

Evaluarea unei atitudini terapeutice – Trialul clinic

Scenariu

S-a realizat un trial clinic pentru a testa tratamentul cu Metistatin (o statina - agent hipocolesterolemiant) în prevenirea evenimentelor vasculare majore (infarct non fatal, deces cardiac, accident vascular cerebral, revascularizare) la pacienții diabetici.

Au fost incluși în eșantionul de studiu un număr de 1204 persoane cu diabet aflate în urmărire în 32 spitale din Anglia.

Studiul a fost realizat după aprobarea pe piață a Metistatinului.

De interes pentru studiu a fost dacă Metistatinul este superior unui placebo în a preveni evenimentele vasculare majore și secundar dacă scade colesterolul mai mult.

Fiecarui pacient care a intrat în studiu i s-a alocat la întâmplare unul din două preparate: Metistatin de 80 mg, administrat zilnic (administrat în doza unică/zi) sau placebo (placebo - preparat identic ca aspect, dimensiune, gust cu Metistatinul dar lipsit de substanța activă). Alocarea preparatelor la pacienții eligibili s-a făcut mascat – investigatorul alocând un cod corespunzând unuia din preparate, preluat din plicuri opace închise numerotate. Farmacia spitalului se ocupa de corespondența corectă cod – preparat.

Nici medicii nici pacienții nu știau ce preparat primeau.

Subiecții au fost urmăriți în condiții similare cu urmărirea diabeticilor aflați în grija spitalelor respective. În final s-au obținut două grupuri: grupul care a primit Metistatin și grupul care a primit placebo (grupul de control).

La sfârșitul studiului s-a utilizat următoarea tehnică de analiză: pacienții se consideră că aparțin grupului în care au fost randomizați, chiar dacă nu au urmat tratamentul indicat.

Dintre subiecții care puteau fi incluși în studiu, au fost excluși subiecții care primeau altă medicație care modifică nivelul colesterolului (prednison, estrogen, progesteron, anabolizante, ciclosporină), subiecții alergici la Metistatin, subiecții care prezentau obezitate și subiecții care din motive de transport dificil nu se puteau prezenta la al doilea control. De asemenea, în studiu au intrat doar subiecții care au semnat consimțământul informat (actul prin care pacientul își dă acordul informat de a intra în studiu, afirmând că a înțeles drepturile, riscurile, și beneficiile pe care le comportă participarea la studiu).

Pacienții au fost urmăriți timp de 10 ani. S-au înregistrat valorile colesterolului sangvin la începutul și respectiv la sfârșitul studiului, respectiv apariția evenimentelor vasculare majore. Evaluând datele cantitative (nivelul colesterolului) s-a observat că acestea urmează o distribuție normală, iar variantele sunt egale.

Protocolul studiului

1. Scopul, obiectivele și ipoteza cercetării (completați în spațiile de mai jos)

Scop (evaluarea legăturii între un factor de risc sau protectiv X și o boală Y (sau între o variabilă dependentă și una sau mai multe variabile independente)/ evaluarea noului test diagnostic X pentru depistarea bolii Y sau precizarea diagnosticului acesteia/ evaluarea eficienței (sau a efectelor adverse, etc.) unei noi atitudini terapeutice X într-o boală Y/ descrierea unui nou fenomen de sănătate pentru căutarea de ipoteze privind posibii factori prognostici ai acesteia):

- **Evaluarea eficienței tratamentului cu Metistatin față de placebo în prevenirea evenimentelor vasculare majore**

Obiective (evaluarea existenței unei legături între factorul prognostic și boală / cuantificarea importanței acestei legături / evaluarea caracterului cauzal al acestei legături):

- Sunt eșantionale studiate comparabile?
 - Există diferență semnificativă între mediile colesterolului inițial la pacienții care au primit Metistatin față de cei care au primit tratament de referință?
- Eficiența tratamentului:
 - Există diferență semnificativă între mediile scăderii colesterolului (colesterol inițial – colesterol final) la pacienții care au primit Metistatin față de cei care au primit tratament de referință?
- Mărimea efectului (cuantificarea importanței) tratamentului:
 - Prin indicatori medicali, pentru un eveniment fixat (Apariția unui eveniment vascular major):

Riscul relativ, reducerea absolută a riscului (ARR = absolute risk reduction), numărul necesar a fi tratat (NNT = number needed to treat)

