



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

JOÃO PAULO REIS E SOUZA

**AVALIAÇÃO DOS RISCOS DE VIÉS EM ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS
NA ÁREA DE ONCOLOGIA COM DESENHOS ADAPTATIVOS**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**SALVADOR – BA
2023**

João Paulo Reis e Souza

**AVALIAÇÃO DOS RISCOS DE VIÉS EM ENSAIOS CLINICOS NA ÁREA DE
ONCOLOGIA COM DESENHOS ADAPTATIVOS**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientadora: Prof. Me. Janine Magalhães Garcia de Oliveira

**SALVADOR
2023**

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a minha família e meus amigos, que me deram todo o suporte emocional no decorrer da minha graduação, sem eles não conseguiria estar aqui. Em especial, a meus pais e minha irmã por estarem comigo sempre durante toda minha vida; à minha namorada Ísis por todo amor, carinho e suporte nos momentos de necessidade; à minha orientadora Dra. Janine por ter me confiado esse projeto e por todo auxílio no desenvolvimento desse trabalho; também como minha professora Alcina, por toda paciência, atenção e cuidado durante esse 1 ano e meio. Por fim, mas não menos importante, gostaria de agradecer a Deus, por ter me dado o dom da vida e por ter me dado saúde e vitalidade para completar a minha meta de vida.

RESUMO

Introdução: Os ensaios clínicos randomizados adaptativos são um modelo de estudo que propõe inovar a maneira como a ciência é feita e vem sendo utilizada cada vez mais, principalmente na Oncologia. A grande vantagem desses estudos é a possibilidade de tanto aumentar a eficiência dos trabalhos quanto diminuir seus custos, ainda tendo uma possibilidade grande de êxito. Com sua popularização e o aumento na demanda do mercado por medicações oncológicas, esse tipo de estudo passou a ser muito utilizado, entretanto, está vulnerável a diversos tipos de vieses.

Objetivo: Realizar a análise de vieses em ensaios clínicos randomizados adaptativos na área de oncologia. **Método:** Este trabalho é um estudo metacientífico descritivo, utilizando como base de artigos o PubMed / MEDLINE e uma busca manual para selecionar ensaios clínicos randomizados adaptativos referentes a oncologia. Os dados foram coletados a partir de um formulário prévio e analisado utilizando o Microsoft Excel. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados de desenho adaptativo de fases II, II/III, III ou IV, com seres humanos, que testaram intervenções médicas e referentes a área de oncologia. Utilizou-se a Revise Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2), disponibilizada pela Cochrane para análise do risco de vieses. **Resultados:** Foram incluídos 25 artigos nesse estudo. Deles, 20% têm baixo risco de viés, 40% têm alguma preocupação com viés e 40% possuem alto risco de viés. **Conclusão:** A partir dos dados obtidos no decorrer desse estudo, foi possível afirmar que ainda grande parte dos estudos clínicos randomizados adaptativos na área de oncologia possuem de médio a alto risco de viés. Isso evidente na análise dos dados, onde grande parte dos estudos são "Open-Label", são amplamente financiados pela indústria farmacêutica e, em sua maioria, não possui um comitê externo de monitoramento, que é uma exigência metodológica da FDA para a realização dos ensaios adaptativos.

Palavras-Chave: ensaios clínicos randomizados; ensaio clínico adaptativo; oncologia; viés

ABSTRACT

Introduction: Adaptive randomized clinical trials are a study model that innovates the way science is conducted and are being increasingly used, especially in Oncology. The great advantage of these studies is the possibility of both increasing the efficiency of the work and reducing its costs, while still having a high possibility of success. With its popularization and the increase in the market demand for oncology medications, this type of study has become widely used, however, it is vulnerable to various types of biases. **Aim:** To analyze biases in adaptive randomized clinical trials in the field of oncology. **Method:** This work is a descriptive meta-scientific study, using PubMed / MEDLINE articles as a basis and a manual search to select adaptive randomized clinical trials related to oncology. The data was collected from a previous form and analyzed using Microsoft Excel. Randomized clinical trials with adaptive designs of phase II, II/III, III, or IV, involving human beings, that tested medical interventions related to oncology were included. The Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2), provided by Cochrane, was used to analyze the risk of biases. **Results:** 25 articles were included in this study. Of these, 20% have low risk of bias, 40% have some concerns about bias, and 40% have a high risk of bias. **Conclusion:** Based on the data obtained during this study, it was possible to conclude that a large proportion of adaptive randomized clinical trials in the field of oncology still have a medium to high risk of bias. This is evident in the data analysis, where a large proportion of studies are open-label, widely financed by the pharmaceutical industry, and most do not have an external monitoring committee, which is a methodological requirement of the FDA for conducting ad.

Keywords: Randomized clinical trials; adaptive clinical trial; oncology; bi

SUMÁRIO

1. INTODUÇÃO	6
2. OBJETIVO	8
3. REVISÃO DE LITERATURA	9
4. MÉTODO	12
4.1 DESENHO DO ESTUDO	12
4.2 FONTE DE PESQUISA DE DADOS	12
4.3 SELEÇÃO DE ESTUDO	12
4.3.1 CRITÉRIO DE INCLUSÃO	12
4.3.2 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO	12
4.4 EXTRAÇÃO DE DADOS	13
4.5 SINTESE DE DADOS	13
5. RESULTADOS	15
5.1 SOBRE A RANDOMIZAÇÃO	16
5.2 SOBRE A FASE	16
5.3 SOBRE O TIPO DE ADAPTAÇÃO	17
5.4 SOBRE O ANO DE PUBLICAÇÃO	17
5.5 SOBRE AS REVISTAS PUBLICADAS	18
5.6 SOBRE FINANCIAMENTOS EXTERNOS	19
5.7 SOBRE OS CONFLITOS DE INTERESSE	19
5.8 SOBRE RESULTADO DOS ARTIGOS	20
5.9 SOBRE O COMITÊ DE MONITORAMENTO EXTERNO	21
5.10 SOBRE O RISCO DE VIÉS	22
6. DISCUSSÃO	24
7. CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS	28
ANEXO	29

1. INTRODUÇÃO

Por muito tempo, ensaios clínicos randomizados foram considerados o “Gold Standard” na análise de eficácias em intervenções clínicas, devido a seu rigor estatístico e mecanismos diversos para evitar vieses. Porém, apesar da importância dos ensaios clínicos randomizados, eles utilizam-se de recursos muito importantes que podem acabar acarretando alterações no resultado do estudo, como custos, grande tamanho amostral necessário e longa duração de análise¹.

O desenho adaptativo vem como uma alternativa aos ensaios clínicos randomizados tradicionais, permitindo modificações em variáveis durante o próprio estudo, como tamanho amostral, custo e duração, sem alterar a validade e integridade do estudo^{2,3}. Isso é, consideravelmente, diferente de um ensaio clínico tradicional, visto que essas modificações não são normalmente permitidas^{1,4}.

Visto que um dos grandes objetivos de estudos envolvendo medicamentos é diminuir os custos e tamanho amostral ao mesmo tempo com um aumento da confiança e efetividade, o desenho adaptativo foi muito bem recebido em uma das áreas médicas que mais cresce nos últimos anos: a Oncologia^{5,6}.

A indústria farmacêutica obteve nos últimos anos, principalmente com medicamentos oncológicos, um aumento significativo em gastos com desenvolvimento e melhora de medicações, como também nos seu faturamento. Segundo um levantamento feito pela JAMA em 2017 relatou que o faturamento do mercado de medicamentos contra o câncer atingiu a marca de US\$ 123 bilhões, podendo chegar, em 2024, a até US\$ 236 bilhões⁷. Eles ainda apontaram que o tempo e custo médio para desenvolvimento de uma nova droga gira em torno de, respectivamente, 7 anos e US\$ 648 milhões.

