

ARTIGO

Análise de sobrevida em farmacoterapia: conceitos, aplicações e desafios para a equipe multidisciplinar de saúde

Survival analysis in pharmacotherapy: concepts, applications, and challenges for the multidisciplinary health team

Resumo

Devido aos recentes avanços no tratamento sistêmico do câncer, um número progressivamente maior de medicamentos, tanto na forma de monofármacos quanto de combinações, juntamente com o lançamento de várias estratégias terapêuticas, tem sido produzido nos últimos 20 anos. Aliado a isso, também é crescente o número de estudos avaliando o impacto na sobrevida e os dados obtidos acabam ficando disponíveis para uso clínico nas diversas linhas de tratamento da doença avançada. No entanto, ainda há grande controvérsia sobre quais desfechos utilizados em ensaios clínicos melhor representam o benefício associado à intervenção terapêutica de interesse e quais profissionais seriam necessários para monitorar e avaliar esses desfechos. Uma vez selecionado, o endpoint clínico aplicado pode resultar na possibilidade de integrar na prática clínica as informações obtidas em estudos de utilização de medicamentos. Este trabalho tem como objetivo conceituar as principais metodologias de análise de sobrevivência aplicadas à farmacoterapia do câncer e em estudos de utilização de medicamentos, mostrar quais são os desafios encontrados na oncologia e propor uma perfeita interação entre os participantes da equipe multidisciplinar de saúde (EMS) na condução destes estudos.

Palavras-chave: desfechos clínicos, estudos de utilização de medicamentos, sobrevida global, farmacoterapia, equipe multidisciplinar de saúde.

Abstract

Due to recent advances in the systemic treatment of cancer, a progressively greater number of drugs, both in the form of mono drugs or combinations, together with the launching of various therapeutic strategies have been produced in the last 20 years. Allied to this, the number of studies evaluating the impact on survival is also increasing and the data obtained end up becoming available for clinical use in the various lines of treatment of advanced disease. However, there is still great controversy about which outcomes used in clinical trials best represent the benefit associated with the therapeutic intervention of interest and which professionals would be needed to monitor and evaluate these outcomes. Once selected, the clinical endpoint applied may result in the possibility to integrate into clinical practice the information obtained from drug utilization studies. This work aims to conceptualize the main outcomes expected in cancer pharmacotherapy, as well as their application in drug utilization studies and to show which are the challenges

Wendell Mauro Soeiro-Pantoja

ORCID: [0000-0003-1447-1367](https://orcid.org/0000-0003-1447-1367)

Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia, Instituto Nacional do Câncer. Rio de Janeiro, Brasil.

Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia, Hospital Central do Exército - HCE. Rio de Janeiro, Brasil.

wpantoja@inca.gov.br

wpantoja1974@gmail.com

Recebido em: out. 2023

Aprovado em: nov. 2023

REVISTA BRASILEIRA DE SAÚDE MILITAR

<http://www.ebrevistas.eb.mil.br/HCE>



encountered in oncology studies, thus aiming at perfect interaction between the participants of the multidisciplinary health team (MHT).

Keywords: clinical outcomes, drug utilization studies, overall survival, pharmacotherapy, multidisciplinary health team.

Introdução

A oncologia é uma das especialidades biomédicas de maior relevância devido ao confronto diário entre a vida e a morte. Por esta razão, nas últimas duas décadas houve um aumento acelerado no número de antineoplásicos lançados no mercado, onde os primeiros medicamentos tinham um uso derivado, ou seja, o mesmo medicamento sendo utilizado para vários tumores, enquanto os recentemente lançados começaram a ser usados mais especificamente para tumores únicos. Profissionais de saúde e pacientes assumem maiores riscos de comum acordo na busca de algum benefício de um novo tratamento, assumindo que os resultados refletem apenas uma dimensão menor de ensaios clínicos de larga escala. A utilização destas novas estratégias terapêuticas se faz necessária, muitas vezes, pela raridade do quadro clínico, outras vezes pela sua gravidade, que impõe a necessidade de respostas rápidas, ou pela presença de múltiplas comorbidades ou diferentes estágios de evolução e tratamentos do câncer.

Devido à grande variedade de tumores e situações clínicas em que os pacientes podem se encontrar com um determinado tipo de câncer e à disponibilidade de múltiplas opções terapêuticas para o mesmo tumor, na maioria dos casos, torna-se adequado, se não inadequado, estabelecer protocolos em oncologia, reiterando a importância das orientações terapêuticas. A realização da avaliação de dados de segurança e eficácia clínica, para fins de otimização da farmacoterapia, baseia-se na interpretação de dados técnicos, considerações éticas e avaliação risco-benefício do medicamento, envolvendo conceitos e julgamentos que não possuem um padrão absoluto, senão generalizado.

