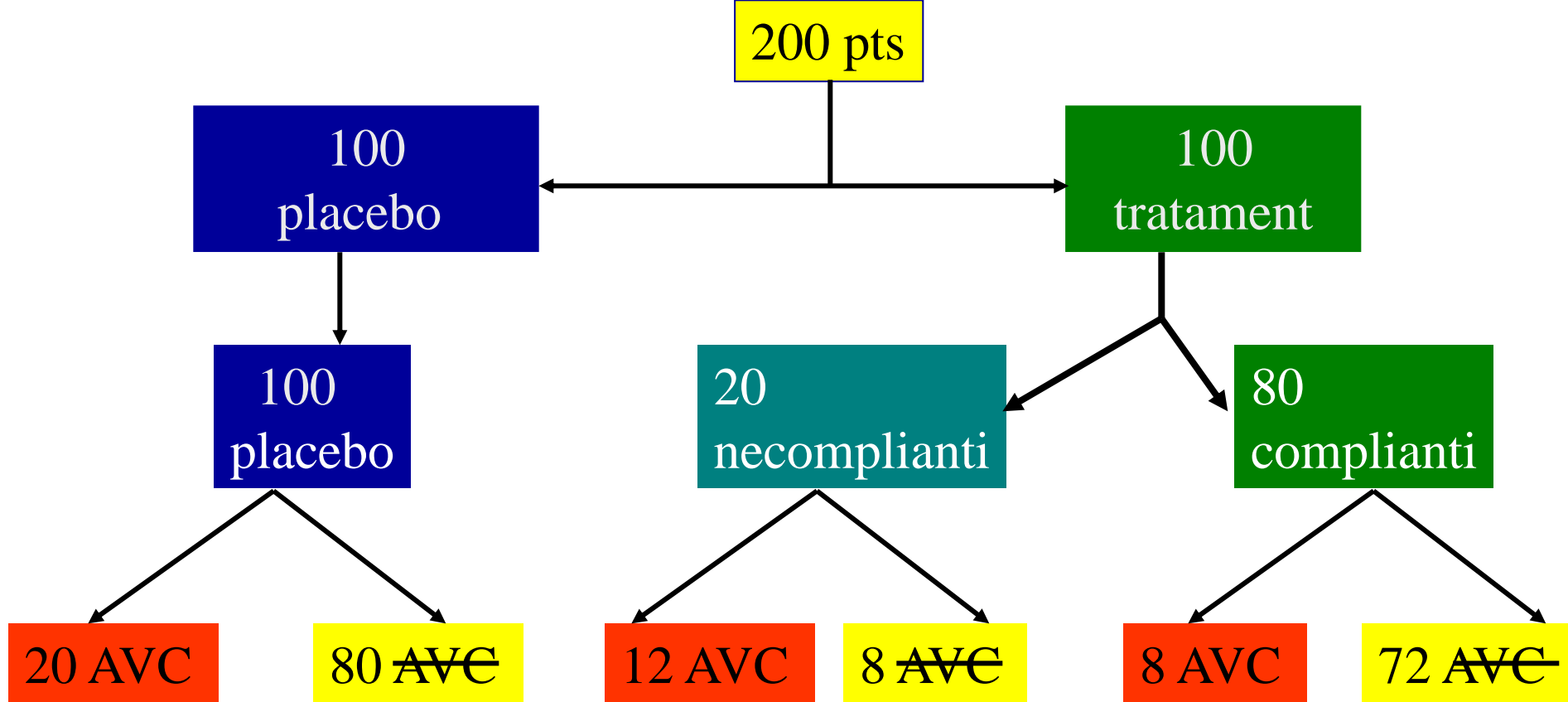
Incidența AVC/Pl = $20/100 = 0,20$

Analiza ITT:

Incidența AVC/Tr = $20/100 = 0,20$

RR = 1

Incidența AVC/Pl = $20/100 = 0,20$



Analiza “as treated”:

Incidența AVC/Tr = $8/80 = 0,10$

RR = $0,10/0,36 = 0,38$

Incidența AVC/Pl = $32/120 = 0,26$

Analiza per protocol:

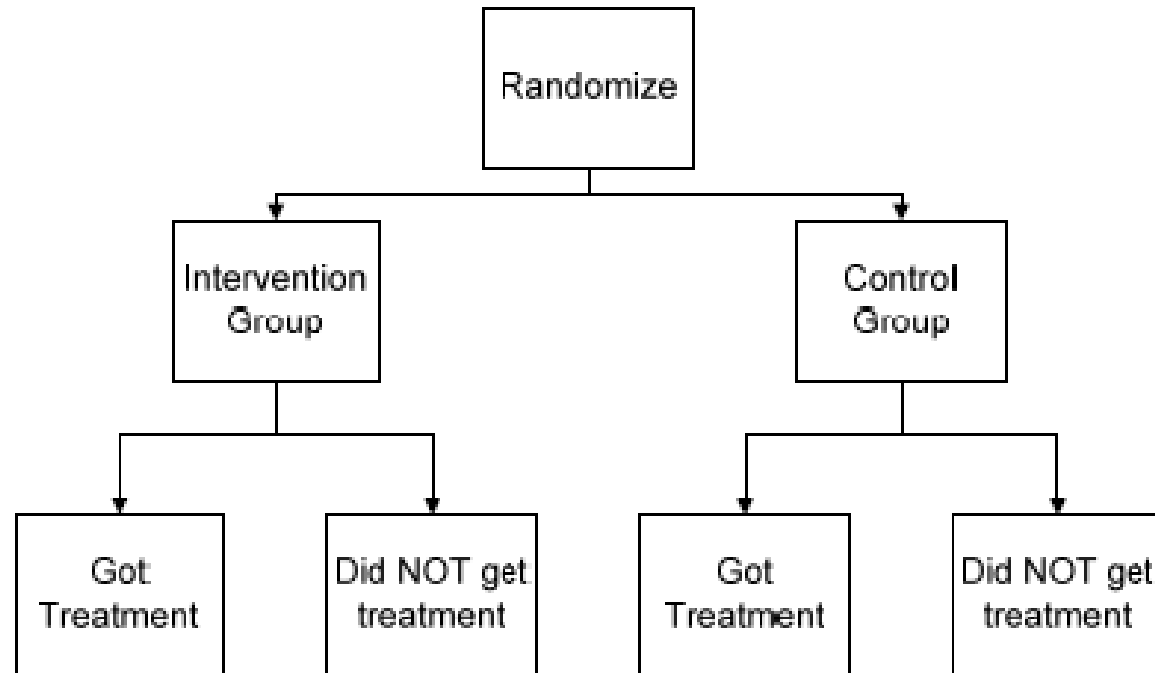
RR = 0,5

Analiza ITT:

RR = 1

The analysis of RCT's

Intention-To-Treat versus Per Protocol or As Treated



Intention-to-Treat	YES	YES	NO	NO
Per protocol	YES	DROP	DROP	NO
As Treated	YES	NO	YES	NO

VALIDITATE

Alocare aleatorie (randomizare) = ascunsa (*concealed*)

Analiza in intentie de tratament (*ITT*)

Urmarire completa (5%-20%)

Orbire (pacienti, medici, analisti)

Grupuri similare la inceputul studiului

Grupurile tratate egal, cu exceptia interventiei experimentale

REZULTATE

Semnificatie statistica (p, CI, putere statistica)

Semnificatie clinica (reducerea absoluta a riscului, *NNT*)

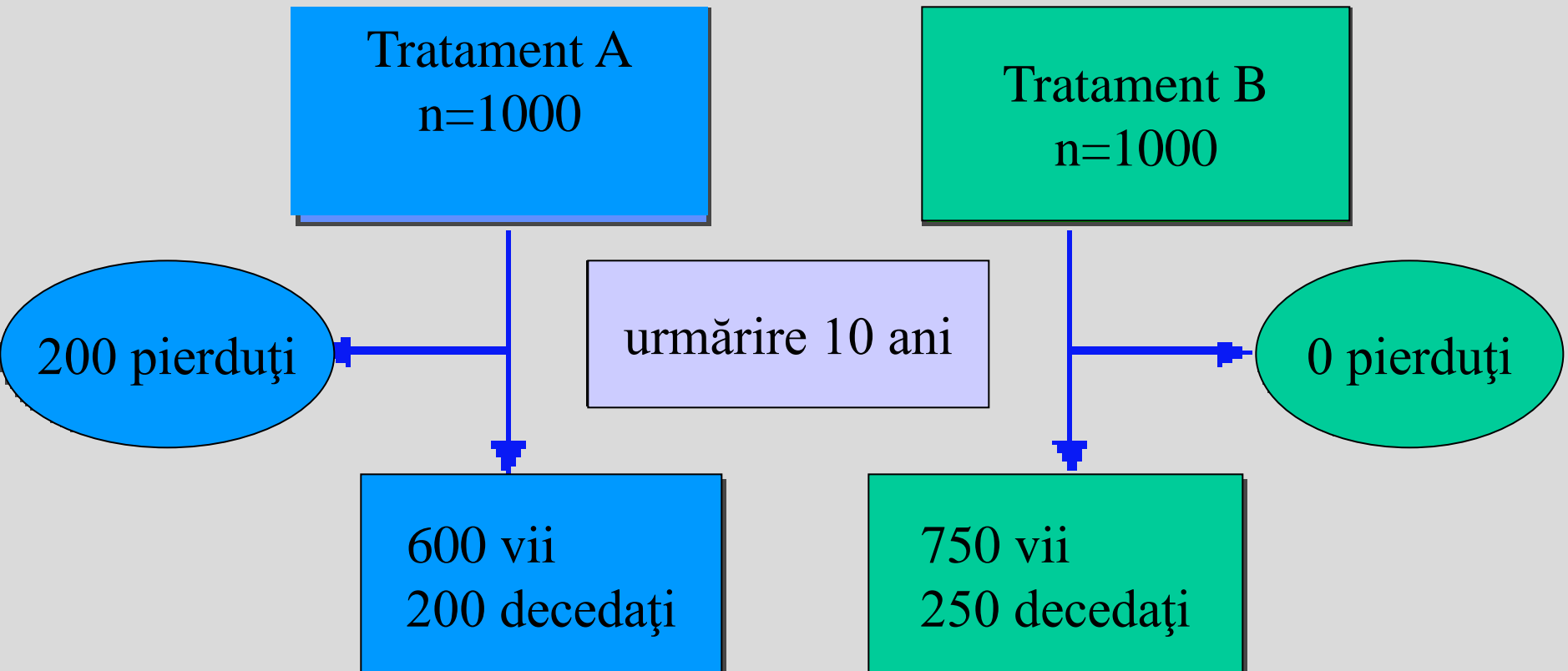
GENERALIZABILITATE (validitate externa)

A fost urmărirea completă?

- fiecare pacient inclus trebuie să participe la statistica finală
- pierduți: regula 5% / 20%
- pierduții: prognostic diferit de cei rămași
- analiza “în cel mai rău caz”

A fost urmărirea completă?