Apesar de todos esses atrativos, existem algumas limitações nesse modelo de estudo. Inicialmente tem-se o viés estatístico, que pode surgir devido as múltiplas análises de dados e momentos diversos do estudo, no final podendo acarretar erros do tipo I. Outro viés que pode ocorrer é o operacional, visto que é possível que os realizadores do estudo tenham acesso a informações preliminares, ou seja, sem

cegamentos dos grupos. Como forma de proteger o estudo desses vieses, podem ser estabelecidos comitês de monitoramento externo ao estudo, o que pode facilitar o cegamento nas possíveis modificações durante o andamento do trabalho⁸.

Observando-se o cenário atual da oncologia, fica evidente que o custo, tempo e número de pacientes necessários para que se realize um ensaio clínico continuam a crescer. A grande complexidade dos casos e a difícil identificação de novos alvos terapêuticos são uns dos motivos vários que dificultam ainda mais a ampla escala, produção e qualidades desses estudos.

Novos desenhos de estudos estão disponíveis para trazer uma nova proposta na elaboração e execução dos ensaios clínicos, principalmente o desenho adaptativo, que oferece uma redução no tempo necessário para chegar conclusão de elementos-chaves, no número de pacientes necessários para avaliação e melhora na qualidade em geral dos estudos².

Apesar do crescimento na utilização do desenho adaptativo, principalmente após o ano de 2006 devido a regulamentação dessa metodologia pela *Food and Drug Administration* nos Estados Unidos da América⁴, ainda existem dúvidas quanto a integridade desses estudos e seus prováveis riscos de vieses.

Nesse sentido, é fundamental que uma análise dos riscos desses vieses seja feita em ensaios clínicos na área de oncologia que utilizam de desenhos adaptativos, visto que é um modelo que propõe solucionar essas carências na produção científica como custo e tempo, mas ainda possuem ressalvas.

Além disso, visto que a oncologia representa a maior parte dos estudos adaptativos, é importante, tanto para a qualidade dos estudos quanto para o tratamento dos pacientes, que essas adaptações sejam analisadas no intuito de prevenir possíveis vieses os quais possam vir a comprometer conclusões a respeito de futuras medicações⁴.

2. OBJETIVO

Avaliar o risco de viés em ensaios clínicos randomizados na área de oncologia que utilizaram o desenho adaptativo.

3. REVISÃO DE LITERATURA

Os ensaios clínicos adaptativos foram criados com o objetivo de permitir mudanças previamente definidas no andamento do estudo, seja no desenho do estudo e/ou em sua análise estatística com os dados recolhidos até um ponto também previamente definido no planejamento do estudo. Os primeiros modelos de estudo adaptativos podem ser encontrados já na década de 70, com a utilização de ensaios clínicos sequenciais e randomizações adaptativas. Através dos anos, esses estudos foram se tornando cada vez mais comuns na literatura científica, onde pudemos ver um grande aumento no início dos anos 90 e após 2006, na qual foi certificada pela FDA^{2,4}. Os métodos de adaptação mais utilizados são: reavaliação do tamanho amostral, adaptação por biomarcadores, randomização adaptativas, adaptação da faixa de dosagem, estudos integrados de fase II/III e grupo sequencial³.

A forma mais utilizada nos modelos adaptativos é a “Pick-the-winner”, o qual cada sucesso nos braços do tratamento altera a taxa de alocação dos próximos pacientes, o que resulta em um tamanho amostral maior no lado de tratamento com melhor resultado, correndo o risco, porém, de ter uma alocação muito grande e causar uma grande dificuldade na inferência estatística. Como forma de evitar esse tipo de erro, pode-se utilizar, por exemplo, a probabilidade preditiva Bayesiana, como forma de garantir a estabilidade da alocação desses pacientes^{1,3}.

Outro método de adaptação bastante utilizado é referente ao reajuste no tamanho amostral (n) do estudo a partir de análises preliminares, visando garantir um maior poder estatístico. Esse ajuste deve ser pré-determinado para diminuir as chances de ocorrer resultados falsos-positivos, podendo analisá-los previamente com ou sem cegamento^{1,3}. Porém, o grande risco desse tipo de adaptação é basear o cálculo do tamanho amostral em análises feitas com um pequeno número de pacientes³.

Apesar de trazerem benefícios como uma maior flexibilização que os demais ensaios clínicos, ainda existem algumas limitações quanto ao desenho adaptativo, visto que as modificações devem ser previamente planejadas e avaliadas segundo o tempo definido e as normas antes estabelecidas para evitar possíveis vieses

operacionais e estatísticos. Portanto, um problema quanto a esse tipo de desenho seria durante o seu planejamento, exigindo um tempo maior e uma logística organizada. Ainda existe o risco de gerar estudos falsos-positivos ou parar estudos promissores ainda em fases iniciais^{2,9}.

Como forma de prevenção, foram criados comitês de monitoramento de dados, que possuem o objetivo de proteger os pacientes que fazem parte da pesquisa, bem como manter a integridade dos seus dados⁸. Estes têm papel fundamental principalmente em casos em que haja a necessidade de realizar adaptações no estudo que interfiram no cegamento dos dados do tratamento, sendo necessária a criação de uma barreira de acesso aos dados, permitindo que apenas o comitê tenha acesso e assim evitando que os pacientes, investigadores e patrocinadores tenham conhecimento das adaptações feitas no estudo. Para compor esse comitê, é ideal que sejam convocados profissionais com conhecimento na área estudada e com experiência em estatística e metodologias adaptativas. Além disso, é importante que seja criado um documento que guie as funções que o comitê, dividindo as pessoas que tem função ativa no estudo e os financiadores dos resultados preliminares^{2,8}.

Pode se observar que, com o passar dos anos, que o investimento em pesquisas oncológicas cresceu exponencialmente. Porém, o escalonamento de investimentos não resulta necessariamente em sucesso nos ensaios clínicos, como reportado pela BioMedTracker, que observou 4725 ensaios clínicos realizados entre 2003 e 2010, tendo ao final uma taxa média de aprovação de novas drogas ou intervenções de 9% e 34% nos estudos de Fase III (Tabela 1) . Fatores diversos influenciam nos resultados dos estudos, como o limite de técnicas genômicas e outras novas ciências e tecnologias biológicas e na diminuição de grupo de pesquisas devido a fusões e acordos comerciais¹⁰.

Os desenhos tradicionais em estudos oncológicos têm apresentado orçamentos e taxas de rejeições mais elevadas que as demais áreas (Tabela 1). O grande problema se encontra na continuidade dos estudos, visto que adotam parâmetros fixos, ou seja, falsas suposições iniciais nas Fases I e II, identificadas apenas na Fase III, contaminam e enfraquecem o estudo de forma geral, demandando

mais tempo, orçamento e, por consequência, resultando em um baixo índice de aprovação final.

Tabela 1 – Custos na oncologia

Média de custos por paciente⁵		
Fase	Oncologia	Demais áreas
II	\$73,000	\$36,000
IIIa	\$57,000	\$47,500
IIIb	\$66,000	\$47,000
Média percentual de sucesso dos estudos (1993-2004)¹¹		
7,1% dos estudos oncológicos de Fase I foram aprovados		
19,0% dos estudos das demais áreas de Fase I foram aprovados		
Média percentual de sucesso dos estudos de Fase III (2003-2010)		
34% dos estudos atingiram uma significância estatística nos desfechos primários		

Fonte: Berry, D. *Adaptive clinical trials in oncology 2012, Trends in risks associated with new drug development: success rates for investigational drugs 2010 and BioMedTracker clinical trial success rates study 2011.*

Visando justamente atenuar esses empecilhos que a *Food and Drug Administration* em 2006 incentivou o uso do desenho adaptativo.

