



Visão crítica da metodologia e interpretação crítica de resultados de estudos clínicos

Medicina Baseada em evidência em tumores urológicos

Lucas V. dos Santos
Oncologia Clínica

Declaração de Conflitos de Interesse

Declaro que não possuo conflitos de interesse relevantes em relação a esta apresentação

Agenda

Importância da busca pela verdade

O tripé da avaliação crítica

PICOTT

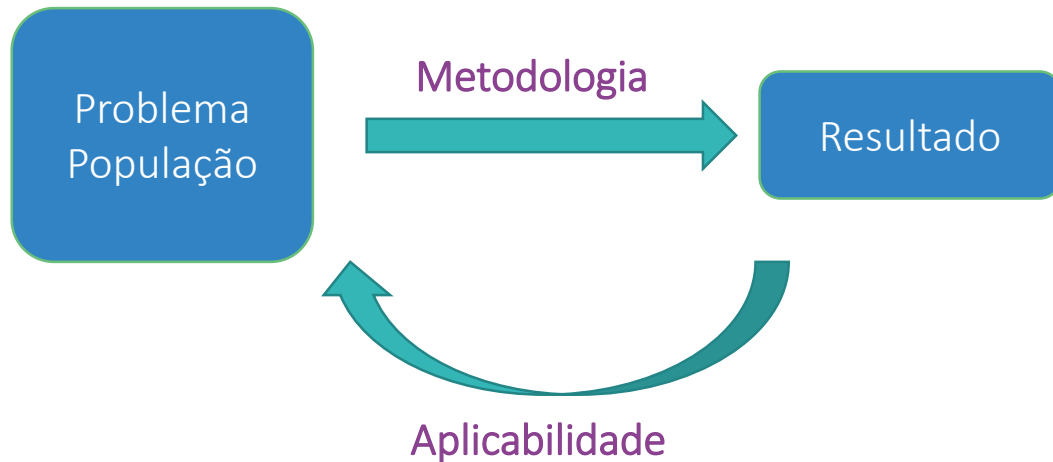
Validade interna

Importância dos resultados

Aplicabilidade e Validade externa

Definimos o que queremos

Ou o que precisamos



“Uma boa decisão é baseada em conhecimento, não em números.”

Plato

“A verdade está no mundo à nossa volta.”

Aristóteles

O tripé da avaliação crítica

Validade

Eu posso confiar nos resultados?

OU, os resultados traduzem a realidade?

Importância

Sendo verdadeira, a informação é clinicamente importante?

A informação nova representa algum benefício para os pacientes?

Aplicabilidade

Eu posso aplicar estas informações aos meus doentes?

Viabilidade social, econômica, geográfica, cultural, etc.

PICOTT

P: população

I: intervenção

C: comparação

O: desfecho

T: tipo de questão

T: tipo de estudo

PICOTT

P: população

I: intervenção

C: comparação

O: desfecho

TT: tipo de questão, tipo de estudo

Estudos sobre tratamento ...

PICOTT

P: população

I: intervenção

C: comparação

O: desfecho

TT: tipo de questão, tipo de estudo

ECOG 0-1 / PS 70%



Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma

R.J. Motzer, B. Escudier, D.F. McDermott, S. George, H.J. Hammers, S. Srinivas, S.S. Tykodi, J.A. Sosman, G. Procopio, E.R. Plimack, D. Castellano, T.K. Choueiri, H. Gurney, F. Donskov, P. Bono, J. Wagstaff, T.C. Gauler, T. Ueda, Y. Tomita, F.A. Schutz, C. Kollmannsberger, J. Larkin, A. Ravaud, J.S. Simon, L.-A. Xu, I.M. Waxman, and P. Sharma for the CheckMate 025 Investigators

