



**Universidade de  
Aveiro**  
2019

Departamento de Línguas e Culturas

**JÉSSICA RIBEIRO  
DA SILVA**

**Revisão de traduções médicas obtidas com tradutores  
automáticos**





Universidade de Aveiro Departamento de Línguas e Culturas

2019

**JÉSSICA RIBEIRO  
DA SILVA**

**REVISÃO DE TRADUÇÕES MÉDICAS OBTIDAS COM  
TRADUTORES AUTOMÁTICOS**

Projeto apresentado à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Tradução Especializada, realizada sob a orientação científica do Doutor António Barreira Moreno, Professor Auxiliar do Departamento de Línguas e Culturas da Universidade de Aveiro



Para os meus pais e irmão.  
Para o meu avô Adelino.



## **o júri**

presidente

**Doutora Maria Teresa Murcho Alegre**  
Professora Auxiliar da Universidade de Aveiro

**Doutor Fernando Jorge dos Santos Martinho**  
Professor Auxiliar da Universidade de Aveiro (arguente)

**Doutor António Barreira Moreno**  
Professor Auxiliar da Universidade de Aveiro (orientador)



## **agradecimentos**

Sendo várias as pessoas a quem devo um agradecimento, a minha maior gratidão é para com os meus pais, Cristina e José, que diariamente me demonstram que desistir não é opção e que, apesar de nem sempre me compreenderem, me apoiam incondicionalmente. A eles, jamais poderei agradecer todos os esforços que me possibilitaram chegar aqui.

Agradeço igualmente ao meu irmão, uma inspiração constante através da sua simplicidade, alegria e humildade.

Não posso deixar de agradecer aos meus tios-avós, Ermelinda e Manuel, por sempre me incentivarem a fazer mais e melhor, por acreditarem em mim sem reservas e por me darem o amor que uma neta deve receber.

Dirijo ainda a minha gratidão à Andreia e à Olivia pelo constante apoio, bem como à Aida pelas suas palavras sábias sempre no momento certo.

Por fim, mas de forma alguma menos importante, agradeço ao Professor Doutor António Moreno pela sua valiosíssima orientação, assim como pelo seu empenho.



## palavras-chave

revisão, tradução médica, tradução automática, texto científico, qualidade

## resumo

O mundo profissional encontra-se indubitavelmente dependente da tecnologia. Obviamente, a Tradução não é exceção, sendo cada vez mais difícil negar a importância que ferramentas como as bases de dados terminológicas assumem nesta área.

Apesar de ainda existir alguma aversão da parte dos profissionais de tradução em recorrer a tradutores automáticos, o número de tradutores a trabalhar (quase exclusivamente) em revisão de textos obtidos através dessa forma tem vindo a aumentar.

Sendo verdade que a qualidade deste tipo de tradução tem sofrido interessantes melhorias nos últimos anos, é sempre relevante lembrar que a importância de rever textos obtidos desta maneira é acrescida, especialmente quando se trata de um texto técnico, nomeadamente de caráter médico.

Assim, torna-se pertinente esclarecer questões como: até que ponto se pode recorrer a um tradutor automático em tradução especializada, qual o tipo de revisão mais adequado a situações deste género...

Neste projeto, procura-se responder a essas e outras perguntas através da inserção de um mesmo texto de partida em dois tradutores automáticos *online*, procedendo-se depois à análise e justificação dos resultados. Tal é feito após se esclarecer pontos como a revisão para tradutores e quais as diferenças entre os sistemas de tradução automática atualmente disponíveis no mercado.



**keywords**

revision, medical translation, machine translation, scientific text, quality

**abstract**

The professional world is undoubtedly dependent on technology. Of course, Translation is no exception, and it is becoming more and more difficult to deny the importance of CAT tools such as terminology databases in this field. Although there is still some reluctance on the part of translators to use machine translators, the number of translators working (almost exclusively) on proofreading texts obtained through machine translators has been increasing. While it is true that the quality of this type of translation has undergone interesting improvements in recent years, it is always relevant to remember that the importance of revising texts obtained through machine translators is bigger, especially when dealing with a technical text, namely a medical one. Thus, it becomes pertinent to clarify questions such as: to what extent one can use an automatic translator in specialized translation, which type of revision is best suited to situations of this kind...

In this project, these and other questions are answered by inserting the same source text into two online machine translators, and then proceeding to the analysis and justification of the results. This is done after clarifying topics such as proofreading for translators and the differences between the machine translation systems currently available on the market.



## Índice

1. Introdução .....	1
2. Breve história da tradução.....	5
3. Processos de tradução.....	9
4. Critérios de qualidade .....	11
5. Revisão .....	13
5.1. Definição .....	13
5.2. Tipologias .....	13
5.2.1. Revisão .....	14
5.2.2. Releitura e/ou verificação .....	14
5.2.3. Correção.....	16
5.3. Relação tradutor-revisor .....	16
5.4. Revisão para tradutores .....	17
6. Tradução automática.....	21
6.1. História e definição.....	21
6.2. Tipos de sistemas de tradução automática .....	22
6.2.2. Sistemas estatísticos.....	23
6.2.3. Sistemas híbridos .....	24
6.3. Google Tradutor .....	24
6.4. Bing Tradutor.....	25
6.5. <i>Neural Machine Translation</i> .....	26
6.6. O futuro da tradução automática .....	27
7. Texto científico .....	29
7.1. Géneros e estrutura dos textos .....	29
7.2. Aspeto gráfico .....	30

7.3. Aspectos sintáticos .....	31
7.4. Aspecto lexicais e terminologia .....	31
7.5. Aspectos semânticos .....	32
7.6. Impessoalidade, objetividade e consistência.....	32
8. Texto de partida .....	35
8.1. Justificação da escolha do texto.....	35
8.2. Apresentação do texto e do seu autor.....	36
8.3. Introdução do texto nos tradutores automáticos.....	37
9. Textos de chegada .....	39
9.1. Análise dos resultados .....	39
9.2. Apreciação dos resultados .....	43
10. Justificação dos resultados .....	47
11. Notas conclusivas .....	49
Referências bibliográficas .....	51
Anexo I <i>Texto de Partida</i> .....	55
Anexo II <i>Texto de chegada do Google Tradutor</i> .....	73
Anexo III <i>Texto de chegada do Bing Tradutor</i> .....	93
Anexo IV <i>Checklist</i> .....	113

## 1. Introdução

Como é tantas vezes mencionado, falar duas línguas não é o suficiente para se ser tradutor. É exigido aos profissionais de tradução que dominem um número considerável de capacidades linguísticas, culturais e informáticas, que, por sua vez, devem ser alvo de uma constante atualização e aprimoramento ao longo da carreira, pois, como Gouadec afirmou, “translators may be called upon to translate about anything” (2007, p. 4).

Numa sociedade em que os clientes exigem celeridade máxima, espera-se que os tradutores entreguem o trabalho final o mais rapidamente possível e realizado exemplarmente. Para além disso, o cliente raramente considera o preço justo. Julgo ser ponto de mútuo acordo entre os trabalhadores deste ramo que o cliente, de forma consciente ou não, escolhe ignorar que qualquer tradução de qualidade é obtida através de um longo processo multidisciplinar. De facto, não é incomum perder-se uma oportunidade de trabalho porque alguém (tratando-se, frequentemente, de um tradutor não profissional) oferece um preço consideravelmente inferior ao nosso. O que nem sempre é tido em consideração é que, na maior parte das vezes, um preço mais baixo é sinónimo de qualidade inferior. Num mundo repleto de tradutores amadores, especialmente a nível da tradução audiovisual, os tradutores profissionais podem frequentemente sentir-se dificuldades em conseguir e fidelizar clientes.

São fatores deste género que tornam ainda mais óbvia a necessidade de se demarcar em relação aos colegas de profissão, ou seja, quanto mais serviços o tradutor puder facultar ele mesmo aos clientes, melhor.

Ditosamente, hoje em dia os tradutores podem contar com o indiscutivelmente importante apoio de *CAT Tools*. Apesar de ter havido suspeitas da parte dos tradutores no início, as memórias de tradução e as bases de dados terminológicas revelaram ser de grande utilidade, com a agilização do processo de tradução e a redução da probabilidade de erro a serem apenas duas das várias vantagens do uso destas ferramentas.

Desde há já alguns anos que estão igualmente disponíveis *online* tradutores automáticos gratuitos, sendo o do Google provavelmente o mais célebre.

Anteriormente conhecido por ser útil apenas na tradução de frases e textos não excessivamente complicadas, pois, por vezes, produzia resultados hilariantes, o Google Tradutor sofreu um melhoramento significativo em 2016 e tornou-se uma útil ferramenta de apoio à tradução. Tanto o é que o número de tradutores a trabalhar quase exclusivamente na revisão de traduções obtidas através de tradutores automáticos tem vindo a crescer nos últimos anos.

A questão que se impõe é a seguinte: até que ponto é profícuo inserir um texto especializado (de natureza médica, por exemplo) num tradutor automático? Esta pergunta torna-se relevante pois qualquer tradutor que honre a sua profissão reconhece que a revisão tem a mesma importância que a tradução em si. É, aliás, uma das fases do processo anteriormente aludido. A revisão é apenas mais uma forma de um tradutor garantir que entrega uma tradução cuidada ao seu cliente.

Procurando responder à pergunta acima exposta, bem como às que lhe são secundárias, este projeto tem por componente prática a introdução de um texto especializado em dois tradutores automáticos *online* (um do Google, o outro da Microsoft), com vista à análise dos resultados obtidos para determinar quão vantajosa pode ser esta opção, como também quão importante é a revisão na tradução especializada.

Podemos então dizer que este projeto é constituído por duas componentes: uma teórica e uma prática. Assim, num primeiro momento deste trabalho, faz-se uma breve introdução à história da tradução, seguindo-se a abordagem do processo de tradução idealizado por alguns autores, nomeadamente Daniel Gouadec. Uma vez abordada de forma breve a questão dos critérios de qualidade em tradução, passa-se ao tema da revisão – desde a sua definição à revisão para tradutores. Necessariamente, algumas páginas desta primeira secção do projeto são dedicadas à tradução automática. Apresenta-se a história e definição desta, seguindo-se uma breve apresentação dos tradutores automáticos da Google e da Microsoft. Faz-se igualmente uma introdução a um novo sistema de tradução automática, a *Neural Machine Translation*, terminando com os possíveis avanços futuros nesta área.

Quanto à parte dedicada à componente prática do projeto, esta é iniciada com a apresentação do texto de partida e a justificação da escolha deste, fazendo ainda uma apresentação sucinta do seu autor. Em seguida, procede-se à análise dos resultados obtidos e a uma reflexão sobre os mesmos. Por fim, explica-se quais os motivos que conduziram aos resultados conseguidos.

Este trabalho termina com as notas conclusivas.



## 2. Breve história da tradução

Pode não nos parecer óbvio, mas a tradução é já uma profissão quase primordial (podemos até dizer que a tradução é tão antiga quanto as próprias línguas), tendo desde sempre desempenhado um importante papel na história da Humanidade. Não só a tradução demonstrou ser uma ferramenta de enorme utilidade na comunicação entre povos durante os períodos mais conturbados, como também na expansão de ideologias e na divulgação de obras literárias, descobertas científicas, entre tantas outras coisas.

Embora muitos considerem a tradução do Antigo Testamento (feita de hebreu para grego no século III a.C. por ordem do faraó Ptolomeu II Filadelfo e atualmente traduzida em mais de duas mil línguas) como o primeiro trabalho de tradução de grande relevo, após a leitura da obra de Sawant (2013), é impossível ignorar o trabalho do romano Lívio Andrónico<sup>1</sup> (tradutor do poema épico “Odisseia” da autoria do ilustre grego Homero) e de outros tradutores como Cícero<sup>2</sup> e Horácio<sup>3</sup>.

Muito graças ao crescente interesse pela tradução, as mudanças nesta profissão foram inevitavelmente surgindo. Paulatinamente, técnicas e metodologias de tradução foram evoluindo, tentando atribuir importância à mensagem do texto de partida, ao sentido deste. Contudo, como seria de esperar, estas mudanças foram objeto de grande discussão e durante muito tempo se debateu até que ponto pode/deve haver liberdade criativa em tradução. Isto porque se foi ganhando consciência do facto de que, dependendo da tipologia de texto que o tradutor tem em mãos, por vezes é necessário fazer adaptações culturais que permitirão uma melhor compreensão e aceitabilidade por parte do público-alvo do texto de chegada. Deve o tradutor ser considerado um autor ou não mais do que um meio para chegar a um fim? De certa forma, esta é ainda hoje uma questão de debate entre os estudiosos de tradução.

Apesar de a sua importância jamais ter sido colocada em causa, foi no século XVII que a tradução na Europa conheceu o auge. Tal deveu-se ao crescente interesse pela cultura francesa, claramente uma forte influenciadora dos costumes.

---

<sup>1</sup> 284 a.C. - 204 a.C.

<sup>2</sup> 106 a.C. - 43 a.C.

<sup>3</sup> 65 a.C. - 8 a.C.

Assim, este período da história da tradução ficou marcado pela enorme quantidade de obras literárias francesas traduzidas, maioritariamente para inglês.

Praticamente em simultâneo, mas talvez de forma não tão evidente, também a tradução técnica foi comprovando a sua utilidade. Apesar de o grego e o latim serem as línguas-base da Medicina e de outras áreas da ciência (o que é facilmente comprovado pela morfologia dos termos específicos), é sabido que o inglês é, desde o século XIX, a língua da divulgação de descobertas e avanços científicos. Consequentemente, começou-se igualmente a dar a devida importância à terminologia, domínio esse que constitui um grande aliado da tradução. Tal conduziu à criação de ferramentas terminológicas multilingues de apoio aos tradutores, nomeadamente bases de dados como o IATE, ou ainda de *software* como o SDL Multiterm.

Visto que a tradução é uma excelente aliada em vários domínios, são inúmeros os que se dedicam ao seu estudo. Inevitavelmente, esse estudo tem conduzido ao aparecimento de diversas teorias, nomeadamente a de Skopos (palavra grega que significa “propósito”), da autoria dos alemães Hans Vermeer e Katharina Reiß, na década de 1970. Uma vez que a especialização deste Mestrado se prende com a Saúde, é relevante mencionar que a teoria de Skopos é perfeitamente aplicável à tradução de textos relacionados com essa mesma área pois defende que o tradutor deve assumir a garantia do cumprimento do propósito, do objetivo, do texto como a sua máxima prioridade. Sem querer aprofundar muito esta teoria pois não é esse o tema central deste projeto, acrescento que o seguimento da teoria de Vermeer e Reiß na tradução médica se justifica pelo facto de esta ter em conta importantíssimos fatores, nomeadamente o nível de conhecimentos do público-alvo.

Atualmente, como é bem sabido, a tradução já não é somente uma profissão, mas igualmente uma disciplina ensinada em instituições de ensino superior. O trabalho dos tradutores é frequentemente invisível e esquecido, mas é impossível negar o contributo destes na evolução das línguas, assim como na divulgação de culturas e partilha de inovações.

Por último, o percurso histórico da tradução não está isento da contribuição da tecnologia, especialmente da informática. Os avanços tecnológicos e a Internet

também têm colaborado abundantemente para o sucesso da tradução, nomeadamente através da criação e aprimoramento das *CAT Tools*, do facilitamento do contacto e partilha entre tradutores e da procura de trabalho (especialmente no caso de tradutores *freelancers*). Obviamente, não é possível falar do contributo tecnológico sem mencionar a tradução automática, um tema que será desenvolvido mais à frente neste projeto.



### 3. Processos de tradução

Apesar de cada tradutor acabar por desenvolver o seu próprio processo de tradução, é aceitável presumir que todos acabam nos nossos dias por se basear em processos estudados em contexto académico ou posterior.

São vários os autores que dedicam parte da sua obra a este tema, sendo praticamente impossível abordá-lo sem aludir a Daniel Gouadec. Num dos capítulos da sua publicação de 2007 (pp. 12-13), este terminólogo francês dá-nos a sua visão sobre o assunto. O autor defende a divisão do processo de tradução em três fases principais: pré-tradução, tradução e pós-tradução.

No que diz respeito à primeira fase, as ações que decorrem antes da entrega do trabalho ao tradutor correspondem a atividades como a elaboração de um orçamento, eventuais negociações com o cliente, acordo de especificações, entre outras.

Por sua vez, a fase da tradução é igualmente dividida em três momentos, iniciando-se com a pré-transferência, que engloba todas as ações que antecedem o próprio ato de traduzir. Tal envolve atividades como a preparação do material, o alinhamento e a pesquisa de terminologia adequada à tarefa. Em seguida, o tradutor passa à transferência, que é precisamente a passagem de um texto de uma língua para outra, com a realização das necessárias adaptações, nomeadamente culturais. O último momento da tradução é a pós-transferência, que ocorre antes da entrega do texto de chegada ao cliente e abrange tudo o que tem de ser feito para garantir que a tradução cumpre todos os critérios de qualidade, assim como as especificações acordadas com o cliente.

Regressando às três fases basais do processo, temos a pós-tradução como terceira e última fase. Esta diz respeito às atividades realizadas depois da entrega do material traduzido, indo desde receber o pagamento até à consolidação das bases de dados terminológicas, etc.

Contudo, Gouadec não é obviamente o único a debruçar-se sobre este (por vezes controverso) tema. Na sua dissertação de doutoramento, Khalzanova (2008) aborda os processos de tradução sugeridos por Mossop e por Jensen, igualmente divididos em várias fases.

Após a leitura do trabalho de Khalzanova (2008, pp. 9-10), podemos afirmar que, à semelhança de Gouadec, Jensen defende igualmente um processo dividido em três momentos: início (*start-up time*), fase de escrita e fase de revisão. No primeiro momento, o tradutor lê o texto de partida e identifica eventuais dificuldades e problemas, planeia o seu trabalho e estabelece objetivos. Ulteriormente, na segunda fase, é feita a elaboração de uma primeira versão escrita da tradução. Por último, na derradeira fase deste processo, realiza-se uma revisão do texto de chegada (comparando-o com o texto de partida, por exemplo) com a finalidade de o corrigir e, caso seja possível, melhorar.

Da mesma forma, as três fases do processo de tradução defendido por Mossop (igualmente explicado por Khalzanova [2008, p. 10]) são: a pré-redação (ocorrida antes da tradução em si), a redação e a pós-redação (posterior à tradução). Contudo, Mossop não simplifica o processo tanto quanto parece porquanto afirma existirem cinco tarefas que devem ser concretizadas ao longo das três fases já explicitadas. São elas:

1. interpretar o texto de partida;
2. produzir a tradução;
3. realizar a pesquisa necessária às tarefas 1 e 2;
4. certificar que a tradução está livre de erros e corrigi-los caso os haja;
5. determinar como o público-alvo e o *skopos* do texto de chegada afetam as tarefas 1 e 4.

Apesar de haver diferenças entre os processos de tradução defendidos por estes três autores, é necessário realçar o facto de todos eles incluírem, de uma forma ou outra, a revisão numa das fases.

Torna-se portanto impossível negar a importância desta em tradução, especializada ou não.

#### 4. Critérios de qualidade

“The effectiveness of the communication process is the ultimate test of quality in a translation.”

(Gouadec, 2007, p. 6)

Apesar de ser fundamental seguir um processo de tradução, é admissível afirmar que o processo que cada tradutor adota acaba por tornar-se um pouco irrelevante desde que o seu trabalho cumpra sempre os requisitos de qualidade. Isto porque existem características que devem ser comuns a todas as traduções. Gouadec debruça-se sobre os critérios de qualidade na sua obra de 2007 (pp. 6-8), da qual se destacam os abaixo explicitados.

Tomemos a acessibilidade como primeiro exemplo de critério de qualidade. A acessibilidade é talvez a característica mais importante, pois o tradutor deve ter sempre em mente que a tradução deve ser redigida de forma a ser facilmente lida e interpretada pelos indivíduos que constituem o seu público-alvo. Tal pode ser conseguido através de aspetos como uma boa construção frásica e a coerência textual.

A exatidão é mais um dos objetivos que o tradutor deve procurar atingir. Para isso, o texto de chegada deve conter os mesmos conteúdos que o texto de partida. Esta responsabilidade revela-se ainda maior na tradução especializada, nomeadamente na tradução médica; área em que um pequeno erro por parte do tradutor pode resultar em sérias implicações na vida de um paciente. Para além disso, o tradutor pode ainda verificar se o texto de partida se encontra livre de erros, sejam eles gramaticais, a nível do vocabulário ou de qualquer outro tipo.

É igualmente importante que a tradução tenha significado tanto na língua como na cultura de chegada. Apesar de parecer simples, conseguir cumprir este critério de qualidade nem sempre é evidente. É relativamente frequente algo ser aceite na cultura de partida, mas não na de chegada, sendo necessária uma adaptação dos conteúdos. Gouadec acaba até por dar um exemplo claro: “The translator may (...) have to inform the client that a colour which is a symbol of

happiness and optimism in European cultures is a symbol of death in certain Far-Eastern cultures (...)" (2007, p. 4).<sup>4</sup>

A tradução deve igualmente ser eficaz, ou seja, o tradutor deve garantir que os leitores recebem a mensagem que o autor do texto de partida quer transmitir aos leitores e que a tradução respeita o *skopos* deste.

Existem ainda outras questões a ter em conta, como, por exemplo, perceber se não existem omissões desnecessárias e se todos os números estão corretos. Não menos importante é garantir que a tradução foi realizada de acordo com as especificações acordadas com o cliente pois tal pode evitar eventuais conflitos entre ambos e fomentar a fidelização do segundo.

---

<sup>4</sup> Cf. Nida, E. & Taber, C. (1969), *The Theory And Practice Of Translation*, Brill, Leiden

## 5. Revisão

### 5.1. Definição

Como defendido anteriormente, a revisão constitui uma parte obrigatória do processo de tradução. Para além disso, a melhor forma de assegurar os critérios de qualidade acima mencionados, e outros, é através da revisão. Contudo, antes de aprofundar mais este assunto, é necessário definir esta prática.

