



# Resultados reportados pelos doentes e a sua utilização em ensaios clínicos

Pedro Lopes Ferreira\*

## RESUMO

**Objectivo:** O propósito deste texto é dar a conhecer os recentes desenvolvimentos e as tentativas de harmonização por parte de organizações internacionais no que diz respeito aos cuidados a ter sempre que lidamos com resultados em saúde reportados pelos doentes, nomeadamente em ensaios clínicos.

**Métodos:** Foi realizada uma pesquisa de documentos que incluíssem os conceitos de qualidade de vida relacionada com a saúde e de resultados em saúde relatados pelos doentes, assim como a sua utilização em ensaios clínicos e na medição da eficácia e da segurança de novos medicamentos. Procedeu-se a uma revisão narrativa dos documentos publicados.

**Resultados:** De entre os principais documentos encontrados podemos referir os emitidos pela *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA) e pela *Food and Drug Agency* (FDA), com a indicação de normas de orientação a serem seguidas no processo da decisão clínica, no seguimento do tratamento e na análise da eficácia da medicação.

**Conclusão:** Ambos os documentos são unânimes em relação à importância dos testes de fiabilidade e de validade dos instrumentos de medição de resultados em saúde utilizados. Também concordam nos cuidados a ter sempre que um instrumento de medição é aplicado numa língua ou cultura diferente da original.

**Palavras-chave:** Qualidade de Vida; Saúde; Resultados em Saúde Reportados pelos Doentes; Regulação; Medicamento.

## INTRODUÇÃO

O objectivo deste texto é apresentar uma breve resenha dos esforços que têm sido feitos para garantir a utilidade e a utilização da informação reportada directamente pelos doentes sobre o seu estado de saúde, especialmente em ensaios clínicos, quer no meio hospitalar quer no ambulatório, obtida por instrumentos de medição concebidos e validados para esse efeito. Pretende-se também enumerar o que hoje se considera serem boas práticas dessa utilização.

Vários são os autores que referem a importância de medidas de resultado e de qualidade de vida relacionada com a saúde (QdVRS) ou medidas de resultados relatados pelos doentes (PRO – *patient-reported outcomes*), com vista à compreensão do impacto do trata-

mento no desempenho das suas funções quotidianas e no bem-estar. Várias são também as organizações internacionais que têm debatido este assunto, das quais se podem destacar a *International Society for Quality of Life* (ISOQOL) e a *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), para além do *Pharmaceutical Research and Manufacturer's Association Health Outcomes Committee* (PhRMA-HOC) e do *European Regulatory Issues on Quality of Life Assessment* (ERIQA). Mais recentemente a *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA), a agência europeia para a avaliação dos produtos médicos e a *Food and Drug Agency* (FDA), a sua congénere norte-americana, contribuíram com importantes documentos para esta discussão. Têm também surgido revistas científicas, com altos valores de impacto, com um crescente número de artigos sobre este tema.<sup>1-5</sup>

Independentemente de algumas diferenças de posição, todas estas organizações e os investigadores da área concordam em dois pontos. O primeiro é que a

\*Professor Associado com Agregação da Faculdade de Economia da Universidade de Coimbra; Investigador do Centro de Estudos e Investigação em Saúde da Universidade de Coimbra; Membro da Comissão de Ética para a Investigação Clínica.



opinião subjectiva dos doentes, resultante das experiências vividas, constitui um contributo reconhecidamente válido para o processo de desenvolvimento de medicamentos. O segundo é que já se atingiu um nível suficientemente elevado de qualidade e de consenso para que seja possível basear as decisões em métodos e técnicas de avaliação de resultados em saúde, psicométricas ou de medição de utilidades e preferências, reconhecidos pela comunidade científica internacional.<sup>6-8</sup>

Neste documento, e após esta breve introdução, aborda-se os conceitos e a metodologia associados aos PRO, uma das formas de classificação dos resultados em saúde tendo em conta a fonte de informação e percorre-se, com um pouco mais de pormenor, os dois documentos emitidos pela EMEA e pela FDA sobre a utilização de medidas de resultados em saúde em ensaios clínicos. O propósito deste artigo centra-se na revisão do conteúdo destes dois documentos de referência. A finalizar, menciona-se o que, hoje em dia, constituem boas práticas na elaboração e aplicação de testes de qualidade para medidas de resultados e de adaptações culturais e linguísticas a que são sujeitos. Encerra-se este texto com umas breves conclusões.