Pierduți din vedere



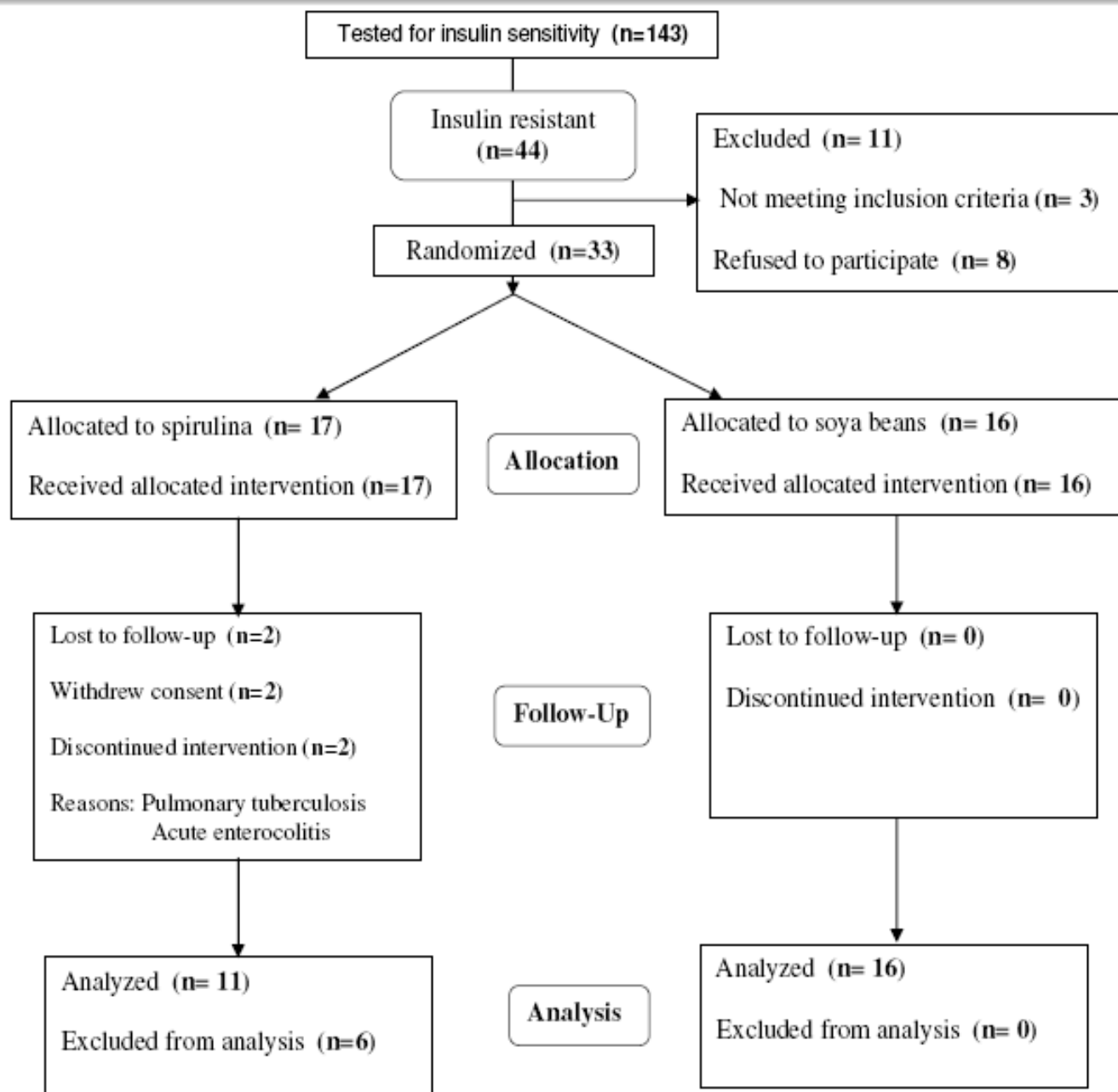
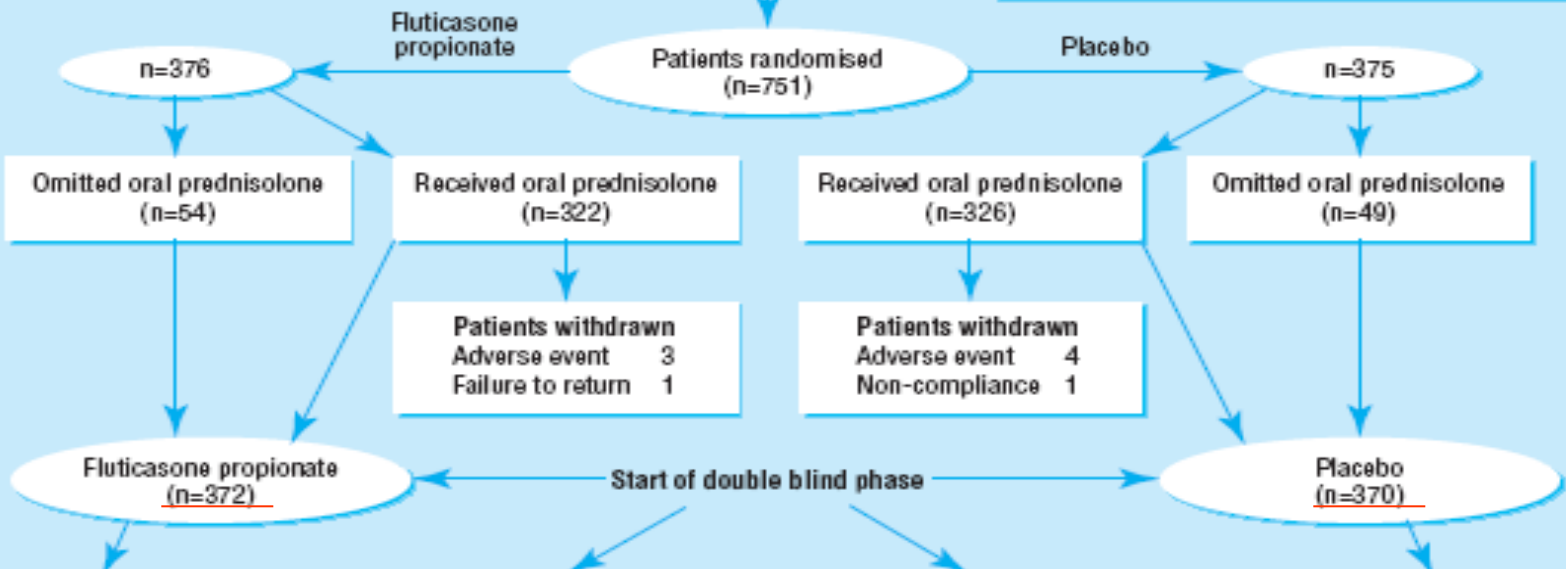


Figure 1: Participant flow in the course of the study

Start of run in phase
Eligible patients
(n=990)

Patients withdrawn before randomisation (n=239; 24%)	
Failed entry criteria	49
Adverse event	109
COPD exacerbations	56
Other respiratory conditions	32
Cardiac events	7
Malignant events	4
Other adverse events	10
Non-compliance	7
Failure to return	30
Other	44



Withdrawals (n=160; 43%)	
Non-malignant respiratory events	69
COPD exacerbations	39
Chest infections	5
Increased breathlessness/cough	7
General deterioration/failure	9
Pneumonia/haemoptysis	5
Other respiratory conditions	4
Cardiac events	15
Malignant events	10
Other adverse events	17
Total adverse events	111
Non-compliance	6
Failure to return	16
Other	27

Fluticasone propionate	Placebo
299 (80%) completed 1 year	273 (74%) completed 1 year
254 (68%) completed 2 years	226 (61%) completed 2 years
212 (57%) completed study	175 (47%) completed study

Withdrawals (n=195; 53%)	
Non-malignant respiratory events	93
COPD exacerbations	53
Chest infections	8
Increased breathlessness/cough	14
General deterioration/failure	9
Pneumonia/haemoptysis	3
Other respiratory conditions	6
Cardiac events	20
Malignant events	20
Other adverse events	14
Total adverse events	131
Non-compliance	9
Failure to return	18
Other	30

VALIDITATE

Alocare aleatorie (randomizare) = ascunsa (*concealed*)

Analiza in intentie de tratament (*ITT*)

Urmarire completa (5%-20%)

Orbire (pacienti, medici, analisti)

Grupurile tratate egal, cu exceptia interventiei experimentale

Grupuri similare la inceputul studiului

REZULTATE

Semnificatie statistica (p, CI, putere statistica)

Semnificatie clinica (reducerea absoluta a riscului, *NNT*)

GENERALIZABILITATE (validitate externa)

Au fost pacienții, clinicienii și personalul implicat în studiu “orbi” ?

Combined treatment with indapamide and perindopril but not perindopril alone reduced the risk of stroke

PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure lowering regimen compared with a thiazide diuretic and atenolol among individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001 Sep 29;358:1033-43.

QUESTION: In patients with a history of stroke or transient ischaemic attack, is treatment with perindopril alone or combined with indapamide more effective than treatment with atenolol and thiazide diuretic for the prevention of fatal or non-fatal stroke?

Design

Two* randomised (allocation concealed†), blinded (patients, clinicians, data collectors, outcome assessors, data analysts, and manuscript writers)‡,† placebo controlled trials with a mean follow up of 3.9 years (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study [PROGRESS]).

Setting

172 centres from 10 countries

Patients

6105 patients (mean age 68 years) with a history of stroke or TIA in the previous 5 years as a definite indication for treatment

Table 2: Blinding and acupuncture for back pain

Type of study	Percent improved with		NNT (95% CI)
	acupuncture	control	
Blind	57	50	13 (5 to no benefit)
Non-blind	67	38	3.5 (2.4 to 6.5)

Table 3: Factors tending to overestimate treatment effect

Factor	Percentage over-estimation of treatment effect
Not randomised	40
Not double-blind	17
Including duplicate information	20
Using only small trials	30
Trials of poor reporting quality	25

VALIDITATE

Alocare aleatorie (randomizare) = ascunsa (*concealed*)

Analiza in intentie de tratament (*ITT*)

Urmarire completa (5%-20%)

Orbire (pacienti, medici, analisti)

Grupurile tratate egal, cu exceptia interventiei experimentale

Grupuri similare la inceputul studiului

REZULTATE

Semnificatie statistica (p, CI, putere statistica)

Semnificatie clinica (reducerea absoluta a riscului, *NNT*)

GENERALIZABILITATE (validitate externa)

Au fost grupurile similare la începutul

tratamentului?

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Apixaban (N=9120)	Warfarin (N=9081)
Age — yr		
Median	70	70
Interquartile range	63–76	63–76
Female sex — no. (%)	3234 (35.5)	3182 (35.0)
Region — no. (%)		
North America	2249 (24.7)	2225 (24.5)
Latin America	1743 (19.1)	1725 (19.0)
Europe	3672 (40.3)	3671 (40.4)
Asian Pacific	1456 (16.0)	1460 (16.1)
Systolic blood pressure — mm Hg		
Median	130	130
Interquartile range	120–140	120–140
Weight — kg		
Median	82	82
Interquartile range	70–96	70–95
Prior myocardial infarction — no. (%)	1319 (14.5)	1266 (13.9)
Prior clinically relevant or spontaneous bleeding — no. (%)	1525 (16.7)	1515 (16.7)

Prior clinically relevant or spontaneous bleeding — no. (%)	1525 (16.7)	1515 (16.7)
History of fall within previous year — no. (%)	386 (4.2)	367 (4.0)
Type of atrial fibrillation — no. (%)		
Paroxysmal	1374 (15.1)	1412 (15.5)
Persistent or permanent	7744 (84.9)	7668 (84.4)
Prior use of vitamin K antagonist for >30 consecutive days — no. (%)	5208 (57.1)	5193 (57.2)
Qualifying risk factors		
Age \geq 75 yr — no. (%)	2850 (31.2)	2828 (31.1)
Prior stroke, TIA, or systemic embolism — no. (%)	1748 (19.2)	1790 (19.7)
Heart failure or reduced left ventricular ejection fraction — no. (%)	3235 (35.5)	3216 (35.4)
Diabetes — no. (%)	2284 (25.0)	2263 (24.9)
Hypertension requiring treatment — no. (%)	7962 (87.3)	7954 (87.6)
CHADS ₂ score		
Mean	2.1 \pm 1.1	2.1 \pm 1.1
Distribution — no. (%)		
1	3100 (34.0)	3083 (34.0)
2	3262 (35.8)	3254 (35.8)
\geq 3	2758 (30.2)	2744 (30.2)

Table 1. (Continued.)

Characteristic	Apixaban (N = 9120)	Warfarin (N = 9081)
Medications at time of randomization — no. (%)		
ACE inhibitor or ARB	6464 (70.9)	6368 (70.1)
Amiodarone	1009 (11.1)	1042 (11.5)
Beta-blocker	5797 (63.6)	5685 (62.6)
Aspirin	2859 (31.3)	2773 (30.5)
Clopidogrel	170 (1.9)	168 (1.9)
Digoxin	2916 (32.0)	2912 (32.1)
Calcium blocker	2744 (30.1)	2823 (31.1)
Statin	4104 (45.0)	4095 (45.1)
Nonsteroidal antiinflammatory agent	752 (8.2)	768 (8.5)
Gastric antacid drugs	1683 (18.5)	1667 (18.4)
Renal function, creatinine clearance — no. (%)		
Normal, >80 ml/min	3761 (41.2)	3757 (41.4)
Mild impairment, >50 to 80 ml/min	3817 (41.9)	3770 (41.5)
Moderate impairment (>30 to 50 ml/min)	1365 (15.0)	1382 (15.2)
Severe impairment (\leq 30 ml/min)	137 (1.5)	133 (1.5)
Not reported	40 (0.4)	39 (0.4)

* Plus-minus values are means \pm SD. None of the characteristics differed significantly between the groups ($P > 0.05$ for all comparisons). ACE denotes angiotensin-converting enzyme, ARB angiotensin-receptor blocker, and TIA transient ischemic attack.

Table 1. Characteristics of Patients

Characteristics	Exercise (n = 182)	Nonexercise (n = 174)	<i>p</i> Values
Amounts of walking, mean* (step counts, SD)	3,043 (2,274)	922 (1,131)	<0.001
Age, mean (yr, SD)	52.1 (13.9)	53.7 (14.1)	0.112
Sex (female, %)	84 (46.2%)	95 (54.6%)	0.114
Obesity (BMI > 26 kg/m ²)	46 (25.3%)	48 (27.5%)	0.740
Constipation	22 (12.1%)	21 (12.1%)	0.996
History of abdominal surgery	39 (21.4%)	43 (24.7%)	0.529
History of gynecological surgery	38 (20.9%)	37 (21.3%)	0.929
History of chronic disease	23 (12.6%)	32 (18.4%)	0.144
Previous colonoscopy	63 (34.6%)	59 (33.9%)	0.911
Time to colonoscopy, mean (min, SD)	278 (45)	275 (64)	0.521
Time to reach cecum, mean (s, SD)	286 (123)	288 (128)	0.930

SD = standard deviation; BMI = body mass index.

*Statistically significant.