Table 1. The ECOG scoring system versus the Karnofsky scoring system

ECOG/WHO/Zubrod score		Karnofsky score	
Fully active, no restrictions	0	Normal, no evidence of disease Able to perform normal activity with only minor symptoms	100 90
Restricted in strenuous activity Ambulatory, can carry out work	1	Normal activity with effort Able to care for self but unable to do normal activities	80 70
Ambulatory >50% of the time Capable of self-care Unable to work/usual activities	2	Requires occasional assistance, cares for most needs Requires considerable assistance	60 50
Ambulatory ≤50% of the time Capable of limited self-care only	3	Disabled, requires special assistance Severely disabled	40 30
Disabled, no self-care Confined to bed or chair	4	Very sick, requires active support Moribund	20 10

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; WHO = World Health Organization

PICOTT

- P: população
- I: intervenção
- C: comparação
- O: desfecho
- TT: tipo de questão,

20 vs 25mg/m²

Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial



*Johann Sebastian de Bono, Stephane Oudard, Mustafa Ozguraglu, Steinbjorn Hansen, Jean-Pascal Machiels, Ivo Kocak, Gwenaëlle Gravis, Istvan Bodrogi, Mary J Mackenzie, Liji Shen, Martin Roessner, Sunil Gupta, A Oliver Sartor, for the TROPIC Investigators**

Summary

Clinical Cancer Research

Advanced Search

- Home
- About
- Articles
- For Authors
- Alerts

Cancer Therapy: Clinical

Phase I and Pharmacokinetic Study of XRP6258 (RPR 116258A), a Novel Taxane, Administered as a 1-Hour Infusion Every 3 Weeks in Patients with Advanced Solid Tumors

Alain C. Mita, Louis J. Denis, Eric K. Rowinsky, Johann S. DeBono, Andrew D. Goetz, Leonel Ochoa, Bahram Forouzesh, Muralidhar Beeram, Amita Patnaik, Kathleen Molpus, Dorothée Semiond, Michèle Besenval, and Anthony W. Tolcher

PICOTT

P: população

I: intervenção

C: comparação

O: desfecho

TT: tipo de questão, tipo de estudo

VOLUME 28 · NUMBER 6 · FEBRUARY 20 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

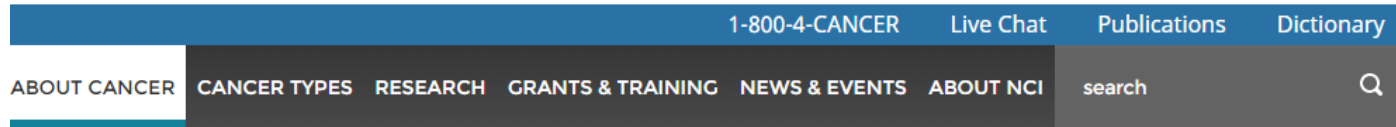
Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial

Gora N. Sternberg, Ian D. Davis, Jozef Mardiak, Cezary Szczylik, Eunsik Lee, John Wagstaff, Carlos H. Barrios, Pamela Salman, Oleg A. Gladkov, Alexander Kavina, Juan J. Zarbá, Mei Chen, Lauren McCann, Lini Pandite, Debasish F. Roychowdhury, and Robert E. Hawkins

From the Department of Medical Oncol-

Tratamento padrão à época: sunitinibe / outras

PICOTT



P: população

I: intervenção

C: comparação

O: desfecho

TT: tipo de questão

Metastatic HER2-Negative Breast Cancer

On November 18, 2011, Food and Drug Administration Commissioner Margaret Hamburg revoked the agency's accelerated approval of the breast cancer indication for bevacizumab (Avastin[®], made by Genentech). Bevacizumab used for metastatic breast cancer has not been shown to provide a benefit, in terms of delay in the growth of tumors, that would justify its serious and potentially life-threatening risks. Nor is there evidence that use of bevacizumab will either help women with breast cancer live longer or improve their quality of life.

This decision involves bevacizumab used in combination with the cancer drug paclitaxel for those patients who have not been treated with chemotherapy for their form of metastatic breast cancer known as HER2 negative. This indication must now be removed from bevacizumab's product labeling.

Bevacizumab will still remain on the market as an approved treatment for certain types of colon, lung, kidney and brain cancer (glioblastoma multiforme).