## MÉTODOS

É consensual considerarem-se quatro possíveis tipos e fontes de informação para as avaliações de resultados em saúde e para a medição de eficácia e da segurança de novos medicamentos. São elas a informação fornecida pelos profissionais, a informação fisiológica, a informação fornecida pelos cuidadores e a informação fornecida directamente pelos doentes.<sup>9</sup>

Como exemplos de avaliações fornecida pelos profissionais, em especial pelos médicos hospitalares e clínicos gerais, pode-se citar a avaliação global que é efectuada após o contacto com um doente e a percepção resultante da observação e análise dos testes de diagnóstico. A avaliação fisiológica, por outro lado, engloba os indicadores tradicionalmente medidos pelos clínicos, entre outros, os valores do volume expiratório no primeiro segundo (FEV<sub>1</sub>), da hemoglobina glicosilada fracção c (HbA1c) ou da dimensão de uma massa tumoral. Incluem-se, por exemplo, na categoria de avaliação fornecida pelos cuidadores, preocupados não só com o impacto da terapêutica no doente mas também

com o respectivo impacto na vida da família, a avaliação da dependência do doente e do seu estado funcional. Por fim, podem ser consideradas informações fornecidas pelos doentes, necessariamente preocupados com a alteração da sua saúde, a percepção global que fazem sobre o seu estado de saúde, a sua qualidade de vida ou o seu estado funcional, a avaliação que fazem relativamente ao seu bem-estar, os sintomas que possuem, a percepção que têm sobre a sua QdVRS, a satisfação com o tratamento, a adesão a esse tratamento e mesmo as medidas de preferência baseadas no conceito económico de utilidade.

Como parece óbvio, cada fonte fornece uma perspectiva diferente da doença e da eficácia terapêutica. Por exemplo, é sabido que a informação fornecida pelos cuidadores não é equivalente à fornecida pelos próprios doentes, em especial quando os comportamentos não são observáveis.<sup>10</sup> No entanto, sabemos também que nem todos podem fornecer informação utilizável, como é o caso de crianças muito jovens ou de indivíduos com demências graves.

O valor da utilização de resultados em saúde relatados pelos próprios doentes é consequência do facto de se poderem constituir como indicadores únicos em relação à medição da gravidade dos sintomas, de eventuais efeitos secundários e de toda a evolução ao longo do tratamento. A análise da eficácia terapêutica beneficia, assim, da utilização de medidas fornecidas pelos doentes sobre a forma como reflecte o impacto, positivo ou negativo, na QdVRS, na funcionalidade ou no bem-estar do doente.

Argumentos semelhantes aos anteriores têm levado os investigadores e algumas organizações a defenderem a utilização de resultados em saúde fornecidos pelos doentes como elementos-chave na decisão clínica.<sup>11-13</sup> Aliás, este valor tem também vindo a ser reconhecido pela comunidade da investigação farmacêutica, com a FDA a solicitar aos proponentes de novos produtos oncológicos a inclusão de medidas de qualidade de vida, de sintomas e de desempenho.<sup>14</sup>

O primeiro artigo publicado em 1986 numa revista médica, apresentando a descrição de um ensaio clínico em que a QdVRS aparece como *endpoint* primário,<sup>15</sup> veio dar início a uma série de outros trabalhos de investigação com indicadores de resultados em saúde e a normas de orientação emanadas pela indústria farma-



cêutica. Um trabalho de revisão publicado mais recentemente e que analisa 214 novas moléculas aprovadas de 1997 a 2002 indicou que as medidas PRO eram reportadas em 30% dos artigos e que em 23 produtos constituíam o único tipo de *endpoint* usado pela FDA.<sup>16</sup> A variação da utilização dos PRO ao longo destes anos em análise não foi, no entanto, considerada estatisticamente significativa.