Após a leitura atenta de vários autores (Gouadec, 2007, p.24; Mossop, 2014, p.134; Robert, 2008; European Commission, 2010, pp.5-6; Association canadienne des réviseurs, 2006, p.5), pode concluir-se que a revisão:

- é o conjunto de atividades levadas a cabo por um tradutor e/ou por um revisor com o propósito de assegurar a qualidade de uma tradução;
- pode ser realizada através de uma leitura atenta e metódica do texto de chegada, bem como da comparação da tradução com o original e;
- tem por principais objetivos detetar e corrigir todos os erros existentes (ortográficos, gramaticais, de vocabulário, entre outros) e reformular frases, com o intuito de facilitar a compreensão.

### 5.2. Tipologias

Com a interpretação do conceito de revisão acima exposta, penso ser oportuno agora esclarecer que existem vários tipos de revisão que podem ser aplicados à tradução e que, segundo Robert (2008), estes variam de acordo com a pessoa que a realiza.

Esta autora defende que é possível dividir-se a revisão em dois grandes grupos: a autorrevisão e a heterorrevisão. Tal como as designações indicam, no primeiro grupo a revisão é realizada pelo próprio tradutor e, no caso da heterorrevisão, a revisão é efetuada por uma outra pessoa.

Mantendo em mente estes dois grupos de revisão, aborda-se seguidamente três tipologias frequentemente utilizadas em tradução.

### 5.2.1. Revisão

Pode começar-se por classificar a revisão como um tipo de heterorrevisão, ou seja, é realizada por alguém que não o tradutor. Como explicado no trabalho de Morin-Hernandez (2009, pp.63-65), a revisão implica escolher uma de duas metodologias disponíveis – a revisão unilingue ou a revisão bilingue (também frequentemente designada revisão comparativa) – antes do início da revisão propriamente dita.

Na eventualidade de ser feita uma revisão bilingue, é levada a cabo uma comparação da tradução com o texto de partida. Já no caso da revisão unilingue, trabalha-se unicamente com o texto de chegada, o que, obviamente, tem determinadas consequências. Falamos, por exemplo, da dificuldade em detetar possíveis omissões desnecessárias, ou ainda da forte possibilidade de a mensagem que o autor do texto pretende passar sofrer alterações.

É importante referir que a revisão tem igualmente uma componente formativa, na medida em que o tradutor deve usar as correções e modificações sugeridas pelo revisor para melhorar a qualidade do seu trabalho e evitar cometer erros idênticos em traduções futuras. Tal conduz-nos a um outro tipo de revisão que alguns autores denominam revisão didática.

Robert menciona ainda outros tipos de revisão como a coletiva e a pedagógica. Enquanto a primeira é realizada em grupo, a segunda ocorre em contexto de aula, ou seja, é praticada nomeadamente por estudantes de tradução.

### 5.2.2. Releitura e/ou verificação

Estas duas tarefas têm a mesma definição: leitura paralela do texto de chegada e do de partida, com o objetivo de confirmar que não existem erros linguísticos nem semânticos.

A releitura e/ou verificação é uma tarefa indispensável, independentemente do tipo de documento traduzido e da sua dificuldade, mesmo que seja unicamente para garantir que a tradução se encontra isenta de problemas mais simples, como

por exemplo erros ortográficos (este tipo de erro levanta a questão paralela de os corretores ortográficos serem de grande utilidade, mas não serem cem por cento fiáveis).

Na sua tese de doutoramento pela Universidade de Rennes II, Morin-Hernandez (2009, pp.37-39) afirma que a releitura e a verificação são praticamente idênticas, residindo a grande diferença no facto de, contrariamente ao que acontece na revisão, na verificação os erros serem identificados e assinalados, mas não corrigidos.

Regra geral, a releitura é feita pela mesma pessoa que realizou a tradução, sendo a verificação efetuada por uma terceira pessoa, nomeadamente um segundo tradutor. De acordo com Graham, citado na tese de Morin-Hernandez, justifica-se efetuar uma verificação quando o tradutor ainda tem pouca experiência.

Assim, podemos considerar a releitura um subtipo de autorrevisão e que a verificação se enquadra na heterorrevisão.

Contudo, ao ler a norma europeia de 2006 (prEN 15038, p.11) e a ISO 17100 (2015, p. 10), rapidamente percebemos que a verificação (ou *checking* e *check*, respetivamente) é apresentada com contornos ligeiramente diferentes. Contrariamente ao acima definido, a prEN 15038 e a ISSO 17100 atribuem a tarefa da verificação à pessoa que realizou a tradução e determina que esta é quem deve garantir o cumprimento de todos os critérios de qualidade, bem como fazer todas as correções necessárias.

Contudo, provavelmente a definição de verificação que cada um adota não é tão importante quanto se possa pensar, desde que se tenha sempre a qualidade do nosso trabalho como meta. Idealmente, o tradutor deve assumir a releitura como etapa inabdicável do seu processo de tradução. Assim, deve reler sempre as traduções por si produzidas mesmo que estas sejam encaminhadas para um revisor, pois há erros que podem ser facilmente evitados e, por motivos apresentados mais à frente, é crucial demonstrar ao revisor que se é competente.

### 5.2.3. Correção

Caso construíssemos uma cronologia da fase de revisão, teríamos de colocar a correção imediatamente a seguir à verificação (assumindo a definição disponível na tese de Morin-Hernandez [p.37]).

Correspondendo à verdadeira aceção do seu nome, esta tipologia consiste na correção dos erros assinalados durante a releitura do texto de chegada por parte de uma terceira pessoa.

Contrariamente ao que acontece com os revisores, as decisões do corretor são finais e este não é obrigado a comunicá-las ao tradutor.

O corretor pode ser contratado pelo próprio tradutor (ou pela agência de tradução para a qual este trabalha) ou até mesmo pelo cliente.

### 5.3. Relação tradutor-revisor

Ninguém aprecia ser corrigido e os profissionais de tradução não são a exceção à regra. Por esse mesmo motivo, a relação entre o tradutor e o revisor pode por vezes ser algo conflituosa.

Frequentemente, o tradutor encara as correções, modificações e sugestões do revisor como uma reprimenda, não entendendo que este apenas procura melhorar a tradução e cumprir com os critérios de qualidade. Contudo, esta questão não é assim tão linear, ou seja, o conflito também pode ser não intencionalmente encetado pelo revisor, na medida em que este pode não compreender determinadas decisões do tradutor e corrigir o que não necessita de correção.

Na verdade, estes dois profissionais devem andar de mão dada pois acabam por beneficiar do trabalho um do outro. Aliás, como é referido por Gouadec (2007, p. 226), caso o revisor tenha sido contratado pelo tradutor, é do maior interesse deste que o primeiro termine o seu trabalho o mais rapidamente possível, maioritariamente por uma questão de custos.

Trabalhar em parceria com um bom revisor é sempre uma mais-valia e deve fazer-se o melhor para manter uma relação profissional próxima. Assim, torna-se

indispensável não só o tradutor aceitar as correções do revisor (a menos que saiba claramente que a sua escolha é a correta e, nesse caso, o tradutor deve defender e comprovar o seu ponto de vista), como também evitar em traduções futuras repetir os erros já assinalados e corrigidos pelo revisor. Da mesma forma, o revisor deve sugerir as suas conclusões ao tradutor sem que este sinta que o seu trabalho está a ser desvalorizado.

Em suma, chegamos a duas conclusões: a) esta relação profissional deve ter o diálogo como base e; b) a revisão é sempre vantajosa pois assegura a qualidade da tradução, o que, conseqüentemente, agradará ao cliente e pode, hipoteticamente, conduzir à sua fidelização. A questão enquadra-se no âmbito das relações humanas/profissionais, um cenário por vezes problemático em algumas empresas. Tal como em muitas outras atividades profissionais, também a tradução pode ser entendida como um trabalho colaborativo, de equipa.

#### 5.4. Revisão para tradutores

Até agora, falámos maioritariamente da revisão executada por revisores. Não obstante, tal como foi anteriormente referido, por vezes a revisão é feita por um tradutor (quer por aquele que também fez a tradução, quer por um outro) e, nesse caso, os parâmetros de revisão alteram-se. Em *Revising and Editing for Translators* (pp. 134-135), Brian Mossop aborda essa mesma situação.

Segundo este autor, o tradutor que realiza a revisão deve procurar quatro tipos de problemas:

- de língua e estilo (língua);
- de conteúdo (conteúdo);
- de transferência de significado (transferência);
- relacionados com o aspeto visual e não tanto com os aspetos verbais do texto (apresentação).

Para cada umas destas tipologias de eventuais problemas, o tradutor deve fazer determinadas perguntas a si mesmo. No que diz respeito aos problemas de

língua e estilo, o tradutor deve assegurar que a tradução é de fácil compreensão e que foi devidamente adaptada ao público e cultura de chegada. É igualmente indispensável confirmar que a tradução é respeitadora da sintaxe (ter em especial atenção aspetos como a pontuação) e que a terminologia usada é a correta.

Os problemas de conteúdo dizem respeito à lógica e à coerência do texto de chegada, ou seja, é necessário verificar que o texto faz sentido e que não existem contradições. Deve-se ainda procurar possíveis erros (como por exemplo, os que envolvem números), uma vez que é fácil o tradutor cometer erros a este nível. Tomemos a seguinte frase como exemplo:

“La France, par exemple, a payé l’an passé environ 40 milliards d’intérêts et 100 milliards de capital arrivant à échéance”<sup>5</sup>

Na frase aqui em análise, existe um falso cognato (*milliards*) e é bastante fácil traduzi-lo erradamente, pois o nosso cérebro tem tendência a procurar semelhanças entre palavras de diferentes línguas. Assim, seria altamente provável traduzir a frase de partida acima facultada como

A França, por exemplo, pagou, no ano passado, cerca de 40 milhares de juros e 100 milhares de capital a vencer.

quando a tradução correta seria:

A França, por exemplo, pagou, no ano passado, cerca de 40 mil milhões de juros e 100 mi milhões de capital a vencer.

Por último, mas de forma alguma menos importante, o tradutor deve preocupar-se com a apresentação do texto de chegada. Aqui, há que garantir que

---

<sup>5</sup> in La Croix (versão em linha do jornal) [consult. 19/03/2019] Disponível na Internet: <https://www.la-croix.com/article/imprimer/Debats/Forum-et-debats/Christophe-Ramaux-Le-probleme-principal-nest-pas-la-dette-mais-la-croissance-2017-02-07-1200823147>

não existem problemas a nível do aspeto gráfico: desde a paginação ao tipo e tamanho de letra, margens e espaçamento, notas de rodapé, etc.

É de notar que algumas agências de tradução fornecem aos tradutores que colaboram consigo uma *checklist* (disponível para consulta no anexo IV) onde podem responder a perguntas como “Caso haja um índice, o número das páginas foi atualizado?”.

Estas listas são úteis e auxiliam o tradutor na verificação do seu trabalho antes de este ser entregue ao revisor ou ao cliente, especialmente se o tradutor tiver iniciado a sua carreira há pouco tempo. No entanto, há sempre a possibilidade de o preenchimento destas listas ser ignorado, especialmente quando os prazos de entrega são muito curtos.



## 6. Tradução automática

### 6.1. História e definição

Como seria de esperar, não foi fácil chegar à tradução automática tal como a conhecemos hoje. Embora o tema já tivesse surgido, somente no século passado se passou da teoria à prática. Na sua obra de 2018, Chéragui conduz-nos pelos diversos períodos da história da tradução automática.

No ano de 1949, Warren Weaver<sup>6</sup> colocou em cima da mesa a hipótese de utilizar os computadores em tradução. No seu famoso *memorandum* simplesmente intitulado “Tradução”, Weaver enuncia os objetivos e métodos da tradução automática, mas também as possíveis limitações, nomeadamente a tradução de palavras polissémicas.

Cinco anos após a publicação da visão de Weaver, foi criado o primeiro tradutor automático, resultado da combinação de esforços de um grupo de investigadores da Universidade de Georgetown com a IBM, uma centenária empresa multinacional de origem norte-americana ligada ao desenvolvimento informático. Este primeiro tradutor automático era bastante básico, uma vez que traduzia pouco mais do que sessenta frases de russo para inglês.

Apesar de o futuro da tradução automática parecer promissor, as esperanças caíram por terra por culpa de um relatório de 1966 publicado pelo ALPAC (Automatic Language Processing Advisory Comitee). Juntamente com o governo dos Estados Unidos da América, o comité estudou a viabilidade da criação de tradutores automáticos e concluiu que tal não passaria de um desperdício de tempo e dinheiro.

Após alguns anos de desmotivação, surgiram, na década de 1970, os primeiros projetos de tradução automática. Criado por Peter Toma, um investigador da Universidade de Georgetown, surge o sistema SYSTRAN, que permitia a tradução de russo para inglês e, posteriormente, de russo para alemão. Quase em simultâneo, pelas mãos de um grupo de investigadores russos, nasceu o sistema

---

<sup>6</sup> Cientista e matemático norte-americano considerado o grande pioneiro da tradução automática (1894-1978).

REVERSO, comercializado em 1998 pela empresa Softissimo. A grande diferença entre estes dois sistemas reside no facto de o primeiro não permitir a influência do tradutor humano e o segundo ser um sistema interativo, permitindo, assim, que o utilizador desempenhe tarefas como escolher uma palavra de entre várias possibilidades.

A segunda metade da década fica ainda marcada pela criação de sistemas como o ATLAS 2, pela empresa japonesa Fujitsu, que permitia a tradução de japonês para coreano e vice-versa.

Ao longo da década seguinte, os grandes investidores na tradução automáticos foram os japoneses. Em cerca de quatro anos, surgem vários tradutores automáticos no mercado. A empresa Sharp lança o sistema DUET (tradução de inglês para japonês), seguida da Nec, que desenvolve o seu próprio tradutor automático baseado em algoritmos (HONYAKU ADAPTOR II). Pouco tempo mais tarde, a empresa Hitachi lança o sistema HICATS e surge também o tradutor automático baseado em regras PENSEE, pelas mãos da OKI 3.

Com o futuro da tradução automática a apresentar-se bastante favorável, as inovações não param de chegar ao mercado. Logo em 1993, surge o projeto internacional C-STAR (inglês, alemão e japonês). Sete anos mais tarde, o laboratório japonês ATR cria o sistema ALPH, que permitia a tradução de japonês para inglês e de chinês para inglês. Em 2005, nasce o primeiro *website* de tradução automática totalmente gratuito e disponível para todos, o famosíssimo Google Tradutor.

## 6.2. Tipos de sistemas de tradução automática

Tal como acontece com qualquer outra tecnologia, a evolução da tradução automática tem sido feita por etapas. Assim, atualmente existem três tipos de tecnologias de tradução automática disponíveis no mercado (cf. Karami, 2018): a baseada em regras, a estatística e a híbrida. Como funciona cada uma delas? Karami (2018, pp.1-3), Comparin (2016, pp.15-24) e Denkowski (2015, pp.5-10) ajudam-nos a compreender isso mesmo.

### 6.2.1. Sistemas baseados em regras

Com os tradutores automáticos baseados em regras, a tradução é realizada com base nos princípios linguísticos responsáveis pela semântica e pela sintaxe. Este tipo de sistemas gera resultados de alta qualidade, podendo sofrer alterações consoante a arquitetura do sistema – pode ser de arquitetura direta, de transferência ou interlíngua.

No caso dos sistemas de arquitetura direta (o mais simples dos três tipos), o sistema começa por analisar o texto de partida, mas somente a nível das palavras, encarando-as como unidades independentes; o resto da frase não é tido em consideração. Da mesma forma, a tradução é feita palavra a palavra.

Quando a arquitetura do sistema é de transferência, a análise e a tradução já são realizadas de forma mais profunda, ou seja, o sistema tem em conta os aspetos sintáticos e semânticos das línguas de partida e de chegada.

A arquitetura que produz resultados com a melhor qualidade é, sem dúvida, a de interlíngua pois analisa o texto de partida como um todo, ou seja, analisa cada palavra tendo sempre em consideração a frase inteira.

Independentemente do tipo de arquitetura, os sistemas baseados em regras utilizam enormes coleções de regras desenvolvidas por especialistas humanos como fonte de informação, o que exige a introdução de enormes léxicos com os conhecimentos morfológico, sintático e semântico das línguas.

### 6.2.2. Sistemas estatísticos

O funcionamento deste tipo de sistema difere um pouco do anteriormente descrito. Os sistemas estatísticos fazem uso de algoritmos que, por sua vez, exploram milhões de diferentes formas de construir um texto, quase como se de um puzzle se tratasse.

O processo de construção de modelos de tradução estatísticos é relativamente rápido, mas requer acesso a uma enorme fonte de dados constituída

por *corpora* monolíngue e bilingue, exigindo, assim, o mínimo de dois milhões de palavras para cada domínio de especialidade.

### 6.2.3. Sistemas híbridos

Na tentativa de fazer face aos problemas de qualidade dos resultados e ao tempo de colocação do mercado, várias empresas ligadas ao desenvolvimento de sistemas de tradução automática de ambos os tipos acima explanados estão a unir forças. Desse trabalho conjunto nasceram os sistemas híbridos.

É admissível afirmar que estes sistemas têm o melhor dos dois mundos. Isto porque beneficiam dos recursos da tradução de termos gerais por parte do sistema baseado em regras, e dos recursos da tradução de termos de domínios de especialidade. Por último, a tecnologia híbrida de tradução automática corresponde à conjugação das duas imediatamente acima descritas.

Contudo, uma vez que este tipo de tradutor automático é um *software* mais complexo e exigente que os restantes (necessita, nomeadamente, de uma *hard drive* de qualidade superior para produzir resultados com rapidez), os utilizadores destes sistemas têm de encontrar formas para contornar o facto de ainda não existir *hardware* com a capacidade de processamento necessária aos sistemas híbridos.

### 6.3. Google Tradutor

O Google Tradutor é um serviço de tradução gratuito disponível *online*, de criação e manutenção da Google. Este tradutor automático foi construído com o objetivo de possibilitar a tradução de uma palavra, frase, um parágrafo ou até mesmo uma *web page* na sua totalidade. Coloca mais de cem línguas à disposição dos seus utilizadores e ainda apresenta a digitação fonética como uma das suas grandes vantagens.

O início da história do Google Tradutor remonta ao ano de 2001. Inicialmente, tratava-se de um sistema baseado em regras e não trabalhava com mais de seis línguas: alemão, espanhol, francês, inglês, italiano e português. Em 2004, acrescentou-se o chinês, o coreano e o japonês à lista de línguas disponibilizadas, o que contribuiu bastante para a divulgação do produto e para o aumento constante do número de utilizadores. Dois anos mais tarde, deu-se início a um processo de transição que permitiu a adoção do sistema estatístico em detrimento do baseado em regras, bem como a adição de mais línguas, nomeadamente o russo. Mais recentemente, em 2016, a Google transitou para um sistema denominado *Neural Machine Translation*. Mas como funciona este tradutor automático?

O seu funcionamento assenta na procura e estabelecimento de padrões em milhões de documentos previamente traduzidos por tradutores humanos. Por sua vez, estes documentos são inseridos no sistema através de simples digitalizações ou da introdução manual dos mesmos. Uma vez encontrados os ditos padrões, o sistema pode fazer sugestões inteligentes de traduções possíveis.

Assim, quantos mais documentos humanamente pré-traduzidos o sistema conseguir analisar, melhor qualidade terá a tradução. É precisamente por esse motivo que a precisão e qualidade dos resultados variam conforme o par de línguas utilizado.

#### 6.4. Bing Tradutor<sup>7</sup>

Tal como a Google, também a Microsoft criou um tradutor automático de uso gratuito *online*, atualmente conhecido como Bing Tradutor.

O desenvolvimento deste teve início na viragem do milénio, mas só ficou totalmente disponível para todos os utilizadores em 2007. Atualmente, coloca mais de sessenta línguas à disposição dos seus utilizadores.

Este tradutor automático *online* começou por funcionar com o sistema estatístico, porém a transição para a *neural machine translation* já foi realizada. Na

---

<sup>7</sup> Cf. Almahasees, 2018

verdade, o Bing Translator tem vindo a ser constantemente melhorado, mas sempre mais direcionado para as empresas.

Talvez por esse mesmo motivo o Google Tradutor tenha uma percentagem de utilizadores diários substancialmente superior; 500 milhões de utilizadores contra somente 18 milhões do tradutor da Microsoft.

### 6.5. *Neural Machine Translation*

Tal como já foi acima mencionado, existe um novo sistema de tradução automática que tem vindo a ser lentamente introduzido no mundo da tradução: a *neural machine translation* (doravante denominada NMT). Koehn (2017) e Forcada (2017) elucidam-nos quanto ao funcionamento deste novo sistema.

Como o próprio nome indica, os criadores da NMT inspiraram-se na forma como o cérebro humano funciona. Mais especificamente, a NMT deve a sua denominação ao facto de o funcionamento das redes neurais que lhe servem de base se assemelharem ao dos neurónios, ou seja, na forma como estes são ativados e estabelecem as ligações entre si.

De certa forma, é seguro afirmar que a NMT se assemelha ao sistema estatístico pois trabalha igualmente com base em *corpora*. Mais especificamente, a NMT está programada para trabalhar com gigantescos *corpora* de segmentos (maioritariamente frases) de partida e as suas traduções em diversas línguas de chegada.

Dito isto, impõe-se impreterivelmente uma questão: qual a diferença entre a NMT e os sistemas estatísticos? A dissemelhança reside no facto de a primeira usar redes neurais, e o mesmo não acontecer com o segundo.

Na NMT, a tradução do material de partida resulta da sugestão de equivalentes com a maior probabilidade de verosimilhança. Por sua vez, esta é determinada através da análise da verosimilhança individual de cada palavra constituinte da frase de partida, em função das palavras que a antecedem e sucedem. Resumindo e simplificando, a tradução é produzida palavra a palavra, tendo em consideração toda a frase de partida.

Apesar de tudo ainda ser consideravelmente recente, o futuro da NMT aparenta ser promissor. No entanto, existem algumas questões que poderão dificultar o seu sucesso. Uma das possíveis problemáticas é precisamente o facto de a NMT ser um sistema difícil de “ensinar”, ou seja, o processo de inserção dos segmentos usados como *corpus* é bastante demorado, para além do facto de ser necessário *hardware* específico para o fazer. Para além disso, trabalhar com o sistema de NMT não é fácil e, na maioria dos casos, os tradutores não dispõem dos conhecimentos informáticos necessários para o fazer. Contudo, mesmo depois de ensinada, o mais provável é a NMT ser demasiado lenta em computadores ditos normais.