Bevacizumab was approved for metastatic breast cancer in February 2008 under the FDA's accelerated approval program, which allows a drug to be approved based on data that are not sufficiently complete to permit full approval. The accelerated

45 meses: PFS

PICOTT

Articles

P: população

I: intervenção

C: comparação

O: desfecho

TT: tipo de questão, tipo de estudo

Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial



Ph2 promising, Ph3 negative

Validade

Randomização

A chance de um paciente entrar no grupo controle ou no experimental deve ser “justa”

Garantia de grupos homogêneos

Avaliar o método de randomização

Geração de números randômicos

Centralizada

Validade

As amostras nem sempre são iguais

As coortes de estudos diferentes podem ter diferentes riscos iniciais (erro aleatório ou sistêmico)

Exemplo: quimioterapia em altas doses e TMO adjuvante para pacientes com câncer de mama de alto risco

Estudos não randomizados (controles históricos)

RRR 50% (mortalidade)

RRR 70% (recaída)

4 RCTs negativos

Validade

Clinical Cancer Research

[Advanced Search](#)

[Home](#) [About](#) [Articles](#) [For Authors](#) [Alerts](#)

Cancer Therapy: Clinical

Androgen Receptor Modulation Optimized for Response (ARMOR) Phase I and II Studies: Galeterone for the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer

Bruce Montgomery, Mario A. Eisenberger, Matthew B. Rettig, Franklin Chu, Roberto Pili, Joseph J. Stephenson, Nicholas J. Vogelzang, Alan J. Koletsky, Luke T. Nordquist, William J. Edenfield, Khalid Mamlouk, Karen J. Ferrante, and Mary-Ellen Taplin

DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1432 Published March 2016

Validade

Mascaramento da alocação

Impede direcionamento para determinado grupo da randomização

Imprevisibilidade para o braço de randomização

Impede viés de inclusão/exclusão após a randomização

Envelope para randomização em laparoscopia

Validade

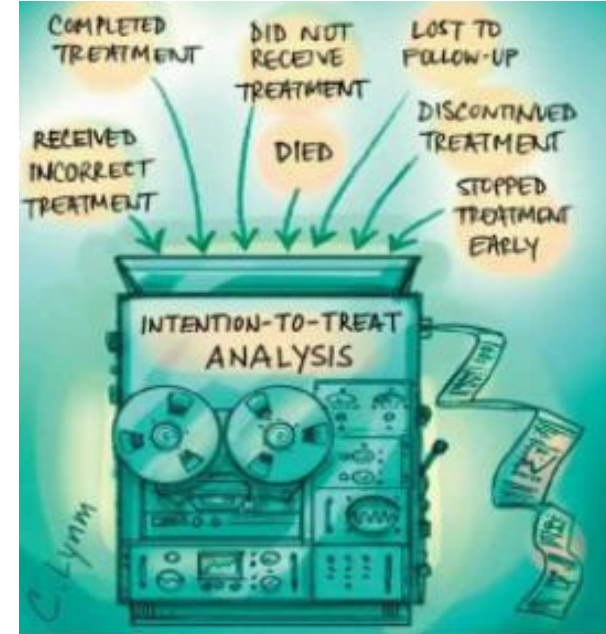
Há perdas de mais de 10% dos pacientes?

Os pacientes foram mantidos no grupo em que foram alocados?

Análise por intenção de tratamento (ITT)

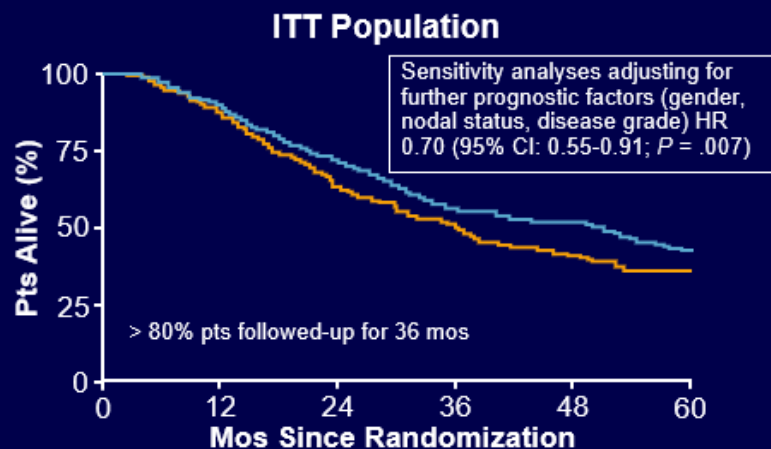
Análise “por protocolo” – desbalança a randomização

