



INSTITUTO DE SAÚDE
COLETIVA DA UFF

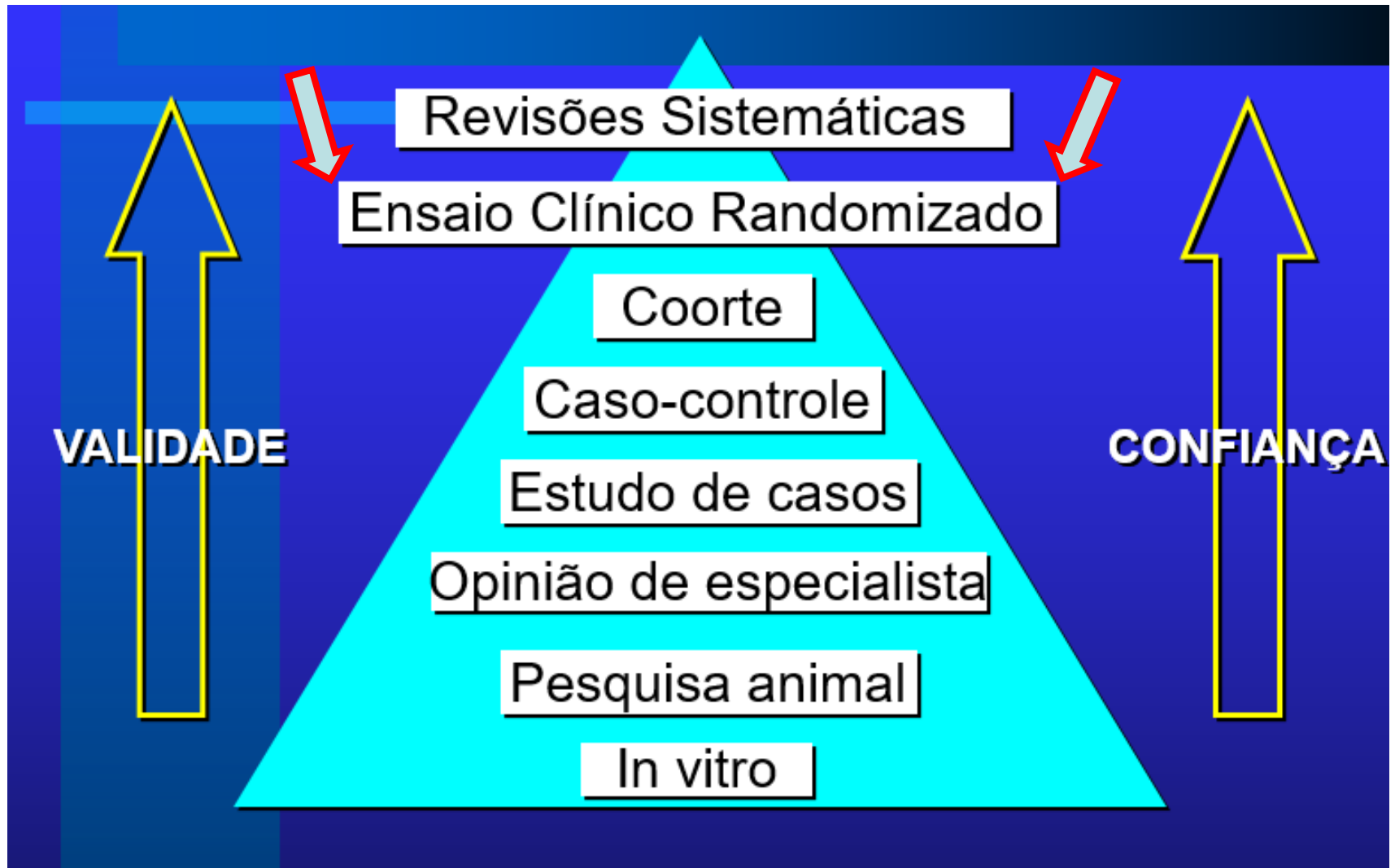
MIEB Departamento de
Epidemiologia e
Bioestatística



Estudos de Intervenção

2019

Hierarquia da Evidência



Estudos de Intervenção (Experimentais) Ensaio (trial) Randomizado

- ★ O investigador manipula o fator de exposição
- ★ Os indivíduos são alocados de forma aleatória:
 - ★ grupo exposto
(a um fator de proteção ou tratamento)
 - ★ grupo controle
(placebo ou tratamento convencional)

Efficacy of trivalent influenza vaccine against laboratory-confirmed influenza among young children in a randomized trial in Bangladesh