2. Domeniu de cercetare (introduceți un X în căsuța corespunzătoare)

Descrierea unui fenomen de sănătate	<input type="checkbox"/>
Evaluarea unui procedeu diagnostic	<input type="checkbox"/>
Evaluarea unei abordări terapeutice	<input checked="" type="checkbox"/>
Cercetarea unor factori de risc și/sau prognostici	<input type="checkbox"/>

3. Tipul studiului: (introduceți un X în căsuța corespunzătoare)

A. În funcție de obiectivele studiului

- a. Descriptiv (nu se fac teste, analize, comparații, nu se caută legături, asocieri)
- b. Analitic (se fac teste, analize, comparații, se caută legături, asocieri)

B. În funcție de rezultatele vizate

- a. Observațional (cercetătorul nu intervine asupra subiecților și evoluției bolii studite)
- b. Experimental (cercetătorul intervine asupra subiecților și evoluției bolii studite – ex. psihoterapie, administrare medicamente, operații)

3.c Tipul studiului terapeutic: colorați răspunsul corect

- În funcție de **design**
 - **Cu grupe paralele** (fiecare subiect e alocat unui singur grup. În final se obțin mai multe grupuri, în care fiecare pacient a primit doar o anumită intervenție (exceptând situația în care intervenția este reprezentată de absența oricărei intervenții)):
 - **Cross over** (fiecare subiect primește în timp o intervenție și apoi o altă intervenție după o perioadă de timp (washout). Ordinea în care se primesc intervențiile este aici aleatorie – subiecții sunt proprii lor martori):
- În funcție de **obiectiv**
 - **Eficacitate/explicative** (trial realizat în condiții restrictive, tinzând spre situații ideale, în care pacienții sunt verificați dacă au urmat corect și complet posologia):
 - **Eficiență/pragmatică** (trial realizat în condiții asemănătoare cu cele din practica clinică curentă, cu pacienți selecționați mai puțin strict – oferă informații care pot fi recomandări de utilizare în practică curentă):
- În funcție de **ipoteză**
 - **Superioritate** (ipoteza trialului e ca un tratament A e superior unui tratament B în mod statistic):
 - **Noninferioritate** (ipoteza trialului e ca o intervenție e cel puțin la fel de bună față de o altă intervenție de referință):
 - **Echivalentă** (ipoteza trialului e că rezultatele a două intervenții/tratamente sunt asemănătoare):
- În funcție de **faza** de dezvoltare a unui medicament
 - **Faza I** (evaluarea siguranței (observare efecte adverse grave sau mai puțin grave, stabilirea dozelor sigure de administrare ale medicamentelor, evaluarea absorbției, metabolizării, distribuției și excreției substanței) de utilizare a medicamentului la oameni. Se realizează pe un număr mic de subiecți (zeci).):
 - **Faza II** (Evaluarea inițială a eficienței medicamentului. Se realizează pe câteva sute de subiecți. Totodată se urmărește apariția și altor efecte adverse):
 - **Faza III** (Faza confirmatorie. Se evaluează dacă intradevar medicamentul are eficiență, comparându-se cu alte tratamente existente. Se realizează pe un număr mare de subiecți (câteva mii). Totodată se continuă urmărirea reacțiilor adverse. Dacă se încheie cu bine, această fază, medicamentul poate fi aprobat de agențiile naționale pentru utilizarea medicamentului pe piață):

Comment [SDB1]: Fiecarui pacient care a intrat în studiu i s-a alocat la întâmplare unul din două preparate ...

Comment [SDB2]: Subiecții au fost urmăriți în condiții similare cu urmărirea diabeticilor aflați în grija spitalelor respective

Comment [SDB3]: De interes pentru studiu a fost dacă Metistatinul este superior unui placebo