No entanto, para categorizar os dados recolhidos em ensaios clínicos, antes de mais, há que distinguir entre os conceitos de QdVRS e de PRO, este último definido como incluindo toda a informação de resultados em saúde fornecidos pelos doentes ou seus cuidadores.<sup>17</sup> Proposto pela primeira vez pela FDA para ser considerado no processo de revisão reguladora, PRO corresponde a uma medida de estado de saúde obtida directamente do doente, sem qualquer interpretação das suas respostas por parte de um médico ou de qualquer outra pessoa. No entanto, por não existir uma definição clara e universalmente aceite para QdVRS, a distinção entre estes dois conceitos mantém-se um pouco difícil de operacionalizar.

Para a EMEA, um PRO é um resultado em saúde avaliado directamente pelo próprio doente e baseado na percepção que este possui da sua doença e do tratamento. A FDA defende mesmo que, em ensaios clínicos, é aceitável e exequível utilizar-se um questionário para medir o impacto de uma intervenção em um ou mais aspectos do estado de saúde do doente, usando conceitos puramente sintomáticos (como a resposta a uma dor de cabeça), outros mais complexos (como a capacidade de levar a cabo as actividades da vida diária), ou mesmo extremamente complexos (como a qualidade de vida, um conceito multidimensional com componentes físicas, psicológicas e sociais).

Assim, para os ensaios clínicos, os indicadores de QVRS constituem-se como um subconjunto dos indicadores de PRO. De facto, reforçando esta ideia, para além do impacto na QdVRS, os indicadores de PRO incluem também sintomas e conceitos como o de satisfação do doente com o tratamento, o de estado funcional, o de bem-estar psicológico e o de adesão ao tratamento.<sup>18</sup> Enquanto que os indicadores PRO representam o relato de uma determinada condição de saúde e do seu tratamento, os de QdVRS representam a avaliação que o doente faz sobre o impacto da sua condição

de saúde e desse tratamento na sua vida diária.<sup>6</sup> Exemplificando, o número de vezes que, num determinado período de tempo, um doente refere um episódio de angina de peito não representa qualquer avaliação relativamente ao impacto que este tipo de sintoma tem na vida do doente, é apenas um indicador de PRO e não de QdVRS.

Por outro lado, o conceito de QdVRS exige multidimensionalidade. Assim, uma avaliação num único domínio (e.g., funcionalidade física) resulta num indicador de PRO e não de QdVRS. É, no entanto, evidente que ambos são essenciais para a decisão médica e um tratamento mais precisos e, mesmo, para consubstanciar a evidência necessária ao teste de eficiência e de efectividade da medicação em ensaios clínicos.

O termo PRO surge então como um conceito abrangente que, entre outras, cobre dimensões simples e medidas multidimensionais de sintomas, a QdVRS, o estado de saúde, a adesão ao tratamento e a satisfação com o tratamento.

Tendo esta taxinomia em atenção, a secção seguinte debruça-se, com um pouco mais de pormenor, sobre os documentos emitidos pela FDA e pela EMEA, em relação ao valor dado por estas organizações aos relatos das experiências efectuados pelos próprios doentes. Estes documentos mantêm-se em discussão pública e quaisquer comentários ainda são bem-vindos para a sua melhoria e, por ventura, para a criação de um único documento que os condense.

## RESULTADOS

A EMEA contribuiu, em Julho de 2005, ainda que inicialmente com uma abordagem um pouco defensiva, com um documento intitulado *Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products*.<sup>18</sup> Segundo os seus autores — os membros da Comissão para Produtos Médicos para Uso Humano (CHMP), de que faz parte a entidade reguladora nacional — o objectivo deste documento foi iniciar uma discussão sobre o papel desempenhado pelos indicadores de QdVRS e de PRO, quando integrados no processo de avaliação de medicamentos.