Melissa A. Rolfes^{a,b,*}, Doli Goswami^c, Amina Tahia Sharmeen^c, Sultana Yeasmin^c, Nasrin Parvin^c, Kamrun Nahar^c, Mustafizur Rahman^c, Marion Barends^c, Dilruba Ahmed^c, Mohammed Ziaur Rahman^c, Joseph Bresee^b, Stephen Luby^d, Lawrence H. Moulton^e, Mathuram Santosham^e, Alicia M. Fry^b, W. Abdullah Brooks^{c,e,**}

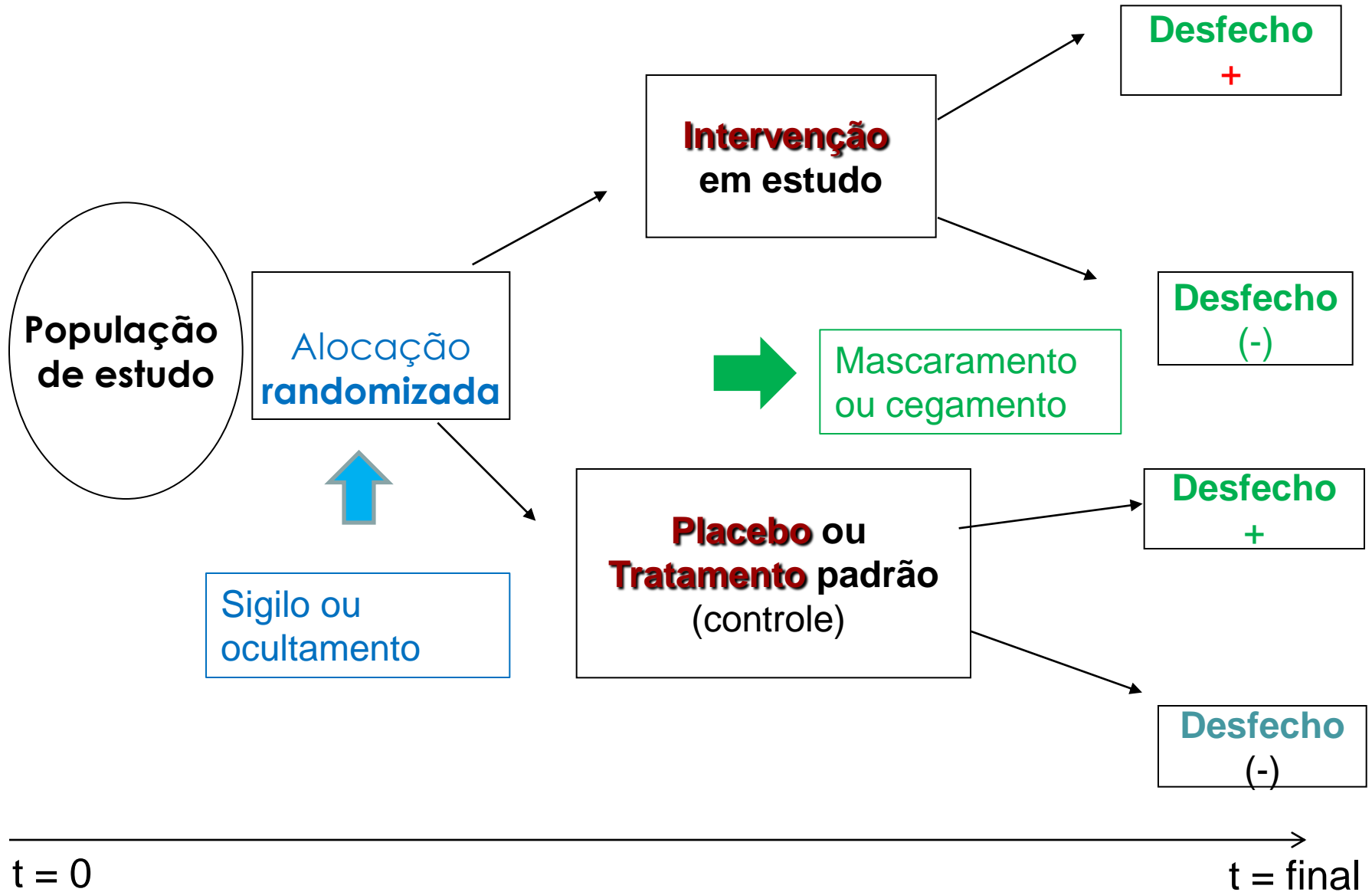
Background: Few trials have evaluated influenza vaccine efficacy (VE) in young children, a group particularly vulnerable to influenza complications. We aimed to estimate VE against influenza in children aged <2 years in Bangladesh; a subtropical setting, where influenza circulation can be irregular.

