

# MEMO

## Medição de Efetividade de Medicamentos Oncológicos

---

Consensos e recomendações sobre a monitorização  
e avaliação da efetividade da terapêutica oncológica  
em Portugal



# **Medição de Efetividade de Medicamentos Oncológicos**

Consensos e recomendações sobre a monitorização  
e avaliação da efetividade da terapêutica oncológica  
em Portugal

# Índice

## Lista de abreviaturas

### 1 Introdução

1.1 Descrição da reunião

1.2 Objetivo

1.3 Metodologia

### 2 Recomendações consensuais

2.1 Metodologias para avaliação da efetividade terapêutica em Oncologia

2.1.1 Evidência com base em informação processada vs. estudos primários

2.1.2 Critérios de seleção dos doentes

2.1.3 Caracterização dos doentes/patologia

2.1.4 Indicadores de resultados

2.1.5 Painel independente na validação de determinados indicadores

2.1.6 Horizonte temporal

2.2 Aspectos operacionais a considerar na implementação do RON

2.2.1 Comparação e/ou comparadores

2.2.2 Envolvimento dos vários intervenientes

2.2.3 Colaboração com instituições académicas e investigadores

### 3 Recomendações não consensuais

3.1 Metodologias para avaliação da efetividade terapêutica em Oncologia

3.1.1 Critérios de seleção dos doentes

3.1.2 Indicadores de resultados

3.2 Aspectos operacionais a considerar na implementação do RON

3.2.1 Comparação e/ou comparadores

### 4 Esclarecimento do processo de submissão de projetos ao RON

### 5 Referências

### 6 Glossário

## Lista de abreviaturas

CATS	Comissão de Avaliação de Tecnologias em Saúde
EA	Evento adverso
SG	Sobrevivência Global
SLD	Sobrevivência Livre de Doença
SLP	Sobrevivência Livre de Progressão
RRD	Resultados Reportados pelos Doentes
RON	Registo Oncológico Nacional
SiNATs	Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde

# 1. Introdução

## 1.1 DESCRIÇÃO DA REUNIÃO

No dia 29 de junho de 2018, decorreu em Lisboa a reunião Medição de Efetividade de Medicamentos Oncológicos (MEMO). Esta reunião contou com a participação de 11 peritos na área da efetividade da terapêutica oncológica

– **Tabela 1.**

**Tabela 1** – Peritos que participaram na reunião

Perito	Instituição
Ana Miranda	Registo Oncológico Nacional
Ana Paula Martins	Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa
Arlindo Ferreira	Centro Hospitalar Lisboa Norte
Cláudia Furtado	INFARMED, I.P.
Fátima Falcão	Centro Hospitalar Lisboa Ocidental
Filipa Alves da Costa	Registo Oncológico Nacional
Jorge Félix	Exigo Consultores
Nuno Miranda	Programa Nacional para as Doenças Oncológicas
Paulo Cortes	Sociedade Portuguesa de Oncologia
Rosário André	Novartis
Vítor Neves	Associação de Doentes EuropaColon

## 1.2 OBJETIVO

Esta reunião teve como principal objetivo obter a opinião dos peritos sobre as metodologias para a monitorização da efetividade da terapêutica oncológica, bem como sobre a utilidade dos registos oncológicos como fonte de informação para a avaliação periódica de medicamentos.

## 1.3 METODOLOGIA

O projeto dividiu-se em três fases distintas, abaixo descritas.

A primeira fase, pré-reunião, consistiu na leitura e análise crítica de bibliografia relevante por parte dos peritos convidados. O objetivo era fornecer conceitos e terminologia fundamentais para permitir uma discussão criteriosa e fundamentada sobre as principais questões de debate definidas para a reunião:

1. Quais as mais robustas e exequíveis metodologias para avaliação da efetividade terapêutica?
2. Quais os aspetos operacionais a considerar na implementação do RON?
3. Existem indicadores relatados pelas pessoas que vivem com doença que seja relevante considerar na avaliação de efetividade (Resultados Reportados pelos Doentes [RRD])?

