

# Novas abordagens nos ensaios clínicos: Desenhos adaptativos

## Introdução

No paradigma tradicional do desenho de ensaios clínicos, cada novo tratamento deve passar por um rigoroso processo de desenvolvimento. Após os ensaios bem sucedidos de Fase I, é necessário um ensaio de Fase II para mostrar eficácia e segurança suficientes. Quando isto tiver sido demonstrado, o medicamento é submetido a ensaios de Fase III, nos quais é comparado com um tratamento padrão (controlo). Fazer isto para cada tratamento isoladamente requer um longo período de tempo, um grande número de doentes e significativos recursos financeiros. Adicionalmente, na abordagem tradicional, não são permitidas modificações durante o ensaio.

Uma nova abordagem ao desenho de ensaios clínicos é um desenho de ensaio clínico adaptativo. Os ensaios clínicos adaptativos incluem uma oportunidade planeada previamente para alterar um ou mais dos aspetos especificados no ensaio. Isto geralmente baseia-se na análise dos dados provisórios dos participantes durante o ensaio.

Existem muitas razões para utilizar desenhos adaptativos (ou vias adaptativas) nos ensaios clínicos. Num ambiente sujeito a desafios económicos, os desenhos adaptativos parecem ser atrativos para a indústria farmacêutica, para as instituições académicas, para os médicos e para os doentes.

# Desenhos adaptativos

Os desenhos adaptativos são desenhos de ensaios clínicos relativamente flexíveis, que permitem modificações durante o decorrer do ensaio para agilizar e otimizar o processo. As análises dos dados acumulados do estudo são executadas em momentos planejados previamente durante o ensaio, e podem ser feitas de forma totalmente oculta ou aberta e podem ocorrer com ou sem teste de hipótese estatística formal. É importante que o processo apenas seja modificado de modo a que a validade e a integridade do ensaio não sejam afetadas.

Os desenhos adaptativos podem representar desafios operacionais devido à sua complexidade, e o processo de adaptação de um ensaio pode introduzir viés. Este viés podem ser estatístico ou operacional, por exemplo, se uma adaptação sugerir que os resultados de um ensaio indicam uma determinada direção.

O desenho adaptativo pode melhorar a eficiência do ensaio para o promotor e os participantes do ensaio. No entanto, se não for realizada corretamente, existe um alto risco de que esse ensaio possa gerar resultados clínicos difíceis de interpretar ou de traduzir na prática diária.

## Desenhos adaptativos em doenças raras

Os ensaios clínicos em doenças raras têm normalmente necessidades pequenas. Planejar um ensaio clínico pequeno, particularmente numa doença rara, pode apresentar vários desafios. Os ensaios pequenos apresentam maior variabilidade do que os ensaios maiores, o que implica que os desenhos padrão podem levar a ensaios adequados apenas para efeitos grandes.

Os requisitos específicos dos ensaios em doenças raras tornam

os desenhos adaptativos particularmente atrativos. Os ensaios clássicos em doenças raras são normalmente fortalecidos para efeitos grandes. O poder de um teste estatístico é a capacidade do teste detetar um efeito, se o efeito realmente existir. Em termos estatísticos, é a probabilidade de que levará corretamente à rejeição de uma hipótese nula.

Em alguns casos, poderá não ser possível rejeitar a hipótese nula, não porque seja verdadeira, mas porque não existem evidências suficientes contra ela. Isto pode dever-se ao fato de a experiência não ser grande o suficiente para rejeitar a hipótese nula. Como tal, o poder de um teste pode ser descrito como a probabilidade de não cometer um erro do tipo II (não rejeitar a hipótese nula quando na verdade é falsa).

Os desenhos adaptativos fornecem uma alternativa atrativa porque:

- Reduzem o processo de desenvolvimento sem comprometer a validade ou a eficácia
- Os tratamentos ineficazes podem ser identificados mais cedo
- Permitem uma utilização mais eficiente dos recursos.

No entanto, é importante reconhecer o que um desenho adaptativo pode ou não servir no caso das doenças raras. Mais importante ainda, os desenhos adaptativos não podem tornar um medicamento mais eficaz. No entanto, podem identificar tratamentos ineficazes precocemente. Esta identificação precoce pode minimizar os recursos alocados ao estudo de um tratamento ineficaz e irá permitir a redistribuição de recursos para tratamentos mais promissores.

## **Abordagens possíveis num desenho adaptativo**

O termo “adaptativo” abrange um conjunto variado de desenhos,

mas a maioria destes segue uma estrutura simples. Num ensaio adaptativo, existem fases de aprendizagem e confirmação, que seguem uma abordagem semelhante à do processo de desenvolvimento clínico global em múltiplos cenários de ensaio (Fase I, Fase II e Fase III). Como resultado, podem ser efetuadas alterações nas hipóteses ou nos parâmetros do desenho.