Por ora, o tradutor automático mais eficaz com o sistema NMT e mais acessível aos tradutores parece ser mesmo o Google Tradutor.

#### 6.6. O futuro da tradução automática

O futuro da tradução automática depende inevitavelmente do desenvolvimento da informática, na medida em que a tradução automática necessita de *hardware* e *software* específicos e com grande capacidade de processamento (cf. Mathias, 2015).

Uma das hipóteses discutidas entre especialistas na matéria é disponibilizar a tradução automática também nos *smartphones* através de aplicações. Possibilitar a tradução automática e imediata de uma conversa ao vivo através do simples uso do microfone do telemóvel ou traduzir texto inserido em imagens são algumas das ideias em cima da mesa. De certa forma, a tradução automática já existe nos *smartphones* uma vez que aplicações, por exemplo, como o Facebook e o Instagram dispõem do botão “Ver tradução”, o que permite a tradução de legendas de imagens e de publicações em forma de texto. Ainda que a funcionar de forma algo arcaica, é inegável que se trata de um avanço na tradução automática.

Na verdade, o papel da tradução automática na sociedade é um dos maiores impulsionadores do avanço tecnológico e científico desta, pois existe um interesse cada vez maior da parte dos utilizadores da Internet em interagir com outros

utilizadores, bem como em consultar outros *websites* que não na sua língua materna ou em inglês.

Um outro aperfeiçoamento bastante desejado pelos investigadores é o de conseguir obter algo semelhante ao IATE, ou seja, conseguir “treinar” estes sistemas de tradução automática para que possam gerar resultados adaptados ao domínio do texto. Simplificando, ambiciona-se dar aos utilizadores dos tradutores automáticos a possibilidade de escolher não só o par de línguas, como também seleccionar o domínio. Tal avanço poderia igualmente facilitar a questão da revisão, na medida em que permitiria economizar tempo; com o domínio do texto de partida especificado, o tradutor automático construiria o texto de chegada desde logo inteiramente com vocabulário próprio do tema.

No entanto, e apesar de o público geral não ser deixado à margem, nota-se uma certa urgência (ou possivelmente uma simples preferência) em melhorar os serviços de tradução automática como recurso para as grandes empresas. Tal é porventura justificável com o facto de, contrariamente ao que acontece com os tradutores que trabalham por conta própria ou em agências de tradução, estas empresas terem meios financeiros suficientes para adquirir *hardware* mais sofisticado que permite o bom funcionamento de tradutores automáticos avançados.

De qualquer forma, a tradução automática apresenta uma forte tendência para continuar a ser alvo de investimentos, sendo seguro afirmar que os aperfeiçoamentos serão visíveis em intervalos de tempo relativamente curtos. O futuro da tradução passa inevitavelmente pelos tradutores automáticos.<sup>8</sup>

---

<sup>8</sup> Cf. Baumgartner-Bovier, 2003, pp. 273-289

## 7. Texto científico<sup>9</sup>

É de comum acordo que a compreensão de textos tecnocientíficos não é acessível a todos os leitores, muito graças à sua característica complexidade temática e vocabular. Por esse mesmo motivo, o público-alvo deste género textual é muito específico. Este é geralmente constituído por indivíduos com um nível de escolaridade superior, sendo que é igualmente recorrente estes textos serem lidos por sujeitos sem qualquer grau de especialidade, mas que por algum motivo se interessam pelo tema abordado no dito texto.

A complexidade dos textos científicos deve-se muito aos variados tipos de conhecimento que o texto científico aborda, sendo que estes originam uma linguagem adaptada aos mesmos, bem como géneros textuais específicos.

O principal objetivo desta tipologia textual é comunicar, dentro e fora das academias, os dados e/ou resultados de pesquisas/investigações. Portanto, este tipo de texto deve possuir características tais como a objetividade, a clareza, a impessoalidade, a formalidade, a linguagem técnica e os recursos formais adequados (nomeadamente notas de rodapé, citações e referências).

No entanto, apesar de parecer um género textual relativamente fácil de redigir, tem dois fatores de complexificação: diferentes sujeitos (autores, comentadores, revisores, tradutores) e diferentes linguagens (verbal e não verbal).

### 7.1. Géneros e estrutura dos textos científicos

Dentro da grande categoria dos textos científicos, é possível distinguir três géneros textuais. São eles: o didático e de divulgação (projeto, relatório, resumo), o de investigação (artigo, ensaio, palestra), nomeadamente a nível académico (dissertação, monografia, tese).

Independentemente do subgénero textual, a estrutura deve ser sempre respeitada. Assim, um texto científico típico deve obrigatoriamente, conter o título,

---

<sup>9</sup> Coimbra, Rosa Lídia, comunicação pessoal (Aulas da UC Linguística Textual), 2015.

o nome e a instituição do(s) autor(es), o resumo e o *abstract*, e um razoável número de palavras-chave. Já a título facultativo, pode também incluir-se uma epígrafe.

Estes textos fazem-se ainda acompanhar por paratextos de dois tipos: os pré-textuais e os pós-textuais. Nos primeiros, estão incluídos secções como o índice, as listas (de tabelas, imagens, entre outras) e a introdução. No caso dos pós-textos, encontramos a bibliografia, os anexos, o índice remissivo, o glossário, entre outros.

## 7.2. Aspeto gráfico

É possível identificar um texto científico somente através do aspeto gráfico do documento pois este raramente sofre alterações, ou seja, os textos científicos são redigidos segundo a mesma matriz.

No que diz respeito ao aspeto gráfico, qualquer artigo científico tem sempre um cabeçalho destacado onde é possível encontrar o título do artigo, o(s) autor(es) e a instituição.

Trata-se de um texto organizado em secções e subsecções graficamente destacadas com intratítulos e logicamente ordenadas. Esta tipologia faz uso de uma pontuação muito simples, recorrendo ao itálico nos estrangeirismos. Pode ainda apresentar elementos de expressão não-verbal, como por exemplo diagramas e gráficos. Por vezes, usa igualmente logogramas ( $\Sigma$ ,  $\neq$ ,  $\geq$ ) pelo simples facto de estes permitirem uma expressão clara de conceitos complexos e evitarem a ambiguidade da linguagem verbal.

Por último, este tipo de texto recorre várias vezes ao uso de aspas e de outros recursos devido à necessidade de usar citações e expressões figuradas, sendo ainda obrigatório o uso de parenteses para inserir comentários adicionais e referências bibliográficas abreviadas, para dar exemplos e explicações, bem como fornecer o termo (abreviatura) adequado.

### 7.3. Aspetos sintáticos

A maneira mais simples e clara de definir o texto científico é dizendo que este é a antítese do texto literário. Na verdade, é possível fazer um paralelismo ilustrativo entre o texto científico e os indivíduos que se encontram no espectro do autismo.

Posto isto, e mantendo tal afirmação em mente, talvez se torne evidente que o texto científico é igualmente simples a nível sintático.

Esta tipologia textual pode ser marcada por frases e grupos nominais extensos e complexos (“L’inscription du palbociclib, en association au létrozole, pour le traitement de première intention du cancer du sein RE+/HER2- localement avancé, non résécable ou métastatique, représente, pour le système de santé québécois, un coût d’opportunité annuel moyen estimé à 21,2 M\$, pour le traitement de 392 patientes.” – anexo I, página 11), assim como por frases declarativas com predomínio da ordem direta: sujeito → verbo → complemento.

Da mesma forma, também os grupos verbais são pouco variados ou complexos. Continuando a incidir nos verbos, estes são predominantemente conjugados no tempo presente, todavia os resultados podem ser expressos sob a forma narrativa.

### 7.4. Aspeto lexicais e terminologia

Tal como foi mencionado precedentemente, esta tipologia textual é fortemente marcada por um registo vocabular bastante complexo. Genericamente falando, o texto científico é pautado por três aspetos gramaticais: as nominalizações, os empréstimos e os neologismos terminológicos.

Contrariamente aos restantes lexemas, os neologismos tecnocientíficos podem ser claramente datados. Muitas das vezes, a introdução destes neologismos terminológicos não é feita de igual forma no Português Europeu (PE) e no Português Brasileiro (PB). Por exemplo: relativamente à terminologia da Física, os termos em PE terminam em *ão* e em PB terminam em *on*: *protão* → *próton*. Já na

terminologia da Química, os termos em PE terminam em *on*, e em *ônio* em PB: crípton → criptônio.

Neste tipo de texto, os acrónimos, as siglas e as abreviaturas são frequentemente utilizadas com o objetivo de abreviar o discurso. Regra geral, mantém-se as formulações originais numa língua estrangeira (por exemplo, LED). Por vezes, é igualmente feita a relexicalização.

Normalmente, o léxico técnico-científico surge organizado em complexas estruturas léxico-semânticas, segundo critérios de classificação específicos – taxonomias.

### 7.5. Aspetos semânticos

A nível semântico, o texto científico é marcado por dois aspetos: a catacrese e as analogias científicas.

A catacrese diz respeito a um tipo especial de metáfora e ocorre quando se procede ao preenchimento de um vazio vocabular com um sentido metafórico (exemplo: as pernas da cadeira).

Por sua vez, faz-se uso das analogias científicas com o objetivo de explicar conceitos complexos através de termos mais concretos e conhecidos do público geral, e envolvem um domínio fonte e um domínio alvo. Este tipo de analogias é usado com maior frequência em textos de divulgação científica e em textos didáticos sobre ciência.

### 7.6. Impessoalidade, objetividade e consistência

Tal como foi mencionado no início desta secção, existem três características obrigatórias dos textos científicos. São elas a impessoalidade, a objetividade e a consistência.

Ao falar na impessoalidade, referimo-nos, por exemplo, ao facto de o sujeito do texto ser indeterminado. A impessoalidade é ainda assegurada através da

construção de frases na voz passiva e do uso do plural de modéstia (e.g. Começaremos por responder ao primeiro tópico.)

Por sua vez, para obter um texto objetivo, é necessário evitar generalizações, expressões coloquiais de uso comum e construções fráscas imprecisas, vagas ou ambíguas. Em suma, a linguagem utilizada tem de ser bastante cuidada e direta.

Relativamente à última característica aludida, a consistência, esta é quebrada quando, por exemplo, numa enumeração, os itens não são construídos da mesma forma. Aliás, esta constitui um dos critérios de qualidade em tradução, tal como é possível verificar na secção dedicada a essa questão.



## 8. Texto de partida

### 8.1. Justificação da escolha do texto

Tendo em consideração que a vertente de especialização deste Mestrado é a de Saúde e de Ciências da Vida, o texto escolhido para a realização deste projeto teria obrigatoriamente de se inserir nesse contexto.

A primeira decisão a ser tomada relativamente à escolha do texto relaciona-se com a língua de partida. Uma vez que as minhas línguas de trabalho têm sido, desde a licenciatura, o inglês e o francês, o texto de partida teria de estar redigido numa destas línguas.

Acabei por optar por trabalhar com um texto com o francês como língua de partida e esta decisão foi tomada com base em dois motivos: o primeiro, de natureza pessoal, prende-se com o facto de eu ter uma estima particular pela língua francesa; o segundo no facto de esta língua, outrora a principal língua estrangeira ensinada nas escolas portuguesas e sinónimo de cultura, ser presentemente uma língua “exótica” com menor importo internacional.

Por sua vez, a escolha do tema do texto de partida não se prendeu com nenhuma questão em particular. No entanto, houve alguma dificuldade em encontrar um documento original em francês relacionado com a área da saúde pois a esmagadora maioria deste tipo de documentos encontra-se redigida na língua inglesa.

Como foi anteriormente mencionado, um dos principais objetivos da componente prática deste projeto assenta em testar a qualidade de dois tradutores automáticos disponíveis *online*, assim como apurar as eventuais vantagens da utilização destes e determinar qual dos dois será mais vantajoso em termos de exatidão.

Assim, e tendo em consideração o conjunto de características acima mencionado, a publicação utilizada neste projeto (disponível para consulta no anexo I) diz respeito à avaliação do Ibrance, um medicamento que tem o palbociclib

como substância ativa e que está indicado no tratamento de dois tipos de cancro da mama.

O texto de partida escolhido é de carácter técnico, mas não hermético. Podemos dizer que, apesar de o seu público-alvo ser composto por entendidos na matéria (nomeadamente médicos oncologistas), o texto pode ser compreendido com relativa facilidade por indivíduos com um grau académico noutro ramo ou que, simplesmente, se interessem por esta questão.

De modo geral, as frases são longas, mas com uma estrutura sintática e semântica padrão. Relativamente ao vocabulário utilizado, existem alguns termos e frases que podem ser problemáticos, quer devido ao seu grau de complexidade quer devido ao seu comprimento. O texto é ainda pautado pela existência de algumas siglas (ex. RAMQ) que deverão ser devidamente adaptadas.

## 8.2. Apresentação do texto e do seu autor

Este artigo é uma publicação do instituto canadiano de qualidade em saúde e serviços sociais (INESSS, na sigla original)<sup>10</sup>. Este instituto criado em 2011 é um organismo afeto ao ministério da saúde do Canadá com particular ação no Quebec e que assume a promoção da qualidade clínica como uma das suas principais missões.

O trabalho do INESSS consiste, entre outros, em avaliar pedidos de inscrição de medicamentos a nível de vantagens e custos, bem como dar o *feedback* da sua avaliação ao ministério canadiano da saúde e dos serviços sociais. Caso o *feedback* seja positivo, o medicamento passa a integrar a lista de medicamentos aprovados para tratamento em território nacional. Desta forma, o INESSS consegue manter a lista acima mencionada constantemente atualizada.

O INESSS desempenha igualmente um importante papel nos processos de adoção, nas quantias atribuídas à investigação científico-tecnológica e na avaliação da ética dos profissionais da saúde e dos serviços sociais.

---

<sup>10</sup> Site oficial do INESSS  
<https://www.inesss.qc.ca/>

### **8.3. Introdução do texto nos tradutores automáticos**

Convém mencionar a existência de algumas limitações na introdução do texto nos tradutores automáticos.

Refiro-me ao facto de não ter sido possível introduzir este texto de partida na sua íntegra e de uma só vez por ser composto por dezasseis páginas, o que o leva a ter um tamanho superior a 1MB (máximo permitido pelas ferramentas). Assim, foi necessário inseri-lo por capítulos e, quando tal não foi possível, inserir parágrafo a parágrafo.

Por fim, é de referir que tanto o tradutor do Google como o da Microsoft dividem automaticamente a mesma frase em uma ou mais quando esta tem uma extensão superior a duas linhas. Tal afeta a “compreensão” por parte da máquina e, conseqüentemente, a sua tradução.



## 9. Textos de chegada

Tal como seria de prever, os textos de chegada obtidos são diferentes e obviamente que existem problemas de tradução em ambos, uns de maior gravidade do que outros.

Tendo como principal objetivo melhor compreender e interpretar os resultados, foi realizada uma atenta leitura dos mesmos para detetar eventuais questões problemáticas.

Nas próximas páginas, é disponibilizada uma síntese disso mesmo.

### 9.1. Análise dos resultados

A primeira grande condicionante encontrada reside no facto de ambos os textos serem marcados por um registo típico do português do Brasil, detetado logo na primeira linha com *cancer* a ser traduzido como *câncer\** em vez de *cancro*, tanto no texto de chegada do tradutor do Google (anexo II) como no da Microsoft (anexo III). Este registo mantém-se ao longo do texto, gerando resultados como *registro\**, *escore basal\** e *comitê\**, o que implicaria uma constante correção da tradução pois a língua de chegada pretendida é o português europeu.

Seria igualmente necessário fazer uma adaptação relativamente ao uso de símbolos de referências monetárias, pois as diferenças culturais entre as línguas de partida e de chegada não foram tidas em consideração em nenhum dos resultados obtidos. Tal como é explicado no fórum da Ciberdúvidas da Língua Portuguesa<sup>11</sup>, em Portugal, o posicionamento correto do símbolo de referência monetária é à direita do número e espaçado (por exemplo, 30 €). Porém, nenhum dos tradutores automáticos respeita esta regra, o que produziu resultados como US \$ 337.269 (anexo III, página 9) ou \$ 54.171 (anexo II, página 13).

Antes de avançar para a próxima limitação encontrada, é necessário abordar uma outra questão igualmente relacionada com a apresentação de números e que

---

<sup>11</sup> <https://ciberduvidas.iscte-iul.pt/consultorio/perguntas/simbolos-de-referencias-monetarias/34990>  
[consult. 2019-05-06 08:32:54]

deixa dúvidas a falantes nativos do português. Nos países anglófonos, faz-se uso do ponto para separar a parte inteira da parte decimal, utilizando-se a vírgula para separar as parcelas da parte inteira. No entanto, em Portugal, a única pontuação possível de usar nestas situações é a vírgula, sendo que esta pode ser empregue exclusivamente na separação da parte inteira da parte decimal. Por sua vez, a divisão dos grupos de três algarismos é feita através da separação por um espaço. Assim, a correta formatação dos números fornecidos no parágrafo anterior seria, respetivamente, 337 269 \$ e 54 171 \$.<sup>12</sup>

Continuando na análise dos textos em termos de adaptação cultural, é impossível negar a existência de outras limitações, sendo as siglas e os acrónimos o melhor exemplo disso mesmo. É sabido que tanto as siglas como os acrónimos devem ser explicitadas aquando a sua primeira aparição no texto pois, caso surjam novamente, o leitor já se encontrará a par do seu significado. Porém, tal não acontece em nenhum dos textos de chegada obtidos. Pelo contrário, não existe qualquer explicação e/ou tradução das siglas e acrónimos que vão surgindo, encontrando-se nos textos de chegada exatamente como no texto de partida. Assim sendo, a frase:

“Par ailleurs, l’INESSS estime qu’au cours des 3 prochaines années, l’inscription d’Ibrance<sup>MC</sup> entraînerait des dépenses additionnelles d’environ 63,7 millions de dollars au budget de la RAMQ, pour traiter environ 630 personnes.” (texto de partida, p.1)

deveria ter sido traduzida, por exemplo, da seguinte forma:

Por outro lado, o INESSS estima que, nos próximos 3 anos, a inscrição do Ibrance<sup>MC</sup> conduziria a despesas adicionais de cerca de 63,7 milhões de dólares no orçamento da RAMQ (Administração do Seguro de Saúde do Quebec), para tratar cerca de 630 pessoas.

---

<sup>12</sup> Cf. <https://ciberduvidas.iscte-iul.pt/consultorio/perguntas/2500-2-500-ou-2500/12873>  
[consult. 2019-05-06 08:59:17]

Não obstante, o tradutor deve manter em mente que, por vezes, existe uma versão da sigla ou acrónimo na língua de chegada. É isso mesmo que acontece com a sigla ONG, versão portuguesa da sigla inglesa NGO.

Contudo, enquanto nalguns casos não é feita qualquer tradução e/ou adaptação, noutros é feita uma tradução para inglês em vez de português. No texto de partida, surge algumas vezes o nome Santé Canada<sup>13</sup> (um ministério do governo canadiano) e acontece este estar traduzido como Health Canada.

<b>Texto de Partida</b>	“ <u>Santé Canada</u> a formulé un avis de conformité conditionnel pour le palbociclib (...)” (p.2)
<b>Texto de Chegada</b> (Google)	“A <u>Health Canada</u> emitiu um aviso de conformidade condicional para o palbociclibe.” (p.2)

Ora, é aceitável manter-se a designação original no texto de chegada em ambos os casos por dois motivos. Primeiro, porque se trata do nome de uma instituição; e segundo, porque se assume que, tendo em conta os constituintes do público-alvo, os leitores desta publicação não terão dificuldade em perceber as designações escritas noutra língua que não o português. Todavia, se o tradutor não se sentir completamente confortável em manter as designações originais, pode sempre dar uma breve explicação sobre as mesmas entre parêntesis ou em nota de rodapé, dependendo do caso.

Da mesma forma, foi igualmente possível encontrar situações em que segmentos escritos em inglês no texto de partida (por exemplo, European Society of Medical Oncology, na página 5) foram traduzidos para português.

Por sua vez, o critério da coerência também não é cumprido em nenhum dos dois textos de chegada. Por exemplo, na frase “retarder la progression de la maladie” (anexo I, página 6), o verbo nunca surge traduzido da mesma forma. No caso do tradutor do Google, ora encontramos “retardar” ora encontramos “atrasar”; na tradução obtida com o tradutor da Microsoft, tanto surge “retardar” como

---

<sup>13</sup> <https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>

“abrandar”. Sendo verdade que todas as traduções do verbo apresentadas estão corretas, o ideal é selecionar uma das opções e mantê-la ao longo do resto do texto. Hipoteticamente falando, esta incoerência poderá ser resultado do facto de o texto de partida ter sido introduzido nos tradutores automáticos em várias partes.

No que diz respeito à questão da concordância, este critério é geralmente cumprido, sendo a tradução de “les patients” o ponto mais evidente. Ao ler os primeiros parágrafos do texto de partida, é rapidamente perceptível que “les patients” se refere sempre a um grupo de pacientes do sexo feminino. Contudo, com exceção da primeira vez que “les patients” aparece, tal é sempre erradamente traduzido para o masculino (por exemplo, “Como resultado, os pacientes testemunham a necessidade de terapias novas, eficazes e seguras.” – anexo III, página 14).

Outro ponto que teria maioritariamente de ser alvo de revisão é o vocabulário. Uma vez que o texto de partida aborda um tema ligado à ciência médica, este é constantemente marcado pelo nome de algumas substâncias ativas (“palbociclib”, “létrozole”, “exémestane”, “anastrozole”, entre outros), bem como de algumas condições médicas (nomeadamente “neutropénie fébrile” e “leucopénie”). Regra geral, os termos mais técnicos encontram-se bem traduzidos. O único senão é o facto de a ortografia utilizada ao longo do texto nem sempre ser a mesma. Por exemplo, a tradução correta de “palbociclib” e “létrozole” é, respetivamente, “palbociclib” e “letrozol”. No entanto, os nomes destas substâncias surgem frequentemente escritas com um E no final – palbociclibe; letrozole. Estas alternâncias podem desencadear incertezas quanto à ortografia correta nos leitores.