Preferível quando estudos de não-inferioridade

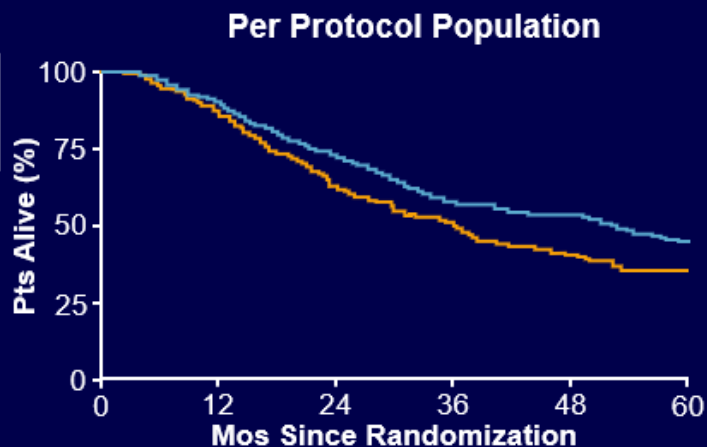


Validade

BILCAP: OS



Treatment	Median OS, Mos (95% CI)	HR (95% CI)
Capecitabine	51.1 (34.6-59.1)	0.81 (0.63-1.04)
Observation	36.4 (29.7-44.5)	$P = .097$



Treatment	Median OS, Mos (95% CI)	HR (95% CI)
Capecitabine	52.7 (40.3-NR)	0.75 (0.58-0.97)
Observation	36.1 (29.6-44.2)	$P = .028$

Validade

Mascaramento do avaliador

Lâminas, exames radiológicos sem viés

Duplo-mascaramento é ainda melhor (pacientes e médicos)

Nem sempre factível

Co-intervenção

Avaliação de efeitos colaterais

Suspensão precoce de tratamento supostamente menos eficaz

Validade



Validade

Independent Radiologic Review in Metastatic Colorectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis¹

João Paulo da Silveira Nogueira Lima, MD
Fabiano Hahn de Souza, MD, MSc
Diocésio Alves Pinto de Andrade, MD
José Barreto Campello Carvalheira, MD, PhD
Lucas Vieira dos Santos, MD

Purpose:

To perform a meta-analysis addressing evaluation bias in local radiologic assessment (LRA) of lesions when compared with independent radiologic review (IRR) in randomized controlled trials (RCTs) testing chemotherapy for metastatic colorectal cancer (CRC).

Materials and Methods:

MEDLINE, EMBASE, ClinicalTrials.gov, the Cochrane Library, and Web sites for major medical meetings were searched for RCTs of chemotherapy for metastatic CRC that reported response evaluation by both LRA and IRR. The risk ratios (RRs) of response in the experimental (RR_{exp}) and control (RR_{cont}) arms were calculated (response rate in LRA divided by response rate in IRR) for each selected study. The ratio of RR of response was calculated (RR of response of LRA divided by RR of response of IRR). The random-effects model was applied. Meta-regression was used to examine the effect of study characteristics on outcomes.

Results:

LRA and IRR results were concordant (13 studies; 7742 patients; ratio of RR of response = 0.97; 95% confidence interval [95% CI]: 0.90, 1.04; $P = .35$). However, LRA overestimated tumor response independently of therapy allocation (interaction test, $P = .81$) both in control (RR_{cont} , 1.163; 95% CI: 1.086, 1.246; $P < .001$) and experimental (RR_{exp} , 1.156; 95% CI: 1.093, 1.222; $P < .001$) therapies. Meta-regression did not show any effect of trial characteristics on effects.

