



Franck Pires Cerqueira

## Modelos dinâmicos de ensaios clínicos: Desenho Adaptativo

Dissertação para obtenção ao grau de Mestre em Farmacologia Aplicada sob a orientação da Professora Doutora Maria Dulce Cotrim e do Professor Doutor Ângelo Jesus e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Junho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



Franck Pires Cerqueira

## Modelos dinâmicos de ensaios clínicos: Desenho Adaptativo

Dissertação para obtenção ao grau de Mestre em Farmacologia Aplicada sob a orientação da Professora Doutora Maria Dulce Cotrim e do Professor Doutor Ângelo Jesus e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Junho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



FFUC FACULDADE DE FARMÁCIA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Dissertação de Mestrado em Farmacologia Aplicada

# Modelos dinâmicos de ensaios clínicos: Desenho Adaptativo

**Dissertação orientada por:**

Professora Doutora Maria Dulce Cotrim

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**Dissertação co-orientada por:**

Professor Doutor Ângelo Jesus

Escola Superior de Saúde do Porto

**Franck Pires Cerqueira**



## AGRADECIMENTOS

Este espaço de agradecimentos não é suficiente para eu poder expressar a minha gratidão a todos que, diretamente ou não, contribuíram para que me fosse possível a conclusão desta dissertação e desta nova etapa académica. Ainda assim irei tentar.

Agradeço aos meus pais, Abílio e Rosa terem-me desde cedo inculcido valores de trabalho e dedicação e nunca me inibir de ter ambição e perseguir os meus objetivos. Colho hoje os frutos desses ensinamentos.

À Rita, pelo teu apoio, encorajamento, por acreditares em mim (mesmo quando eu já começava a duvidar) e simplesmente por seres a melhor pessoa que conheço e ter a sorte de ver cada dia nascer ao teu lado.

Sem especificar nomes, aos meus amigos e colegas (eles sabem bem quem são), que me ajudaram a gerir este delicado e exigente equilíbrio entre vida profissional e académica. Obrigado por me ajudarem a gerir este precioso recurso que é o tempo.

Aos meus demais colegas de mestrado o meu voto de alento e gratidão pelo companheirismo nesta nova experiência.

A todos os meus professores, meus mestres e mentores, pelo que contribuíram durante toda a minha vida e me possibilitarem chegar a este ponto.

Em especial à Professora Doutora Maria Dulce Cotrim, por ter acedido a orientar esta dissertação, por ter dispendido tempo e dedicação em me ajudar a concluir esta etapa. Obrigado pela disponibilidade e pelos ensinamentos partilhados.

Ao Professor Doutor Ângelo Jesus, que como co-orientador (e amigo) alavancou a constituição deste trabalho. Obrigado pelo tempo cedido, pelos conselhos, pela resposta aos *emails* a horas proibitivas.

Espero não defraudar vossas expectativas.



# ÍNDICE GERAL

SIGLAS E ABREVIATURAS.....	ix
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xi
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	xii
ÍNDICE DE TABELAS.....	xii
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xv
I. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Ensaio Clínicos em Portugal.....	1
1.1.1. Benefícios da atividade.....	2
1.1.2. Intervenientes e seus papéis nos ensaios clínicos.....	4
2. OBJETIVOS.....	6
3. METODOLOGIA.....	7
4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	7
4.1. Aspectos Metodológicos dos Ensaio Clínicos.....	8
4.1.1. Tipos de Desenho de Ensaio Clínicos.....	8
4.1.2. Equilíbrio Clínico (Equipose).....	10
4.1.3. Superioridade, Não Inferioridade e Bioequivalência.....	10
4.1.4. Endpoints de um Ensaio Clínico.....	11
4.1.5. Randomização.....	14
4.1.6. Ocultação.....	15
4.1.7. Tipos de Viés.....	17
4.1.8. Dimensão da Amostra.....	18
4.1.9. Controlos de um Ensaio Clínico.....	19
4.2. Fases de um Ensaio Clínicos.....	21
4.2.1. Fase 0 – Investigation new drug (IND).....	21
4.2.2. Fase I – Ensaio de Farmacologia Humana.....	22
4.2.3. Fase II – Ensaio Exploratório.....	22
4.2.4. Fase III – Ensaio Confirmatório.....	23

4.2.5. Fase IV – Uso Terapêutico .....	24
4.3. Determinação do Desenho de um Ensaio Clínico .....	25
4.4. Considerações Éticas dos Ensaio Clínicos.....	25
4.4.1. Relação Risco-Benefício.....	26
4.5. Desenho Adaptativo.....	28
4.6. Tipos de desenho adaptativo.....	29
4.6.1. Randomização adaptativa.....	31
4.6.2. Desenho adaptativo sequencial .....	32
4.6.3. Re-estimação da dimensão da amostra.....	33
4.6.4. "Pick the winner" – Desenho de seleção.....	34
4.6.5. Identificação adaptativa de dose .....	35
4.6.6. Mudança nos critérios de elegibilidade .....	35
4.6.7. Mudança no objetivo de estudo.....	36
4.6.8. Fase II/III "seamless" – Fase II/III contínua .....	37
4.6.9. Desenho adaptativo por biomarcadores.....	38
4.6.10. Adaptação de endpoints.....	39
4.7. Guidelines Institucionais sobre implementação de Desenho Adaptativo.....	40
4.7.1. EMA: Documento de reflexão sobre Desenho Adaptativo .....	40
4.7.2. FDA: Guidelines sobre implementação de Desenho Adaptativo .....	41
4.8. Implementação de Desenho Adaptativo num Ensaio Clínico.....	42
4.8.1. Planeamento do Ensaio Adaptativo.....	44
4.8.2. Interação com Autoridades Regulamentares.....	45
4.8.3. Monitorização do Ensaio .....	46
4.9. Considerações técnicas relativas ao Desenho Adaptativo.....	47
4.9.1. Características dos participantes .....	47
4.9.2. Viés operacional.....	48
4.10. Considerações estatísticas relativa ao Desenho Adaptativo.....	48
4.10.1. Viés estatístico .....	49
4.10.2. Simulação e Modelação do Ensaio .....	50
4.10.3. Protocolo e Plano de Análise Estatístico.....	51



4.11. Limitações do Desenho Adaptativo.....	52
4.11.1. Limitações Regulamentares.....	54
4.11.2. Limitações Logísticas .....	54
4.12. Vantagens do Desenho Adaptativo.....	55
4.13. Áreas emergentes de Desenho Adaptativo.....	56
4.13.1. Desenho Adaptativo com Endpoint de Segurança .....	56
4.13.2. Desenho Adaptativo para Estudos Observacionais Comparativos .....	56
4.13.3. Desenho Adaptativo para Estudos sem Controlo .....	57
4.14. Perspetivas Futuras de Desenho Adaptativo em Ensaios Clínicos.....	57
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	59
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	61
ANEXOS.....	71
Anexo I. Exemplos de submissões de EC seguindo metodologias de DA. ....	71
Anexo II. Guidelines da EMA que referem desenho adaptativo .....	72
Anexo III. Guidelines da FDA que referem desenho adaptativo. ....	73
Anexo IV. Sumário de flexibilidade/benefícios e desafios/obstáculos de vários desenhos adaptativos	76



## SIGLAS E ABREVIATURAS

**ADME:** Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção

**AIM:** Autorização de Introdução no Mercado

**AUM:** Area Under Curve

**BPC:** Boas Práticas Clínicas

**BPF:** Boas Práticas de Fabrico

**CAE:** Comissão de Análise Estatística

**CE:** Comissão de Ética

**CEIC:** Comissão de Ética para Investigação Clínica

**CMD:** Comissão de Monitorização de Dados

**CNPD:** Comissão Nacional de Proteção de Dados

**CRA:** Clinical Research Assistant

**CRD:** Caderno de Recolha de Dados

**eCRF:** Electronic Case Report Form

**CRO:** Contract Research Organization

**CSR:** Clinical Study Report

**DA:** Desenho Adaptativo

**DMT:** Dose Máxima Tolerada

**DTL:** Dose Toxicidade Limitante

**EC:** Ensaio Clínico

**EMA:** European Medicine Agency

**FDA:** Food and Drug Administration

**ICH:** International Conference of Harmonization

**IND:** Investigation of New Drug

**INFARMED:** Instituto da Farmácia e do Medicamento

**IP:** Investigador Principal

**I & D:** Investigação e Desenvolvimento

**ITT:** Intention-to-Treat

**LPLV:** Last Patient Last Visit

**ME:** Medicamento Experimental

**MSD:** Most Successful Dose

**PAE:** Plano de Análise Estatístico

**PK/PD:** Farmacocinética/Farmacodinâmica

**PP:** per-protocol

**QoL:** Quality of Life

**SNS:** Serviço Nacional de Saúde

**SOP:** Standard Operating Procedures

**VAB:** Valor Acrescentado Bruto



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Relações entre principais stakeholders.....	6
Figura 2. Desenho paralelo vs cruzado.....	9
Figura 3. Momentos de avaliação dos participantes num EC.....	12
Figura 4. Exemplos de endpoints clínicos e substitutos.....	14
Figura 5. Randomização em blocos de seis.....	15
Figura 6. Ocultação e viés de seleção.....	16
Figura 7. Controlos de ensaios clínicos.....	19
Figura 8. Fases 0, I, II, III, IV de um ensaio clínico.....	24
Figura 9. Evolução da curva de risco pelas fases de investigação clínica.....	27
Figura 10. Desenho de ensaio adaptativo – exemplo de vias de decisão.....	29
Figura 11. Alocação de doentes em grupos segundos randomização adaptativa.....	32
Figura 12. Sequência de etapas em desenho adaptativo sequencial.....	33
Figura 13. Esquema representativo de re-estimação de dimensão da amostra.....	33
Figura 14. Esquema representativo de “pick the winner”.....	34
Figura 15. Esquema comparativo de seleção de dose.....	35
Figura 16. Esquema fase II/III “seamless”.....	37
Figura 17. Fluxograma de aprovação de um ensaio clínico.....	45

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Ensaios autorizados por fase em Portugal.....	2
Gráfico 2. Curva AUC.....	11
Gráfico 3. Número de pedidos de autorização de ensaios clínicos em Portugal .....	21
Gráfico 4. Superioridade vs não-inferioridade.....	36
Gráfico 5. Percentagem de ensaios clínicos com uso de biomarcadores por grupo patológico .....	39
Gráfico 6. Número estimado de ensaios inseridos na Plataforma Internacional de Registo de Ensaios Clínicos e o impacto (por milhão de indivíduos) da doença.....	59

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Tabela de erro tipo I e II.....	49
Tabela 2. Desafios e limitações associados a tipos específicos de adaptação.....	53

## RESUMO

Apesar da despesa em I & D na indústria farmacêutica ter tido nas últimas décadas um crescimento sustentado, o número de produtos medicinais colocados em desenvolvimento clínico até à autorização de comercialização não tem aumentado na mesma proporção.

Um número pequeno mas crescente de ensaios clínicos usa um desenho de estudos clínicos chamado Desenho Adaptativo que permite aos investigadores responderem aos dados recolhidos durante o estudo.

Num ensaio adaptativo o investigador pode ter a opção de responder a dados interinos de segurança e eficácia de várias formas, incluindo estreitar o foco do estudo ou aumentar o número de participantes, equilibrar a alocação ao tratamento ou ainda com diferentes formas de randomização com base na resposta de participantes anteriores ao tratamento.

De forma a inverter este impasse na investigação clínica e a incrementar a competitividade económica e a segurança para os participantes nos ensaios clínicos, este trabalho visa o levantamento das guidelines internacionais (FDA, EMA) para a aplicação e condução de ensaios através de desenho adaptativo, bem como a recolha de artigos referentes diversos ensaios conduzidos em vários países de modo a importar essas experiências para a realidade da investigação clínica nacional.

Desta análise é possível inferir que o uso de Desenho Adaptativo constitui uma vantagem ética e científica quando adequadamente planeado e aplicado dado aumentar a flexibilidade do ensaio, encurtar o tempo global de investigação clínica de um medicamento e reduzir o risco de exposição de doentes a efeitos adversos relacionados com o medicamento experimental. Contudo, não é uma metodologia extrapolável para todas as fases de investigação clínica (maioritariamente fases exploratórias e confirmatórias) e sua maior complexidade metodológica e analítica requerem uma metodologia estatística adequada, bem como sua aplicação limitar-se a ensaios com menor número de centros de estudo, com extensões de tempo mais limitadas e a medicamentos experimentais com efeitos clínicos mais imediatos para análise interina.

### Palavras-chave

Ensaio Clínico Adaptativo; Desenho Adaptativo; Ensaio Adaptativo; Randomização Adaptativa; Investigação Clínica.





## **ABSTRACT**

Although R & D spending in the pharmaceutical industry has been growing steadily in recent decades, the number of medicinal products under clinical development up to the marketing authorization has not increased by the same proportion.

A small but growing number of clinical trials use a clinical study design called Adaptive Design that allows researchers to respond to data collected during the study.

In an adaptive trial, the investigator may have the option of responding to interim safety and efficacy data in a number of ways, including narrowing the study focus or increasing the number of participants, balancing treatment allocation or different forms of randomization based on responses of participants prior to treatment.

In order to reverse this setback in clinical research and to increase economic competitiveness and safety for participants in clinical trials, this essay aims at raising the international guidelines (FDA, EMA) for the application and conduct of trials through adaptive design, as well as the collection of different articles referring to several trials conducted in several countries in order to import these experiences into the reality of national clinical research.

From this analysis it is possible to infer that the use of Adaptive Design is an ethical and scientific advantage when properly planned and applied, since it increases the flexibility of the trial, shorten the overall clinical investigation time of a drug and reduce the risk of patient exposure to adverse effects related to the experimental drug. However, it is not an extrapolated methodology for all phases of clinical investigation (mainly exploratory and confirmatory phases). Its greater methodological and analytical complexity require an adequate statistical methodology, its application is limited to trials with smaller number of study centers with smaller extensions of time and to experimental drugs with more immediate clinical effects for their interim analysis.

### **Key-words**

Adaptive Clinical Trial; Adaptive Design; Adaptive Assay; Adaptive Randomization; Clinical Research.



## **I. INTRODUÇÃO**

O presente trabalho é elaborado no âmbito da unidade curricular de dissertação/projeto do Mestrado em Farmacologia Aplicada, o qual se irá debruçar sobre os aspetos técnicos e metodológicos do desenho de um ensaio clínico (EC), mais concretamente num tipo de desenho que tem experimentado nos últimos anos um crescimento assinalável chamado Desenho Adaptativo (DA). Este tipo de desenho de EC permite aos investigadores responderem a dados interinos de segurança e eficácia recolhidos durante o estudo, alterando diversos parâmetros e procedimentos do mesmo, salvaguardando a sua integridade ética, estatística e científica<sup>1</sup>.

De modo a se obter uma compreensão integrada desta metodologia é necessário conhecer as implicações práticas, regulamentares, éticas e estatísticas da sua aplicação, conhecer as vantagens e limitações inerentes ao seu uso num EC, bem como os desafios e oportunidades que podem surgir da disseminação do DA na investigação clínica.

Serão analisados os diferentes tipos de EC que existem, suas especificidades, seus parâmetros, de modo a se poder contrapor com as especificidades do DA. Será abordada com espírito crítico a legislação existente sobre DA e concluir-se-á enunciando as perspetivas desta metodologia na investigação clínica num futuro próximo.

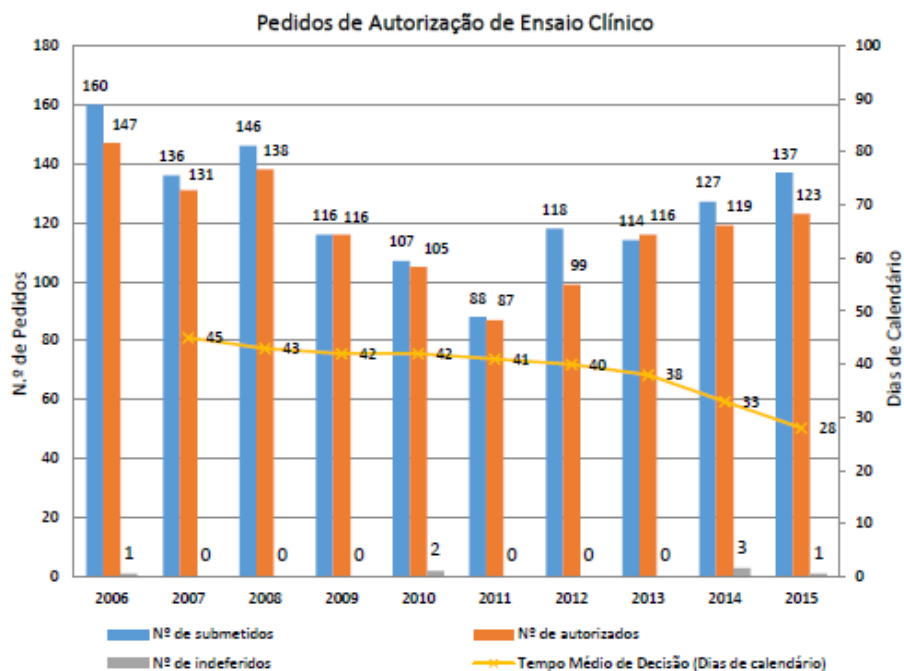
### **I.1. Ensaio Clínicos em Portugal**

A grande maioria dos EC realizados em Portugal é promovida pela indústria farmacêutica. Dados de 2012 indicam que o investimento realizado por estas empresas na atividade de EC atingiu o valor de 36 milhões de euros, contribuindo adicionalmente para uma poupança na despesa pública em medicamentos e meios complementares de diagnóstico no valor de 3,5 milhões de euros<sup>1</sup>.

Segundo o relatório da PWC Portugal, no ano de 2012 a análise dos dados de empregabilidade revelou a existência de mais de 1000 postos de trabalhos diretamente dedicados aos EC. A atividade foi responsável por um valor acrescentado bruto (VAB) global de 72 milhões de euros em 2012, e por cada euro investido estima-se que haja um retorno de 1,98 euros no total da economia portuguesa, sendo assim uma das atividades com maior retorno de investimento no país<sup>2</sup>.

Contudo, o número de EC submetidos em Portugal entre 2006 e 2012 caiu 26%, de 160 para 118 estudos. O mínimo histórico do número de EC submetidos em Portugal desde 2006 foi alcançado em 2011 com apenas 88 ensaios (Gráfico I).

A taxa de EC por milhão de habitantes em Portugal encontra-se entre as mais baixas da Europa Ocidental<sup>2</sup>.



**Gráfico I.** Ensaios autorizados por fase em Portugal. Adaptado de: APIFARMA-ENSP/UNL. *Ensaios Clínicos em Portugal: Consensos e Compromissos*<sup>1</sup>.

### ***1.1.1. Benefícios da atividade***

Em Portugal, a indústria farmacêutica desempenha um papel crítico na promoção da investigação clínica, quer pelo *know-how* acumulado, quer pelo seu papel no estabelecimento e desenvolvimento de EC. Para além dos efeitos económicos, os EC induzem impactos sociais significativos. Neste contexto, a promoção da investigação clínica e, em particular, dos EC irá permitir o desenvolvimento de novos fármacos e terapêuticas, proporcionando um conjunto diversificado de benefícios para o desenvolvimento social e económico dos países<sup>2</sup>.

### Melhoria dos indicadores de saúde

A melhoria dos fármacos disponíveis no mercado proporcionada pela investigação clínica garante aos doentes tratamentos inovadores, mais eficazes e seguros<sup>2</sup>.

### Acesso precoce a tratamentos avançados

A realização de EC possibilita aos participantes o acesso precoce a novos medicamentos e terapêuticas antes de estes estarem disponíveis para comercialização<sup>2</sup>.

### Melhoria da medicina assistencial

A participação dos médicos investigadores em EC contribui de forma significativa para a sua formação e desenvolvimento contínuo. Por outro lado, a cultura de rigor e organização imposta pela metodologia de investigação clínica traduz-se em melhorias sustentáveis a vários níveis dos diferentes serviços prestados nas unidades de saúde<sup>2</sup>.

### Desenvolvimento científico

Independentemente da taxa de insucesso associada ao desenvolvimento de novos medicamentos, as atividades de investigação desencadeiam frequentemente novas descobertas ou ramos de estudo, contribuindo para o desenvolvimento novas moléculas ou terapêuticas. Adicionalmente, contribui para o desenvolvimento científico dos investigadores e para a criação de centros de excelência<sup>2</sup>.

### Redução da despesa pública

O tratamento dos doentes incluídos em EC e financiado pelas respetivos promotores, substitui o tratamento prescrito e suportado pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS)<sup>2</sup>.

### Criação de emprego

A necessidade de reforço da estrutura de recursos humanos nas unidades de investigação das empresas farmacêuticas, mas também nos centros de ensaios e nas *Contract Research Organizations* (CRO), contribui para a criação de emprego qualificado no país<sup>2</sup>.

### Receitas fiscais

A atividade de ensaios clínicos proporciona o incremento da receita obtida através de impostos diretos e indiretos pagos pelo setor, assim de outras receitas resultantes do processo de desenvolvimento de novos medicamentos<sup>2</sup>.

### Melhoria da balança comercial

A realização de ensaios multicêntricos internacionais promovidos por empresas farmacêuticas multinacionais com departamentos de I & D em Portugal, ou subcontratados a CROs com presença no mercado nacional, tem um impacto positivo na balança comercial do país, por via de um aumento das exportações<sup>2</sup>.

### Efeito de arrastamento na cadeia de valor

A atividade económica diretamente associada aos EC é também indutora de criação de valor nas atividades de toda a cadeia de valor, especialmente a montante dos EC, que se materializa sobretudo através da aquisição de bens e serviços, tais como construção e manutenção de infraestruturas, aquisição de equipamentos e consumíveis médicos e serviços externos<sup>2</sup>.

### ***1.1.2. Intervenientes e seus papéis nos ensaios clínicos***

Segundo Shamley & Wright (2017), a exigência e complexidade associadas ao processo de investigação e desenvolvimento de novos medicamentos implicam, na fase de EC, o envolvimento de um conjunto diversificado de intervenientes<sup>3</sup>:

#### Promotores

O promotor é o indivíduo, empresa farmacêutica ou instituição académica que assume a responsabilidade de assegurar a iniciação, gestão e/ou financiamento de um EC. O promotor tem de assegurar a qualidade do ensaio clínico e cumprimento das Boas Práticas Clínicas (BPC). Outras responsabilidades são<sup>3</sup>:

- Selecionar o centro de estudo (que depende do tipo de ensaio);
- Preparar e submeter a documentação necessária para aprovação do EC;
- Propor um Investigador Principal (IP), providenciar-lhe toda a informação disponível sobre o Medicamento Experimental (ME) e fornecer-lhe meios para uma eficiente condução do ensaio;
- Assegurar que o ME é produzido de acordo com as Boas Práticas de Fabrico (BPF) e identificá-lo de modo a proteger a ocultação (se aplicável);
- Arquivar e gerir todos os documentos-fonte relativos aos EC;
- Notificar as autoridades regulamentares, comissões de ética (CE) de todos os achados que possam afetar negativamente a segurança dos participantes do EC.