Portanto, o processo de tomada de decisão regulatória deveria considerar a totalidade dos dados de eficácia e de segurança disponíveis, a coerência entre esses dados, o balanço de benefícios e riscos do antineoplásico dado o contexto terapêutico da indicação-alvo e as incertezas inerentes a qualquer ensaio clínico. Os estudos clínicos de segurança e eficácia necessários para a utilização de novos produtos biológicos sintéticos e oncológicos devem ser conduzidos, apresentados e avaliados de forma harmonizada e com todo o rigor científico. Parâmetros relacionados à doença, como gravidade, raridade, prevalência e potencial risco de vida, devem ser abordados para informar a escolha dos desfechos primários e secundários de eficácia.

Este trabalho visa conceituar os principais resultados esperados na farmacoterapia do câncer, bem como sua aplicação em estudos de utilização de medicamentos e mostrar quais são os desafios encontrados em estudos oncológicos, buscando assim uma perfeita interação entre os participantes da equipe multidisciplinar de saúde.



Principais resultados temporais de sobrevida em oncologia

A Sobrevida Global - SG (OS, do inglês Overall Survival) é definida como o tempo desde a randomização inicial até a morte por qualquer causa e é medida na população com intenção de tratar (Zhuang, 2009; Machado, 2010). É o resultado mais confiável e geralmente preferido quando estudos clínicos são conduzidos para avaliar corretamente a sobrevida, pois é uma medida direta universal que aceita o benefício clínico da intervenção, incluindo medicamentos. Portanto, uma vantagem do uso do SG é sua resistência aos vieses introduzidos na medição do resultado. Quando ocorrem vieses nos resultados, é importante que seja feita uma análise geral de todos os desfechos para determinar a eficácia do medicamento.

A análise de SG deve ser realizada em estudos controlados e randomizados, pois os resultados dependentes do paciente, como a sobrevida, geralmente não podem ser avaliados de forma confiável em estudos com controles históricos. Recomenda-se analisar o comportamento da curva de desfechos dependentes do tempo, como OS, durante todo o período de acompanhamento do estudo. Um ganho estatisticamente significativo na SG, sem um aumento importante ou incomum na toxicidade, é clinicamente relevante para apoiar a aprovação do medicamento. As taxas de sobrevivência são médias estatísticas que descrevem quanto tempo uma pessoa com câncer sobreviverá por um determinado período de tempo. As taxas de sobrevivência podem ser de 1 ano, 2 anos, 5 anos e assim por diante. Por exemplo, se a taxa de sobrevivência em 5 anos para um determinado câncer for de 34%, isso significa que 34 em cada 100 pessoas inicialmente diagnosticadas com esse câncer estariam vivas após 5 anos (Figura 1, em vermelho).

A Sobrevida Livre de Progressão - SLP (PFS, do inglês Progression Free Survival) é definida como o tempo entre a randomização e a progressão da doença ou morte do paciente, assumindo que essas mortes estão aleatoriamente relacionadas à progressão do tumor (Booth, 2012). Esse endpoint reflete o crescimento do tumor, pode ser avaliado antes da sobrevida global e não é afetado pelos vieses do uso de múltiplas linhas de tratamento e do cruzamento de pacientes entre os braços de tratamento (Figura 1, em azul). Para um determinado tamanho de amostra, a magnitude do efeito na SLP pode ser maior do que na SG, tornando mais viável demonstrar o efeito favorável do medicamento em teste no ensaio clínico. No entanto, para muitos tipos de câncer, não há validação da SLP como um desfecho substituto para SG e pode ser difícil avaliar a correlação entre esses resultados. A avaliação da SLP exige que os locais prováveis da doença sejam medidos sistematicamente nas avaliações de acompanhamento. Quando houver motivos para suspeitar que o medicamento do estudo possa influenciar o padrão de metástase do câncer em questão, locais adicionais considerados relevantes devem ser pré-especificados no protocolo do ensaio clínico para avaliação sistemática. Outras recomendações sobre o desenho destes tipos de estudo incluem: randomização (essencial); cegamento (preferencial); revisão externa, cega e independente de exames que avaliam a



evolução da doença; avaliação da progressão nos mesmos intervalos de tempo nos braços dos estudos; e adoção de método adequado de censura dos dados de evolução detectados fora das avaliações programadas, conforme explicitado na metodologia do ensaio clínico. Dado que os estudos de oncologia clínica geralmente são pequenos, os benefícios das taxas de sobrevivência para os medicamentos atuais são geralmente modestos e podem ser difíceis de demonstrar por questões metodológicas e práticas, a SLP pode ser aceita como um objetivo primário para apoiar a regulamentação de aprovação de um medicamento. No entanto, seu papel como desfecho primário dependerá da indicação do alvo e das características do câncer avaliado, entre outros fatores já mencionados.