Validade

O grupo controle era adequado?

Foi usado um grupo controle sabidamente mais fraco?

estudo ZEBRA (Zol+Tam vs TMX)

Pazopanibe vs Placebo?

Validade

Tamanho amostral, poder do estudo

Desfecho escolhido, tempo de observação, critérios para censura

Premissas estatísticas

às vezes baseadas em séries retrospectivas

Análises interinas de eficácia ou futilidade – aumenta o risco de erro

“consumo” do alfa, tem de ser levado em conta no planejamento

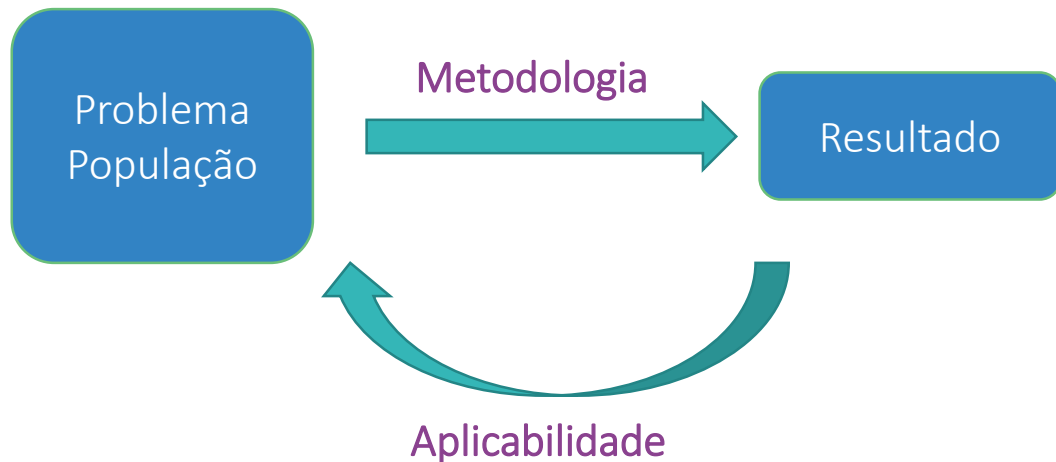
desenhos adaptativos (bayesianos)

Ajustes para cross-over

Análise de subgrupos

Definimos o que queremos

Ou o que precisamos



“Uma boa decisão é baseada em conhecimento, não em números.”

Plato

“A verdade está no mundo à nossa volta.”

Aristóteles

O tripé da avaliação crítica

Validade

Eu posso confiar nos resultados?

OU, os resultados traduzem a realidade?

Importância

Sendo verdadeira, a informação é clinicamente importante?

A informação nova representa algum benefício para os pacientes?

Aplicabilidade

Eu posso aplicar estas informações aos meus doentes?

Viabilidade social, econômica, geográfica, cultural, etc.

A importância dos resultados



Resultado

O resultado aferido:

- (1) é “estatisticamente significativo” – análise com a validade interna
- (2) é relevante para os pacientes?
- (3) a magnitude do benefício é relevante?

A importância dos resultados

O resultado aferido:

- (1) é “estatisticamente significativo” – análise com a validade interna
- (2) é relevante para os pacientes?
- (3) a magnitude do benefício é relevante?

Resultado

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer

Martin Schlumberger, M.D., Makoto Tahara, M.D., Ph.D., Lori J. Wirth, M.D., Bruce Robinson, M.D., Marcia S. Brose, M.D., Ph.D., Rossella Elisei, M.D., Mohammed Amir Habra, M.D., Kate Newbold, M.D., Manisha H. Shah, M.D., Ana O. Hoff, M.D., Andrew G. Gianoukakis, M.D., Naomi Kiyota, M.D., Ph.D., Matthew H. Taylor, M.D., Sung-Bae Kim, M.D., Ph.D., Monika K. Krzyzanowska, M.D., M.P.H., Corina E. Dutcus, M.D., Begoña de las Heras, M.D., Junming Zhu, Ph.D., and Steven I. Sherman, M.D.