Para além da questão da correta ortografia, foi detetado ainda um outro problema relacionado com o vocabulário específico. Na língua portuguesa, é feita uma distinção entre terapia e terapêutica. Aos leigos, estas duas palavras podem parecer sinónimas, mas os profissionais da Saúde vêem uma diferença entre elas. Enquanto a terapia é algo que não tem intervenção de medicamentos (nomeadamente a terapia da fala), a terapêutica é um modo de tratamento que pode incluir somente o uso de medicamentos ou associar este ao uso de uma terapia. Por exemplo, a terapêutica para as dores articulares inclui a toma de medicamentos e sessões de fisioterapia. Esta diferença não é estabelecida em

nenhum dos textos de chegada obtidos, sendo terapêutica o termo que melhor se adequa ao contexto.

Tal como foi explicado na secção dedicada à caracterização do texto científico, este é geralmente composto por frases longas (por exemplo, “Cette étude est jugée d’un niveau de preuve élevé, car il s’agit d’un essai de phase III, à répartition aléatoire, contrôlé par un traitement actif pertinent, réalisée à double insu, de bonne qualité méthodologique” – anexo I, página 4). Tanto o tradutor automático do Google como o da Microsoft manifestaram claras dificuldades na tradução de frases deste género. Muito provavelmente, o problema em traduzir corretamente frases como a acima apresentada reside na caracterização do estudo, possivelmente por haver uma enumeração das características do mesmo, o que gera resultados não totalmente incorretos, mas que necessitarão sempre de um aperfeiçoamento.

<b>Tradução do Google</b>	“Este estudo é considerado de alto nível de evidência por ser um <u>estudo randomizado, de boa qualidade, metodologicamente ativo, de fase III, controlado, ativo, duplo-cego.</u> ” (p.5)
<b>Tradução da Microsoft</b>	“Este estudo é considerado um alto nível de evidência por ser um <u>ensaio de fase III, distribuído aleatoriamente, controlado por um tratamento metodologicamente ativo, de alta qualidade e de dupla ocultação.</u> ” (p.5)

## 9.2. Apreciação dos resultados

Tal como é desde logo referenciado no capítulo introdutório deste projeto, um dos objetivos é apurar qual dos tradutores automáticos usados é mais proveitoso em termos de exatidão.

Ora, apesar de muito semelhantes, os resultados obtidos não deixaram de ser diferentes em alguns pontos, o que poderá ajudar na hora de decidir qual o tradutor a utilizar.

Ao analisar os resultados obtidos, determinou-se que, na maior parte das vezes, o tradutor da Microsoft tem uma construção frásica de melhor qualidade em relação à do Google. Contudo, tal não significa que o texto de chegada do segundo não seja perceptível; apenas que a construção da Microsoft é mais adequada ao tipo de texto. Tomemos como exemplo disso mesmo os resultados obtidos para a tradução da frase “Une diminution de 42% du risque de progression ou de décès est observée, ce qui est jugé cliniquement significatif” (anexo I, página 6):

<b>Tradução do Google</b>	“Uma diminuição de 42% no risco de progressão ou morte é observada, o que é considerado clinicamente significativo.” (p.7)
<b>Tradução da Microsoft</b>	“Observa-se uma diminuição de 42% no risco de progressão ou óbito, considerada clinicamente significativa.” (p.7)

É possível compreender que, enquanto o Google parece traduzir palavra a palavra, o tradutor da Microsoft procura respeitar as regras da boa construção frásica. Existe uma maior fluidez, naturalidade e facilidade de leitura na tradução da Microsoft. A frase desse tradutor encontra-se mais próxima do que é de esperar encontrar num texto escrito em português.

Não obstante, o resultado da Microsoft também tem a sua quota-parte de erros e, geralmente, apresenta um maior número de falhas mais evidentes. Dois bons exemplos dos erros deste tradutor automático são a data mal escrita/traduzida (*octobre 2016* traduzido como 2016 de outubro) e o facto de algumas palavras serem traduzidas para inglês (*récidive* erradamente traduzido como *relapsed*) em vez de português. Analogamente, é possível encontrar “Ibrance” por vezes escrito com um S em vez de um C, tendo igualmente sido encontrado EMSB como tradução para a sigla original CSEMI.

No que diz respeito a erros de terminologia, a tradução obtida com o tradutor automático da Microsoft é o que contém erros de maior gravidade. Por exemplo, na

frase “Les cancers du sein qui présentent des récepteurs d’estrogènes (RE+) ou de la progestérone (RP+) sont qualifiés d’hormonodépendants (RH+) et représentent environ 85 % des cas” (anexo I, página 2), “hormonodépendants” foi desafortunadamente traduzido como câncer hormonal (anexo III, página 3), quando o termo correto é hormonodependente. O mesmo acontece com “globules blancs et rouges” (anexo I, página 1) que foi traduzido pelo Bing Tradutor como “células brancas e vermelhas do sangue” (anexo III, página 1).

Enquanto isso, detetou-se que o Google suprime palavras ou segmentos com uma frequência relativamente baixa. Existe uma questão que se coloca imperativamente: a compreensão do texto e a sua mensagem ficam comprometidas? Neste caso específico, não. Na verdade, caso o revisor desta tradução optasse por fazer uma revisão unilingue, para além de este não detetar a omissão, continuaria ainda a receber a mensagem intacta.

Tendo em mente tudo o que foi acima aludido, torna-se problemático escolher um tradutor automático em detrimento do outro pois ambos revelaram as suas fraquezas. O texto de chegada poderia advir, hipoteticamente, do cruzamento dos resultados dos dois tradutores automáticos.



## 10. Justificação dos resultados

Na subsecção onde é efetuada a caracterização sintática do texto tecnocientífico, foi dito que este é a antítese do texto literário, pois encontra-se isento de quase tudo o que faz da linguagem um interessante objeto de estudo. Isto porque o texto científico elimina características tão próprias do texto literário (como as ambiguidades e o sarcasmo) e prioriza fatores como o domínio da terceira pessoa e do tempo presente. Tudo isto facilita a interpretação destes textos, quer por parte dos humanos quer por parte das máquinas como os tradutores automáticos.

Esta linha de pensamento encaminha-nos para os diferentes tipos de significados, esclarecidos pelo linguista John Lyons. Em “Semântica I” (1977), o autor faculta explicações quanto aos significados referencial, interpessoal e individual.

O significado referencial (igualmente conhecido como cognitivo, designativo, ou ainda por outras designações) corresponde a não mais do que à mera definição da palavra, podendo ser “(...) explicitamente afirmada ou negada e (...) objetivamente verificada” (Lyons, 1977, p.49). Por exemplo, o significado referencial da palavra “cadeira” é “Peça de mobiliário constituída por um assento individual, com costas e, por vezes, apoios para os braços.”<sup>14</sup>

No que diz respeito ao significado interpessoal, não é possível defini-lo tão seguramente. Tal acontece porque este está diretamente relacionado com o locutor e o valor social, ou seja, a definição de determinada palavra altera-se de acordo com as características do locutor, contribuindo para o estabelecimento de relações sociais. Tomemos novamente a palavra “cadeira” como exemplo. Se proferirmos a frase “Este ano leciono apenas uma cadeira” e interpretarmos a palavra em análise segundo o seu significado interpessoal, facilmente chegamos à conclusão de que esta faz referência a uma disciplina universitária, o que confere um determinado estatuto social ao locutor.

---

<sup>14</sup> cadeira in Dicionário infopédia da Língua Portuguesa [em linha]. Porto: Porto Editora, 2003-2019. [consult. 2019-06-27 15:15:17]. Disponível na Internet: <https://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa/cadeira>

Por fim, o significado individual diz respeito à designação que cada indivíduo atribui a algo em determinado momento e contexto. Este terceiro e último tipo de significado é muito recorrente no texto literário, uma vez que confere um tom mais poético e rico ao texto. Por exemplo, um poeta pode dizer que uma cadeira é um foguetão. Por esse mesmo motivo, o significado individual torna a interpretação do texto mais árdua e pessoal (dois indivíduos podem não ter igual compreensão de uma mesma frase ou palavra), sendo desaconselhada a sua tradução integral realizada num tradutor automático.

Tendo em consideração que o texto científico elimina todos os tipos de significado exceto o primeiro, o referencial, os tradutores automáticos revelam menos dificuldades em interpretar o texto e, conseqüentemente, em produzir a sua tradução.

Não obstante, é importante não deixar de fazer referência ao facto de o par de línguas usado neste projeto ser o francês-português (duas das línguas mais frequentemente enriquecidas pelos “treinadores” do sistema) ter tido igualmente uma relevância na qualidade do texto de chegada. Como também já foi previamente mencionado, a qualidade das traduções obtidas por meio de tradutores automáticos é diretamente influenciada pelo par de línguas em uso.

Para além disso, as melhorias sofridas há três anos pelo Google Tradutor também contribuíram para a qualidade do texto de chegada deste projeto. Caso este projeto tivesse sido levado a cabo antes do ano de 2016, certamente que o resultado obtido com o tradutor automático do Google não teria sido tão positivo.

Os bons resultados obtidos neste projeto estão assim justificados.

## 11. Notas conclusivas

Quando o objeto deste projeto de mestrado ficou decidido, a necessidade de colocar um tradutor automático à prova logo se tornou bastante claro. O escolhido de imediato foi o Google Tradutor, por ter uma percentagem de utilizadores muito elevada. Se bem que tal plano fosse por si só uma promissora opção de processo de desenvolvimento, testar dois tradutores automáticos em vez de um, quase em jeito de confronto, revelou ser uma mais-valia para este projeto. O segundo tradutor automático *online* eleito foi o da Microsoft.

Tal como foi demonstrado nas secções dedicadas à análise dos textos de chegada obtidos, ambos os tradutores automáticos se revelaram uma ferramenta de grande utilidade. Apesar de tanto o tradutor do Google como o da Microsoft terem originado erros (uns de fácil deteção, outros não tão óbvios), tal não invalida o seu uso na tradução de textos tecnocientíficos.

Na maioria dos casos, a formação sintática é bastante aceitável e o facto de ambas as traduções obtidas serem de fácil leitura e compreensão é prova disso. No entanto, pode ser necessário efetuar uma reformulação de algumas frases, não por estas estarem incorretas, mas por uma questão de melhoria da compreensão ou, pura e simplesmente, adequação linguística. É ainda importante não esquecer o facto de ambos os textos de chegada se encontrarem em português do Brasil, sendo necessário efetuar uma adaptação.

No que diz respeito à tradução de termos de especialidade, é de aludir que ambas as ferramentas demonstraram relativa eficácia nesse campo – por exemplo: “neutropénie fébrile” (anexo I, página 5) → “neutropenia febril” (anexo II, página 6). Não obstante, por mais correta que nos pareça a tradução desses termos, a verificação do vocabulário próprio do tema deve ter maior incidência.

Ao ler a citação que inicia a secção dedicada aos critérios de qualidade, fica subentendido que todas as traduções não devem ser sentidas como tal, mas antes como um texto original, redigido na língua em que se apresenta. Não existindo perfeição, o cumprimento de requisitos de qualidade como a coerência, a construção frásica e a especificidade do vocabulário permite produzir traduções de elevada qualidade. Mantendo isso em mente, e sendo verdade que o texto de

chegada teria sempre de ser verificado, é seguro afirmar que uma simples releitura não é suficiente em casos como este aqui colocado em prática. Desta forma, o auxílio de um revisor torna-se mais do que justificado, não devendo ser interpretado como uma ameaça, mas sim uma mais-valia. Esta necessidade revela-se acrescida quando o tradutor ainda não tem muitos anos de experiência na área e/ou acredita não reunir todos os conhecimentos necessários sobre o tema do texto de partida, mesmo após ter realizado uma pesquisa alargada. Uma segunda opinião, ou uma opinião mais experiente e/ou mais entendida, é sempre de grande benefício.

Assim, e tendo em consideração tudo o que foi já pronunciado, a opção de realizar traduções de textos científicos através de tradutores automáticos como os que foram utilizados neste projeto não deve ser imediatamente rejeitada. Aliás, esta opção pode revelar-se de grande utilidade e eficácia em situações de, por exemplo, prazos de entrega muito curtos. Não obstante, os tradutores que decidam realizar tal tarefa não devem abdicar da colaboração de um revisor de especialidade (ou de um tradutor mais experiente) sempre que tiver dúvidas quanto à qualidade da sua tradução.

Finalmente, a decisão de usar um tradutor automático para traduzir um texto na íntegra deve ser sempre comunicada ao cliente por uma questão de honestidade e ajustes no orçamento.

## Referências bibliográficas

- Almahasees, Z. M. (2018). Assessment of Google and Microsoft Bing translation of journalistic texts. *International Journal of Languages, Literature and Linguistics*. Vol. 4, Nº 3, pp. 231-235.
- Baumgartner-Bovier, A. (2003). La traduction automatique, quel avenir? Un exemple basé sur les mots composés. *Cahiers de Linguistique Française*. Vol. 25, pp. 273-289.
- Chérargui, M. A. (2012). Theoretical overview of machine translation. *ICWIT 2012*. Vol. 867, artigo 17. Argélia.  
Disponível em: <http://ceur-ws.org/Vol-867/>
- Comparin, L. (2016). *Quality in machine translation and human post-editing: error annotation and specifications*. (Tese de Mestrado, Faculdade de Letras, Universidade de Lisboa).
- Denkowski, M. (2015). *Machine translation for human translators*. (Tese de Doutorado, Universidade de Carnegie Mellon). Pensilvânia.
- European Commission Directorate-General for Translation, Spanish Department (2010). *Revision Manual*. Bruxelas/Luxemburgo
- European Committee for Standardisation (2006). *prEN 15038: Translation services: service requirements*. Bruxelas
- Forcada, M. L. (2017). Making sense of neural machine translation. *Translation Spaces*. Vol. 6:2, pp. 291-309.
- Gouadec, D. (2007). *Translation as a profession*. Amesterdão/Filadélfia: John Benjamins Publishing Company.
- ISO 17100:2015 (E)
- Karami, O. (2018) *The brief view on Google Translate Machine*. Viena.  
Disponível em <https://pdfs.semanticscholar.org/c6f9/5d543c0b34c4026b9e6cf64decd94b793823.pdf>
- Khalzanova, S. (2008). *Revision and time constraints in translation* (Tese de Doutorado, Universidade de Rovira i Virgili).

- Koehn, P. (2017). *Neural Machine Translation*. Universidade Johns Hopkins.
- Lyons, J. (1977). *Semântica I*. Lisboa: Presença.
- Mathias, J. (2015). *The Future of Machine Translation*.  
Disponível em:  
[https://www.researchgate.net/publication/287196054\\_The\\_Future\\_of\\_Machine\\_Translation](https://www.researchgate.net/publication/287196054_The_Future_of_Machine_Translation)
- Mohácsi-Gorove, A. (2014). *The concept of translation quality in translation studies. Revision or reviewing as a guarantee of quality assurance*. (Resumo de Tese de Doutorado, Universidade de Eötvös Loránd). Budapeste.
- Morin-Hernandez, K. (2009). *La révision comme clé de la gestion de la qualité des traductions en contexte professionnel*. Universidade de Rennes.
- Mossop, B. (2014). *Revising and editing for translators*. Oxon & New York: Routledge
- Nida, E. & Taber, C. (1969). *The Theory And Practice Of Translation*. Brill. Leiden.
- Robert, I. (2008). *Translation revision procedures: An exploratory study*. Disponível em <https://www.arts.kuleuven.be/cetra/papers/files/robert.pdf>
- Sawant, D. G. (2013). *History of translation*. Literary Endeavor. Vol. 4, pp. 109-115.

# **Anexos**



# **Anexo I**

*Texto de Partida*



## **IBRANCE<sup>MC</sup> – Cancer du sein métastatique**

**MARS 2017**

**Marque de commerce :** Ibrance  
**Dénomination commune :** Palbociclib  
**Fabricant :** Pfizer  
**Forme :** Capsule  
**Teneurs :** 75 mg, 100 mg et 125 mg

### **Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments**

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Ibrance<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention du cancer du sein positif pour les récepteurs d'estrogènes (RE+) et ne surexprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) à un stade localement avancé non résecable ou métastatique.

#### **À l'intention du public**

Ibrance<sup>MC</sup> est utilisé pour traiter les femmes ménopausées atteintes d'un type particulier de cancer du sein métastatique qui présente des récepteurs hormonaux et qui ne surexprime pas un type de récepteur appelé HER2. À ce stade de la maladie, la santé des patientes diminue rapidement et elles vivent habituellement moins de 5 ans. Les traitements pharmacologiques offerts visent tous à ralentir la progression de la maladie, à améliorer le confort des patientes et, bien qu'aucun ne permette de guérir, certains traitements prolongent la vie. Actuellement, les patientes atteintes de ce cancer reçoivent une thérapie hormonale : Femara<sup>MC</sup>, Arimidex<sup>MC</sup> ou Aromasin<sup>MC</sup>.

Santé Canada a accepté la commercialisation d'Ibrance<sup>MC</sup>, mais à la condition d'obtenir les résultats d'une étude complémentaire, car l'évaluation de son efficacité et de son innocuité reposait principalement sur une étude de faible qualité (PALOMA-1). L'INESSS a tenu compte de cette étude additionnelle (PALOMA-2) pour formuler sa recommandation. Les résultats de cet essai, de bonne qualité, démontrent que l'ajout d'Ibrance<sup>MC</sup> à Femara<sup>MC</sup> permet de retarder la progression de la maladie des patientes de 10,3 mois, comparativement à Femara<sup>MC</sup>. Toutefois, on ne sait pas si l'usage de ce médicament prolonge la vie des patientes. De plus, il est important de mentionner qu'Ibrance<sup>MC</sup> provoque des effets secondaires hématologiques, c'est-à-dire, au niveau des globules blancs et rouges. Cependant, la qualité de vie des patientes ne semble pas se détériorer de façon plus importante avec Ibrance<sup>MC</sup> et Femara<sup>MC</sup> qu'avec Femara<sup>MC</sup> pris seul. L'ajout d'Ibrance<sup>MC</sup> à Femara<sup>MC</sup> représenterait une nouvelle option de traitement en première intention qui comblerait un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie chez de nombreuses patientes.

Le coût de traitement avec Ibrance<sup>MC</sup> en ajout à Femara<sup>MC</sup> est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est très élevé comparativement à Femara<sup>MC</sup>. Par ailleurs, l'INESSS estime qu'au cours des 3 prochaines années, l'inscription d'Ibrance<sup>MC</sup> entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 63,7 millions de dollars au budget de la RAMQ, pour traiter environ 630 personnes.

Bien que cette maladie ne puisse pas être guérie à ce stade, l'INESSS est conscient de l'importance,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

pour les patientes, et leurs proches, de retarder la progression de la maladie et de conserver une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible. Malheureusement, dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable, afin de permettre d'aider le plus de personnes possible dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, et puisque le prix d'Ibrance<sup>MC</sup> est très élevé par rapport aux bienfaits démontrés, l'INESSS recommande au ministre de ne pas l'inscrire.

## Évaluation

*L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.*

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le palbociclib est le premier agent de la classe des inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4 et 6, qui empêche la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome pour ensuite provoquer l'arrêt du cycle cellulaire. Santé Canada a formulé un avis de conformité conditionnel pour le palbociclib, dans l'attente des résultats d'une étude (PALOMA-2) permettant notamment d'attester son bienfait clinique. Il s'administre par voie orale et est indiqué « en association avec le létrozole à titre de traitement endocrinien initial de la maladie métastatique chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avec présence de récepteurs d'estrogènes et absence du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (RE+/HER2-) au stade avancé ». Il s'agit de la première évaluation d'Ibrance<sup>MC</sup> par l'INESSS.

### BREF HISTORIQUE

Octobre 2016    Maintien à l'étude dans l'attente de la publication des résultats de l'étude PALOMA-2

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

Le cancer du sein est une maladie fréquente et grave. Il s'agit du cancer le plus fréquemment diagnostiqué et de la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes au Québec. En 2016, il est estimé qu'environ 6 300 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie ont été estimés à 1 300 personnes. La majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ont eu une récurrence après un diagnostic de stade précoce et ont reçu un traitement adjuvant. Environ 5 % des femmes présenteraient une maladie d'emblée métastatique. Les cancers du sein qui présentent des récepteurs d'estrogènes (RE+) ou de la progestérone (RP+) sont qualifiés d'hormonodépendants (RH+) et représentent environ 85 % des cas. La surexpression du récepteur HER2, présente chez 10 % à 30 % des cancers du sein invasifs, est associée à une forme plus agressive de la maladie et a

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

un moins bon pronostic par rapport à l'absence d'expression de ce récepteur. Les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ont un taux de survie relatif à 5 ans de 15 % à 18 %.

Le traitement du cancer du sein métastatique vise principalement à prolonger la survie tout en maintenant la qualité de vie. Actuellement, chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- métastatique, le traitement standard de première intention consiste en l'administration d'une thérapie endocrinienne avec des inhibiteurs de l'aromatase comme l'anastrozole (Arimidex<sup>MC</sup> et versions génériques), le létrozole (Femara<sup>MC</sup> et versions génériques) et l'exémestane (Aromasin<sup>MC</sup> et versions génériques).

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, les études PALOMA-2 (Finn 2016), complétée par l'abrégé de publication de Rugo (2016), et PALOMA-1/TRIO-18 (Finn 2015) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude PALOMA-2 est un essai de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique, à double insu et à groupes parallèles. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association palbociclib/létrozole à celles du létrozole pour le traitement de première intention du cancer du sein RE+/HER2- récurrent localement et non résécable ou métastatique. Les 666 femmes incluses dans l'étude ne devaient pas avoir reçu de thérapie systémique antérieure pour la maladie avancée, ni de létrozole ou d'anastrozole en traitement néoadjuvant ou adjuvant au cours des 12 mois précédents. Elles présentaient un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et par stratification selon le site de la maladie, l'intervalle de temps sans maladie à la suite du précédent traitement adjuvant et le type de traitement adjuvant administré. Le palbociclib à raison d'une dose quotidienne de 125 mg était administré pendant 21 jours, suivi de 7 jours de repos pour un cycle de 28 jours. Le létrozole était administré à raison d'une dose quotidienne de 2,5 mg en continu. Ces médicaments devaient être administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, mais si l'investigateur jugeait que c'était dans le meilleur intérêt de la patiente, leur usage pouvait être poursuivi après la progression de la maladie. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose du palbociclib pouvait être ajustée. Les patientes recevant le létrozole seul ne pouvaient pas recevoir l'association palbociclib/létrozole à la progression de la maladie. L'objectif d'évaluation principal était la survie médiane sans progression évaluée par les investigateurs. Les principaux résultats obtenus, après un suivi médian de 23 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

## Principaux résultats d'efficacité de l'étude PALOMA-2 (Finn 2016)

	Palbociclib et létrozole (n = 444)	Létrozole (n = 222)	RRI <sup>a</sup> ou RC <sup>b</sup> (IC95 %)
Survie médiane sans progression évaluée par les investigateurs	24,8 mois	14,5 mois	0,58 <sup>a</sup> (0,46 à 0,72)
Survie médiane sans progression évaluée par un comité indépendant	30,5 mois	19,3 mois	0,65 <sup>a</sup> (0,51 à 0,84)
Survie médiane globale	n.d.	n.d.	n.d.
Réponse tumorale objective <sup>c,d</sup>	42,1 %	34,7 %	1,40 <sup>b</sup> (0,98 à 2,01)
Durée médiane de la réponse tumorale objective <sup>c</sup>	22,5 mois	16,8 mois	n.d.