Tempo para progressão da doença - TP (TTP, do inglês Time to Progression) é definido como o tempo entre a randomização e a progressão da doença. A diferença entre TP e SLP é que o primeiro não inclui óbitos (Sherrill, 2008). A análise SLP assume que a progressão e as mortes estão correlacionadas, enquanto a análise de TP não (Figura 1, em verde). A análise de TP compartilha as mesmas desvantagens da análise SLP, e as mesmas recomendações quanto ao desenho do estudo devem ser observadas. Considerando que SLP é geralmente um resultado preferencial, pois inclui mortes e, portanto, se correlaciona melhor com SG, o uso de TP como um desfecho pode ser aceitável em situações em que a maioria das mortes de pacientes não está relacionada ao câncer.

Sobrevida livre de eventos - SLE (EFS, do inglês Event Free Survival) é definido como o período de tempo após a randomização ou o término do tratamento primário para um câncer em que o paciente permanece livre de certas complicações ou eventos que o tratamento pretendia prevenir ou retardar (Yin, 2019). Esses eventos podem incluir o retorno do câncer ou o aparecimento de certos sintomas, como dor óssea por câncer que se espalhou para o osso. Em um ensaio clínico, medir a sobrevida livre de eventos é uma forma de ver como um novo tratamento funciona (Figura 1, em preto). SLE é calculada quando um determinado tratamento é administrado, direcionado não para melhorar a sobrevida, mas para prevenir ou retardar complicações específicas da doença. É uma estatística frequentemente relatada em ensaios clínicos para comparar novos tratamentos com tratamentos estabelecidos. No entanto, esta análise de sobrevivência não prevê a expectativa de vida com a doença. Isso não significa que aqueles que sobreviveram sem eventos foram curados, porque ainda têm a condição. Isso não significa que eles não tenham outras complicações ou progressão de sua doença; refere-se a um evento específico e não a eventos em geral.

Sobrevida livre de doença - SLD (DFS, do inglês Disease-free survival) é definido como o tempo entre a randomização e a recorrência do tumor. Geralmente se aplica a pacientes que passaram por outro tratamento e não apresentam doença detectável (Saad, 2019). A SLD pode ser um resultado adequado em tratamentos com intenção adjuvante. Outro uso comum é em doenças com alta porcentagem de resposta completa após a quimioterapia, sendo importante também em doenças de longa duração. Esse resultado também pode ser apropriado em casos de tratamento intencional curativo,



pois um período suficientemente longo livre de doença pode ser um critério de cura. Tem a vantagem de não ser afetado pelos diferentes tratamentos utilizados após a recidiva do tumor, além de exigir menor tamanho amostral e menor tempo de seguimento em comparação a estudos com outros desfechos de sobrevida. Embora a SLD seja um resultado importante nos casos em que a sobrevida será longa, tornando impraticáveis outras análises de sobrevida, ele não é validado como um desfecho substituto para a sobrevida global em todos os casos. Embora SG seja o resultado preferido para avaliar tratamentos adjuvantes, o SLD pode ser aceito como um endpoint primário para apoiar a aprovação regulatória de um medicamento antineoplásico. No entanto, seu papel como desfecho primário dependerá da indicação do alvo e das características do câncer avaliado (Figura 1, em marrom).

Tempo de falha no tratamento- TFT (TTF, do inglês Time to Treatment Failure) é definido como o intervalo desde o início da quimioterapia até a sua interrupção prematura (Pazdur, 2008. Gajra, 2018). A descontinuação precoce pode ocorrer devido a vários motivos - como progressão do câncer, eventos adversos, escolha do paciente ou morte do paciente - e pode ser influenciada por fatores não relacionados à eficácia da quimioterapia e, portanto, raramente é usada para aprovação regulatória de medicamentos (figura 1, em ciano). Esta análise de sobrevida, em geral, não encontra diferenças estatisticamente significativas entre pacientes mais velhos e mais jovens, ou seja, a progressão do câncer é a razão mais frequente para curto TFT independentemente da idade. Mas em pacientes mais jovens, o TFT está relacionado à interrupção da quimioterapia devido à progressão do câncer, enquanto uma porcentagem maior de pacientes mais velhos interrompe a quimioterapia devido a eventos adversos ou outra escolha terapêutica.