### Centros de ensaio

Organizações de saúde públicas ou privadas, laboratórios ou outras entidades que reúnam os meios técnicos e humanos adequados para a realização de EC. Uma vez que a maioria dos centros de ensaio são hospitais, as administrações hospitalares constituem igualmente um *stakeholder* relevante ao assumirem a responsabilidade pela negociação do contrato financeiro e aprovação da realização do EC no respetivo centro<sup>3</sup>.

### Contract Research Organizations (CRO)

O âmbito de atuação das CRO é diversificado, podendo assegurar todas as atividades de desenvolvimento ou apenas uma parte, nomeadamente as atividades regulamentares, a monitorização dos centros / investigadores, a gestão de dados ou as atividades de farmacovigilância ao longo do processo<sup>3</sup>.

### Investigador Principal (IP)

Médico ou outro profissional reconhecido para o exercício da atividade de investigação. É o responsável pela realização dos EC no centro de ensaio e pela coordenação da equipa técnica envolvida. A equipa de investigação é ainda constituída por enfermeiros, farmacêuticos responsáveis pelo circuito da medicação experimental, assim como outros colaboradores responsáveis por atividades laboratoriais e administrativas<sup>3</sup>.

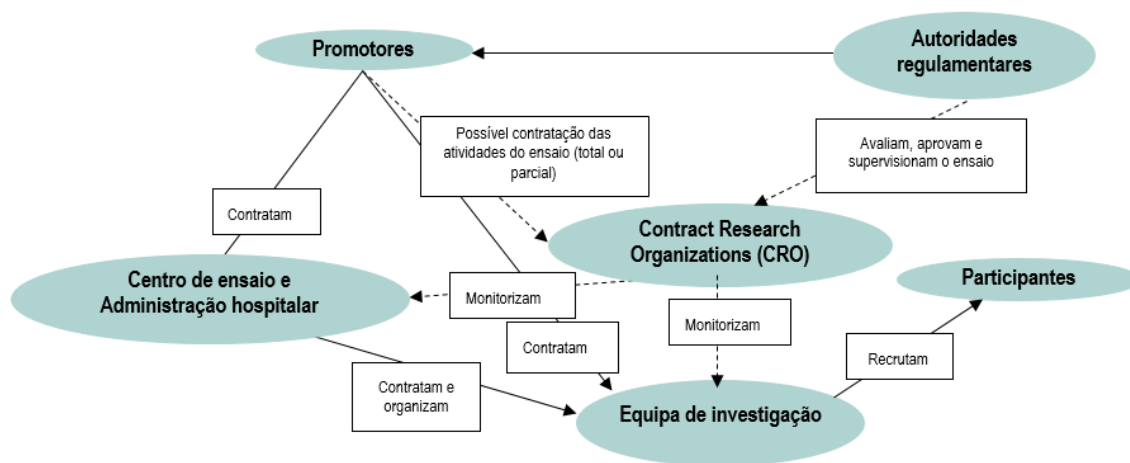
### Autoridades regulamentares

Para além do Estado que define a política do setor e o quadro regulamentar, inclui as entidades responsáveis pela regulação do setor (Figura 1), designadamente o Instituto Nacional de Farmácia e do Medicamento (INFARMED), a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e a Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd).

Importa igualmente referir a existência de comissões de ética que desempenham um papel ativo no circuito de aprovação ao nível das instituições<sup>3</sup>.

### Doentes

Doentes cujo diagnóstico se adequa ao medicamento em estudo e que, de forma voluntária, aceitam participar nos EC. Em alguns casos poderão existir associações representativas dos doentes com determinadas patologias. De referir que os ensaios de fase I são realizados em voluntários saudáveis<sup>3</sup>.



**Figura 1.** Relações entre principais stakeholders. Fonte: APIFARMA-ENSP/UNL. *Ensaio Clínicos em Portugal: Consensos e Compromissos*<sup>1</sup>.

## 2. OBJETIVOS

A aplicação de DA em EC tem sido debatida ao longo de vários anos existindo já documentação regulamentar sobre a sua aplicação (*Guidelines* da FDA<sup>4</sup> e documento de reflexão da EMA<sup>5</sup>) assim como medicamentos desenvolvidos usando esta metodologia em vários países (Anexo I). Tendo em conta o âmbito e temática da presente dissertação, procurou-se efetuar uma aferição do estado de investigação clínica mediante a utilização de DA em EC em Portugal. Esta aferição tencionava ainda promover o levantamento das oportunidades e constrangimentos resultantes da aplicação de DA, das implicações logísticas, técnicas e regulamentares da aplicação desta metodologia e o estado geral dos EC com DA na investigação clínica em Portugal. Foram contactados diretores clínicos, *clinical research assistants* (CRA), *line managers* e *project managers* de vários agentes da investigação clínica nacional, os quais: Eurotrials, Bial, Blueclinical e Boehringer Ingelheim. Deste contacto ficou perceptível que o uso de DA nos EC nacionais é ainda residual por falta de experiência nesta metodologia, falta de regulamentação nacional específica e um desconhecimento ou conhecimento incompleto de DA junto dos promotores nacionais.

Considerando a ausência de informação, as limitadas aplicações da metodologia de DA em EC em Portugal e ausência de resultados publicados nesta área, justifica-se a constituição desta dissertação como um corpo documental atualizado e em português para:

- Contextualizar o DA em termos regulamentares e de aplicação num EC;
- Descrever e distinguir os diferentes tipos de DA;
- Analisar e comparar *guidelines* internacionais europeias e americanas;



- Descrever a implementação de um EC em DA, em termos de planeamento, seleção de participantes, interação com as entidades reguladoras e monitorização;
- Descrever a análise e protocolo estatístico em termos de simulação, modelação e viés;
- Apresentar vantagens e limitações da aplicação do DA em EC;
- Descrever e discutir áreas emergentes da aplicação do DA em EC;
- Perspetivar a aplicação futura do DA em EC.

### **3. METODOLOGIA**

Considerando os objetivos propostos, a presente dissertação constitui-se como uma revisão da literatura. Para garantir a precisão e fiabilidade de qualquer revisão são necessárias estratégias de pesquisa bem definidas<sup>6</sup>. Idealmente, toda a literatura relevante sobre o problema ou tópico de interesse deve ser incluída na revisão, ainda que este processo possa ser desafiante e moroso. Para constituir o corpo documental da presente dissertação foi efetuada uma pesquisa em várias bases de dados de literatura especializada utilizando os termos “*Adaptative Clinical Trials*”, “*Adaptative Clinical Trials Design*”, “*Adaptive Design*”, “*Clinical Trials*”, “*Adaptive Research*”, “*Adaptive Trials*”, de artigos e publicações publicados entre 2006 e 2017. Foram selecionados artigos que descrevessem ou apresentassem perspetivas sobre o DA, assim como EC efetuados em DA.

Analisaram-se igualmente as referências bibliográficas dos artigos selecionados, em busca de literatura adicional. Foram ainda consultadas obras de referência assim como documentos emitidos pelas entidades regulamentares.

### **4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

Nas últimas décadas, o aumento da despesa da indústria farmacêutica com I & D não se tem refletido no aumento da taxa de sucesso da investigação clínica. A baixa taxa de sucesso no desenvolvimento farmacêutico pode ser devido a: (i) uma margem de evolução limitada que aumenta o nível de dificuldade em comprovar benefícios de um medicamento experimental (ME), (ii) genómica e outras áreas emergentes ainda não atingiram o seu pleno potencial, (iii) fusões, aquisições e outras operações financeiras têm reduzido o número de agentes com potencial de I & D, (iv) incremento dos custos e complexidade da investigação

reduz vontade/capacidade de mais farmacêuticas evoluírem para a investigação clínica, (v) concentração do investimento em áreas específicas de estudo (doenças neurodegenerativas, oncológicas, Diabetes mellitus)<sup>7</sup>.

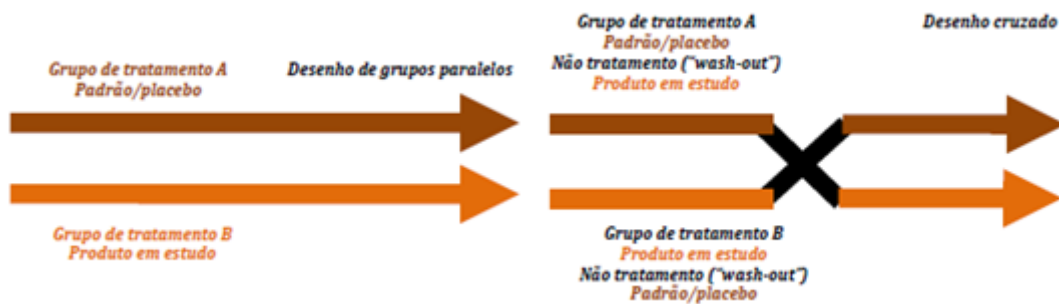
## **4.1. Aspectos Metodológicos dos Ensaio Clínicos**

### **4.1.1. Tipos de Desenho de Ensaio Clínicos**

A vasta maioria dos EC usa uma estrutura fixa que permanece virtualmente inalterada durante o período de estudo. Nestes casos, o desenho do ensaio é definido antes do início do estudo. Contudo, alguns podem não ter informações suficientes para estimar corretamente o tamanho da amostra antecipadamente. Aqui, o protocolo pode explicitar que o tamanho da amostra será reavaliado e revisto num dado momento – normalmente depois de um número definido de participantes tiver completado um determinado número de visitas do estudo<sup>8</sup>.

Aumentar o número de visitas ou a duração do acompanhamento são também alterações frequentes do protocolo. Normalmente tais mudanças não afetam o tamanho da amostra e o desenho do EC em geral, mas uma notificação à comissão de ética (CE) é necessária para qualquer emenda ao protocolo que possa influenciar o risco para os participantes<sup>8</sup>.

O tipo mais comum usa dois grupos paralelos – desenho de grupos paralelos (Figura 2). Na maioria dos casos, os participantes do estudo são randomizados para um dos dois grupos de tratamento, com o processo de randomização a dar a cada participante a mesma probabilidade de ser alocado para um ou outro grupo de estudo. Um grupo recebe o ME e o outro grupo frequentemente recebe placebo (tratamento inerte), ou o melhor tratamento disponível no mercado – tratamento de referência. É também possível dar aos dois grupos o tratamento de referência mais o ME para um dos dois grupos de tratamento, como tratamento adicional ou terapia combinada<sup>9</sup>.



**Figura 2.** Desenho paralelo vs cruzado. Fonte: KARLBERG, J. et al. 2010. Revisão de estudos clínicos: um guia para o comitê de ética<sup>8</sup>.

Outro tipo de desenho de estudo é o desenho cruzado (Figura 2). Aqui, os participantes recebem ambos os tratamentos em sequência. O desenho cruzado representa uma situação especial, onde não há um grupo de comparação separado. Na verdade, cada participante funciona como seu próprio controle. Alguns participantes recebem primeiro a terapia padrão ou placebo, seguido pela nova terapia (AB) e outros recebem primeiro a nova terapia seguida pela terapia padrão ou placebo (BA) com períodos de *wash-out* entre tomadas de modo a se garantir a eliminação total da primeira toma e se evitar o efeito *carry-over* (efeito cumulativo entre tomadas)<sup>9</sup>.

O desenho cruzado tem a vantagem de eliminar diferenças inter-indivíduo. Por outro lado, é importante que a patologia seja subjacente, ou seja, uma doença que não tenha uma rápida evolução e que os efeitos do primeiro tratamento desapareçam antes de o próximo tratamento ser administrado. Devido a estas restrições, o desenho cruzado é normalmente muito menos utilizado do que o desenho de grupos paralelos. No desenho cruzado, a saída de um participante durante o estudo tem mais impacto, pois cada participante está nos grupos controle e tratamento ativo<sup>8</sup>.

Se duas ou mais intervenções estão a ser avaliadas face a um controle no mesmo ensaio, pode ser usado um desenho fatorial. Este modelo permite que o investigador estude o efeito de cada intervenção separadamente tal como o efeito das interações entre intervenções na variável de resposta.

Um estudo aberto – menos comum – aquele em que tanto os investigadores como os participantes sabem qual o tratamento que foi administrado, mas os participantes continuam sendo randomizados para um dos dois grupos de tratamento.

É ainda possível um ensaio ter mais de dois grupos de tratamento simultâneos, nomeadamente quando doses ou vias de administração diferentes são comparadas<sup>9</sup>.

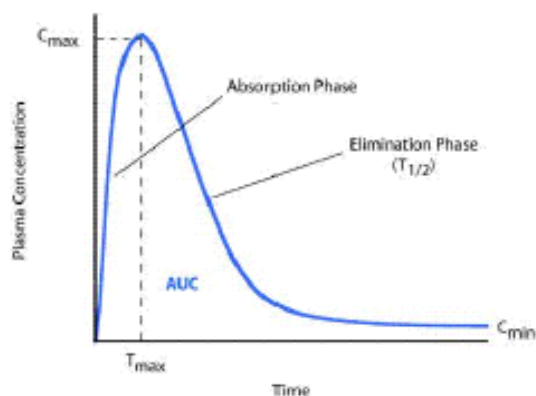
#### **4.1.2. Equilíbrio Clínico (Equipose)**

Equipose pode ser definido como “contrapeso” ou “equilíbrio de distribuição”. No contexto de EC, “equilíbrio clínico” está relacionado como o estado de incerteza que uma das alternativas de intervenção, por exemplo, um de dois braços de tratamento ativo irá produzir um resultado mais favorável que o outro. É um elemento importante para o desenho da pesquisa ao estabelecer a hipótese e o teste estatístico e, possivelmente, o número de participantes que serão recrutados para um grupo tratamento. Pode também ser o racional por trás da análise de dados interinos (preliminares) durante a condução de um estudo, para identificar achados que podem mudar a situação de equilíbrio clínico<sup>10</sup>.

#### **4.1.3. Superioridade, Não Inferioridade e Bioequivalência**

O tipo mais comum de estudo comparativo é o estudo de superioridade, no qual o objetivo de EC é a determinação de um ou vários *endpoints* de eficácia pela demonstração de superioridade em relação a um placebo, em estudo placebo-controlados, ou superioridade a um tratamento controlo-ativo. Noutras situações, um ME é comparado a um tratamento de referência sem o objetivo de demonstrar superioridade. Alguns ensaios com controlo ativo são desenhados para mostrar que a eficácia de um produto em investigação não é inferior do que a do tratamento comparativo ativo. Estes são estudos de não-inferioridade<sup>10</sup>.

Outros estudos – estudos de bioequivalência – têm como objetivo principal demonstrar que a resposta a dois ou mais tratamentos difere por um valor sem importância clínica. Isto é determinado demonstrando que a taxa de sucesso do tratamento experimental difere do comparador de referência dentro de um intervalo de confiança clinicamente aceitável. Neste tipo de ensaios, os *endpoints* do estudo são os parâmetros farmacocinéticos do ME ( $C_{\text{máx}}$  e AUC – área sob a curva – com 90% de intervalo de confiança) (Gráfico 2). Estes não têm objetivos terapêuticos e são conduzidos em voluntários saudáveis, exceto em casos que não seja ético incluir sujeitos saudáveis (ex: ensaios com citotóxicos)<sup>11</sup>.



**Gráfico 2.** Curva AUC (administração oral). Fonte: PINTO, Valdair F. 2010. *Non-inferiority clinical trials: concepts and issues*<sup>11</sup>.

#### 4.1.4. Endpoints de um Ensaio Clínico

Um *endpoint* ou desfecho de um EC é um indicador medido num participante, ou numa amostra de participantes para avaliar a segurança, eficácia ou outro objetivo proposto. A eficácia, segurança e qualidade de vida (QoL) são os indicadores mais comuns e mais amplamente aceites<sup>12</sup>.

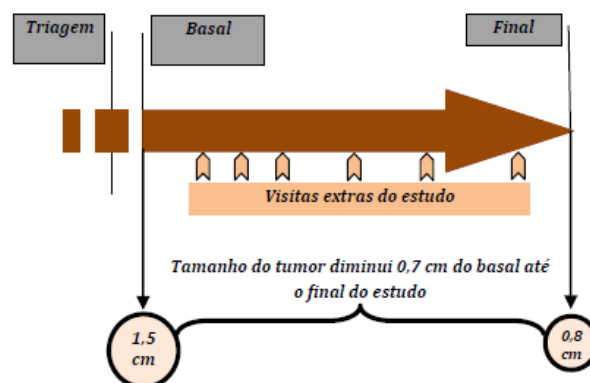
A eficácia é uma estimativa de quanto o ME é capaz de eliminar/reduzir os sintomas e efeitos posteriores a longo prazo da doença em causa.

A segurança do tratamento testado é tão importante para o estudo quanto a eficácia do tratamento. Todas as reações adversas ou eventos negativos que um participante tiver experimentado durante a realização do ensaio devem ser documentados. Os investigadores fazem a monitorização e registo destes eventos para descrever o perfil de segurança do ME em teste, sendo a segurança do mesmo definida pela ausência de efeitos e eventos adversos sérios em participantes durante todas as etapas do ensaio.

A medida denominada “qualidade de vida” (QoL, sigla em inglês) inclui o bem-estar físico, mental e social, e não apenas a ausência de doença ou enfermidade. Há medidas gerais de QoL, que não são específicas para uma doença ou estado de saúde – bem-estar geral – e há questionários específicos, que são mais sensíveis às influências dos tratamentos testados nas doenças estudadas. Todos os questionários devem ser validados adequadamente antes de serem usados como desfechos válidos do estudo<sup>12</sup>.

Os participantes do ensaio são avaliados, no mínimo, em três momentos diferentes<sup>13</sup> (Figura 3):

- **Triagem (seleção, filtro):** os participantes são examinados antes do início do estudo, para avaliar o seu estado de saúde e disponibilidade para inclusão num EC (consentimento informado pelo próprio ou por responsável legal em caso de incapacidade ou menores de idade). Tais valores de triagem podem ser estabelecidos, por exemplo, a partir de resultados das amostras testadas em estudos pré-clínicos.
- **Basal:** uma vez que um participante tenha cumprido os critérios de inclusão/exclusão, é registado um valor basal (inicial, de referência) dos *endpoints* considerados (podendo ser valores bioquímicos ou antropométricos). O ponto basal é o momento em que o ensaio clínico começa, imediatamente antes que qualquer tratamento seja administrado.
- **Final do Estudo:** a medida de desfecho do ensaio é repetida no final do ensaio. A equipa de investigação compara os valores dos *endpoints* no momento basal e final do estudo para aferir o impacto do tratamento administrado na evolução da doença em causa.



**Figura 3.** Momentos de avaliação dos participantes num EC. Fonte: KARLBERG, J. et al. 2010. *Revisão de estudos clínicos: um guia para o comité de ética*<sup>8</sup>.

### Endpoint Primário

Representa a variável que fornece a evidência mais relevante e determinante relacionada com o objetivo principal do estudo. Geralmente há apenas uma variável primária – normalmente uma variável de eficácia. A segurança pode ocasionalmente servir como variável primária, mas é sempre uma consideração importante mesmo se for um desfecho secundário. É também possível que a QoL seja a variável primária<sup>12</sup>.

Selecionar a variável principal é uma das tarefas mais importantes ao desenhar um EC, uma vez que será levada em consideração na estimação do tamanho da amostra e na definição dos critérios de inclusão e exclusão dos participantes no EC. Isto pode ser definido

no protocolo juntamente com o racional para a sua seleção, o momento em que será definido durante a realização do ensaio e como a análise estatística será realizada. A redefinição do *endpoint* primário depois do encerramento do estudo é inaceitável, uma vez que viola o desenho de estudo e o racional do ensaio acordado entre partes envolvidas: promotor, participantes, centro de estudo, investigadores e autoridades regulamentares<sup>13</sup>.

### Endpoint Secundário

Podem ser 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 no EC<sup>12</sup>.

### Endpoint Clínico ou Substituto

Um *endpoint* de um EC deve cumprir três critérios: ser interpretável e mensurável, sensível ao objeto do estudo e clinicamente relevante. Pode ser clínico ou substituto em natureza<sup>12</sup>.

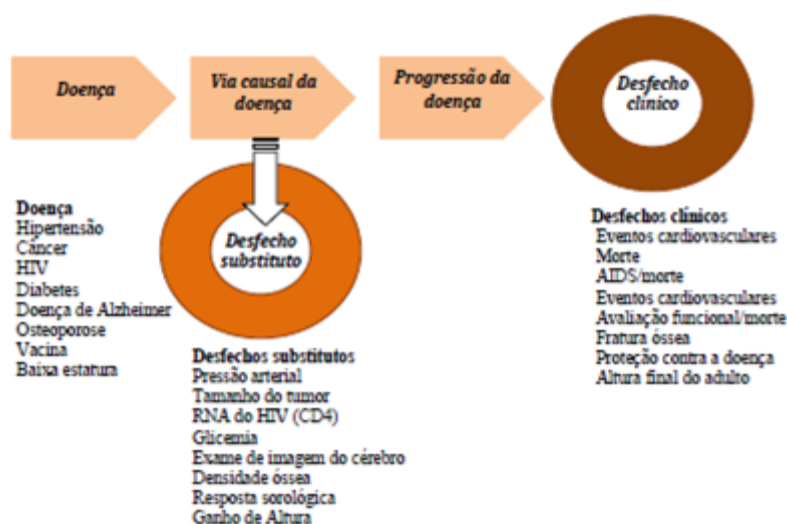
- Um *endpoint* clínico mede diretamente benefícios clínicos substanciais para os participantes; por exemplo, sobrevida ou redução da sintomatologia de uma doença.

Geralmente, um *endpoint* clínico é integrado no EC confirmatório final com mais doentes (fase III) de uma nova terapia médica, enquanto um *endpoint* substituto é mais frequentemente usado em ensaios exploratórios iniciais (fase II) do ME.

- Um *endpoint* substituto é uma medida laboratorial ou sinal físico usado como substituto para um desfecho clinicamente significativo que mede diretamente como um participante se sente, age ou sobrevive (Figura 4). Espera-se que as mudanças induzidas por uma terapia num *endpoint* substituto reflitam mudanças clinicamente significativas, ou seja, deve haver uma associação entre a resposta em medidas substitutas e a resposta em *endpoints* clínicos.

São usados porque podem ser medidos mais cedo e mais frequentemente, são convenientes ou menos invasivos e podem acelerar o processo de aprovação do ensaio. Vantagens adicionais são a sua utilização poder reduzir o tamanho da amostra, encurtar duração do ensaio e assim reduzir o seu custo. Podem também reduzir a exposição dos participantes do estudo ao risco de reações adversas ao ME.

Por exemplo, em estudos cardiovasculares, a pressão arterial e níveis de colesterol são normalmente usados como *endpoints* substitutos, enquanto os *endpoints* clínicos verdadeiros são o enfarte de miocárdio e morte<sup>13</sup>.



**Figura 4.** Exemplos de endpoints clínicos e substitutos. Fonte: KARLBERG, J. et al. 2010. *Revisão de estudos clínicos: um guia para o comitê de ética*<sup>8</sup>.

As autoridades regulamentares podem exigir o uso de um *endpoint* clínico ao invés de um *endpoint* substituto como o indicador de saúde mais importante no EC para uma doença específica. Mas tais eventos são raros, e muitos participantes precisam ser estudados em estudos confirmatórios. Porém, na fase exploratória inicial de uma nova terapia, é comum o uso de um *endpoint* substituto. Isto reduz o tamanho da amostra e a duração do ensaio<sup>12</sup>.