Methods: Children aged 6–23 months were enrolled 1:1 in a parallel, double-blind, randomized controlled trial of trivalent inactivated influenza vaccine (IIV3) versus inactivated polio vaccine (IPV); conducted August 2010–March 2014 in Dhaka, Bangladesh. Children received two pediatric doses of vaccine, one month apart, and were followed for one year for febrile and respiratory illness. Field assistants conducted weekly home-based, active surveillance and ill children were referred to the study clinic for clinical evaluation and nasopharyngeal wash specimen collection. Analysis included all children who received a first vaccine dose and compared yearly incidence of reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)-confirmed influenza between trial arms. The VE was estimated as $1 - (\text{rate ratio of illness}) \times 100\%$, using unadjusted Poisson regression. The trial was registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01319955.

Results: Across four vaccination rounds, 4081 children were enrolled and randomized, contributing 2576 child-years of observation to the IIV3 arm and 2593 child-years to the IPV arm. Influenza incidence was 10 episodes/100 child-years in the IIV3 arm and 15 episodes/100 child-years in the IPV arm. Overall, the VE was 31% (95% confidence interval 18, 42%) against any RT-PCR-confirmed influenza. The VE varied by season, but was similar by influenza type/subtype and participant age and sex.

Conclusions: Vaccination of young children with IIV3 provided a significant reduction in laboratory-confirmed influenza; however, exploration of additional influenza vaccine strategies, such as adjuvanted vaccines or standard adult vaccine doses, is warranted to find more effective influenza vaccines for young children in low-income countries.

Ensaio clínico: diagrama



População de estudo

- ***Eligibilidade*** – aplicação dos critérios de ***inclusão e exclusão***
- Critérios de inclusão:
 - Restritos: alta validade interna
 - Amplos: alta validade externa



Método - Participantes

4081 children were enrolled

We recruited **healthy children, aged 6–23 months**, from the Kamalapur community, Bangladesh, to participate in a multiyear, parallel, double-blind randomized controlled vaccination trial (NCT01319955, www.clinicaltrials.gov).

Critérios de
elegibilidade

To recruit children into the trial, field research assistants visited households enrolled in the ongoing surveillance activities [7–9] and described the trial to parents. Children, aged 6–23 months, were brought to the study clinic in Kamalapur for eligibility screening. Children were excluded if they had chronic disease (cardiac, respiratory, or neurologic), had a family history of confirmed or suspected tuberculosis, had severe malnutrition requiring hospitalization, had an egg allergy, required hospitalization for any reason, or were currently enrolled in another clinical trial. Clinic staff sought informed consent from parents/guardians for eligible children after describing the nature and consequences of the trial, and, then afterwards, enrolled, randomized, and vaccinated consented children at the same visit. Children with a current acute illness were asked to return seven days later for re-evaluation and vaccination. Only one child per household was enrolled. Children were eligible to enroll in more than one season if they continued to meet eligibility criteria at the time of vaccination for subsequent seasons.

Randomização

- É a alocação aleatória dos indivíduos aos grupos de comparação, geralmente realizada através de uma tabela de números aleatórios.
- Garante a comparabilidade dos grupos – todos os indivíduos têm a mesma probabilidade de estar no grupo exposto ao fator profilático ou terapêutico em teste ou ao grupo controle.
- Garante a seleção não enviesada dos participantes – não há auto-seleção nem interferência do investigador

Método - Randomização

Children were randomized 1:1 to receive trivalent inactivated influenza vaccine (IIV3) or inactivated polio vaccine (IPV) using permuted random blocks of size two to eight. Vaccine allocations were assigned to sequential numbers using random number tables. The sequential numbers were printed on opaque labels that were placed on pre-filled vaccine syringes by the study data management team who were not directly involved in vaccination and post-vaccine evaluation process. Labels concealed the volume of vaccine in each syringe. The vaccinators were not involved in any level of participant follow-up or clinical care. Randomization occurred during a child's first season of enrollment and vaccine assignment remained the same for all subsequent seasons of enrollment.

Conferindo a randomização nos Resultados

Selected baseline characteristics were similar between the vaccine arms

Table 1

Baseline characteristics of children participating in a trial of trivalent inactivated influenza vaccine (IIV3) in Dhaka, Bangladesh, 2010–2014.

	IIV3 N = 2,576	IPV N = 2,593
Year, n (column %)		
2010	635 (25)	635 (24)
2011	713 (28)	712 (27)
2012	625 (24)	642 (25)
2013	603 (23)	604 (23)
Age, n (column %)		
6–11 months	767 (30)	786 (30)
12–17 months	870 (34)	847 (33)
18–23 months	939 (36)	960 (37)
Males, n (column %)	1,273 (49)	1,280 (49)
Weight-for-age z-scores		
Median z-score [IQR]	–1.4 [–2.1, –0.6]	–1.4 [–2.1, –0.7]
Normal (z-scores > –2), n (column %)	1,867 (72)	1,861 (72)
Moderate undernutrition (–3 < z-scores < –2)	547 (21)	570 (22)
Severe undernutrition (z-scores < –3)	162 (6)	162 (6)
Non-influenza childhood vaccines, n (column %) ^a		
Fully vaccinated	63 (2)	71 (3)
Partially vaccinated	2,484 (97)	2,498 (96)
Not vaccinated	22 (1)	21 (1)

IIV3: Trivalent Inactivated Influenza Vaccine; IPV: Inactivated Polio Vaccine; IQR: interquartile range.

