

Unidade de Pesquisa Clínica

Estudos de Fase III Estudos de Superioridade

C. Isaia F° 03/03/2015

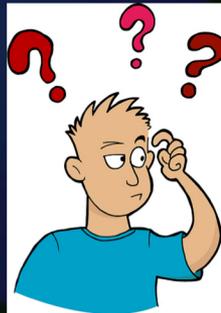
www.isaia.com.br

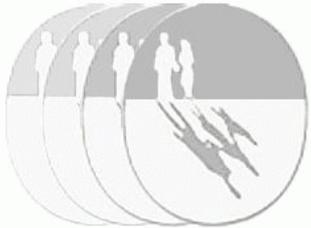
Porto Alegre/RS



Estudos de Superioridade

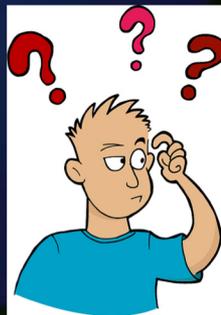
A Pesquisa Clínica foi iniciada a cerca de 60 anos atrás, com um ensaio para comparar Estreptomicina associada com repouso versus repouso no tratamento de tuberculose pulmonar (MRC, 1948).

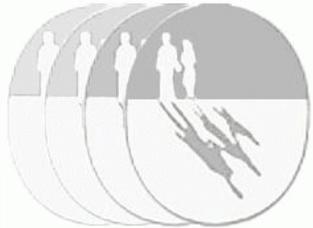




Estudos de Superioridade

A Pesquisa Clínica constitui hoje o padrão-ouro em delineamento experimental para demonstrar a eficácia e segurança de uma intervenção.

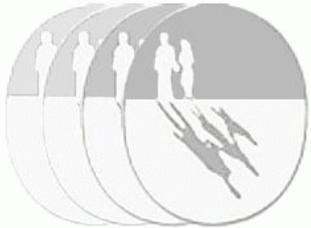




Estudos de Superioridade

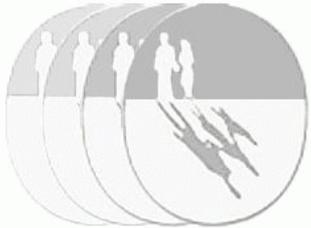
Estudos Fase III: (*comparative trials* ou *controlled trials*)

Objetivo de comparar o novo fármaco com o fármaco ou tratamento padrão existente. São estudos randomizados, com **grupo controle** (recebe o fármaco ou tratamento padrão) e **grupo caso** ou experimental.



Estudos de Superioridade

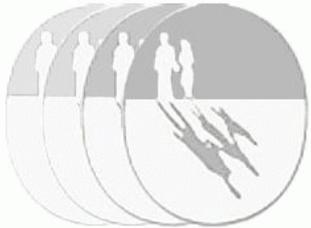
O objetivo do EC é reduzir ou eliminar viéses e evitar confusão utilizando ferramentas, tais como a observação prospectiva, a randomização, a avaliação cega e o uso de grupos-controle para isolar o efeito de uma intervenção e estabelecer causa e efeito.



Estudos de Superioridade

O desenho mais importante é o placebo-controlado.

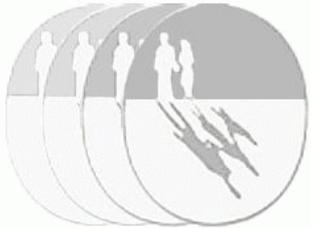
Contudo, como se poderá implementar este desenho para doenças graves em que pode não ser ético randomizar pacientes do ensaio para receber placebo, especialmente quando existem intervenções eficazes disponíveis?



Estudos de Superioridade

Nos ENI, uma terapia comprovadamente eficaz é escolhida para servir de grupo controle “ativo”. Por este motivo, os resultados de não inferioridade são também denominados “estudos ativo-controlados”.

Assim, o objetivo de um ENI é diferente daquele do estudo placebo-controlado.



Estudos de Superioridade

Assim, já não será mais necessário mostrar que a intervenção é superior ao controle. O que se deseja mostrar é que a intervenção é “no mínimo tão boa quanto” ou “não pior que” (i.e., não inferior a) o controle ativo (CA). Nos ENI, uma terapia comprovadamente eficaz é escolhida para servir de grupo controle “ativo”.