#### 4.1.5. Randomização

Um ensaio randomizado duplamente-cego é atualmente visto como o *gold-standard* de desenho de EC, sendo um estudo comparativo entre um controlo (placebo ou comparador ativo) e um grupo com intervenção cuja alocação de participantes é determinada por um número aleatório gerado por um algoritmo.

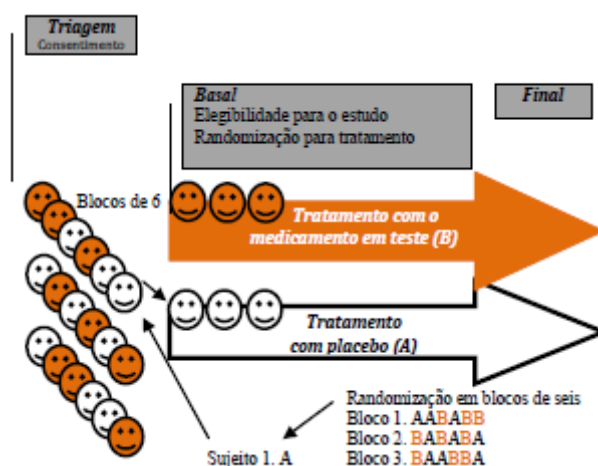
A randomização pode tanto ser fixa (probabilidade de alocação pré-estabelecida) como a simples, em bloco ou estratificada, ou adaptativa (mudança de probabilidade de alocação com a progressão do ensaio). Daí resultará um ensaio equilibrado, ou seja, a dimensão e composição dos braços de estudos são equivalentes e homogêneos o que garantirá um maior poder estatístico e menor sensibilidade a desvios da igualdade de variância em testes estatísticos<sup>14</sup>.

A randomização dos participantes reduz o viés de seleção, que é a tendência a incluir participantes específicos num grupo de tratamento ao invés do outro. Por exemplo, participantes saudáveis têm maior probabilidade de serem alocados ao novo tratamento. Os



participantes menos propensos a apresentarem resposta podem ser incluídos apenas quando se sabe que o próximo tratamento a ser alocado é o controle<sup>14</sup>.

A randomização é um método para alocar participantes para vários grupos ou partes do estudo aleatoriamente. Isto resulta em grupos que são comparáveis e minimiza o viés. Na maioria dos EC, os participantes têm a mesma probabilidade (50%) de receberem o tratamento ativo ou o controle. A randomização é normalmente gerada por computador, antes do início do ensaio podendo, por exemplo, ser em blocos de três ou seis participantes (Figura 5). Ao usar blocos de seis, três participantes são alocados para o grupo tratamento ativo e três para o grupo controle. Este procedimento garante um número equilibrado de participantes em cada braço do ensaio<sup>15</sup>.



**Figura 5.** Randomização em blocos de seis. Fonte: KARLBERG, J. et al. 2010. *Revisão de estudos clínicos: um guia para o comitê de ética*<sup>8</sup>.

A randomização estratificada é um método que garante que o número de homens/mulheres seja similar entre os grupos, ou que o número de participantes em certo estado da doença seja semelhante entre os grupos do estudo.

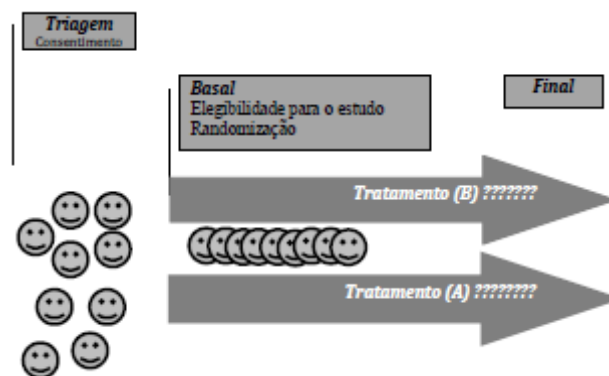
A randomização para um grupo de tratamento é feita depois de o termo de consentimento livre e esclarecido ser assinado e a elegibilidade para o ensaio ser confirmada na visita basal<sup>15</sup>.

#### 4.1.6. Ocultação

O termo ocultação refere-se a manter os participantes, investigadores ou avaliadores do ensaio clínico sem conhecimento sobre a intervenção implementada. A ocultação deve ser

mantida ao longo de todo o EC, logo os tratamentos administrados devem ser indistinguíveis entre si (Figura 6). Pode ser difícil manter um ambiente duplamente-cego: os tratamentos podem ser muito diferentes, dois medicamentos podem ter formulações diferentes e pode haver vários efeitos induzidos pelo tratamento. Nestes casos, a ocultação pode ser reforçada mantendo toda a equipa de investigação do centro cega em relação a certos resultados do estudo<sup>16</sup>.

A quebra da ocultação para um único participante deve ser considerada apenas quando o conhecimento do tratamento alocado for considerado essencial pelos médicos responsáveis pela assistência médica do mesmo. Qualquer quebra, intencional ou involuntária, da ocultação deve ser relatada e explicada no final do ensaio, independentemente da razão da sua ocorrência<sup>16</sup>.



**Figura 6.** Ocultação e viés de seleção. Fonte: KARLBERG, J. et al. 2010. *Revisão de estudos clínicos: um guia para o comitê de ética*<sup>8</sup>.

Schulz et al. (2002) identificam diferentes níveis de ocultação<sup>16</sup>:

- O termo simples-cego significa que uma das três categorias de indivíduos (participante, investigador, monitor/avaliador) desconhece a intervenção alocada ao longo do estudo;
- Num estudo duplo-cego, os participantes, investigadores e monitores desconhecem a intervenção alocada ao longo do estudo;
- Triplo-cego significa um estudo duplo-cego que também mantém a análise de dados cega.

#### 4.1.7. Tipos de Viés

O intuito da ocultação ou cego, é limitar a ocorrência de viés (desvio) na realização e interpretação dos resultados de um EC. O conhecimento do tratamento pode ter uma influência<sup>17</sup>:

- No recrutamento dos participantes;
- Na alocação de participantes aos grupos de tratamento;
- No cuidado administrado aos participantes;
- Nas atitudes dos participantes em relação ao tratamento;
- Na avaliação dos *endpoints*;
- Na gestão das saídas/abandonos;
- Na exclusão de dados da análise;
- Na análise estatística.

Erros sistemáticos (não devidos ao acaso) denominam-se vieses. Pode-se definir viés como um erro que, em qualquer nível de um processo de inferência, apresenta uma tendência para produzir resultados ou conclusões que diferem sistematicamente da realidade. Três dos vieses mais importantes que ocorrem num EC podem ser reduzidos pela ocultação<sup>18</sup>:

- O viés do investigador ocorre quando um investigador, conscientemente ou não, favorece um grupo em detrimento dos outros. Por exemplo, se um investigador sabe qual grupo recebeu intervenção, ele pode acompanhá-lo mais de perto e tratá-lo de forma diferente do grupo controlo.
- O viés do avaliador, que pode ser um tipo de viés de investigador no qual a pessoa que faz a medição das variáveis de *endpoint* distorce, intencionalmente ou não, as medidas em favor de uma intervenção sobre a outra. Os ensaios que têm *endpoints* subjetivos como de QoL são particularmente suscetíveis a esta forma de viés.
- Viés de desempenho ocorre quando um participante sabe que está exposto a certa terapia, quer inativa ou ativa, modelando o seu comportamento de acordo com as expectativas dos investigadores. Os sintomas auto-relatados da doença podem ser mais frequentes no grupo placebo porque o participante sabe que o tratamento é inativo. O mesmo grupo também é mais propenso a deixar o estudo, produzindo assim um viés de abandono entre os dois grupos<sup>18</sup>.

#### 4.1.8. Dimensão da Amostra

Antes do estabelecimento de conceitos modernos de metodologia de pesquisa em EC, muitos estudos envolviam um número relativamente pequeno de participantes. O problema com estudos pequenos é que, apesar de indicarem uma diferença de importância clínica verdadeira no efeito do tratamento entre os grupos do estudo, a diferença nem sempre tinha significância estatística comprovada, estando sujeitos a resultados falsos negativos (erro tipo II) o que não permite uma interpretação conclusiva<sup>19</sup>.

O tamanho amostral necessário – especialmente para estudos de fases posteriores – é normalmente determinado com base no *endpoint* primário do estudo. O cálculo do tamanho da amostra é feito por um bioestatístico depois do investigador clínico desenvolver o protocolo do estudo. A equação selecionada para calcular a dimensão da amostra baseia-se nos valores dos dois tipos de erros estatísticos.

Segundo Hozo et al. (2005) a probabilidade de erro tipo I – um resultado falso positivo – é geralmente estabelecida em 5%, e a probabilidade de erro tipo II – um resultado falso negativo – é convencionalmente estabelecida em 10% ou 20%. A análise estatística também requer que se determine a diferença do tratamento mínima que tenha importância clínica, a qual o estudo deve ser capaz de provar ser estatística e significativamente diferente<sup>19</sup>.

O cálculo da dimensão da amostra é executado na fase de planeamento, pois é a base para estimar o custo do EC e o número de centros necessários para concluir o estudo dentro de um prazo estabelecido. Não é desejável um número insuficiente de participantes para chegar a uma interpretação conclusiva dos resultados, mas o gasto de recursos desnecessários ou colocar um grande número de participantes em risco também deve ser evitado.

O método para calcular o tamanho da amostra deve ser enunciado no protocolo juntamente com as hipóteses formuladas, o qual é calculado utilizando fórmulas de aproximação estatística (ex: aproximações Bayesianas), com as seguintes variáveis<sup>20</sup>:

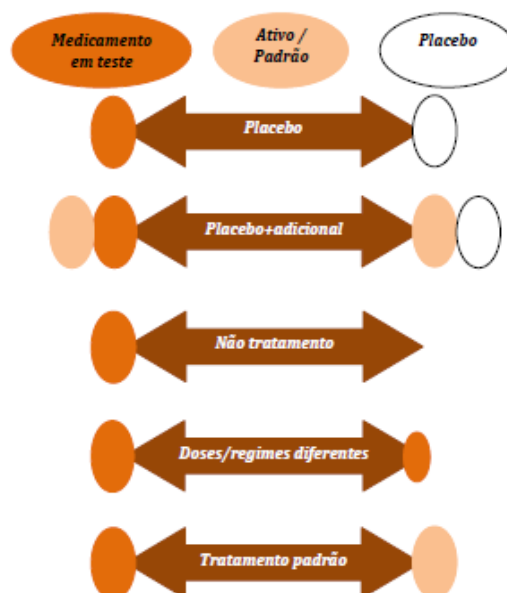
- O nível de significância estatística (erro de tipo I);
- Probabilidade de detetar um efeito real (erro de tipo II);
- Magnitude da associação que se pretende detetar;
- Prevalência basal da doença sem ter em conta a exposição ao fator de risco que se investiga;
- Tamanho relativo dos grupos comparados (número de controlos).

#### 4.1.9. Controlos de um Ensaio Clínico

Os resultados do grupo controlo conta-nos o que teria acontecido com os participantes se eles não tivessem recebido o tratamento testado, ou se eles tivessem recebido um tratamento diferente que sabemos ser eficaz. Um grupo controlo é escolhido a partir da mesma população que o grupo tratamento e devem ser similares no início do estudo em termos de variáveis que possam influenciar os resultados. O ideal é que a única diferença entre eles seja receber ou não o ME, evitando um viés (tendenciosidade)<sup>21</sup>.

O tópico E10 da International Conference of Harmonisation (ICH) - Escolha do Grupo Controlo em Estudos Clínicos, afirma: “A escolha de um grupo controlo é sempre uma decisão importante ao desenhar um estudo clínico. Tal escolha afeta as inferências que podem ser feitas a partir do estudo, a aceitabilidade ética do estudo, o quanto se pode reduzir vieses na condução e análise do estudo, os tipos de participantes que podem ser recrutados e o ritmo do recrutamento, os tipos de desfechos que podem ser estudados, a credibilidade pública e científica dos resultados, a aceitabilidade dos resultados por autoridades regulamentares, e muitas outras características do estudo, sua condução e sua interpretação”<sup>22</sup>.

O tipo de controlo pode ser um placebo, não tratamento, uma dose ou posologia diferente do tratamento testado ou o tratamento padrão (Figura 7).



**Figura 7.** Controlos de ensaios clínicos. Fonte: KARLBERG, J. et al. 2010. *Revisão de estudos clínicos: um guia para o comitê de ética*<sup>8</sup>.

Num ensaio placebo-controlado, os participantes são alocados a um tratamento a ser testado ou a um tratamento inerte de aparência idêntica, mas que não contém o produto em teste. Tais estudos são quase sempre duplamente-cegos.

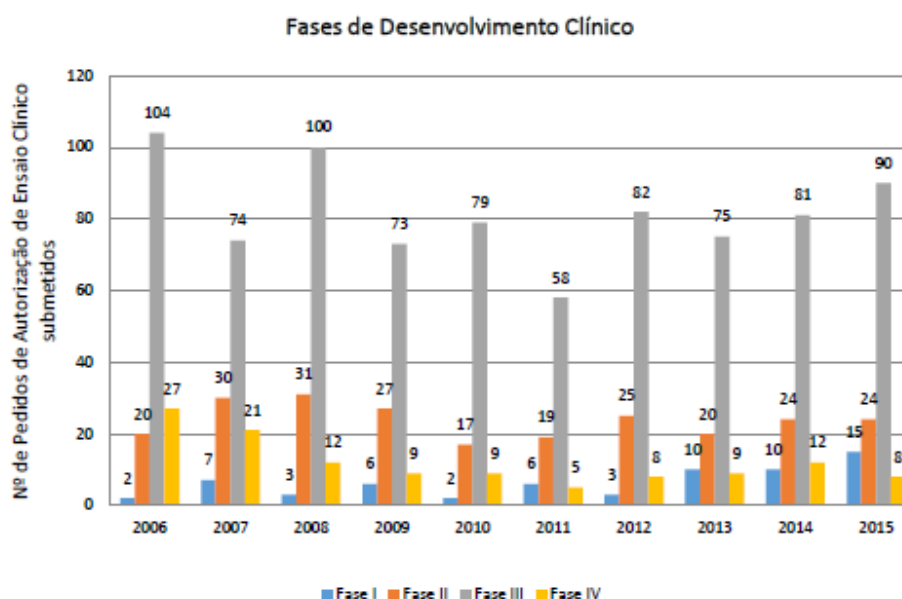
Num estudo com controlo sem tratamento, os participantes são randomizados para um grupo com o tratamento testado ou sem administração de tratamento. Aqui os participantes e investigadores não estão cegos quanto ao tratamento administrado. Este desenho é necessário e apropriado apenas quando é difícil ou impossível usar a ocultação.

Num estudo randomizado de dose-fixa/dose-resposta, os participantes são randomizados para grupos onde lhes serão administradas doses diferentes do fármaco testado. São, em norma, duplamente cegos<sup>21</sup>.

Num estudo com controlo ativo, os participantes são randomizados para o tratamento testado ou para um grupo com tratamento controlo ativo, isto é, um controlo com ação farmacológica tido como o tratamento de referência na patologia tratada. Tais estudos são normalmente duplamente-cegos, mas isto nem sempre é possível, uma vez que pode ser impossível ocultar os dois tratamentos. Os estudos com controlo ativo podem ter dois objetivos em relação à demonstração de eficácia: mostrar que o tratamento teste é tão eficaz quando o tratamento padrão, ou que é superior ao tratamento eficaz conhecido.

Um estudo controlado externamente compara um grupo de participantes recebendo o tratamento teste com um grupo de participantes externos ao estudo. O controlo externo pode ser um grupo de participantes tratados num período anterior (controlo histórico) ou um grupo testado durante o mesmo período, mas noutro contexto. Tais estudos são normalmente considerados não controlados. É possível usar mais que um tipo de controlo num único EC. Podem, por exemplo, usar várias doses de um ME e várias doses de um controlo ativo, com ou sem placebo<sup>21</sup>.

## 4.2. Fases de um Ensaio Clínico



**Gráfico 3.** Número de pedidos de autorização de ensaios clínicos em Portugal (2006-2013). Fonte: INFARMED, 2016. I.P. *Estatísticas de Avaliação de Ensaios Clínicos*<sup>23</sup>.

### 4.2.1. Fase 0 – Investigation new drug (IND)

Nos últimos anos começou a ser mencionada em várias publicações uma nova fase de estudo – chamada fase 0 (zero). Estes estudos ainda não são muito difundidos mas podem tornar-se num instrumento importante para o estudo de alguns elementos fundamentais da farmacologia humana na parte posterior da fase de desenvolvimento pré-clínico do medicamento. O conceito de ensaio fase 0 é um passo interino entre a pesquisa pré-clínica e os ensaios fase I, onde um número pequeno de voluntários saudáveis (até 10 voluntários) recebe doses subterapêuticas do ME, ou seja, a administração é de menos de 1% da dose farmacológica ativa. Há portanto baixo risco de toxicidade<sup>24</sup>.

Um ensaio fase 0 precede os estudos de escalonamento de dose, segurança e tolerabilidade e não têm capacidade preditiva se a terapia tem impacto positivo na patologia estudada; o objetivo é o estudo dos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos da molécula, ajudando a eliminar fármacos candidatos que não apresentem resultados satisfatórios. Este conhecimento pode evitar ensaios de fase I mais amplos para fármacos que mostrem ter propriedades farmacológicas desfavoráveis ajudando a identificar precocemente fármacos promissores reduzindo tempo e custos no seu desenvolvimento<sup>25</sup>.

#### **4.2.2. Fase I – Ensaio de Farmacologia Humana**

Um ensaio de fase I representa o primeiro estágio de teste em participantes humanos e estão geralmente associados a um maior risco de dano que outros ensaios. Estes são realizados em grupos relativamente pequenos de humanos saudáveis (20 a 100 voluntários) ou doentes, em situações específicas (ex: ensaios com citotóxicos) para avaliar a tolerabilidade, farmacocinética, farmacodinâmica, melhor via de administração do medicamento, sua posologia, dose terapêutica, dose máxima tolerada (DMT) e toxicidade.

As curvas dose-toxicidade e dose-eficácia são determinadas durante esta fase e incluem ensaios com dose única ascendente (fase IA), dose múltipla ascendente (fase IB) e estudos de efeitos dos alimentos<sup>25</sup>.

A determinação da dose máxima tolerada DMT, ou seja, a mais alta dose de fármaco que pode ser administrada sem causar efeitos adversos nem toxicidade num período específico de tempo, é feita segundo um esquema de escalonamento de dose. Este escalonamento pode ser executado segundo um desenho de 3+3 com grupos de 3 voluntários. A dose inicial é baseada na extrapolação dos dados de toxicidade animal a nível pré-clínico e sequências de doses ascendentes são estabelecidas previamente segundo uma sequência de Fibonacci modificada, na qual os incrementos de dose são menores à medida que a dose aumenta. Se nenhum dos participantes experimentar uma toxicidade dose-limitante, 3 novos participantes recebem a dose superior seguinte. Se um dos participantes experimenta uma toxicidade dose-limitante, a mesma dose é repetida em 3 outros participantes. O escalonamento de dose continua até pelo menos 2 participantes de um grupo de 3 a 6 experimentar toxicidade dose-limitante. A dose recomendada para os ensaios de fase II subsequentes é definida como o nível de dose exatamente abaixo do nível de dose tóxica<sup>26</sup>.

#### **4.2.3. Fase II – Ensaio Exploratório**

Enquanto um ensaio de fase I visa a determinação da DMT, ou seja, a dose com maior probabilidade de não desencadear toxicidade, os ensaios de fase II determinam a potencial eficácia do ME e seu grau de segurança numa maior amostra de indivíduos (*Most Successful Dose - MSD*)<sup>27</sup>.

Estes ensaios são elaborados em grupos de doentes com maior dimensão (100 a 300 indivíduos) e têm como objetivo determinar o quanto o ME melhora a evolução da patologia e continuar a avaliação dos parâmetros de segurança do mesmo. As doses terapêuticas



determinadas nos ensaios de fase I são administradas aos doentes e monitorizadas e são frequentemente usados *endpoints* substitutos em vez de *endpoints* clínicos uma vez que objetivo é mostrar algum sinal de eficácia ou invés de superioridade terapêutica<sup>28</sup>.

Ensaio de fase II (exploratórios) podem ser divididos em fase IIA, que são estudos-piloto elaborados para demonstrar eficácia clínica ou atividade biológica do ME (estudo *proof of concept*) para uma população selecionada (os objetivos podem ser dose-resposta, frequência de toma e outros parâmetros de eficácia e segurança) e fase IIB, ensaios de determinação de “dose ótima”, a qual apresenta atividade biológica máxima sem implicar o aparecimento de efeitos adversos (estudo *dose-finding*).

Estes ensaios são em norma multicêntricos, ou seja, são executados simultaneamente em centros em diferentes zonas geográficas, pois necessitam abranger diferentes amostras populacionais com hábitos culturais distintos e graus de assistência médica diferenciada e assim a avaliar eficácia do ME nestes diferentes contextos<sup>28</sup>.

#### **4.2.4. Fase III – Ensaio Confirmatório**

Os ensaios de fase III são estudos em escala alargada elaborados com o intuito de comparar a eficácia de um novo tratamento (ME) com um tratamento de referência (o *standard* para a patologia tratada) ou placebo. Trata-se do tipo de ensaio mais complexo e extensivo realizado em investigação clínica, pois são mais dispendiosos por implicarem uma maior alocação de recursos, envolverem o recrutamento de uma amostra de grande dimensão (100 a 3000 doentes) e se estenderem por um maior período de tempo. Estes ensaios formam a base para a aprovação para comercialização<sup>29</sup>.

O objetivo principal de um ensaio de fase III (confirmatório) é comprovar o benefício terapêutico a partir do uso de *endpoints* clínicos importantes, em vez de *endpoints* substitutos. Este tipo de ensaio é projetado para confirmar evidências preliminares recolhidas durante a fase exploratória, ou seja, que o ME é seguro e eficaz para uso nas indicações estipuladas e numa população de doentes específica. Outros objetivos podem ser estudar o ME em populações alargadas de doentes, em diferentes estádios da doença ou como terapia combinada com outro medicamento<sup>30</sup>.

Estes podem ser divididos em ensaios de fase IIIA e IIIB. Os ensaios de fase IIIA são efetuados após demonstração da eficácia da terapia experimental mas antes da submissão às entidades regulamentares do pedido de autorização de introdução no mercado (AIM), com o intuito de sustentar as alegações de eficácia e segurança apresentadas na submissão. Os

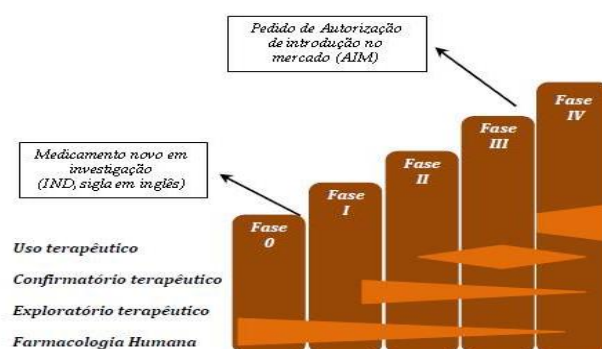
ensaios de fase IIIB traduzem-se em estudos adicionais que visam aumentar a exposição dos doentes ao ME sendo realizados após a submissão do pedido de AIM mas antes da sua aprovação para comercialização<sup>30</sup>.