Métodos de análise de desfechos em oncologia

O Estimador de Kaplan-Meier é usado para estimar a função de sobrevivência, também conhecida como função de confiabilidade. O termo função de confiabilidade é comum na engenharia, enquanto o termo função de sobrevivência é usado em uma gama mais ampla de aplicações, incluindo a mortalidade humana. A função de sobrevivência é a função de distribuição cumulativa complementar do tempo de vida.

$$S(k) = P(\text{survival} > t_k) = \prod_{i=0}^{n+1} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right)$$

A fórmula da função de sobrevivência é representada acima, onde $S(k)$ representa a probabilidade (P) de que a vida seja mais longa que t com t_k (pelo menos um evento aconteceu), d_i representa o número de eventos (por exemplo, mortes) que aconteceram no tempo t_k e n_i representa o número de indivíduos que sobreviveram até o tempo t_k (Sachin Date, 2023).



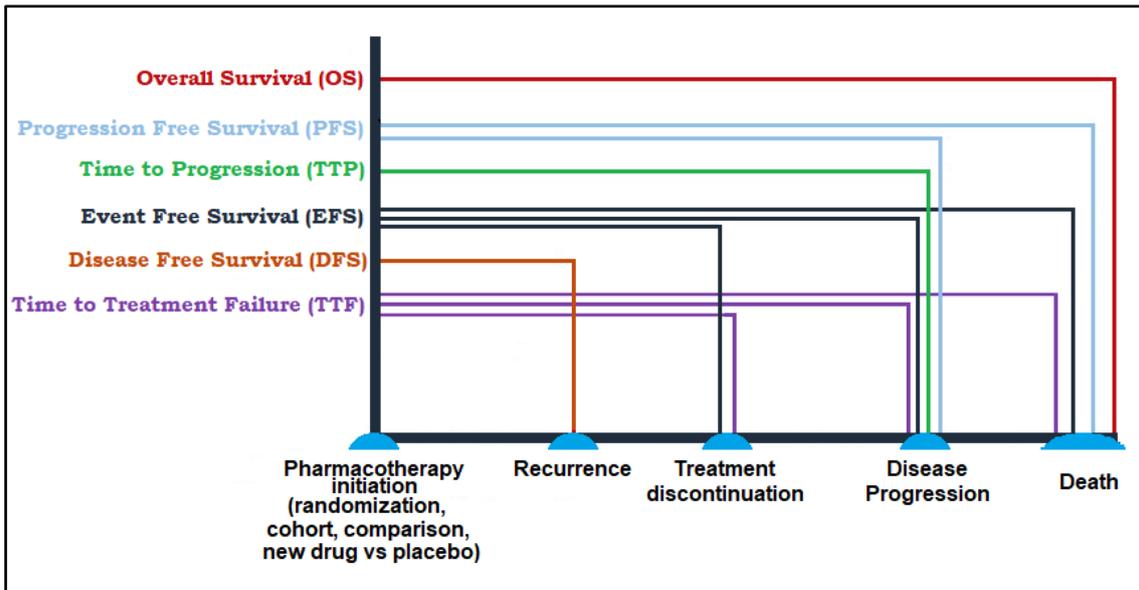


Figura 1. Desfechos temporais em oncologia. A representação gráfica dos eventos temporais observados (início, recorrência, descontinuação, progressão e morte) versus os principais estudos de análise de sobrevivência é mostrada. Observa-se que há eventos específicos para um determinado tipo de estudo, assim como há mais de um evento alcançado por um único estudo. A escolha correta do estudo pode definir o melhor resultado na condução de estudos de uso de medicamentos. Fonte: O Autor (adaptado de Delgado, 2021).

O Gráfico de Kaplan-Meier é um dos métodos estatísticos mais utilizados para análise de resultados, pois utiliza os conceitos de independência de eventos e probabilidade condicional para desdobrar a condição de sobreviver até o tempo determinado em uma sequência de elementos independentes que caracterizam a sobrevivência em cada intervalo de tempo e cuja probabilidade está condicionada àqueles em risco em cada período (Bland, 1998). Os componentes do gráfico são detalhados na Figura 2.