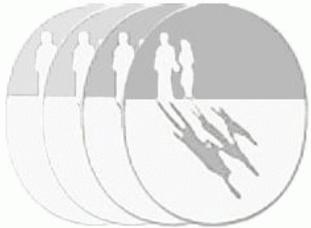


Estudos de Superioridade

O CA deve ser escolhido cuidadosamente!

Deve possuir eficácia clínica de magnitude substancial, estimada com precisão no cenário relevante, no qual o estudo de não inferioridade está sendo conduzido e, de preferência, deve ter sido quantificado em múltiplos estudos.

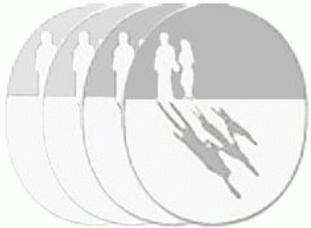
É necessário garantir que o CA seria superior ao placebo se um placebo fosse utilizado no estudo.



Estudos de Superioridade

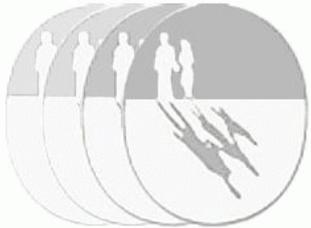
Espera-se que a intervenção seja melhor que o controle ativo (CA) de outras maneiras (p.ex., mais barata, melhor perfil de segurança, melhor qualidade de vida, diferente perfil de resistência ou com administração mais conveniente ou menos invasiva).

Por outro lado, a não inferioridade não pode ser demonstrada com um teste de superioridade não significativo.



Estudos de Superioridade

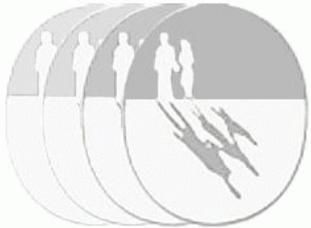
A estratégia tradicional de um ENI é selecionar uma margem de não inferioridade (M) (Δ) e, caso possa ser demonstrado que existam diferenças dentro da margem de não inferioridade .



Estudos de Superioridade

Duas importantes suposições associadas ao desenho de ENI são a constância e a sensibilidade de ensaio.

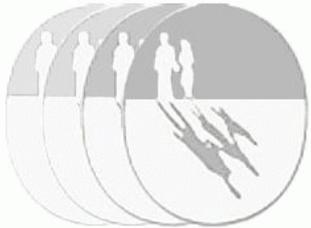
Nos ENI se seleciona um CA porque ele já demonstrou ser eficaz (p.ex., superior ao placebo) em um estudo histórico.



Estudos de Superioridade

A suposição de constância determina que o efeito do CA sobre o placebo no estudo histórico seria o mesmo que o efeito no estudo atual se um grupo placebo fosse incluído.

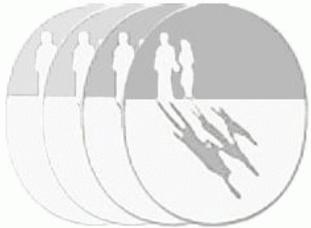
O desenvolvimento da resistência é uma ameaça à suposição da constância (antibióticos).



Estudos de Superioridade

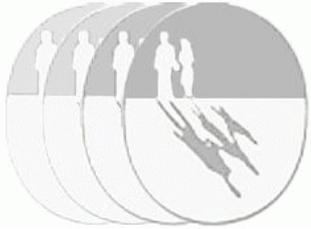
A “sensibilidade do ensaio” é outra suposição importante no desenho de um ENI. A suposição de sensibilidade de ensaio determina que o estudo seja desenhado de maneira que ele seja capaz de detectar as diferenças entre as terapias caso estas diferenças existam.

Assim, os desfechos selecionados, a forma com que são medidos e a condução e integridade do estudo poderão afetar a sensibilidade do ensaio.