VALIDITATE

Alocare aleatorie (randomizare) = ascunsa (*concealed*)

Analiza in intentie de tratament (*ITT*)

Urmarire completa (5%-20%)

Orbire (pacienti, medici, analisti)

Grupurile tratate egal, cu exceptia interventiei experimentale

Grupuri similare la inceputul studiului

REZULTATE

Semnificatie statistica (p, CI, putere statistica)

Semnificatie clinica (reducerea absoluta a riscului, *NNT*)

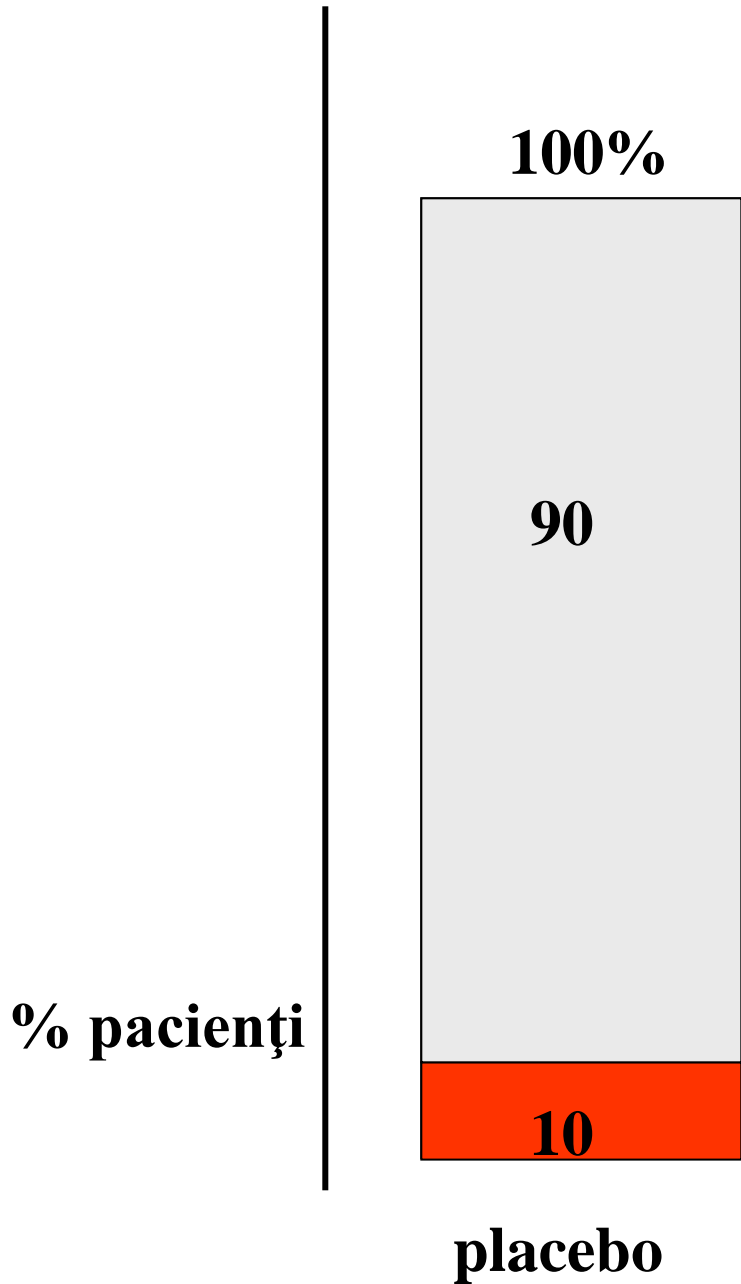
GENERALIZABILITATE (validitate externa)

Măsurarea și analiza datelor

Riscul absolut = probabilitatea = incidența

Incidența cumulată = $\frac{\text{numărul de cazuri noi într-o perioadă de timp}}{\text{populația la risc}}$

Densitatea incidenței = $\frac{\text{numărul de cazuri noi într-o perioadă de timp}}{\text{numărul de persoane-timp observate}}$



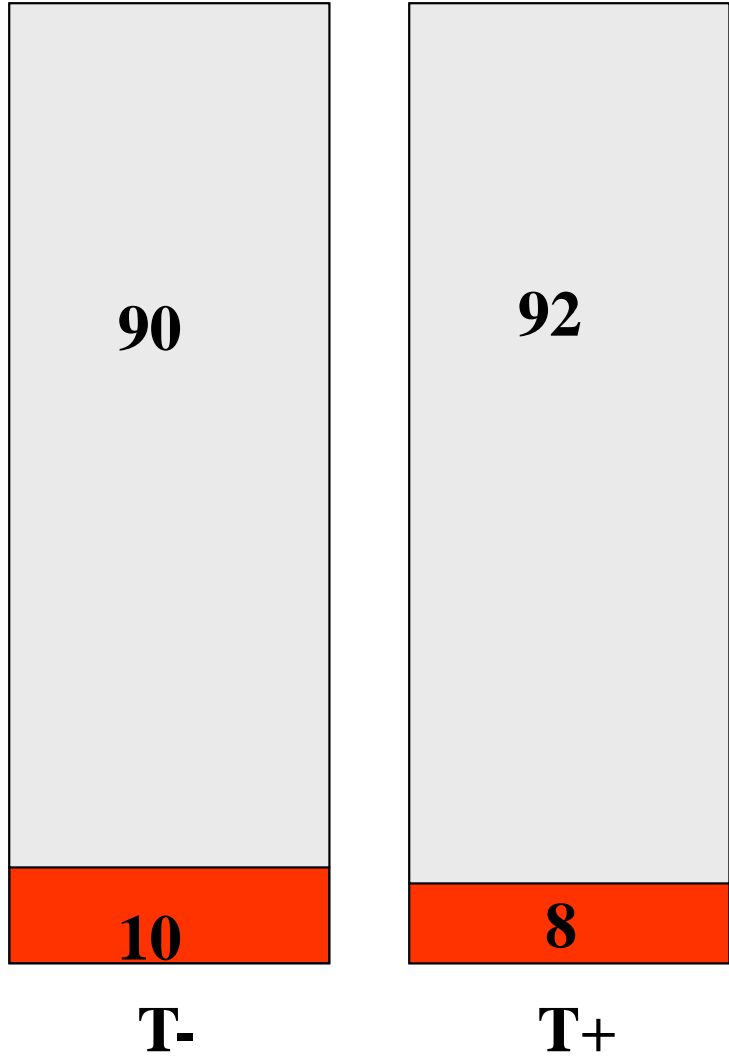
$$\text{Incidența} = \frac{10}{100} = 0,1 \text{ (10\%)}$$

$$\text{Riscul} = \frac{10}{100} = 0,1 \text{ (10\%)}$$

$$\text{Odds} = 10/90 = 0,11$$

Riscul bazal

100%

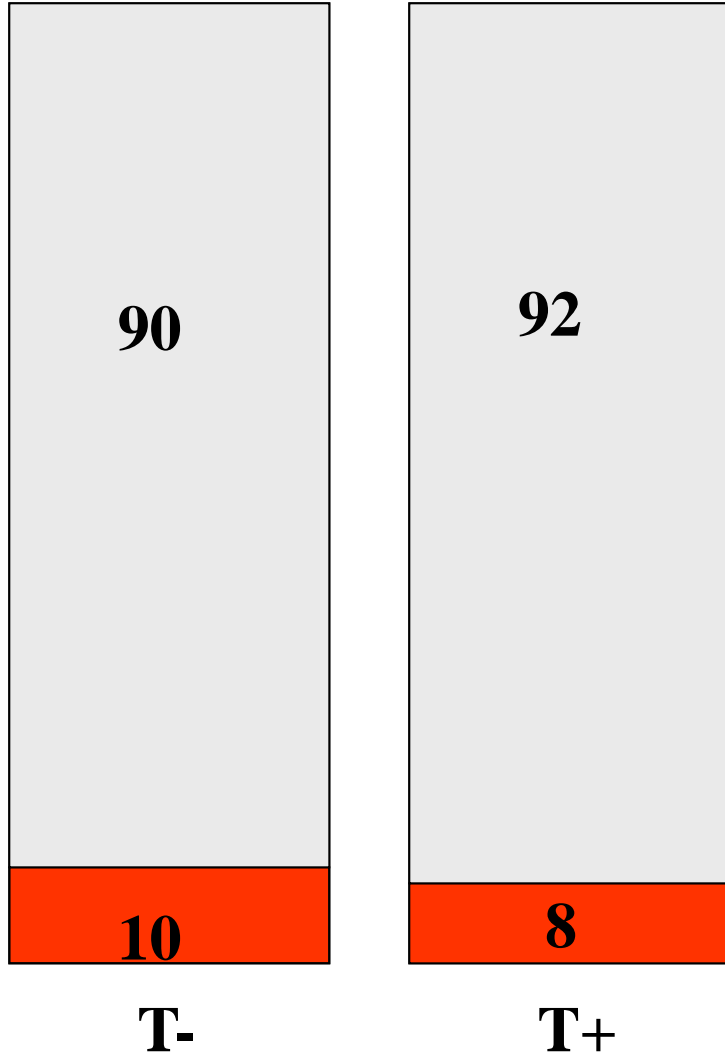


$$\mathbf{Riscul(T-)} = \frac{\mathbf{10}}{\mathbf{100}} = \mathbf{0,1}$$

$$\mathbf{Riscul(T+)} = \frac{\mathbf{8}}{\mathbf{100}} = \mathbf{0,08}$$

$$\mathbf{RR = R_{T+} / R_{T-} = 0,08 / 0,1 = 0,8}$$

100%



$$\text{Riscul}(T-) = \frac{10}{100} = 0,1$$

$$\text{Riscul}(T+) = \frac{8}{100} = 0,08$$

$$\text{RR} = R_{T+} / R_{T-} = 0,08 / 0,1 = 0,8$$

$$\text{Odds}_{T+} = 8/92 = 0,087$$

$$\text{Odds}_{T-} = 10/90 = 0,11$$

$$\text{OR} = \text{Odds}_{T+} / \text{Odds}_{T-} = 0,087 / 0,11 = 0,79$$

		EFFECT (OUTCOME)		
		PREZENT	ABSENT	
EXPUNERE LA TRATAMENT	Tratament	a	b	a+b
	Placebo	c	d	c+d

Direcția studiului



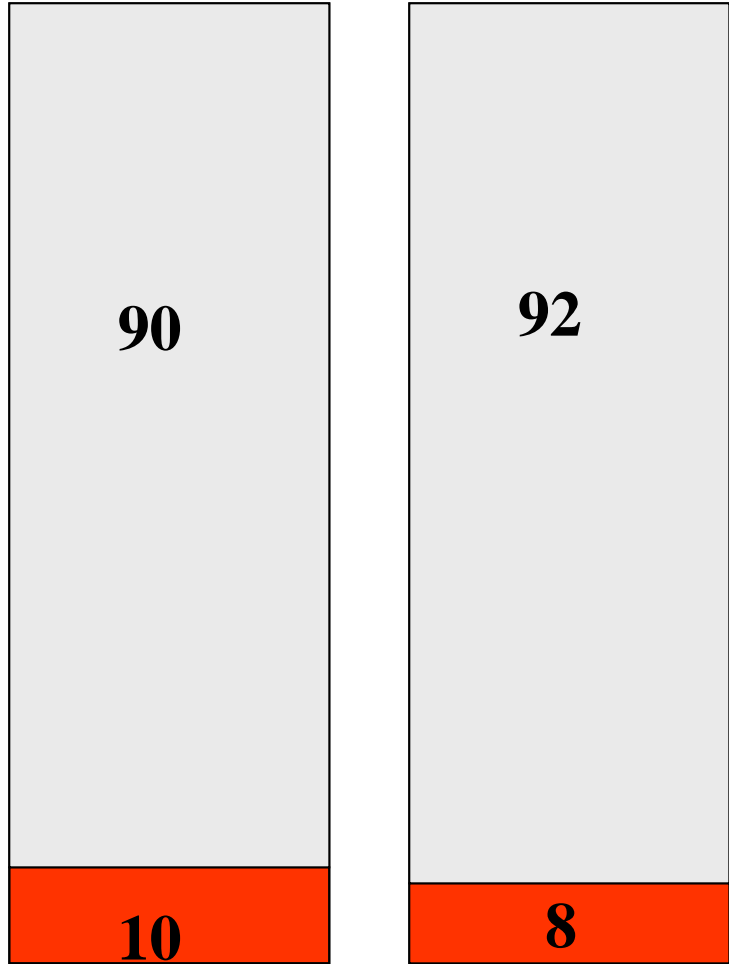
$$R_{T+} = a/(a+b)$$

$$R_{T-} = c/(c+d)$$

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$$

RR<1	Factor de protecție
RR=1	Factor indiferent
RR>1	Factor de risc

100%



$$\text{Riscul}(T-) = \frac{10}{100} = 0,1$$

$$\text{Riscul}(T+) = \frac{8}{100} = 0,08$$

$$\text{RR} = R_{T+}/R_{T-} = 0,08/0,1 = 0,8$$

$$\text{RRR} = 1 - \text{RR} = 1 - 0,8 = 0,2$$

(20%)

PRESTARIUM¹ mg

PERINDOPRIL

O dată pe zi

Inhibitorul ECA de înaltă performanță

PROGRESS PERIODUL PROTECTOR AL UNUI PREDUMBIT STROKE STUDY ÎN CARDIOLOGIE

Rezultate¹:

Reducerea riscului de AVC recurent

28%

p<0,0001

Reducerea riscului de evenimente
cardiovasculare majore

26%

p<0,0001

Reducerea riscului de infarct miocardic

38%

p<0,0001

Reducerea nevoii de spitalizare

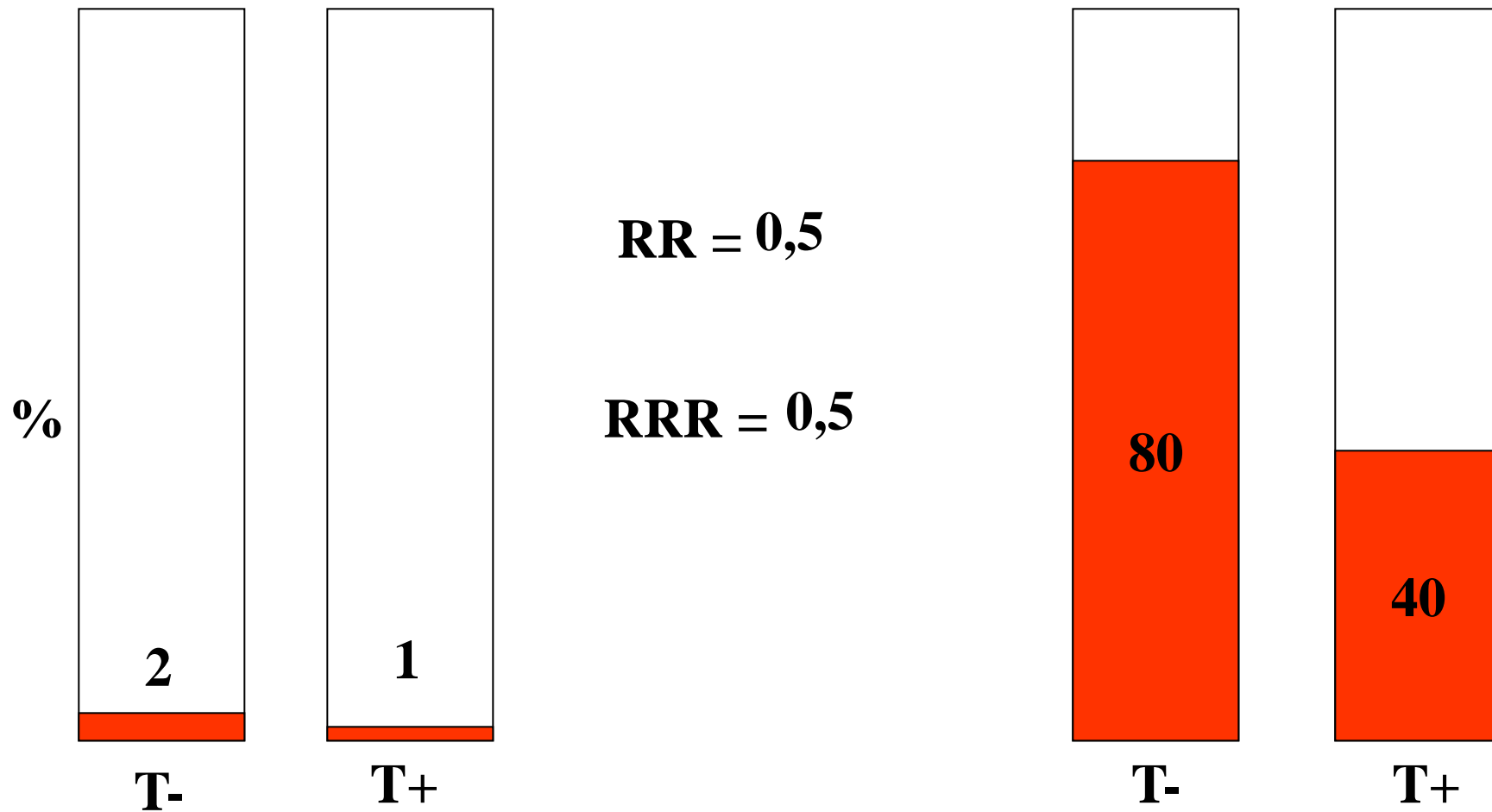
9%

p<0,05

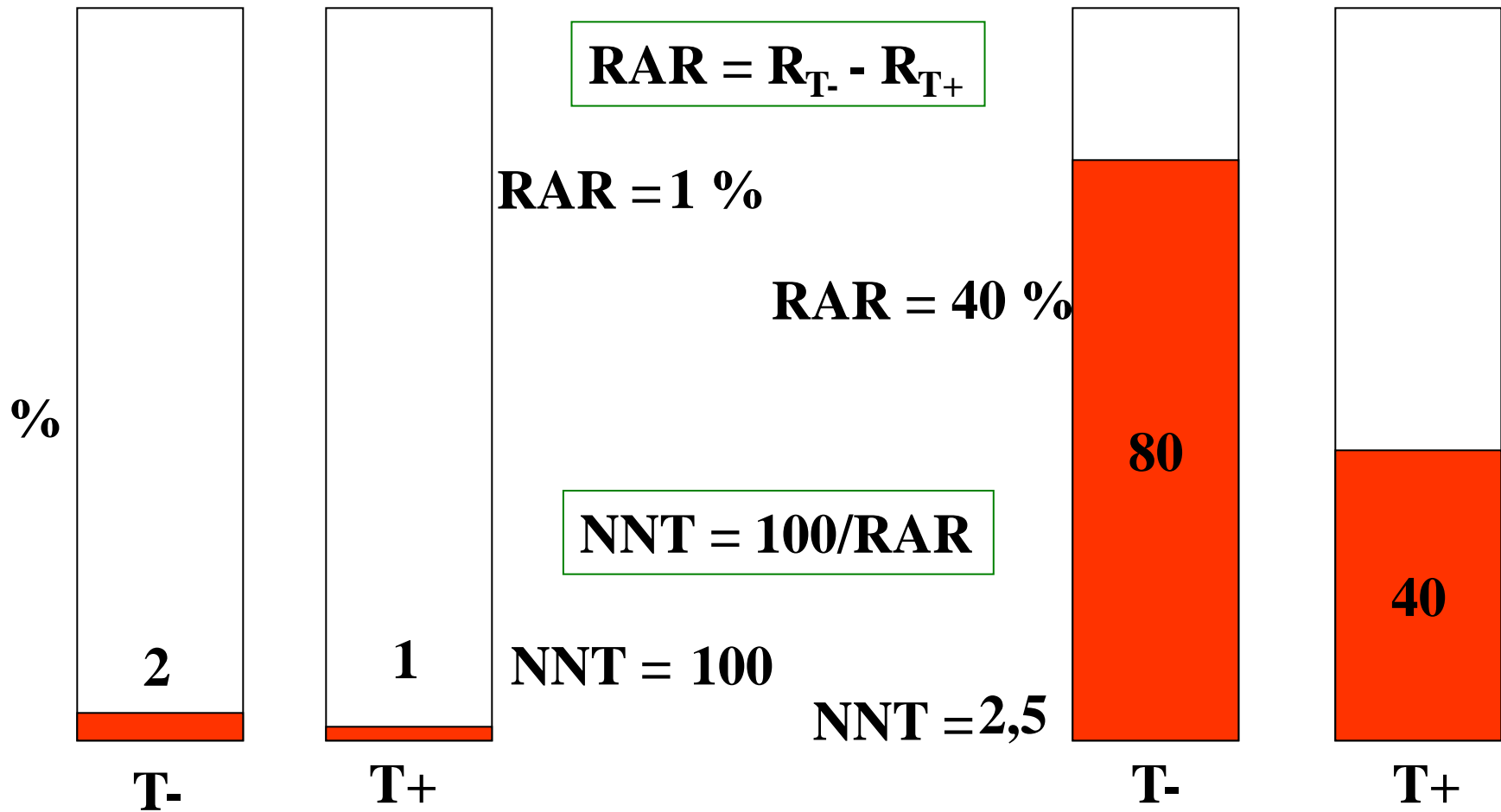
Tratamentul cu Prestarium poate preveni peste 500 000 de cazuri de AVC recurent într-un singur an de tratament în întreaga lume¹.



Cât de mare a fost efectul tratamentului?



Cât de mare a fost efectul tratamentului?



Risc bazal !!!

ARR, NNT depend de riscul bazal

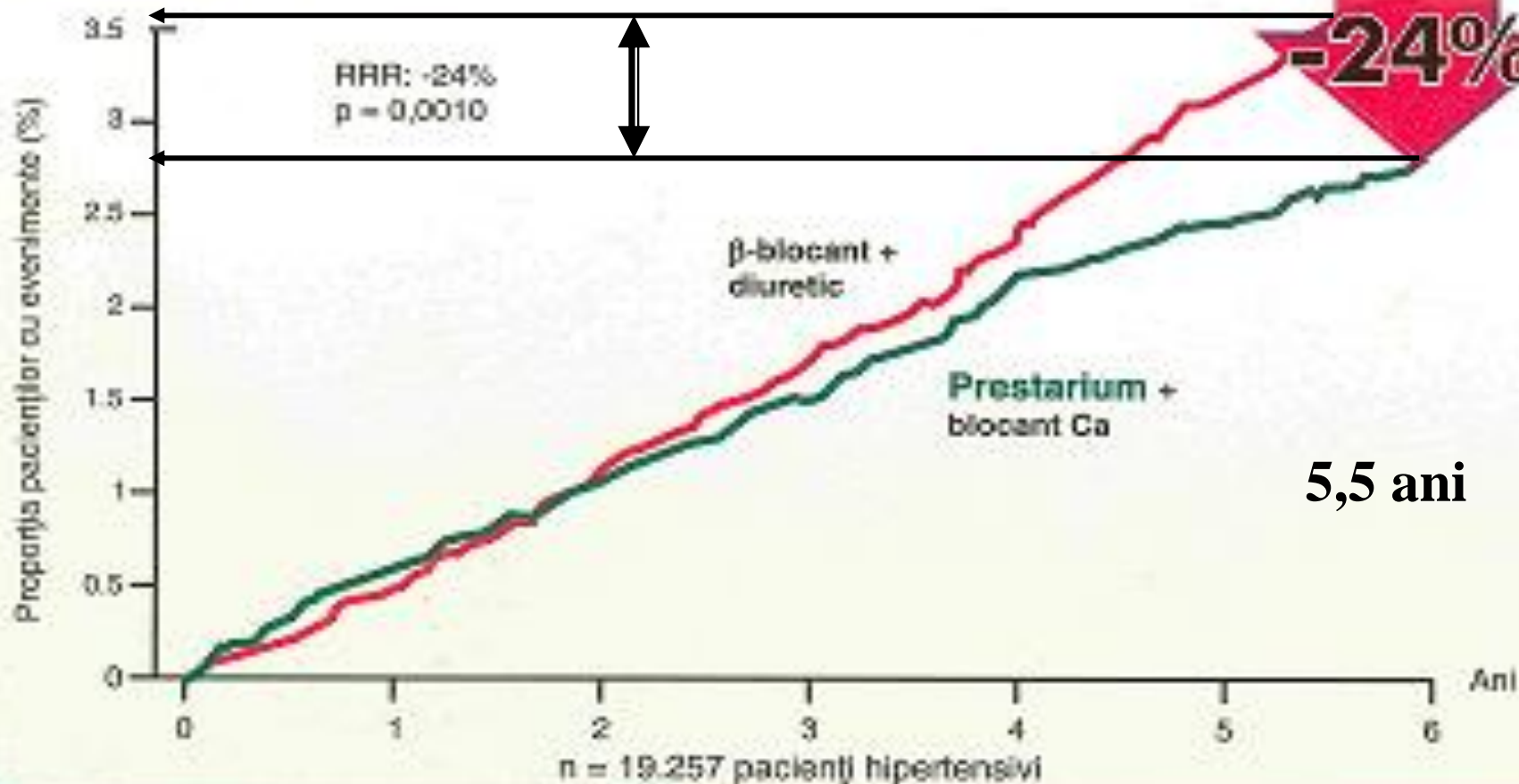
Table 2. Coronary heart disease (CHD) event prevention for statins v placebo*

Individual trials (combined trials)†	Patient group	Mean or median follow up	RRR (95% CI)	NNT (CI)	NNT/year (CI)
a) AFCAPS/TexCAPS	No CHD, normal cholesterol	5.4 years	37% (21 to 50)	49 (33 to 99)	256 (170 to 514)
b) WOSCOPS	No CHD, high cholesterol	4.9 years	31% (17 to 43)	44 (29 to 95)	217 (141 to 463)
c) CARE	CHD, normal cholesterol	5.0 years	24% (9 to 36)	38 (20 to 99)	167 (100 to 496)
d) LIPID	CHD, normal cholesterol	6.1 years	24% (12 to 35)	28 (20 to 48)	172 (122 to 294)
e) 4S	CHD, high cholesterol	5.2 years	34% (25 to 41)	12 (9 to 17)	63 (49 to 89)
(a + b)	No CHD	5.2 years	33% (22 to 42)	47 (34 to 74)	237 (177 to 382)
(c + d + e)	CHD	5.4 years	26% (20 to 31)	29 (19 to 31)	129 (103 to 172)
(a + c + d)	Normal cholesterol	5.5 years	25% (18 to 31)	39 (30 to 55)	209 (163 to 398)
(b + e)	High cholesterol	5.2 years	30% (23 to 37)	29 (22 to 43)	151 (114 to 221)