Articles

Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial



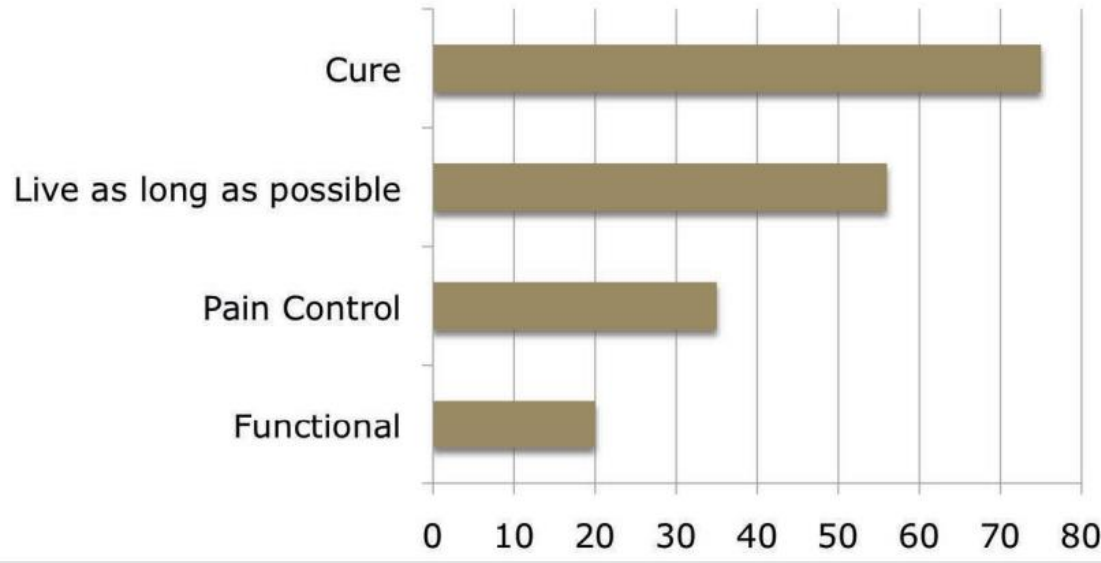
Axel Grothey*, Eric Van Cutsem*, Alberto Sobrero, Salvatore Siena, Alfredo Falcone, Marc Ychou, Yves Humblet, Olivier Bouché, Laurent Mineur, Carlo Barone, Antoine Adenis, Josep Tabernero, Takayuki Yoshino, Heinz-Josef Lenz, Richard M Goldberg, Daniel J Sargent, Frank Cihon, Lisa Cupit, Andrea Wagner, Dirk Laurent, for the CORRECT Study Group†

Summary

Objetivos do Tratamento

How do head and neck cancer patients prioritize treatment outcomes before initiating treatment?

(List MA et al., *J Clin Oncol*, 2000)



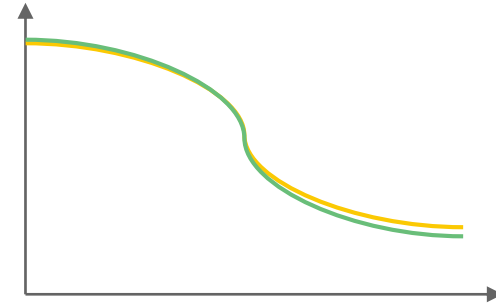
Resultados

Desfechos

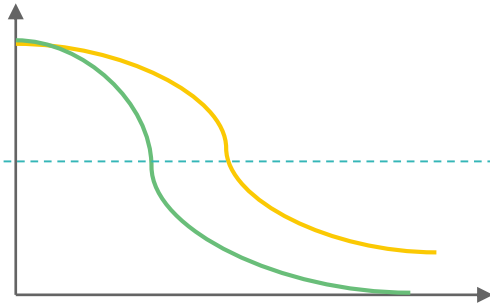
Dicotômicos vs Tempo-para evento

Desfechos combinados

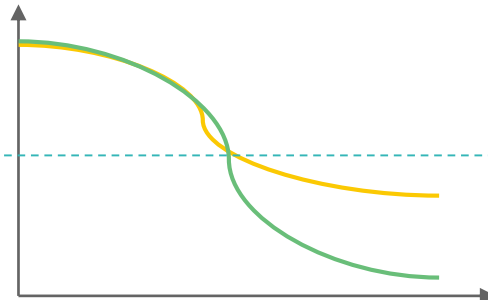
Diferença/razão de risco vs medidas de tendência central



