

Respostas aos comentários dos Exmos. Revisores do artigo enviado à revista Acta Médica Portuguesa, intitulado "Indicadores (outcomes) primários e secundários em ensaios clínicos oncológicos: definição e usos" de Vaz Carneiro A e col.

Revisor A	
<p>Analisei a revisão por António Vaz Carneiro e colegas sobre outcomes clínicos em ensaios oncológicos. O artigo aborda um tópico metodologicamente pertinente e contribui para a disseminação de informação que está em documentos regulamentares de análise mais demorada e menos didática.</p> <p>Salientam-se algumas limitações como o recurso infrequente a citações de fontes e a parca clareza de comunicação em determinadas secções do texto, algumas das quais com sério prejuízo de conteúdo.</p> <p>Ainda, considero que este artigo deverá informar claramente que se refere a ensaios que testam medicamentos ou agentes biológicos, excluindo ensaios com imunoterapia. De outro modo terá que se buscar uma abordagem mais completa desse subgrupo de ensaios.</p> <p>Gostaria de propor algumas alterações que apresento de seguida.</p>	<p>Agradecemos o comentário.</p> <p>Ver abaixo.</p> <p>Corrigido no texto (nota de rodapé p. 4)</p>
<ul style="list-style-type: none">Na secção de materiais e métodos ponderar substituir o termo "revisão narrativa" visto não ser um conceito convencional na revisão de literatura em ciências biomédicas. Poder-se-ia chamar revisão não sistemática.	<p>De facto, o conceito de "revisão narrativa" é presentemente aceite como alternativa à revisão sistemática e é considerada a maneira correcta de definir o que no passado se chamada "artigo de revisão" (Greenhalgh T. How to Read a Paper, 4th Ed. BMJ Books 2010)</p>

<p>Na secção "Introdução":</p> <ul style="list-style-type: none">• Introduzir citação na primeira frase.• No parágrafo 3 aquando da discussão das fases dos ensaios, a fase II visa testar eficácia além de segurança, não meramente alargar o número de pessoas em estudo.• Na fase III substituir "benefício/risco" por segurança e eficácia.• Ainda na fase III o outcome primário não implica ser contra o tratamento standard visto poder ser contra placebo.• Os ensaios de fase IV são realizados pós-introdução de mercado com intenção de farmacovigilância, logo não é "habitualmente" mas por definição sempre em fármacos já comercializados.• Quando se discute que o ensaio de fase III é o mais importante os autores estão a fazer um juízo pessoal, de facto todas as fases podem "condenar" o fármaco. A fase III é a mais cara e difícil de implementar. Sugere-se reformular para ser mais claro o que os autores entendem por "a mais importante".• No parágrafo 4, a citação 1 não se refere a artigo original que se debruce sobre o problema em discussão.• No parágrafo 5, não é consensual a divisão entre estudos confirmatórios e exploratórios. Adicionalmente os estudos de fase II são aqui classificados como exploratórios e confirmatórios simultaneamente. A ICH define estes estudos conforme a página 4 e 5 deste documento: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInform	<p>Feito.</p> <p>Corrigido.</p> <p>Corrigido.</p> <p>Corrigido.</p> <p>Corrigido.</p> <p>De facto a fase III é a mais importante porque – para além dos argumentos descritos no artigo - é nesta que as Autoridades se baseiam para a Autorização de Introdução no Mercado. Acrescentada uma frase explicativa.</p> <p>Esta citação da "Pharmaceutical Executive" é tirada de um relatório da Associação da Indústria Farmacêutica Americana (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America).</p> <p>Outra designação seria "explanatory" vs. "management" (Haynes RB et al. Clinical Epidemiology. 2006 Lippincott Williams & Wilkins), talvez uma mais clara classificação. Para evitar confusão, foram retiradas as classificações.</p>
--	---

<p>toxicidade seja devidamente captada no estudo.”</p> <p>Na secção “Qualidade de vida (Quality of Life – QoL) / Sintomas reportados pelos doentes (Patient-Reported Outcomes – PRO)”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No parágrafo 1 não é metodologicamente prudente referir mortalidade e sobrevivência de um modo tão inter-substituível. • No parágrafo 2 a frase 1 beneficia de citação. • No parágrafo 4 “RCTs fases III” deverá ser substituído por “RCTs fase III” <p>Na secção “Taxa objectiva de resposta tumoral (Objective Response Rate - ORR)”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No parágrafo 1 substituir “fases II” por “ensaios de fase II”. • No parágrafo 3 não é claro o significado de “uma taxa de resposta considerava-se eficaz”. Segundo a FDA “ORR is defined as the proportion of patients with tumor size reduction of a predefined amount and for a minimum time period.” Como desenvolvem posteriormente o RECIST sub-especifica tipos de resposta tumoral. Ponderar inserir referência na frase 2. <ul style="list-style-type: none"> • Na secção “Discussão e conclusão”: <ul style="list-style-type: none"> • No parágrafo 1 ponderar rever “Os RCTs oncológicos confirmatórios (fases II/III)” de acordo com discussão prévia sobre ensaios confirmatórios/exploratórios. • Considerar inserir referência na frase. • No parágrafo 4 não é claro o significado da frase 1, 3 e expressão 	<p>benefício/risco e para isso é absolutamente crucial definir a toxicidade do esquema a utilizar (para além do benefício esperado).</p> <p>Retirada a frase.</p> <p>Inserida.</p> <p>Corrigido.</p> <p>Corrigido.</p> <p>Era a definição de resposta eficaz com a diminuição (shrinkage) imagiológica da lesão. Hoje sabe-se que este é um indicador substitutivo (surrogate endmarker), que não se correlaciona com aumento da sobrevivência, por ex.</p> <p>Está a seguir.</p> <p>Para evitar confusão, foi retirada a classificação.</p> <p>Inserida.</p> <p>A EMA defende clarificação de selecção de indicadores, daí a designação</p>
--	--