Contudo, ainda é preciso cautela no intuito de aplicar o DA nos ensaios clínicos, visto que essa metodologia não é uma “one size fits all”. Além disso, em um ensaio clínico que utilize o desenho adaptativo, é necessário que haja muita transparência e planejamento para que a modificação esteja previamente constada, porém ainda sim está sujeito a um “missunderstanding” e, uma modificação nos parâmetros do estudo, acabe modificando muito o desfecho final. Uma revisão sistemática feita por *Mistry et al*¹², mostrou que 91% (49/54) dos ensaios clínicos oncológicos de desenho adaptativo constaram que seus métodos adaptativos foram pré-determinados, porém apenas 4% (2/54) constou explicitamente ser “Adaptativo”, então, é possível que haja um número maior de estudos com modificações feitas após a conclusão do estudo, contradizendo um dos critérios de segurança do desenho adaptativo. Portanto, é preciso, além de verificar a relação vantagem/benefício com os modelos tradicionais, também identificar possíveis erros na execução do modelo adaptativo nos ensaios clínicos ^{13,14}.

4. MÉTODO

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo metacientífico, de caráter exploratório descritivo.

4.2 FONTE DE PESQUISA DE DADOS

Foi conduzida uma busca sistemática no banco de dados digital do PubMed em março de 2022, sem limite de tempo para as publicações de artigos, considerando os verbetes mais utilizados para descrever o desenho adaptativo, a partir dos descritores obtidos no Medical Subject Headings (MeSH). Sendo então os: Adaptive Clinical Trial, Adaptive hypothesis, Adaptive treatment, Biomarker adaptive, Adaptive dose-finding, Pick-the-winner, Drop-the-loser, Sample size reassessment, Sample size re-estimation, Adaptive randomization, Group sequential, Multiple adaptive, Bayesian sample size, Adaptive group sequential, Adaptive seamless, Multiple adaptive, Group sequential, Sample size reassessment, Group sequential design, Adaptive enrichment, Seamless Studies e Seamless¹. Incluiu-se também estudos adaptativos que não se encaixavam em nenhum dos descritores utilizados acima, porém se encaixavam nos critérios da *FDA* na definição de desenhos adaptativos à medida que planeja modificações no estudo ou por hipóteses baseadas na análise de dados provisórios dos sujeitos no estudo.

4.3 SELEÇÃO DE ESTUDO

4.3.1 CRITÉRIO DE INCLUSÃO

Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados de desenho adaptativo de fases II, II/III, III ou IV, com seres humanos, seguindo os critérios da *Food and Drug Administration* (FDA), que testaram intervenções médicas, publicados na língua inglesa e referentes a área de oncologia.

4.3.2 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os estudos que não envolviam intervenções em humanos, revisões sistemáticas, meta-análises, abstracts, comentários, métodos estatísticos ou discussões econômicas. Além disso, foram excluídos estudos em fase I e seamless fase I/II visto que esses modelos vão ter um baixo impacto na aprovação e utilização de tratamento. Excluiu-se também artigos que não estivessem disponíveis na língua inglesa e que não estivessem de acordo com os critérios da *FDA*.

4.4 EXTRAÇÃO DE DADOS

Quatro pesquisadores fizeram, separadamente, a busca dos artigos nas bases de dados digitais. Um quinto pesquisador ficou responsável pela busca dos artigos não encontrados nessa primeira busca, entrando em contato com os autores através de e-mail. Na etapa seguinte, foi feita uma leitura completa dos artigos encontrados e seleção dos artigos elegíveis a partir dos critérios de inclusão e a remoção dos que não fizeram parte dos critérios definidos.

4.5 SINTESE DE DADOS

O registro dos dados foi feito e registrado através de uma tabulação contendo algumas características básicas dos estudos, incluindo título, nome do primeiro autor(a), ano de publicação, revista, a fase do estudo (II, II/III, III, IV), tipo de adaptação, tipo de cegamento (Duplo-cego, Cegamento Simples e Open Label), objetivo, conclusão.

Também se levou em consideração se o resultado do estudo foi positivo ou negativo, além de avaliar a presença ou não de spin.

Avaliou-se se os estudos eram considerados adaptativos utilizando os critérios do FDA, além de averiguar se eram registrados pela FDA como estudo adaptativo. Foi conferido também o registro dos estudos no site governamental clinicaltrials.gov. Buscou-se no protocolo do Clinical Trial se já havia sido informado que o estudo seria adaptativo. Além disso, se buscou se os títulos dos artigos identificavam os estudos como adaptativos.

Como forma de igualmente analisar a integridade do estudo, verificou-se se no estudo havia um comitê externo de monitoramento e, caso positivo, se seria cego ou não. Ademais, buscou-se declarações de conflito de interesse e as formas de financiamento do estudo, podendo ser patrocinado pela Indústria farmacêutica ou iniciativa privada, instituição governamental/Iniciativa pública ou Universidades ou Grupos sem fins lucrativos, não financiados e os que não identificaram o financiamento.

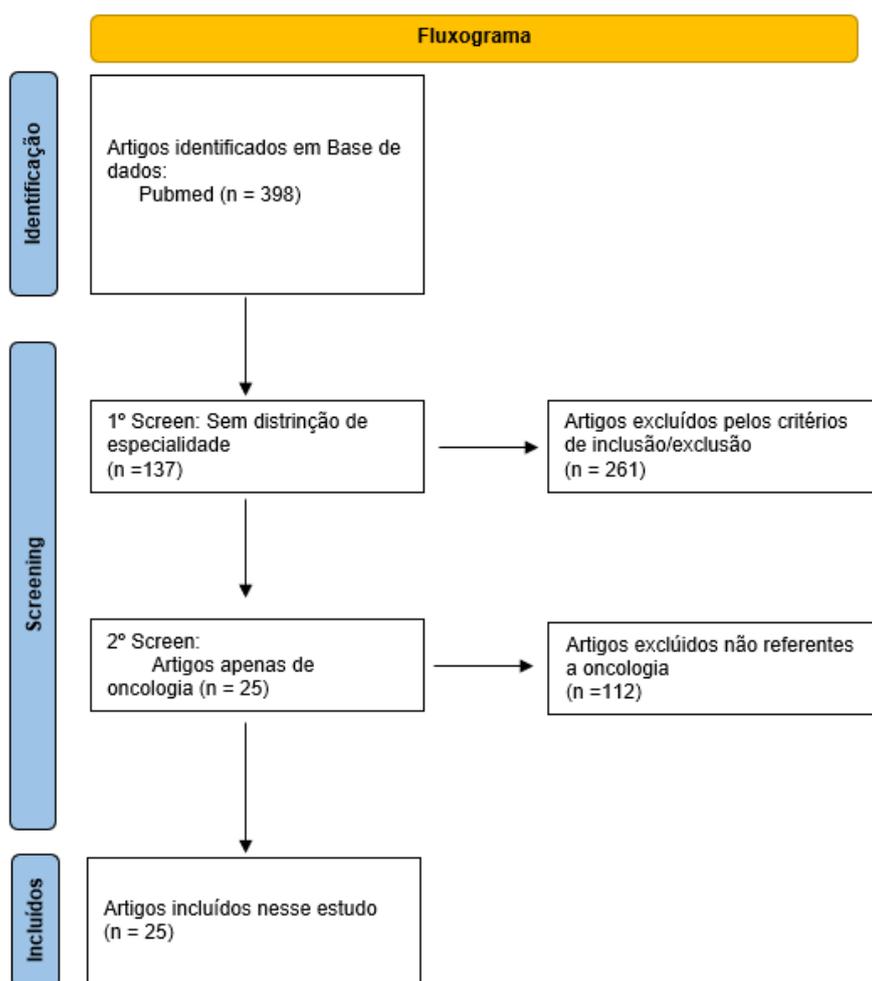
Por fim, através da ferramenta Revise Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2), disponibilizada pela Cochrane, procedeu-se a análise do risco de vieses desses estudos nas suas diversas etapas, Seleção, cegamento, randomização, intervenção, resultado e conclusão (Anexo A)¹⁵. Além disso, também utilizamos a

ferramenta Robvis¹⁶, para elaboração das tabelas de risco de viés para melhor visualização.