Estudos de Superioridade

Recentemente, tem havido crescente preocupação ao desenvolvimento de ENI utilizando CA que violam a suposição de constância (i.e., a eficácia do CA tem mudado no decorrer do tempo) ou que não possuem eficácia comprovada comparada ao placebo.



Estudos de Superioridade

A seleção da margem de inferioridade em ENI é assunto complexo e deve ser selecionada durante a fase de planejamento do estudo, sendo utilizada para determinar o tamanho da amostra. Sua definição, depende do contexto e desempenha um papel direto na interpretação dos resultados dos estudos.

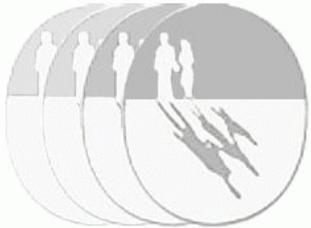


Estudos de Superioridade

A seleção da margem de inferioridade é subjetiva, porém estruturada, exigindo uma combinação de raciocínio estatístico e critério clínico.

Conceitualmente, a margem de não inferioridade pode ser considerada como **“a diferença máxima entre tratamentos considerada clinicamente irrelevante”** ou a **“maior diferença de eficácia que é aceitável sacrificar para se obter vantagens na intervenção”**.

Este conceito frequentemente exige uma interação entre estatísticos e clínicos.



Estudos de Superioridade

Como um dos objetivos indiretos de um ENI é demonstrar que a intervenção é superior ao placebo, parte do efeito do CA versus o placebo precisa ser mantida (frequentemente denominada “preservação de uma fração do efeito”).

Assim a margem de não inferioridade deve ser selecionada para ser menor que o tamanho do efeito do CA com relação ao placebo para ajudar a definir a margem de não inferioridade.



Estudos de Superioridade

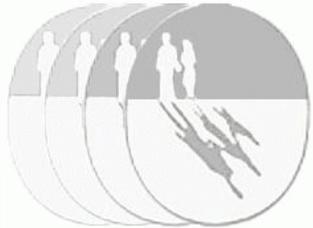
De maneira ideal, a margem de não inferioridade deve ser escolhida independentemente do poder estatístico do estudo, porém limitações práticas poderão surgir, uma vez que a escolha da margem de não inferioridade afeta dramaticamente o poder do estudo.



Estudos de Superioridade

Uma estratégia para preservar a estimativa do efeito é estabelecer uma margem de não inferioridade equivalente a 50% do efeito estimado do CA versus placebo.

A escolha mal feita da margem de não inferioridade pode resultar no fracasso de um ENI.



Estudos de Superioridade

Estudos de equivalência.

Este objetivo de equivalência é demonstrar que o fármaco estudado possa ser menos tóxico, mas fácil de administrar, ou menos dispendioso que a terapia padrão.

Estudos de Superioridade

Estudos de equivalência.

Ao compararmos tratamentos, queremos testar se estes são diferentes em relação alguma variável. Assim as hipóteses podem ser:

H_0 : Os tratamentos são iguais X

H_1 : Os tratamentos são diferentes

Rejeitar H_0 implica em evidências de que os tratamentos não são similares

Estudos de Superioridade

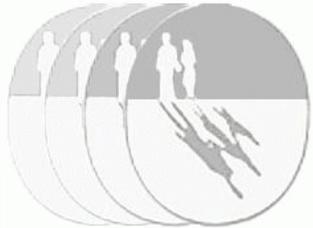
Estudos de equivalência.

Em um testes de equivalência, temos as seguintes hipóteses:

H_0 : A eficácia do novo tratamento está fora do intervalo que representa similiaridade clínica.

H_1 : A eficácia do novo tratamento está dentro do intervalo que representa siliraridade clínica.

Rejeitar H_0 implica em evidências de que os tratamentos são similares.



Estudos de Superioridade

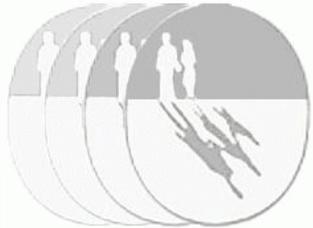
Estudos de não inferioridade.

Em um testes de não inferioridade, temos as seguintes hipóteses:

H_0 : A eficácia do novo tratamento está abaixo do limite inferior do intervalo que representa similaridade clínica.