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*).

b Rapport des cotes (*odds ratio*).

c Résultat d'évaluation par les investigateurs.

d Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).

n.d. Non disponible.

Les éléments clés identifiés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est jugée d'un niveau de preuve élevé, car il s'agit d'un essai de phase III, à répartition aléatoire, contrôlé par un traitement actif pertinent, réalisée à double insu, de bonne qualité méthodologique.
- Elle inclut un nombre important de sujets.
- La répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et les patientes sont généralement bien réparties entre les groupes.
- Les caractéristiques de base des patientes sont suffisamment détaillées. Celles-ci ont un âge médian d'environ 62 ans, un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 (98 %) et 48,6 % d'entre elles ont une atteinte viscérale.
- Environ 37 % des patientes présentent une maladie métastatique d'emblée, 22 % présentent une récurrence de leur maladie dans les 12 mois suivant la fin d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant et une atteinte viscérale est présente chez environ 49 % des patientes, ce qui est plus élevé que ce qui est observé en pratique au Québec.
- Parmi les 375 patientes qui ont reçu une hormonothérapie adjuvante, 307 (82 %) ont reçu du tamoxifène, 85 (23 %) de l'anastrozole, 52 (14 %) du létrozole et 69 (18 %) d'autres agents. La proportion de patientes ayant été exposées au tamoxifène est plus importante dans l'étude par rapport à la pratique clinique québécoise.
- Bien que les patientes incluses présentent certaines caractéristiques qui diffèrent de celles qui seraient observées en pratique, les experts estiment que la population étudiée correspond tout de même en grande proportion à celle qui serait traitée au Québec à ces stades de la maladie, ce qui appuie la validité externe.
- Le létrozole est un traitement comparateur pertinent, car il s'agit d'une thérapie de première intention couramment utilisée.
- L'objectif d'évaluation principal, la survie sans progression évaluée par les investigateurs, est jugé acceptable dans le contexte du traitement de première intention de ce cancer.

Les résultats provenant de l'analyse finale démontrent que l'association palbociclib/létrozole prolonge la survie médiane sans progression de 10,3 mois par rapport au létrozole, chez les

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2 à un stade localement avancé non résécable ou métastatique en première intention de traitement. Cela correspond à une diminution de 42 % du risque de progression ou de décès, ce qui est jugé important et cliniquement significatif. Il est à noter que les résultats de survie médiane sans progression, provenant de l'analyse rétrospective menée par le comité indépendant, appuient ceux des investigateurs (rapport des risques instantanés (RRI) de 0,65 (IC95 % : [0,51 à 0,84]). Par ailleurs, les résultats d'analyses de sous-groupes montrent que l'effet favorable de l'association palbociclib/létrozole sur la survie sans progression est observé quelles que soient les caractéristiques de base des patientes.

Par ailleurs, les résultats démontrent que l'association palbociclib/létrozole permet à une proportion semblable de patientes d'obtenir une réponse tumorale objective, comparativement au létrozole. La durée médiane de la réponse semble toutefois en faveur de l'association palbociclib/létrozole. Pour ce qui est de la survie médiane globale, les données sur ce paramètre sont immatures. Un suivi à plus long terme est nécessaire pour bien évaluer ce paramètre; de plus, l'administration de traitements subséquents pourrait influencer son évaluation.

En ce qui a trait à l'innocuité, l'ajout du palbociclib au létrozole entraîne plus de neutropénie (66,4 % contre 1,4 %), de leucopénie (24,8 % contre 0 %), d'anémie (5,4 % contre 1,8 %) et de fatigue (1,8 % contre 0,5 %) de grade 3 ou 4. La neutropénie fébrile a été rapportée chez 1,8 % des sujets du groupe palbociclib, tandis qu'aucun cas n'a été observé dans le groupe comparateur. Le pourcentage de patientes ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est supérieur dans le groupe recevant l'association palbociclib/létrozole (9,7 % contre 5,9 %). Des réductions de doses du palbociclib ont été rapportées chez 36 % des sujets.

Des données de qualité de vie, issues de l'étude PALOMA-2, ont été présentées sous la forme d'un abrégé de publication au congrès de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) en 2016 (Rugo). Le questionnaire utilisé, soit le *Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast* (FACT-B) est reconnu et validé. Notons qu'au moins 95 % des patientes ont répondu à un questionnaire à chacune des évaluations, et ce, jusqu'au cycle 37. Il ressort notamment de cette analyse qu'aucune différence n'est observée entre les groupes au regard de la variation globale du score FACT-B par rapport au score de base (-0,11 contre 0,22,  $p = 0,782$ ). Ainsi, l'ajout du palbociclib au létrozole ne semble pas modifier la qualité de vie des patientes.

L'étude PALOMA-1/TRIO-18 est un essai de phase II, à répartition aléatoire, multicentrique, à groupes parallèles et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association palbociclib/létrozole à celles du létrozole pour le traitement de première intention du cancer du sein RE+/HER2- localement avancé, non résécable ou métastatique. Cette étude, que l'INESSS juge de très faible niveau de preuve, en raison de ses nombreuses limites méthodologiques, est celle ayant mené à l'octroi de l'avis de conformité conditionnel pour le palbociclib par Santé Canada. Bien que les résultats d'efficacité et d'innocuité observés dans cet essai soient entachés d'une grande incertitude, ils corroborent ceux de l'étude PALOMA-2.

### **Besoin de santé**

Actuellement, les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2-métastatique reçoivent généralement une thérapie endocrinienne avec des inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, létrozole, exémestane) en première intention. Toutefois, ce traitement peut avoir une efficacité limitée par une résistance initiale ou acquise. Il existe donc un besoin

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

de nouvelles options, dotées notamment d'un mode d'action distinct. Le palbociclib, qui s'ajoute à l'une des thérapies endocriniennes actuellement utilisées en première intention (létrazole), constituerait donc une nouvelle option de traitement qui répond à un besoin clinique important pour de nombreuses patientes. De plus, pour certaines patientes, ce traitement pourrait retarder la nécessité d'avoir recours à une chimiothérapie conventionnelle. Cependant, il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un traitement à visée palliative, qui a pour but de retarder la progression de la maladie.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le palbociclib, en association avec le létrazole, satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de première intention chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- à un stade localement avancé, non résecable ou métastatique.

#### **Motifs de la position unanime**

- Les données provenant de l'étude PALOMA-2 permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'association palbociclib/létrazole dans l'indication ciblée.
- L'association palbociclib/létrazole prolonge la survie médiane sans progression de 10,3 mois, comparativement au létrazole. Une diminution de 42 % du risque de progression ou de décès est observée, ce qui est jugé cliniquement significatif.
- L'ajout du palbociclib au létrazole entraîne des effets indésirables additionnels, dont des troubles hématologiques, mais leur prise en charge par une réduction de la dose ou un arrêt temporaire du traitement est possible. Le suivi clinique associé au palbociclib pourrait être plus fréquent que celui requis par la prise de létrazole seul.
- L'ajout du palbociclib au létrazole ne semble pas modifier la qualité de vie des patientes.
- Le palbociclib, qui s'administre par voie orale, représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait combler un besoin de santé important à ce stade de la maladie chez de nombreuses patientes.

#### **JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ**

Le prix de vente garanti d'une capsule de palbociclib est de 297,62 \$ pour toutes les teneurs. Le coût pour 28 jours de traitement avec ce médicament, à raison d'une dose de 125 mg par jour pendant 21 jours, suivi de 7 jours de repos, en ajout au létrazole, est de 6 289 \$. Il est supérieur à celui du tamoxifène (10 \$), de l'anastrozole (36 \$), de l'exémestane (36 \$) et du létrazole (39 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée évalue les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels entre l'association palbociclib/létrazole et le létrazole, chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- à un stade localement avancé, non résecable ou métastatique. Une analyse complémentaire compare cette association à l'anastrozole, à l'exémestane et au tamoxifène. Cette analyse présente les caractéristiques suivantes :

- un modèle de survie cloisonnée simule l'évolution de la maladie selon différents états : la survie sans progression, la progression et le décès. L'état de progression de la maladie se décompose en deux sous-états : le traitement avec une hormonothérapie ainsi que le traitement avec une chimiothérapie et les meilleurs soins de soutien;

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- un horizon temporel de 10 ans;
- des données d'efficacité et d'innocuité provenant des études PALOMA-1 et PALOMA-2, pour la comparaison avec le létrozole, et d'une méta-analyse en réseau non publiée, pour la comparaison avec l'anastrozole, l'exémestane et le tamoxifène. Notons toutefois que cette méta-analyse en réseau et les conclusions qui en découlent ne sont pas retenues par l'INESSS. En effet, elle comporte des limites méthodologiques, dont l'hétérogénéité des populations et des caractéristiques des différentes études incluses. Ainsi, seule la comparaison avec le létrozole est évaluée;
- des valeurs d'utilité obtenues à l'aide de l'*EuroQol-5 Dimensions* (EQ-5D) dans l'étude PALOMA-2 pour l'état de survie sans progression. Pour l'état de progression de la maladie, les valeurs d'utilité proviennent de l'étude de Lloyd (2006);
- une perspective d'un ministère de la santé incluant le coût des médicaments, des suivis médicaux, des effets indésirables, des soins médicaux après la progression et de fin de vie. Une perspective sociétale est également considérée et incorpore, en plus des coûts précédents, ceux en pertes de productivité.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

**Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'association palbociclib/létrozole comparativement au létrozole pour le traitement de première intention du cancer du sein RE+/HER2- localement avancé, non résecable ou métastatique**

	Association palbociclib /létrozole	Létrozole	Résultat différentiel
<b>Fabricant (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ)</b>			
Année de vie par patient			
QALY par patient			
Coût total par patient	\$	\$	\$
Ratio coût-efficacité différentiel			\$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel			\$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	\$ /QALY gagné à \$ /QALY gagné	
	Probabilistes	La probabilité est de : % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	
<b>INESSS (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)</b>			
Année de vie par patient	3,89	3,41	< 0,48 <sup>a</sup>
QALY par patient	2,68	2,19	< 0,49 <sup>a</sup>
Coût total par patient	337 269 \$	132 944 \$	204 325 \$
Ratio coût-efficacité différentiel			>430 075 \$/AVG <sup>a</sup>
Ratio coût-utilité différentiel			>420 280 \$/QALY gagné <sup>a</sup>
Analyses de sensibilité	Déterministes	> 390 200 \$/QALY gagné <sup>a,b</sup> à > 501 799 \$/QALY gagné <sup>a,c</sup>	
	Probabilistes	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	
Autres indicateurs pharmacoéconomiques	13 197 \$ par mois additionnel de survie sans progression		
	Ratio différentiel <sup>a</sup> selon une réduction de prix du palbociclib de : 10 % : > 372 114 \$/QALY gagné 20 % : > 323 947 \$/QALY gagné 30 % : > 275 781 \$/QALY gagné 40 % : > 227 614 \$/QALY gagné 50 % : > 179 448 \$/QALY gagné		

AVG : année de vie gagnée; QALY : année de vie pondérée par la qualité.

- a Le gain de survie globale modélisé est hautement incertain et les ratios différentiels sont potentiellement sous-estimés.
- b Ratio estimé en considérant une même valeur d'utilité pour les deux sous-états de l'état de survie avec progression.
- c Ratio estimé en utilisant la même distribution paramétrique (log-logistique) pour les deux traitements pour estimer le gain de survie sans progression.

Dans l'ensemble, ce modèle pharmacoéconomique est d'une qualité méthodologique adéquate. L'INESSS s'est toutefois interrogé sur certains éléments clés de l'analyse, susceptibles d'affecter significativement l'estimation des ratios différentiels, notamment :

- Gain en survie globale : Les données de survie globale retenues proviennent de l'étude PALOMA-1, car celles de PALOMA-2 sont immatures. Comme cette étude n'a pas été conçue pour évaluer la survie globale, le gain généré par le modèle de mois est incertain. Ainsi, le ratio pourrait être plus élevé advenant l'absence de bénéfice réel sur la survie globale.
- Valeurs d'utilité pour l'état sans progression de la maladie : Le fabricant suppose que l'ajout du palbociclib au létrozole augmenterait légèrement la qualité de vie. Or, cet

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

avantage n'est pas démontré dans l'étude PALOMA-2 et n'a donc pas été retenu par l'INESSS. Cette modification augmente les ratios différentiels.

- Valeurs d'utilité pour l'état de progression de la maladie : Pour les deux sous-états, des valeurs plus élevées sont retenues par l'INESSS, afin de correspondre à celles retenues antérieurement et afin de refléter celle retrouvée dans l'étude de Lloyd. Ces changements augmentent grandement les ratios différentiels.
- Intensité de la dose : L'INESSS a retenu une intensité de 100 % au lieu de celle estimée à 93 % dans l'étude PALOMA-2, puisque l'effet des interruptions de doses sur les coûts est incertain. De plus, le prix d'une capsule de palbociclib est le même pour l'ensemble des teneurs et une réduction de la dose n'affectera pas son coût de traitement. Les ratios différentiels sont affectés à la hausse par ce changement.
- Coûts de suivi dans l'état de progression de la maladie : L'INESSS est d'avis que ces coûts sont surestimés dans l'analyse du fabricant et s'appuie plutôt sur les valeurs utilisées pour l'évaluation de l'association évérolimus/exémestane. Ce changement affecte à la hausse les ratios.

Dans son scénario de base, l'INESSS privilégie la perspective sociétale et a modifié entre autres les valeurs d'utilité, l'intensité de la dose et les coûts de suivi dans l'état de progression de la maladie. Ces modifications augmentent les ratios, déjà élevés et au-dessus des valeurs acceptées en tenant compte de l'historique des évaluations des médicaments anticancéreux et du fardeau de morbidité et de mortalité de la maladie. Ainsi, le rapport entre le coût et l'efficacité de l'association palbociclib/létrozole, comparativement au létrozole, n'est pas jugé acceptable.

#### Autres indicateurs pharmacoéconomiques

L'INESSS a considéré d'autres indicateurs pharmacoéconomiques (voir tableau précédent) afin de mettre en perspective l'efficacité du traitement. Ces autres indicateurs reposent sur différentes variables cliniques ou économiques et permettent d'apprécier dans son ensemble le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité de l'association palbociclib/létrozole, comparativement au létrozole. Malgré les limites de telles comparaisons, ces ratios sont jugés élevés, voire très élevés, comparativement à ceux estimés antérieurement pour d'autres médicaments anticancéreux.

#### **Conclusion sur les aspects économiques et pharmacoéconomiques**

Selon l'INESSS, le ratio coût-efficacité différentiel de l'association palbociclib/létrozole est d'au moins 430 075 \$ par année de vie gagnée, par rapport au létrozole. Pour sa part, le ratio coût-utilité différentiel est minimalement de 420 280 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). En effet, le gain de survie globale généré par le modèle n'est pas appuyé par des données probantes et s'avère donc incertain. Des analyses de sensibilité déterministes ont été effectuées et elles ont généré des ratios coût-utilité différentiels variant de plus de 390 200 \$/QALY gagné à plus de 501 799 \$/QALY gagné. Ces valeurs sont jugées très élevées par l'INESSS. De plus, même si le coût du médicament devait être réduit de 50 %, le ratio coût-utilité différentiel resterait encore très élevé, à plus de 179 448 \$/QALY gagné. Le coût par mois additionnel de survie sans progression utilisé pour apprécier le rapport entre le coût et l'efficacité est aussi jugé élevé et n'a pas permis de modifier l'appréciation de la valeur pharmacoéconomique de l'ajout du palbociclib au létrozole en première intention de traitement du cancer du sein RE+/HER2- localement avancé, non résécable ou métastatique. Pour toutes ces raisons, l'INESSS considère que l'association palbociclib/létrozole ne représente pas une

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

option de traitement efficace et ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour cette indication.

**CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)**

**Analyse d'impact budgétaire**

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire qui privilégie une approche épidémiologique. Dans cette analyse, il est supposé que :

- ■ nouveaux cas de cancer du sein métastatique seront diagnostiqués annuellement et que ■ personnes auront une récurrence de leur cancer du sein.
- Parmi ces personnes, ■ % auraient un cancer RE+/HER2- et ■ % seraient ménopausées.
- Ces femmes seraient couvertes par le régime public d'assurance médicaments dans ■ % des cas.
- Parmi celles-ci, ■ % recevraient un traitement endocrinien inscrit aux listes.
- Les parts de marché de l'association palbociclib/létrozole seraient de ■ %, ■ % et ■ % au cours des 3 premières années suivant son inscription. Ces dernières proviendraient du transfert des personnes recevant ■■■■■■■■■■, qui a ■ % des parts de marché des traitements de première intention du cancer du sein métastatique RE+/HER2-.
- La durée de traitement avec cette association correspond à la survie sans progression médiane observée dans l'étude PALOMA-2 et l'intensité de sa dose relative est fixée à ■ %. Pour ■■■■■■■■■■, cette durée provient du registre ONCO-CAPS.

**Impact budgétaire de l'inscription d'Ibrance<sup>MC</sup> à la Liste des médicaments pour le traitement de première intention du cancer du sein RE+/HER2- localement avancé, non résecable ou métastatique**

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total	
<b>Impact brut<sup>a</sup></b>						
Fabricant	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	
	Nombre de personnes	■■■	■■■	■■■	■■■	
INESSS	RAMQ	13 662 643 \$	30 740 948 \$	39 485 039 \$	83 888 630 \$	
	Nombre de personnes	168	378	630	630 <sup>b</sup>	
<b>Impact net</b>						
Fabricant <sup>a</sup>	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles				■■■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés				■■■ \$
INESSS <sup>c</sup>	RAMQ	6 878 808 \$	22 369 660 \$	34 456 708 \$	63 705 176 \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles <sup>d</sup>				45 814 381 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés <sup>e</sup>				73 183 055 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse que les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d L'estimation est basée sur des parts de marché de 30 %, 40 % et 50 % au cours des 3 prochaines années et un pourcentage de patientes avec un cancer du sein RE+/HER2- de 65 %, qui repose sur l'avis d'experts.
- e L'estimation est basée sur des parts de marché de 50 %, 55 % et 60 % au cours des 3 prochaines années.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'INESSS a modifié plusieurs hypothèses associées à l'analyse d'impact budgétaire, notamment :

- Parts de marché : Elles seraient plus élevées, selon l'avis des experts consultés, en raison de la prolongation de la survie sans progression, et pourraient atteindre au moins 40 %, 50 % et 60 % au cours des trois prochaines années. Ce changement accroît grandement l'impact budgétaire.
- Intensité de la dose : Considérant que le prix des différentes teneurs de palbociclib est le même, une réduction de dose n'aurait pas d'impact sur le coût de traitement. L'INESSS retient donc une intensité de la dose de 100 %, ce qui augmente les coûts.
- Proportion d'assurées avec la RAMQ : En considérant que les femmes atteintes d'un tel cancer auront 55 ans ou plus, cette proportion a été légèrement augmentée à 71,4 %, ce qui accroît l'impact budgétaire.
- Durée de traitement : elle a été estimée à l'aide du modèle pharmacoéconomique. Ce changement diminue les coûts supplémentaires.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 63,7 M\$ (moyenne de 21,2 M\$/an) pourraient être observés sur le budget de la RAMQ à la suite de l'inscription du palbociclib pour les 3 premières années suivant son inscription. Ces estimations se fondent sur l'hypothèse que 630 patientes devraient être traitées au cours de ces trois premières années (moyenne de 392 patients/an). En raison de la grande incertitude à quantifier les parts de marché, l'INESSS a réalisé des analyses de sensibilité. Selon celles-ci, les coûts supplémentaires pourraient varier de 45,8 M\$ à 73,2 M\$ sur 3 ans.

#### Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription du palbociclib, en association au létrozole, pour le traitement de première intention du cancer du sein RE+/HER2- localement avancé, non résécable ou métastatique, représente, pour le système de santé québécois, un coût d'opportunité annuel moyen estimé à 21,2 M\$, pour le traitement de 392 patientes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, l'inscription de ce médicament signifierait, du fait de ce coût d'opportunité, qu'il faille renoncer à investir des sommes ailleurs.

#### **Coût d'opportunité lié à l'inscription du palbociclib – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 21 235 059 \$**

<b>Comparaison</b>		
<b>Coûts en médicaments</b>		
Traitement de première intention du cancer du sein RE+/HER2- localement avancé non résécable ou métastatique	54 171 \$ en coût additionnel annuel moyen par patient	392 personnes
<b>Coûts en soins de santé</b>		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	307 755 heures
Équivalent annuel en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 614 \$/place	345 places
Équivalent annuel en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	312 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	232 \$/jour	91 530 jours

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

### **Perspective du patient**

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation.

Les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- métastatique sont confrontées à un pronostic sombre, leur espérance de vie étant généralement de moins de 5 ans. Celles-ci évoquent que la maladie provoque notamment de la fatigue, de l'insomnie et de la douleur. Elle contraint les femmes à restreindre leurs activités, à abandonner leur emploi ou à demeurer à la maison. Par conséquent, les patientes témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. Avoir la possibilité de choisir un traitement parmi diverses options offertes est considéré comme essentiel. De plus, la majorité des patientes se disent prêtes à tolérer des effets indésirables si cela peut améliorer leur fonctionnement quotidien global. Dans ce contexte, l'accès à une thérapie qui retarde la progression de la maladie de 10,3 mois est jugé très important. Il s'agit de bénéfices considérés comme majeurs par les patientes. Ce produit correspond donc au besoin thérapeutique recherché, d'autant plus qu'il s'administre par voie orale.