5. RESULTADOS

A partir da busca na base de dados PubMed/MEDLINE, utilizando os descritores já citados acima, foram encontrados 398 artigos, dos quais 261 foram excluídos por não se adequarem aos critérios de inclusão supracitados. A partir disso, dos 137 artigos restantes, foram excluídos mais 112 artigos por serem referentes a outras especialidade que não a Oncologia. Restando ao final, 25 artigos incluídos nesse estudo. (Figura 1)

Figura 1 - Fluxograma para seleção de artigos

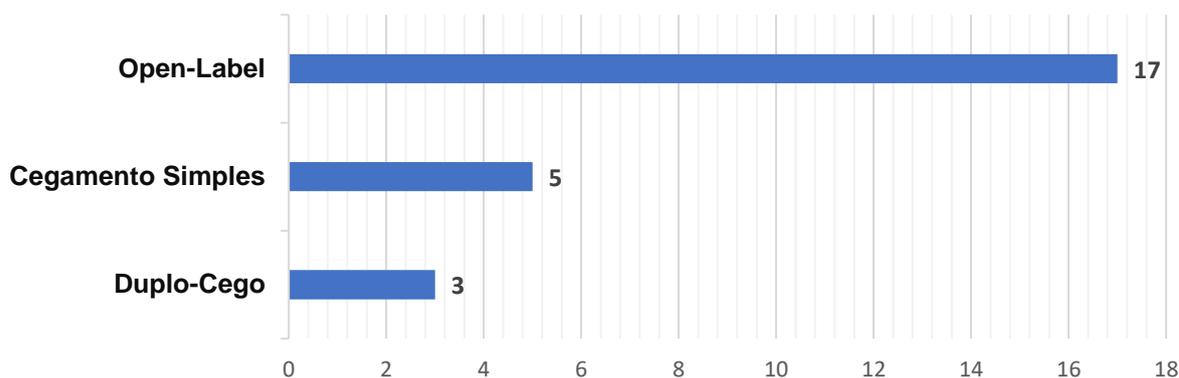


Fonte: dados do próprio autor

5.1 SOBRE A RANDOMIZAÇÃO

Quanto aos tipos de randomização, pode-se observar que 17 artigos (68%) à randomização feita foi a Open-Label, 5 artigos (24%) foi feito Cegamento Simples e 3 artigos (12%) foram Duplo-Cego, todos listados na Figura 2.

Figura 2 – Distribuição dos estudos segundo tipo de randomização

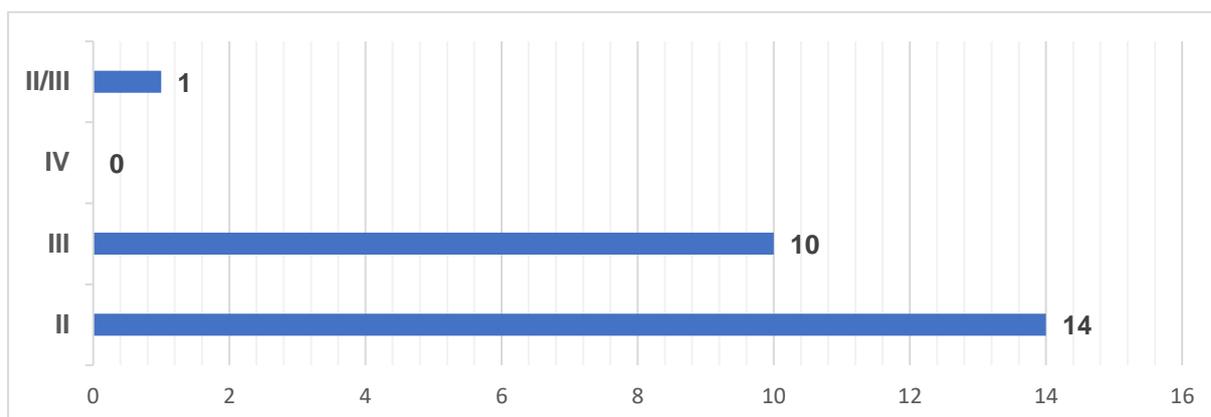


Fonte: dados do próprio autor

5.2 SOBRE A FASE

Desses artigos, 14 ensaios clínicos (56%) eram de Fase II, 10 ensaios clínicos (40%) de fase III, 1 (4%) ensaios clínicos de fase II/III. Não foram encontrados artigos em Fase IV. (Figura 3).

Figura 3 – Distribuição dos estudos segundo fase dos estudos

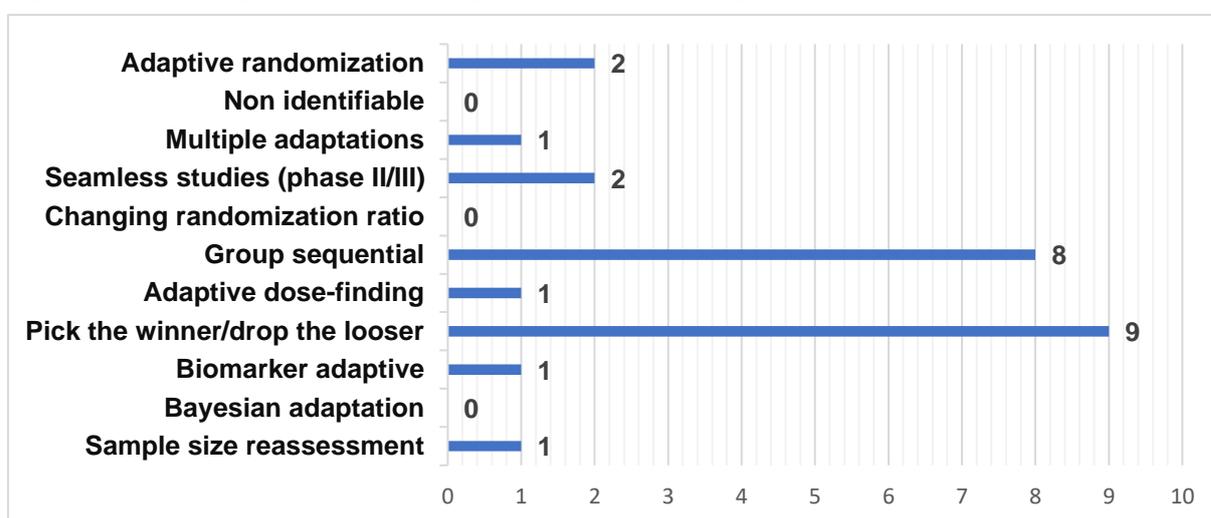


Fonte: dados do próprio autor

5.3 SOBRE O TIPO DE ADAPTAÇÃO

O tipo de adaptação mais utilizado foi o *Pick the Winner/Drop the Looser*, presente em 9 artigos (36%), seguido por *Group Sequential* com 8 artigos da amostra (32%). Ainda se tem 2 artigos (8%) *Seamless Studies (phase II/III)*, 2 artigos (8%) utilizando *Adaptive Randomization*, 1 artigo (4%) *Adaptive dose-finding*, 1 artigo (4%) *Múltiplas adaptações*, 1 artigo (4%) *Biomarker adaptive* e 1 artigo (3%) utilizando *Sample size reassessment*. Não foram encontrados artigos, seguindo os critérios de inclusão, que utilizam a *Bayesian Adaptation*, *Changing randomization ratio* e *adaptações não identificáveis*. (Figura 4)