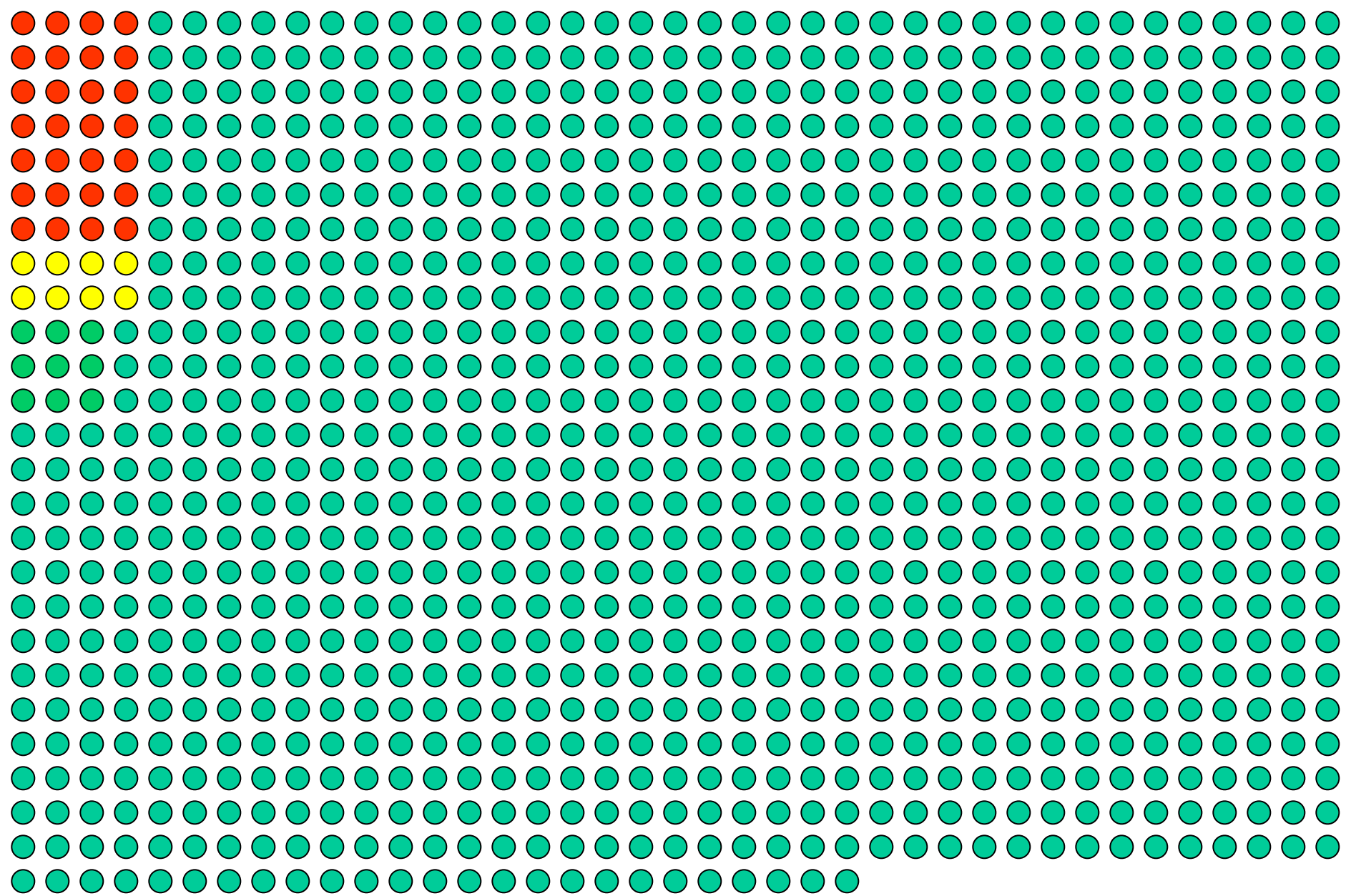
*AFCAPS/TexCAPS = AirForce/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study; CARE = Cholesterol and Recurrent Events; LIPID = Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease trial; 4S = Scandinavian Simvastatin Survival Study. Abbreviations defined in glossary. Data adapted from Kumana *et al*,¹ which contains references for these trials. The combined NNT/year for secondary prevention trials was lower than that for primary prevention and for individual trials only that for 4S was lower than the others ($p < 0.05$).

†Results are weighted for combined trials.

Riscul de deces cardiovascular (%)¹

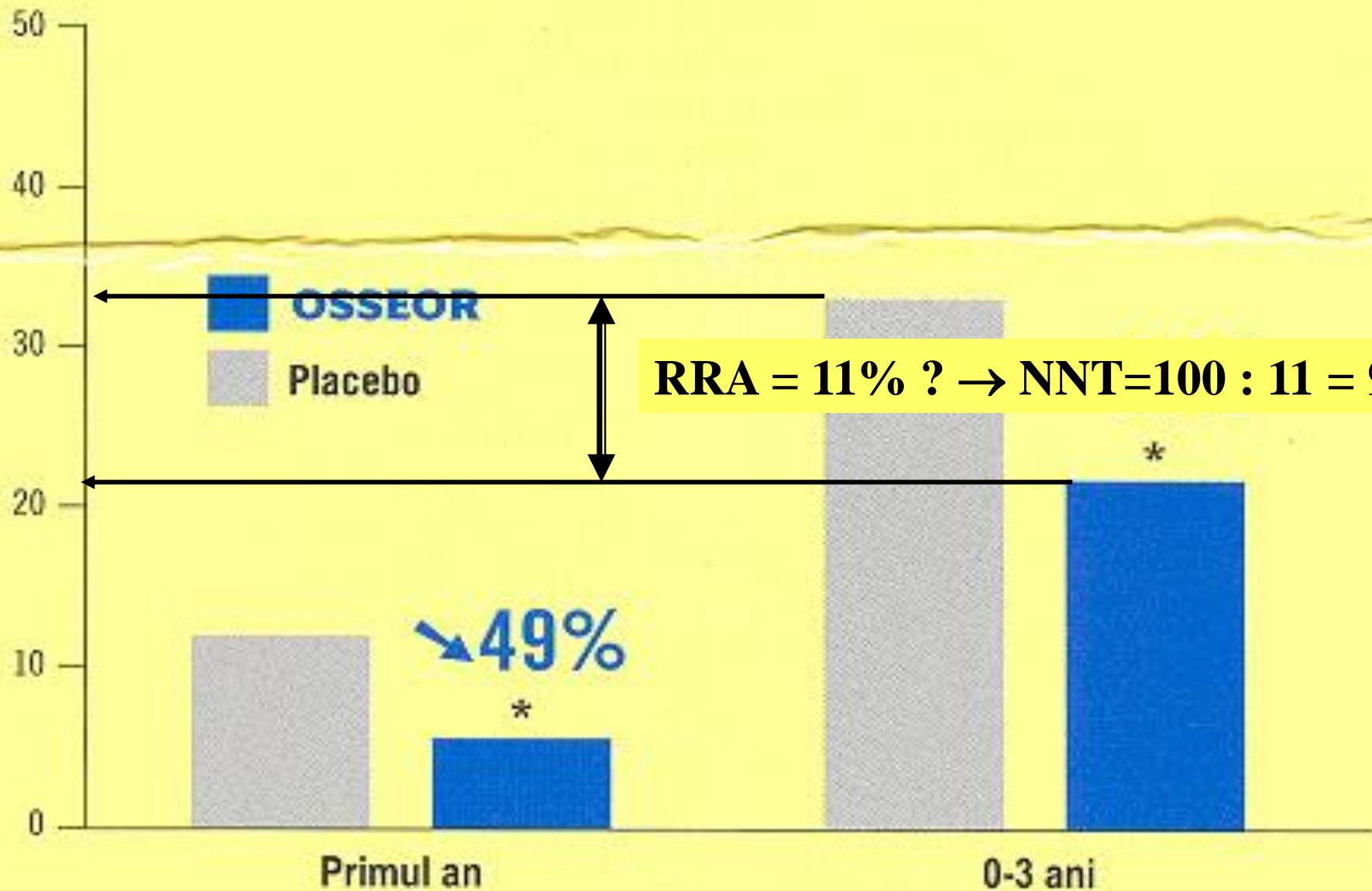


RRA = $3,6 - 2,8 = 0,8\%$ | al NNT = $100 : 0,8 = 125$



ASCOT-BPLA: mortalit. cv.

ARR = 0,8%

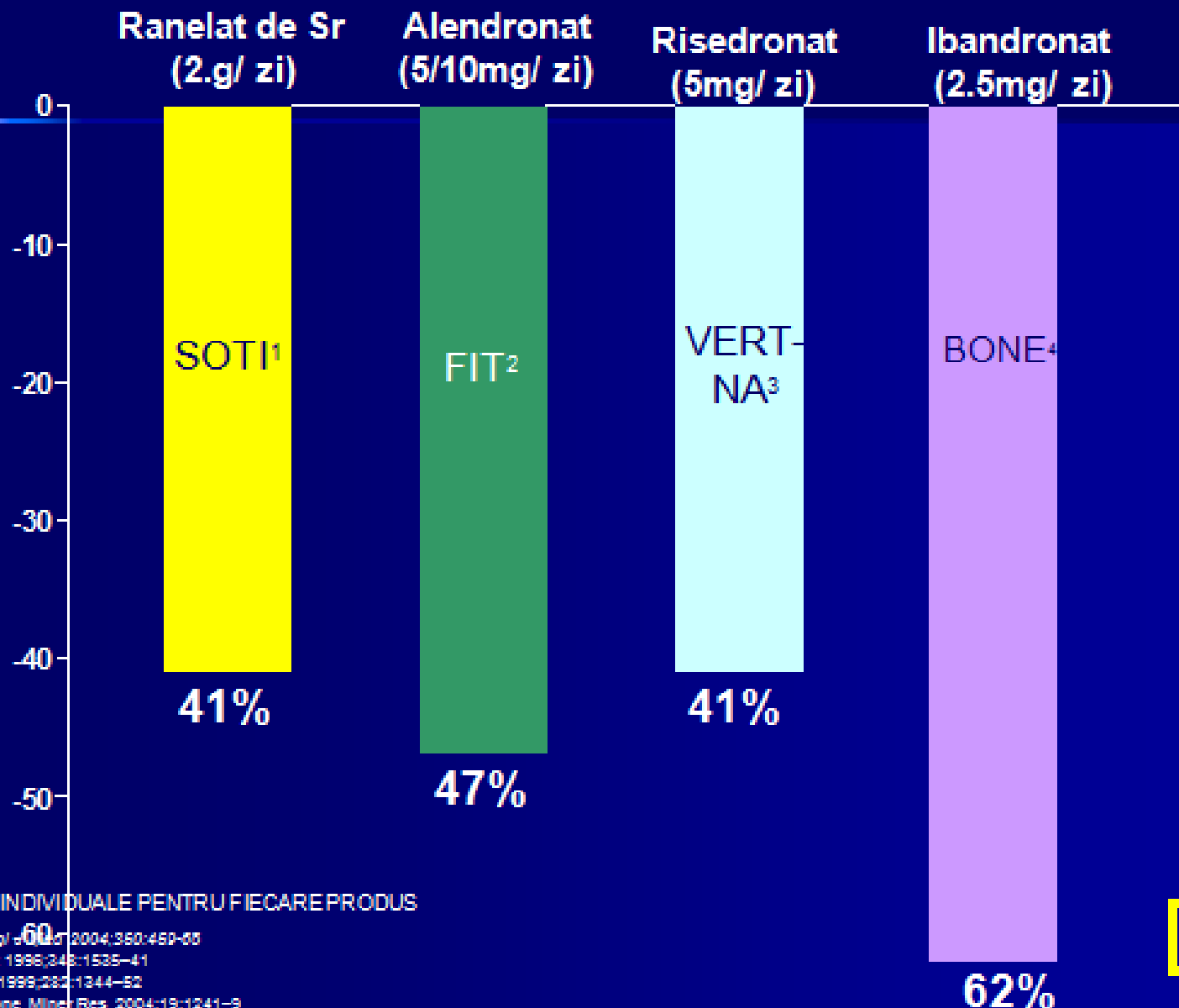


RRA = 11% ? → NNT=100 : 11 = 9

Femei cu fracturi vertebrale prevalente

*P<0.001

Reducerea RR pentru fracturi vertebrale noi dupa 3 ani



Dar..

DATE DIN STUDII INDIVIDUALE PENTRU FIECARE PRODUS

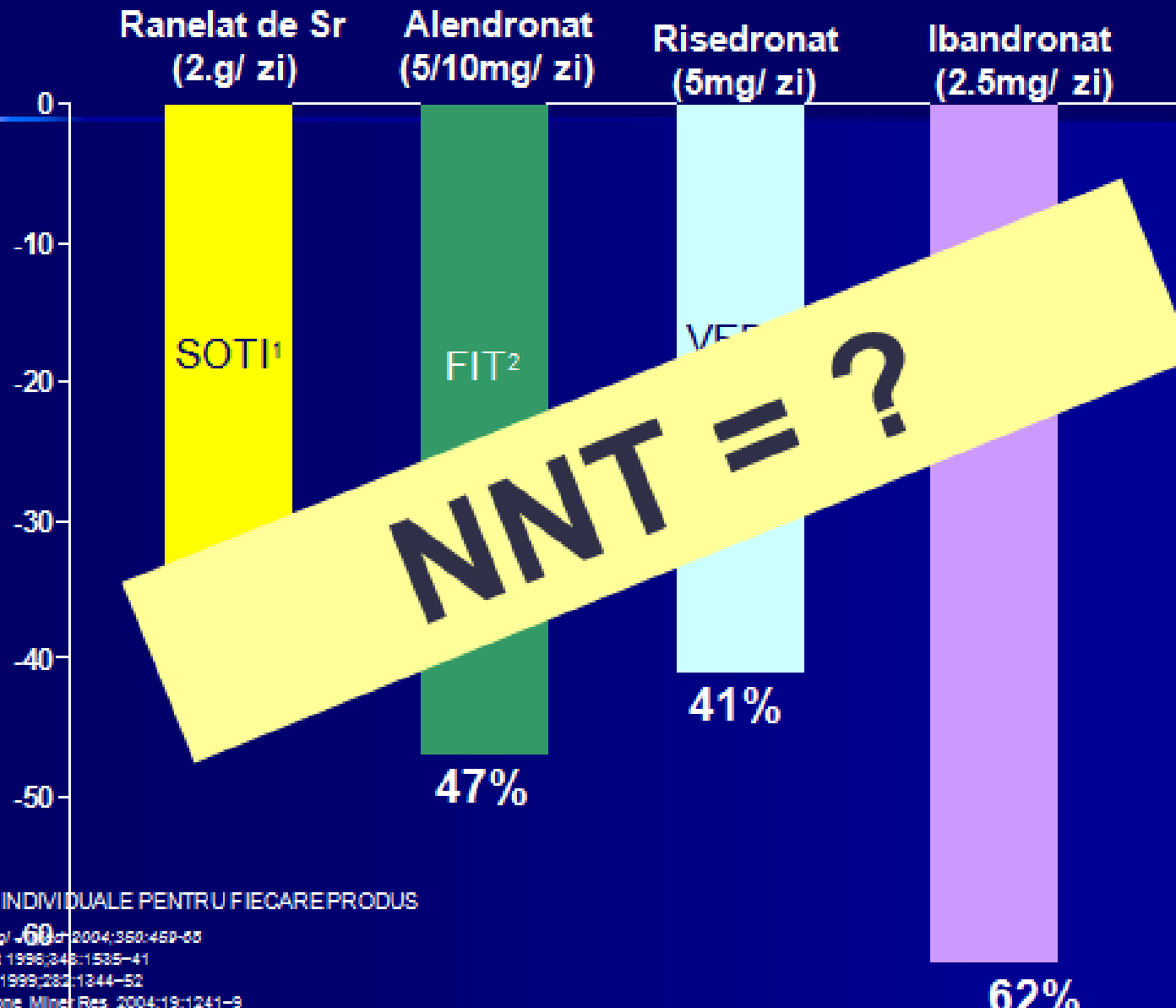
¹Meunier PJ, et al. *N Engl J Med* 2004;350:459-69