Ao referir-se a este processo de avaliação do medicamento, o documento apresenta como primeiro passo que deve ser seguido pelas entidades reguladoras a



avaliação da eficácia e da segurança dos medicamentos através do estabelecimento de *endpoints* de eficácia, incluindo os sinais e os sintomas da condição de saúde. No entanto, para se obter mais conhecimento sobre as consequências no dia-a-dia do doente e na sua funcionalidade social, admite a utilização de indicadores de QdVRS, especialmente em casos de doenças ameaçadoras de morte, como as oncológicas ou em casos crónicos, com tratamentos de longa duração que envolvam medicamentos com eficácia e segurança semelhantes. Segundo a EMEA, as avaliações de QdVRS podem ainda ser úteis em casos de doenças crónicas com exacerbações agudas, como a asma, a artrite reumatóide ou a enxaqueca.

Deste modo, a utilização de indicadores de QdVRS como evidência para o pedido de autorização de introdução no mercado implica que se conheçam e se meçam os domínios de funcionalidade mais relevantes com impacto na qualidade de vida do doente. Isto implica, também, que se determine a quantidade de mudança mínima necessária para que se declare uma melhoria como clinicamente significativa e, caso se verifique essa melhoria significativa, que tal venha mencionado no resumo das características do medicamento.

O documento da EMEA recomenda, também, que os instrumentos de QdVRS sejam previamente validados para a condição de saúde a ser estudada, incluindo testes de validade, de fiabilidade, do poder de resposta e do poder interpretativo. Recomenda, ainda, que os ensaios sejam desenhados de modo a permitir a análise de aspectos como a multiplicidade, os dados omissos, o momento da avaliação, o tamanho da amostra e as diferenças esperadas, para além do esquema de aleatorização do plano de análise, da interpretação e da sensibilidade.

Destes aspectos, a EMEA dá um pouco mais de atenção aos dois primeiros. De facto, a presença de vários *endpoints* pode condicionar a existência de falsos positivos nos testes de efectividade de um medicamento. Assim, para o controlo da multiplicidade dos *endpoints*<sup>19</sup> a EMEA adianta que, em primeiro lugar, se devem testar os *endpoints* mais importantes de eficácia e, caso sejam significativos, só então se devem testar os *endpoints* secundários de QdVRS. Afirmam, ainda, que o tamanho da amostra necessária para o primeiro teste é mais do que suficiente para a análise do segundo.

Em relação aos dados omissos,<sup>20</sup> apresenta-os como uma fonte potencial de enviesamentos em ensaios clínicos e reconhece que não existe ainda uma abordagem metodológica universalmente aceite para lidar com eles. No entanto, para evitar eventuais problemas, esta organização recomenda o máximo cuidado no desenho dos ensaios clínicos e na selecção dos métodos estatísticos utilizados, de preferência os mais conservadores possível.

Após a EMEA ter apresentado o seu documento, também a FDA emitiu, em 2 de Fevereiro de 2006, um documento intitulado *Guidance for industry: Patient-Reported Outcomes measures: use in medical product development to support labeling claims: Draft guidance*, que se encontra em fase de discussão pública.<sup>21,22</sup> Neste documento, esta organização avalia os instrumentos de medição baseados na informação fornecida directamente pelos doentes e que são utilizados em ensaios clínicos como *endpoints* de efectividade.

A FDA chama a atenção para a necessidade de grande rigor metodológico nos ensaios clínicos afirmando, logo de início, que, de uma forma geral, os resultados obtidos por instrumentos de medição fornecidos pelos doentes podem ser usados desde que obtidos em investigações adequadas e controladas, utilizando questionários fiáveis e válidos para o conceito específico a ser medido. Descreve, também, as regras que devem ser seguidas pela indústria sempre que esta apresenta evidência de apoio aos pedidos relacionados com medicamentos, na submissão de produtos para autorização, tendo em conta o uso, a segurança e a efectividade.