H_1 : A eficácia do novo tratamento está acima do limite inferior do intervalo que representa similaridade clínica.

Rejeitar H_0 implica em evidências de que o novo tratamento é não inferior ao padrão.



Estudos de Superioridade

Estudos de não inferioridade.

Para os testes de equivalência, não inferioridade ou superioridade, deve-se estabelecer um valor que represente uma diferença clinicamente importante, chamada de Δ .

Estudos de Superioridade



Passo-a-passo do teste de equivalência:

1. Estabelecer a diferença clinicamente importante Δ
2. Estabelecer o par de hipóteses H_0 e H_1 .

$H_0: \delta \leq -\Delta$ ou $\delta \geq \Delta$ A diferença está fora do intervalo considerado clinicamente importante.

$H_1: -\Delta < \delta < \Delta$ A diferença está dentro do intervalo considerado clinicamente importante.

δ é a diferença populacional entre os tratamentos.

3. Escolher α

4. Observar o valor crítico $t_{(1-\alpha)}$ na tabela apropriada.



Estudos de Superioridade

Passo-a-passo do teste de equivalência:

5. Calcular o teste estatístico:

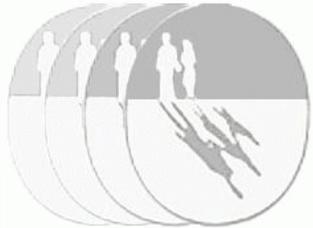
$$t = \frac{\Delta - d}{S}$$

d: é a diferença amostral entre os tratamentos.

S: desvio padrão.

6. Rejeitar H_0 se o valor da estatística calculada for maior de que o valor crítico da tabela.

Estudos de Superioridade



Passo-a-passo do teste de superioridade:

1. Estabelecer a diferença clinicamente importante Δ

2. Estabelecer o par de hipóteses H_0 e H_1 .

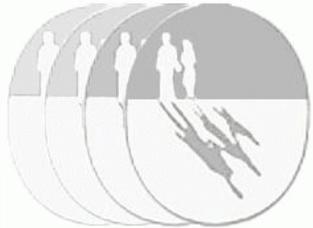
$H_0: \delta \leq \Delta$ A diferença é menor ou igual à clinicamente importante.

$H_1: \delta > \Delta$ A diferença é maior do que a máxima clinicamente importante.

δ é a diferença populacional entre os tratamentos.

3. Escolher α

4. Observar o valor crítico $t_{(1-\alpha)}$ na tabela apropriada.



Estudos de Superioridade

Passo-a-passo do teste de superioridade:

5. Calcular o teste estatístico:

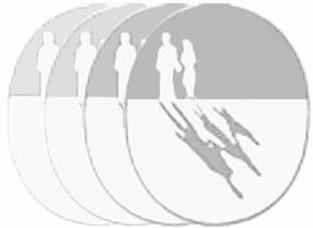
$$t = \frac{\Delta - d}{S}$$

d: é a diferença amostral entre os tratamentos.

S: desvio padrão.

6. Rejeitar H_0 se o valor da estatística calculada for maior de que o valor crítico da tabela.

Estudos de Superioridade



Passo-a-passo do teste não inferioridade:

1. Estabelecer a diferença clinicamente importante Δ

2. Estabelecer o par de hipóteses H_0 e H_1 .

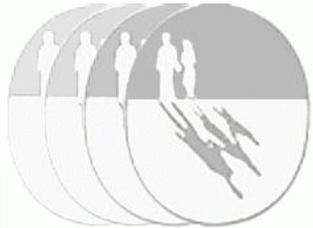
$H_0: \delta \leq -\Delta$ A diferença é menor ou igual à mínima clinicamente importante.

$H_1: \delta > -\Delta$ A diferença é maior do que a mínima clinicamente importante.

δ é a diferença populacional entre os tratamentos.

3. Escolher α

4. Observar o valor crítico $t_{(1-\alpha)}$ na tabela apropriada.



Estudos de Superioridade

Passo-a-passo do teste de superioridade:

5. Calcular o teste estatístico:

$$t = \frac{\Delta - d}{S}$$

d: é a diferença amostral entre os tratamentos.