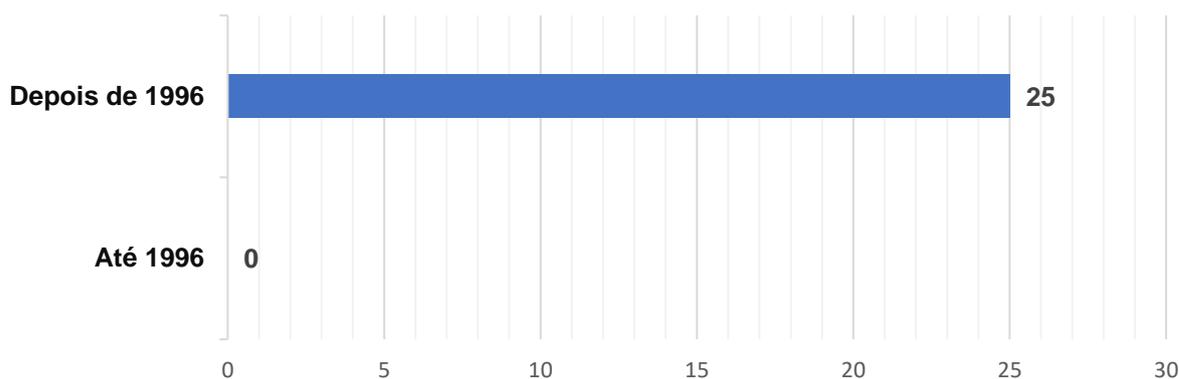
Figura 4 – Distribuição dos estudos segundo tipos de adaptação



Fonte: dados do próprio autor

5.4 SOBRE O ANO DE PUBLICAÇÃO

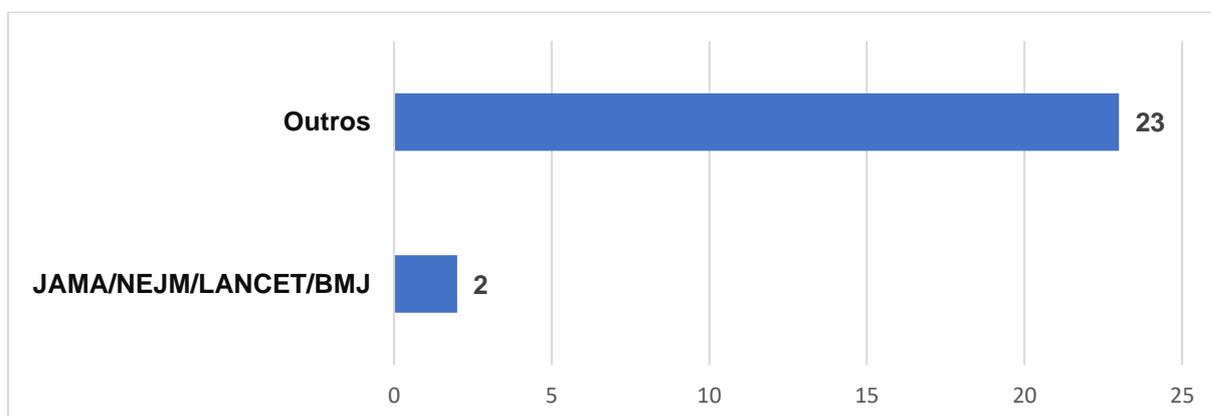
Quanto ao ano de publicação dos estudos, dividiu-se os artigos em duas frentes, os artigos publicados até 1996, ou seja, antes da criação do Clinicaltrials.gov, e os artigos publicados depois de 1997. Nessa amostra não se encontrou nenhum artigo, seguindo os critérios de inclusão e exclusão, publicados antes de 1996. Portanto, todos os artigos 25 (100%) foram publicados depois de 1997. (Figura 5)

Figura 5 – Distribuição dos estudos segundo ano de Publicação

Fonte: dados do próprio autor

5.5 SOBRE AS REVISTAS PUBLICADAS

Dividiu-se as revistas publicadas, inicialmente, em 2 grandes grupos, sendo o primeiro composto pelas revistas de maior impacto (JAMA, NEJM, LANCET e BMJ) e o segundo pelas demais revistas. Notou-se que dentre todos os artigos selecionados, apenas 2 (8%) se enquadram no primeiro grupo, enquanto os demais artigos, 25 (92%), foram publicados por outras revistas que não as do primeiro grupo. (Figura 6)

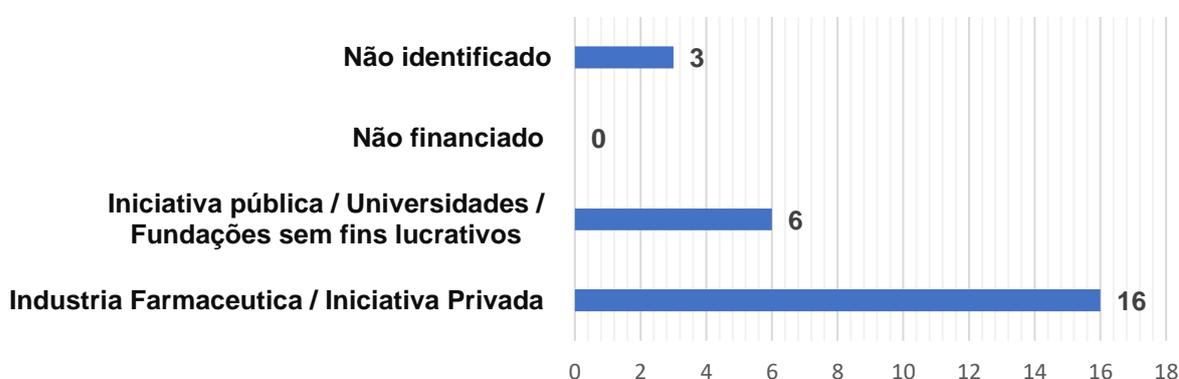
Figura 6 – Distribuição dos artigos segundo revistas publicadas

Fonte: dados do próprio autor

5.6 SOBRE FINANCIAMENTOS EXTERNOS

A presença de financiamento externos referente aos estudos foi relatada em 22 (88%) dos artigos, sendo que 16 (64%) dos estudos foram financiados pela indústria farmacêutica e/ou iniciativa privada e 6 (24%) dos estudos por Universidades / Fundações sem fins lucrativos / Iniciativa Pública. Além disso, em 3 (12%) artigos não foi possível identificar a presença de financiamento externo e nenhum dos estudo declarou não ter financiamento. (Figura 7)