- **Faza IV** (Faza de farmacovigilență / postmarketing – după lansarea (aprobarea) pe piață a medicamentului. Se evaluează alte riscuri (pe termen lung), se evaluează medicamentul în populații diferite, sau poate chiar alte beneficii ale medicamentului. Se poate modifica utilizarea acestuia pentru obținerea de rezultate optime (ex. modificarea posologiei):
- Subiecții au fost alocați tratamentelor la întâmplare (aleator/**randomizat**)? (**DA/NU**)
- S-a precizat dacă **alocarea** a fost **mascată** („allocation concealed”) ? (**DA/Neclar/NU**) (cel care introduce subiecții în studiu nu trebuie să știe ce intervenție va primi pacientul.)
- Toți pacienții au fost analizați în grupurile cărora au fost randomizați (**analiza a fost de tipul “intenție de a trata”** („intention to treat analysis”) ? (**DA/NU**) (adică subiecții care au primit noul tratament, chiar dacă nu îl iau, sau îl iau discontinuu, sau îl iau greșit, sunt analizați ca și cum ar fi luat toți tratamentul în mod corect, și la fel pentru cei din grupul control)
- a fost folosită **metoda orb (a mascării – blind/masking)** pentru
 - **deschis** (open label) (atât pacientul cât și medicul care evaluează rezultatele intervenției știu care din intervenții a primit-o pacientul)
 - **simplu orb** (pacientul nu știe pe care din intervenții o primește)
 - **dublu orb** (nici pacientul nici medicul care evaluează rezultatele intervenției nu știe care din intervenții a primit-o pacientul)
- Trialul a fost **controlat** ? (**DA/NU**) (tratamentul de interes a fost comparat cu unul de control (nimic, placebo, tratament de referință, alt tratament)

Comment [SDB4]: Studiul a fost realizat după aprobarea pe piață a Metistatinului

Comment [SDB5]: i s-a alocat la întâmplare unul din două preparate

Comment [SDB6]: Alocarea preparatelor la pacienții eligibili s-a făcut mascat

Comment [SDB7]: pacienții se consideră că aparțin grupului în care au fost randomizați

Comment [SDB8]: Nici medicii nici pacienții nu știau ce preparat primeau.

Comment [SDB9]: Comparare Metistatin cu Placebo

4. Populația țintă și eşantionul de studiu (completați în spațiile de mai jos)

Populația țintă:

- Caracteristici **clinice** (ex. boala, stadiul bolii, complicații, stare funcțională): **persoane cu diabet**
- Caracteristici **demografice** (restricții pe anumite vârste, sex, status socioeconomic):

Populația accesibilă (datorată unor constrângeri geografice/temporale pentru subiecți sau cercetător, ex: spitalul/secția/ambulatorul/cabinetele (**setting** – cadrul – important pentru generalizabilitatea rezultatelor) de unde s-au selectat subiecții pentru studiu), respectiv **locația** (ex. orașul/orașele): **pacienții cu diabet aflați sub observație medicală în Anglia**

Eşantionul de studiu (indentificați și completați criteriile de includere și excludere în coloana corespunzătoare):

- **Criterii de includere** (necesare definirii criteriilor care îi identifică specific pe subiecți pentru a participa la studiu):
 - Caracteristici **clinice** (ex. subiecți cu boala X, stadiul Y, în insuficiență de organ Z): **pacienții diabetici**
 - Caracteristici **demografice** (ex. subiecți peste 60 de ani, din mediu rural, cu venit scăzut, fără școlarizare): **pacienții diabetici din 32 spitale din Anglia**
- **Criterii de excludere** (aplicate subiecților ce întrunesc criteriile de includere. pot să lipsească):
 - Factori care induc erori (boli coexistente/tratamente concomitente): **altă medicație care modifică nivelul colesterolului, subiecții cu obezitate**
 - Reacții adverse: **alergici la Metistatin**
 - Factori ce fac dificilă/imposibilă obținerea de date: **subiecții ce nu se pot deplasa pentru a se prezenta la un al doilea control**
 - Probleme de etică: **cei care nu au semnat consimțământul informat nu au fost incluși**
- **Talia (mărimea) eşantionului este suficientă?** (dacă este mai mare de 1202 pentru acest studiu) (Da/nu): **DA (1204)**
- **Talia s-a calculat în felul următor.** S-au luat date din baza de date a 3 spitale privind procentul subiecților cu evenimente vasculare majore la pacienți diabetici ce nu urmau tratament cu statine, precum și media și deviația standard a valorilor colesterolului.
 - **Obiectivul principal fiind reducerea evenimentelor vasculare majore, s-a făcut calculul taliei pentru această variabilă.** Din bazele de date s-a aflat că 0,24 (24%) din subiecții diabetici au avut un eveniment vascular major. Cercetătorii și-au propus ca un test statistic să poată observa diferențe de 6% sau mai mari (astfel al doilea grup ar trebui să aibă 18% evenimente vasculare majore). S-a fixat pragul de