²Bleck DM, et al. *Lancet* 1998;348:1535-41

³Harris ST, et al. *JAMA* 1999;282:1344-52

⁴Cheesnut CH, et al. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-9

Reducerea RR pentru fracturi vertebrale noi dupa 3 ani



DATE DIN STUDII INDIVIDUALE PENTRU FIECARE PRODUS

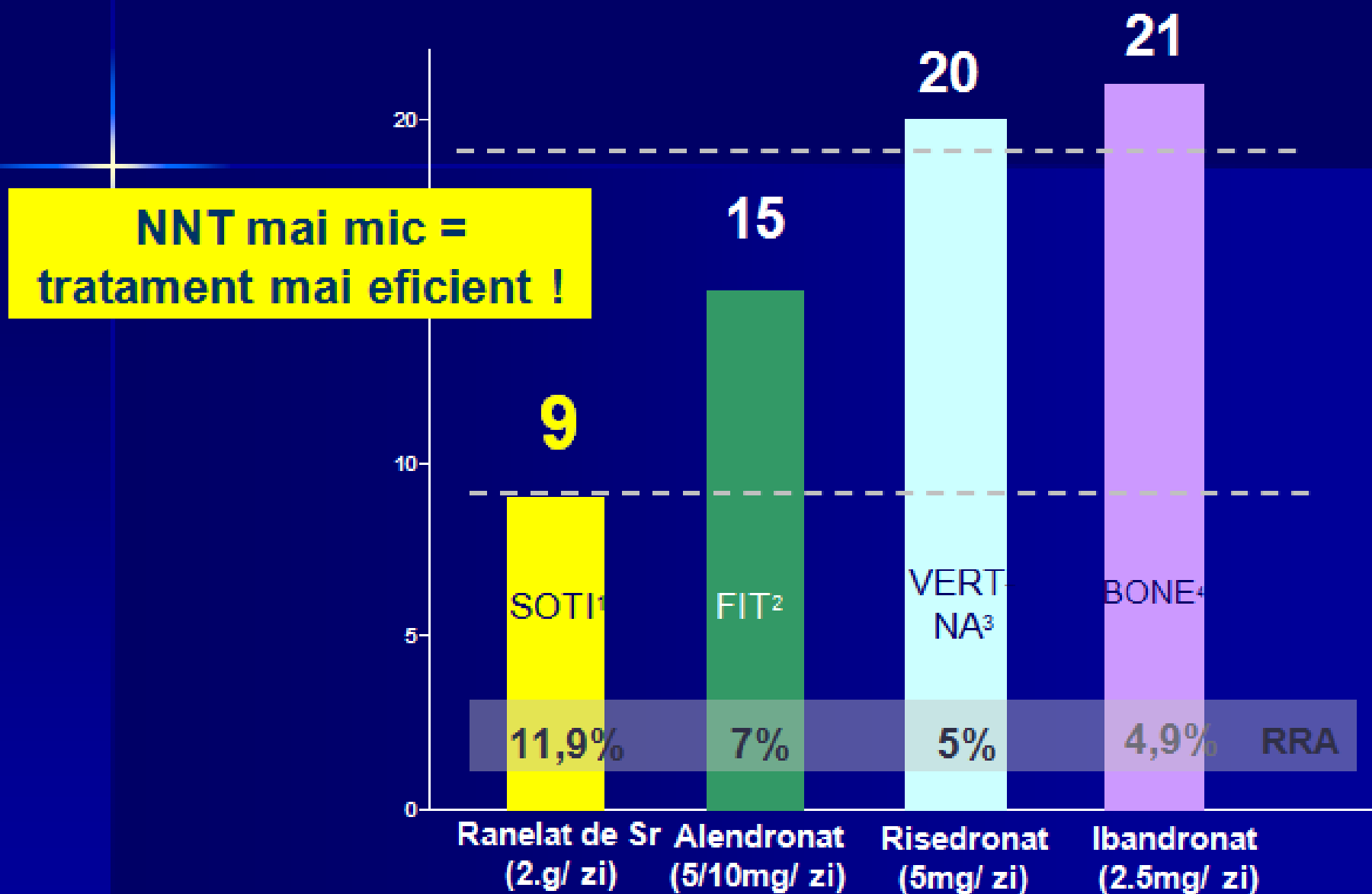
¹Meunier PJ, et al. *N Engl J Med* 2004;350:459-66

²Black DM, et al. *Lancet* 1996;348:1535-41

³Harris ST, et al. *JAMA* 1999;282:1344-52

⁴Chesnut CH, et al. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-9

NNT pentru reducerea riscului de F.V. noi la 3 ani

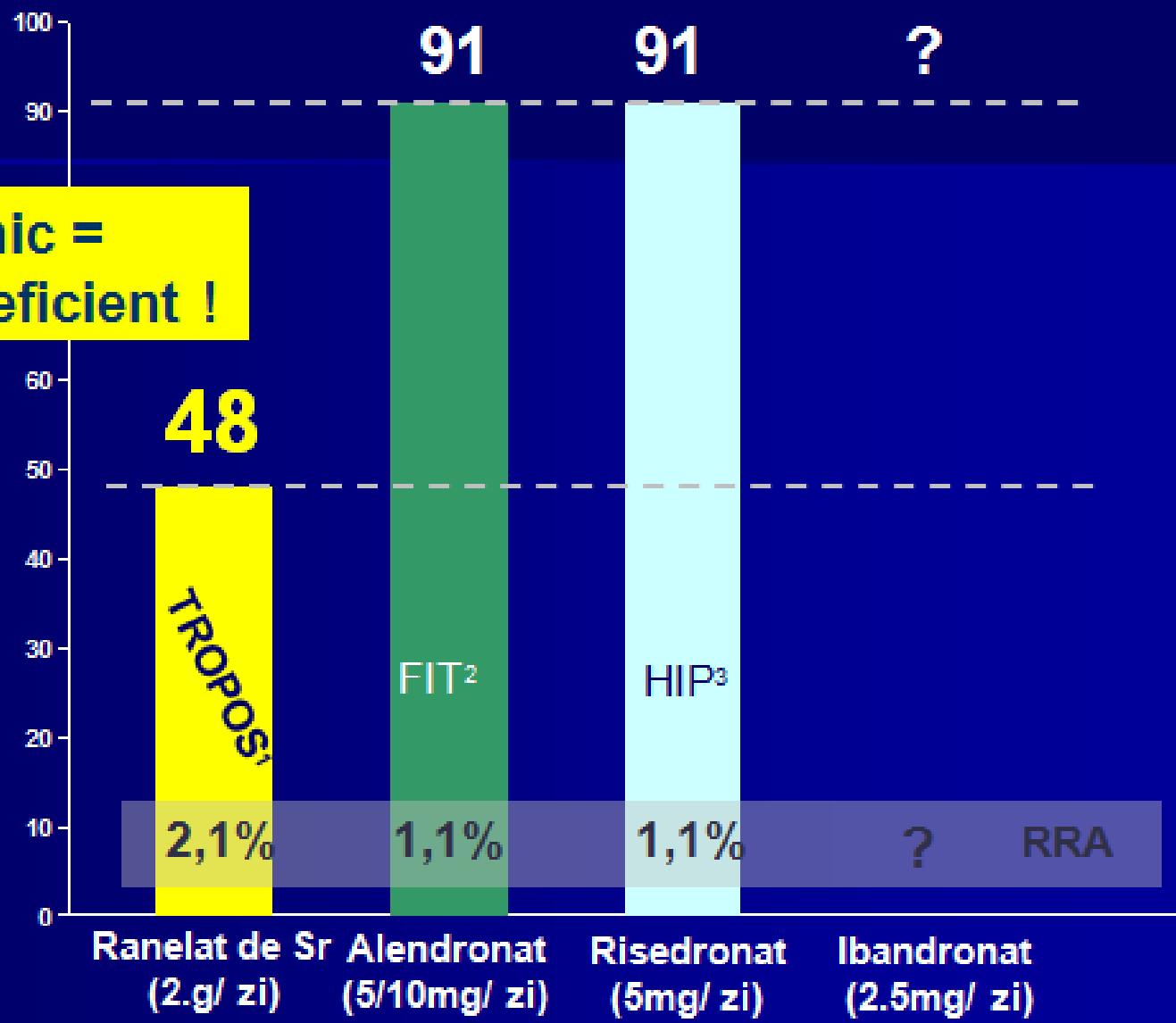


DATE DIN STUDII INDIVIDUALE PENTRU FIECARE PRODUS

¹Meunier PJ et al. *N Engl J Med* 2004;350:450-55 ²Black DM, et al. *Lancet* 1996;348:1535-41 ³Harris ST, et al. *JAMA* 1999;282:1344-52 ⁴Chesnut CH, et al. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-9

NNT pentru reducerea riscului de F.S. la 3 ani

**NNT mai mic =
tratament mai eficient !**



DATE DIN STUDII INDIVIDUALE PENTRU FIECARE PRODUS

¹Reginster JY, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2816-2822. ²Mac Clung MR, Gensens P, Miller PD et al. *New Engl J Med* 2001, 344:333-340

	RRR	RAR	NNT	
RANELAT DE STRONTIU (SOTI)	41 %	11,9 %	9	
ALENDRONAT (FIT)	47 %	7 %	15	
RISEDRONAT (VERT-NA)	41 %	5 %	20	
IBANDRONAT (BONE)	62 %	4,9 %	21	
DENOSUMAB (FREEDOM)	68 %	4,9 %	21	

Cât câștigi depunând banii la bancă?

- Depinde de:
 1. Dobândă
 2. Suma depusă
 3. Perioada

suma câștigată

= RAR / NNT

dobânda

= RRR

suma depusă

= riscul bazal (placebo)

perioada

= durata RCT (3 ani)

Cea mai mică dobândă, dar cel mai mare câștig!?

	RRR (dobânda)	RAR (câștigul)	NNT (câștigul)	Riscul bazal %
RANELAT DE STRONTIU (SOTI)	41 %	11,9 %	9	30%
ALENDRONAT (FIT)	47 %	7 %	15	15%
RISEDRONAT (VERT-NA)	41 %	5 %	20	12%
IBANDRONAT (BONE)	62 %	4,9 %	21	8%
DENOSUMAB (FREEDOM)	68 %	4,9 %	21	7%

Evaluarea rezultatelor unui studiu

- **PACIENTI**
- **INTERVENTIE**
- **COMPARATIE**
- **OBIECTIV(E)**
- **(TIMP)**

Objective HARD/ SUROGAT

- **HARD: obiectivele care il intereseaza pe pacient**
 - **VIATA/MOARTE**
 - **CALITATEA VIETII (durere, dispnee, functionalitate, dializa, spitalizare etc.)**
- **SUROGAT/INTERMEDIARE: care reprezinta, indirect, pe cele hard**
 - **TA, glicemie, colesterol, extrasistole, densitate osoasa, inflamatie etc.**

De ce facem studii cu obiective
surogat?