Randomização

- O sucesso depende de:
 - ***Geração adequada de um sequência imprevisível*** (porém reprodutível)
 - ***Alocação oculta*** - participantes e equipe não devem saber a que tratamento a próxima pessoa será alocada
 - ***Tamanho da amostra*** - caso o tamanho da amostra seja insuficiente, os grupos podem não ficar comparáveis, sendo necessário controlar fatores de confundimento

Alocação oculta

- O ocultamento do processo de randomização é importante para evitar manipulações da alocação que podem comprometer a comparabilidade dos grupos.
- Num ensaio clínico bem conduzido, a decisão de incluir ou não um paciente no estudo deve anteceder a sua randomização.

Consequências da *ausência* de *alocação oculta*



Estudos com proteção inadequada contra desvendamento apresentaram resultados favoráveis 30% a 40% maiores do que ensaios com esquemas adequados

Houve sigilo na randomização (alocação oculta)?

The sequential numbers were printed on opaque labels that were placed on pre-filled vaccine syringes by the study data management team who were not directly involved in vaccination and post-vaccine evaluation process.

Exposição - Intervenção

- O investigador “manipula” o fator de exposição, mas.... os indivíduos são alocados de forma aleatória
- Grupo exposto (grupo tratamento)
 - Tratamento em estudo* – medicamento, cirurgia, psicoterapia, nova dosagem, etc
 - Profilaxia* – vacina, atividade física
- Grupo não-exposto (ou grupo controle)
 - Tratamento padrão, conservador, placebo

Método - Intervenção

- Trivalent inactivated influenza vaccine (IIV3)

Children received two pediatric doses of vaccine, one month apart, and were followed for one year for febrile and respiratory illness.

Método - Controle

- Inactivated polio vaccine (IPV)

Children received two pediatric doses of vaccine, one month apart, and were followed for one year for febrile and respiratory illness.

Desfecho

- **Desfecho primário** – evento mais importante sobre o qual o investigador quer intervir
- Desfechos secundários – outros eventos que podem ser modificados pela intervenção
- Efeitos adversos – eventos desfavoráveis causados pelos tratamentos em comparação
- Importante: os desfechos devem ser definidos *a priori*

Método - Desfecho

The primary outcome of the influenza component of the trial was laboratory-confirmed influenza. Influenza, including influenza subtypes A(H1N1)pdm09, A(H3N2), and B, was detected in nasopharyngeal wash specimens, using RT-PCR assays conducted in the Virology Laboratory at icddr,b in Dhaka. Clinical pneumonia, with or without wheeze, was defined as age-specific tachypnea (≥ 50 breaths/min for children 6–11 months and ≥ 40 breaths/min for children 12–23 months) and crepitations on auscultation, as assessed by the trained medical doctor.

Adverse events were solicited during home visits and at any visit to the study clinic within seven days following a vaccine dose. Solicited symptoms that included one major or two minor signs of illness were referred to the clinic for further evaluation. The frequency of clinic referrals and any clinic visit that occurred within seven days post-vaccination were compared by vaccine arm. Serious adverse events, defined as any clinical event that resulted in death, hospitalization, recovery with a disability, or was associated with convulsions, were assessed during the seven days post-vaccination and throughout follow-up.

Mascaramento / Cegamento (blinding)

- A *verificação do desfecho* deve ser cegada ou mascarada, para não influenciar o indivíduo, os profissionais examinadores, o avaliador:
 - Procedimento simples (só o paciente)
 - Procedimento duplo cego (paciente e equipe de campo)
 - Procedimento triplo cego (paciente, equipe de campo e responsável pela análise dos dados)

Método - Houve cegamento?