Figura 7 –Distribuição dos estudos segundo tipo de financiamento

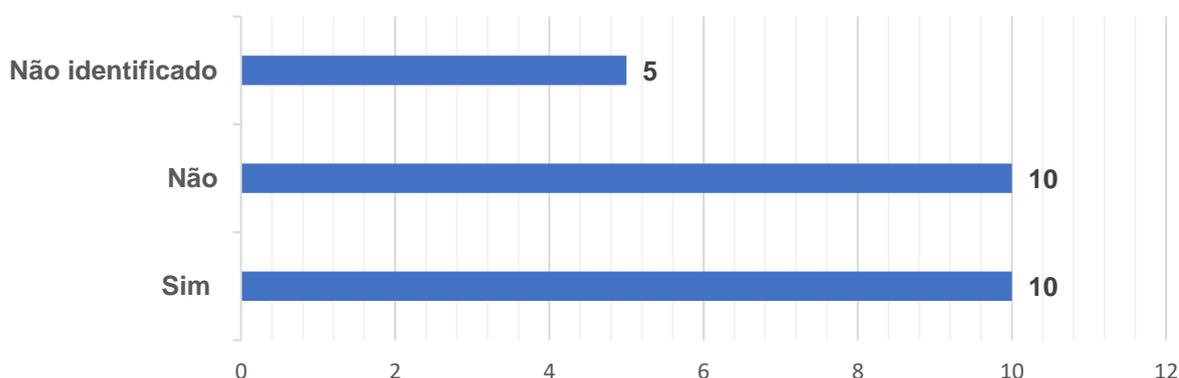


Fonte: dados do próprio autor

5.7 SOBRE OS CONFLITOS DE INTERESSE

O relato de conflitos de interesse foi encontrado em 10 (40%) dos estudos, enquanto também em 10 (40%) dos artigos relataram não ter conflitos de interesse. Além disso, 5 (20%) dos estudos não identificaram se haviam ou não conflitos de interesse. (Figura 8)

Figura 8 – Distribuição dos estudos segundo declaração de conflitos de interesse

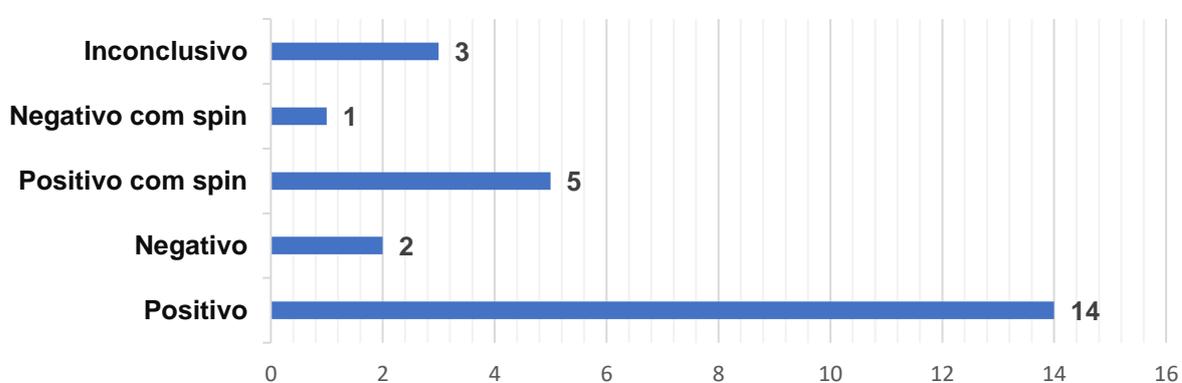


Fonte: dados do próprio autor

5.8 SOBRE RESULTADO DOS ARTIGOS

Durante a análise dos artigos, considerou-se de fundamental relevância para também investigar como os resultados dos artigos foram apresentados, sendo 14 (56%) artigos tiveram resultados positivos, 5 (20%) artigos tiveram resultado positivo, porém com spin, 2 (8%) artigos tiveram resultado negativo, 1 (4%) artigo teve um resultado negativo com spin e 3 (12%) artigos tiveram resultados inconclusivos. (Figura 9)

Figura 9 – Distribuição dos estudos segundo resultados encontrados

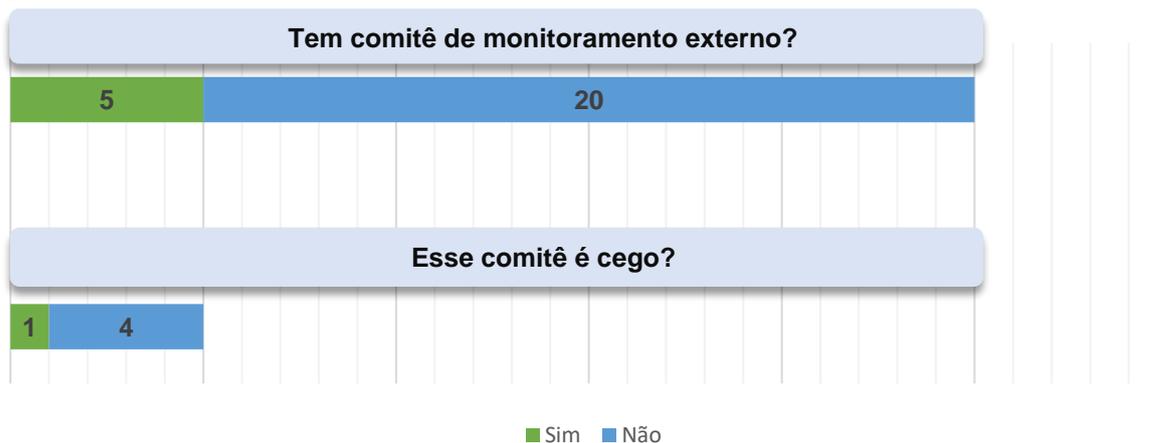


Fonte: dados do próprio autor

5.9 SOBRE O COMITÊ DE MONITORAMENTO EXTERNO

Um comitê de monitoramento de dados externo para o controle das adaptações foi citado em 5 (20%) dos artigos e não foi citado em 20 (80%) deles. Além disso, dos estudos que possuíam comitê de monitoramento externo, 1 (20%) foi descrito como cego e 4 (80%) não tinham cegamento. (Figura 10)

Figura 10 – Divisão dos artigos quanto a presença de comitê de monitoramento externo e cegamento



Fonte: dados do próprio autor

5.10 SOBRE O RISCO DE VIÉS

Por fim, após a coleta de todos esses resultados citados anteriormente, pode-se utilizar a ferramenta da Cochrane (RoB 2) para fazer a avaliação de todos os 25 artigos incluídos nesse estudo. Foi constatado que 5 (20%) dos estudos possuem baixo risco de viés, 10 (40%) possuem alguma preocupação com risco de viés e 10 (40%) possuem um alto risco de viés. (Figura 11)

Na análise individual dos domínios da RoB 2, foi visto que no 1º domínio (D1), risco de viés através da randomização, 8 (32%) artigos tiveram um baixo risco de viés, 15 (60%) artigos tiveram alguma preocupação com risco de viés e 2 (8%) artigos tiveram alto risco de viés. Já no 2º domínio (D2), risco de viés devido a desvios da intervenção pretendida, 13 (52%) artigos tiveram baixo risco de viés, 11 (44%) artigos apresentaram alguma preocupação com risco de viés e 1 (4%) artigo teve um alto risco de viés. No 3º domínio (D3), viés devido à ausência de resultados, 23 (92%) artigos tiveram um baixo risco de viés, 1 (4%) artigo apresentou alguma preocupação com risco de viés e 1 (4%) artigo apresentou alto risco de viés. No 4º domínio (D4), risco de viés pela medida do resultado, 16 (64%) dos artigos apresentaram baixo risco de viés, 3 (12%) artigos tem alguma preocupação com risco de viés e 6 (24%) artigos tem um alto risco de viés. Por fim, no 5º domínio (D5), risco de viés pela seleção do resultado relatado, 17 (68%) artigos tem um baixo risco de viés, 6 (24%) dos artigos possuem alguma preocupação com risco de viés e 2 (8%) dos artigos possuem um alto risco de viés nesse domínio. (Figura 12)