Para além de uma introdução e de uma pequena parte de contextualização este documento divide-se em quatro secções. A primeira apresenta uma perspectiva reguladora dos resultados fornecidos pelos doentes; a segunda trata da avaliação dos questionários utilizados; a terceira discute o desenho metodológico dos estudos associados aos ensaios clínicos e a quarta secção diz respeito à análise de dados. Todos estes aspectos são importantes para garantir a utilidade desta informação.

Incidindo a atenção especialmente na terceira secção e pretendendo dar respostas à pergunta formulada (*porquê usar instrumentos de medição de resultados reportados pelos doentes?*) podem-se elencar, essencialmente, três aspectos. O primeiro é que os efeitos de alguns tratamentos são apenas conhecidos pelo doente,



sendo, por isso, a única fonte possível de informação. Por exemplo, a intensidade da dor e o seu alívio são medidas fundamentais utilizadas no desenvolvimento de analgésicos, não existindo medidas observáveis ou físicas para estes conceitos.

A segunda razão que pode ser invocada para a utilização de instrumentos de medição de resultados com dados reportados directamente pelos doentes é que estes apresentam uma perspectiva única sobre a efectividade do tratamento. Por exemplo, melhorias consideradas clinicamente significativas na função pulmonar podem ser medidas por espirometria, mas sabe-se que não mantêm uma boa correlação nem com a melhoria dos sintomas relacionados com a asma, nem com o impacto desta doença crónica na capacidade do doente em desempenhar as suas actividades diárias normais. Só as medições de resultado fornecem esse tipo de informação.

Por fim, a terceira razão consiste no facto de que as avaliações formais podem constituir-se como mais fiáveis do que as entrevistas informais. Assim, os questionários de auto-preenchimento capturam directamente a resposta percebida pelo doente, sem qualquer interpretação de terceiros e podem ser mais fiáveis do

que medidas captadas por observadores, pois não são afectadas pela variabilidade interobservadores.

A FDA refere, também, que a adequação de um instrumento de medição baseado na informação dos doentes, para ser utilizado em ensaios clínicos, depende da história do seu desenvolvimento e da evidência das propriedades de medição. Se os proponentes de um ensaio clínico considerarem, por exemplo, que não existe nenhum instrumento de medição disponível e adequado ou aplicável aos propósitos do seu medicamento podem desenvolver um novo. No entanto, sempre que se utilizar um instrumento que foi modificado relativamente ao original, mesmo quando sujeito a tradução ou a uma adaptação cultural noutra língua, deve ser validado como se se tratasse de um novo.

Para o desenvolvimento de um questionário, a sua modificação e validação, a FDA propõe o diagrama apresentado na Figura 1, aliás em plena sintonia com o que vem sendo defendido pela comunidade científica.<sup>22</sup>

Segundo este diagrama, são quatro os principais passos deste processo, necessariamente, iterativo. O primeiro consiste na identificação de conceitos importantes para os doentes e do enquadramento conceptual da



**Figura 1.** Desenvolvimento e processo de modificação de instrumentos de medição.

Fonte: Adaptado de FDA (2006), documento em discussão na internet (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071975.pdf>). A figura é do domínio público e não se encontra na posse da RPCG.



medição. A FDA encoraja os proponentes a especificar os conceitos subjacentes medidos.

O segundo passo engloba os procedimentos necessários à criação de um questionário, com os proponentes a serem encorajados a avaliar a sua adequação ao contexto. Inclui aspectos como a geração dos itens a incluir no questionário, a definição de requisitos metodológicos do desenho do questionário e da subsequente aplicação e as características exigidas ao teste piloto.

É também lembrado que a qualidade do valor produzido por um instrumento de medição em saúde, quando aplicado em ensaios clínicos, tem de ser avaliada através de critérios específicos. Assim, o terceiro passo do processo abrange os requisitos necessários à avaliação das propriedades de medição. Neste sentido, a FDA defende a análise do questionário no que respeita à fiabilidade, à validade, à capacidade de detectar alterações e ao poder interpretativo do questionário.