Durante a reunião (segunda fase), os peritos dividiram-se em três grupos de trabalho. Inicialmente, os grupos abordaram, de forma individual, os tópicos especificados na agenda para cada uma das questões acima descritas (com especial foco na primeira – metodologias para avaliação da efetividade terapêutica oncológica). Após este período, cada grupo elegeu um porta-voz para apresentar as conclusões obtidas. Às apresentações seguiu-se um momento de discussão entre todos os peritos, de modo a estabelecer pontos consensuais e recomendações sobre os tópicos abordados.

Na última fase do projeto foi elaborado um documento detalhando as recomendações efetuadas durante a reunião, independentemente da consensualidade. O documento foi disponibilizado aos peritos, que indicaram concordar ou não concordar com cada recomendação apresentada.

O presente documento apresenta as recomendações efetuadas sobre a monitorização e avaliação da efetividade da terapêutica oncológica em Portugal, dividindo-as em 'consensuais' (Secção 2) e 'não-consensuais' (Secção 3). Recomendações consensuais foram consideradas aquelas para as quais se obteve um nível de concordância de pelo menos de 80% (9 peritos). Este *cut off* tem sido habitualmente utilizado para definir recomendações consensuais com base em painéis de peritos (1,2).

# 2. Recomendações consensuais

## 2.1 METODOLOGIAS PARA AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE TERAPÊUTICA EM ONCOLOGIA

### 2.1.1 Evidência com base em informação processada vs. estudos primários

1. Sempre que possível, a avaliação da efetividade terapêutica deve ter como base os dados recolhidos no âmbito do Registo Oncológico Nacional (RON). **(11/11 peritos concordaram)**
2. Nos casos em que os dados do RON se revelem insuficientes para dar resposta a uma determinada avaliação, recomenda-se a condução de estudos complementares para gerar a evidência necessária. **(11/11 peritos concordaram)**

### 2.1.2 Critérios de seleção dos doentes

1. O primeiro passo para a avaliação de efetividade de medicamentos oncológicos deve ser o estabelecimento do perfil de utilização do fármaco a ser avaliado, no sentido de conhecer as utilizações *on* e *off label*. **(11/11 peritos concordaram)**
2. Para a definição dos critérios de seleção dos doentes a incluir nas avaliações de efetividade dever-se-á considerar a indicação aprovada do fármaco em avaliação, sendo que todos os doentes com indicação e que iniciaram o tratamento com o fármaco devem ser considerados. **(10/11 peritos concordaram)**
3. Nenhum doente que tenha iniciado o tratamento com o fármaco deve ser excluído da avaliação, independentemente de ter descontinuado o tratamento ou de ter apresentado toxicidades, por exemplo. **(11/11 peritos concordaram)**



4. Por um lado, os critérios de seleção devem ser suficientemente específicos para permitir–responder à questão de investigação. **(11/11 peritos concordaram)**
5. Os critérios de seleção devem permitir incluir doentes que mimetizem a prática clínica de rotina, contribuindo para a validade externa a avaliação efetuada. **(11/11 peritos concordaram)**
6. No contexto de avaliação de efetividade no mundo real, a validade externa deve ser priorizada/maximizada. **(10/11 peritos concordaram)**

### **2.1.3 Caracterização dos doentes/patologia**

1. A caracterização dos doentes deve ser adequada para permitir o correto funcionamento do sistema, mas suficientemente exaustiva de modo a permitir aferir sobre a comparabilidade dos doentes em avaliação e a utilização de métodos estatísticos específicos, como o emparelhamento com recurso a “*propensity scores*” e a análise multivariada. **(11/11 peritos concordaram)**
2. Como variáveis basais a recolher no âmbito do RON deverão ser considerados os dados demográficos, clínicos (tais como comorbilidades e *Performance Status*), patológicos e aqueles relacionados com mutações, carga da doença e tratamentos prévios. **(11/11 peritos concordaram)**
3. Sempre que disponíveis, deverão ser consideradas variáveis de recolha automática. **(11/11 peritos concordaram)**