O Hazard Ratio é outro conceito muito importante na análise de sobrevivência. Direto ao ponto, podemos dizer que a HR é o risco de morte (ou de ter o evento de interesse) em um determinado momento.

$$HR = \frac{O_a/E_a}{O_b/E_b}$$

A partir desse conceito, podemos definir a função HR $h(t)$ (ou risco), cuja fórmula descreve a variação desse risco em função do tempo, representada acima, onde O_a é o número de eventos observados no Grupo A e O_b é o número observado de eventos no Grupo B, E_a é o número esperado de eventos no Grupo A e E_b é o número esperado de eventos no Grupo B. Na pesquisa do câncer, HR é usado em ensaios clínicos para medir a sobrevida em qualquer ponto no tempo de um grupo de pacientes que receberam um tratamento específico em comparação com um grupo de controle que recebeu outro tratamento ou um placebo (Blagoev, 2012). Quando $HR=1$ indica que não há diferença entre os grupos de comparação. Para resultados indesejáveis



(por exemplo, morte), um HR <1 indica que a intervenção foi eficaz na redução do risco desse resultado. Quando a HR>1, a associação sugere que o fator estudado seria um fator de risco; quanto maior a HR, mais forte é a associação entre a exposição e o efeito estudado (Miot, 2017).

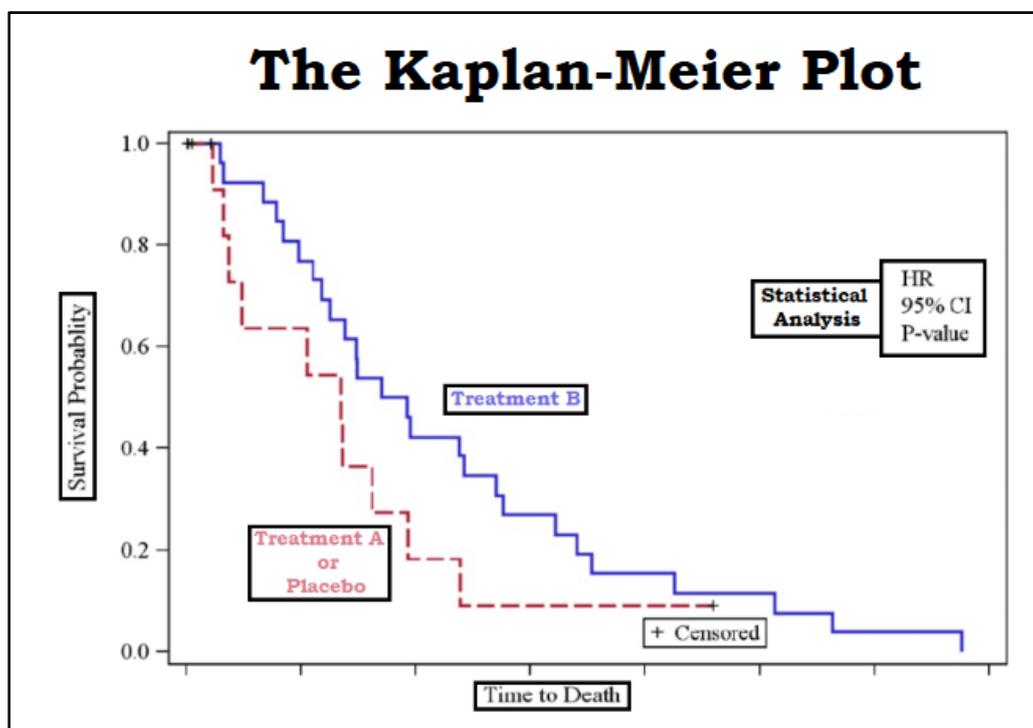


Figura 2. Na análise gráfica de sobrevivência Kaplan-Meier, cada sujeito é caracterizado por três variáveis: seu tempo serial (representado como probabilidade de sobrevivência), seu status no final de seu tempo serial, ocorrência do evento ou censura (representado como tempo até a morte) e o grupo de estudo em que faz parte (representado como grupo de tratamento). A análise estatística pode ou não estar presente na análise do gráfico. Fonte: O Autor (adaptado de Bland, 1998).

A Tabela de Vida (*The Life Table*) faz parte dos métodos de análise mais utilizados em estudos de sobrevida e é construída usando projeções de taxas de mortalidade a partir das taxas de mortalidade específicas por idade estabelecidas em um passado recente (Souza, 2021). Por esses motivos, as idades mais avançadas representadas em uma tabela de vida podem ter uma chance maior de não representar o que as vidas nessas idades podem experimentar no futuro, pois se baseia nos avanços atuais em farmacoterapia, políticas de saúde pública e padrões de segurança que não existia nos primeiros anos desta coorte. Uma tabela de vida é criada por taxas de mortalidade e números do censo de uma determinada população, idealmente sob um sistema demográfico fechado (tabela 1).