### **Fases de aprendizagem:**

- Os principais elementos do desenho podem ser alterados (por exemplo, eliminar braços de tratamento)
- Incerteza estatística (por exemplo, viés, variabilidade, seleção incorreta)
- Estimativa dos efeitos do tratamento (benéficos ou adversos)

### **Fases de confirmação:**

- O controlo dos erros estatísticos e dos viés operacionais é de extrema importância
- É necessário um forte controlo dos erros do Tipo I (por exemplo, encontrar um tratamento eficaz, quando, na verdade, não o é).

O desenho adaptativo utilizado mais frequentemente é o ensaio com regras de interrupção precoce em caso de futilidade (quando o tratamento ou ensaio não produz qualquer resultado útil) ou eficácia.

Estas regras são pré-determinados e verificadas por uma ou mais análises intermédias. Impedem que os participantes tomem medicamentos que não irão fornecer um efeito benéfico ou que não são seguros. Mais importante, se se observar que o medicamento experimental é clinicamente mais eficaz do que o controlo, não seria ético continuar a administrar o medicamento controlo menos eficaz. As regras de interrupção precoce no caso de futilidade permitem interromper a administração de um medicamento de controlo menos eficaz.

Existem também desenhos nos quais são eliminados braços de tratamento ao longo de um ensaio, ou nos quais uma subpopulação é selecionada com base num biomarcador de interesse.

Alguns desenhos permitem fazer uma nova estimativa do tamanho da amostra, por exemplo, um aumento na população de doentes caso os resultados pareçam promissores.

A aleatorização adaptativa é outro exemplo de um desenho intuitivamente atrativo. Neste desenho, uma maior proporção de doentes seria tratada com o “melhor” braço (se existente). Estes desenhos de ensaios adaptativos baseiam-se principalmente em análises intermédias abertas que estimam os efeitos do tratamento, ou seja, que os analistas estão a saber qual o tratamento a que os participantes foram atribuídos.

## **Exemplos de ensaios de desenho adaptativo**

### **Exemplo 1: Desenho de grupo sequencial**

Um desenho de grupo sequencial é um exemplo típico de um ensaio de Fase III com regras para interrupção precoce no caso de futilidade ou eficácia. No ensaio de exemplo representado no diagrama seguinte, os doentes foram aleatorizados entre a primeira linha de tratamento com um medicamento em monoterapia ou com dois medicamentos em combinação.

Houve duas fases intermédias nas quais foi possível interromper o ensaio precocemente e realizar análise antes de todos os resultados do ensaio serem recolhidos. O ensaio poderia ter sido interrompido:

- Na fase Intermédia 1, para futilidade baseada na sobrevivência livre de progressão (PFS), se o doente não apresentar qualquer progressão de um cancro específico

ou não

- Na fase Intermédia 2, para futilidade ou eficácia com base na sobrevivência global.

O desenho de grupo sequencial é um exemplo clássico que é muitas vezes esquecido quando se pensa em desenho adaptativo, uma vez que já era utilizado antes de outros desenhos adaptativos se tornarem mais frequentes. No desenho do estudo, são planeadas antecipadamente oportunidades de adaptação, o que resulta no facto de o poder e os erros do Tipo I ou os testes sequenciais serem relativamente fáceis de ajustar quando se realizam vários testes. Isso mantém o poder global e os erros do Tipo I.

## **Exemplo 2: Múltiplos braços múltiplas fases (MAMS)**

O ensaio múltiplos braços múltiplas fases (MAMS) é um novo paradigma para a realização de ensaios clínicos aleatorizados controlados que tornam interessante a utilização de um desenho adaptativo.

Os ensaios MAMS permitem a avaliação simultânea de vários tratamentos experimentais comparativamente a um braço de controlo único. Os ensaios MAMS fornecem respostas precoces e são potencialmente mais rentáveis do que uma série de ensaios desenhados tradicionalmente.

Neste exemplo, vemos um desenho que utiliza vários braços e fases em simultâneo.

O desenho MAMS requer uma medida definitiva primária e intermédia dos resultados. A medida definitiva dos resultados é aquela sobre a qual as conclusões finais se devem basear. A medida intermédia dos resultados fornece um meio de rastrear as provas emergentes das evidências.

Na primeira análise intermédia do exemplo acima, considera-se que o Regime Inovador 2 não apresenta benefícios suficientes comparativamente ao controlo e não irá avançar para a fase 2. Na segunda análise intermédia, o recrutamento para os Regimes Inovadores 1 e 4 é interrompido, e apenas o regime controlo e o Regime Inovador 3 irão continuar até ao fim do ensaio e avançar para os estudos de Fase III.

### **Vantagens do desenho MAMS:**

- **Menos doentes**

Neste desenho, são realizados vários ensaios em simultâneo, o que ajuda a reduzir o número de doentes aleatorizados para o braço controlo

- **Menos tempo total necessário para a descoberta do medicamento**

As fases intermédias do desenho MAMS substituem a Fase II isolada. A decisão sobre se o medicamento é suficientemente ativo é incorporada como uma fase piloto neste ensaio.