semnificație alfa la 0,05, respectiv puterea testului (probabilitatea de a observa o diferență fixată în caz că aceasta există) de 80%. Cercetătorii și-au propus ca trialul să aibă același număr de subiecți pentru fiecare intervenție (astfel raportul număr subiecți grup 2/număr subiecți grup 1 este egal cu 1). S-a utilizat un program online <http://statpages.org/proppowr.html>. S-a obținut o valoare de 601 subiecți per grup prin estimare cu corecție de continuitate, respectiv 1202 subiecți în total.

5. Modalitatea de culegere a datelor (introduceți un X în căsuța corespunzătoare și completați în spațiile de mai jos)

A. În funcție de populația cuprinsă în studiu

- a. Exhaustivă (se studiază toată populația țintă)
 b. Prin eșantionare (se studiază o parte din toată populația țintă)

B. În funcție de durata culegerii datelor

- Transversală (datele se culeg la un moment dat, făcând o „fotografie” a situației medicale)
 Longitudinală (se culeg informații despre trecut sau viitor (evoluția patologiei) față de debutul studiului)
 Retrospectiv (se culeg informații (și) din trecut (ex. foste expuneri, foste boli), prin anamneză, sau din foi de observație, sau baze de date)
 Prospectiv (se culeg informații urmărind subiecții în timp (ex. se urmărește apariția unei boli sau vindecarea). Se culeg date la intrarea subiecților în studiu și apoi după un interval de timp pentru a vedea evoluția stării de sănătate)

Comment [SDB10]: Pacienții au fost urmăriți timp de 10 ani.

Comment [SDB11]: S-au înregistrat valorile colesterolului sangvin la începutul și respectiv la sfârșitul studiului, respectiv apariția evenimentelor vasculare majore.

C. În funcție de modul de alcătuire a grupului sau grupelor de subiecți luați în studiu

- a. Eșantion reprezentativ (sau consecutiv) (se studiază un grup care copiază fidel caracteristicile populației din care a fost extras)
 Precizați aspectul urmărit (outcome) ex. (boala urmărită): **evenimentul vascular major**
 Precizați factorul urmărit: **nivelul colesterolului**
 b. Expus - neexpus (se studiază două grupuri, unul expus la un factor prognostic, altul neexpus la factorul prognostic)
 Precizați factorul de expunere fixat:
 Precizați aspectul urmărit (outcome) ex. (boala urmărită):
 c. Caz - martor (se studiază două grupuri, unul caz (pacienți bolnavi), altul martor (pacienți indemni de boală))
 Precizați boala fixată:
 Precizați factorul de expunere urmărit:

6. Definirea variabilelor (completați în celula din tabel corespunzătoare numele tuturor variabilelor studiate – pe baza scenariului/titlul coloanelor din fișierul Excel cu baza de date a studiului) (ex. pentru studiul legăturii între un factor de risc (prezent sau absent) și o boală (prezentă sau absentă) – variabilele sunt factor de risc, respectiv boală – ambele dicotomiale. Se vor trece în căsuța dicotomiale denumirile celor 2 variabile)

A. Calitative (atribut)		
Nominale (ex. culoare păr) •	Nominale ordonate (ex. stadiu boală) •	Dicotomiale (ex. sex) • Sex • Statina • Eveniment cardiovascular major
B. Cantitative		
Continue (ex. greutate) • Valoare colesterol initial		Discrete (ex. număr copii) •

<ul style="list-style-type: none"> • Valoare colesterol final 	
C. Supraviețuire (ex. timp până la deces)	
•	

7. Descrierea și analiza datelor (introduceți un X în căsuța corespunzătoare. Zonele gri sunt zone în care primiți indicații)

Programe folosite pentru prelucrarea datelor:

- Excel

Baza de date folosită: fișierul BD_Dg.xls.