O Log Rank Test é um teste de hipótese para comparar as distribuições de sobrevivência de duas amostras. É um teste não paramétrico e apropriado para uso quando os dados são distorcidos à direita e censurados (tecnicamente, a censura deve ser não informativa). É amplamente utilizado em ensaios clínicos para estabelecer a eficácia de um novo tratamento em



comparação com um tratamento de controle quando a medida é o tempo até o evento.

$$\chi^2 = \Sigma \frac{(\Sigma O_{jt} - \Sigma E_{jt})^2}{\Sigma E_{jt}}$$

Tabela 1. A Tabela de Vida. É uma ferramenta demográfica usada para analisar as taxas de mortalidade e calcular a expectativa de vida em várias idades. O número médio de anos adicionais que uma pessoa pode esperar viver se ela experimentar as taxas de mortalidade específicas por idade de uma determinada área e período de tempo pelo resto de sua vida. Fonte: O Autor (adaptado de Arias, 2006).

Idade (em anos)	Sobrevida na idade x	Número de mortes	Taxa de mortalidade	Taxa de sobrevivida	Número de anos vividos entre x e x+1	Número de anos vividos após a idade x	Expectativa de vida
x	l_x	$d_x = l_x - l_{x+1}$	$q_x = d_x / l_x$	$p_x = 1 - q_x$	$L_x = \frac{1}{2} l_x - l_{x+1}$	$T_x = L_x + L_{x+1} + \dots$	$e_x = T_x / L_x$

A fórmula é representada acima, como uma estatística de teste qui-quadrado (χ^2), onde ΣO_{jt} representa a soma do número de eventos observados no grupo $j^{\text{enésimo}}$ ao longo do tempo e ΣE_{jt} representa a soma do número esperado de eventos no grupo $j^{\text{enésimo}}$ ao longo do tempo (LaMorte, 2016).

Principais dificuldades na estruturação de estudos de sobrevivida pós farmacoterapia

Segundo Collet (2000), a principal limitação dos ensaios clínicos randomizados com a participação da equipe multidisciplinar de saúde (EMS) é a restrição de intervenções, as quais geralmente são realizadas por médicos. Outro limite está relacionado à dificuldade de interpretação ou generalização dos resultados, pois a população estudada é muito diferente da população tratada na vida normal. A participação em um estudo também pode influenciar os resultados, portanto, a necessidade de estudos cegos e duplo-cegos é necessária e muito difícil de ser realizada, pois requer uma equipe especializada em pesquisa clínica. A limitação inclui também a especificidade das questões respondidas; a perspectiva estreita de muitos estudos deixa de fora informações importantes relacionadas às consequências da intervenção na qualidade de vida, satisfação ou custos. Os ensaios clínicos muitas vezes não fornecem as respostas às perguntas feitas pelos profissionais e tomadores de decisão.

O recrutamento de pacientes, incluindo retenção de pacientes e diversidade populacional, encabeça a lista de desafios em estudos de sobrevivência. Vários estudos clínicos estão se tornando maiores, mais longos e mais complexos, levando a uma maior competição por centros de estudo e pacientes individuais. Obstáculos regulatórios e legais, falta de conhecimento prévio ou treinamento e acompanhamento de tecnologia/ inovação, incluindo



desafios de testagem híbrida e descentralizada fazem parte dos desafios enfrentados pela EMS para estabelecer estudos de sobrevivência com resultados mais robustos.

Desafios da equipe multidisciplinar em oncologia na condução dos resultados clínicos

Existem poucos estudos na literatura que mostram a atuação de uma EMS na redução da taxa de mortalidade. No entanto, a demanda por formação de equipes cresceu paralelamente à reforma dos cursos de residência, onde, além da residência médica, havia espaço para a formação em residência multidisciplinar. Compreender como a EMS afeta a prestação de cuidados oncológicos ajudará a melhorar e medir o desempenho na análise de sobrevivência. Apesar dos incentivos e do interesse na formação da EMS, ainda não sabemos detalhadamente o que torna o trabalho em equipe eficaz no tratamento do câncer. Muito do que se sabe sobre o impacto das equipes multidisciplinares vem de estudos relacionados ou conduzidos por especialidades médicas, especialmente geriatria, alguns tipos específicos de cirurgias e tratamento de pacientes crônicos.