### **2.1.4 Indicadores de resultados**

1. Os indicadores a considerar para a avaliação de efetividade de medicamentos oncológicos devem ser, preferencialmente, indicadores objetivos (tal como sobrevivência global [SG] e descontinuação do tratamento por qualquer causa). **(10/11 peritos concordaram)**

2. Devem também ser considerados os seguintes indicadores:

- a. Sobrevivência específica por cancro; **(11/11 peritos concordaram)**
- b. Sobrevivência livre de doença (SLD). A SLD representa um indicador de fácil medição, na medida em que é baseado num evento clínico substantivo (tal como uma biópsia ou a reintrodução de tratamento); **(11/11 peritos concordaram)**
- c. Sobrevivência livre de progressão (SLP). A dificuldade em recolher a SLP de forma objetiva em estudos de efetividade torna desafiante a utilização deste indicador. De facto, diferentes variáveis indicadoras podem ser consideradas para aferir sobre este *resultado*. Assim, propõe-se a seguinte hierarquização de variáveis indicadoras para avaliação da SLP, por ordem decrescente de importância:

1º - Avaliação de imagem RECIST (*gold standard*);

2º - Avaliação clínica de progressão da doença;

3º - Mudança de linha terapêutica (introdução de novos medicamentos; com a ressalva de haver avaliação de intolerância como possível motivo de alteração terapêutica).

No entanto, salienta-se que a utilização indiscriminada destas três variáveis indicadoras pode introduzir confundimento na avaliação conduzida. Este confundimento resulta do facto de o valor de PFS ser passível de variações, dependendo da variável considerada para efetuar a sua avaliação. Por exemplo, centros de excelência com acesso a imagem RECIST podem obter um valor de PFS consideravelmente distinto daquele registado por centros em que a avaliação deste indicador tem como base informação sobre mudança de linha terapêutica. Deste modo, se uma determinada avaliação prever a recolha de PFS, recomenda-se a especificação do método considerado para aferir sobre este indicador. **(10/11 peritos concordaram)**

- d. Tempo até descontinuação do tratamento (por qualquer causa); **(11/11 peritos concordaram)**
  - e. Eventos Adversos (EAs) que conduzem à descontinuação do tratamento; **(11/11 peritos concordaram)**
  - f. Tempo até descontinuação por EA; **(11/11 peritos concordaram)**
  - g. Tempo até ao início de novo tratamento. **(11/11 peritos concordaram)**
3. Para avaliações que considerem a recolha e análise de marcadores proximais, a sua validade como tal deve estar demonstrada para a doença em causa (por exemplo, SLP utilizada como marcador proximal de SG). **(11/11 peritos concordaram)**
  4. Recomenda-se que os estudos conduzidos com base no RON considerem a recolha e avaliação de RRD, tais como a satisfação com o tratamento, qualidade de vida, adesão à terapêutica, entre outros. **(11/11 peritos concordaram)**

### ***2.1.5 Painel independente na validação de determinados indicadores***

1. A independência dos investigadores que procedem à avaliação da efetividade de um determinado medicamento relativamente aos médicos responsáveis pela decisão terapêutica e pelo seguimento do doente deve ser garantida. **(11/11 peritos concordaram)**