Obiective compozite

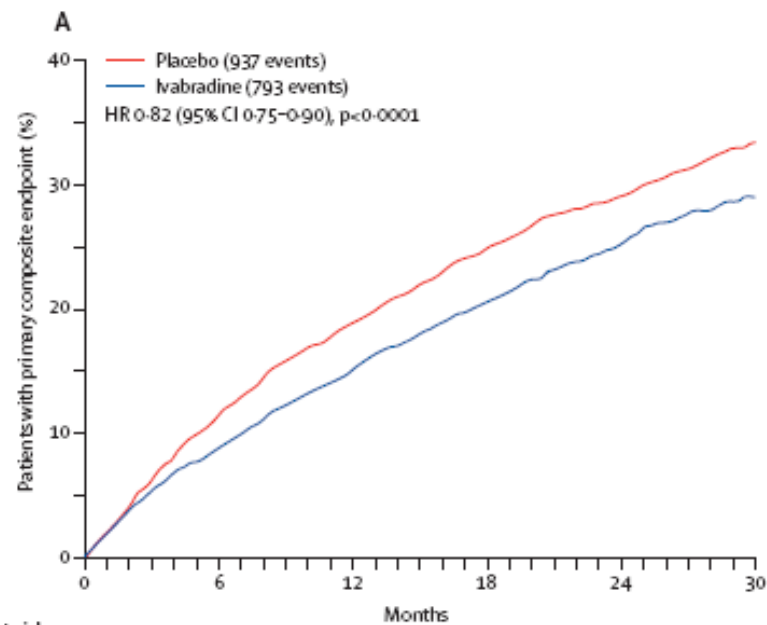
- **Puterea statistica este data de numarul de evenimente, nu de marimea esantionului!**
- **5000 de pacienti → 20 sufera efectul**
- **100 de pacienti → 20 sufera efectul**
- **Prin evaluarea unor efecte compozit, crestem nr de evenimente → crestem puterea statistica**

Obiective compozite

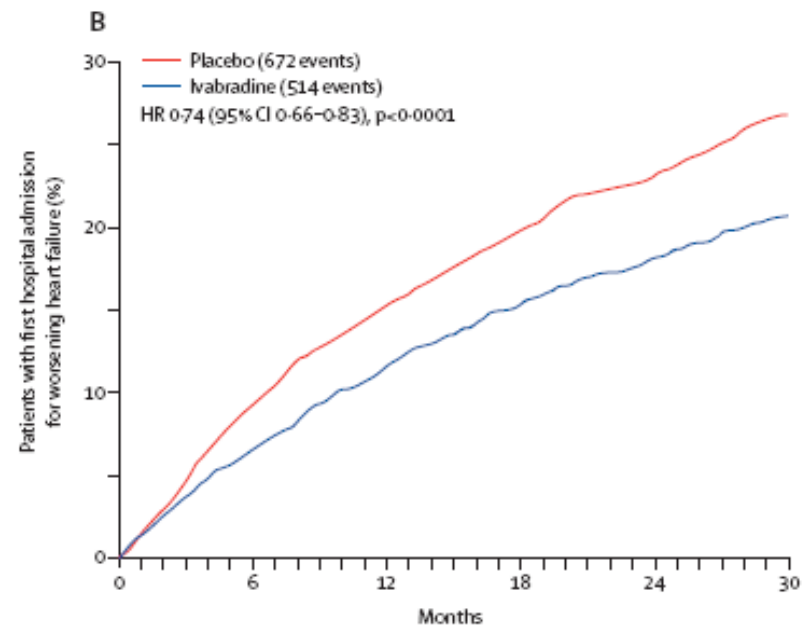
- **Medicamentul actioneaza la fel pe fiecare dintre componente**
- **Componentele sunt la fel de importante pentru pacient**
- **Efectele tratamentului pe componente sa fie cat de cat egale, sau mai mari pe cele importante**

Obiective compozite

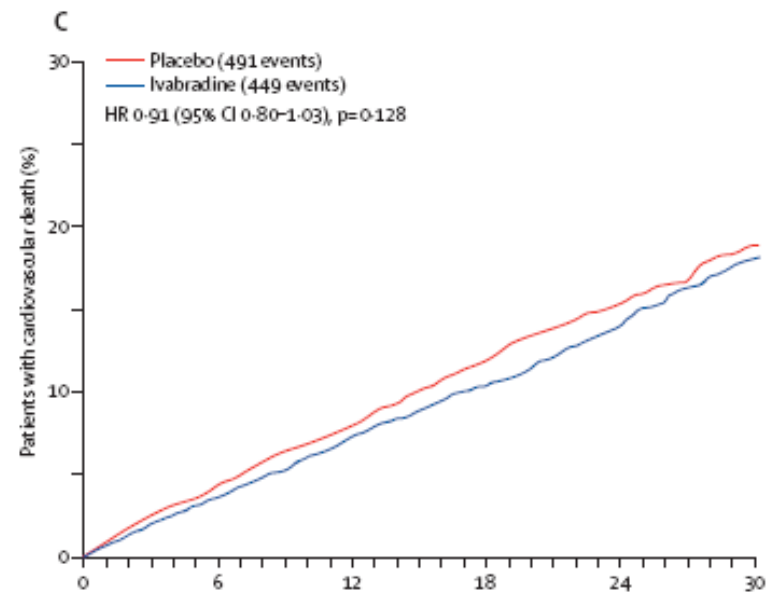
- **SHIFT: deces cardiovascular SAU internare pt agravarea IC**



Number at risk		0	6	12	18	24	30
Placebo group	3264	2868	2489	2061	1089	439	
Ivabradine group	3241	2928	2600	2173	1191	447	



Number at risk		0	6	12	18	24	30
Placebo group	3264	2868	2489	2061	1089	439	
Ivabradine group	3241	2928	2600	2173	1191	447	



Number at risk		0	6	12	18	24	30
Placebo group	3264	3094	2817	2391	1318	534	
Ivabradine group	3241	3085	2818	2428	1376	531	

Validitatea rezultatelor

1. Studiu valid = rezultat valid
 2. **Validitate maxima:**
 1. **pentru obiectivul principal**
 2. **pentru medicamentul respectiv**
 3. **Pentru pacientii respectivi**
 3. **Validitate↓:**
 - **Obiective secundare**
 - **Analiza pe subgrupuri**
 - **Analiza post-hoc**
 - **Studiu oprit prematur**
 - **Extrapolari**
- $P=0.01$: din intamplare 1/100 de comparatii!!
 - $P=0.05$ din intamplare 1/20 de comparatii

VALIDITATE

Alocare aleatorie (randomizare) = ascunsa (*concealed*)

Urmarire completa (5%-20%)

Analiza in intentie de tratament (*ITT*)

Orbire (pacienti, medici, analisti)

Grupuri similare la inceputul studiului

Grupurile tratate egal, cu exceptia interventiei experimentale

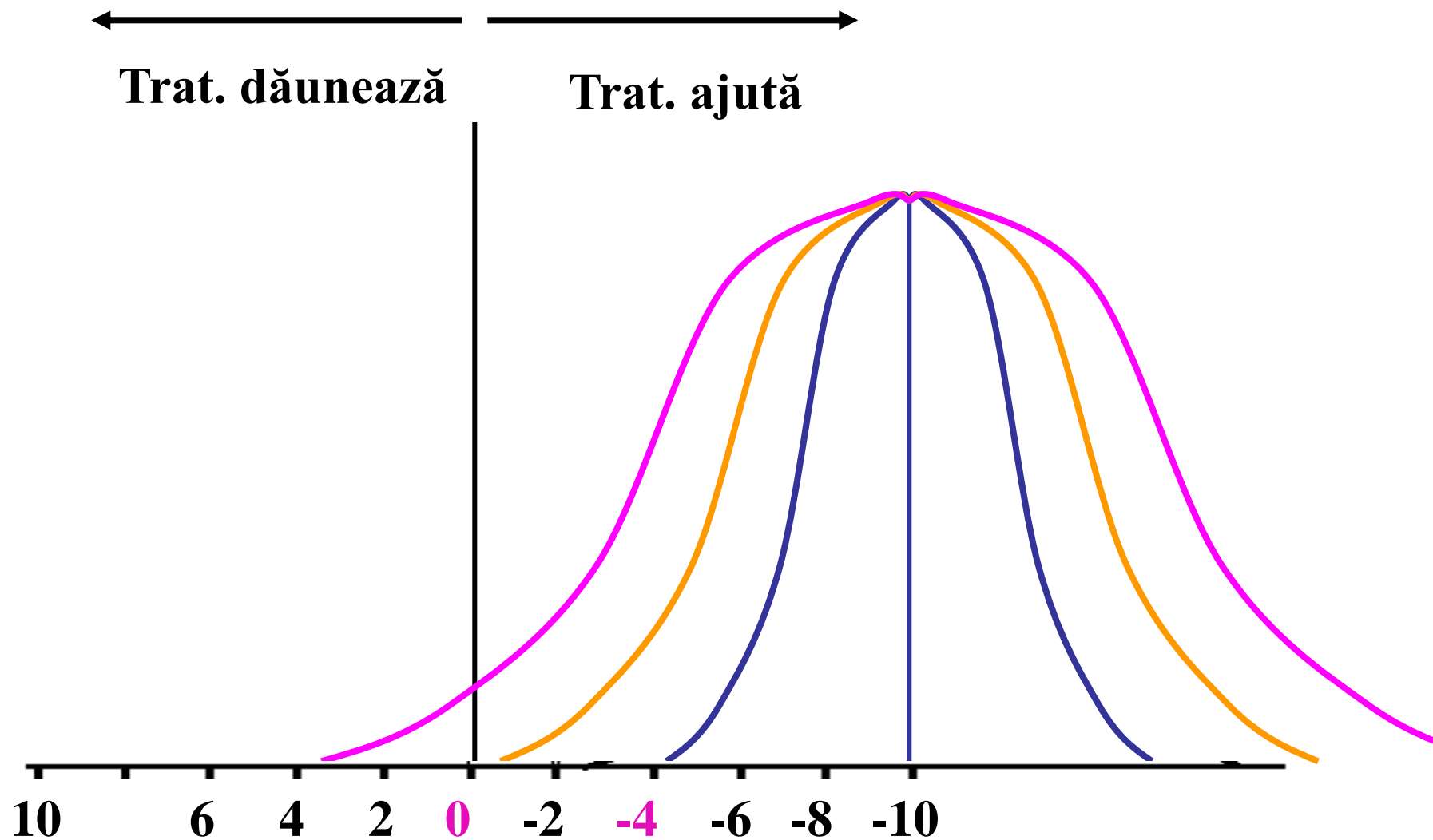
REZULTATE

Cât de precisă a fost estimarea efectului tratamentului
(intervale de încredere)?

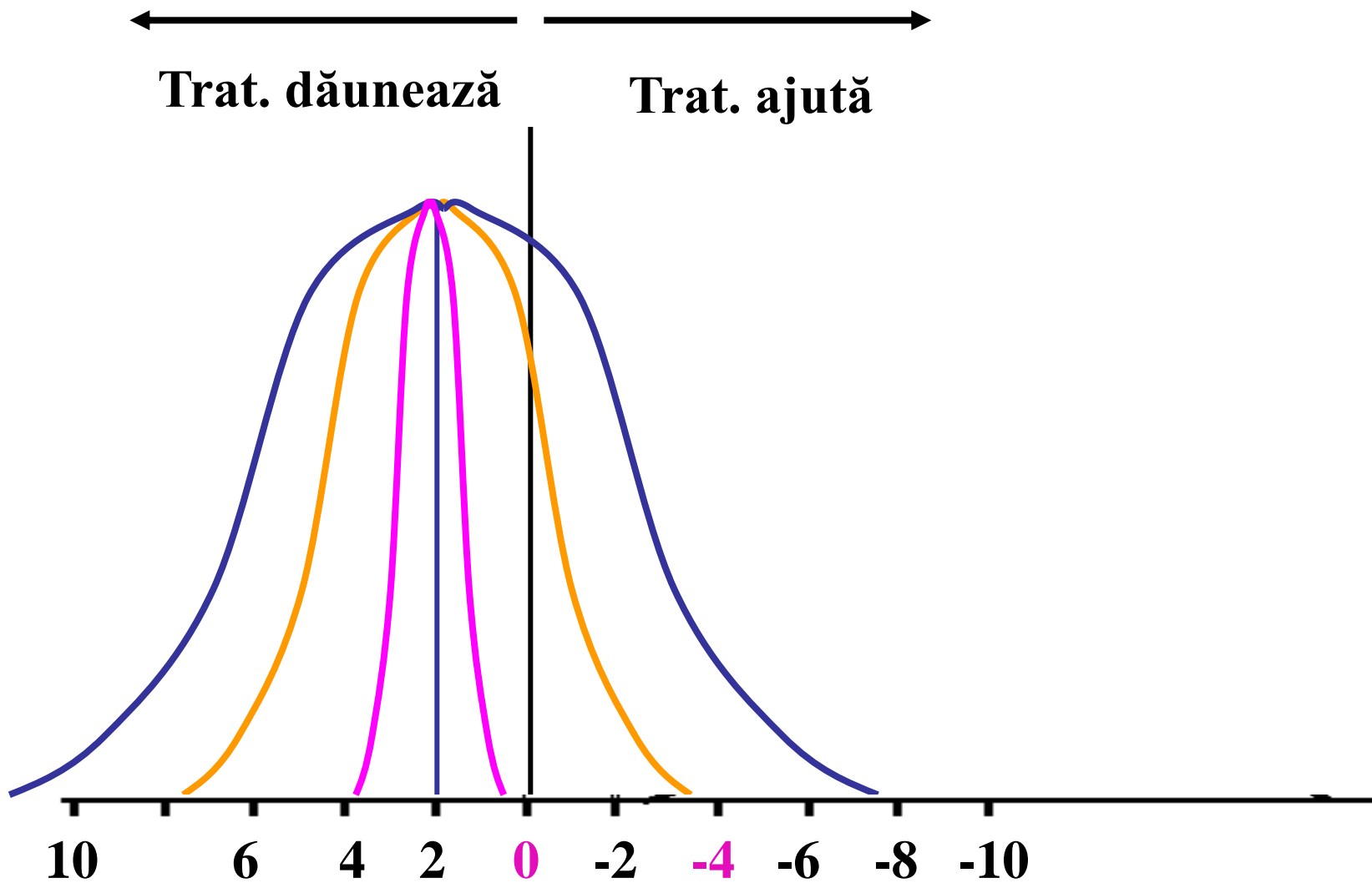
Semnificatie clinica (reducerea absoluta a riscului, *NNT*)