A fiabilidade é um indicador da coerência da medida e do erro aleatório e avalia até que ponto um procedimento de medição produz a mesma resposta independentemente da forma e da altura em que é aplicado. A validade é definida como a propriedade do instrumento de medição medir aquilo que se pretenda que meça. O poder de resposta, muitas vezes também denominado sensibilidade à mudança, corresponde à capacidade de um instrumento detectar alterações, definidas como mínimas e consideradas importantes por pessoas com as condições de saúde em estudo, pelos seus familiares e amigos ou pelos seus prestadores. Por fim, o poder de interpretação é definido como o grau segundo o qual podemos atribuir um significado qualitativo a valores quantitativos obtidos pelo instrumento de medição.<sup>23</sup>

Ainda no mesmo contexto, o quarto passo diz respeito às modificações por que o instrumento de medição pode passar. Sempre que haja alterações ao questionário, a boa prática defende que se proceda a uma nova validação para se garantirem as propriedades de medição da nova versão.

Em especial, encontram-se as situações de muitos dos instrumentos de estado de saúde e de qualidade de vida que foram concebidos para culturas e línguas diferentes das nossas e que foram adaptados para portugueses. Nestes casos, existem cinco critérios para testar as equivalências interculturais. São eles, a equivalência

de conteúdo, a equivalência semântica, a equivalência conceptual, a equivalência de critério e a equivalência técnica.<sup>24</sup> A equivalência de conteúdo diz respeito ao conteúdo de cada item e à sua relevância para o conceito da cultura estudada. A equivalência semântica está directamente relacionada com o processo de tradução, uma vez que os itens devem ter o mesmo significado em culturas diferentes. A equivalência conceptual parte do pressuposto que o instrumento mede, em ambas as culturas, as mesmas construções teóricas e os mesmos conceitos. A equivalência de critério existe sempre que é possível aplicar o mesmo instrumento de medição e a mesma variável de critério em ambas as culturas e quando a interpretação dos resultados é a mesma. Por fim, a equivalência técnica está relacionada com o processo de aplicação do instrumento de medição quando comparado com o utilizado na versão original.

## CONCLUSÕES

Tendo em conta os avultadíssimos custos associados ao desenvolvimento e ao *marketing* de novos medicamentos, os ensaios clínicos necessitam de medidas de resultados relatados pelos doentes que sejam fiáveis e cientificamente válidas e que, para além disso, sejam reconhecidas pelas entidades reguladoras do medicamento. Mais se defende que estas entidades reguladoras devem ser explícitas nos requisitos que definem para o reconhecimento dos ensaios clínicos em que estejam incluídos instrumentos de medição de resultados em saúde.

O valor introduzido pela perspectiva do doente assenta, essencialmente, no facto de se tratar de um indicador único de impacto da doença, essencial para a avaliação da eficácia de um tratamento e útil para a interpretação dos resultados clínicos. Em suma, trata-se de um elemento-chave das decisões associadas ao tratamento.

O propósito deste texto foi dar a conhecer os recentes desenvolvimentos e as tentativas de harmonização por parte de organizações internacionais no que diz respeito aos cuidados a ter sempre que lidamos com resultados em saúde fornecidos pelos doentes, nomeadamente em ensaios clínicos. De facto, muito se tem discutido sobre a utilização e a utilidade para a avaliação do efeito dos medicamentos de resultados baseados na



informação fornecida pelos doentes. Muito também se tem avançado, nos últimos anos, no consenso relativo aos critérios de avaliação da qualidade dos dados resultantes da aplicação de instrumentos de medição de qualidade de vida relacionada com a saúde. Por outro lado, é evidente que existe hoje um consenso em relação aos critérios a seguir para validar instrumentos de medição de resultados em saúde e para os adaptar linguística e culturalmente.