### ***2.1.6 Horizonte temporal***

1. O horizonte temporal a considerar para efeitos de avaliação da efetividade terapêutica será variável, estando dependente de vários fatores. Dependerá, nomeadamente, dos indicadores selecionados (e.g. habitualmente, no âmbito da oncologia, o tempo necessário para avaliar a segurança é mais curto do que para avaliar a efetividade terapêutica), da história natural do cancro em questão, do padrão de tratamento, e do número de doentes a ser incluído. A título de exemplo,

para tipos de cancro mais agressivos, um tempo de seguimento relativamente mais curto pode ser suficiente. Por outro lado, cancros mais indolentes, e indicadores que requerem uma maior maturação (tal como SG), podem implicar a utilização de um tempo de seguimento mais extenso. **(11/11 peritos concordaram)**

## **2.2 ASPETOS OPERACIONAIS A CONSIDERAR NA IMPLEMENTAÇÃO DO RON**

### **2.2.1 Comparação e/ou comparadores**

- 1.** Devido à dificuldade metodológica de conduzir comparações entre resultados obtidos nos ensaios clínicos e estudos observacionais, bem como de interpretar as possíveis diferenças observadas, sugere-se o recurso a técnicas de emparelhamento como os *propensity scores*. **(10/11 peritos concordaram)**
- 2.** A avaliação da efetividade comparativa (por exemplo, com base na condução de estudos observacionais ou ensaios pragmáticos) representa a melhor estratégia para efeitos de reavaliação dos medicamentos. **(10/11 peritos concordaram)**
- 3.** Os comparadores a considerar no contexto da avaliação de efetividade comparativa devem ser os especificados nas normas de tratamento consideradas de referência [e.g. ESMO ou as indicadas pela Comissão de Avaliação de Tecnologias em Saúde (CATS)]. **(11/11 peritos concordaram)**
- 4.** Os fármacos em utilização *off label* podem também ser considerados como comparadores, desde que esta utilização constitua uma prática clínica habitual. **(10/11 peritos concordaram)**

## **2.1.2 Envolvimento dos vários intervenientes**

- 1.** A motivação e envolvimento de todos os intervenientes será fundamental para garantir um adequado funcionamento do RON, bem como para o sucesso da implementação dos estudos com base nos dados por ele recolhidos. **(11/11 peritos concordaram)**
- 2.** Assim, recomenda-se:
  - a.** A identificação de grupos alvo para o estabelecimento de uma comunicação proactiva por parte do RON, com partilha de indicadores relevantes para cada interveniente. **(10/11 peritos concordaram)**
  - b.** Para além dos coordenadores de registo de cancro das instituições, diretores clínicos e diretores da farmácia hospitalar, bem como os presidentes de conselho de administração hospitalar, devem considerar-se ainda as Comissões de Farmácia e Terapêutica, os médicos assistentes, os farmacêuticos hospitalares, e as associações de pessoas com doença. **(11/11 peritos concordaram)**
  - c.** A implementação de um ou dois projetos iniciais com base no RON, nos quais os profissionais de saúde e centros sejam envolvidos desde a fase inicial, de planeamento e desenho do projeto. **(11/11 peritos concordaram)**
  - d.** A explicação clara da missão, objetivos e história do RON, permitindo à sociedade um entendimento e reconhecimento da sua utilidade e possível impacto social. **(11/11 peritos concordaram)**
  - e.** O desenvolvimento de iniciativas que possam contribuir para aumentar a literacia da população, facilitando a compreensão da utilidade do RON, podendo neste contexto as associações de pessoas com doença assumir um papel fundamental. **(11/11 peritos concordaram)**
  - f.** A promoção de jornadas anuais/bianuais do RON, com participação de profissionais de saúde, administradores hospitalares, e associações de pessoas que vivem com a doença. **(11/11 peritos concordaram)**

### **2.2.3 Colaboração com instituições acadêmicas e investigadores**

- 1.** O RON não se deverá cingir exclusivamente às reavaliações previstas com a implementação do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATs), devendo colaborar com instituições acadêmicas e investigadores. **(11/11 peritos concordaram)**