Dentre esses estudos, podemos citar o trabalho de Taplin et al. (2015), que analisou sistematicamente o impacto da EMS no tratamento do câncer. Pesquisadores do US National Cancer Institute e da Johns Hopkins University realizaram uma revisão sistemática da literatura publicada entre 2009 e 2014 e selecionaram 16 estudos de um total de 7.806. Esses estudos abrangeram diferentes etapas do tratamento do câncer: triagem, diagnóstico, tratamento ativo, cuidados paliativos e cuidados de fim de vida. Todos os artigos selecionados tinham uma EMS definida, um grupo de comparação e evidências sobre os resultados do paciente, como controle da dor, satisfação do paciente, medidas de qualidade de vida, tratamento baseado em diretrizes e sobrevida livre de doenças. O objetivo do estudo foi, por meio de métodos comparativos, identificar práticas que pudessem levar a algumas conclusões sobre o desempenho dessas equipes, e desta forma, contribuir para uma melhor compreensão do funcionamento de equipes multidisciplinares e auxiliar na concepção de projetos clínicos e/ou estudos nesta área. Os médicos lideraram 14 dos 16 estudos, 8 estudos envolveram a participação de enfermeiros e apenas 2 estudos envolveram a participação de farmacêuticos, mostrando a grande necessidade do envolvimento de outros atores na realização de estudos de sobrevivência.

Conclusão

Como podemos observar na descrição dos principais estudos sobre sobrevida em oncologia, o uso de medicamentos continua sendo a principal ferramenta para atingir os melhores resultados esperados. Isso significa que, apesar do avanço e uso de novas tecnologias em saúde, ao antineoplásico sempre é atribuído um ganho (ou perda) na qualidade de vida dos pacientes oncológicos. As bases de dados clínicas ou hospitalares normalmente



envolvem pacientes que foram selecionados com base em determinados critérios, que podem ou não serem reconhecidos. Muitas vezes, esses dados não representam a diversidade presente na população geral de casos. Como resultado, os desfechos de sobrevida observados tendem a ser mais otimistas em comparação com as abordagens baseadas na população.

Alguns exemplos de tais resultados incluem tempo de remissão, tempo de recorrência, tempo de recaída e tempo de recuperação de uma doença ou tempo de morte por uma causa específica. Esses resultados podem ser analisados usando técnicas de análise de sobrevivência, como estimativa de Kaplan-Meier, regressão de riscos proporcionais de Cox e modelos de sobrevivência paramétricos. Em geral, a análise de sobrevivência pode ser aplicada a qualquer situação em que o tempo de um evento de referência até um ponto final seja de interesse. Isso o torna uma ferramenta versátil para analisar uma ampla gama de resultados relacionados ao tempo em vários campos, incluindo epidemiologia, pesquisa clínica e ciências sociais.

No entanto, podemos observar que as rotinas administrativas e assistenciais acabam afastando os profissionais da EMS, como farmacêuticos, enfermeiros, nutricionistas e terapeutas de participarem de estudos de sobrevida oncológica, deixando essa liderança para os médicos. Dentre esses representantes da EMS podemos destacar os residentes, profissionais recém-formados, que chegam ao serviço público e/ou privado com um rico conhecimento técnico que, por vezes, não é devidamente utilizado na instituição, e que poderiam, juntamente com os profissionais médicos, participar desses estudos, tornando-se mais qualificados para o mercado de trabalho cada vez mais exigente no que se refere ao acompanhamento farmacoterapêutico e uso racional de medicamentos, necessidade constante na saúde regional e nacional.

Financiamento e conflito de interesses

O presente trabalho não é financiado por nenhum órgão ou agência de fomento. O Autor declara não haver conflito de interesses.

Referencias

ARIAS. E. **Life time for total population: USA 2003.** The National Vital Statistics Reports. Vol 54, N. 14, April, 19. 2006. Disponível em: https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr54/nvsr54_14.pdf

BLAGOEV KB, WILKERSON J, FOJO T. Hazard ratios in cancer clinical trials--a primer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012 Jan 31;9(3):178-83. [doi: 10.1038/nrclinonc.2011.217](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.217)

BLAND, J. M. AND ALTMAN, D. G. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method), *Clinical Review*, v. 317, p. 1572, 1998. [doi: 10.1136/bmj.317.7172.1572](https://doi.org/10.1136/bmj.317.7172.1572).

BOOTH, C. M. AND EISENHAUER, E. A. Progression-Free Survival: Meaningful or Simply Measurable? *Journal of Clinical Oncology*, v. 30, n. 10, p. 1030-1033, 2012. [doi: 10.1200/JCO.2011.38.7571](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.7571).



COLLET JP. Limite des essais cliniques [Limitations of clinical trials]. **Rev Prat.** 2000 Apr 15;50(8):833-7. French. [PMID: 10874859](#).

