

Considerações estatísticas e planejamento

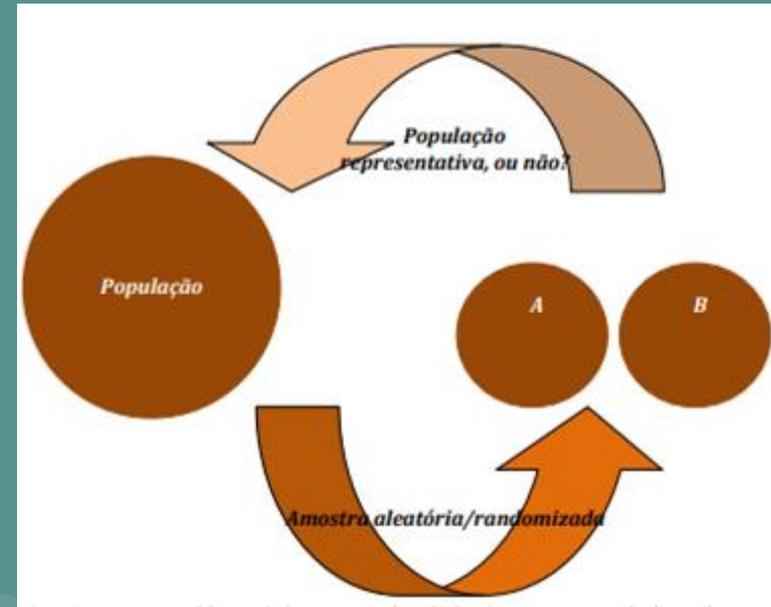
Ensaio Clínicos para desenvolvimento de novos fármacos

Elisângela C. D. Silva nº USP 8021620

Tamanho da amostra e poder do teste para estimativa do N

OBJETIVO: Obter melhor e mais confiável estimativa de efeito e/ ou segurança

- ✓ Nunca será conclusiva pois é uma amostra populacional;
- ✓ Sujeito a dois tipos de erros:
 - ◆ **falsos positivos** (conclusão da existência diferença dos grupos de tratamento quando não há);
 - ◆ **falsos negativos** (conclusão de inexistência de diferença dos grupos de tratamento quando há);



Tamanho da amostra e poder do teste para estimativa do N

- ✓ Influencia: objetivos do estudo, área terapêutica, comparação de tratamento e fase de testes clínicos;
- ✓ Falso positivo (α ou I): minimizado pelo poder de significância- normalmente 5%;
- ✓ Falso negativo (β ou II): minimizado pelo poder do teste ($1 - \beta$) - pelo menos 80%, desejável 90%;
- ✓ Parâmetros para tamanho da amostra: medidas do desfecho, se quantitativo (numérico) ou se qualitativo (com categorias); nível de significância desejado e poder do teste;
- ✓ Quantitativo: magnitude de efeito e desvio padrão;
- ✓ Qualitativo: Proporção de desfechos no grupo de intervenção e grupo controle;
- ✓ Intervalo de confiança: define os limites inferior e superior de um conjunto de valores, que tem certa probabilidade de conter no seu interior o valor verdadeiro do efeito da intervenção em estudo.

Os quatro tipos de interpretações que podem ser feitos a partir de um estudo clínico

		Interpretação do estudo	
		Eficaz	Ineficaz
Mundo real	Eficaz	Sucesso	Erro tipo II: "falso negativo"
	Ineficaz	Erro tipo I: "falso positivo"	Sucesso

Métodos analíticos e estatísticos

Análise populacional

- ✓ O estudo de uma população pode avaliar todos os seus elementos ou apenas uma parte deles. Na amostragem, a análise é realizada com base numa parte (representativa) da população então se seleciona uma amostra de sujeitos que represente essa população. O importante é que a única forma de garantir a representatividade dessa amostra será realizando sua seleção de forma aleatória, a fim de que cada elemento da população tenha exatamente a mesma probabilidade de ser selecionado. O ideal seria que essa seleção fosse mascarada, para garantir que não seja influenciada pelo pesquisador;
- ✓ A alocação dos pacientes nos grupos para comparação de forma randômica, faz com que os grupos de intervenção experimental e o controle, tenham a mesma chance de ocorrência do desfecho que se espera com o tratamento;
- ✓ O cegamento da sequência de alocação busca impedir que o pesquisador saiba qual o tratamento que o próximo paciente receberá, e, assim, evitar a influência consciente ou inconsciente na resposta dos grupos comparados;