### **Perspective du clinicien**

Le palbociclib constitue une option thérapeutique novatrice, qui utilise un nouveau mécanisme d'action, pour le traitement de première intention chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- localement avancé, non résecable ou métastatique. L'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité de cette thérapie repose sur des données de haut niveau de preuve. Une prolongation de 10,3 mois de la survie médiane sans progression a été observée avec l'administration de l'association palbociclib/létrozole, par rapport au létrozole. L'ampleur du bénéfice de survie ne peut, pour l'instant, être déterminée avec précision. Le profil d'innocuité du palbociclib peut être pris en charge. De plus, ce produit s'administre par voie orale, ce qui est un avantage pour la patiente et nécessite peu de ressources hospitalières.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite aux listes des médicaments.

Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle et l'existence de la mesure du patient d'exception. Le médecin peut être appelé à faire cette demande s'il juge qu'il s'agit du meilleur traitement disponible pour ce dernier. La demande est alors étudiée par la RAMQ et la décision rendue est individualisée sur la base des conditions établies par règlement.

Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources qui en résultent et qui ont des conséquences directes sur les soins. Dans ce contexte, ils considèrent qu'un suivi étroit est requis et que le traitement doit être cessé dès que la maladie progresse.

### **Perspective du citoyen**

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modestes quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux personnes atteintes d'un cancer du sein et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un type autre que scientifique. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'État doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable; ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires à la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures qui rendent le débat démocratique possible : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal : le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre-ensemble qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive ainsi que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux face aux traitements en oncologie et à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique, en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles; il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme, dans d'autres maladies. Il ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines; néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

L'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen il serait raisonnable de convenir que le palbociclib en association avec le létrozole représente une option thérapeutique qui peut être jugée importante, puisqu'elle permet d'améliorer de façon cliniquement substantielle la survie médiane sans progression, comparativement au létrozole, chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- localement avancé, non résécable ou métastatique, en première intention de traitement. Cependant, dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable, compte tenu du prix soumis par le fabricant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

### Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du CSEMI qui se sont prévalus de leur droit de vote (trois abstentions) sont unanimement d'avis qu'il n'est pas raisonnable d'inscrire Ibrance<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention du cancer du sein RE+/HER2- à un stade localement avancé, non résecable ou métastatique.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

#### Motifs de la position unanime

- L'association palbociclib/létrozole prolonge la survie sans progression médiane de 10,3 mois, comparativement au létrozole chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- localement avancé, non résecable ou métastatique.
- L'association palbociclib/létrozole entraîne plus de toxicités hématologiques de grade 3 ou 4 que le létrozole, mais ces dernières peuvent être prises en charge.
- L'ajout du palbociclib au létrozole ne semble pas modifier la qualité de vie des patientes.
- Le palbociclib, qui s'administre par voie orale, représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait combler un besoin de santé important à ce stade de la maladie, chez de nombreuses patientes.
- Comparativement au létrozole, le ratio coût-utilité différentiel de l'association palbociclib/létrozole est estimé à plus de 420 280 \$/QALY gagné, compte tenu de l'incertitude sur le gain de survie globale. Cette valeur est jugée très élevée. De plus, même si le coût du palbociclib était réduit de 50 %, ce ratio resterait encore très élevé, soit à plus de 179 448 \$/QALY gagné.
- L'usage de l'association palbociclib/létrozole, pour le traitement de première intention du cancer du sein RE+/HER2- localement avancé, non résecable ou métastatique, engendrerait des coûts supplémentaires de l'ordre de 63,7 M\$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 prochaines années.
- À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription du palbociclib ne constituerait pas une décision responsable, juste et équitable. C'est pourquoi une recommandation de refus d'inscription est justifiée.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;228-47.
- **Finn RS, Crown JP, Lang I, et coll.** The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:25-35.
- **Finn RS, Martin M, Rugo HS, et coll.** Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-36.
- **Lloyd A, Nafees B, Narewska J et coll.** Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006;95(6):683-90.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Rugo H, Dieras V, Gelmon KA, et coll.** Impact of palbociclib plus letrozole on health related quality of life (HRQOL) compared with letrozole alone in treatment naïve postmenopausal patients with ER+ HER2- metastatic breast cancer (MBC): results from PALOMA-2. *Ann Oncol* 2016;27(Supplement 6):vi68-vi99.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

# **Anexo II**

*Texto de chegada do  
Google Tradutor*

IBRANCE™ - Câncer de Mama Metastático  
MARÇO DE 2017

Marca registrada: Ibrance  
Nome próprio: Palbociclib  
Fabricante: Pfizer  
Forma: cápsula  
Conteúdo: 75 mg, 100 mg e 125 mg

Notificação de recusa de registro em listas de medicamentos

### RECOMENDAÇÃO

Tendo em conta todos os critérios previstos na lei, o Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Serviços Sociais (INESSS) recomenda que o Ministro não entre em Ibrance™ nas listas de medicamentos para o tratamento de primeira linha de câncer de mama positivo para receptores de estrogênio (ER +) e não superexpressando o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2-) em um estágio local irrissecável ou metastático avançado localmente.

#### Para o público

Ibrance™ é usado para tratar mulheres na pós-menopausa com um tipo particular de câncer de mama metastático que tem receptores hormonais e não superexpressa um tipo de receptor chamado HER2. Nesta fase da doença, a saúde dos pacientes diminui rapidamente e eles geralmente vivem menos de 5 anos. Os tratamentos farmacológicos oferecidos visam retardar a progressão da doença, melhorar o conforto dos pacientes e, embora nenhum deles possa curar, alguns tratamentos prolongam a vida. Atualmente, pacientes com esse tipo de câncer recebem terapia hormonal: Femara™, Arimidex™ ou Aromasin™.

A Health Canada aceitou a comercialização de Ibrance™, mas somente se obtivesse os resultados de um estudo de acompanhamento, porque a avaliação de sua eficácia e segurança era baseada principalmente em um estudo de baixa qualidade (PALOMA-1). O INESSS levou em conta este estudo adicional (PALOMA-2) para formular sua recomendação. Os resultados deste ensaio de alta qualidade demonstram que a adição de Ibrance™ ao Femara™ atrasa a progressão da doença dos pacientes em 10,3 meses em comparação com o Femara™. No entanto, não se sabe se o uso dessa droga prolonga a vida dos pacientes. Além disso, é importante mencionar que o Ibrance™ causa efeitos colaterais hematológicos, isto é, nos glóbulos brancos e vermelhos. No entanto, a qualidade de vida dos pacientes não parece deteriorar-se mais significativamente com

Observe que as informações editadas são informações fornecidas pelo fabricante e são consideradas confidenciais. Consequentemente, não podemos publicá-los por causa das restrições fornecidas pela Lei em relação ao acesso a documentos em poder de órgãos públicos e à proteção de informações pessoais (L.R.Q., capítulo A-2.1).

Ibrance™ e Femara™ do que com o Femara™ isolado. A adição de Ibrance™ ao Femara™ representaria uma nova opção de tratamento de primeira linha que preencheria uma necessidade de saúde considerada importante nesta fase da doença em muitos pacientes.

O custo do tratamento com Ibrance™ adicionado ao Femara™ é muito alto. Além disso, a relação entre seu custo e sua eficácia (os efeitos reais na expectativa de vida e qualidade de vida) é muito alta em comparação com o Femara™. Além disso, o INESSS estima que nos próximos 3 anos, o registro do Ibrance™ resultaria em gastos adicionais de aproximadamente US \$ 63,7 milhões para o orçamento do RAMQ, para tratar aproximadamente 630 pessoas.

Embora esta doença não possa ser curada nesta fase, o INESSS está ciente da importância para os pacientes e suas famílias de retardar a progressão da doença e manter uma boa qualidade de vida por mais tempo possível. Infelizmente, em um contexto de recursos limitados, ele deve fazer recomendações para garantir que esses recursos sejam investidos de maneira responsável, de modo a ajudar o maior número possível de pessoas em todo o sistema de saúde. Neste caso, e como o preço do Ibrance™ é muito alto em comparação com os benefícios comprovados, o INESSS recomenda que o Ministro não o inscreva.

#### Avaliação

A avaliação do valor terapêutico foi feita por membros do Comitê Científico para Avaliação de Medicamentos para Registro (CSEMI) em colaboração com os membros do Comitê sobre Evolução das Práticas Oncológicas (CEPO), composto por médicos hematologistas e oncologistas, oncologistas de radiação, cirurgiões e farmacêuticos especializados em oncologia. Com relação aos outros critérios estatutários, os membros da CEPO foram consultados sobre os pressupostos clínicos incorporados na análise farmacoeconômica, bem como sobre os aspectos éticos e sociais, com vistas a fazer uma recomendação por o CSEMI.

#### DESCRIÇÃO DO MEDICAMENTO

O palbociclibe é o primeiro membro da classe de inibidores da quinase dependente de ciclina (CDKs) 4 e 6, que inibe a fosforilação da proteína retinoblastoma e, então, causa a parada do ciclo celular. A Health Canada emitiu um aviso de conformidade condicional para o palbociclibe, aguardando os resultados de um estudo (PALOMA-2) que inclui evidências de seu benefício clínico. É administrado por via oral e é indicado "em combinação com letrozol como terapia endócrina inicial para doença metastática em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama com receptor de estrogênio positivo

Observe que as informações editadas são informações fornecidas pelo fabricante e são consideradas confidenciais. Consequentemente, não podemos publicá-los por causa das restrições fornecidas pela Lei em relação ao acesso a documentos em poder de órgãos públicos e à proteção de informações pessoais (L.R.Q., capítulo A-2.1).

e ausência de fator de crescimento epidérmico humano (RE + / HER2-) em estágio avançado ". Esta é a primeira avaliação do Ibrance™ pelo INESSS.

#### BREVE HISTÓRICO

Outubro de 2016 Retenção pendente de liberação dos resultados do estudo PALOMA-2

#### VALOR TERAPÊUTICO

##### Contexto da doença

O câncer de mama é uma doença comum e grave. É o câncer mais freqüentemente diagnosticado e a segunda principal causa de morte por câncer entre mulheres em Quebec. Em 2016, estima-se que cerca de 6.300 novos casos de câncer de mama foram diagnosticados e as mortes por essa doença foram estimadas em 1.300 pessoas. A maioria dos pacientes com câncer de mama metastático recorreu após o diagnóstico precoce e recebeu terapia adjuvante. Cerca de 5% das mulheres teriam doença metastática. Os cânceres de mama que têm receptores de estrogênio (ER +) ou progesterona (PR +) são classificados como hormônio-dependentes (RH +) e respondem por cerca de 85% dos casos. A superexpressão do receptor HER2, responsável por 10% a 30% dos cânceres de mama invasivos, está associada a uma forma mais agressiva da doença e tem pior prognóstico em comparação com a ausência de expressão desse receptor. Pacientes com câncer de mama metastático têm uma sobrevida relativa de 5 anos de 15% a 18%.

O tratamento do câncer de mama metastático visa principalmente prolongar a sobrevida, mantendo a qualidade de vida. Atualmente, em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático ER + / HER2, a terapia padrão de primeira linha é o uso de terapia endócrina com inibidores da aromatase, como o anastrozol (Arimidex™ e genéricos), letrozole (Femara™ e versões genéricas) e exemestane (Aromasin™ e versões genéricas).

##### Análise de dados

Dentre as publicações analisadas, os estudos PALOMA-2 (Finn 2016), complementados pelo resumo de publicação de Rugo (2016), e PALOMA-1 / TRIO-18 (Finn 2015) são mantidos para a avaliação do valor terapêutico.

PALOMA-2 é um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, de grupos paralelos em fase III. Pretende-se comparar a eficácia e segurança de palbociclib / letrozol com letrozol para o tratamento de primeira linha de cancro da mama RE + / HER2- localmente não reconhecido ou metastático. Não se esperava que as 666 mulheres incluídas no estudo tivessem recebido tratamento sistêmico prévio para doença avançada, letrozol ou anastrozol como terapia neoadjuvante ou adjuvante nos últimos 12 meses. Eles

Observe que as informações editadas são informações fornecidas pelo fabricante e são consideradas confidenciais. Conseqüentemente, não podemos publicá-los por causa das restrições fornecidas pela Lei em relação ao acesso a documentos em poder de órgãos públicos e à proteção de informações pessoais (L.R.Q., capítulo A-2.1).

tiveram um status de desempenho ECOG de 0 a 2. A randomização foi realizada na proporção de 2: 1 e estratificação por local da doença, intervalo de tempo sem doença após o tratamento anterior adjuvante e o tipo de tratamento adjuvante administrado. O palbociclibe na dose diária de 125 mg foi administrado por 21 dias, seguido por 7 dias de repouso por um ciclo de 28 dias. O letrozol foi administrado numa dose diária de 2,5 mg continuamente. Essas drogas deveriam ser administradas até a progressão da doença ou o aparecimento de toxicidade inaceitável, mas se o investigador considerasse que era do melhor interesse do paciente, seu uso poderia ser continuado após a progressão da doença. Na presença de eventos adversos significativos relacionados ao tratamento, sua administração pode ser temporariamente suspensa ou a dose de palbociclibe ajustada. Os doentes que receberam apenas letrozol não puderam receber palbociclib / letrozol para progressão da doença. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão mediana, avaliada pelos pesquisadores. Os principais resultados obtidos, após um acompanhamento médio de 23 meses, são apresentados na tabela a seguir.

Principais resultados de eficácia do estudo PALOMA-2 (Finn 2016)

	Palbociclibe e letrozol (n = 444)	Letrozole (n = 222)	RRI <sup>a</sup> ou RC <sup>b</sup> (IC 95%)
Sobrevida livre de progressão mediana avaliada pelos investigadores	24,8 meses	14,5 meses	0,58 <sup>a</sup> (0,46 a 0,72)
Sobrevida livre de progressão mediana avaliada por um comitê independente	30,5 meses	19,3 meses	0,65 <sup>a</sup> (0,51 a 0,84)
Sobrevida mediana geral	n.d.	n.d.	n.d.
Resposta objetiva do tumor <sup>c,d</sup>	42,1 %	34,7 %	1,40 <sup>b</sup> (0,98 a 2,01)
Duração mediana da resposta objetiva do tumor <sup>c</sup>	22,5 meses	16,8 meses	n.d.

a Relatório dos riscos instantâneos (relação de risco).

b Odds ratio (Odds ratio).

c Resultado da avaliação pelos pesquisadores.

Observe que as informações editadas são informações fornecidas pelo fabricante e são consideradas confidenciais. Consequentemente, não podemos publicá-los por causa das restrições fornecidas pela Lei em relação ao acesso a documentos em poder de órgãos públicos e à proteção de informações pessoais (L.R.Q., capítulo A-2.1).

d Percentagem de doentes com resposta total ou parcial, conforme determinado pelos parâmetros

Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) versão 1.1 (Eisenhauer 2009).

n.d. Não disponível.

Os principais elementos identificados durante a análise do estudo são:

- Este estudo é considerado de alto nível de evidência por ser um estudo randomizado, de boa qualidade, metodologicamente ativo, de fase III, controlado, ativo, duplo-cego.
- Inclui um grande número de tópicos.
- A randomização foi bem feita e os pacientes geralmente estão bem distribuídos entre os grupos.
- As características básicas dos pacientes são suficientemente detalhadas. Estes têm uma idade mediana de cerca de 62 anos, um status de desempenho ECOG de 0 ou 1 (98%) e 48,6% deles têm envolvimento visceral.
- Aproximadamente 37% dos pacientes apresentam doença metastática desde o início, 22% apresentam recidiva da doença em 12 meses após o término da terapia neoadjuvante ou adjuvante e o envolvimento visceral está presente em aproximadamente 49% dos pacientes é superior ao que é observado na prática em Quebec.
- Dos 375 pacientes que receberam terapia hormonal adjuvante, 307 (82%) receberam tamoxifeno, 85 (23%) anastrozol, 52 (14%) letrozole e 69 (18%) outros agentes. A proporção de pacientes que foram expostos ao tamoxifeno é maior no estudo do que na prática clínica de Quebec.
- Embora os pacientes incluídos apresentem certas características que diferem daquelas que seriam observadas na prática, os especialistas acreditam que a população do estudo ainda corresponde em grande proporção àquela que seria tratada em Quebec nesses estágios da doença, o que apoia a validade externa.
- O letrozol é um tratamento comparativo relevante, porque é uma terapia de primeira linha comumente usada.
- O desfecho primário, a sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador, é considerado aceitável no contexto do tratamento de primeira linha deste câncer.

Os resultados da análise final demonstram que o palbociclib / letrozol prolonga a sobrevida livre de progressão mediana em 10,3 meses em comparação com o letrozol em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama RE + / HER2 de ocorrência local tratamento de primeira linha avançado irressecável ou metastático. Isso corresponde a uma diminuição de 42% no risco de progressão ou morte, o que é considerado importante e clinicamente significativo. Deve-se notar que a mediana dos resultados de

Observe que as informações editadas são informações fornecidas pelo fabricante e são consideradas confidenciais. Consequentemente, não podemos publicá-los por causa das restrições fornecidas pela Lei em relação ao acesso a documentos em poder de órgãos públicos e à proteção de informações pessoais (L.R.Q., capítulo A-2.1).

sobrevida livre de progressão, derivados da análise retrospectiva conduzida pelo comitê independente, apoia aqueles dos investigadores (razão de risco RRI) de 0,65 (IC 95%: [0,51 a 0,84]). Além disso, os resultados das análises dos subgrupos mostram que o efeito favorável da combinação palbociclibe / letrozol na sobrevida livre de progressão é observado independentemente das características basais dos pacientes.

Além disso, os resultados demonstram que o palbociclibe / letrozol permite que uma proporção semelhante de pacientes atinja uma resposta tumoral objetiva em comparação com o letrozol. A duração mediana da resposta, no entanto, parece favorecer o palbociclibe / letrozol. Para a sobrevida mediana global, os dados sobre esse parâmetro são imaturos. Um acompanhamento a longo prazo é necessário para avaliar adequadamente esse parâmetro; além disso, a administração de tratamentos subseqüentes poderia influenciar sua avaliação.

Em termos de segurança, a adição de palbociclibe ao letrozol resulta em mais neutropenia (66,4% vs. 1,4%), leucopenia (24,8% vs. 0%), anemia (5% , 4% contra 1,8%) e fadiga (1,8% vs. 0,5%) grau 3 ou 4. Neutropenia febril foi relatada em 1,8% dos indivíduos no grupo do palbociclibe, enquanto nenhum caso foi observado no grupo comparador. A porcentagem de pacientes que interromperam o tratamento devido a eventos adversos foi maior no grupo palbociclibe / letrozol (9,7% vs. 5,9%). Reduções de dose de palbociclibe foram relatadas em 36% dos indivíduos.

Dados de qualidade de vida do estudo PALOMA-2 foram apresentados na forma de um resumo de publicação na conferência da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) em 2016 (Rugo). O questionário utilizado, a Avaliação Funcional da Terapia do Câncer - Mama (FACT-B) é reconhecido e validado. Deve-se notar que pelo menos 95% dos pacientes responderam a um questionário em cada uma das avaliações, até o ciclo 37. Surge a partir desta análise que não foi observada diferença entre os grupos em relação à variação global do escore FACT-B comparado ao escore basal (-0,11 versus 0,22,  $p = 0,782$ ). Assim, a adição de palbociclibe ao letrozol não parece alterar a qualidade de vida dos pacientes.

PALOMA-1 / TRIO-18 é um ensaio randomizado, multicêntrico, de grupos paralelos, não-cego de fase II para comparar a eficácia e a segurança de palbociclibe / letrozol ao letrozol para o tratamento de primeira linha do câncer de mama localmente avançado, irrissecável ou metastático RE + / HER2-. Este estudo, que é considerado pelo INESSS como tendo um nível de evidência muito baixo devido às suas numerosas limitações metodológicas, levou à concessão do aviso de conformidade condicional para o palbociclibe pela Health Canada. Embora os resultados de eficácia e segurança observados neste estudo estejam sujeitos a considerável incerteza, eles corroboram os do estudo PALOMA-2.

Observe que as informações editadas são informações fornecidas pelo fabricante e são consideradas confidenciais. Consequentemente, não podemos publicá-los por causa das restrições fornecidas pela Lei em relação ao acesso a documentos em poder de órgãos públicos e à proteção de informações pessoais (L.R.Q., capítulo A-2.1).

## Precisa de saúde

Atualmente, mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático ER + / HER2 geralmente recebem terapia endócrina com inibidores da aromatase (anastrozol, letrozol, exemestano) como terapia de primeira linha. No entanto, este tratamento pode ter eficácia limitada pela resistência inicial ou adquirida. Há, portanto, a necessidade de novas opções, incluindo um modo de ação separado. O palbociclibe, além de uma das terapias endócrinas atualmente usadas como terapia de primeira linha (letrozol), é, portanto, uma nova opção de tratamento que atende a uma necessidade clínica significativa de muitos pacientes. Além disso, para alguns pacientes, esse tratamento pode atrasar a necessidade de quimioterapia convencional. No entanto, não se deve esquecer que este é um tratamento paliativo que visa retardar a progressão da doença.

## Deliberação sobre o valor terapêutico

Os membros da CSEMI-CEPO concordam unanimemente que o palbociclibe, em combinação com o letrozol, atende ao objetivo terapêutico do tratamento de primeira linha em mulheres pós-menopausadas com câncer de mama RE + / HER2- um estágio localmente avançado, irressecável ou metastático.

## Razões para a posição unânime

- Os dados do estudo PALOMA-2 permitem reconhecer os benefícios clínicos da combinação palbociclib / letrozol na indicação alvo.
- A combinação de palbociclib / letrozol prolonga a sobrevida livre de progressão mediana em 10,3 meses em comparação com o letrozol. Uma diminuição de 42% no risco de progressão ou morte é observada, o que é considerado clinicamente significativo.
- A adição de palbociclibe ao letrozol tem efeitos colaterais adicionais, incluindo distúrbios hematológicos, mas pode ser controlada pela redução da dose ou interrupção temporária do tratamento. O monitoramento clínico associado ao palbociclibe pode ser mais frequente do que o requerido apenas com letrozol.
- A adição de palbociclibe ao letrozol não parece alterar a qualidade de vida dos pacientes.
- Palbociclib oral é uma nova opção de tratamento que pode preencher uma necessidade significativa de saúde nesta fase da doença em muitos pacientes.