#### 4.2.5. Fase IV – Uso Terapêutico

A investigação clínica não termina no momento em que uma AIM é atribuída a um medicamento. Após aprovação para comercialização, as autoridades regulamentares continuam a requerer que se faça uma avaliação sistemática dos níveis de eficácia e segurança através de estudos de farmacovigilância.

Os ensaios de fase IV são conduzidos de modo a identificarem e avaliarem os efeitos a longo prazo de novos medicamentos num contexto pós-experimental numa população alargada de doentes (Figura 8). Assim, é possível a deteção de desvios na eficácia ou efeitos adversos a longo-prazo que não foram possíveis detetar nas fases anteriores, dado ser avaliada uma população mais ampla e heterogénea de doentes, o que possibilita o surgimento de situações de toxicidade ou desempenho inferior em termos de eficácia em grupos de indivíduos que não estavam representados nas amostras randomizadas nas fases I-III. É também possível recolher dados de fármaco-economia, nomeadamente encargos totais e rentabilidade da terapêutica para os sistemas de saúde e para os utentes<sup>31</sup>.

Os ensaios de fase IV são importantes para otimizar o uso do medicamento. Exemplos são estudos adicionais de interação fármaco-fármaco e relação dose-resposta, mas podem ser cruciais para a exploração de novas indicações terapêuticas, ajustes de dosagens ou regimes terapêuticos, novas vias de administração ou para populações especiais de doentes (portadores de doenças raras)<sup>31</sup>.



**Figura 8.** Fases 0, I, II, III, IV de um ensaio clínico. Fonte: KARLBERG, J. et al. 2010. Revisão de estudos clínicos: um guia para o comité de ética<sup>8</sup>.

### 4.3. Determinação do Desenho de um Ensaio Clínico

Um dos pontos mais sensíveis na definição do desenho de ensaio adotado é fazer o balanço entre o que é exequível face ao desejável na sua execução, tendo em conta os recursos humanos, materiais, financeiros, mas também a janela de tempo disponível para a sua condução<sup>32</sup>.

A duração de um EC é influenciada pela inclusão ou não de um grupo placebo. Quanto mais longa a duração de um ensaio, mais difícil se torna justificar a retenção de doentes na toma de um placebo e, por conseguinte, maior é a taxa de abandono e menos válidos são os dados obtidos.

O tempo de resposta a um fármaco é variável, dependo de vários fatores intrínsecos do fármaco (hidro/lipossolubilidade, coeficiente partilha, ionização, semi-vida, existência de pró-fármacos, precursores ou metabolitos ativos, forma farmacêutica) bem como das especificidades do sistema ADME de cada indivíduo e a interação entre ambos. O esquema de avaliação e acompanhamento dos doentes tem de ser determinado em função do ritmo de resposta ao fármaco administrado, determinando o número de visitas (compreendendo avaliações físicas, determinação de parâmetros bioquímicos, imagiológicos, avaliação anamnésica), espaçamento entre visitas e o espaço total de tempo entre a admissão do primeiro doente e a última avaliação do último doente (*Last Patient Last Visit – LPLV*)<sup>32</sup>.

Na maioria dos EC, um efeito terapêutico ou farmacológico tido como significativo é apenas perceptível após uma a duas semanas, contudo diferentes sinais e sintomas têm tempos de manifestação diferentes. Adicionalmente pode haver subgrupos de doentes que são mais lentos a responder ao ME e estes irão alongar o período de avaliação da população de estudo do EC.

A multiplicidade de braços de estudo e grau de ocultação do ensaio também são fatores que ajudam a definir o desenho de estudo adotado. Estes irão implicar um incremento de procedimentos na recolha e registo de resultados, bem como o uso de ferramentas estatísticas específicas, ajustes nos métodos de randomização e definição da dimensão amostral pretendida<sup>33</sup>.

### 4.4. Considerações Éticas dos Ensaio Clínicos

Um EC que não vá promover o desenvolvimento de técnicas e produtos inovadores e eficazes para patologias ainda deficitárias destas soluções não deve ser realizado, porque a

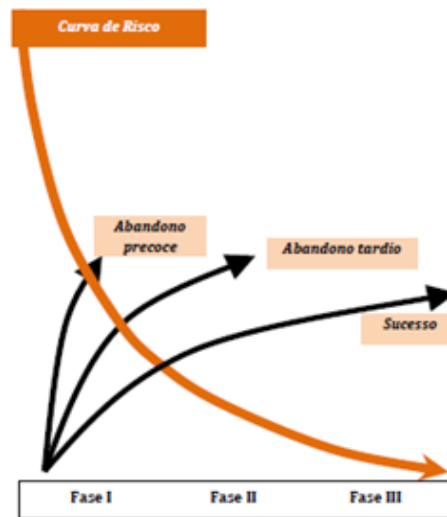
relação risco-benefício para os participantes será infinitamente desfavorável. Sendo a segurança dos participantes o ponto fulcral para a qualquer processo de investigação clínica, qualquer estudo que não salvaguarde esta premissa e exponha seres humanos a potenciais efeitos adversos sem que haja uma possibilidade de resultar num avanço nas opções terapêuticas para variadas patologias, é considerado inaceitável do ponto de vista ético<sup>34</sup>.

Uma CE terá sempre dificuldade em prever o resultado final de um EC bem desenhado, mas mesmo se os resultados forem negativos – no final do estudo os resultados do ME não estarem alinhados com os objetivos propostos – o estudo ainda assim contribuiu para o conhecimento global da investigação clínica. Contudo, em certos casos, a CE pode prever (por razões científicas ou éticas) que os resultados provavelmente não serão úteis. Nestes casos a CE deve rejeitar o protocolo proposto<sup>35</sup>.

#### **4.4.1. Relação Risco-Benefício**

O termo razão risco/benefício significa matematicamente a divisão entre risco e benefício. É praticamente impossível estabelecer um valor numérico realista para o risco inerente à participação num EC, bem como um valor numérico para o benefício que o estudo trará para os participantes ou para a sociedade. Equilíbrio risco-benefício é um termo muito mais apropriado para definir o possível grau de risco associado a um EC, porque representa a condição de um sistema onde as influências (como risco e benefício) estão equilibradas<sup>34</sup>.

Para Gallo *et al.* (2006) determinar a relação risco-benefício é considerado a questão mais complexa a ser avaliada por uma CE. Para uma pesquisa que envolva mais do que o risco mínimo de dano aos participantes, o investigador deve garantir que os possíveis benefícios se sobreponham aos riscos<sup>35</sup> (Figura 9).



**Figura 9.** Evolução da curva de risco pelas fases de investigação clínica. Fonte: KARLBERG, J. et al. 2010. *Revisão de estudos clínicos: um guia para o comitê de ética* (7).

“Em pesquisa médica envolvendo seres humanos, o bem-estar de cada indivíduo da pesquisa precede qualquer outro interesse (...) A pesquisa médica envolvendo seres humanos somente deve ser realizada se a importância do objetivo se sobrepuser aos riscos e ônus inerentes aos participantes da pesquisa” - Declaração de Helsínquia (2008)<sup>36</sup>.

O benefício não está estritamente relacionado com os participantes; na verdade, está mais relacionado com o benefício para a sociedade de uma forma abrangente, nomeadamente a acumulação de novos conhecimentos e progresso da ciência. Obviamente, tanto os riscos quanto os possíveis benefícios são altamente dependentes da fase do EC, o tipo de agente terapêutico testado, doença em estudo, o melhor tratamento atual e o padrão de cuidado oferecido. O número de visitas do estudo, o tipo e número de participantes também podem pesar na equação<sup>36</sup>.

Os riscos de um EC são normalmente determinados pelos riscos de reações adversas graves e não graves esperadas. Estimativas de risco são determinadas a partir da experiência pré-clínica e clínica anterior com o ME. É obrigatório que toda a experiência anterior ao usar o ME seja resumida no protocolo e que estejam detalhadas na brochura do investigador.

Os riscos devem ser avaliados sistematicamente, considerando fatores como danos físicos (lesões corporais ou simples incómodo), dano psicológico (sofrimento emocional ou quebra de confidencialidade), dano social (emprego ou discriminação social) e riscos económicos (custos financeiros relacionados com a participação). Similarmente, os possíveis benefícios devem ser avaliados sistematicamente em termos de benefícios físicos (melhoria da doença, bem-estar em geral), benefício psicológico (reconforto ou sentimento de ajudar outras

pessoas no futuro), benefícios económicos (compensações financeiras relacionadas com participação na pesquisa) ou benefícios para a ciência/sociedade (conhecimento geral, intervenções eficazes no futuro ou mudança nos padrões de prática clínica que diminuam a morbidade ou mortalidade). Finalmente, a avaliação deve determinar tanto a magnitude quanto a duração do possível risco, bem como dos benefícios<sup>37</sup>.

É responsabilidade da CE decidir se um EC tem uma relação risco-benefício eticamente aceitável, uma vez que cabe aos potenciais participantes decidirem se participar no estudo atende aos seus interesses. A CE deve determinar se a pesquisa foi desenhada e realizada de forma apropriada, ao mesmo tempo que garante que os participantes não sejam expostos a riscos desnecessários e injustificáveis<sup>37</sup>.

#### **4.5. Desenho Adaptativo**

Num EC convencional, os parâmetros inerentes ao estudo são definidos no protocolo do ensaio e mantêm-se inalterados durante a sua condução. Considerando vários fatores de incerteza e viés que podem surgir antes do início do ensaio (ex: alteração da população-alvo, duração da terapêutica, comparador ativo) um desenho sequencial pode apresentar limitações devido a suposições erradas formuladas na fase de planeamento do EC, ainda que o tratamento em estudo seja eficaz<sup>38</sup>.

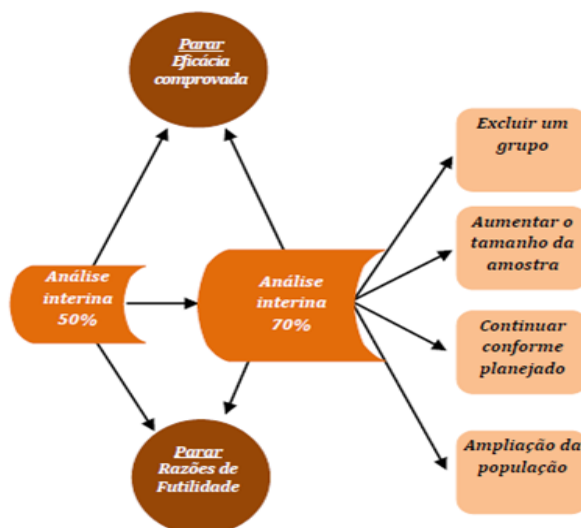
A grande maioria dos protocolos sofre alterações no decorrer dos ensaios. As alterações *minor* são introduzidas pela via de adendas ao protocolo inicial por não interferirem na validade científica e estatística da(s) hipótese(s), objetivo(s) ou *endpoints* do ensaio. Alterações que afetem a validade destes fatores (alterações *major*) necessitam de validação através de pedido de autorização às autoridades regulamentares - INFARMED, CEIC.

Uma grande diferença num contexto de desenho adaptativo (DA) é que estas alterações são antecipadas e projetadas prospectivamente no protocolo e/ou plano de análise estatístico (PAE) aquando da sua elaboração. Outra característica inerente a este tipo de desenho é o facto de a revisão e ponderação dos resultados do ensaio serem feitos através de dados internos do estudo, adquiridos durante a condução do mesmo e não de informações de fontes externas, como resultados de outros ensaios com características semelhantes<sup>39</sup>.

Apesar das adaptações introduzidas na condução do ensaio, é imperativo salvaguardar a validade científica do mesmo produzindo-se inferências estatísticas válidas que se irão traduzir em resultados corretos. Para o conseguir, vieses operacionais têm de ser

minimizados e pode ser necessário introduzir ajustamento estatístico (ex: ajuste *p-value* ou redefinição dos intervalos de confiança) o que ajudará no controlo do erro de tipo I (Figura 10).

Num DA, a validade científica e estatística do EC é preservada principalmente pela via da manutenção da ocultação, mas também pela natureza prospetiva das adaptações introduzidas<sup>40</sup>.



**Figura 10.** Desenho de ensaio adaptativo – exemplo de vias de decisão<sup>‡1</sup>. Fonte: KARLBERG, J. et al. 2010. Revisão de estudos clínicos: um guia para o comité de ética<sup>8</sup>.

#### 4.6. Tipos de desenho adaptativo

Chow & Liu (2014) classificam as adaptações utilizadas em EC como adaptações prospetivas, adaptações concomitantes (ou *ad hoc*) e adaptações retrospectivas<sup>41</sup>.

Adaptações prospetivas incluem, mas não estão limitadas a, randomização adaptativa, re-estimação a dimensão da amostra, “*drop the loser*” (ou subgrupos de tratamentos inferiores).

Adaptações concomitantes são referidas como qualquer modificação *ad hoc* feita no decorrer do EC. Estas incluem modificação dos critérios de inclusão/exclusão, critérios de viabilidade, doses/esquemas de tratamento, mudanças nas hipóteses e/ou *endpoints*.

<sup>‡</sup> O termo “futilidade” refere-se à incapacidade de um ensaio clínico atingir os seus objetivos. Interromper um ensaio clínico quando os resultados interinos sugerem que é improvável que ele atinja significância estatística pode economizar recursos para pesquisas mais promissoras. Uma análise estatística interina é um esquema provisório ou temporário, apenas para tomada de decisões, e não permite que informações sobre os resultados sejam passadas para o investigador ou participantes.

Adaptações retrospectivas são geralmente referidas como modificações no PAE anteriores à quebra de ocultação dos códigos de acesso aos dados do ensaio. Na prática, as adaptações prospetivas, concomitantes e retrospectivas são implementadas através do protocolo, adendas ao protocolo e PAE segundo aprovação por parte das autoridades regulamentares e CE<sup>41</sup>.

A variedade de possíveis modificações no desenho do EC descritas prospetivamente no protocolo (ou em separado, num PAE) é vasta. Exemplos incluem modificações nos seguintes<sup>42</sup>:

- Critérios de inclusão no ensaio (quer para subsequente inclusão no estudo ou para seleção de um subgrupo numa população de doentes);
- Procedimento de randomização;
- Regimes de tratamento de diferentes grupos de estudo (ex: dose, posologia, duração de tratamento);
- Dimensão da amostra do estudo (incluindo casos de conclusão precoce);
- Tratamentos concomitantes usados;
- Plano de avaliação dos participantes para recolha de dados (ex: número de análises interinas, calendarização da avaliação do último doente e duração da participação do doente no ensaio);
- *Endpoint* primário (ex: seleção de avaliação de *outcome*, determinação do ponto de avaliação);
- Seleção ou adição de *endpoints* secundários;
- Método analítico de avaliação dos *endpoints* (ex: metodologia estatística, controlo do erro tipo I).

Tendo como base as modificações expostas, os DA considerados em EC incluem: (i) randomização adaptativa, (ii) desenho adaptativo sequencial, (iii) re-estimação da dimensão da amostra, (iv) “pick the winner”, (v) identificação adaptativa de dose, (vi) mudança nos critérios de elegibilidade, (vii) mudança no objetivo de estudo, (viii) fase II/III “*seamless*”, (ix) desenho adaptativo por biomarcadores, (x) adaptação de *endpoints*.



#### **4.6.1. Randomização adaptativa**

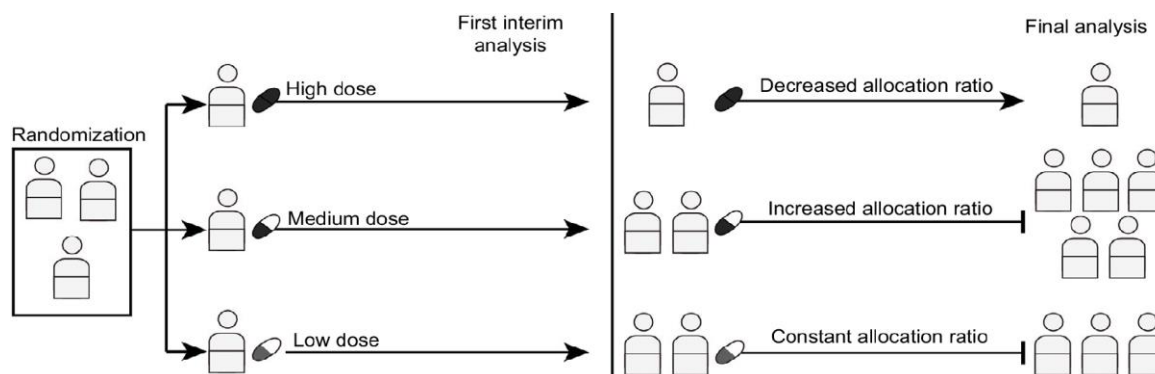
Uma randomização convencional determina uma probabilidade fixa de alocação dos doentes em cada braço de estudo antecipadamente. Os métodos de randomização adaptativa modelam a alocação dos doentes em grupos de estudo com base em informação gerada pelo EC. Existem dois tipos de randomização adaptativa: randomização de covariável adaptativa e a randomização de resposta adaptativa<sup>43</sup>.

Mediante uma dimensão de amostra adequada, a randomização convencional irá equilibrar a distribuição de todas as covariáveis conhecidas e desconhecidas, ou seja, variáveis contínuas que não são controláveis durante a randomização (ex: duração do tratamento, nível de conformidade com o tratamento, uso de medicação de resgate) no final do ensaio traduzindo-se num dos principais benefícios deste método. Contudo, este processo não assegura que as covariáveis estejam equilibradas em todo o decorrer do EC.

A randomização de covariável adaptativa proporciona uma maior probabilidade de se obter um grupo de doentes com uma distribuição de covariáveis equilibrada durante o EC por permitir a variação da probabilidade de alocação ao grupo de tratamento em função da distribuição das covariáveis. Por outro lado, a randomização de resposta adaptativa usa *outcomes* observáveis de tratamentos de participantes precedentes para mudar a probabilidade de alocação ao grupo tratamento (Figura 11). Este método vai de encontro ao desejo ético de aumentar a probabilidade de proporcionar o melhor tratamento a um indivíduo no momento da randomização<sup>44</sup>.

Apesar de atrativo, esquemas de randomização de resposta adaptativa têm complexidades inerentes de várias ordens que podem criar dilemas éticos. Uma fonte de complexidade resulta do facto de um recrutamento mais tardio para o ensaio aumentar a probabilidade do doente receber um tratamento superior criando assim viés, caso doentes mais críticos sejam recrutados mais cedo e doentes menos graves decidam integrar o estudo mais tardiamente.

Esquemas de randomização adaptativa têm maior aplicabilidade em fases iniciais do ensaio (IA, IB) com amostras reduzidas ( $n < 100$ ) onde a probabilidade de randomização pode não produzir o equilíbrio de distribuição das características dos doentes desejado nos grupos de estudo. Este método rapidamente se torna impraticável para ensaios de maior dimensão ou duração<sup>45</sup>.



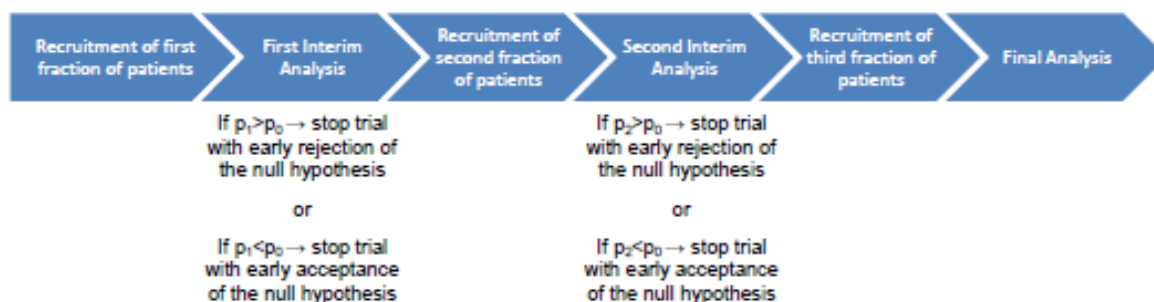
**Figura 11.** Alocação de doentes em grupos segundo randomização adaptativa. Fonte: PARK, Jay JH; et al. 2018. *Critical concepts in adaptive clinical trials*<sup>45</sup>.

#### 4.6.2. Desenho adaptativo sequencial

Métodos sequenciais de grupo clássicos usam significâncias estatísticas repetidas nos grupos de doentes recrutados para decidir suspender ou continuar um EC com base em parâmetros definidos para cada teste e assim manter as taxas de erro tipo I e II estáveis durante o ensaio. Erro tipo I ocorre quando se rejeita uma hipótese nula verdadeira e o erro tipo II ocorre quando a hipótese nula é falsa mas é aceite<sup>46</sup>.

O desenho adaptativo sequencial é usado para poder suspender um EC por futilidade, segurança ou eficácia. O princípio subjacente a este método é de apenas recrutar uma fração da dimensão da amostra inicialmente calculada. Numa primeira análise interina é determinado o efeito do tratamento neste subgrupo. Caso o efeito terapêutico seja maior do que o antecipado na etapa de planeamento, o ensaio pode ser terminado com rejeição antecipada da hipótese nula. Por outro lado, se o efeito do tratamento for bastante inferior que o antecipado, o EC pode também ser descontinuado por futilidade com aceitação da hipótese nula, evitando assim a contínua exposição de doentes a um tratamento que não é tão eficaz quanto o comparador ativo e o gasto de recursos num EC que não atingirá o seu *endpoint* primário. Caso o efeito terapêutico do ME seja como antecipado, um segundo de doentes é recrutado até uma segunda análise interina<sup>47</sup>.

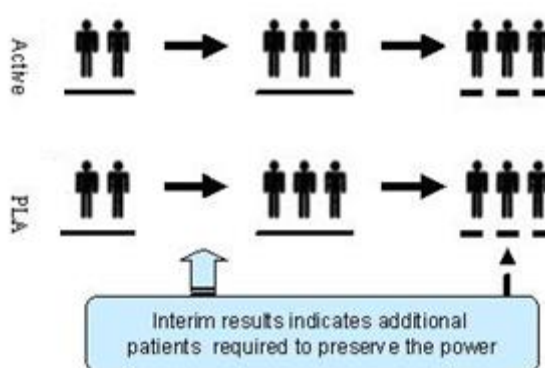
Estas etapas são repetidas de acordo com o programado na etapa de planeamento (Figura 12).



**Figura 12.** Sequência de etapas em desenho adaptativo sequencial. Fonte: FELL, H. 2014. *Adaptive Design Clinical Trials, Master of Drug Regulatory Affairs*<sup>47</sup>.

### 4.6.3. Re-estimação da dimensão da amostra

Este método permite que a dimensão da amostra do EC seja alterada ou re-estimada com base em dados interinos não ocultados (Figura 13). Num ensaio com dimensão amostral fixa, o número de doentes é determinado *à priori* a partir de estimativas do efeito clinicamente significativo na dimensão do grupo tratamento e grupo controlo, sendo determinados para um poder estatístico e taxa de erro tipo I específico. Não é incomum que o efeito da dimensão da amostra seja inicialmente determinado incorretamente, resultando num estudo sem poder estatístico, sobretudo se a variabilidade amostral for maior que a inicialmente prevista. Por conseguinte, é necessário proceder ao ajuste na dimensão da amostra tendo por base dados interinos acumulados no decorrer do EC contudo, qualquer re-estimação do tamanho da amostra deve ser planeada antecipadamente de modo a controlar a taxa de erro tipo I<sup>48</sup>.