# 3. Recomendações não consensuais

## 3.1 METODOLOGIAS PARA AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE TERAPÊUTICA EM ONCOLOGIA

### 3.1.1 Critérios de seleção dos doentes

1. Doentes em tratamento *off label* com o fármaco devem também ser considerados na avaliação de efetividade. **(8/11 peritos concordaram)**

### 3.1.2 Indicadores de resultados

1. A descontinuação do tratamento por evento adverso relacionado com o tratamento afigura-se como o indicador mais relevante para a avaliação de segurança dos medicamentos oncológicos, podendo ser aferido objetivamente. **(9/11 peritos concordaram)**

## 3.2 ASPETOS OPERACIONAIS A CONSIDERAR NA IMPLEMENTAÇÃO DO RON

### 3.2.1 Comparação e/ou comparadores

1. No contexto da avaliação da efetividade, o comparador a utilizar serão os resultados do ensaio clínico que conduziu à aprovação do fármaco em questão - neste caso, o objetivo será avaliar se os resultados obtidos no ensaio se verificam no mundo real, ou seja, se a eficácia que o fármaco apresentou em contexto de ensaio clínico se traduz em efetividade, ou seja, em contexto de prática clínica de rotina. **(9/11 peritos concordaram)**

# 4. Esclarecimento do processo de submissão de projetos ao RON

A avaliação técnica de projetos com recurso ao RON é efetuada por uma comissão científica, definida na Lei n.º 53/2017 (3), que cria e regula este registo. Os projetos que impliquem a colaboração de entidades externas terão de ser submetidos a esta Comissão, cujo regulamento e formulário para submissão se encontra disponível na página eletrónica do Registo Oncológico Nacional ([www.ron.min-saude.pt](http://www.ron.min-saude.pt)). Os projetos submetidos à comissão científica têm obrigatoriamente de ter aprovação prévia de uma Comissão de Ética para a Saúde competente. Por outro lado, projetos de instituições individuais, em que apenas os dados dos seus doentes sejam considerados, devem ser promovidos pelas próprias instituições e não necessitam de ser submetidos à Comissão referida na Lei.



# 5. Referências

1. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann J-L, Nick JA, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax*. 2016 Jan; 71 Suppl 1:i1–22.
2. Moore A, Patterson C, Lee L, Vedel I, Bergman H. Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia. *Can Fam Physician*. 2014 May;60(5):433–8.
3. Assembleia da República. Lei n.º 53/2017 de 14 de julho. 2017.
4. Assembleia da República. Lei n.º 21/2014, de 16 de abril. Lei da Investigação Clínica. 2014.

# 6. Glossário

<b>Efetividade</b>	Medida em que uma intervenção é mais benéfica do que nociva quando utilizada sob as circunstâncias habituais da prática de cuidados de saúde.
<b>Efetividade comparativa ou relativa</b>	Medida em que uma intervenção é mais benéfica do que nociva comparada com uma ou mais alternativas para alcançar os resultados desejados, quando utilizadas sob circunstâncias habituais da prática de cuidados de saúde.
<b>Eficácia</b>	Medida em que uma intervenção é mais benéfica do que nociva em circunstâncias ideais.
<b>Resultados Reportados pelos Doentes</b>	Termo abrangente que engloba a avaliação dos sintomas, estado de saúde, qualidade de vida e adesão e satisfação com o tratamento por parte dos doentes.
<b>Registos de doentes</b>	Conjuntos ordenados e organizados de dados e documento, recolhidos ao longo do tempo, relativos a doentes que partilham determinadas características em comum.
<b>Validade externa</b>	Medida em que os resultados de um estudo são aplicáveis/generalizáveis para uma população alvo.
<b>Validade interna</b>	Medida em que um estudo permite estabelecer a relação causa-efeito entre o tratamento avaliado e o resultado observado.

O presente documento reflete as opiniões expressas pelo painel de peritos.  
Rosário André é colaboradora da Novartis, empresa que apoiou a realização deste projeto.

