Ensaios clínicos em pequenas populações

Ao desenhar ensaios clínicos em pequenas populações, é necessário estabelecer um equilíbrio entre o que é necessário e o que é possível para ajudar os investigadores a compreender os efeitos dos novos medicamentos em condições especiais. O dilema é recrutar um número suficiente de doentes quando apenas existe um número total muito limitado de doentes com essa doença. A organização destes estudos apresenta uma série de desafios organizativos.

Deveria reconhecer-se que existe uma diferença entre pequenas populações e populações especiais, mas na verdade são dois conceitos que se sobrepõem. Não existe uma definição comum para as pequenas populações.[1] O termo pode incluir, por exemplo:

- grupos que sofrem de uma doença rara, incluindo subtipos específicos de doenças mais comuns, como alguns tipos raros de cancro
- crianças (doentes pediátricos)
- idosos (doentes geriátricos)

Alguns grupos da população geral podem requerer estudos especiais. Estes grupos são definidos como populações especiais, e incluem doentes com problemas de excreção, idosos, mulheres grávidas e mulheres a amamentar, crianças e subgrupos étnicos. Isto pode dever-se ao fato de:

- existirem riscos ou benefícios específicos que requerem atenção especial para determinadas populações;
- poder ser necessária uma dose ou regime terapêutico diferente.

Se ainda não estiver disponível uma terapia de referencia reconhecida (padrão), é utilizado um placebo como comparador.

No entanto, existem considerações éticas relativamente à sua aceitação pelo doente. Se não for aceitável do ponto de vista ético, deverá ser realizado um estudo meramente observacional ou um estudo não controlado sem grupo comparador, para compreender o efeito do novo tratamento na população do doente (não padrão).

Quando se tem acesso limitado aos dados de doentes, é importante ter cuidadosamente em consideração a informação que pode ser gerada em modelos animais da doença e o seu valor preditivo no que diz respeito à eficácia e à segurança em seres humanos.

Ao recolher dados, devem ter-se em consideração os seguintes fatores:

- maximizar a recolha de informação importante
- manter a carga participativa do estudo num nível baixo
- evitar perdas de acompanhamento

A estratégia de desenvolvimento para o tratamento em pequenas populações deverá ser discutido antecipadamente com as autoridades regulamentares através de aconselhamento científico / assistência com o protocolo.

Normalmente, a eficácia é medida em termos de:

- Cura
- Sobrevivência
- Tempo até à progressão da doença
- Sobrevivência livre de progressão
- Reversão da disfunção de órgãos
- Estabilização da doença

Em pequenas populações, estes parâmetros clássicos podem não ser adequados, uma vez que pode ser impossível recolher informação ou dados suficientes para obter o nível de confiança da evidência necessário. Deve selecionar-se a metodologia (resultado(s)) mais adequada com a qual se irá

medir o efeito. Em alguns casos, pode apenas ser possível medir o alívio dos sintomas, a qualidade de vida ou os biomarcadores. Como tal, deverá ter-se em consideração uma combinação de medidas que apontem na mesma direção e que "façam sentido".

A utilização de desenhos adaptativos é de enorme relevância para as pequenas populações. Por exemplo, permite aos investigadores analisar os resultados ao longo do ensaio e eliminar um dos grupos de tratamento caso não seja detetado nenhum efeito. Outra opção com a metodologia de desenho adaptativo é combinar as Fases II e III do desenvolvimento clínico em apenas um estudo e, desta forma, diminuir o número total de doentes necessário para o desenvolvimento do novo tratamento.

Outros recursos

- European Medicines Agency (2001). *Note for guidance on clinical investigations of medicinal products in the paediatric population.* London: European Medicines Agency. Retrieved 24 June, 2015 from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf

Referências

1. European Medicines Agency (2006). *Guideline on clinical trials in small populations*. London: European Medicines Agency. Retrived 24 June, 2015 from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf

Anexos

A2 4.18 V1.2