Ctrl click pe link-ul corespunzător bazei de date și salvarea acesteia în contul dumneavoastră

Descrierea datelor (alegeți tipul variabilelor utilizate în acest studiu, bifați și apoi conștientizați metodele pe care le veți utiliza, mai târziu, pentru fiecare tip de variabilă):

(Vezi pe larg formule, exemple, interpretare în fișierul Interpretări)

1. pentru variabile **calitative**:
 - descrierea unei variabile
 - se vor utiliza: **tabele de frecvență**
 - se vor utiliza: **grafice de tip sectorial (pie)**
2. pentru variabile **cantitative**:
 - descrierea unei variabile
 - **variabile normal distribuite** se vor utiliza: **media și deviația standard (SD)**, în formatul: medie ± deviație standard, sau medie (deviație standard).
 - **variabile non normal distribuite** se vor utiliza: **mediana și intervalul interquartilic** în formatul: mediană [quartila 1, quartila 3].
 - **tabele de frecvență**
 - **histograme – pentru descrierea distribuției**
 - **grafice sintetice**
 - **variabile normal distribuite: grafic de medii (error plot), sau grafic cutie**
 - **variabile non normal distribuite: grafic box and whiskers (box plot)**
3. Pentru variabile de **supraviețuire**:
 - **mediana timpului de supraviețuire** (fără zecimale)
 - **probabilitatea de supraviețuire la un moment dat** (ex. 5 ani) (fără zecimale)
 - **tabel de contingență** pentru **variabila de interes** și **variabila care indică statusul cenzurii**.
 - **curba de supraviețuire Kaplan-Meier**

Analiza datelor (pentru fiecare obiectiv în parte sunt precizați **indicatorii** pe care va trebui să-i calculați, sau **testele statistice** necesar a fi realizate și **formatul** în care va trebui să scrieți rezultatele)

• **Analiza prin tabele sau figuri a relației dintre variabile** (Vezi pe larg formule, exemple, interpretare în fișierul Interpretări)

- pentru variabile **calitative**:
 - se vor utiliza: **tabele de contingență**
 - se vor utiliza: **grafice de tip coloane**
- pentru variabile **cantitative**:
 - date cantitative grupate - vezi mai sus descrierea datelor cantitative
 - între 2 variabile cantitative: **diagramă nor de puncte (Scatter)**
- pentru variabile **de supraviețuire**:
 - se poate utiliza: **curbele de supraviețuire Kaplan-Meier**

• **Analiza statistică**

Obiective:

- **evaluarea existenței unei legături între boală și factorul de risc:**

- comparare **date calitative**
 - 2/>2 esantioane independente (valori peste 5 în tabel așteptat în 80% din celule)
 - Testul Hi pătrat (Chi square)
 - 2/>2 esantioane independente (valori sub 5 în tabel așteptat în peste 20% din celule – EpiInfo ne sugerează dacă e necesar)
 - Testul exact Fisher
 - 2 esantioane dependente/perechi
 - Testul Mc Nemar
- comparare **date cantitative care au o distribuție normală (histograma in clopot, simetrica)**
 - 2 esantioane independente
 - Testul Student pentru eşantioane independente
 - Cu varianțe egale/inegale
 - 2 esantioane dependente/perechi
 - Testul Student pentru eşantioane dependente
 - În Excel: t test paired two sample for means
- comparare **date cantitative care nu urmează o distribuție normală**
 - 2 esantioane independente
 - Testul Mann Whitney U
 - 2 esantioane dependente/perechi
 - Testul Wilcoxon pentru eşantioane dependente
- comparare **date de supraviețuire**
 - 2/>2 esantioane independente
 - Testul log-rank
- **cuantificarea importanței acestei legături – pentru studii de evaluare a unei atitudini terapeutice (Vezi pe larg formule, exemple, interpretare în fișierul Interpretări)**
 - **estimatorul punctual** (oferă informații despre ce s-a observat în studiu) și **intervalul de încredere 95%** (oferă informații despre ce se întâmplă în populația țintă/în realitate – dacă eşantioanele sunt culese corect)
 - culegere **eşantion reprezentativ** (sau consecutiv)
 - REE, REC, ARR, RR, OR, NNT
 - culegere **expus-neeexpus**
 - REE, REC, ARR, RR, OR, NNT
 - culegere **caz-martor**
 - OR

Rezultate: Descrierea datelor

8. Descrierea datelor (inserați în căsuța de mai jos, pentru fiecare variabilă în parte, descrierea datelor conform specificațiilor din protocol. Nu uitați să etichetați corespunzător tabelele și figurile (tabelul nr. ... deasupra tabelelor, respectiv fig. nr. ... dedesubtul figurilor).