"sobrevivência expectável após progressão" da frase 4.	estrita. Retirada a expressão "não deverão existir efeitos negativos isto é,". A frase 4 apenas refere-se a cancros com boa taxa de sobrevivência.
Revisor B	
Paper escrito com revisão simplista sobre assunto amplo, não adiciona conhecimento a oncologistas (publico alvo do trabalho).	O público-alvo deste trabalho não são oncologistas, mas sim internistas e médicos de família interessados em compreender ensaios clínicos oncológicos.
Revisor C: Ver submissão	
Sugestão de alteração para: " em estudo "	Alterado.
Sugestão de alteração para: " incidência crescente "	Alterado.
Sugestão de alteração para: "dados ou evidência..."	A designação correcta é de facto "provas" no sentido da tradução inglesa de <i>evidence</i>
Ao longo do artigo são utilizadas diferentes designações: fármaco, agente, molécula, compostos, medicamento antineoplásico...Sugere-se uma só designação	Esta variabilidade de designações destina-se a facilitar a leitura, transformando-a numa experiência agradável e pouco monótona. Reduzir-se-á a variação tanto quanto possível.
Seria importante referir que é a primeira avaliação em seres humanos	Alterado.
Sugestão de especificação de dose mínima eficaz em substituição apenas de dose	Alterado.
Sugestão de não referir nesta fase do artigo outcome primário mas apenas: "avaliando a eficácia"	Alterado.
Sugestão de alteração para autoridades regulamentares	Alterado.
Sugestão de referência também aos ensaios de fase 0	Dado que os ensaios clínicos fase 0 são exclusivamente do campo da oncologia e esta parte aborda as fases gerais dos ensaios em investigação clínica, achamos que a inclusão da fase 0 pode ser confusa, pelo que deixamos o texto como está.
Colocar referência nesta página ou no final do artigo?	Dado que esta referência não provém de uma revista estritamente científica, mas sim de uma revista técnica (ainda que citando relatórios oficiais), pensámos que a localização seria como nota de rodapé
Sugestão de alteração para alvos terapêuticos específicos .	Alterado.
Falta finalizar parentesis	Corrigido.

Sugestão de alteração para intervenientes	Corrigido.
Sugestão de alteração para promotores	Corrigido.
Sugestão de alteração para ensaios clínicos oncológicos	Corrigido.
Sugestão de atribuir número ou referir "abaixo apresentada..."	Corrigido.
Sugestão de alteração para a PFS	Corrigido.
Sugestão de especificar European Medicines Agency	Corrigido.
Colocar referência no texto ou na bibliografia?	Por ser um relatório parece-nos ficar melhor onde está.
Colocar referência no artigo ou na bibliografia?	Por ser um relatório parece-nos ficar melhor onde está.
Sugestão de colocação da designação por extenso	Corrigido.
Em contexto de ensaio clínico este problema não se coloca dado que o método de avaliação é sempre o mesmo; pode ser relevante apenas na prática clínica	Sem comentário.
Seria interessante discutir outros critérios de resposta nomeadamente utilizados em alguns tumores como os critérios SWOG no GIST	Pensamos que seria demasiado complexo para um público generalista a que se dedica este artigo
Sugestão de alteração para ensaios clínicos fase III	Corrigido.
Substituir por pôr	Corrigido.
Revisor D	
<ul style="list-style-type: none"> • Apresentação: uso excessivo de estrangeirismos. O próprio título "Indicadores (outcomes) primários e secundários..." impõem a substituição de outcomes (que deveriam vir sempre em itálico, o que nem sempre acontece) pela tradução portuguesa indicadores. Standard, de facto já existe no dicionário, mas a palavra portuguesa é padrão ("...tratamento padronizado..."). <p>Tabelas: na única tabela (Outcomes principais em ensaios clínicos oncológicos") na linha ORR a coluna "Tipo de estudo" não vem preenchida (Ensaio clínico?) e a coluna "Desvantagens" deveria talvez referir: "Não considerado pela EMA"</p> <p>Discussão: os autores identificam indicadores menos apropriados, mas não emitem a sua opinião sobre a proposta de outros indicadores que considerem mais adequados.</p>	<p>O conceito de <i>outcomes</i> – que habitualmente traduzimos por <u>indicadores</u> – pode ser também traduzido como <u>resultados</u>. Daí que, conforme os contextos, juntemos a palavra outcomes e a tradução que achamos a ideal. De qualquer maneira, italicizámos a palavra em todo o texto.</p> <p>Substituída a designação de standard por padronizada. Corrigido.</p> <p>Esta discussão está de facto no texto, em cada secção de indicador individual. Adicionou-se uma frase com a hierarquização de indicadores com importância clínica.</p>

<i>Recomendação de publicação: para publicação será imprescindível a reformulação do trabalho em ordem a uma proposta de indicadores, ou da sua hierarquização, que os autores considerem mais apropriada, configurando esta opinião dos peritos, a mais-valia para o leitor.</i>	
Revisor E: Ver Submissão	
Substituir "o intervalo entre a remissão/tratamento e a recidiva" (aqui, os exemplos estão correctos...)	Corrigido.
Colocar em referência a EMA	Nada a acrescentar.
	Corrigido.