- Labels concealed the volume of vaccine in each syringe.
- The vaccinators were not involved in any level of participant follow-up or clinical care.

double-blind, randomized controlled trial of trivalent inactivated influenza vaccine (IIV3) versus inactivated polio vaccine (IPV)

PLACEBO

- Técnica especial de mascaramento (cegamento)
- Os pacientes do grupo controle recebem um tratamento similar em formato, gosto, doses, via de administração porém sem função farmacológica ou terapêutica.
- Os pacientes ficam “cegados” em relação à exposição (não sabem se é a intervenção em teste ou uma intervenção inócua biologicamente)
- O placebo permite melhor definição do efeito da intervenção teste, mas nem sempre pode ser usado.
- Retira a subjetividade do paciente (por também estar sendo “tratado” – efeito placebo) e do investigador

Ameaças à validade interna

Confundimento

Com grupos comparáveis, os fatores de confundimento estão equitativamente distribuídos

Viés de seleção

Escolha aleatória dos participantes e sigilo da randomização (alocação oculta)

Mas pode ocorrer perda seletiva

Viés de informação

Erro na coleta dos dados do estudo

Pode ocorrer quando o desfecho é aferido diferentemente nos 2 grupos de comparação, mas é minimizado se houver mascaramento

Método - análise

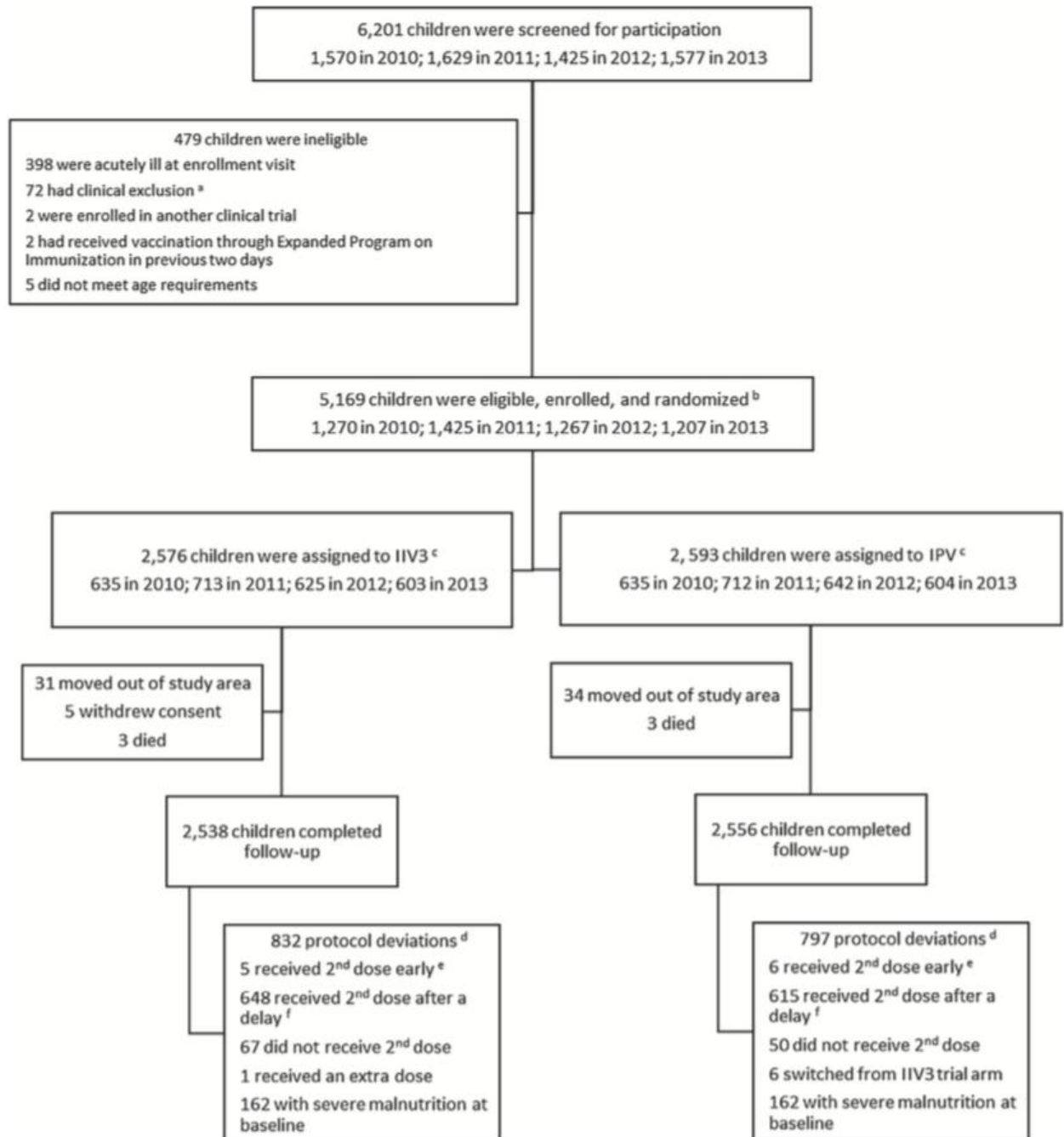
The incidence of laboratory-confirmed influenza was compared between the trial arms.