GENERALIZABILITATE (validitate externa)

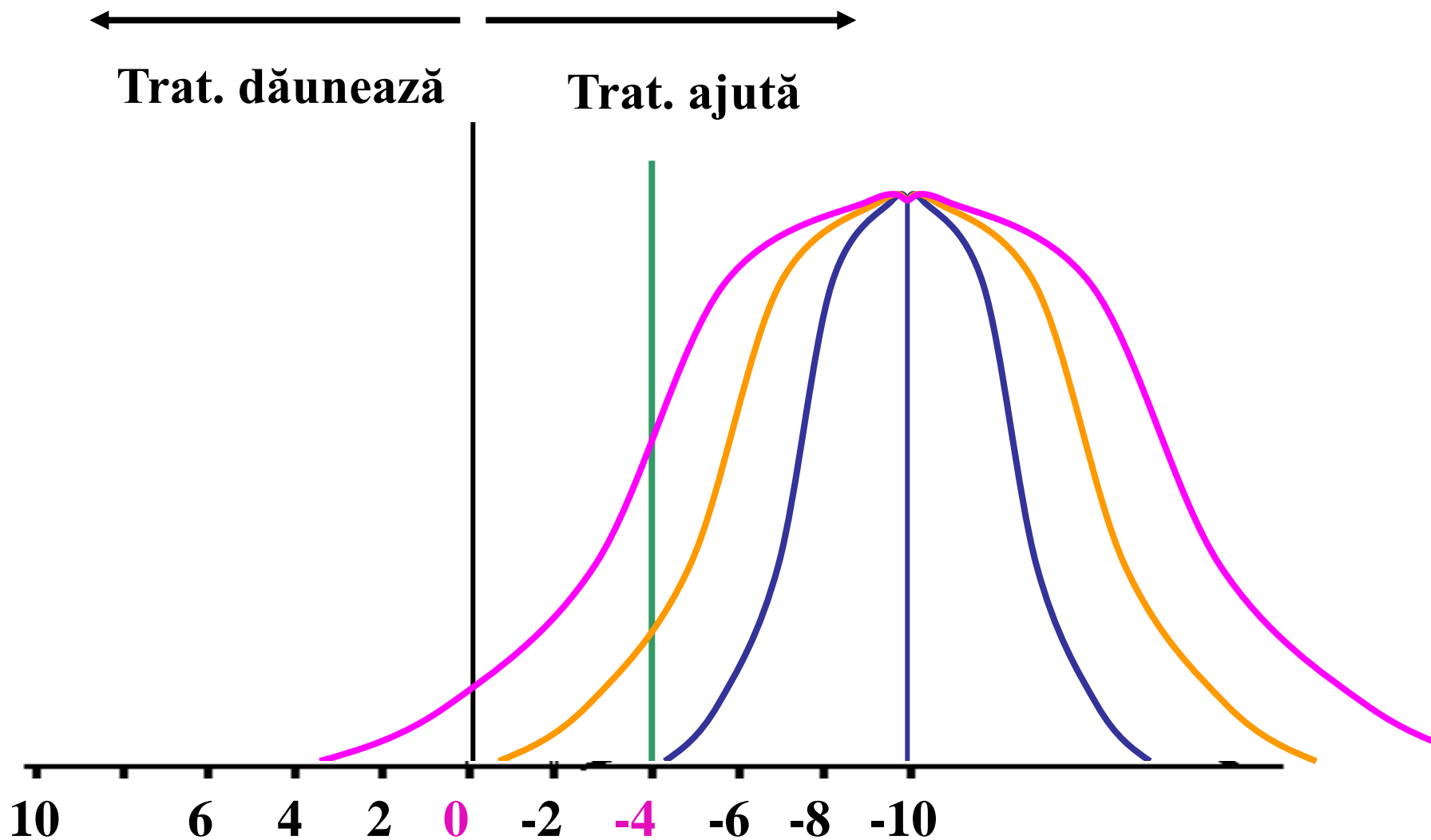
Parametru	Calcul	CI sa nu includa
RR	$R_{Tr} / R_{placebo}$	1
RRR	1-RR	0
RAR	$R_{Tr} - R_{Placebo}$	0
NNT	1/RAR	∞



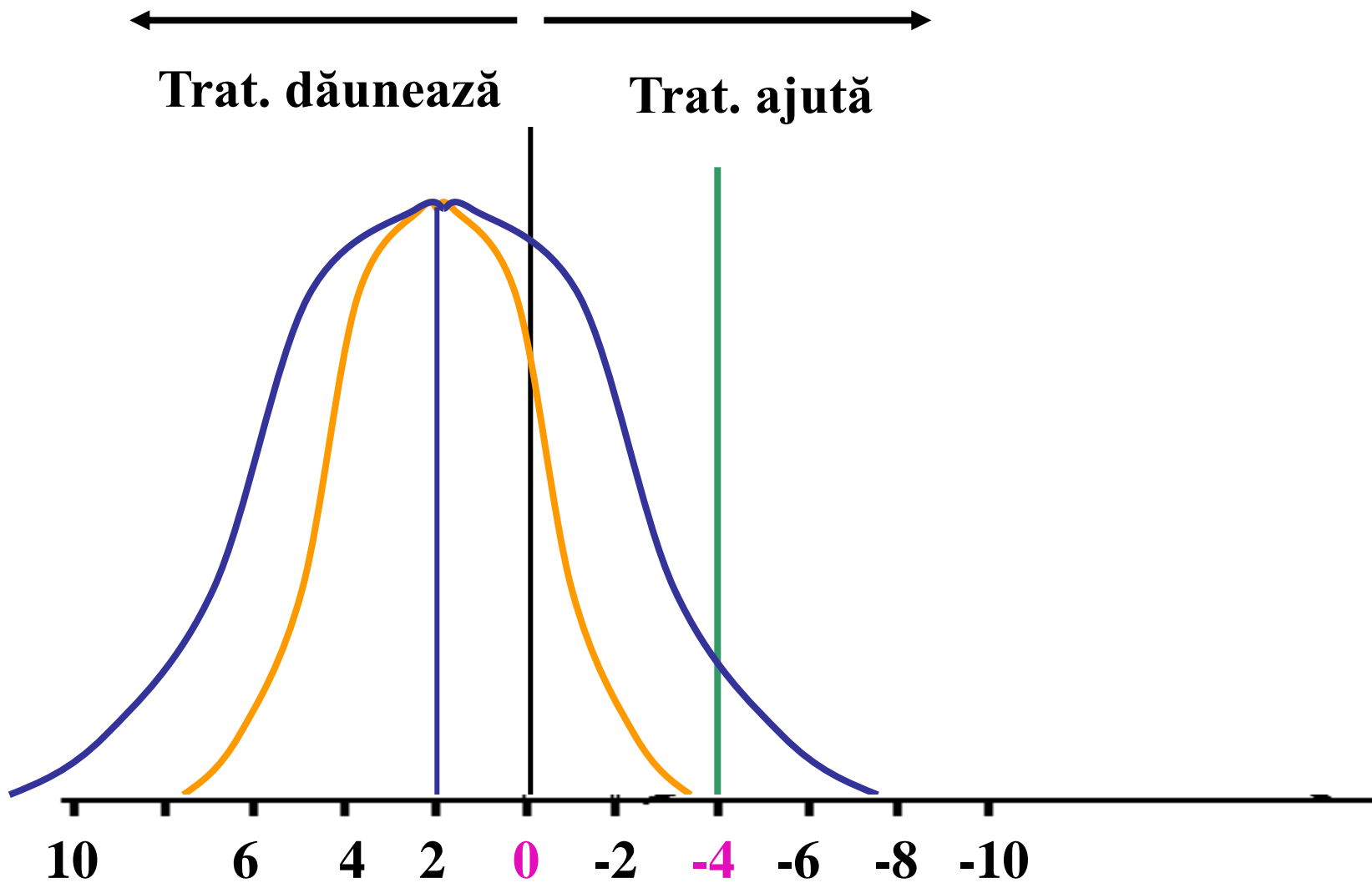
Δ scor St. George $\neq 0$



Δ scor St. George $\neq 0$



Δ scor St. George $\neq 0$
MID=4pcte



Δ scor St. George $\neq 0$
MID=4pcte

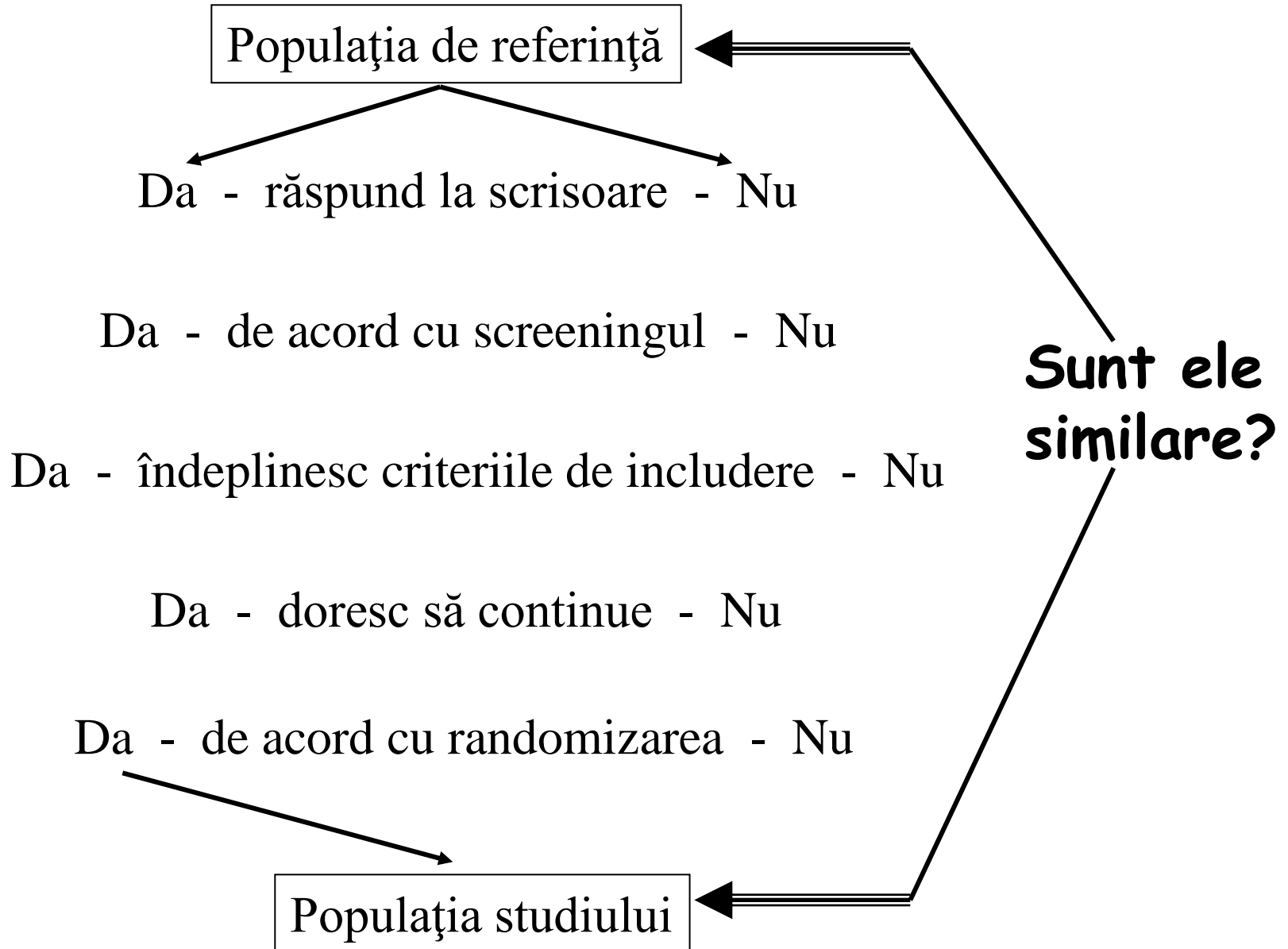
Mă vor ajuta rezultatele în îngrijirea pacienților mei?

Pot fi aplicate rezultatele în îngrijirea pacientului meu?

Au fost luate în considerație toate rezultatele clinice importante?

Merită efectele tratamentului potențialele efecte negative și costurile?

Validitatea externă



Mărimea eșantionului

Câți pacienți trebuie să studiez pentru a vedea dacă este vreo diferență între tratamente?

Funcție de:

- **ARR sau RR**
- **RA în unul dintre grupuri**
- **p (uni sau bidirecțional) (0,05) = eroare tip I (α)**
- **puterea statistica (0,8) = 1-eroare tip II (β)**

VALIDITATE

Alocare aleatorie (randomizare) = ascunsa (*concealed*)

Urmarire completa (5%-20%)

Analiza in intentie de tratament (*ITT*)

Orbire (pacienti, medici, analisti)

Grupuri similare la inceputul studiului

Grupurile tratate egal, cu exceptia interventiei experimentale

REZULTATE

Semnificatie statistica (p, CI, putere statistica)

Semnificatie clinica (reducerea absoluta a riscului, *NNT*)

GENERALIZABILITATE (validitate externa)