Um grupo de trabalho denominado *PRO Harmonization Group*, constituído por membros das principais organizações de resultados em saúde e agências reguladoras de medicamentos da Europa e dos Estados Unidos, conclui que a decisão da incorporação deste tipo de medidas em ensaios clínicos deve ser feita tendo em conta o desenho do estudo, os domínios de interesse dos doentes, o perfil dos medicamentos e as hipóteses a testar.<sup>9</sup> Este grupo defende ainda que, antes de qualquer ensaio clínico, deve ser fornecida evidência psicométrica (fiabilidade e validade), para além do poder de resposta dos domínios nos quais as hipóteses em estudo se baseiam.

Por fim, a base para aprovação de novos medicamentos é a sua eficácia e segurança na condição para que se destina. Assim, há que saber interpretar os resultados dos ensaios clínicos com base nos *endpoints* obtidos pelos questionários. Isto inclui definir a menor diferença considerada significativa entre grupos e em relação a cada indivíduo. No que respeita à revisão e modificação de um questionário, em especial quando desenvolvido numa língua ou numa cultura diferente daquela em que está a ser aplicado, há que utilizar padrões hoje existentes para a tradução e adaptação cultural de instrumentos de medição em saúde.

Só assim os resultados de ensaios clínicos que utilizem este tipo de indicadores podem ser comparados com os obtidos em centros de outros países, e só assim se está em condições de respeitar o *empowerment* cada vez mais visível e reconhecido dos doentes, incluindo a sua capacidade de compreender, participar e influenciar as tomadas de decisão referentes aos cuidados de saúde que lhes são prestados.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bergner M. Quality of life, health status, and clinical research. *Med Care* 1989 Mar; 27 (3 Suppl.): S148-56.
- Chassany O, Sagnier P, Marquis P, Fullerton S, Aaronson N. Patient-reported outcomes: the example of health-related quality of life – a European guidance document for the improved integration of health-related quality of life assessment in the drug regulatory process. *Drug Inf J* 2002; 36: 209-38.
- Leidy NK, Revicki DA, Genesté B. Recommendations for evaluating the validity of quality of life claims for labeling and promotion. *Value Health* 1999 Mar-Apr; 2 (2): 113-27.
- Revicki DA, Osoba D, Fairclough D, Barofsky I, Berzon R, Leidy NK, et al. Recommendations on health-related quality of life research to support labeling and promotional claims in the United States. *Qual Life Res* 2000; 9 (8): 887-900.
- Santanello NC, Baker D, Cappelleri JC, Copley-Merriman K, DeMarinis R, Gagnon JP, et al. Regulatory issues for health-related quality of life – PhRMA Health Outcomes Committee Workshop, 1999. *Value Health* 2002 Jan-Feb; 5 (1): 14-25.
- Lohr KN, Aaronson MK, Alonso J, Burnam MA, Patrick DL, Perrin EB, et al. Evaluating quality-of-life and health status instruments: development of scientific review criteria. *Clin Ther* 1996 Sep-Oct; 18 (5): 979-92.
- Von Neumann J, Morgenstern O. *Theory of games and economic behaviour*. Princeton: Princeton University Press; 1944.
- Hays R, Anderson R, Revicki DA. Assessing reliability and validity of measurement in clinical trials. In: Staquet MJ, Hays RD, Fayers PM, editors. *Quality of Life Assessment in Clinical Trials*. New York: Oxford University Press, 1998. p. 169-82.
- Acquadro C, Berzon R, Dubois D, Leidy NK, Marquis P, Revicki D, et al. Incorporating the patient's perspective into drug development and communication: na ad hoc task force report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group Meeting at the Food and Drug Administration, February 16, 2001. *Value Health* 2003 Sep-Oct; 6 (5): 522-31.
- Rothman ML, Hedrick SC, Bulcroft KA, Erdly WW, Nickinovich DG. Effects of VA adult day health care on health outcomes and satisfaction with care. *Med Care* 1993 Sep; 31 (9 Suppl): 38-49.
- Boers M, Brooks P, Strand CV, Tugwell P. The OMERACT filter for Outcome Measures in Rheumatology. *J Rheumatol* 1998 Feb; 25 (2): 198-9.
- Strand V, Gladman D, Isenberg D, Petri M, Smolen J, Tugwell P. Endpoints: consensus recommendations from OMERACT IV. *Lupus* 2000; 9 (5): 322-7.
- Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science (GREGES) Rheumatoid Arthritis Section. Recommendations for the registration of drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998 Feb; 37 (2): 211-5.
- Johnson JR, Temple R. Food and Drug Administration requirements for approval of new anticancer drugs. *Cancer Treat Rep* 1985 Oct; 69 (10): 155-9.
- Croog SH, Levine S, Testa MA, Brown B, Bulpitt CJ, Jenkins CD, et al. The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *N Engl J Med* 1986 Jun 26; 314 (26): 1657-64.
- Willke RJ, Burke LB, Erickson P. Measuring treatment impact: a review of patient-reported outcomes and other efficacy endpoints in approved product labels. *Controlled Clin Trials* 2004 Dec; 25 (6): 535-52.
- Burke L. Acceptable evidence for pharmaceutical advertising and labeling.