Unadjusted Poisson regression was used to compare incidence rates of laboratory-confirmed influenza by vaccine arm. The vaccine efficacy (VE) was estimated as $100\% \times (1 - RR)$, where RR is the rate ratio estimated from Poisson regression. The regression model did not account for clustering of illness within children, since very few children had multiple episodes of laboratory-confirmed influenza in a given season. Fisher's exact test was used to compare proportions of children with adverse events by trial arm.

Primary analyses were pre-specified and children were analyzed according to the vaccine they received.

Resultados

Fluxograma



Análise dos resultados

Por intenção de tratar: para manutenção dos grupos tal qual foram formados pela randomização

Análise por protocolo - com os que de fato completaram o tratamento

Medida de Associação: Risco Relativo

I_e=
(ou R_T)

Casos
entre expostos
a

/

Total de expostos
a + b

I_{ne}=
(ou R_c)

Casos entre
não expostos
c

/

Total de não expostos
c + d

Ex: RR =

Medida de associação: RR

II3		IPV	
<i>N</i>	<i>n</i>	<i>N</i>	<i>n</i>
2009	200	2034	294

RR

- Risco Relativo (força da associação)
- RT/RC

$$RR = (200/2009) / (294/2034) = 0,1 / 0,145 = 0,69$$

Crianças vacinadas COM II3 estão protegidas de serem acometidas por INFLUENZA quando comparadas a crianças vacinadas COM IPV

Medida de efeito: eficácia

II3		IPV	
<i>N</i>	<i>n</i>	<i>N</i>	<i>n</i>
2009	200	2034	294

RRR

- Redução relativa do risco = EFICÁCIA
- $(1-RR) \times 100$

Proporcionalmente, em quanto foi reduzida a incidência entre aqueles que se trataram?

$$RRR = 1 - 0,69 = 0,31 = 31\%$$

A vacina II3 reduz a influenza em 31% das crianças

A vacina II3 tem uma **EFICÁCIA** de 31%

COMO MEDIR o EFEITO DO TRATAMENTO?

- Quantos **casos a menos** da doença ocorreram com o **tratamento**?

Redução absoluta do risco – RAR

- Proporcionalmente, em quanto foi **reduzida** a incidência da doença nos que **trataram**?

Redução relativa do risco – RRR = **EFICÁCIA**

- **Quantas pessoas** preciso **tratar** para evitar um caso da doença?

Número necessário para tratar - NNT

As **MEDIDAS DE EFEITO** indicam em que medida o efeito observado se deveu à **exposição**.

Quantos casos a menos?

II3		IPV	
<i>N</i>	<i>n</i>	<i>N</i>	<i>n</i>
2009	200	2034	294

RAR

- Redução absoluta do risco
- RC - RT

Quantos casos a menos da doença ocorreram com o «novo» tratamento?

$$\text{RAR} = 0,145 - 0,1 = 0,045 = 4 \text{ em cada } 100 \text{ crianças}$$

De cada 100 crianças vacinadas com II3,
evitou-se que 4 tivessem influenza

Em quanto foi **reduzida** a incidência da doença?

Cálculo da eficácia usando RAR

II3		IPV	
<i>N</i>	<i>n</i>	<i>N</i>	<i>n</i>
2009	200	2034	294

RRR

- Redução relativa do risco
- $[(RC - RT)/RC] \times 100$

Proporcionalmente, em quanto foi reduzida a incidência entre os que se trataram?

$$RRR = RAR/RC = 0,045 / 0,145 = 0,31 = 31\%$$

A vacina II3 reduz a influenza em 31% das crianças

A vacina II3 tem uma **EFICÁCIA** de 31%

Quantas pessoas preciso tratar para evitar um caso da doença?

II3		IPV	
<i>N</i>	<i>n</i>	<i>N</i>	<i>n</i>
2009	200	2034	294

NNT

- Número necessário para tratar
- $1/\text{RAR}$

Quantas pessoas preciso tratar para evitar um caso da doença?

$$\text{NNT} = 1/\text{RAR} = 1 / 0,045 = 22$$

É preciso vacinar 22 crianças com II3 para evitar 1 caso de influenza

	IIV3			IPV			Vaccine efficacy (95% CI) ^a
	N events	Child-years at risk	Incidence (per 100 child-years)	N events	Child-years at risk	Incidence (per 100 child-years)	
All influenza ^c	200	2,009	10.0	294	2,034	14.5	31.1 (17.5, 42.4)
2010 Season ^d	1	219	0.5	1	219	0.5	-0.2 (-150.1, 93.7)
2011 Season	62	646	9.6	112	651	17.2	44.2 (24.0, 59.1)
2012 Season	41	599	6.8	49	621	7.9	13.3 (-31.3, 42.7)
2013 Season	96	545	17.6	132	544	24.3	27.4 (5.6, 44.2)
<i>Influenza virus subtype/lineage</i>							
Influenza A (H1N1pdm09)	25	2,011	1.2	38	2,039	1.9	33.3 (-10.5, 59.7)
Influenza A (H3N2)	118	2,010	5.9	173	2,036	8.5	30.9 (12.7, 45.3)
Influenza B/Victoria	40	2,011	2.0	61	2,038	3.0	33.5 (1.0, 55.4)
Influenza B/Yamagata	13	2,012	0.6	18	2,039	0.9	26.8 (-49.4, 64.1)