DAMUZZO V, AGNOLETTO L, LEONARDI L, CHIUMENTE M, MENGATO D AND MESSORI A (2019). Analysis of Survival Curves: Statistical Methods Accounting for the Presence of Long-Term Survivors. **Front. Oncol.** 9:453. [doi: 10.3389/fonc.2019.00453](#)

DELGADO A, GUDDATI AK. Clinical endpoints in oncology - a primer. **Am J Cancer Res.** 2021 Apr 15;11(4):1121-1131. [PMID: 33948349](#)

EUROPEAN MEDICINES AGENCY – EMA. **Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man.** London: 2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf. Accessed on May, 02, 2023

FITENI F; WESTEEL, V.; PIVOT, X. et al. Endpoints in cancer clinical trials. **Journal of Visceral Surgery**, v. 151 (1), p. 17-22, 2014. [doi: 10.1016/j.jviscsurg.2013.10.001](#)

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. Guidance for Industry: **Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics.** Maryland: 2007. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologic>. Accessed on May, 02, 2023.

GAJRA A, ZEMLA TJ, JATOI A, FELICIANO JL, WONG ML, CHEN H, MAGGIORE R, MCMURRAY RP, HURRIA A, MUSS HB, COHEN HJ, LAFKY J, EDELMAN MJ, LILENBAUM R, LE-RADEMACHER JG. Time-to-Treatment-Failure and Related Outcomes Among 1000+ Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Comparisons Between Older Versus Younger Patients (Alliance A151711). **J Thorac Oncol.** 2018 Jul;13(7):996-1003. [doi: 10.1016/j.jtho.2018.03.020](#).

LAMORTE, WW. Comparing Survival Curves. Boston University School of Public Health. 2016. Disponível em: https://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/mph-modules/bs/bs704_survival/BS704_Survival5.html.

MACHADO, K; KATZ, A; BUYSE, M; SAAD, E.D. Sobrevida Global e Outros Desfechos Clínicos em Câncer de Mama : Situação Atual e Controvérsias. **Rev Assoc Med Bras** 2010; 56(5): 493-516. [doi.org/10.1590/S0104-42302010000500008](#)

MATULONIS, UA; OZA, AM; HO, TW; LEDERMANN, JA. Intermediate clinical endpoints: A bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials. **Cancer**, V 121, Issue 11, 2015. Pages 1737-1746. [doi.org/10.1002/cncr.29082](#)

MIOT HA. Análise de sobrevivência em estudos clínicos e experimentais. **J Vasc Bras.** 2017 Oct-Dec;16(4):267-269. Portuguese. [doi: 10.1590/1677-5449.001604](#)

PAZDUR R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. **The Oncologist.** 2008;13(suppl 2):19-21. [doi: 10.1634/theoncologist.13-S2-19](#).

SAAD ED, SQUIFFLET P, BURZYKOWSKI T, et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant



trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Oncol.** 2019;20:361-370. [doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30750-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30750-2)

SACHIN DATE. Introduction to Survival Analysis - Concepts, Techniques and Regression models Using Python and Lifelines. URL: timeseriesreasoning.com/contents/survival-analysis/. Accessed in May 05, 2023.

SHERRILL B, AMONKAR M, WU Y, HIRST C, STEIN S, WALKER M, CUZICK J. Relationship between effects on time-to-disease progression and overall survival in studies of metastatic breast cancer. **Br J Cancer.** 2008 Nov 18;99(10):1572-8. [doi: 10.1038/sj.bjc.6604759](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604759).

SOUZA, F. C. de. (2021). O paradoxo da tábua de sobrevivência: o Brasil já o superou? **Revista Brasileira De Estudos De População**, 38, 1-23. <https://doi.org/10.20947/S0102-3098a0179>

WILSON, M. K.; KARAKASIS, K.; OZA, A. M. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present and future. **The Lancet**, v. 16, p. e31-e42, 2015. [doi: 10.1016/S1470-2045\(14\)70375-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70375-4).

YIN J, LAPLANT B, UY GL, MARCUCCI G, BLUM W, LARSON RA, STONE RM, MANDREKAR SJ. Evaluation of event-free survival as a robust end point in untreated acute myeloid leukemia (Alliance A151614). **Blood Adv.** 2019 Jun 11;3(11):1714-1721. [doi: 10.1182/bloodadvances.2018026112](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018026112).

ZHUANG, SEN H. MD, PHD; XIU, LIANG PHD; ELSAYED, YUSRI A. MD, PHD. Overall Survival: A Gold Standard in Search of a Surrogate: The Value of Progression-Free Survival and Time to Progression as End Points of Drug Efficacy. **The Cancer Journal** 15(5):p 395-400, September 2009. [DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181be231d](https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3181be231d)