**Figura 13.** Esquema representativo de re-estimação de dimensão da amostra. Fonte: CHOW, SC; CHANG, M. 2008. *Adaptive design methods in clinical trials – a review*<sup>40</sup>.

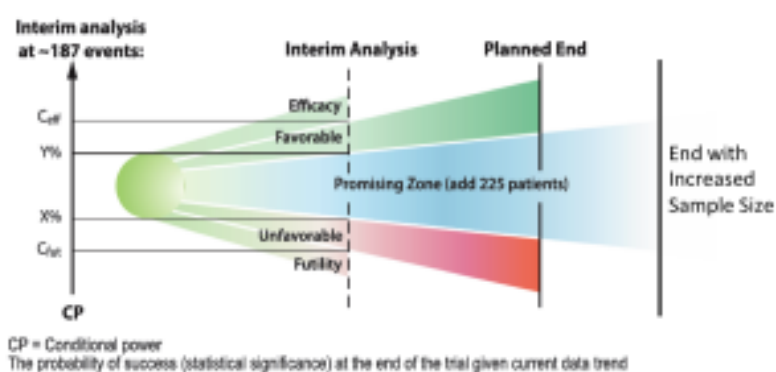
#### 4.6.4. "Pick the winner" – Desenho de seleção

Quando são usados múltiplos braços de estudo, é frequentemente útil estabelecer-se um desenho de estudo que permita aos investigadores eliminarem braços que se apresentem inferiores aos outros ou adicionarem novos braços de estudo. Este tipo de DA é por vezes designado de desenho de seleção ou "*pick the winner*" (selecionar o braço de estudo mais válido) ou ainda "*drop the loser*" (descontinuar um braço de estudo com desempenho não alinhado com o esperado)<sup>49</sup>.

Este tipo de DA, caso usado adequadamente, pode reduzir o número de doentes necessários e pode encurtar a duração global da investigação clínica dum novo fármaco. Um ensaio "*pick the winner*" é habitualmente um estudo com vários braços com duas fases: uma fase de seleção e uma fase de confirmação (Figura 14).

Para a fase de seleção é usado um desenho paralelo randomizado com várias doses testadas face a um grupo placebo. Após o grupo com o melhor desempenho (*winner*) ser escolhido, os doentes que o constituem e o grupo placebo prosseguem para a fase confirmatória. Novos doentes são recrutados e randomizados para receberem a dose com melhor desempenho (*winner*) ou placebo. Os grupos com desempenhos inferiores, isto é, que não atinjam os *endpoints* definidos tão extensamente, são descontinuados por futilidade<sup>50</sup>.

A análise final é realizada com os dados acumulados dos doentes de ambas as fases de estudo.

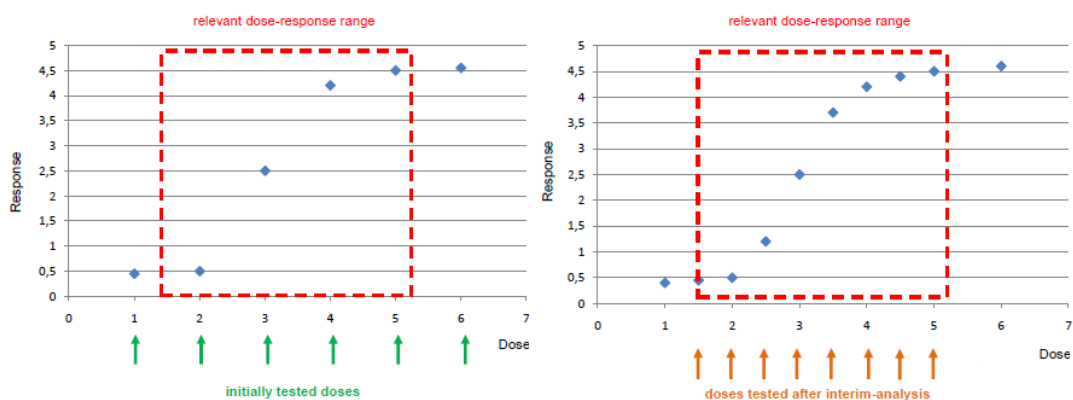


**Figura 14.** Esquema representativo de "pick the winner". Fonte: Park JW, Liu MC, et al. 2016. Adaptive Randomization of Neratinib in Early Breast Cancer<sup>50</sup>.

#### 4.6.5. Identificação adaptativa de dose

EC que implementem uma progressão adaptativa de dose são de fase I ou II e visam determinar a DMT do ME, que é frequentemente usada como a dose ótima para as fases posteriores. É uma adaptação útil para limitar a exposição dos doentes a doses de toxicidade limitante (DLT) e reduzir o número de doentes para identificar a MTD. Para atingir este fim, é necessário uma criteriosa seleção da dose inicial bem como os limites de tolerância de dose e parâmetros para progressão ou redução de dose<sup>51</sup>.

Num modelo de identificação adaptativa de dose, a forma e tamanho da curva dose-resposta é explorada com alguns doentes a serem alocados a várias doses distintas (Figura 15). Após uma análise interina, mais doentes são alocados às doses que pareçam ser de maior interesse para a curva dose-resposta, com a possibilidade da introdução de novas doses que se situem entre as doses de interesse. As doses fora do intervalo de dose-resposta considerado são descontinuadas. Isto fará com que mais respostas estarão disponíveis para as doses estudadas dentro do intervalo considerado e, por conseguinte, a informação que pode ser extraída da curva dose-resposta será mais precisa e completa<sup>52</sup>.



**Figura 15.** Esquema comparativo de seleção de dose. Fonte: FELL, H. 2014. *Adaptive Design Clinical Trials, Master of Drug Regulatory Affairs*<sup>47</sup>.

#### 4.6.6. Mudança nos critérios de elegibilidade

Crerios de elegibilidade ou de inclusão/exclusão definem a população considerada adequada para participar num EC específico. Se os crerios de elegibilidade forem vagos, incompletos ou pouco precisos, o recrutamento do número necessrio de participantes para responder ao objetivo primrio do estudo e, por conseguinte, o poder estatstico do estudo

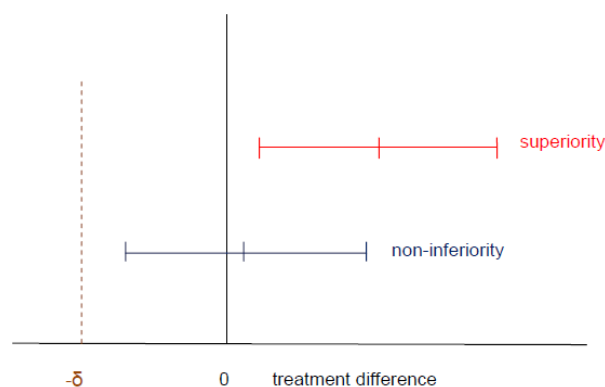
serão comprometidos. Quando mudanças nos critérios de elegibilidade são baseados numa análise interina com dados ocultados e o efeito do tratamento é esperado ser semelhante em diferentes subgrupos da população do estudo, considera-se que o erro de tipo I não é aumentado por esta adaptação<sup>53</sup>.

Um diferente cenário se perfila ao se implementar mudanças nos critérios de elegibilidade com base numa análise interina com dados não-ocultados, quando determinados subgrupos de estudo apresentam maior taxa de resposta ao tratamento que outros. A adaptação nos critérios de elegibilidade pode ser feita de duas formas: sem alteração na dimensão da amostra e com a totalidade da população do estudo incluída na análise final, ou apenas incluindo na análise final do estudo os participantes que reflitam a população após a adaptação dos critérios de elegibilidade. Ambas situações acarretam o risco de inflação da taxa global de erro de tipo I, sendo necessário aplicar um ajuste estatístico<sup>54</sup>.

#### 4.6.7. Mudança no objetivo de estudo

De acordo com o parágrafo 29 da Declaração de Helsínquia, um novo tratamento deve ser testado face ao melhor tratamento disponível, isto é, EC placebo-controlados devem ser usados apenas na ausência de um tratamento de referência da patologia tratada<sup>22</sup>.

Fármacos recém-desenvolvidos, devem ser testados em EC com comparadores-ativos, podendo o objetivo primário ser demonstrar que o novo tratamento é melhor que o comparador-ativo (superioridade) ou que o novo tratamento não é menos eficaz que o comparador-ativo (não-inferioridade)<sup>55</sup>.



**Gráfico 4.** Superioridade vs não-inferioridade. Fonte: FELL, H. 2014. *Adaptive Design Clinical Trials, Master of Drug Regulatory Affairs*<sup>47</sup>.

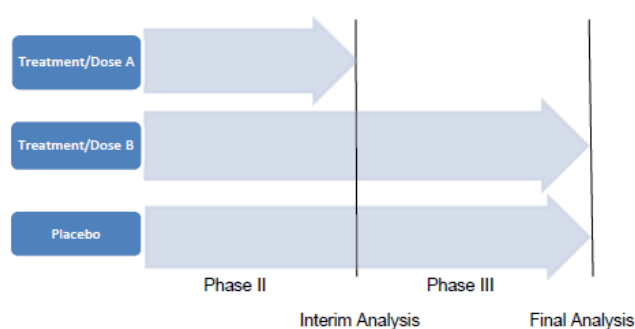
Para um ensaio de não-inferioridade, a diferença máxima  $\delta$  de tratamento e o respetivo intervalo de confiança têm de ser pré-definidos no protocolo, de modo a evitar formas de viés (Gráfico 4). Visto estes ensaios serem conduzidos segundo requisitos específicos (duração longa, análise paralela de *intention-to-treat* (ITT) e população *per-protocol* (PP)), a mudança para superioridade é concebível se os resultados interinos comprovarem que a superioridade pode ser demonstrada<sup>56</sup>.

A mudança de superioridade para não-inferioridade é bem mais difícil de justificar. O pré-requisito mais importante é que a margem  $-\delta$  está pré-estabelecida no protocolo, isto é, está estipulada antes dos dados da análise interina estarem disponíveis. Adicionalmente, uma análise equilibrada da ITT e população PP tem de ser executada, o qual é pouco comum para ensaios de superioridade onde o maior ênfase recai na análise de ITT<sup>56</sup>.

#### 4.6.8. Fase II/III “seamless” – Fase II/III contínua

Num EC convencional, as fases II e III são conduzidas sequencialmente, intermediadas por um período de avaliação dos resultados da fase II de modo a aplicar os achados na fase confirmatória (III), sendo ambas as fases estatisticamente independentes (Figura 16).

Num contexto adaptativo, as fases II e III podem ser combinadas, ou seja, são conduzidas num ensaio único e ininterrupto em duas fases. A fase exploratória (II) é usada para identificar o tratamento ou a dose de fármaco que será testada na fase confirmatória (III)<sup>57</sup>.



**Figura 16.** Esquema fase II/III “seamless”. Fonte: FELL, H. 2014. *Adaptive Design Clinical Trials, Master of Drug Regulatory Affairs*<sup>47</sup>.

São possíveis dois cenários distintos. Um deles é o desenho operacionalmente combinado (*seamless*), cujo objetivo é otimizar o tempo necessário para a avaliação dos dados da fase II bem como para a planificação e estabelecimento da fase III. O outro é o desenho

inferencialmente combinado, onde a análise final é efetuada à totalidade da população tratada em ambas as fases. Existem métodos estatísticos para controlar o erro de tipo I, contudo a análise final pode constituir um desafio quando os objetivos/*endpoints* das duas fases são diferentes (por exemplo, definição de dose na fase II e confirmação de eficácia na fase III)<sup>57</sup>.

#### **4.6.9. Desenho adaptativo por biomarcadores**

Um biomarcador é uma característica que é objetivamente mensurável e avaliada como indicador de um processo biológico ou patológico normal, ou uma resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica. Podem ser de diagnóstico, de estratificação, de prognóstico (ou preditivo), de farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) e de toxicidade/eficácia. Cada um tem diferentes efeitos no tipo de adaptação aplicada no EC<sup>58</sup>.

Biomarcadores de diagnóstico são usados, em contexto clínico, para discriminar diferentes estádios patológicos de um estado “saudável” e são independentes da terapêutica. Tais biomarcadores são ferramentas que suportam o processo de decisão clínica levando a um diagnóstico correto e aplicação de uma terapêutica adequada. Estes marcadores podem ser obtidos a partir de estudos transcricionais ou de expressão de proteínas, estudos mecanísticos, modelos animais ou estudos epidemiológicos<sup>59</sup>.

Um biomarcador que se correlacione bem com um *endpoint* clínico pode ser considerado um biomarcador de prognóstico. Estes são usados para estruturar informação acerca da normal evolução do curso da doença estudada, independentemente do doente ser randomizado para o tratamento em estudo ou não. No início do EC, biomarcadores de prognóstico podem ser usados para estratificar doentes em bom ou mau prognóstico, severidade da doença, eficiência do recrutamento ou para análise de subgrupos de forma a identificar o grau de resposta ou sensibilidade ao tratamento estudado.

Biomarcadores podem ser usados para avaliar o efeito de uma terapêutica em doentes durante o EC. Biomarcadores de estratificação são usados para identificar doentes que são propensos a responderem a uma terapêutica específica ou, por outro lado, identificar antes da administração do ME aqueles que tenderão a apresentar efeitos adversos.

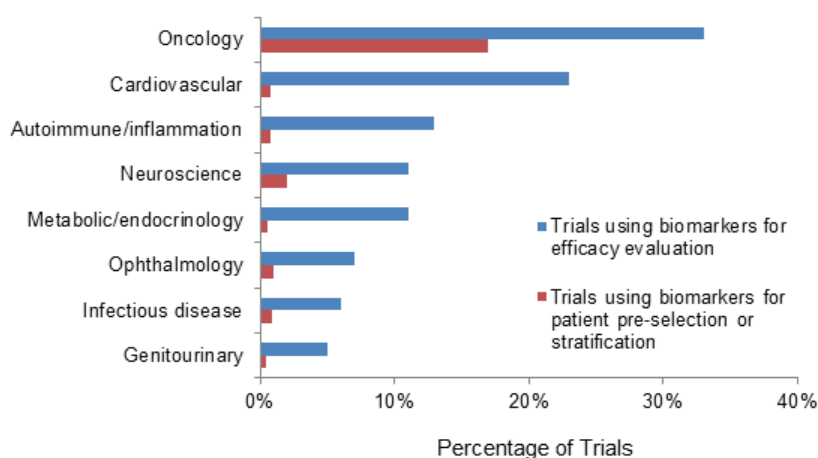
São maioritariamente usados em estudos exploratórios para identificar doentes com critérios adequados e serem depois selecionados em fases posteriores. Contudo, se num EC está estabelecido a mudança de elegibilidade dos doentes após uma análise interina, a metodologia estatística tem de ter em conta a forma como os dados recolhidos antes e após a análise interina serão combinados e analisados no fim do ensaio<sup>59</sup>.



Biomarcadores de PK/PD são usados para correlacionar a resposta ao fármaco ou sua atividade com a concentração do fármaco ou seus metabolitos. Quando incorporados em EC facilitam a determinação da dose ótima de fármaco, bem como definição de parâmetros de segurança e eficácia, aceleram o processo de aprovação da molécula e diminuem os custos totais com o desenvolvimento do medicamento. Estes biomarcadores são decorrentes de estudos metabólicos em modelos animais, dado a estabilidade e metabolismo do fármaco *in vivo* serem fatores importantes<sup>60</sup>.

Biomarcadores de eficácia/toxicidade são basicamente medidas de desfecho positivo e negativo, mas são usados de formas distintas e para propósitos diferentes (Gráfico 5). Os de eficácia monitorizam os efeitos benéficos do fármaco num alvo biológico, num sistema ou numa patologia. Os biomarcadores de toxicidade, por outro lado, monitorizam efeitos adversos ou processos biológicos anormais a nível celular, em tecidos ou órgãos e relacionam tais efeitos com a concentração ou atividade de um fármaco ou tratamento. São usados em tanto em ensaios pré-clínicos como EC.

De modo geral, os biomarcadores são usados na análise interina para assistir no processo de tomada de decisão, enquanto a decisão final será baseada no *endpoint* primário<sup>60</sup>.



**Gráfico 5.** Percentagem de ensaios clínicos com uso de biomarcadores por grupo patológico. Fonte: AUDETTE, J. 2001. *Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework*<sup>59</sup>.

#### 4.6.10. Adaptação de endpoints

Um *endpoint* primário é definido como um desfecho clínico que avalia a eficácia de uma terapêutica. Nalguns casos, uma análise interina ou dados externos ao EC podem sugerir que suposições formuladas anteriormente sobre a definição do *endpoint* primário são inválidas

e/ou que outros *endpoints* clínicos são mais adequados para os objetivos clínicos do EC. Nestes casos, é possível fazer a mudança do *endpoint* primário tanto pela redefinição dum *endpoint* secundário como primário, pela adição ou remoção de aspetos específicos de um *endpoint* composto ou pela introdução de um novo *endpoint* primário<sup>61</sup>.

Tal como noutros DA, fazer alterações no *endpoint* primário com dados de uma análise interina anterior pode acarretar o risco de se efetuar uma escolha errada na definição do novo *endpoint* primário, pois os dados interinos podem apresentar uma elevada variabilidade para a população de estudo. Se a mudança de *endpoint* for baseada em dados não-ocultados, isto potenciará o viés operacional bem como inflação da taxa de erro tipo I e será difícil justificar estatisticamente esta mudança. Contudo, se a mudança de *endpoint* for considerada devido a dados externos ao EC (por exemplo, resultados de outros EC ou identificação de novos biomarcadores), isto justificará a validade científica da adaptação<sup>62</sup>.

#### **4.7. Guidelines Institucionais sobre implementação de Desenho Adaptativo**

Foram elaborados dois documentos orientadores sobre DA, pelo menos em parte, como resultado dos esforços de promoção por grupos da indústria farmacêutica: o documento de reflexão da Agência Europeia do Medicamento (*EMA Reflection Paper 2007*)<sup>63</sup> e as *guidelines* da *Food and Drug Administration (FDA Draft Guidance 2010)*<sup>64</sup>. O primeiro é um documento relativamente sucinto, focando quase unicamente os estudos confirmatórios, o qual nem encoraja nem descarta o uso de DA de um ponto de vista regulamentar.

As *guidelines* da FDA são consideravelmente mais detalhadas, cobrindo tanto estudos exploratórios como confirmatórios (mais com maior incidência nestes últimos), e elucidando não só potenciais constrangimentos sobre o uso de DA mas também recomendações sobre como contorná-los no desenvolvimento de novos fármacos<sup>64</sup>.

##### **4.7.1. EMA: Documento de reflexão sobre Desenho Adaptativo**

O documento de reflexão da Agência Europeia do Medicamento (EMA) tem um papel pioneiro na orientação regulamentar dos DA, tendo sido publicado num momento de intensa discussão de vários aspetos como metodologia, implementação e validação regulamentar. O documento da EMA não é tão detalhado quanto o da FDA e tem um âmbito mais limitado, mas enfatiza alguns aspetos regulamentares acerca de DA que são

apenas tangencialmente discutidos no documento da FDA, tornando-o um complemento útil a este último<sup>63</sup>.

O documento de reflexão da EMA foca quase exclusivamente os estudos confirmatórios. A orientação geral do documento é de validação do DA e sua potencial utilidade, mas com clara atenção à sua adequada implementação na prática de EC (Anexo II). Comparativamente, a reflexão é menos encorajadora sobre DA do que o documento da FDA, mas não reprova a sua utilização quando adequadamente planeada, conduzida e analisada. Nas suas considerações iniciais, o documento da EMA reconhece que o DA tem o potencial de encurtar o tempo de desenvolvimento de novos medicamentos e alocar recursos de forma mais eficiente sem comprometer os critérios científicos e regulamentares<sup>63</sup>.

O documento de reflexão da EMA é menos didático do que as *guidelines* da FDA, sem qualquer tentativa de classificação dos DA (a FDA propõe a classificação em “*well-understood*” e “*less well-understood*”). Uma definição mais formal de DA é incluída na última página do documento e ilustra a visão limitada do documento: “*um estudo é chamado ‘adaptativo’ se a metodologia estatística permite a modificação de um elemento de desenho (...) numa análise interina com completo controlo do erro de tipo I*”<sup>5</sup>. Desta definição torna-se claro que a principal preocupação no documento acerca da validade de um DA é o controlo da taxa do erro de tipo I na presença de possíveis adaptações.

Em linha com o documento da FDA, a reflexão da EMA formaliza que qualquer adaptação considerada deve ser pré-planeada, adequadamente justificada no contexto do ensaio desenvolvido e o seu número mantido ao mínimo estritamente necessário. Apertado controlo da taxa de erro de tipo I é indicado como pré-requisito para autorização regulamentar do DA, bem como aplicação de métodos estatísticos adequados para determinação do efeito terapêutico (*p-value* e intervalo de confiança) é também necessária em contexto de DA<sup>63</sup>.

#### **4.7.2. FDA: *Guidelines* sobre implementação de Desenho Adaptativo**

Apesar do documento de reflexão da EMA ser anterior às *guidelines* da FDA, este último apresenta um âmbito de análise mais amplo e um impacto mais significativo junto da indústria farmacêutica<sup>4</sup>.

O tom geral das *guidelines* da FDA é encorajador da aplicação de DA, mas com cautelas: o documento atesta que a FDA reconhece DA como tendo potencial para melhorar a

eficiência e a taxa de sucesso do desenvolvimento de novos fármacos, mas levanta algumas questões sobre a sua aplicação, nomeadamente em ensaios confirmatórios. Reconhece também que o maior apelo dos DA é o facto de permitir correções interinas pré-planeadas no decorrer do ensaio, revisão de pressupostos de desenho do estudo e reajuste dos *endpoints* em função dos dados obtidos. Duas principais chamadas de atenção são expressas no início e no decorrer das *guidelines*: a possível inflação da taxa de erro tipo I e o incremento do viés operacional, os quais podem comprometer a integridade científica do estudo e a validade/interpretação dos resultados finais.

Existem métodos estatísticos para controlar adequadamente o erro de tipo I para uma ampla variedade de DA baseados em dados não-ocultados (há menos influência do erro de tipo I quando as adaptações são feitas em dados com ocultação), mas é enfatizado que o promotor está incumbido de demonstrar analiticamente que os métodos de análise estatísticos irão controlar o erro de tipo I de acordo com o DA proposto<sup>64</sup>.

Outro ponto de discussão relacionado com DA exposto pela FDA é mais difícil de determinar e controlar: o potencial viés operacional devido à fuga de dados não-ocultados no decorrer do ensaio. Mudanças na população de participantes após adaptação sem ocultação são exemplos citados de viés operacional associados com DA. Claro que tais mudanças podem também ocorrer quando não são introduzidas adaptações no ensaio pois podem resultar, por exemplo, pelo início do recrutamento noutras centros em momentos posteriores do estudo<sup>64</sup>.

As *guidelines* da FDA apoiam explicitamente o uso de DA no contexto de ensaios exploratórios, atestando que constituem um modelo para conhecimentos adicionais sobre dose-resposta, efeito de subgrupo, e têm potencial para promover ganhos substanciais em eficiência em pesquisa clínica (Anexo III).