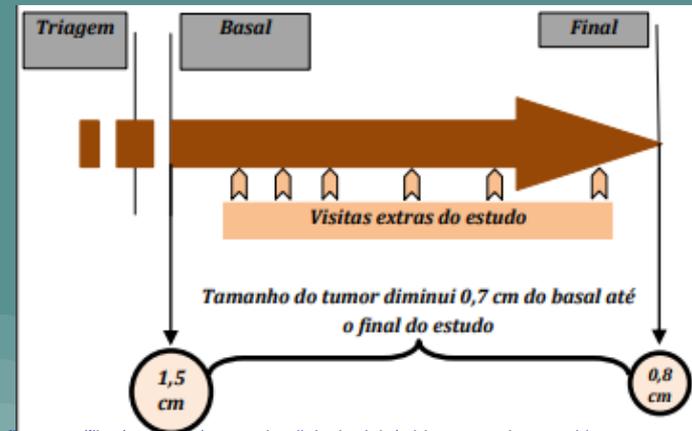
Métodos analíticos e estatísticos

Características demográficas

- Descrição dos indivíduos incluídos e aleatoriamente distribuídos nos grupos;
- Visão geral da média dos indivíduos e inclui idade média, proporção de gênero, estado da doença e/ou tratamento farmacológico entre os participantes no momento da entrada no estudo;
- Outros dados complicadores que possam afetar os desfechos ou o resultado do estudo: proporção de indivíduos fumantes e de alcoolistas, hábitos alimentícios, etc.;

Dados de baseline

- Uma vez que um participante tenha atendido os critérios de inclusão/exclusão, um **valor basal** (inicial, de referência) **das medidas de desfecho do estudo é registrado**. O basal é o momento em que o estudo clínico começa, imediatamente antes que qualquer tratamento seja administrado.



Métodos analíticos e estatísticos

Administração da droga “investigacional” e medicação concomitante

- ✓ Devem ser descritos quais os medicamentos ou procedimentos foram autorizados antes e durante o estudo;
- ✓ Os efeitos destas terapias concomitantes, como a ocorrência de interações medicamentosas ou efeitos diretos sobre os pontos finais do estudo e efeitos independentes devem ser discutidos.

Análise de endpoints

Um **desfecho ou endpoint** de estudo clínico é um indicador medido em um participante, ou em uma amostra coletada do participante para avaliar a **segurança, eficácia ou outro objetivo de um estudo clínico**.

Primários

Representa a **variável** que fornece a **evidência mais relevante e convincente relacionada ao objetivo principal do estudo** - normalmente uma **variável de eficácia**. Deve apresentar evidências de uma medida confiável e válida, que reflete a relevância clínica e benefícios importantes do tratamento. O desfecho primário é levado em consideração ao estimar o tamanho da amostra.

Segurança pode representar todavia esta **deve sempre ser importante.**

Análise de endpoints

Secundários

São medidas de apoio ao objetivo primário ou medidas de efeitos relacionados a outros objetivos secundários. Estes também precisam ser pré-definidos no protocolo, com explicação da sua importância e função na interpretação dos resultados do estudo.

Adicionais (clínicos ou substituto)

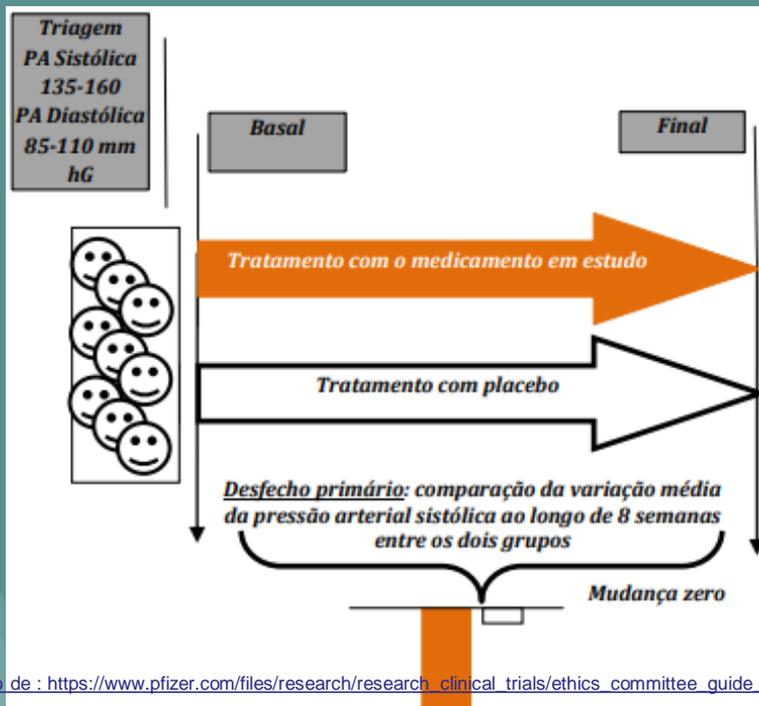
Um **desfecho clínico** mede diretamente benefícios clínicos substanciais para os participantes, por exemplo, sobrevida ou redução do efeito de uma doença.