Figura 11 – Tabela “Traffic Light” de risco de viés dos artigos

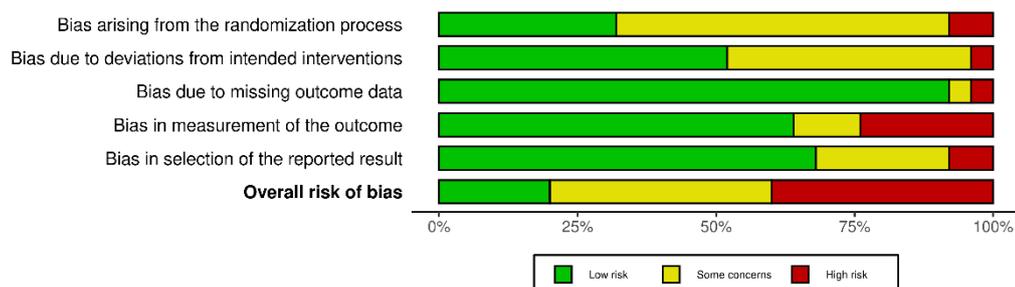
Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Jiang 2007	-	-	+	X	+	X
Park 2016	-	+	+	+	+	-
Rimawi 2020	-	+	+	+	-	-
Thall 2005	+	+	+	+	+	+
Viani 2011	-	+	+	+	+	-
Tefferi 2014	-	-	+	+	-	-
Lonardi 2021	-	-	+	X	+	X
Bordeleau 2010	+	+	+	+	+	+
Kantarjian 2021	X	+	-	X	+	X
Dark 2004	-	-	+	+	-	-
Troger 2013	-	-	+	+	+	-
Palmeri 2006	-	-	+	X	+	X
Xie 2017	+	+	+	+	+	+
Johson 2001	-	-	+	+	X	X
Gilliam 2012	-	+	+	X	+	X
Augustyn 2020	+	+	+	+	+	+
Hansen 2017	-	+	+	-	+	-
London 2010	-	+	+	+	+	-
Hoskins 1998	+	+	+	+	+	+
Hesketh 1999	+	-	+	-	+	-
Lustberg 2010	-	-	X	+	-	X
Ljungman 1997	X	-	+	+	-	X
Langley 2021	+	X	+	+	X	X
Scheithauer 2015	+	-	+	X	-	X
Toger 2014	-	+	+	-	+	-

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X High
- Some concerns
+ Low

Fonte: dados do próprio autor, utilizando a ferramenta robvis¹⁶

Figura 12 – Tabela com sumário de risco de viés por categoria do RoB 2



Fonte: dados do próprio autor, utilizando a ferramenta robvis¹⁶

6. DISCUSSÃO

Esse estudo buscou, além de descrever as características e os tipos de adaptação utilizados em ensaios clínicos randomizados adaptativos, todos na área de oncologia, também trazer a análise dos riscos de vieses nas diversas etapas desses estudos que poderia interferir na realização e em seus resultados. Apesar de se ter vários guias indicando as melhores formas e protocolos para minimizar esses vieses, ainda existem muitas ressalvas a respeito da veracidade desses resultados obtidos, ainda mais vindo de uma indústria tão lucrativa e crescente como a de Oncologia.^{2,3,8}

Foi identificado que 14 artigos (56%) estavam na Fase II de desenvolvimento, representando que várias pesquisas estão no estágio inicial para testar medicações no público-alvo. Além disso, os ensaios clínicos adaptativos vêm para resolver um grande problema presente em fases iniciais de ensaios clínicos, visto que mais de 30% das medicações em Fase II falham em concluir seus estudos e mais de 58% que progridem para Fase III falham em concluí-la. Porém, o desenho adaptativo não vem para corrigir falhas metodológicas e um planejamento inadequado^{3,17}. Ainda existem muitas inseguranças com relação a real eficiência dos modelos adaptativos na ajuda em progredir os estudos de fase II para III. Uma revisão feita em 2016 com 143 estudos adaptativos mostrou que 30% e 50%, respectivamente, de terminações antecipadas em Fase II e III foram por achados fúteis, mas não forneceram informações sobre o que gerou essas falhas.¹⁷

Durante a análise dos 25 artigos desse estudo, foi relatado que o tipo de adaptação mais utilizado foi a “Pick-the-winner/Drop-the-loser” com 9 artigos (36%) utilizado este método, que é um modelo de randomização adaptada a resposta, ou seja, uma adaptação baseada em repostas de análises preliminares, alterando a taxa de alocação para o braço do estudo mais eficaz. Essa adaptação vem com o objetivo de reduzir o número de resultados deletérios e, dessa forma, diminuir o tamanho amostral de forma geral, sem perda significativa da precisão estatística. Porém, o grande risco desse tipo de adaptação é a alocação excessiva em apenas um dos braços da pesquisa, sendo utilizada, por exemplo, a Predição Bayesiana de probabilidade para evitar uma grande diferença na taxa de alocação dos estudos.^{17,18}

Outro modelo de adaptação muito recorrente nesses estudos foi a “Sample size reassessment” (SSR), presente em 8 artigos (32%). Por mais que o desenho adaptativo tenha se popularizado recentemente, o desenvolvimento de adaptações metodológica vem crescendo nos últimos 30 anos. A SSR objetiva diminuir as chances de um resultado falso-positivo quando o poder estatístico do estudo não é suficiente, recalculando um novo tamanho amostral. Também pode dar luz aos pesquisadores quanto a continuar ou parar o estudo, em casos de novos tamanhos amostrais muito grandes, podendo terminar o estudo previamente ou modificar os objetivos¹⁸. Porém, um novo cálculo de tamanho amostral pode deixar o trabalho muito mais custoso e demorado, caso o novo valor for muito maior do que o planejado, fazendo com que estudos usem amostras muito menor do que o necessário e aumentando os riscos de ocorrer erro do tipo 1, fato muito recorrente e relatado pela FDA e EMA.^{17,18}

Foi possível perceber que na amostra desse estudo, 16 artigos (64%) tiveram financiamento através da iniciativa privada, incluindo principalmente empresas da indústria farmacêutica. Além disso foi constatado que em 10 artigos (40%) os autores declararam ter conflitos de interesse na realização do estudo e que em 5 artigos (25%) não foi encontrada qualquer citação de conflito de interesse. A ferramenta utilizada (RoB 2) para análise de viés não leva em conta essas considerações, porém é de fundamental relevância considerar alguns pontos, como o financiamento da indústria farmacêutica na área de oncologia, o qual é de grande interesse comercial, além da relação entre o número de artigos os quais os autores declararam conflito de interesse e os que foram financiados pela iniciativa privada.^{6,7}

Dentre os artigos analisados, 17 artigos (68%) eram estudos “Open-Label” , ou seja, não havia um cegamento entre clínico e paciente. Isso interfere diretamente na análise através do RoB 2, onde estudos os quais não possuem cegamento estão sujeitos a, no mínimo, uma certa preocupação com risco de viés¹⁵. Isso ficou evidente no levantamento feito no 1º domínio, que é referente à randomização, da RoB 2, o qual alertou que 15 artigos (60%) possuem certa preocupação com risco de viés e 2 artigos (8%) tem um alto risco de viés.