#### **4.8. Implementação de Desenho Adaptativo num Ensaio Clínico**

Os diversos DA de EC não podem ser implementados arbitrariamente em todos os tipos de ensaios, pois vários aspetos operacionais e organizacionais têm de ser considerados antes de se decidir se os parâmetros adaptativos são aplicáveis e benéficos para os participantes e para a validade científica do EC.

Qualquer análise interina leva à suspensão do processo de recrutamento de modo a se avaliar os resultados interinos e se inferir sobre que DA implementar. No caso de um EC onde a duração do tratamento é prolongada ou o efeito da terapia só é mensurável após um

período de latência, a suspensão do tratamento será mais extensa porque é necessário aguardar pelos resultados dos efeitos do tratamento do último doente incluído de modo a não haver o risco de extravasar os efeitos desse tratamento<sup>65</sup>.

O primeiro passo é a escolha do tipo apropriado de DA com base nos objetivos do estudo. Se se tratar dum ensaio confirmatório (fase III), pode ser considerado um desenho sequencial de grupo ou re-estimação da dimensão da amostra. Se o momento ou número das análises interinas variar por razões práticas (ex: disponibilidade da comissão de análise de dados (CMD) ou questões de segurança requererem análises interinas adicionais) e a estimação do efeito do tamanho da amostra não for fiável, deve ser usado um desenho sequencial de grupo. Se o número de doses (braços do estudo) a ser considerado é maior que dois (incluindo o braço controlo), e não for conhecido exatamente qual dose (posologia ou combinação de medicamentos) é a mais adequada, deve ser usado o “*pick the winner*” ou adição de braço de estudo<sup>65</sup>.

Se um teste de avaliação de um biomarcador estável está disponível (e for fácil de implementar) e for expectável que o ME tenha perfis de eficácia e/ou segurança distintos para participantes com e sem biomarcador, pode ser usado o desenho enriquecido por biomarcador, no qual a análise interina será usada para decidir qual a população-alvo do estudo.

Em qualquer cenário, deve ser elaborada uma simulação do ensaio para posterior avaliação e comparação das características operacionais dos diferentes desenhos ou parâmetros do desenho do ensaio. Para um ensaio em estágio inicial de uma doença progressiva, como uma doença oncológica, é usado um desenho de progressão de dose adaptativa no qual a dose é incrementada gradualmente de acordo com a progressão da doença de modo a preservar a segurança para o doente e não haver o risco de sub-doseamento da terapêutica<sup>66</sup>.

A etapa seguinte é determinar se é necessário um ensaio de superioridade, não-inferioridade ou bioequivalência baseando-se no objetivo primário do ensaio e nos requisitos regulamentares e a partir daí determinar o número de pontos de análise interina. O *timing* e número de análises interinas estarão dependentes dos requisitos de segurança, eficiência estatística (mais análises interinas podem reduzir o tamanho da amostra) e exequibilidade (complexidade da condução do ensaio e custos associados).

Por fim têm de ser considerados fatores práticos<sup>66</sup>:

- Qual a duração do ensaio clínico?
- Deve-se proceder à suspensão do ensaio durante a análise interina?

- Em que momento se pode proceder à análise interina e limpeza dos dados?
- Quem será responsável por executar a análise interina e elaborar o plano de monitorização interina?
- Como executar a randomização?
- Como será o ME distribuído pelos centros de estudo?
- Como será executada a análise primária dos dados do ensaio adaptativo?

#### **4.8.1. Planeamento do Ensaio Adaptativo**

Dada a complexidade dos EC adaptativos e a natureza pré-determinada de qualquer adaptação considerada na sua condução, um planeamento adequado é imperativo. Como qualquer outro estudo, o protocolo de um EC tem de ser elaborado visando o racional e os objetivos primários que se propõe atingir. Para além dos desafios estatísticos que são equacionados de forma prévia, aspetos operacionais também necessitam de avaliação precedente. Por exemplo, deve ser assegurada a dispensa atempada do ME nos centros, apesar do pré-planeamento ser dificultado pela dificuldade em prever qual dose será mantida ou descontinuada após análise interina<sup>67</sup>.

A etapa de planeamento também inclui a elaboração do protocolo, que é o documento-chave na estruturação do EC. É importante atentar que, dada complexidade dos métodos e os procedimentos adicionais realizados na condução de um DA, isto resultará num protocolo mais extenso e, por conseguinte, mais complexo o que requer que sejam incluídos mais elementos do que num protocolo de um ensaio convencional. Isto inclui a justificação da aplicação de um DA e as vantagens daí decorrentes, baseada na simulação prévia do ensaio. Para além disto, uma clara descrição do mecanismo adaptativo deve ser incluída, o papel da comissão de análise estatística (CAE) deve ser explicado e adicional discussão relacionada com o controlo do erro tipo I, seus cálculos de estimativa e intervalos de confiança devem ser providenciados<sup>67</sup>.

Em suma, a etapa de planeamento de um EC com DA será mais extensa do que num ensaio convencional. Isto é justificado pela natureza pré-planeada das adaptações implementadas e a complexidade deste tipo de estudo irá também implicar a alocação de mais recursos humanos e técnicos pois múltiplas tarefas serão incluídas na preparação inicial do ensaio.

#### 4.8.2. Interação com Autoridades Regulamentares

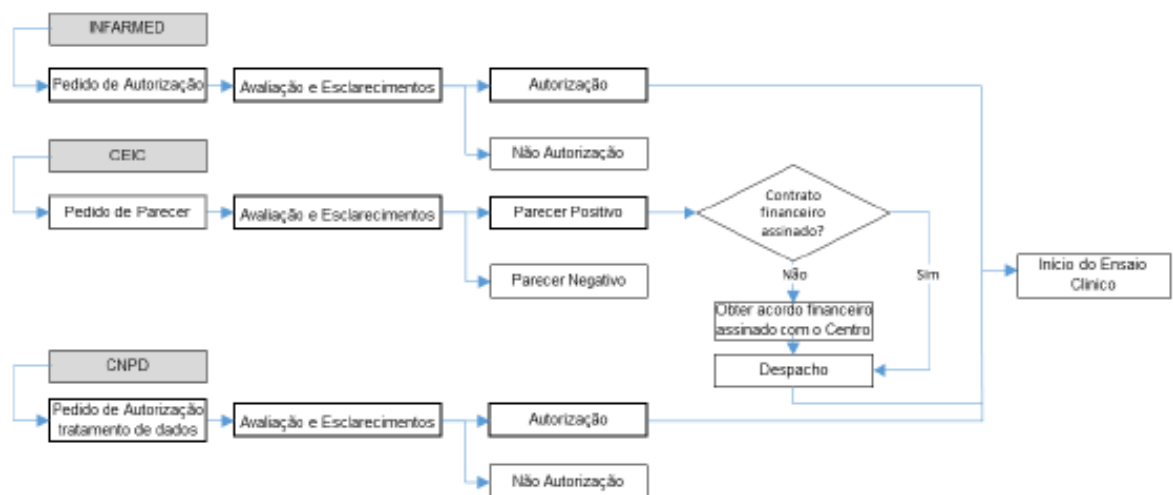
Uma estreita interação com as autoridades regulamentares (EMA, FDA) é fundamental para se agilizar o processo de aprovação do EC (em termos de calendarização), salvaguardando a segurança dos participantes e validade científica do EC (Figura 17). Isto não é exclusivo dos EC com DA, mas é de especial interesse dada a sua complexidade e a limitada experiência das agências regulamentares bem como da indústria farmacêutica nesta nova abordagem de pesquisa clínica<sup>68</sup>.

Prazos de avaliação pelas entidades competentes<sup>23</sup>:

- Deliberação do INFARMED em 30 dias;
- Parecer ético da CEIC em 30 dias;
- Parecer da CNPD em 30 dias;
- Emissão única de questões com suspensão do prazo de avaliação;
- Adendas ao protocolo são solicitadas à comissão de ética competente (CEIC), através do RNEC, com o parecer ético devido pela CEIC em 20 dias após pedido.

Prazos de submissão pelo Promotor<sup>23</sup>:

- Notificação de Fim de Ensaio – *EoT notification*: em 90 dias após a *Last Patient Last Visit* (LPLV) à CEIC e ao INFARMED;
- Notificação do Relatório de Fim de Estudo – *Clinical Study Report* (CSR) sob a forma de relatório, publicações ou apresentações, em 12 meses após LPLV.



**Figura 17.** Fluxograma de aprovação de um ensaio clínico. Fonte: INFARMED I.P. 2016. *Estatísticas de Avaliação de Ensaios Clínicos*<sup>23</sup>.

No pedido de aprovação da aplicação de DA num EC é imperativo providenciar informação o mais detalhada possível acerca dos procedimentos técnicos e estatísticos introduzidos, devendo incluir o protocolo do ensaio, o PAE, os resultados da simulação do ensaio bem como os princípios operacionais da comissão de monitorização de dados (CMD) de modo a permitir à autoridade regulamentar formular uma crítica sustentada ao pedido apresentado<sup>68</sup>.

### **4.8.3. Monitorização do Ensaio**

O propósito da monitorização de um EC, segundo a *guideline* ICH E6, é verificar que<sup>22</sup>:

- a) os direitos e bem-estar dos participantes estão garantidos;
- b) os resultados reportados do ensaio estão corretos, completos e verificáveis através dos documentos-fonte;
- c) a condução do ensaio está de acordo com o protocolo/adendas aprovadas, com BPC e com os requisitos regulamentares.

Contudo, a extensão e natureza da monitorização é determinada pelo promotor do ensaio, dependendo do tipo de *endpoints* e complexidade do desenho do mesmo.

Num EC com DA, é definida uma CMD que abarca funções de gestão de risco do ensaio mas também avalia e salvaguarda a integridade estatística e científica do EC. É constituída por vários especialistas independentes alocados ao estudo pelo promotor e pode ter acesso a dados sem ocultação no decorrer do ensaio de modo a poder formular recomendações sobre as adaptações pré-planeadas, focando a possibilidade de viés operacional. Assim, devem ser definidos *Standard Operating Procedures* (SOP) no início do EC que tenham a capacidade de minimizar viés operacional, ou seja, estandardizar procedimentos que previnam a fuga de dados não-ocultados<sup>69</sup>.

Devido à complexidade dos DA, a qualidade dos dados é de grande importância para garantir que os resultados são facilmente interpretáveis sem risco de ambiguidade, requerendo não só uma equipa de investigação bem treinada e familiarizada com a acrescida monitorização *on-site* mas também envolve o uso de cadernos de recolha de dados (CRD) eletrónicos – *electronic Case Report Forms* (eCRFs). eCRFs providenciam uma oportunidade para se facilitar a gestão dos resultados e também acelerar a limpeza dos dados do estudos. Isto é particularmente importante nos EC com DA pois as análises interinas têm de ser executadas com dados previamente tratados e a suspensão temporária do processo de recrutamento deve ser reduzida ao mínimo<sup>69</sup>.



## **4.9. Considerações técnicas relativas ao Desenho Adaptativo**

Como indicado anteriormente, o uso de DA é muito atrativo devido à sua flexibilidade e eficácia em identificar benefícios clínicos de um tratamento testado, especialmente quando estão disponíveis recursos e/ou período de tempo limitados. Contudo, antes de um DA ser implementado os aspetos práticos de aplicabilidade, validade e robustez têm de ser aferidos, os quais têm impacto na qualidade dos resultados e integridade do estudo<sup>66</sup>.

Relativamente à aplicabilidade, levantam-se as seguintes questões<sup>70</sup>:

- Os possíveis benefícios suplantam os esforços adicionais requeridos na implementação do DA?
- O nível de dificuldade e custos associados ao DA justificam os ganhos decorrentes da sua aplicação?
- A implementação de DA atrasa o recrutamento de participantes e prolonga a duração do ensaio?
- Qual a frequência das análises não-ocultadas e a quem deve ser quebrada a ocultação dos resultados?

Para questões de validade, é razoável colocar as seguintes questões:

- Pode a quebra de ocultação causar viés na avaliação do efeito do tratamento?
- Pode a implementação de DA afetar a aleatorização?

### **4.9.1. Características dos participantes**

A escolha dos participantes – amostra do estudo – deve refletir a população total para a qual o medicamento ou dispositivo pode vir a ser indicado. Contudo, não é o caso para estudos nas fases iniciais (fase I) quando a escolha de participantes é influenciada por questões de pesquisa como farmacologia humana. No entanto, para ensaios confirmatórios em fases posteriores (fase III), os participantes devem refletir fielmente a população de doentes visada. O quanto os participantes do EC representam os futuros usuários do ME pode ser influenciado pelas práticas médicas e nível de tratamento padrão de um centro de estudo ou região geográfica em particular. A influência destes fatores deve ser reduzida e discutida durante a interpretação dos resultados<sup>71</sup>.

#### **4.9.2. Viés operacional**

O viés operacional é uma grande fonte de preocupação em EC com DA. Geralmente, para o minimizar, é necessário controlar e limitar o acesso a resultados interinos de grupos não ocultados no decorrer do ensaio. Uma forma de o conseguir é a restrição do acesso a estes dados, através de codificação informática dos mesmos que apenas liberte o seu acesso a quem tenha estatuto científico no ensaio (IP, co-investigadores, coordenadores de ensaio) em momentos pré-determinados do EC. Isto deve acontecer caso o promotor deseje salvaguardar a possibilidade de sugerir adaptações cientificamente válidas no desenho do ensaio no seu decorrer. Para além disto, dependendo do tipo de DA implementado, é sugerido que os detalhes do algoritmo estatístico de adaptação sejam segregados dos procedimentos protocolados dos investigadores, num PAE cuja informação seja encaminhada para a CAE, CE e agências regulamentares (CEIC, INFARMED). Isto contribui para a integridade científica do EC e reduz a capacidade de observadores externos ao estudo enviarem resultados interinos baseados no conhecimento das adaptações ao protocolo<sup>72</sup>.

Para um DA sequencial nem todos os investigadores envolvidos têm de ser notificados que foi efetuada uma análise interina. Uma análise integrada em segundo plano assegura paralelamente que o ensaio segue o protocolo definido e minimiza o viés associado à análise interina. Do mesmo modo, um ensaio com seleção adaptativa de um *endpoint* primário ou mudança adaptativa de hipótese, assumindo que todas as variáveis são definidas de acordo com o protocolo estabelecido, a decisão de mudança não necessita de ser comunicada a todos os centros de estudo.

Na condução de um EC com DA, um controlo bem documentado da informação do desenvolvimento do estudo aumenta a probabilidade das modificações do ensaio serem cientificamente válidas, manter-se a integridade dos resultados gerados e a aceitação das mesmas pelas autoridades regulamentares<sup>73</sup>.

#### **4.10. Considerações estatísticas relativa ao Desenho Adaptativo**

De um ponto de vista estatístico, adaptações ou modificações importantes no EC e/ou procedimentos estatísticos podem: (i) resultar num desvio em termos de parâmetros farmacoterapêuticos na população-alvo, (ii) levar a inconsistências entre hipóteses a serem testadas e seus testes estatísticos correspondentes e (iii) introduzir viés operacional/variação

na recolha de dados. As fontes de viés/variação podem ser classificadas em quatro categorias<sup>74</sup>:

- Espectáveis e controláveis, como alterações em procedimentos de análise laboratorial e/ou procedimentos de diagnósticos;
- Espectáveis mas não controláveis, como mudança na dose de estudo e/ou duração do tratamento;
- Não esperadas mas controláveis, como falta de conformidade dos participantes com o estudo;
- Não esperadas e não controláveis, que é o erro aleatório na observação de respostas clínicas/*outcomes*.

#### 4.10.1. Viés estatístico

Um dos maiores desafios inerentes ao DA de EC é o controlo do erro de tipo I. Um erro de tipo I consiste em rejeitar a hipótese nula quando ela é verdadeira, isto é, atestar que um tratamento é eficaz quando não o é (Tabela I). O inflacionamento da taxa de erro de tipo I pode decorrer do facto de estarem a ser testadas múltiplas hipóteses estatísticas devido a serem efetuadas várias análises interinas as quais avaliam diferentes *endpoints* (primário, secundário e/ou compostos), estarem a ser comparados múltiplos braços de tratamento ou serem analisados subgrupos da população do estudo<sup>75</sup>.

**Tabela I.** Tabela de erro tipo I e II. Adaptado de: KEPPEL, G.; WICKENS, T. D. 2004. *Simultaneous comparisons and the control of type I errors*<sup>76</sup>.

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

O incremento da taxa global de erro de tipo I em ensaios com DA pode também surgir pela rejeição precoce da hipótese nula durante uma análise interina.

#### 4.10.2. Simulação e Modelação do Ensaio

Como referido anteriormente, qualquer adaptação implementada num EC deve ser pré-estabelecida. Em consonância com esta premissa, o desenho do ensaio é testado anteriormente à definição do modelo final de ensaio usado.

A simulação do EC é uma abordagem estrutural que mimetiza todos os procedimentos e métodos inerente à condução de um EC e permite determinar a influência dos parâmetros do modelo de desenho do ensaio usado nos *outcomes* produzidos pelo mesmo. Auxilia na compreensão do impacto que qualquer adaptação irá produzir na validade científica e estatística do EC bem como no seu mecanismo<sup>78</sup>.

Simulações geradas por computador podem providenciar as características operacionais do desenho do estudo em diferentes cenários. Estas simulações podem avaliar diferentes cenários com um número e *timing* variável de análises interinas e podem ser usadas para pesar as vantagens e desvantagens dos diferentes DA, ou um DA comparado com um desenho não-adaptativo. Podem também providenciar compreensão adicional sobre dimensão necessária da amostra, características operacionais e inter-relacionar o desenho do ensaio com as características dos pacientes quando não é possível efetuá-lo com um método analítico<sup>79</sup>.

Simulações computacionais têm limitações. Primeiro, a sua utilidade e qualidade são dependentes da capacidade de projetar cenários realistas. Segundo, erros de programação da simulação podem ser difíceis de detetar o que pode levar a escolhas de desenhos de ensaio que não sejam as adequadas. Terceiro, desenhos de ensaio complexos, que envolvam múltiplos *endpoints* ou uma margem de deteção de hipótese nula complicada podem ser difíceis de simular<sup>79</sup>.

A modelação tem um papel importante na caracterização de cenários alternativos, como o processo de recrutamento de doentes e abandono, perfis de dose-resposta e correlação entre *endpoints*. A combinação de modelação e simulação do ensaio constituem o eixo para a avaliação e comparação de desenhos alternativos para o ensaio, incluindo DA, bem como o planeamento de um tipo específico de DA (ex: número e calendarização das adaptações, impacto na taxa e poder do erro tipo I).

As *guidelines* da FDA para a implementação do DA reconhecem a importância da simulação do EC para a determinação das características operacionais do DA, na comparação de desenhos alternativos para justificar a seleção de um desenho específico e compreender as propriedades dedutivas do DA. Por conseguinte, as *guidelines* atestam que a

notificação de simulações do EC adaptativo deve ser um componente importante na documentação submetida à FDA quando um promotor propõe o uso de um DA num ensaio em desenvolvimento. Este documento descreve de forma detalhada os tipos de desenho que podem ser considerados em avaliações baseadas em simulações de ensaios adaptativos bem como todos os elementos que devem ser descritos aquando da notificação de uma simulação de EC adaptativo<sup>64</sup>.

Dada a complexidade dos EC com DA, a simulação do ensaio é muito importante para definir como cada modelo adaptativo irá afetar o nível de erro de tipo I, o poder do estudo e grau de viés, sendo requerido pelas agências regulamentares que o protocolo do ensaio inclua informação sobre a simulação do EC<sup>79</sup>.

#### **4.10.3. Protocolo e Plano de Análise Estatístico**

Dada a possível existência de fontes de viés operacional que afetem a integridade de um EC adaptativo, as especificações prospetivas no protocolo de todos os aspetos do desenho do estudo e análises programadas são de extrema importância. Assim, um protocolo de um ensaio adaptativo é tipicamente mais complexo e detalhado do que num ensaio convencional. O protocolo e documentação associada (como o relatório de simulação) têm de conter informação crítica que permita às agências regulamentares avaliar a implementação do DA, tais como<sup>46</sup>:

- Racional do estudo;
- Justificação do modelo de desenho, incluindo adaptações propostas;
- Características operacionais do desenho proposto e taxa de erro de tipo I;
- Plano que assegure integridade do ensaio quando planeamento de análises interinas sem ocultação;
- Papel do DA na estratégia de desenvolvimento do EC;
- Objetivos do DA proposto, todas possíveis adaptações equacionadas, suposições, análise da metodologia e justificação quantitativa das opções de desenho de ensaio tomadas (via simulação);
- Impacto das adaptações nas características operacionais do ensaio (ex: taxa erro tipo I);
- Sumário dos modelos usados no planeamento (ex: progressão da doença, abandono, dose-resposta);
- Derivações analíticas que demonstrem controlo rigoroso da taxa de erro de tipo I;

- Listagem dos profissionais envolvidos no planeamento e aplicação das adaptações e monitorização do ensaio.

Dado uma das principais características dos EC com DA ser a natureza pré-estabelecida das adaptações introduzidas, é recomendado a elaboração por parte de uma CAE autónoma, de um PAE que inclua prospectivamente todo o tratamento estatístico das adaptações planeadas que serão consideradas no EC no seu respetivo protocolo<sup>46</sup>.

O PAE, aquando da finalização da elaboração do protocolo, irá não só assegurar que os procedimentos estatísticos decorrentes das adaptações implementadas são corretos e aptos a serem utilizados no decorrer do ensaio, como também constituem uma oportunidade para o promotor do estudo procurar com as autoridades regulamentares (CEIC, INFARMED) uma validação nos métodos de tratamento estatístico das adaptações introduzidas.

Outro aspeto do DA é que a implementação de adaptações ocorre sem afetar a integridade científica do ensaio. Um estabelecimento precoce de um PAE irá também contribuir para demonstrar que o viés operacional, que é assinalável em análises interinas sem ocultação, não é relevante pois o tratamento estatístico dos dados é pré-definido antes de ocorrer a primeira análise interina<sup>80</sup>.

Elementos específicos devem constituir o PAE, os quais<sup>80</sup>:

- Todas as adaptações planeadas prospectivamente;
- Métodos estatísticos que serão usados nas adaptações implementadas (ex: como calcular um potencial aumento na dimensão da amostra ou duração do ensaio, regra usada para selecionar a dose administrada);
- Justificação do controlo da taxa de erro de tipo I;
- Abordagem estatística a ser usada para determinação dos resultados terapêuticos.

#### **4.1.1. Limitações do Desenho Adaptativo**

O uso de DA num EC com a finalidade de modificar os seus procedimentos analíticos e estatísticos, tendo por base dados acumulados interinamente, tem sido praticado há vários anos em investigação clínica. Metodologias de DA são muito atrativas para os investigadores clínicos por várias razões. Primeiro, reflete a prática clínica num contexto investigacional. Segundo, respeita paradigmas éticos relativos à eficácia e segurança (toxicidade) do ME em estudo. Terceiro, não é apenas flexível mas também eficiente em estádios iniciais de

desenvolvimento clínico. Contudo, levantam-se questões relativas à fiabilidade dos *p-values* dos parâmetros determinados e seus intervalos de confiança (Tabela 2). Para além disto, o uso sistemático de metodologias de DA podem enviesar o racional de base do estudo, o que tornaria o EC incapaz de tratar os objetivos primários que se propõe atingir<sup>81</sup> (Anexo IV).