Um **desfecho substituto**: medida laboratorial ou sinal físico usado como substituto para um desfecho clinicamente significativo que mede diretamente como um participante se sente, age ou sobrevive. Deve haver uma associação entre a resposta em medidas substitutas e a resposta em desfechos clínicos.

Análise de endpoints

Exemplo – hipertensão, exploratório fase II, tamanho da amostra 84 (42/grupo), 22 centros de estudo
– 8 semanas

Objetivo: Determinar se o medicamento XX é seguro e eficaz no tratamento de hipertensão mal controlada.



Tipos de análise

Exclusão de dados

- ✓ Abandono ou exclusão do estudo;
- ✓ Razões: falta de interesse, mudança de residência para outra cidade, violação do protocolo de estudo, não observância ao tratamento, efeitos adversos e morte
- ✓ Estudos com perda de pacientes acima de 20% não deveriam ser aceitos

Análise de dados de eficácia

- ✓ Todos os dados coletados sobre a eficácia deve ser apresentado;
- ✓ Constar as comparações dos desfechos primários e secundários e de farmacodinâmica nos diferentes grupos analisados;
- ✓ Mostrar o tamanho da diferença encontrada e medidas de variação, intervalos de confiança e dos resultados dos testes de hipótese;

Tipos de análise

Análise de dados de segurança

- ✓ Apresentação das análises dos dados coletados sobre segurança, o grau de exposição, dose e a duração do tratamento;
- ✓ Apresentação da identificação e a frequência de todos os eventos adversos, com a uma análise aprofundada dos eventos adversos que resultaram em abandono prematuro de sujeitos de pesquisas e em morte, sejam esses eventos relacionados ou não ao produto investigacional;
- ✓ Resumo dos dados apresentado na forma de tabelas e gráficos;
- ✓ Envio da listagens dos dados individuais dos sujeitos de pesquisas e narrativas de eventos adversos graves ou de interesse para o produto investigacional. Em todas as tabulações e análises, os eventos associados com o produto investigacional e/ou com o produto comparador devem ser descritos.

Análise de subgrupos

- ✓ Pode haver diferenças entre subgrupos específicos de sujeitos, como os tratados em diversos centros de um estudo multicêntrico e o ajuste dos efeitos dos subgrupos integra a análise planejada e deve ser definida no protocolo;
- ✓ O efeito do tratamento pode variar dependendo do subgrupo, por exemplo: pode diminuir com a idade ou ser maior e essa interação pode ser antecipada ou de particular interesse prévio;
- ✓ Na maior parte dos casos são análises exploratórias, devem ser identificadas e interpretadas com cautela e qualquer conclusão sobre eficácia e segurança baseada unicamente nesses dados podem não ser aceitas.



Referências

http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/127/049a056_farmacoterapeutica.pdf

<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA485.pdf>

<https://www.invitare.com.br/arg/legislacao/regulamentacoes-internacionais/Good-Clinical-Practice-E6.ICH-R1-.pdf>

https://www.pfizer.com/files/research/research_clinical_trials/ethics_committee_guide_portugese.pdf

<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v21n2/16.pdf>

<http://www.scielo.br/pdf/jpneu/v25n2/v25n2a5.pdf>

<http://www.scielo.br/pdf/rbof/v73n2/0034-7280-rbof-73-02-0067.pdf>

Obrigada!

The image features a solid orange background. In the top right corner, there are several decorative elements: a small circle, a larger circle containing a smaller circle, and another small circle, all in varying shades of orange and semi-transparent.