- ling. DIA Workshop on pharmacoeconomics and quality of life labeling and marketing claims 2000 Oct 3. New Orleans, LA: Drug Information Association; 2000.
18. EMEA. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. Report EMEA/CHMP/EWP/139391/2004. Committee for Medical Products for Human Use, London, 27-July-2005.
19. EMEA. Points to consider on multiplicity issues in clinical trials. Report CPMP/EWP/908/99. Committee for Proprietary Medicinal Products, London, 19-Sep-2002.
20. EMEA. Points to consider on missing data. Report EMEA/CPMP/EWP/1776/99. Committee for Proprietary Medicinal Products, London, 15-Nov-2001.
21. DHHS. US Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research; US Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research; US Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. Health Qual Life Outcomes 2006 Oct 11; 4: 79.
22. FDA. Guidance for industry: Patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labeling claims: Draft guidance. Washington, DC: US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration; 2006.
23. Ferreira PL, Marques FB. Avaliação psicométrica e adaptação cultural e linguística de instrumentos de medição em saúde: princípios metodológicos gerais. Coimbra: Universidade de Coimbra, Centro de Estudos e Investigação em Saúde; 1998.
24. Ferreira PL, Rosete M. Metodologia para a validação cultural de instrumentos de medição de estado de saúde. In: Vaz A, Pinto CG, Ramos F, Pereira JA, editores. As Reformas dos Sistemas de Saúde. Lisboa: Associação Portuguesa de Economia da Saúde; 1996. p. 255-65.

O autor declarou não possuir conflitos de interesses

#### ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Pedro Lopes Ferreira  
Av. Dias da Silva 165  
3004-512 Coimbra  
E-mail: pedrof@fe.uc.pt

Recebido em 20/6/2008

Aceite para publicação em 26/7/2009

---

## ABSTRACT

### PATIENT REPORTED OUTCOMES AND ITS UTILIZATION IN CLINICAL TRIALS

**Objective:** This paper aims at presenting recent developments and harmonisation attempts by various international organizations regarding the care that should be taken in dealing with patient reported outcomes, namely in clinical trials.

**Methods:** A document search was performed focussing on the health related quality of life and patients related outcomes concepts, as well as their use in clinical trials and in the measurement of the efficacy and security of new drugs.

**Results:** Among the main found documents, we may refer the ones from the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) and from the Food and Drug Agency (FDA), including guidelines to be used in the clinical decision-making process, treatment monitoring and analysis of drug efficacy.

**Conclusion:** Both documents agree on the importance of reliability and validity tests of the health outcomes measurement instruments used. They also agree on the care that should be taken when a measurement instrument is to be used in another language or another culture.

**Keywords:** Quality of life; Health; Patient-reported Outcomes; Regulation; Drug.

---