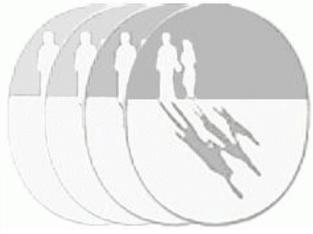
S: desvio padrão.

6. Rejeitar H_0 se o valor da estatística calculada for maior de que o valor crítico da tabela.



Estudos de Superioridade

Resumo das hipóteses alternativas dos testes de equivalencia, superioridade e não inferioridade:



Estudos de Superioridade

Estudos clínicos de não superioridade.

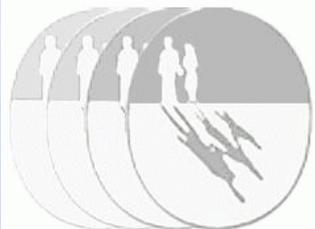
Comparações de não inferioridade são delineamentos experimentais comuns de EC, mas requerem cuidado no planejamento, condução e análise dos resultados.

Estudos de Superioridade

Estudos clínicos de não superioridade.

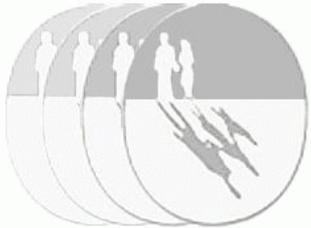
Tópicos relevantes a este tipo de EC estão relacionados a pressupostos de constância e sensibilidade de ensaio, escolha do controle ativo (comparador), a preocupação com o fenômeno de *biocreep*, escolha da margem de não inferioridade, questões relacionadas à condução do estudo, estratégias de análise como a ITT versus PP e a reversão de conclusões de não inferioridade e superioridade.

O papel do comitê de ética em pesquisa na avaliação de testes estatísticos.



Em decorrência do cumprimento da resolução, espera-se dos CEP a proteção ética tanto dos participantes da pesquisa quanto da população que irá utilizar os conhecimentos advindos do estudo.





O papel do comitê de ética em pesquisa na avaliação de testes estatísticos.

Sendo assim, espera-se que o CEP atue como fiador da respeitabilidade e da credibilidade da pesquisa e, por conseguinte, como instância de proteção dos participantes da pesquisa, deixando de aprovar projetos que não respondam cientificamente às questões da pesquisa.

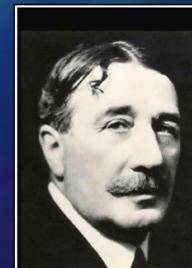
Acreditamos que essa atribuição justifica a análise da estatística dos projetos submetidos à avaliação pelos CEP, como buscaremos mostrar a seguir.



O papel do comitê de ética em pesquisa na avaliação de testes estatísticos.

Pressupostos para aplicação dos testes estatísticos

É importante considerar que o desenho falho e a aplicação negligente de uma pesquisa quantitativa, especificamente na área da saúde, podem causar sérios danos a indivíduos e coletividade.



A dúvida é o sal do espírito, sem uma pitada de dúvida, todos os conhecimentos em breve apodreceriam.

(Émile-Auguste Chartier)

unidade de
pesquisa
clínica



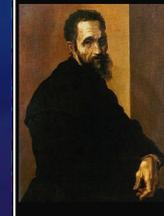
www.isaia.com.br

Porto Alegre/RS

O papel do comitê de ética em pesquisa na avaliação de testes estatísticos.

Considerações finais:

Sendo a estatística um componente da pesquisa, há que admitir sua relação com a ética. É considerado eticamente adequado o projeto de pesquisa completo, objetivo, que responde às questões de pesquisas quando aprovado por um comitê de ética competente. O erro resultante de uma pesquisa científica adequada somente se justifica eticamente quando o método científico foi aprovado a priori e executado em sua totalidade e integridade.



Que seja doce a dúvida a quem a verdade pode
fazer mal.

(Michelangelo)



O papel do comitê de ética em pesquisa na avaliação de testes estatísticos.



Que seja doce a dúvida a quem a verdade pode
fazer mal.

(Michelangelo)

kdfrases.com