## FEIRA DO PREÇO E RELAÇÃO ENTRE CUSTO E EFICIÊNCIA

O preço de venda garantido de uma cápsula de palbociclibe é de US \$ 297,62 para todos os graus. O custo para 28 dias de tratamento com esta droga, na dose de 125 mg por dia durante 21 dias, seguido por 7 dias de descanso, adicionado ao letrozol, é de \$ 6,289. É

Observe que as informações editadas são informações fornecidas pelo fabricante e são consideradas confidenciais. Consequentemente, não podemos publicá-los por causa das restrições fornecidas pela Lei em relação ao acesso a documentos em poder de órgãos públicos e à proteção de informações pessoais (L.R.Q., capítulo A-2.1).

maior do que a do tamoxifeno (US \$ 10), do anastrozol (US \$ 36), do exemestano (US \$ 36) e do letrozol (US \$ 39).

Do ponto de vista farmacoeconômico, uma análise inédita avalia as relações diferenciais de custo-efetividade e custo-utilidade entre a combinação de palbociclibe / letrozol e letrozol em mulheres pós-menopausadas com câncer de mama RE + / HER2- localmente avançado, ressecável ou metastático. Análises adicionais comparam essa associação com anastrozol, exemestano e tamoxifeno. Essa análise tem as seguintes características:

- um modelo de sobrevivência compartimentalizado simula a progressão da doença em diferentes estados: sobrevivência livre de progressão, progressão e morte. O estado de progressão da doença é dividido em dois sub-estados: tratamento com terapia hormonal, bem como tratamento com quimioterapia e melhor tratamento de suporte;
- um horizonte temporal de 10 anos;
- dados de eficácia e segurança de PALOMA-1 e PALOMA-2 para comparação com letrozol e meta-análise de rede não publicada para comparação com anastrozol, exemestano e tamoxifeno. Deve-se notar, no entanto, que esta meta-análise de rede e as conclusões que dela seguem não são retidas pelo INESSS. De fato, tem limitações metodológicas, incluindo a heterogeneidade de populações e características dos vários estudos incluídos. Assim, apenas a comparação com o letrozol é avaliada;
- valores de utilidade obtidos utilizando as dimensões EuroQol-5 (EQ-5D) no estudo PALOMA-2 para o status de sobrevivência livre de progressão. Para o status de progressão da doença, os valores de utilidade vêm do estudo de Lloyd (2006);
- uma perspectiva do Ministério da Saúde, incluindo custos com medicamentos, acompanhamento médico, eventos adversos, cuidados médicos pós-progressão e cuidados de fim de vida. Uma perspectiva social também é considerada e incorpora, além dos custos anteriores, aqueles em produtividade perdida.

Taxas de Custo-Efetividade Diferencial e Custo-Utilidade da Combinação de Palbociclibe / Letrozol Comparadas ao Letrozol para o Tratamento de Primeira Linha de RE + HER2- Câncer de Mama Localmente Avançado, Irressecável ou Metastático

	Associação palbociclibe / letrozol	Letrozol	Resultado Diferencial
Fabricante (10 ANOS HORIZONTE TEMPORAL E PERSPECTIVA DE UM MINISTÉRIO DA SAÚDE)			
Ano de vida por paciente	XX	XX	XX
QALY por paciente	XX	XX	XX

Observe que as informações editadas são informações fornecidas pelo fabricante e são consideradas confidenciais. Consequentemente, não podemos publicá-los por causa das restrições fornecidas pela Lei em relação ao acesso a documentos em poder de órgãos públicos e à proteção de informações pessoais (L.R.Q., capítulo A-2.1).

Custo total por paciente	XX \$	XX \$	XX \$
Relação diferencial de custo-efetividade			
Relação custo-utilidade diferencial			
Análises de sensibilidade	Determinista	XX \$ / QALY ganho a \$ XX / QALY ganho	
	Probabilística	A probabilidade é: XX% a menos que \$ 100.000 / QALY ganho.	
<b>INESSS (10 ANOS DE HORIZONTE TEMPORAL E PERSPECTIVA SOCIAL)</b>			
Ano de vida por paciente	3,89	3,41	< 0,48 <sup>a</sup>
QALY por paciente	2,68	2,19	< 0,49 <sup>a</sup>
Custo total por paciente	US \$ 337.269	US \$ 132.944	US \$ 204.325
Relação diferencial de custo-efetividade			> US \$ 430.075 / AVG <sup>a</sup>
Relação custo-utilidade diferencial			> \$ 420.280 / QALY ganhos <sup>a</sup>
Análises de sensibilidade	Determinista	> \$ 390,200 / QALY ganho <sup>a,b</sup> em > \$ 501,799 / QALY ganho <sup>a,c</sup>	
	Probabilística	A probabilidade é: 0% que o rácio é inferior a \$ 100.000 / QALY ganho.	
Outros indicadores farmacoeconômicos	US \$ 13.197 por mês adicional de sobrevida livre de progressão		
	Relação diferencial <sup>a</sup> de acordo com uma redução de preço de palbociclib de: 10%:> \$ 372.114 / QALY ganho 20%:> \$ 323.947 / QALY ganho 30%:> \$ 275,781 / QALY ganho 40%:> \$ 227.614 / QALY ganho 50%:> \$ 179.448 / QALY ganho		

AVG: ano de vida ganho; QALY: ano de vida ponderado pela qualidade.

a O ganho de sobrevida global modelado é altamente incerto e as razões diferenciais são potencialmente subestimadas.

b Proporção estimada considerando o mesmo valor de utilidade para os dois sub-estados do estado de sobrevivência com progressão.

c Razão estimada usando a mesma distribuição paramétrica (log-logistic) para ambos os tratamentos para estimar o ganho de sobrevida livre de progressão.

Em geral, esse modelo farmacoeconômico tem qualidade metodológica adequada. O INESSS, no entanto, questionou alguns elementos-chave da análise que poderiam afetar significativamente a estimativa de proporções diferenciais, incluindo:

Observe que as informações editadas são informações fornecidas pelo fabricante e são consideradas confidenciais. Consequentemente, não podemos publicá-los por causa das restrições fornecidas pela Lei em relação ao acesso a documentos em poder de órgãos públicos e à proteção de informações pessoais (L.R.Q., capítulo A-2.1).

- Ganho na sobrevida global: Os dados de sobrevida global selecionados são do estudo PALOMA-1, porque os de PALOMA-2 são imaturos. Como este estudo não foi desenhado para avaliar a sobrevida global, o ganho gerado pelo modelo de 20 meses é incerto. Assim, a proporção poderia ser maior na ausência de um benefício real na sobrevida global.
- Valores de utilidade para o status livre de doença: O fabricante assume que a adição de palbociclib ao letrozol aumentaria ligeiramente a qualidade de vida. No entanto, esta vantagem não é demonstrada no estudo PALOMA-2 e, portanto, não foi retida pelo INESSS. Essa mudança aumenta as proporções diferenciais.
- Valores de utilidade para o estado de progressão da doença: Para ambos os sub-estados, valores mais altos são retidos pelo INESSS, para coincidir com os usados anteriormente e para refletir o encontrado no estudo do Lloyd's. Essas mudanças aumentam grandemente as taxas diferenciais.
- Intensidade da dose: O INESSS reteve uma intensidade de 100% em vez da estimada em 93% no estudo PALOMA-2, uma vez que o efeito das interrupções da dose nos custos é incerto. Além disso, o preço de uma cápsula de palbociclibe é o mesmo para todos os níveis e uma redução da dose não afetará seu custo de tratamento. As taxas diferenciais são afetadas positivamente por essa mudança.
- Custos de acompanhamento no estado de progressão da doença: O INESSS é da opinião de que estes custos são superestimados na análise do fabricante e, em vez disso, baseia-se nos valores utilizados para avaliar a combinação everolimus / exemestane. Essa alteração afeta as proporções para cima.

Em seu cenário de linha de base, o INESSS favorece a perspectiva social e modificou, entre outras coisas, os valores de utilidade, a intensidade da dose e os custos de acompanhamento no estado de progressão da doença. Essas mudanças aumentam as razões, já altas e acima dos valores aceitos, levando em consideração a história de avaliações de medicamentos oncológicos e a carga de morbidade e mortalidade da doença. Assim, a relação entre custo e eficácia do palbociclibe / letrozol comparado ao letrozol não é considerada aceitável.

#### Outros indicadores farmacoeconômicos

O INESSS considerou outros indicadores farmacoeconômicos (ver tabela acima) para colocar a eficiência do tratamento em perspectiva. Estes outros indicadores baseiam-se numa variedade de variáveis clínicas ou econômicas e fornecem uma avaliação global da relação diferencial de custo-eficácia do palbociclib / letrozol em comparação com o letrozol. Apesar das limitações de tais comparações, essas proporções são consideradas altas ou muito altas em comparação àquelas previamente estimadas para outras drogas antineoplásicas.

Observe que as informações editadas são informações fornecidas pelo fabricante e são consideradas confidenciais. Conseqüentemente, não podemos publicá-los por causa das restrições fornecidas pela Lei em relação ao acesso a documentos em poder de órgãos públicos e à proteção de informações pessoais (L.R.Q., capítulo A-2.1).

### Conclusão sobre aspectos econômicos e farmacoeconômicos

De acordo com o INESSS, a relação diferencial de custo-efetividade da combinação palbociclibe / letrozol é de pelo menos US \$ 430.075 por ano de vida ganho, comparado com o letrozol. Por sua vez, a relação custo-benefício diferencial é de pelo menos US \$ 420.280 por ano de vida ganho ponderada pela qualidade (QALY ganho). De fato, o ganho de sobrevivência global gerado pelo modelo não é suportado por evidências e, portanto, é incerto. Análises de sensibilidade determinística foram realizadas e geraram índices diferenciais de custo-utilidade variando de mais de US \$ 390.200 / QALY ganhos a mais de US \$ 501.799 / QALY ganhos. Estes valores são considerados muito altos pelo INESSS. Além disso, mesmo que o custo do medicamento tivesse que ser reduzido em 50%, a relação diferencial de custo-efetividade ainda permaneceria muito alta, com ganhos de mais de US \$ 179.448 / QALY. O custo adicional por mês de sobrevivência livre de progressão usado para avaliar a relação custo-efetividade também é considerado alto e não modificou a avaliação do valor farmacoeconômico da adição de palbociclibe ao letrozol em primeiro lugar intenção de tratar o câncer de mama RE + / HER2- localmente avançado, irrissecável ou metastático. Por todas estas razões, o INESSS considera que a combinação de palbociclib / letrozole não é uma opção de tratamento eficiente e não atende aos critérios econômicos e farmacoeconômicos para essa indicação.

### CONSEQUÊNCIAS SOBRE A SAÚDE DA POPULAÇÃO E OUTROS COMPONENTES DO SISTEMA DE SAÚDE E SERVIÇOS SOCIAIS E CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS (ECONOMIA DA SAÚDE, OBJETIVO DO REGIME GERAL, CONSIDERAÇÕES ÉTICAS)

#### Análise de impacto orçamentário

O fabricante apresenta uma análise de impacto orçamentário que favorece uma abordagem epidemiológica. Nesta análise, supõe-se que:

- XX novos casos de câncer de mama metastático serão diagnosticados anualmente e pessoas XX terão uma recorrência do câncer de mama.
- Destas pessoas, XX% teria câncer de RE + / HER2- e XX% estaria na pós-menopausa.
- Essas mulheres seriam cobertas pelo plano público de seguro de medicamentos em XX% dos casos.
- Destes, XX% receberiam tratamento endócrino nas listas.
- As quotas de mercado da associação palbociclib / letrozole seriam XX%, XX% e XX% durante os primeiros 3 anos após a sua listagem. O último viria da transferência de pessoas que recebem XXXXXXXXXXXX, que tem XX% de participação no mercado de tratamentos de primeira linha para câncer de mama metastático RE + / HER2-.
- A duração do tratamento com esta combinação corresponde à mediana da sobrevivência livre de progressão observada no estudo PALOMA-2 e a

Observe que as informações editadas são informações fornecidas pelo fabricante e são consideradas confidenciais. Consequentemente, não podemos publicá-los por causa das restrições fornecidas pela Lei em relação ao acesso a documentos em poder de órgãos públicos e à proteção de informações pessoais (L.R.Q., capítulo A-2.1).

intensidade da sua dose relativa é fixada em XX%. Para XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX, essa duração vem do registo ONCO-CAPS.

Impacto fiscal da inclusão de Ibrance™ na lista de medicamentos para o tratamento de primeira linha de câncer de mama RE + / HER2 localmente avançado, irressecável ou metastático

Cenário		Ano 1	Ano 2	Ano 3	Total	
Impacto bruto <sup>a</sup>						
Fabricante	RAMQ	\$ XX	\$ XX	\$ XX	\$ XX	
	Número de pessoas	XX	XX	XX	XX	
INESSS	RAMQ	US \$ 13.662.643	US \$ 30.740.948	US \$ 39.485.039	US \$ 83.888.630	
	Número de pessoas	168	378	630	630 <sup>b</sup>	
Impacto líquido						
Fabricante <sup>a</sup>	RAMQ	XX \$	XX \$	XX \$	XX \$	
	Análises de sensibilidade	Por 3 anos, os custos mais baixos				XX \$
		Por 3 anos, os maiores custos				XX \$
INESSS <sup>c</sup>	RAMQ	US \$ 6.878.808	US \$ 22.369.660	US \$ 34.456.708	US \$ 63.705.176	
	Análises de sensibilidade	Por 3 anos, os custos mais baixos <sup>d</sup>				US \$ 45.814.381
		Por 3 anos, os maiores custos <sup>e</sup>				73 183 055 \$

a As estimativas excluem o custo dos serviços profissionais do farmacêutico e a margem de lucro do grossista.

b O número total de pessoas baseia-se no pressuposto de que os pacientes continuam seu tratamento de um ano para o outro.

c As estimativas incluem o custo médio dos serviços profissionais do farmacêutico e a margem de lucro do atacadista.

d A estimativa baseia-se em quotas de mercado de 30%, 40% e 50% nos próximos 3 anos e uma percentagem de doentes com cancro da mama RE + / HER2- de 65%, que se baseia na especialistas.

e A estimativa baseia-se em quotas de mercado de 50%, 55% e 60% nos próximos 3 anos.

O INESSS modificou várias suposições associadas à análise de impacto orçamentário, incluindo:

Observe que as informações editadas são informações fornecidas pelo fabricante e são consideradas confidenciais. Consequentemente, não podemos publicá-los por causa das restrições fornecidas pela Lei em relação ao acesso a documentos em poder de órgãos públicos e à proteção de informações pessoais (L.R.Q., capítulo A-2.1).

- Quotas de mercado: seriam mais elevadas, na opinião dos especialistas consultados, pela extensão da sobrevivência sem progressão, podendo atingir pelo menos 40%, 50% e 60% nos próximos três anos. Essa mudança aumenta muito o impacto orçamentário.
- Intensidade da dose: Considerando que o preço dos diferentes conteúdos do palbociclib é o mesmo, uma redução da dose não teria impacto no custo do tratamento. O INESSS, portanto, mantém uma intensidade de dose de 100%, o que aumenta os custos.
- Proporção de segurados com o RAMQ: Considerando que as mulheres com esse tipo de câncer terão 55 anos ou mais, essa proporção foi levemente aumentada para 71,4%, o que aumenta o impacto orçamentário.
- Duração do tratamento: Foi estimado utilizando o modelo farmacoeconômico. Essa alteração reduz os custos adicionais.

De acordo com as suposições feitas pelo INESSS, custos adicionais de aproximadamente US \$ 63,7 milhões (média de US \$ 21,2 milhões / ano) podem ser observados no orçamento da RAMQ após o registro do palbociclibe para os primeiros 3 anos após o registro. Estas estimativas baseiam-se no pressuposto de que 630 pacientes devem ser tratados nestes primeiros três anos (média de 392 pacientes / ano). Devido à grande incerteza na quantificação das quotas de mercado, o INESSS realizou análises de sensibilidade. De acordo com estes, os custos adicionais podem variar de US \$ 45,8 milhões a US \$ 73,2 milhões em 3 anos.

#### Custo de oportunidade de registro e exemplos econômicos

A inclusão do palbociclibe, em combinação com o letrozol, para o tratamento de primeira linha do câncer de mama localmente avançado, irressecável ou metastático (RE + / HER2) representa, para o sistema de saúde de Quebec, um custo de oportunidade anual médio estimado US \$ 21,2 milhões para o tratamento de 392 pacientes. Para colocar esses custos em perspectiva e o que eles representam, aqui estão alguns exemplos comparativos de custos de saúde. Em um contexto de recursos limitados, a listagem dessa droga significaria, por causa desse custo de oportunidade, que devemos desistir de investir dinheiro em outro lugar.

Custo de oportunidade de registro de palbociclibe - exemplos comparativos para custos anuais médios de US \$ 21.235.059

Comparação		
Custos de droga		
Tratamento de primeira linha do câncer de mama localmente avançado irressecável ou metastático RE + / HER2-	Custo anual médio anual de \$ 54.171 por paciente	392 pessoas

Observe que as informações editadas são informações fornecidas pelo fabricante e são consideradas confidenciais. Consequentemente, não podemos publicá-los por causa das restrições fornecidas pela Lei em relação ao acesso a documentos em poder de órgãos públicos e à proteção de informações pessoais (L.R.Q., capítulo A-2.1).

Custos nos cuidados de saúde		
Número equivalente de horas de enfermagem	US \$ 69 / hora	307 755 horas
Equivalente anual em número de espaços de cuidados de longa duração	US \$ 61.614 / place	345 places
Equivalente anual em número de leitos de cuidados paliativos (em cuidados paliativos domiciliares)	US \$ 68.000 / cama	312 camas
Equivalente a dias de atendimento de emergência (serviços ambulatoriais durante um período de 24 horas)	US \$ 232 por dia	91,530 dias

#### Perspectiva do paciente

Os elementos mencionados na perspectiva do paciente vêm de cartas recebidas de pacientes ou grupos de pacientes durante a avaliação.

Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático RE + / HER2 enfrentam um mau prognóstico, com uma expectativa de vida de menos de 5 anos. Estes evocam que a doença causa fadiga, insônia e dor. Isso força as mulheres a restringirem suas atividades, abandonarem seus empregos ou ficarem em casa. Como resultado, os pacientes estão demonstrando a necessidade de novas terapias eficazes e seguras. Ter a oportunidade de escolher um tratamento a partir de uma variedade de opções é considerado essencial. Além disso, a maioria dos pacientes está disposta a tolerar efeitos colaterais, se isso puder melhorar seu funcionamento diário geral. Nesse contexto, o acesso a uma terapia que retarda a progressão da doença em 10,3 meses é considerado muito importante. Estes são benefícios considerados importantes pelos pacientes. Este produto corresponde, portanto, à necessidade terapêutica procurada, principalmente por ser administrado por via oral.

#### Perspectiva Clínica

O palbociclib é uma opção terapêutica inovadora que utiliza um novo mecanismo de ação para o tratamento de primeira linha em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama RE + / HER2 localmente avançado, irrissecável ou metastático. A avaliação da eficácia e segurança desta terapia é baseada em evidências de alto nível. Observou-se um prolongamento de 10,3 meses da sobrevida livre de progressão mediana com a administração de palbociclib / letrozol em comparação com o letrozol. A magnitude do benefício de sobrevivência não pode, no momento, ser determinada com precisão. O perfil de segurança do palbociclib pode ser gerenciado. Além disso, este produto é administrado por via oral, o que é uma vantagem para o paciente e requer poucos recursos hospitalares.

Observe que as informações editadas são informações fornecidas pelo fabricante e são consideradas confidenciais. Consequentemente, não podemos publicá-los por causa das restrições fornecidas pela Lei em relação ao acesso a documentos em poder de órgãos públicos e à proteção de informações pessoais (L.R.Q., capítulo A-2.1).

A falta de reembolso de um medicamento cujo valor terapêutico é reconhecido coloca os médicos em uma posição difícil do ponto de vista legal, ético e deontológico. A evolução destes conceitos leva à conclusão de que o respeito pelos princípios do consentimento informado requer que o médico divulgue ao seu paciente as várias opções de tratamento adequadas. Os médicos acreditam que não cumpririam os requisitos do consentimento informado se não revelassem a existência de uma opção que não consta nas listas de medicamentos.

O médico deve, portanto, indicar as razões da decisão ministerial e a existência da medida excepcional do paciente. O médico pode ser solicitado a fazer este pedido se achar que é o melhor tratamento disponível para o médico. O pedido é então estudado pelo RAMQ e a decisão tomada é individualizada com base nas condições estabelecidas pela regulamentação.

Os médicos também estão cientes dos problemas resultantes de alocação de recursos que têm um impacto direto nos cuidados. Neste contexto, consideram que é necessária uma monitorização atenta e que o tratamento deve ser interrompido assim que a doença progrida.

#### Perspectiva do cidadão

Atualmente, a análise da perspectiva do cidadão é difícil de ser realizada porque não há escritos científicos ou éticos específicos para cada droga. Portanto, as avaliações precisam ser tratadas voltando a temas mais gerais, por exemplo: um aumento modesto na vida a um custo potencialmente muito alto, a atitude desejável para dados de qualidade modestos quando sabemos que seria ilusório esperar pela publicação de melhores dados, a dificuldade de comparar o tratamento de doenças crônicas com o de doenças agudas.

Mas ainda assim seria necessário esclarecer o próprio significado do exercício. O que exatamente queremos dizer com "perspectiva cidadã"? Parece-nos que este conceito se torna mais claro quando colocado em paralelo com a "perspectiva do paciente". O objetivo é dar voz às pessoas com câncer de mama e seus entes queridos, para permitir a consideração de elementos experienciais que não podem ser capturados por fontes convencionais. Promove também a tomada em consideração do conhecimento de um tipo diferente do científico. Embora o cidadão tenha experimentado a doença, ele adota uma perspectiva mais distanciada, mas ainda empática. A perspectiva do cidadão exige que a saúde seja considerada um conjunto de bens básicos que o Estado deve promover. O olhar do cidadão é maior que o do contribuinte; este último preocupa-se com o impacto da tributação, enquanto o primeiro se preocupa com o bem de todos os cidadãos e com os trade-offs necessários para alcançar os bens fundamentais da saúde,

Observe que as informações editadas são informações fornecidas pelo fabricante e são consideradas confidenciais. Consequentemente, não podemos publicá-los por causa das restrições fornecidas pela Lei em relação ao acesso a documentos em poder de órgãos públicos e à proteção de informações pessoais (L.R.Q., capítulo A-2.1).

educação, desenvolvimento sustentável, cultura etc. A preocupação com a equidade domina o olhar do cidadão, que finalmente está particularmente atento às medidas que possibilitam o debate democrático: participação dos stakeholders, disseminação de informações, regulação de conflitos de interesse. Acrescentemos um elemento paradoxal: o olhar do cidadão percebe a diversidade de concepções de mundo, valores e representações da boa vida. Promove uma convivência que pressupõe diversidade.