- Descriem datele în zona de analiză (studierea comparabilitatii esantioanelor studiate, respectiv analiza diferențelor scăderii nivelului de colesterol).

Rezultate: Analiza datelor

9. Rezultate analitice (inserați în căsuța de mai jos rezultatele obținute). Indicații pentru analiza datelor există mai jos și în fișierul Indicații.

- **Studierea comparabilității eșantioanelor studiate:**
 - Există diferență semnificativă între mediile colesterolului inițial la pacienții care ulterior au primit tratament față de cei care ulterior au urmat un tratament de referință?
- Tabelul următor este deja completat pentru exemplificare:

Tabelul 1. Situația inițială a caracteristicilor pacienților diabetici urmăriți pe cele două grupuri de intervenție

Caracteristicile subiecților	Metistatin (n=584)	Placebo (n=615)	P
Colesterol inițial (mg/dl)	236,3 (40,9)	233,8 (38,7)	0,270
Nr. Femei (%)	293 (50,2)	321 (52,3)	0,471
Trigliceride (mg/dl)	78,5 (58 - 96,75)	82 (63 - 111,75)	0,394

Valorile sunt reprezentate ca medie (deviație standard) pentru date care urmează o distribuție normală, mediană (cuartila 1 - cuartila 3) pentru date care nu urmează o distribuție normală, sau număr de subiecți (procent) , n – număr de subiecți.
- **Studierea existenței efectului tratamentului:**
 - Există diferență semnificativă între mediile scăderii colesterolului (colesterol inițial – colesterol final) la pacienții care au primit Metistatin față de cei care au primit tratament de referință?
 - Completați **tabelul** cu rezultatele analizei făcute în EpiInfo (comanda Means, Means of: variabilă cantitativă, Crosstabulate by value of: variabilă de grupare (tratament). Se trece din primul tabel media și deviația standard pentru fiecare grup în parte. Se preia valoarea lui p din secțiunea T-Test metoda pooled (cu varianțe egele, întrucât testul Bartlett a oferit $p>0,05$)).

Tabelul 2. Scăderea nivelului colesterolului total la subiecții diabetici care au primit metistatin respectiv placebo

Caracteristicile subiecților	Metistatin (n=584)	Placebo (n=614)	P
Scăderea colesterolului total (mg/dl)	39.430±9.284	9.831±9.685	<0.001

Valorile sunt reprezentate ca medie (deviație standard), n – număr de subiecți.
- **Grafic de medii:** *(a fost realizat pentru dumneavoastră)*

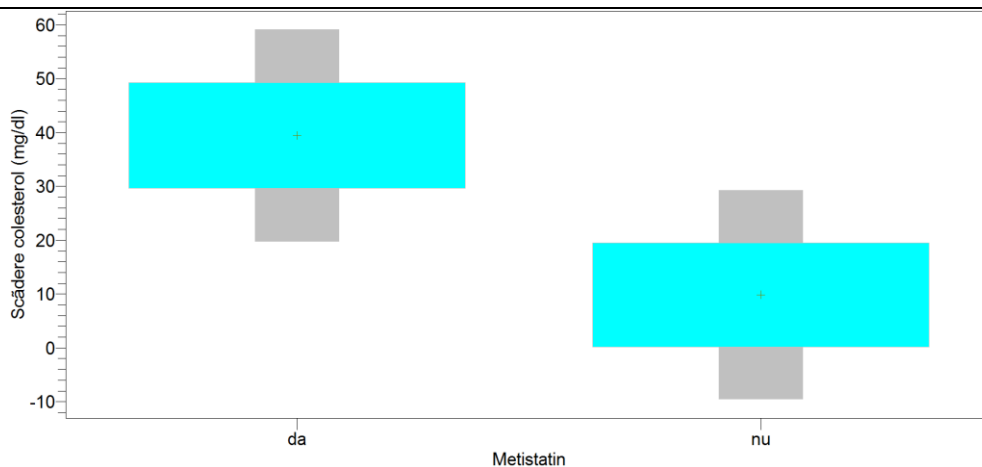


Figura 2. Scăderea nivelului de colesterol la pacienții diabetici urmăriți pe cele două grupuri de intervenție. (Cruciulița indică media, de la cruciuliță până la latura cutiei e o distanță de o deviație standard, respectiv barele au dimensiune de o deviație standard)