→ $RR = 0,10 / 0,145 = 0,69$

$RAR = 0,145 - 0,10 = 0,045$

$RRR = 1 - 0,69 = 0,31$

$RRR = 4,5 / 14,5 = 0,31$

$NNT = 1 / RAR = 1 / 0,045 = 22$

O BENEFÍCIO ASSOCIADO AO USO DA VACINA IIV3 NA PREVENÇÃO DA INFLUENZA É DE 31%

Desfecho primário

Table 2

Incidence of and vaccine efficacy against laboratory-confirmed influenza among children participating in a trial of trivalent inactivated influenza vaccine (IIV3) in Dhaka, Bangladesh, 2010–2014.

	IIV3			IPV			Vaccine efficacy (95% CI) ^a	P- value ^b
	N events	Child-years at risk	Incidence (per 100 child- years)	N events	Child-years at risk	Incidence (per 100 child- years)		
All influenza ^c	200	2,009	10.0	294	2,034	14.5	31.1 (17.5, 42.4)	<.001
2010 Season ^d	1	219	0.5	1	219	0.5	−0.2 (−150.1, 93.7)	>.99
2011 Season	62	646	9.6	112	651	17.2	44.2 (24.0, 59.1)	<.001
2012 Season	41	599	6.8	49	621	7.9	13.3 (−31.3, 42.7)	.5
2013 Season	96	545	17.6	132	544	24.3	27.4 (5.6, 44.2)	.017

Eventos Adversos

Table 3

Adverse events among children participating in a trial of trivalent inactivated influenza vaccine (IIV3) in Dhaka, Bangladesh, 2010–2014.

	IIV3 (N = 2,576) n events (%)	IPV (N = 2,593) n events (%)	P-value ^a
Any adverse event ^b	160 (6.2)	175 (6.7)	.46
Any <u>early</u> serious adverse event ^c	21 (0.8)	22 (0.8)	1.00
Death	1 (0.04)	0 (0.0)	.50
Hospitalization	20 (0.8)	22 (0.8)	.88
Resulted in disability	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
Associated with convulsions	1 (0.0)	2 (0.1)	1.00
Any serious adverse event ^d	116 (4.5)	120 (4.6)	.84
Death	3 (0.1)	3 (0.1)	1.00
Hospitalization	110 (4.3)	108 (4.2)	.89
Resulted in disability	0 (0.0)	1 (0.04)	1.00
Associated with convulsions	5 (0.2)	9 (0.3)	.42

IIV3: Trivalent Inactivated Influenza Vaccine; IPV: Inactivated Polio Vaccine.