**Tabela 2.** Desafios e limitações associados a tipos específicos de adaptação. Adaptado de: *TRIPHATY. V. 2013. Adaptive Clinical Trials: Challenges and Opportunities*<sup>81</sup>.

<b>Tipo de desenho adaptativo</b>	<b>Desafio/Limitação</b>
<b>Randomização adaptativa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Padrão de randomização apenas determinado após início do EC</li> <li>• Dificuldade em aplicar num EC alargado ou quando duração do tratamento é prolongada</li> <li>• Difícil formular inferências estatísticas no efeito do tratamento</li> </ul>
<b>Re-estimação da dimensão da amostra</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessário estabelecer decisão se EC se inicia com amostra grande seguida por possível redução ou com uma amostra reduzida seguida de possível aumento</li> <li>• Pode levar a exposição indesejada de resultados interinos: viés operacional</li> </ul>
<b>Mudança critério de elegibilidade</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mudança na população-alvo</li> <li>• Difícil de interpretar resultados no caso de várias mudanças (na estimação do efeito do tratamento numa sub-população, a qual população os resultados são aplicáveis?)</li> </ul>
<b>Pesquisa de dose adaptativa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinação da dose inicial e o intervalo de dose testado</li> <li>• Atingir uma significância estatística com poder preditivo, apesar do número reduzido de doentes</li> <li>• Gerir fornecimento de material do EC para os centros de estudo</li> </ul>
<b>Desenho fase II/III “seamless”</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflação da taxa de erro tipo I</li> <li>• Difícil estimação da dimensão da amostra e alocação dos doentes</li> <li>• Análises combinadas são difíceis quando <i>endpoints</i> são distintos para cada fase</li> </ul>
<b>Adaptação de <i>endpoint</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risco de selecionar um <i>endpoint</i> não apropriado se os resultados interinos mostrarem variabilidade de sensibilidade entre diferentes <i>endpoints</i></li> </ul>
<b>Mudança no objetivo de estudo</b>	<p>Troca entre não-inferioridade e superioridade:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinação da margem de não-inferioridade</li> <li>• Estimação da dimensão da amostra</li> </ul>

#### **4.11.1. Limitações Regulamentares**

Do ponto de vista regulamentar, existe uma diretiva (não direcionada para implementação) da FDA para DA. Ensaio adaptativos são revistos caso a caso, existindo receio por parte dos promotores que protocolos usando abordagens inovadoras sejam rejeitados, causando demoras na aprovação dos ensaios. Dada a experiência limitada da indústria farmacêutica mas também das autoridades regulamentares relacionada com ensaios adaptativos, podem existir reservas na aceitação da validade científica deste tipo de ensaios. Razão para tal pode ser o facto de ainda não existirem métodos estatísticos universalmente aceites para todos os tipos de adaptações possíveis. Logo, em certos ensaios, não podem ser produzidas inferências estatísticas claras o que torna o processo de aprovação pelas autoridades regulamentares difícil, senão mesmo impossível<sup>82</sup>.

O receio que a quebra de ocultação para análise interina possa causar viés e ponham a validade estatística do ensaio em risco é frequente, mas este nível de ansiedade é reduzido à medida que os conhecimentos na aplicação de DA se vão consolidando. Assim, os procedimentos de quebra de ocultação devem ser parametrizados antes do início do ensaio, e evitada sempre que possível<sup>82</sup>.

#### **4.11.2. Limitações Logísticas**

A aplicação e condução de um ensaio com DA criam vários desafios logísticos. Uma infraestrutura robusta deve ser estabelecida de modo a garantir que o DA é implementado corretamente. Todas as partes envolvidas na gestão e implementação do ensaio (promotor, doentes e equipa investigacional no seu todo) devem ter uma compreensão integrada dos princípios do DA implementado. Alterações e adaptações interinas na dimensão da amostra, nos objetivos, *endpoints* ou valores de referência podem representar obstáculos na disponibilidade temporal de recursos físicos (espaço físico que comporte todos os procedimentos adicionais), técnicos (equipamentos extra que sejam requeridos), orçamentais (verbas adicionais para custear despesas adicionais aos doentes no caso de procedimentos extra de randomização ou alocação de tratamento), humanos (caso seja necessário aumentar a equipa investigacional por serem introduzidos procedimentos extra) e ferramentas estatísticas afetando a qualidade dos resultados do ensaio<sup>81</sup> (Anexo IV).

Vários tipos de adaptações permitem que braços de tratamentos ou doses sejam descontinuados, que mais doentes sejam alocados a um braço específico de tratamento ou



que a dimensão total da amostra seja recalculada após uma análise interina, o que torna difícil planejar prospectivamente o abastecimento de ME a todos os centros de estudo em quantidades adequadas<sup>83</sup>.

#### **4.12. Vantagens do Desenho Adaptativo**

A *Clinical Path Opportunities List* elaborada pela FDA refere como uma das principais vantagens de EC com DA a sua capacidade de acelerar o processo de desenvolvimento e aprovação de novos medicamentos. Isto é resultado da possibilidade de combinar fases distintas de investigação clínica ou incluir características experimentais em ensaios confirmatórios. A combinação de fases num desenho fase II/III “*seamless*” não só agiliza a condução do ensaio (face a duas fases distintas) como também simplifica o processo de submissão e aprovação, pois as duas fases são englobadas na mesma submissão às autoridades regulamentares<sup>84</sup>.

Agilizar o desenvolvimento clínico de um ME também implica que um novo tratamento eficaz possa ser colocado no mercado mais rapidamente, logo estará acessível aos doentes mais cedo. Para a indústria farmacêutica isto significa que uma maior fração da patente de um composto está válida quando medicamento entra no mercado, o que permite um maior retorno do investimento efetuado.

Outra vantagem é a flexibilidade que o DA confere a um EC. Por exemplo, se uma adaptação for planeada prospectivamente, várias características do desenho de estudo podem ser modificadas com base em resultados interinos. Isto permite a correção de pressupostos errados feitos no início do ensaio, o que causaria o falhanço do ensaio caso esta correção não seja possível devido à adesão rígida a um modelo convencional de desenho de estudo<sup>84</sup>.

Se bem conduzido e a inferência estatística esteja assegurada, ensaios com DA também podem ser considerados mais éticos. O objetivo de qualquer ensaio adaptativo é de acelerar o processo de desenvolvimento clínico, o que faz com que menos doentes tenham de ser exposto a um tratamento experimental por descontinuação precoce de um braço de tratamento ineficaz, por mudança dos critérios de inclusão durante o ensaio para que sejam apenas incluídos doentes mais propensos a beneficiar do tratamento, pela redução do tamanho da amostra ou por terminar um ensaio precocemente por futilidade, eficácia ou toxicidade. Como já foi mencionado, isto não só implica que os doentes sejam menos

expostos a tratamentos ineficazes ou pouco seguros, como propicia que os que sejam eficazes e seguros cheguem à população mais depressa<sup>85</sup>.

De uma forma global, os possíveis benefícios do uso dos métodos de DA num EC incluem<sup>85</sup>:

- Permite ao investigador corrigir pressupostos errados elaborados no início do EC;
- Ajuda a selecionar a opção terapêutica mais promissoras antecipadamente;
- Inclui informação externa emergente no EC;
- Providencia oportunidade ao investigador de reagir antecipadamente a novos elementos (positivos ou negativos);
- Pode encurtar o tempo de desenvolvimento do EC e, conseqüentemente, acelerar o processo global de desenvolvimento do ME.

#### **4.13. Áreas emergentes de Desenho Adaptativo**

##### **4.13.1. Desenho Adaptativo com Endpoint de Segurança**

Vários DA de ensaios têm como objetivo um *endpoint* de eficácia/efetividade, mas também é possível se estabelecer um DA para *endpoints* de segurança. Por exemplo, um DA pode ser desenvolvido para demonstrar que um dispositivo tem associado uma taxa de efeitos adversos graves menor que 8%. Neste caso, um DA sequencial pode ser usado para permitir uma ou mais avaliações interinas que determinem a taxa de efeitos adversos graves registados resultando numa terminação do ensaio caso essa taxa seja menor que 8%. Alternativamente, pode ser estabelecido um ponto de aferição que termine o ensaio no caso da taxa de efeitos adversos ultrapassar um valor pré-estabelecido mas permita o seu desenvolvimento para fases posterior se não o ultrapassar<sup>86</sup>.

##### **4.13.2. Desenho Adaptativo para Estudos Observacionais Comparativos**

DA podem também ser usados em ensaios desenhados com controlos não-randomizados. Por norma, a comparação é conduzida com base nas variáveis do grupo de tratamento relativamente ao grupo controlo. Num DA, tal comparação deve ser pré-definida e

executada de forma que os resultados dos braços de estudo sejam ocultados a quem conduza a comparação. Se tais resultados indicarem que o grupo controlo não é comparável com o grupo tratamento, é possível introduzir modificações atempadas no grupo controlo. Mesmo que este grupo seja apropriado para a comparação executada, a dimensão e poder de estimação podem ser reavaliados e modificados desde que seja mantida a ocultação dos resultados dos grupos em estudo<sup>86</sup>.

#### **4.13.3. Desenho Adaptativo para Estudos sem Controlo**

Apesar das normas regulamentares orientarem para a condução de ensaios randomizados com placebo e dupla-ocultação, por vezes, um ensaio envolvendo um dispositivo médico irá comparar um grupo de tratamento com um *standard* terapêutico de referência, por não ser ético ou praticável o uso de um dispositivo placebo (*dummy*) ou um comparador ativo como grupo controlo. Apesar da possível introdução de vieses (incluindo viés operacional) em ensaios com apenas um braço de estudo, é possível a introdução de um DA de forma pré-definida. De modo a controlar o viés operacional, a ocultação dos resultados interinos deve ser assegurada. Um *screening log* de todos os intervenientes do estudo (incluindo os não inseridos no estudo) em cada centro pode ajudar a reduzir a possível manipulação dos achados do ensaio<sup>86</sup>.

#### **4.14. Perspetivas Futuras de Desenho Adaptativo em Ensaio Clínicos**

Apesar de a realidade nacional ainda estar desfasada dos demais países ocidentais, tem-se observado nos últimos anos, não obstante aos constrangimentos provocados pela conjuntura económica, a uma evolução na orientação da indústria farmacêutica para a necessidade do reforço da investigação clínica bem como uma perceção geral da necessidade que este setor acompanhe a evolução que a atividade tem experimentado recentemente.

Para a indústria farmacêutica, o uso de DA permitirá que mais doses sejam testadas nas fases I e II, levando a um melhor entendimento do efeito do fármaco nos doentes nas doses que são clinicamente relevantes, conduzindo a melhores decisões no desenvolvimento do medicamento e, para fármacos bem sucedidos, um melhor desenho do ensaio de Fase III, ajudando assim a reduzir o fracasso de um medicamento neste estágio ou, pior, numa fase mais tardia do seu desenvolvimento. Um estudo ininterrupto de Fase I e Fase IIa irá permitir

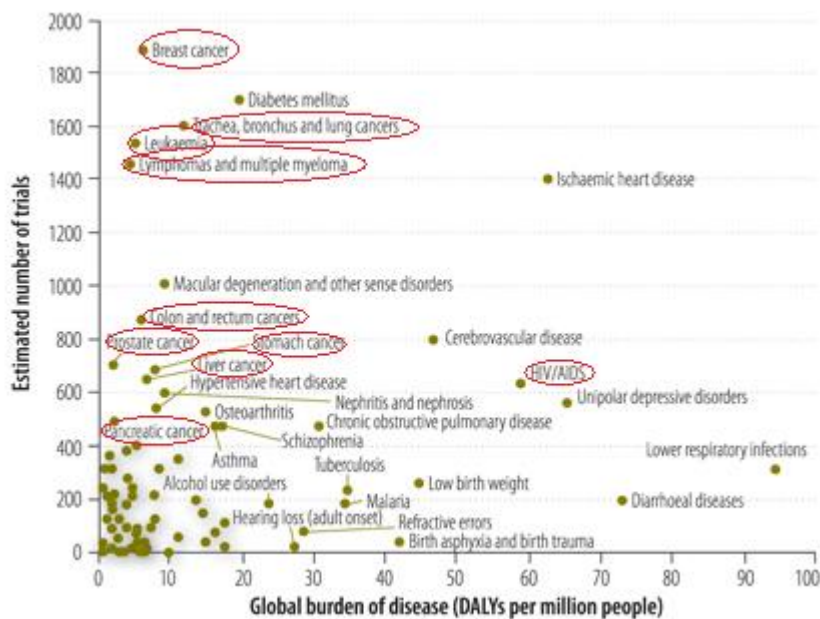
que a eficácia e a toxicidade sejam estudadas desde o início do EC, com o estudo de segurança diretamente de voluntários saudáveis. Esta uniformidade permitirá que o EC seja interrompido precocemente se o composto for ineficaz ou permitir que continue com braços de dose adicionais<sup>35</sup>.

O DA incentiva uma maior associação entre as agências regulamentares e os promotores desde o início de um estudo, minimizando as hipóteses de fracasso. Uma colaboração mais construtiva entre agências regulamentares, indústria e academia na forma de consórcios, tornará mais ágil o desenvolvimento de opções de tratamento para patologias com poucas opções terapêuticas, nomeadamente para doenças raras.

Para os doentes, o DA minimizará a exposição a tratamentos experimentais potencialmente prejudiciais e ineficazes, melhorando a compreensão do processo da doença e agilizando os esquemas de visita e/ou regimes de dose.

Futuramente, é sugerido que o ímpeto de aplicar DA em EC se faça com cautela, pois esta metodologia não é (nem este trabalho o vaticina) uma “*one size fits all*”, isto é, a sua aplicação não é viável nem desejável em todas as fases de investigação clínica e em todas as áreas terapêuticas. É aconselhada uma aferição da exequibilidade e da relação vantagens/benefícios da aplicação de DA caso a caso, mas também uma ponderação dos recursos (seja humanos, orçamentais, logísticos) necessários para a correta aplicação desta metodologia em cada centro de estudo<sup>87</sup>.

A projeção do contínuo aumento da esperança média de vida e, por conseguinte, maior incidência de patologias associadas ao envelhecimento (doenças oncológicas, neurodegenerativas, infecto-contagiosas) colocará nas próximas décadas um sério desafio aos sistemas de saúde pelo aumento sustentado dos gastos nesta área (Gráfico 6). A indústria farmacêutica tem orientado o seu investimento nestes setores, pelo que se perspectiva que será nestas áreas onde a aplicação de DA será mais promissora por constituir uma alternativa mais vantajosa em termos de gestão de recursos e flexibilidade no desenho do EC para doenças com quadros evolutivos rápidos e padrões sintomatológicos heterogêneos<sup>87</sup>.



**Gráfico 6.** Número estimado de ensaios inseridos na Plataforma Internacional de Registo de Ensaios Clínicos e o impacto (por milhão de indivíduos) da doença. Fonte: Bulletin of the World Health Organization 2013;91:416-425C<sup>88</sup>.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Quando a EMA e a FDA publicaram os seus documentos sobre DA em 2007 e 2010 respetivamente, foi depositada muita esperança nestes tipos de desenho de EC para otimizar e acelerar o desenvolvimento de novos medicamentos. Contudo, visto estes métodos adaptativos não serem aplicáveis em todas as fases e apenas em situações específicas de determinados ECs (em termos de dimensão de amostra, tipo de *endpoints*, duração do EC), a sua utilização apenas se tem revelado vantajosa em ECs com ME com efeitos terapêuticos imediatos (que possibilite recolha de dados interinos de eficácia e segurança), com número limitado de *sites* ou ECs onde a limpeza dos dados pode ser facilmente efetuada, o que fica bastante aquém de toda a expectativa depositada nesta metodologia pela indústria farmacêutica.

A presente dissertação, contudo, sugere que o uso de DA em ECs apresenta várias vantagens em comparação com ECs convencionais, caso devidamente planeado e adequadamente conduzido, e deve assim ser encarado como uma oportunidade para tanto a indústria farmacêutica como para as autoridades regulamentares encurtarem a duração global do desenvolvimento de um medicamento e permitirem um mais rápido acesso da população de doentes a novas soluções terapêuticas.

Ensaio adaptativos não devem vistos como soluções para ensaios mal planeados. Potenciais fontes de viés devem ser consideradas bem como o quanto os resultados acumulados do EC serão adequadamente interpretados e alinhados com o objetivo primário do estudo, os requisitos éticos e científicos das autoridades regulamentares e os interesses estratégicos do promotor.

Possibilidades alternativas de desenho do ensaio, sejam adaptativas ou não-adaptativas, devem ser consideradas e deve ser demonstrável que a adaptação selecionada comporta vantagens tangíveis em relação a outras opções, seja no tratamento ético dos doentes, poupança de tempo e/ou recursos e melhor qualidade dos resultados e informação produzida pelo EC. O controlo da taxa de erro de tipo I (taxa de falsos positivos) constitui o principal objetivo da metodologia estatística usada (sobretudo em ensaios confirmatórios), pelo que o grau de sucesso do mesmo irá determinar a validade das inferências e resultados produzidos.

Problemas logísticos relacionados com o abastecimento de ME nos diferentes centros de estudo (no caso de administração de diferentes doses do ME), alocação de recursos, circulação de informação e comunicação podem constituir constrangimentos mais desafiantes do que num EC convencional. A infraestrutura do DA deve ser disposta de modo a que o fluxo de informação se processe sem atrasos que provoquem impacto na eficiência do EC. Instruções relativas à eficiente recolha de dados, preparação da base de dados, esquemas de decisão, comunicação e delegação de tarefas e análise e revisão dos resultados devem ser estabelecidas antecipadamente de modo a reforçar a natureza pré-determinada do DA.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. APIFARMA-ENSP/UNL. - Ensaio Clínicos em Portugal: Consensos e Compromissos. Relatório Final, 29-11-2016.
2. PWC PORTUGAL AUDITORIA, ADVISORY E FISCALIDADE – Ensaio Clínicos em Portugal. Lisboa: PwC, 2013. [Acedido a 13 de fevereiro de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica\\_em\\_Portugal\\_jun2013vf.pdf](http://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica_em_Portugal_jun2013vf.pdf)>
3. SHAMLEY, D.; WRIGHT, B. - A Comprehensive and Practical Guide to Clinical Trials. The Clinical Research Centre at the University of Cape Town 2017. Cape Town, Western Cape Town Province, South Africa. Academic Press – Elsevier Inc. ISBN 978-0-12-804729-3.
4. US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, et al. - Adaptive design clinical trials for drugs and biologics. Draft guidance, 2010. [Acedido a 18 de março de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidanc edocuments/ucm446729.pdf>>
5. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE, et al. - Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design. London: EMEA, 2007.
6. COOPER, Harris M. - Synthesizing research: A guide for literature reviews. Sage, 1998.
7. WOODCOCK, J. - FDA introductory comments: clinical studies design and evaluation issues. Clinical trials, 2005, 2.4: 273-275.
8. KARLBERG, J. P.; SPEERS, M. A. - Revisão de estudos clínicos: um guia para comitê de ética. Hong Kong: [s.n.]. ISBN 978-9881-9041-19.
9. STANLEY, K. - Design of Randomized Controlled Trials. Circulation. 2007. 115, 1164-1169.
10. LALONDE, R.L. et al. - Model-based drug development. Clin Pharmacol Ther. 2007. 82:21-32.
11. PINTO, Valdair F. - Non-inferiority clinical trials: concepts and issues. Jornal Vascular Brasileiro, 2010, 9.3: 145-151.

12. PAZDUR, R. - Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The oncologist*, 2008, 13:Supplement 2: 19-21.
13. MALLINCKROD, Craig H., et al. - Recommendations for the primary analysis of continuous endpoints in longitudinal clinical trials. *Drug Information Journal*, 2008, 42.4: 303-319.
14. ROSENBERGER, William F.; LACHIN, John M. - Randomization in clinical trials: theory and practice. John Wiley & Sons, 2015.
15. ROSENBERGER, W.F.; SVERDLOV, O.; HU, F. - Adaptive randomization for clinical trials. *J Biopharm Stat* 22: 719-736.
16. SCHULZ, Kenneth F.; GRIMES, David A. - Blinding in randomised trials: hiding who got what. *The Lancet*, 2002, 359.9307: 696-700.
17. JÜNI, P.; ALTMAN, Douglas G.; EGGER, M. - Assessing the quality of controlled clinical trials. *Bmj*, 2001, 323.7303: 42-46.
18. EGGER, M.; SMITH, D. - Bias in location and selection of studies. *BMJ: British Medical Journal*, 1998, 316.7124: 61.
19. HOZO, S. P.; DJULBEGOVIC, B.; HOZO, I. - Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC medical research methodology*, 2005, 5.1: 13.
20. KIESER, M; FRIEDE, T. - Re-calculating the sample size in internal pilot study designs with control of the type I error rate. *Statistics in medicine*, 2000, 19.7: 901-911.
21. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, HHS, et al. - International Conference on Harmonisation; choice of control group and related issues in clinical trials; availability. *Notice. Federal register*, 2001, 66.93: 24390.
22. BABER, N. - International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *British journal of clinical pharmacology*, 1994, 37.5: 401-404.
23. INFARMED I.P. - *Estatísticas de Avaliação de Ensaio Clínicos*, 2016.
24. KUMMAR, S, et al. - Compressing drug development timelines in oncology using phase '0' trials. *Nature Reviews Cancer*, 2007, 7.2: 131.



25. STORER, Barry E. - Design and analysis of phase I clinical trials. *Biometrics*, 1989, 925-937.
26. ROGATKO, A. et al. - Translation of innovative designs into phase I trials. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25.31: 4982-4986.
27. GEHAN, E. A. - Update on planning of phase II clinical trials. *Drugs under experimental and clinical research*, 1986, 12.1-3: 43-50.
28. SIMON, R. - Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Contemporary Clinical Trials*, 1989, 10.1: 1-10.
29. MAHAN, Vicki L. - Clinical trial phases. *International Journal of Clinical Medicine*, 2014, 5.21: 1374.
30. BRETZ, F. et al. - Adaptive designs for confirmatory clinical trials. *Statistics in medicine*, 2009, 28.8: 1181-1217.
31. SEDGWICK, P. - Phases of clinical trials. *BMJ: British Medical Journal*. 2011. 343.
32. COFFEY, C. S.; KAIRALLA, J. A. - Adaptive clinical trials. *Drugs in R & D*, 2008, 9.4: 229-242.
33. CLAXTON, K.; POSNETT, J. - An economic approach to clinical trial design and research priority-setting. *Health economics*, 1996, 5.6: 513-524.
34. DIXON, James R. - The international conference on harmonization good clinical practice guideline. *Quality Assurance: Good Practice, Regulation, and Law*, 1999, 6.2: 65-74.
35. GALLO, P, et al. - Adaptive designs in clinical drug development—an executive summary of the PhRMA working group. *Journal of biopharmaceutical statistics*, 2006, 16.3: 275-283.
36. WORLD MEDICAL ASSOCIATION, et al. - World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. 2008. [Acedido a 2 de março de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>>
37. MELLO, Michelle M.; GOODMAN, Steven N.; FADEN, Ruth R. - Ethical considerations in studying drug safety—the Institute of Medicine report. 2012. *The New England Journal of Medicine*, 367, 959-964.