A presença de um comitê externo de monitoramento é um dos requisitos pré-estabelecido para o planejamento de um estudo adaptativo, ainda é recomendado que esse comitê seja cego³. Nesse estudo, apenas 5 artigos (25%) declararam ter um comitê de monitoramento externo para avaliar as adaptações feitas, e desses artigos, apenas 1 estudo (20%) tinha um comitê externo cego. Muito disso se dá ainda por muitos clínicos não estarem familiarizados com os conceitos dos desenhos adaptativos¹⁸.

Esse estudo apresentou como principais limitações a dificuldade de incluir todos os ensaios clínicos randomizados adaptativos na área de oncologia existentes na base de dados, respeitando os critérios de inclusão e exclusão, devido a limitação de descritores quanto ao termo “Oncologia” e pela ausência de declaração da adaptação feita no título e resumo de vários artigos. Porém, como o modelo adaptativo ainda não possui uma definição assertiva¹⁹, podem ter sido excluídos artigos os quais não deixaram claro as adaptações utilizadas.

7. CONCLUSÃO

A partir dos dados obtidos no decorrer desse estudo, é possível afirmar que ainda grande parte dos estudos clínicos randomizados adaptativos na área de oncologia possuem de médio a alto risco de viés. Isso evidente na análise dos dados, onde grande parte dos estudos são “Open-Label”, são amplamente financiados pela indústria farmacêutica e, em sua maioria, não possui um comitê externo de monitoramento, que é uma exigência metodológica da FDA para a realização desses ensaios adaptativos.

Através desse estudo foi possível colocar em prática as várias análises feitas sobre a integridade dos desenhos adaptativos, avaliando diversos pontos importantes na elaboração e execução dos artigos, principalmente na área de oncologia, a qual teve um significativo aumento de demanda nos últimos anos, tanto pelos pacientes quanto pela indústria farmacêutica. Portanto, é cabível ter um cuidado especial com esses estudos oncológicos visto que eles afetam diretamente o mercado e a vida de diversas pessoas.

REFERÊNCIAS

1. Bothwell LE, Avorn J, Khan NF, Kesselheim AS. Adaptive design clinical trials: a review of the literature and ClinicalTrials.gov. *BMJ Open* [Internet]. 2018;8:18320. Disponível em: [doi:10.1136/bmjopen-2017-018320]
2. CDRH. *Adaptive Designs for Medical Device Clinical Studies Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff Preface Public Comment*. [Internet]; 2016. Disponível em: [http://www.regulations.gov.]
3. Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskooei B, et al. Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. *BMC Med* [Internet]. 2018;16:29. Disponível em: [doi:10.1186/s12916-018-1017-7]
4. Park JJ, Thorlund K, Mills EJ. Clinical Epidemiology Dovepress Critical concepts in adaptive clinical trials [Internet]. Published online 2018. Disponível em: [doi:10.2147/CLEP.S156708]
5. Zang Y, Lee JJ. Adaptive clinical trial designs in oncology. *Chin Clin Oncol*. [Internet] 2014;3(4). Disponível em: [doi:10.3978/j.issn.2304-3865.2014.06.04]
6. Siddiqui M, Rajkumar SV. The High Cost of Cancer Drugs and What We Can Do About It [Internet]. Published online 2012. Disponível em: [doi:10.1016/j.mayocp.2012.07.007]
7. Waters R, Urquhart L. World Preview 2019, Outlook to 2024 [Internet]. Published online 2019. Disponível em: [www.evaluate.com/PharmaWorldPreview2019]
8. Sanchez-Kam M, Gallo P, Loewy J, et al. A practical guide to data monitoring committees in adaptive trials. *Ther Innov Regul Sci*. [Internet] 2014;48(3):316-326. Disponível em: [doi:10.1177/2168479013509805]
9. Chow SC, Chang M. Adaptive design methods in clinical trials - A review. *Orphanet J Rare Dis*. [Internet] 2008;3(1). Disponível em: [doi:10.1186/1750-1172-3-11]
10. Zang Y, Lee JJ. Adaptive clinical trial designs in oncology. *Chin Clin Oncol*. [Internet] 2014;3(4). Disponível em: [doi:10.3978/j.issn.2304-3865.2014.06.04]
11. Dimasi JA, Feldman L, Seckler A, Wilson A. Trends in risks associated with new drug development: Success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther*. [Internet] 2010;87(3):272-277. Disponível em: [doi:10.1038/clpt.2009.295]
12. Mistry P, Dunn JA, Marshall A. A literature review of applied adaptive design methodology within the field of oncology in randomised controlled trials and a proposed extension to the CONSORT guidelines. *BMC Med Res Methodol*. [Internet] 2017;17(1). Disponível em: [doi:10.1186/s12874-017-0393-6]
13. Cerqueira F, Jesus Â, Cotrim M. *Modelos Dinâmicos de Ensaio Clínicos: Desenho Adaptativo*.; 2018 [Internet]. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/84533/1/Tese%20Final%20Franck%20Cerqueira.pdf>
14. Park JJH, Thorlund K, Mills EJ. Critical concepts in adaptive clinical trials. *Clin Epidemiol*. 2018 [Internet]; 10:343-351. Disponível em: [doi:10.2147/CLEP.S156708]
15. Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne. *Revised Cochrane Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials (RoB 2)*.; [Internet] 2019. Disponível em: [https://doi.org/10.1136/bmj.l4898]
16. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. In: *Research Synthesis Methods*. Vol 12. John Wiley and Sons Ltd; [Internet] 2021:55-61. Disponível em: [doi:10.1002/jrsm.1411]
17. Van Norman GA. Phase II Trials in Drug Development and Adaptive Trial Design. *JACC Basic Transl Sci*. [Internet] 2019;4(3):428-437. Disponível em: [doi: 10.1016/j.jacbts.2019.02.005]
18. Park JJH, Thorlund K, Mills EJ. Critical concepts in adaptive clinical trials. *Clin Epidemiol*. [Internet] 2018; 10:343-351. Disponível em: [doi:10.2147/CLEP.S156708]
19. Kairalla JA, Coffey CS, Thomann MA, Muller KE. Adaptive trial designs: A review of barriers and opportunities. *Trials*. [Internet] 2012;13. Disponível em: [doi:10.1186/1745-6215-13-145]

ANEXO

ANEXO A – Tabela utilizada pela ferramenta RoB 2

Signaling Questions	Response Options
1. Bias arising from the randomization process	
1.1 Was the allocation sequence random?	Y/PY/PN/N/NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y/PY/PN/N/NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns
2. Bias due to deviation from intended interventions	
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y/PY/PN/N/NI
2.2. Were careers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y/PY/PN/N/NI
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	NA/Y/PY/PN/N/NI
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA/Y/PY/PN/N/NI
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA/Y/PY/PN/N/NI
2.6. Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y/PY/PN/N/NI

2.7. If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA/Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y/PY/PN/N/NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	NA/Y/PY/PN/N/NI
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA/Y/PY/PN/N/NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA/Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns
4. Bias due in measurement of the outcome	
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Y/PY/PN/N/NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Y/PY/PN/N/NI
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NA/Y/PY/PN/N/NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA/Y/PY/PN/N/NI

4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA/Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns
5. Bias due in selection of the reported result	
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y/PY/PN/N/NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...	
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Y/PY/PN/N/NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns

Fonte: Risk of Bias 2 Tool da Cochrane