Tabelul de contingență (se poate obține din EpiInfo – Tables – Exposure variable: Tratament și Outcome variable : Eveniment, sau în Excel cu Pivot table):

Tabel 3. Evenimentele vasculare majore la subiecții diabetici care au primit metistatin respectiv placebo

	Eveniment vascular major		Total
	da	nu	
Metistatin = da	121	466	587
Metistatin = nu	159	458	617
Total	280	924	1204

Indicatorii care cuantifică efectul medicamentului nou comparativ cu referință (efectuați calculele cu Calculator din Accessories, sau în EpiInfo cu comanda Tables, ARR fiind egal cu Risk Difference):

$$RR = REE/REC = (a/(a+b))/(c/(c+d)) = (121/587)/(159/617) = 0.800$$

$$ARR = |REE-REC| = |a/(a+b) - c/(c+d)| = |121/587 - 159/617| = 0.052$$

$$NNT = 1/ARR = 1/0.052 = 19.393$$

Interpretări

10. Interpretați rezultatele (completați în spațiile de mai jos). Indicații (exemple) pentru interpretarea rezultatelor există în fișierul Interpretări.

Statistic: • **Studierea comparabilității eșantioanelor studiate:**

Există diferență semnificativă între mediile colesterolului inițial la pacienții care ulterior au primit tratament față de cei care ulterior au urmat un tratament de referință?

- **Nu**
- Motivarea alegerii: $p > 0.05$ (Tabelul 1)

Notați diferența mediilor colesterolului dintre cele două grupuri: $236.3 - 233.8 = 2.5 \text{ mg/dL}$

Concluzie: sunt eșantioanele comparabile înainte de studiu? (răspundeți): DA

• **Studierea existenței efectului tratamentului:**

Există diferență semnificativă între mediile scăderii colesterolului la pacienții care au primit tratament față de cei care ulterior au urmat un tratament de referință?

- **Da**
- Motivarea alegerii: **p<0.05 (Tabelul 2)**

Notați diferența mediilor scăderii colesterolului dintre cele două grupuri: **29.599 mg/dL**

Concluzie: Există efect terapeutic d.p.d.v. statistic? (răspundeți): Da

Interpretați indicatorii de cuantificare a eficienței terapeutice:

- **RR: Riscul de eveniment vascular este mai mare de 0.8 ori la pacienții tratați cu Metistatin decât la cei tratați cu Placebo. Deoarece $RR < 1$, tratamentul cu metistatin este factor protectiv pentru apariția evenimentelor vasculare.**
- **ARR: Tratamentul cu metistatin este cu 5% mai eficient decât placebo**
- **NNT: 19 pacienți trebuie tratați cu Metistatin pentru a preveni evenimentul vascular comparativ cu placebo**
- **Întrebare:** Indicatorul (estimatorul punctual) se referă la ce s-a obținut pe datele din studiu sau la ce se întâmplă în populația țintă?
 - **Datele din studiu**

Clinic: Apreciați mărimea beneficiului tratamentului în context clinic:

- Apreciați clinic diferența mediilor scăderii colesterolului între cei tratați cu medicament și cei care au primit tratament de referință:
 - **Dupa parerea mea, exista o diferență semnificativă între cei tratați cu medicament și cei care au primit placebo.**
 - **Răspuns bazat pe date:**
 - **media colesterolului final la pacienții cu Metistatin = 197 mg/dL**
 - **media colesterolului final la pacienții cu Placebo = 224 mg/dL**
 - **Se consideră tratament benefic cel care determină scăderea colesterolului și încadrarea acestuia în pragurile de normalitate (180 - 200 mg/dL).**
- Apreciați clinic estimatorii punctuali:
 - **ARR: Tratamentul cu Metistatin este cu 5% mai eficient comparativ cu placebo. Dacă punem în balanță efectele adverse și costurile tratamentului cu Metistatin putem considera că nu este eficient clinic.**
- Un singur studiu experimental de tip trial randomizat controlat pe un număr mare de subiecți, reprezentativ pentru o populație țintă, fără erori, care arată o diferență între rezultatele tratamentelor, e un argument bun pentru cauzalitate (tratamentul și nu alți factori au determinat apariția efectului)? (da/nu): **Da cu condiția ca asignarea în grupul care primește substanța activă sau placebo să fie aleatorie.**