38. JENNISON, C; TURNBULL, Bruce W. - Group sequential methods with applications to clinical trials. CRC Press, Chapman & Hall 1999. 9: 119-121. ISBN 9780849303166.
39. PARK, Jay J.H.; THORLUND, K; MILLS, Edward J. - Critical concepts in adaptive clinical trials. *Clinical epidemiology*, 2018, 10: 343.
40. CHOW, SC.; CHANG, M. - Adaptive design methods in clinical trials—a review. *Orphanet journal of rare diseases*, 2008, 3.1: 11.
41. CHOW, SC.; LIU JP. - Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies – Third Edition. Department of Biostatistics and Bioinformatics. National Taiwan University. Taipei, Taiwan. 2014. John Wiley & Sons Inc. ISBN 978-0470-88765-3.
42. BHATT, Deepak L.; MEHTA, C. - Adaptive designs for clinical trials. *New England Journal of Medicine*, 2016, 375.1: 65-74.
43. HU, F.; ROSENBERGER, William F. - The theory of response-adaptive randomization in clinical trials. 2006. John Wiley & Sons.
44. ROSENZWEIG, J.; MCSORLEY, D. - Adaptive Clinical Trial Design. 2009. White Paper.
45. PARK J.W.; LIU, M.C.; YEE, D. et al. - Adaptive Randomization of Neratinib in Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:11-22.
46. CHOW, SC.; CHANG, M.; PONG, A. - Statistical consideration of adaptive methods in clinical development. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 2005, 15.4: 575-591.
47. FELL, H. - Adaptive Design Clinical Trials, Master of Drug Regulatory Affairs. 2014. Der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Facultat der Rheinischen Friedrich-Wilhelms Bonn Universitat.
48. PROSCHAN, Michael A. - Sample size re-estimation in clinical trials. *Biometrical Journal*, 2009, 51.2: 348-357.
49. GAYDOS, B. et al. - Good practices for adaptive clinical trials in pharmaceutical product development. *Drug Information Journal*, 2009, 43.5: 539-556.
50. PARK JW.; LIU MC.; YEE, D. et al. - Adaptive Randomization of Neratinib in Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:11-22.

51. ZHANG, W.; SARGENT, Daniel J.; MANDREKAR, S. - An adaptive dose-finding design incorporating both toxicity and efficacy. *Statistics in medicine*, 2006, 25.14: 2365-2383.
52. BORNKAMP, B. et al. - Innovative approaches for designing and analyzing adaptive dose-ranging trials. *J Biopharm Stat* 2007; 17:965-95.
53. ORLOFF, John J.; STANSKI, D. - Innovative approaches to clinical development and trial design. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 2011, 47.1: 8-13.
54. SIMON, N.; SIMON, R. - Adaptive enrichment designs for clinical trials. *Biostatistics*. 2013. 14:613-625.
55. BAUER, P.; KONIG, F. - The reassessment of trial perspectives from interim data – a critical view. *Stat Med* 2006. 14:23-36.
56. MURRAY, Gordon D. - Switching between superiority and non-inferiority. *British journal of clinical pharmacology*, 2001, 52.3: 219-219.
57. SCHMIDL, H. et al. - Confirmatory seamless phase II/III clinical trials with hypotheses selection at interim: applications and practical considerations. *Biometrical Journal*, 2006, 48.4: 635-643.
58. FREIDLIN, B.; MCSHANE, Lisa M.; KORN, Edward L. - Randomized clinical trials with biomarkers: design issues. *Journal of the National Cancer Institute*, 2010, 102.3: 152-160.
59. AUDETTE, J. - Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharm. & Therapeutics*, vol. 69, N. 3, March 2001.
60. DANCEY, Janet E. et al. - Guidelines for the development and incorporation of biomarker studies in early clinical trials of novel agents. *Clinical cancer research*, 2010, 1078-0432. CCR-09-2167.
61. FOLLMANN, Dean A. - Primary efficacy endpoint. *Wiley Encyclopedia of Clinical Trials*. John Wiley & Sons, Inc 2007. 33:227-229. ISBN 9780471462422.
62. EVANS, S. - When and how can endpoints be changed after initiation of a randomized clinical trial. *PLoS clinical trials*, 2007, 2.4: e18.
63. ELSÄBER, A. et al. - Adaptive clinical trial designs for European marketing authorization: a survey of scientific advice letters from the European Medicines Agency. *Trials*, 2014, 15.1: 383.

64. FDA DRAFT GUIDANCE FOR INDUSTRY. - Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics, The United States Food and Drug Administration, Rockville, Maryland. 2010.
65. QUINLAN, A.; KRAMS, M. - Implementing adaptive designs: logistical and operational considerations. *Drug Information Journal*, 2006, 40.4: 437-444.
66. WANG, SJ. - Regulatory experience of adaptive designs in well-controlled clinical trials. *Adaptive Designs: Opportunities, Challenges and Scope in Drug Development*, Washington, DC, 2006.
67. GALLO, P.; MAURER, W. - Challenges to Implementing Adaptive Designs: Comments on the viewpoints expressed by regulatory biostatisticians. *Biomet* 2006. 48: 591-597.
68. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). - Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design. DocRef CHMP/EWP/2459/02. London. 18 Oct 2007.
69. TSIATIS, A.; MEHTA, C. - On the inefficiency of the adaptive design for monitoring clinical trials. *Biometrika*, 2003, 90.2: 367-378.
70. HU, F.; ROSENBERGER, W.F. - Optimality, variability, power: evaluating response-adaptive randomization procedures for treatment comparisons. 2003. *J Am Stat Assoc* 98: 671-678.
71. BERRY, D.A. - Adaptive clinical trials in oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 9: 199-207.
72. LAVORI, Philip W.; DAWSON, R. - A design for testing clinical strategies: biased adaptive within-subject randomization. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*, 2000, 163.1: 29-38.
73. TSIATIS, A.A. - Information based monitoring of clinical trials. *Stat Med* 2006. 25: 3236-3244.
74. KIESER, M.; FRIEDE, T. - Re-calculating the sample size in internal pilot study designs with control of the type I error rate. *Stat Med* 2000. 19: 901-911.
75. POSCH, M.; MAURER, W.; BRETZ, F. - Type I error rate control in adaptive designs for confirmatory clinical trials with treatment selection at interim. *Pharmaceutical statistics*, 2011, 10.2: 96-104.

76. KEPPEL, G.; WICKENS, T. D. - Simultaneous comparisons and the control of type I errors. Design and analysis: A researcher's handbook. 4th ed. Upper Saddle River (NJ): Pearson Prentice Hall. p, 2004, 111-130.
77. MILLER, R. et al .- How modeling and simulation have enhanced decision making in new drug development. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2005. 32: 185-197.
78. LI, HI.; LAI, PY. - Clinical Trial Simulation. In Encyclopedia of Biofarmaceutical Statistics. Edited by: Chow SC. Marcel Dekker, Inc. New York, New York, 2003:200-201. ISBN 9781439822456.
79. HOLFORD, NHG.; KIMKO, HC.; MONTELEONE, JPR. et al. - Simulation of clinical trials. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2000. 40: 209-34.
80. HUNG, HM. J.; WANG, SJ.; O'NEILL, R. - Statistical considerations for testing multiple endpoints in group sequential or adaptive clinical trials. Journal of Biopharmaceutical Statistics, 2007, 17.6: 1201-1210.
81. TRIPHATY. V. - Adaptive Clinical Trials: Challenges and Opportunities. 2013. [Acedido a 2 de abril de 2018]. Disponível na Internet : <http://www.tcs.com/SiteCollectionDocuments/White%20Papers/LS-WhitePaper-Adaptive-clinical-trials-challenges-opportunities-0713-1.pdf>
82. HUNG, H. M., et al. - A regulatory view on adaptive/flexible clinical trial design. Biometrical journal, 2006, 48.4: 565-573.
83. CHOW, SC.; SHAO. J. - Inference for clinical trials with some protocol amendments. Journal of Biofarmaceutical Statistics 2005. 15:659-666.
84. WOODCOCK, J.; WOOSLEY, R. - The FDA critical path initiative and its influence on new drug development. Annu. Rev. Med., 2008, 59: 1-12.
85. MÜLLER, H.H.; SCHÄFER, H. - Adaptive group sequential designs for clinical trials: combining the advantages of adaptive and of classical group sequential approaches. Biometrics, 2001, 57.3: 886-891.
86. US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION 2006. Clinical Path Opportunities List. [Acedido a 15 de março de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReport/UCM077254.pdf>

87. MAHAJAN, R.; GUPTA, K. - Adaptive design clinical trials: Methodology, challenges and prospect. Indian journal of pharmacology, 2010, 42.4: 201.
88. RODERIK, F. V.; ROBERT, F. T.; GHASSAN K. - Use of data from registered clinical trials to identify gaps in health research and development. Bulletin of the World Health Organization 2013;91:416-425C.
89. Center for Drug Evaluation and Research (2011): Summary Review Arcapta Neohaler. [Acedido a 22 de janeiro de 2018]. Disponível na Internet:[http://www.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/022383Orig1s000SumR.pdf](http://www.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022383Orig1s000SumR.pdf)>
90. European Medicines Agency (2009) Assessment Report for Onbrez Breezhaler (EMA/659981/2009). [Acedido a 22 de janeiro de 2018]. Disponível na Internet:[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/001114/WC500053735.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001114/WC500053735.pdf)>
91. Center for Drug Evaluation and Research (2012): Summary Review Fulyzaq. [Acedido a 22 de janeiro de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/202292Orig1s000SumR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202292Orig1s000SumR.pdf)>
92. European Medicines Agency (2012). Assessment Report Zytiga (EMA/CHMP/755312/2012). [Acedido a 22 de janeiro de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002321/WC500137814.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002321/WC500137814.pdf)>
93. European Medicines Agency (2012). Assessment Report Defitelio (EMA/CHMP/824715/2012). [Acedido a 22 de janeiro de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/002393/WC500153152.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002393/WC500153152.pdf)>
94. European Medicines Agency (2009). Assessment Report for Myozyme (EMA/CHMP/631070/2009). [Acedido a 22 de janeiro de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000636/WC500059181.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000636/WC500059181.pdf)>
95. European Medicines Agency (2014). CHMP Assessment Report Hemangioli (EMA/CHMP/8171/2014). [Acedido a 22 de janeiro de 2018]. Disponível na Internet:[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/002621/WC500166912.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002621/WC500166912.pdf)>

96. Center for Drug Evaluation and Research (2013). Statistical Review Procysbi. [Acedido a 22 de janeiro de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2013/203389Orig1s000StatR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/203389Orig1s000StatR.pdf)>
97. European Medicines Agency (2013). Assessment Report Procysbi (EMA/375807/2013). [Acedido a 22 de janeiro de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/002465/WC500151314.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002465/WC500151314.pdf)>
98. Center for Drug Evaluation and Research (2014). Summary Review Zydelig. [Acedido a 22 de janeiro de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/206545Orig1s000SumR.pdf](http://www.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/206545Orig1s000SumR.pdf)>
99. Center for Drug Evaluation and Research (2013). Statistical Review Invokana. [Acedido a 22 de janeiro de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2013/204042Orig1s000StatR.pdf](http://www.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204042Orig1s000StatR.pdf)>
100. European Medicines Agency (2013). Assessment Report Canagliflozin (EMA/374133/2013). [Acedido a 22 de janeiro de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/002649/WC500156457.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002649/WC500156457.pdf)>





## ANEXOS

### Anexo I. Exemplos de submissões de EC segundo metodologias de DA. Fonte: <sup>89-100</sup>

Denominação comercial	DCI da substância ativa	Titular	Indicação	Data de aprovação na UE	Data de aprovação nos EUA	Identificação do ensaio	Tipo de desenho adaptativo
Arcapta® (EUA) Onbrez Breezhaler® (UE)	Indacaterol	Novartis	Doença Pulmonar Crónica (DPOC)	30 Nov 2009	01 Jul 2011	B23355	Adaptação II/III seamless (etapa 1: pesquisa de dose, etapa 2: eficácia e segurança)
Fulyzaq®	Crofelemer	Salix Pharmaceuticals	Alívio de diarreia não-infecciosa em doentes adultos com HIV, com terapia anti-retroviral	Não submetido	31 Dec 2013	NP303-101	Adaptação II/III seamless (etapa 1: pesquisa de dose, etapa 2: eficácia e segurança)
Zytiga®	Abiraterona	Janssen-Cilag	Carcinoma da próstata 1ª linha	25 Jan 2013	10 Dec 2012	COU-AA-302	Desenho adaptativo sequencial com 3 análises interinas e 1 análise final, usando limites O'Brien-Fleming, mas apenas 1 análise para endpoint primário rPFS
Defitelio®	Defibrotide	Gentium S.p.A	Prevenção de doença veno-oclusiva hepática (VOD) em terapia de transplantação de células estaminais hematopoiéticas	Recebeu opinião negativa para indicação preventiva a 21 Mar 2013	Não submetido	EudraCT 2004-000592-33	Análise adaptativa interina para suspender ensaio por futilidade ou re-calcular dimensão da amostra
Myozyme®	Alglucosidase alfa	Genzyme	Doentes com incidência tardia de doença de Pompe	28 Out 2009	Não submetido	AGLU0274	Análise adaptativa interina para prorrogação da data de encerramento do ensaio
Hemangeol® (EUA) Hemangeol® (UE)	Propranolol	Pierre Fabre Dermatologie	Tratamento de hemangioma infantil proliferativo requerendo terapia sistémica	23 Abr 2014	14 Mar 2014	V00400 SB 201	Adaptação II/III seamless (seleção de dose e duração da terapêutica após análise interina)
Procysbi®	Mercaptopina	Raptor Pharmaceuticals	Tratamento de nefropatocistinose	06 Set '13	30 Abr 2013	RP103-03	Re-estimação da dimensão da amostra
Zydelig®	Idelalisib	Gilead Sciences	Leucemia linfocítica crónica; linfoma folicular refractário	19 Set 2014	23 Jul 2014	GS-US-312-0116	Desenho adaptativo sequencial com duas análises interinas pré-definidas
Invokana®	Canagliflozina	Janssen-Cilag	Diabetes mellitus tipo II	15 Nov 2013	29 Mar 2013		Desenho adaptativo sequencial

**Anexo II. Guidelines da EMA que referem desenho adaptativo. Fonte: ELSÄBER, A, et al. 2014.**

*Adaptive clinical trial designs for European marketing authorization: a survey of scientific advice letters from the European Medicines Agency*<sup>63</sup>.

<b>Título</b>	<b>Data de implementação</b>	<b>Excerto do texto que refere desenho adaptativo</b>
Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia (EMA/CHMP/153191/2013)	01 Set 2014	4.1.1. Dos finding studies  ...To ensure an appropriate range of doses are tested an interim analysis may be planned with the possibility to broaden the study dose range.
Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP/EWP/558/95 rev 2)	15 Jan 2012	4.2.1.4.3. Alternative study designs  ...On occasion there may be a rationale for employing a flexible (e.g. adaptive) study design. In these cases it is essential that the study design is developed in conjunction with EU Regulators and that agreement is reached in the mode of primary analysis of outcomes, including the primary patient population.
Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.4)	01 Jul 2013	7.6.1. Adaptive Design  If a phase II/III study is designed only to address a single and non-complex question in phase II of the trial, such a proper dose for the confirmatory stage, adaptive design might increase the efficiency of drug development (CHMP/EWP/2459/02).  Whenever more complex issues are to be addressed, e.g. involving defining the proper target population, or multiple issues, e.g. sample size re-estimation and cut-offs for biomarker positive tumour samples, etc. it is questioned whether adaptive design approaches are advantageous and scientific advice should be considered.
Guideline on the investigation of medicinal products in the term and preterm neonate (EMEA/536810/2008)	01 Jan 2010	9. Special Aspects of Clinical Trial Design in Neonates  ...Adaptive, sequential, Bayesian or other designs may be used to minimize the size of the clinical trial. However, a balance between the need to obtain reliable safety information should be aimed at.

**Anexo III.** Guidelines da FDA que referem desenho adaptativo. Fonte: FDA DRAFT GUIDANCE FOR INDUSTRY. 2010. Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics<sup>64</sup>.

Título	Data de implementação	Excerto do texto que refere desenho adaptativo
Guideline for Industry: Analgesic Indications: Developing Drug and Biological Products	Draft guidance (published 05 Feb 2014)	6. Randomization, Stratification, and Blinding  ...Stratification, adaptive allocation, or other schemes to reduce variance between arms can be used as needed. If employed, we recommend that a discussion of how the analyses will account for such schemes be included in the protocol.
Guidance for Industry: Codevelopment of Two or More New Investigational Drugs for Use in Combination	14 Jun 2013	C. Proof of Concept Studies (Phase 2)  ...Scenario I includes a discussion of a standard factorial design as well as an adaptive factorial design that could be used if there is uncertainty about using the individual drugs as monotherapy.
Guidance for Industry: Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Approval of Human Drugs and Biological Products	Draft guidance (published 14 Dec 2012)	D. Adaptive Enrichment  Although a enrichment characteristic should almost always be specified before a study begins, certain adaptive designs can use enrichment strategies that identify predictive markers during the course of the study...However, the issue of whether the statistical testing results obtained by such an adaptive enrichment strategy are reproducible needs to be addressed...Although there has been little practical experience with enriched study designs whose sample size changes after the start of the study, or where other changes in the design are pre-planned to be based on accrued information during a trial, a number of adaptive designs seem potentially applicable...
Guidance for Industry: Non-Inferiority Clinical Trials	Draft guidance (published 01 Mar 2010)	G. Role of Adaptive Designs in NI Studies – Sample Size Re-estimation to Increase the Size of an NI Trial  Because it may be difficult to adequately plan the sample size for any study, including an NI study, especially when assumptions like the event rate may change from the planning phase to the study conduct, adaptive study designs that can allow for the prospective re-estimation of a larger sample size can be considered...If an adaptive design that allows unblinding is contemplated, then the design features and procedures for protection of the integrity of the trial need to be clearly stated in the protocol for the trial...
Guidance for Industry: Antibacterial Therapies for Patients With Unmet Medical	Draft guidance (published 01 Jul 2013)	a. Prospective active-controlled clinical trials in patients with serious bacterial diseases and unmet medical need.

Need for the Treatment of Serious Bacterial Diseases		...Innovative design and analysis strategies (including randomization of clinical trials centers, adaptive design clinical trials, Bayesian design and analysis strategies, or other approaches) can be employed in prospective, active-controlled trials, with an opportunity to stop the trial early for efficacy or futility. For example, the adaptive design might result in a shorter overall duration of the trial based on modification of sample size as a result of observed rates of patients enrolled who have unmet medical need...
Guidance for Industry: Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment	Draft guidance (published 04 Jun 2013)	e. Interim analyses and data monitoring committees ...If an adaptive design such as withdrawal of a treatment arm or sample size re-estimation based on an interim analysis is applied, then the adaptive design procedures should be prospectively prespecified...
Guidance for Industry: Compliance Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment	Draft guidance (published 23 Feb 2012)	f. Interim analyses and data monitoring committee If interim effectiveness analyses for success or futility will be performed, they should be prespecified in the protocol and in the analysis plan along with a justification...
Guidance for Industry: Neglected Tropical Diseases of the Developing World: Developing Drugs for Treatment or Prevention	03 Jul 2014	B. Clinical Development Considerations ...Adaptive clinical trial designs may be appropriate to consider for clinical trials of some NTDs. Clinical trials can be designed with adaptive features that may enhance the efficiency of the trial. For example, the adaptive design might result in a shorter overall duration of the trial, a fewer number of patients enrolled, or a greater likelihood of showing an effect of the drug if one exists...We also encourage sponsors to discuss such clinical trial designs with the FDA before conduct of the trial to provide an opportunity for advice on trials with an adaptation...
Guidance for Industry: Acute Bacterial Exacerbations of Chronic Bronchitis in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Developing Antimicrobial Drugs for Treatment	28 Set 2012	e. Interim analyses and data monitoring committee If interim (or futility) analyses will be performed, they should be specified in the analysis plan. The purpose of the interim analysis should be stated in the analysis; it is important that the interim analysis not affect trial conduct and thereby compromise trial results...
Guidance for Industry: Acute Bacterial Otitis Media: Developing Drugs for Treatment	01 Oct 2012	d. Interim analyses and data monitoring committee If interim effectiveness analyses for success or futility will be performed, they should be prespecified in the protocol and in the analysis plan along with a justification. Details on the operating procedures also should be provided before trial initiation. The purpose of the interim analysis should be stated along with the

		appropriate statistical adjustment to control the overall type I error rate. It is important that an appropriate firewall be in place to guarantee that the interim analysis will not affect trial conduct and thereby compromise trial results...
Guidance for Industry: Vaginal Microbicides: Development for the Prevention of HIV Infection	Draft guidance (published 21 Nov 2012)	<p>d. Interim analysis and data monitoring committee</p> <p>The plan for interim analyses to assess futility and safety should be finalized before trial initiation, and included in the statistical analysis plan. Based on interim findings, a trial may be terminated early for futility if the conditional power is low. Interim findings such as rate of condom usage or specific local practices affecting HIV transmission rate should guide sample size adjustments in an ongoing trial. Such increases in sample size also should be made in accordance with accepted guidelines for adaptive trial design as documented in the published statistical literature on sample size changes...</p>
Guidance for Industry: Complicated Intra Abdominal Infections: Developing Drugs for Treatment	Draft guidance (published 28 Sep 2012)	<p>f. Interim analyses and data monitoring committee</p> <p>If interim effectiveness analyses for success or futility will be performed, they should be prespecified in the protocol and in the analysis plan along with a justification. Details on the operating procedures also should be provided before trial initiation. The purpose of the interim analysis should be stated along with the appropriate statistical adjustment to control the overall type I error rate. It is important that an appropriate firewall be in place to guarantee that the interim analysis will not affect trial conduct and thereby compromise trial results...</p>

**Anexo IV.** Sumário de flexibilidade/benefícios e desafios/obstáculos de vários desenhos adaptativos. Fonte: TRIPHATY. V. 2013. *Adaptive Clinical Trials: Challenges and Opportunities*<sup>81</sup>.

Design	Flexibility/Benefits	Challenges/Obstacles
Adaptive Randomization Design	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Unequal probability of treatment assignment</li> <li>● Assign subjects to more promising treatment arm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Randomization schedule not available prior to the conduct of the trial</li> <li>● Not feasible for large trials or trials with long treatment duration</li> <li>● Statistical inference is often different, if not impossible, to obtain</li> </ul>
Adaptive Dose Finding Design*	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Drop inferior dose group early</li> <li>● Modify/add additional dose groups</li> <li>● Increase the probability of correctly identifying the MTD with limited number of subjects</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Selection of dose range under study</li> <li>● Selection criteria and decision rule</li> <li>● Risk of dropping promising dose groups</li> <li>● Selection of initial dose</li> </ul>
Two-stage Seamless Adaptive Design (either phase I/II or phase II/III)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Combine two studies into a single study</li> <li>● Fully utilize data collected from both stages</li> <li>● Reduce lead time between studies</li> <li>● Shorten the development time</li> <li>● Additional adaptations such as drop-the-loser, adaptive randomization, and adaptive hypotheses may be applied at the end of the 1<sup>st</sup> stage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● The control of the overall type I error rate</li> <li>● Sample size calculation/allocation</li> <li>● How to perform analysis based on combined data collected from both stages?</li> <li>● Is the O'Brien-Fleming type of boundaries feasible?</li> </ul>

\*For example, adaptive dose escalation designs for cancer trials