- **Menor necessidade de pedidos e aprovações**

O trabalho regulamentar é efetuado para um ensaio em vez de para vários ensaios.

- **Flexível**

Os braços desinteressantes podem ser eliminados e podem ser adicionados novos braços.

- **Custo reduzido**

Este desenho de ensaio requer menos doentes, menos pedidos regulamentares e menos tempo total. Tudo isto ajuda a economizar nos custos do desenvolvimento.

### **Desvantagens do desenho MAMS:**

- **Características operacionais**

Devido à complexidade desta abordagem, pode ser difícil

de gerir e requer muitas simulações durante o processo de desenho.

- **Número de doentes necessário**

Isto depende das características operacionais, mas se forem adicionados braços do tratamento durante o ensaio, pode ser difícil prever o orçamento e questões regulamentares.

- **Duração do ensaio**

Se forem adicionados braços de tratamento, torna-se difícil prever quando o ensaio será interrompido.

- **Integração contínua (recrutamento) no braço controlo**

De modo a evitar um viés no tempo quando são adicionados novos braços de tratamento, o recrutamento para o braço controlo deve continuar durante todo o ensaio. Deve também ter-se em consideração o que acontecerá caso fique disponível um novo tratamento padrão durante o ensaio; o controlo ainda é relevante?

- **Comparação entre braços experimentais**

O desenho MAMS apenas permite comparações entre braços de tratamento individuais e o braço controlo. Não permite a comparação entre os próprios braços de tratamento individuais.

## **Exemplo 3: Desenho de Fase II/Fase III contínuo**

Um desenho de Fase II/Fase III contínuo é frequentemente utilizado no caso das doenças raras; também é chamado de "teste de combinação". No exemplo abaixo, os doentes são aleatorizados entre três braços de tratamento na primeira fase do desenho (Fase IIb). O primeiro braço de tratamento é o braço controlo, no qual os doentes recebem o tratamento padrão. Os doentes no segundo e terceiro braços de tratamento

recebem tratamentos diferentes; Tratamento 1 ou Tratamento 2.

No final da primeira Fase (Fase IIb), o Tratamento 1 e o Tratamento 2 são comparados com base na melhor sobrevivência livre de progressão (PFS). O braço de tratamento menos eficaz é eliminado. O outro braço de tratamento continuado para a segunda fase (Fase III). Nesta fase, é realizada uma comparação da eficácia comparativamente ao tratamento padrão.

### **Vantagens do desenho de Fase II/Fase III contínuo**

- **Ajuda a mitigar viés**

Ambas as fases são realizadas de forma independente e os resultados de ambas as fases são combinados no final sob a forma de um resultado global do teste.

- **Diminui o tempo e a exposição dos doentes**

A Fase II e a Fase III são realizadas no contexto de um ensaio.

- **Relativamente flexível**

A forma como o braço de tratamento para a comparação final é escolhido na Fase II e conjugado com a Fase III é relativamente flexível.

- **Utilização eficiente dos recursos**

Os doentes da Fase II e da Fase III contribuem ambos com dados para os resultados finais.

### **Desvantagens**

- **Análises estatísticas complicadas**

Este desenho requer aspetos estatísticos que não são muito simples.

- **Pausa no recrutamento**

Existe uma pausa no recrutamento entre as duas fases enquanto se espera que sejam recolhidos dados

suficientes de modo a realizar a análise intermédia que decide a continuação ou não.

- **Desafios logísticos**

Este desenho é desafiador do ponto de vista logístico. Requer um fluxo rápido de dados para que o número de eventos na análise possam ser acompanhados.

- **Dificuldades resultantes de parâmetros de avaliação a longo prazo**

Este desenho requer que estejam disponíveis informações sobre a PFS de forma relativamente rápida. Isto torna-se mais difícil quando os parâmetros de avaliação são a longo prazo.

- **Risco de perda de informações**

A combinação de dois braços cria risco de perda de informações

## **Envolvimento do doente**

A contribuição dos doentes no desenho adaptativo pode ajudar os investigadores a identificar o desenho mais adequado, ajudando a definir e a compreender as necessidades e os requisitos da população de doentes. Os doentes podem ser também envolvidos na Comissão de Monitorização de Dados.

## **Conclusões**

Novos desenhos de estudo podem permitir:

- Estratégias de desenho flexíveis
- Utilização mais eficiente dos recursos
- Processo de desenvolvimento mais reduzido

De um ponto de vista regulamentar, é importante manter a validade e a integridade dos desenhos adaptativos nos estudos clínicos:

- Responder à mesma pergunta tal como o desenho de estudo clássico
- Controlar os viés operacionais
- Controlar erros que poderão ser estatisticamente significativos
- Interpretar os resultados

## **Anexos**

A2-4.08-v1.2