Análise

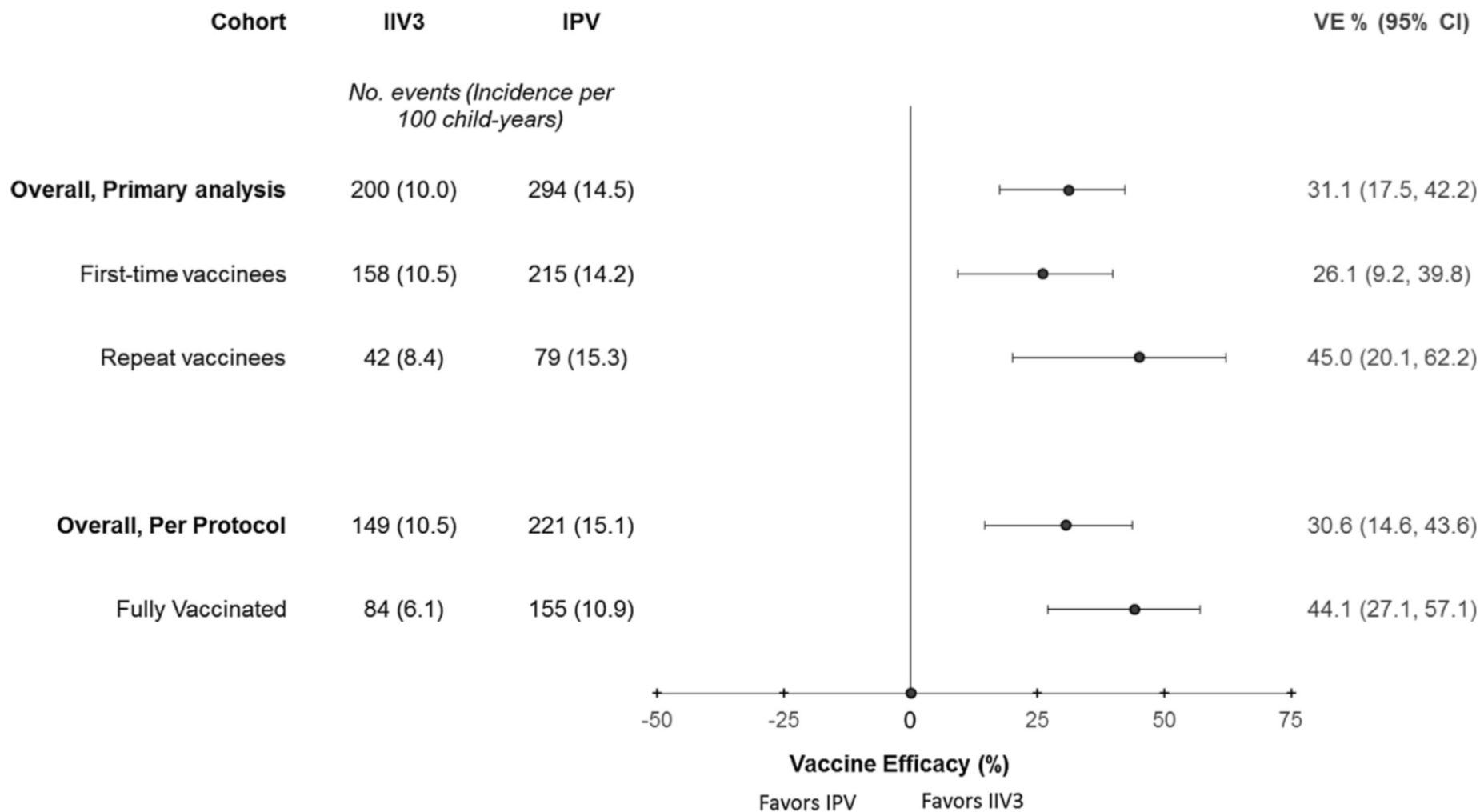


Fig. 4. Vaccine efficacy estimates of trivalent inactivated influenza vaccine (IIV3) against laboratory-confirmed influenza by analysis cohort (primary or per protocol) of children participating in a trial of IIV3 in Dhaka, Bangladesh, 2010–2014.

Ética

Questões:

- garantia de que a relação risco/benefícios do tratamento proposto é favorável.
- conhecimento por parte do paciente das possibilidades de intervenção
- só fazer uso de placebo na ausência de tratamentos convencionais
- inclusão ao acaso dos participantes do estudo nos grupos exposto e controle
- Uso de termo de consentimento informado

Toda pesquisa envolvendo seres humanos deverá ser submetida à apreciação de um Comitê de Ética em Pesquisa

Considerações éticas

2.9. Role of the funding source

Funding was provided by the Bill and Melinda Gates Foundation; however, the funder was not involved in protocol development or study conduct, analysis, write-up, or the decision on when and where to publish the findings.

Conflict of interest

None.

Funding

This work was supported by a grant from the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA, United States [Grant No. GR-00787].



Vantagens do ECR

- O tratamento e os procedimentos são decididos a priori e uniformizados na sua aplicação.
- Os grupos (de estudo e controle) têm grande chance de serem comparáveis em termos de variáveis de confundimento (se o tamanho da amostra for grande).
- A cronologia dos acontecimentos é determinada sem equívocos: existe a certeza de que o tratamento é aplicado antes de aparecerem os efeitos.
- A qualidade dos dados sobre a intervenção e os efeitos pode ser de excelente nível, já que é possível proceder à sua coleta no momento em que os fatos ocorrem.
- Os resultados são expressos em coeficientes de incidência, a partir dos quais são calculadas as medidas de associação.
- Muitos desfechos clínicos podem ser investigados simultaneamente.

Alta credibilidade como produtor de evidências científicas

Desvantagens do ECR

Por questões **éticas**, muitas situações não podem ser experimentalmente investigadas.

- Exigência de população estável e cooperativa: para evitar grandes perdas de seguimento e recusas de participar.
- Grupo investigado pode ser altamente selecionado, não-representativo, devido à múltiplas exigências quanto às características de inclusão e exclusão dos participantes no estudo.
- Alguns participantes deixam de receber um tratamento potencialmente benéfico, ou são expostos a um procedimento maléfico.
- Impossibilidade de ajustar o tratamento (dose, duração, etc.) em função das necessidades de cada indivíduo.
- Requerem estrutura administrativa e técnica de porte razoável estável, bem preparada e estimulada, para levar a bom termo um projeto complexo, minucioso e usualmente caro.