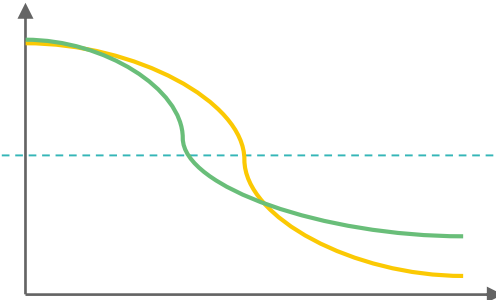
HR -
Mediana -



HR +
Mediana +

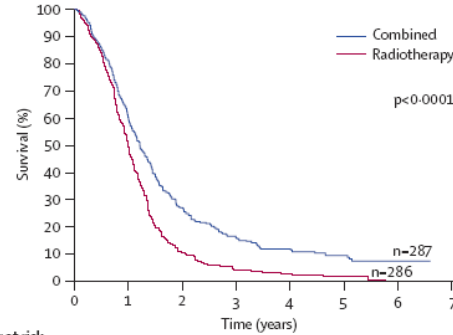


HR +
Mediana -



HR -
Mediana +

Resultados

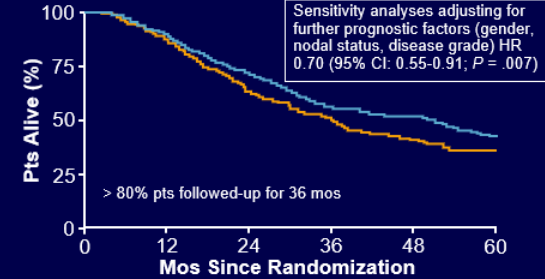


Number at risk

	0	1	2	3	4	5	6
Combined	254	175	76	39	23	14	6
Radiotherapy	278	144	31	11	6	3	0

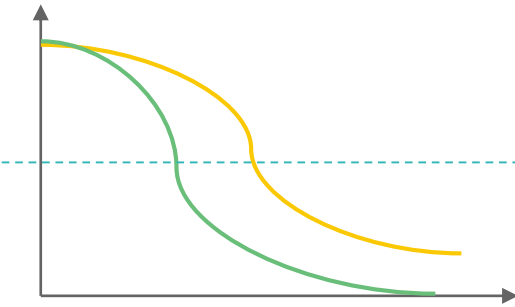
BILCAP: OS

ITT Population



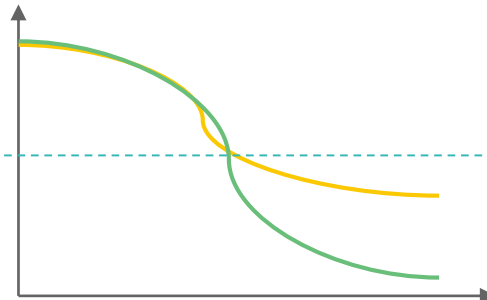
Treatment	Median OS, Mos (95% CI)	HR (95% CI)
Capecitabine	51.1 (34.6-59.1)	0.81 (0.63-1.04)
Observation	36.4 (29.7-44.5)	$P = .097$

Primrose JN, et al. ASCO 2017. Abstract 4006. Reproduced with permission

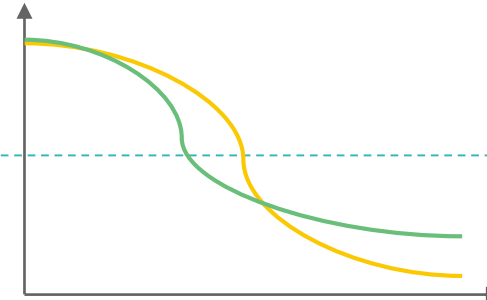


30

HR +
Mediana +



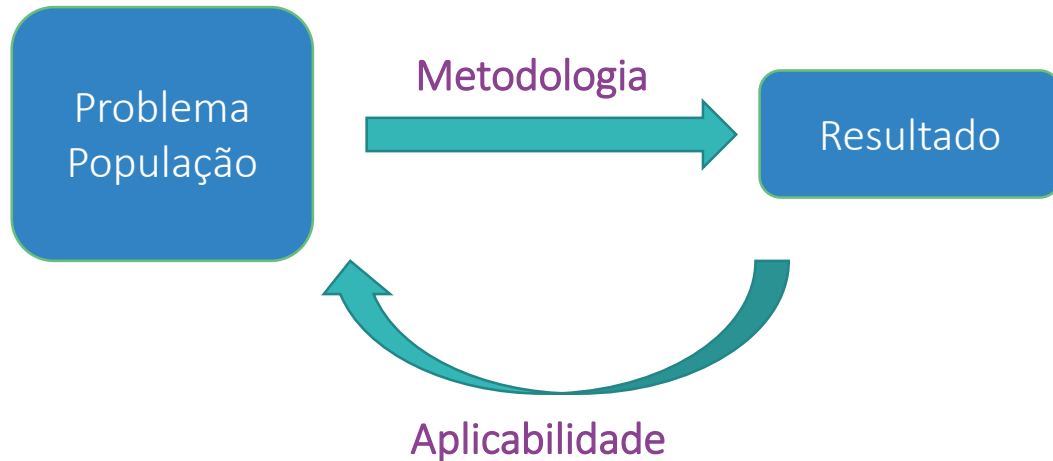
HR +
Mediana -



HR -
Mediana +

Definimos o que queremos

Ou o que precisamos



“Uma boa decisão é baseada em conhecimento, não em números.”

Plato

“A verdade está no mundo à nossa volta.”

Aristóteles

O tripé da avaliação crítica

Validade

Eu posso confiar nos resultados?

OU, os resultados traduzem a realidade?

Importância

Sendo verdadeira, a informação é clinicamente importante?

A informação nova representa algum benefício para os pacientes?

Aplicabilidade

Eu posso aplicar estas informações aos meus doentes?

Viabilidade social, econômica, geográfica, cultural, etc.

Aplicabilidade

Barreiras governamentais

NCIC, NICE, EMA, FDA, ANVISA, ANS, SUS

Barreiras econômicas

Validade Externa

capacidade de generalizar os resultados dos estudos para a minha população

critérios de seleção (selecionados vs mundo real)

Aplicabilidade

Complexidade de execução



Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer

Philip W. Kantoff, M.D., Celestia S. Higano, M.D., Neal D. Shore, M.D., E. Roy Berger, M.D., Eric J. Small, M.D., David F. Penson, M.D., Charles H. Redfern, M.D., Anna C. Ferrari, M.D., Robert Dreicer, M.D., Robert B. Sims, M.D., Yi Xu, Ph.D., Mark W. Frohlich, M.D., and Paul F. Schellhammer, M.D., for the IMPACT Study Investigators*



Altmetric: 328 Citations: 1 [More detail >>](#)

Article

CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy

Terry J Fry , Nirali N Shah, Rimas J Orentas, Maryalice Stetler-Stevenson, Constance M Yuan, Sneha Ramakrishna, Pamela Wolters, Staci Martin, Cindy Delbrook, Bonnie Yates, Haneen Shalabi, Thomas J Fountaine, Jack F Shern, Robbie G Majzner, David F Stroncek, Marianna Sabatino, Yang Feng, Dimitar S Dimitrov, Ling Zhang, Sang Nguyen, Haiying Qin, Boro Dropulic, Daniel W Lee & Crystal L Mackall

A palavra é: *ceticismo*



There are three kinds of lies:
lies, damned lies, and statistics.

~ Benjamin Disraeli