É nesta perspectiva que o INESSS levou em consideração elementos de uma revisão de literatura direcionada sobre o conceito de justiça distributiva, bem como vários elementos derivados de uma análise direcionada de mídia e mídias sociais em face do tratamento em oncologia e a questão do acesso aos cuidados de saúde. Este é um passo preliminar que deve ser abordado criticamente e levando em conta suas limitações metodológicas. A perspectiva do cidadão não é simplesmente um reflexo de valores e julgamentos ambientais. Embora o exercício seja perigoso, incapaz de reunir cidadãos e de estabelecer as condições ideais para a deliberação em termos de representação e informação, este ponto de vista deve ser construído de forma crítica, imaginando o que seria o ponto de vista de um cidadão preocupado com o bem comum, independente e informado.

Quebec tem um sistema de saúde pública porque a saúde é considerada um valor importante. Além disso, os Quebecues aderem a um ideal de solidariedade que os motiva a assumir coletivamente os riscos relacionados à saúde. O cidadão adere ao objetivo de "acesso equitativo e razoável aos cuidados de saúde" que o legislador consagrou na legislação. No entanto, esse "acesso razoável" requer a consideração dos recursos disponíveis; a sustentabilidade do sistema está em jogo. Os custos de oportunidade são parâmetros essenciais. Além disso, o "equitativo" também requer a busca da proporção correta de recursos de acordo com a morbimortalidade associada a problemas de saúde.

O INESSS acredita que é crucial, ao avaliar a adequação do registro de um medicamento da perspectiva do cidadão, avaliar o custo de oportunidade de uma nova estratégia terapêutica e os benefícios clínicos que ela pode oferecer fornecer; e destacar as renúncias que qualquer escolha implica, assim, os ganhos em saúde que poderiam ser alcançados com a mesma quantidade, em outras doenças. Não cabe a ele analisar para outras áreas; no entanto, o INESSS, ao promover a perspectiva do cidadão, destaca que o tomador de decisões públicas não pode escapar do exercício arriscado, mas inevitável, de ponderar o ganho de saúde obtido com uma nova terapia para o que poderia ser criado em outras situações. A transparência de processos, informações, julgamentos sobre a qualidade e disponibilidade de informações abre caminho para decisões que muitas vezes são baseadas em dados com muitas incertezas e devem ser usadas para decidir nas áreas mais sensíveis: vida, morte, sofrimento.

Observe que as informações editadas são informações fornecidas pelo fabricante e são consideradas confidenciais. Consequentemente, não podemos publicá-los por causa das restrições fornecidas pela Lei em relação ao acesso a documentos em poder de órgãos públicos e à proteção de informações pessoais (L.R.Q., capítulo A-2.1).

O INESSS é de opinião que, na opinião de um cidadão, seria razoável concordar que o palbociclib em combinação com o letrozol representa uma opção terapêutica que pode ser considerada importante, uma vez que permite uma melhoria clinicamente sobrevida livre de progressão mediana, em comparação com o letrozol, em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama ER + / HER2 localmente avançado, irressecável ou metastático como tratamento de primeira linha. No entanto, do ponto de vista da justiça distributiva, seu reembolso não é uma decisão responsável, justa e equitativa, dado o preço apresentado pelo fabricante.

#### Deliberação sobre todos os critérios previstos em lei

Os membros do CSEMI que votaram (três abstenções) são unânimes em afirmar que não é razoável incluir o Ibrance™ nas listas de medicamentos para o tratamento de primeira linha do câncer de mama RE+ / HER2- em um estágio localmente avançado, irressecável ou metastático.

A recomendação dos membros aparece no início deste parecer e constitui a posição do INESSS.

#### Razões para a posição unânime

- A combinação de palbociclibe / letrozol prolonga a sobrevida livre de progressão mediana em 10,3 meses em comparação ao letrozol em pacientes na pós-menopausa com câncer de mama ER + / HER2 localmente avançado, irressecável ou metastático.
- A combinação palbociclib / letrozole leva a mais toxicidades hematológicas de grau 3 ou 4 do que o letrozol, mas estas podem ser tratadas.
- A adição de palbociclibe ao letrozol não parece alterar a qualidade de vida dos pacientes.
- Palbociclib, que é administrado por via oral, representa uma nova opção terapêutica que poderia preencher uma necessidade significativa de saúde nesta fase da doença em muitos pacientes.
- Em comparação com o letrozol, a relação custo-utilidade estimada da combinação palbociclib / letrozol é estimada em mais de \$ 420.280 / QALY, dada a incerteza do ganho de sobrevida global. Este valor é considerado muito alto. Além disso, embora o custo do palbociclibe tenha sido reduzido em 50%, essa proporção ainda seria muito alta, com ganhos de mais de US \$ 179.448 / QALY.
- O uso da combinação palbociclibe / letrozol, para o tratamento de primeira linha do câncer de mama RE + / HER2 localmente avançado, irressecável ou metastático, geraria custos adicionais de US \$ 63,7 milhões no orçamento o RAMQ pelos próximos 3 anos.

Observe que as informações editadas são informações fornecidas pelo fabricante e são consideradas confidenciais. Consequentemente, não podemos publicá-los por causa das restrições fornecidas pela Lei em relação ao acesso a documentos em poder de órgãos públicos e à proteção de informações pessoais (L.R.Q., capítulo A-2.1).

- À luz de todos esses elementos e numa perspectiva de justiça distributiva, a inclusão do palbociclibe não seria uma decisão responsável, justa e eqüitativa. É por isso que uma recomendação para recusar o registro é justificada.

#### PRINCIPAIS REFERÊNCIAS UTILIZADAS

- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;228-47.
- Finn RS, Crown JP, Lang I, et coll. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:25-35.
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, et coll. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-36.
- Lloyd A, Nafees B, Narewska J et coll. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006;95(6):683-90.
- Rugo H, Dieras V, Gelmon KA, et coll. Impact of palbociclib plus letrozole on health related quality of life (HRQOL) compared with letrozole alone in treatment naïve postmenopausal patients with ER+ HER2- metastatic breast cancer (MBC): results from PALOMA-2. *Ann Oncol* 2016;27(Supplement 6):vi68-vi99.

Nota: Outras referências, publicadas ou não publicadas, foram consultadas.

Observe que as informações editadas são informações fornecidas pelo fabricante e são consideradas confidenciais. Consequentemente, não podemos publicá-los por causa das restrições fornecidas pela Lei em relação ao acesso a documentos em poder de órgãos públicos e à proteção de informações pessoais (L.R.Q., capítulo A-2.1).



# **Anexo III**

*Texto de chegada do  
Bing Tradutor*

IBRANCE™-câncer por mama metastático  
MARÇO de 2017

Marca comercial: Ibrance  
Nome comum: Palbociclib  
Fabricante: Pfizer  
Forma: cápsula  
Conteúdo: 75 mg, 100 mg e 125 mg

Aviso de recusa de registo para listas de medicamentos

#### RECOMENDAÇÃO

Tendo em conta todos os critérios estabelecidos na lei, o Instituto Nacional de excelência em saúde e serviços sociais (INESSS) recomenda que o Ministro não inclua o Ibrance<sup>MC</sup> nas listas de medicamentos para o tratamento de primeira linha de Câncer de mama positivo para receptores de estrogênio (RE +) e não overexpressando o fator de crescimento epidérmico humano (HER2 -) receptor 2 em um estágio avançado localmente não ressecável ou metastático.

#### Para o público

O Ibrance<sup>MC</sup> é usado para tratar mulheres pós-menopáusicas com um tipo particular de câncer de mama metastático que apresenta receptores hormonais e que não exprimem um tipo de receptor chamado HER2. Nesta fase da doença, a saúde do paciente diminui rapidamente e geralmente vivem com menos de 5 anos de idade. Os tratamentos farmacológicos ofereceram todo o objetivo de retardar a progressão da doença, para melhorar o conforto dos pacientes e, embora nenhum possa curar, alguns tratamentos prolongam a vida. Atualmente, os pacientes com este câncer recebem terapia hormonal: Femara<sup>MC</sup>, Arimidex<sup>MC</sup> ou Aromasin<sup>MC</sup>.

A Health Canada aceitou a comercialização do Ibrance<sup>MC</sup>, mas desde que os resultados de um estudo complementar foram obtidos, uma vez que a avaliação de sua eficácia e segurança foi baseada principalmente em um estudo de baixa qualidade (PALOMA-1). O INESSS tomou em consideração este estudo adicional (PALOMA-2) na formulação da sua recomendação. Os resultados deste teste, de boa qualidade, demonstram que a adição de Ibrance<sup>MC</sup> ao Femara<sup>MC</sup> pode atrasar a progressão da doença dos pacientes por 10,3 meses, em comparação com o Femara<sup>MC</sup>. No entanto, não se sabe se o uso deste medicamento estende a vida dos pacientes. Além disso, é importante mencionar que o Ibrance<sup>MC</sup> provoca efeitos colaterais hematológicos, isto é, nas células brancas e vermelhas do sangue. Entretanto, a qualidade de vida dos pacientes não parece deteriorar-se mais significativamente com o Ibrance<sup>MC</sup> e o Femara<sup>MC</sup> do que com o

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Femara<sup>MC</sup> tomado sozinho. A adição de Ibrance<sup>MC</sup> ao Femara<sup>MC</sup> representaria uma nova opção de tratamento de primeira linha que satisfizesse uma necessidade de saúde que é considerada importante nesta fase da doença em muitos pacientes.

O custo de processamento com o Ibrance<sup>MC</sup> além do Femara<sup>MC</sup> é muito alto. Além disso, a relação custo/eficácia (efeitos reais de tempo de vida e qualidade de vida) é muito elevada em comparação com o Femara<sup>MC</sup>. Além disso, o INESSS estima que ao longo dos próximos 3 anos, o registro de Ibrance<sup>MC</sup> equivaleria a uma despesa adicional de aproximadamente 63,7 milhões no orçamento do RAMQ, para lidar com cerca de 630 pessoas.

Embora esta doença não possa ser curada nesta fase, Inesss está ciente da importância para os pacientes e seus entes queridos para atrasar a progressão da doença e manter uma boa qualidade de vida para o maior tempo possível. Infelizmente, em um contexto de recursos limitados, deve fazer recomendações para garantir que esses recursos sejam investidos de forma responsável, a fim de ajudar o maior número possível de pessoas no sistema de saúde como um todo. Neste caso, e desde que o preço do Ibrance<sup>MC</sup> é muito alto em comparação com os benefícios demonstrados, INESSS recomenda que o Ministro não registrá-lo.

#### Avaliação

A avaliação do valor terapêutico foi realizada pelos membros do Comitê científico de avaliação de medicamentos para registro (CSEMI) em colaboração com os membros do Comitê de evolução das práticas oncológicas (CEPO), composto Hematologistas e oncologistas médicos, oncologistas de radiação, cirurgiões e farmacêuticos especializados em Oncologia. Com relação aos demais critérios da lei, os membros do CEPO foram consultados sobre as hipóteses clínicas incorporadas na análise farmacoeconômica, bem como sobre os aspectos éticos e sociais, com vistas a uma recomendação do EMSB.

#### Descrição da droga

Palbociclib é o primeiro agente na classe de inibidores cyclin-dependentes da quinase (CDK) 4 e 6, que impede a fosforilação da proteína do retinoblastoma e faz então o ciclo da pilha parar. Health Canada emitiu um aviso condicional de conformidade para palbociclib, enquanto se aguarda os resultados de um estudo (PALOMA-2), que inclui evidência de benefício clínico. É administrado por via oral e é indicado em associação com letrozole como tratamento endócrino inicial de doença metastática em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama com receptores de estrogênio e falta de Receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2 (RE +/HER2 -) no estágio avançado. Esta é a primeira avaliação do Ibrance<sup>MC</sup> pelos inesss.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Uma breve história

2016 de outubro      Continuando a estudar a publicação pendente dos resultados do estudo PALOMA-2

Valor terapêutico

Fundo da doença

O câncer de mama é uma doença comum e grave. Este é o cancro o mais freqüentemente diagnosticado e a segunda causa da morte do cancer entre mulheres em Quebec. Em 2016, estima-se que cerca de 6 300 novos casos de câncer de mama foram diagnosticados e as mortes desta doença foram estimadas em 1 300 pessoas. A maioria dos pacientes com cancro da mama metastático tinha relapsed após o diagnóstico adiantado e recebeu o tratamento adjuvante. Cerca de 5% das mulheres teriam uma doença metastática imediata. Os cânceres de mama com receptores de estrogênio (RE +) ou progesterona (RP +) são descritos como câncer hormonal (RH +) e representam cerca de 85% dos casos. A superexpressão do receptor HER2, presente em 10% a 30% dos cânceres de mama invasivos, está associada a uma forma mais agressiva da doença e tem um prognóstico menor em relação à falta de expressão desse receptor. Pacientes com câncer de mama metastático têm uma taxa de sobrevida de 5 anos de 15% a 18%.

O principal objetivo do tratamento do câncer de mama metastático é prolongar a sobrevida, mantendo a qualidade de vida. Atualmente, em mulheres pós-menopáusicas com RE +/HER2-câncer de mama metastático, o tratamento de primeira linha padrão é a administração da terapia endócrina com inibidores da aromatase, tais como anastrozol (Arimidex<sup>MC</sup> e versões genéricas), letrozole (Femara<sup>MC</sup> e versões genéricas) e Exemestane (Aromasin<sup>MC</sup> e versões genéricas).

Análise dos dados

Entre as publicações analisadas, os estudos PALOMA-2 (Finn 2016), complementados pelo resumo da publicação de Rugo (2016), e PALOMA-1/TRIO-18 (Finn 2015) são mantidos para a avaliação do valor terapêutico.

O estudo PALOMA-2 é um ensaio de fase III, distribuído aleatoriamente, multicêntrico, duplo-cego e grupo paralelo. Tem como objetivo comparar a eficácia e segurança da Associação palbociclib/letrozole com aqueles de letrozole para o tratamento de primeira linha de RE +/HER2-recorrente e não-resssecável ou metastático câncer de mama. As 666 mulheres incluídas no estudo não eram esperadas para receber a terapia sistemática prévia para a doença avançada, o letrozole ou o anastrozol no tratamento neoadjuvante ou adjuvante durante os 12 meses precedentes. Tiveram um status do desempenho de acordo com o ECOG de 0 a 2. A distribuição aleatória foi realizada de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

acordo com uma razão de 2:1 e por estratificação de acordo com o local da doença, o intervalo de tempo livre de doença após o tratamento adjuvante prévio e o tipo de tratamento adjuvante administrado. Palbociclib em uma dose diária de 125 mg foi administrado por 21 dias, seguido de 7 dias de descanso para um ciclo de 28 dias. Letrozole foi administrado em uma dose diária de 2,5 mg contínuos. Estes medicamentos deveriam ser administrados até a progressão da doença ou o aparecimento de toxicidade inaceitável, mas se o investigador sentiu que era no melhor interesse do paciente, o seu uso poderia ser continuado após a Progressão da doença. Na presença de efeitos adversos significativos relacionados ao tratamento, sua administração poderia ser interrompida temporariamente ou a dose de palbociclib poderia ser ajustada. Os pacientes que recebem o letrozole sozinho não poderiam receber a associação de Palbociclib/letrozole à progressão da doença. O objetivo principal da avaliação foi a sobrevida mediana sem progressão avaliada pelos pesquisadores. Os principais resultados obtidos, após um seguimento mediano de 23 meses, são apresentados na tabela a seguir.

Principais resultados de eficácia do estudo PALOMA-2 (Finn 2016)

	Palbociclib e letrozole (n = 444)	Letrozole (n = 222)	IPP <sup>a</sup> ou RC <sup>b</sup> (95% CI)
Sobrevida mediana sem progressão avaliada pelos investigadores	24,8 meses de	14,5 meses de	0,58 <sup>a</sup> (0,46 a 0,72)
Sobrevida mediana sem progresso avaliada por um Comitê independente	30,5 meses de	19,3 meses de	0,65 <sup>a</sup> (0,51 a 0,84)
Sobrevivência mediana global	n.d.	n.d.	n.d.
Resposta tumoral objetiva <sup>c,d</sup>	42,1 %	34,7 %	1,40 <sup>b</sup> (0,98 a 2,01)
Duração mediana da resposta objetiva do tumor <sup>c</sup>	22,5 meses de	16,8 meses de	n.d.

a Relação de risco instantânea.

b Odds ratio.

c Resultado da avaliação pelos investigadores.

d Percentagem de doentes com uma resposta completa ou parcial determinada de acordo com os critérios de avaliação

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Critérios de avaliação da resposta em tumores sólidos (REISTC) versão 1,1 (eisenhauer 2009).

n.d. Não está disponível.

Os principais elementos identificados na análise do estudo são os seguintes:

- Este estudo é considerado um alto nível de evidência por ser um ensaio de fase III, distribuído aleatoriamente, controlado por um tratamento metodologicamente ativo, de alta qualidade e de dupla ocultação.
- Inclui um grande número de tópicos.
- A distribuição aleatória foi realizada de forma adequada e os pacientes são geralmente bem distribuídos entre os grupos.
- As características básicas dos pacientes são suficientemente detalhadas. Estes têm uma idade mediana de aproximadamente 62 anos, um status do desempenho de acordo com o ECOG de 0 ou 1 (98%) e 48,6% deles têm um prejuízo visceral.
- Cerca de 37% dos pacientes têm uma doença metastática no início, 22% têm uma recorrência de sua doença dentro de 12 meses após o término de um tratamento neoadjuvante ou adjuvante e um ataque visceral está presente em cerca de 49% dos pacientes, este que é maior do que o que é observado na prática em Quebec.
- Dos 375 pacientes com terapia hormonal adjuvante, 307 (82%) receberam tamoxifeno, 85 (23%) de anastrozol, 52 (14%) de letrozole e 69 (18%) de outros agentes. A proporção de pacientes que foram expostos a tamoxifeno é mais importante no estudo do que na prática clínica em Quebec.
- Embora os pacientes incluídos tenham algumas características que diferem daquelas que seriam observadas na prática, os Especialistas estimam que a população estudada corresponde em grande proporção àquela que seria tratada em Quebec em Estas fases da doença, que apoia a validade externa.
- O letrozol é um tratamento comparador relevante porque é uma terapêutica de primeira linha comumente utilizada.
- O objetivo de avaliação primária, a sobrevida livre de progressão avaliada pelos pesquisadores, é considerado aceitável no contexto do tratamento de primeira linha desse câncer.

Os resultados da análise final mostram que a associação palbociclib/letrozole prolonga a sobrevida mediana sem progressão de 10,3 meses em comparação com o letrozol, em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama RE +/-HER2 em um estágio Localmente avançado não-resectable ou metastático no tratamento First-line. Isto corresponde a uma diminuição de 42% no risco de progressão ou morte, o que é considerado importante e clinicamente significativo. Ressalta-se que os resultados da sobrevida mediana sem progressão, derivados da análise retrospectiva conduzida pelo Comitê independente, apoiam os pesquisadores (razão de risco instantâneo (IPP) de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

0,65 (95% IC: [0,51 a 0,84]). Além disso, os resultados das análises de subgrupos mostram que o efeito favorável da Associação palbociclib/letrozole na sobrevida livre de progressão é observado independentemente das características básicas dos pacientes.

Além, os resultados mostram que a associação de palbociclib/letrozole permite uma proporção similar de pacientes para obter uma resposta objetiva do tumor, comparada ao letrozole. A duração mediana da resposta parece, entretanto, no favor da Associação palbociclib/letrozole. Para a sobrevida global mediana, os dados sobre este parâmetro é imaturo. A continuação a longo prazo é necessária para avaliar corretamente este parâmetro; Além disso, a administração de tratamentos subseqüentes poderia influenciar sua avaliação.

Com relação à segurança, a adição de palbociclib ao letrozol resultou em mais neutropenia (66,4% versus 1,4%), leucopenia (24,8% versus 0%), anemia (5,4% versus 1,8%) e fadiga (1,8% versus 0,5%) no grau 3 ou 4. A Neutropenia febril foi relatada em 1,8% dos indivíduos do grupo palbociclib, enquanto não foram observados casos no grupo comparador. O percentual de pacientes que cessaram o tratamento devido a reações adversas é maior no grupo que recebeu a associação Palbociclib/letrozole (9,7% versus 5,9%). Reduções de dose de palbociclib foram relatadas em 36% dos indivíduos.

Os dados de qualidade de vida do estudo PALOMA-2 foram apresentados a forma de um resumo publicado na conferência da sociedade europeia de Oncologia Médica (ESMO) em 2016 (Rugo). O questionário utilizado, a avaliação funcional da terapia do câncer – mama (FACT-B), é reconhecido e validado. Ressalta-se que pelo menos 95% dos pacientes responderam a um questionário em cada uma das avaliações, até o ciclo de 37. Em particular, esta análise mostra que não há diferença entre os grupos em termos da variação global do escore FACT-B do escore basal (-0,11 versus 0,22,  $p = 0,782$ ). Assim, a adição de palbociclib ao letrozole não parece alterar a qualidade de vida dos pacientes.

O estudo PALOMA-1/TRIO-18 é um ensaio randomizado, multicêntrico, paralelo, não cego, de fase II que visa comparar a eficácia e segurança da Associação Palbociclib/letrozole com as do letrozol para o tratamento Primeiro-linha de câncer de mama RE +/-HER2-localmente avançado, não-ressecável ou metastático. Este estudo, que inesss encontra um nível muito baixo de evidência, por causa de suas muitas limitações metodológicas, é esse que conduziu à concessão da observação condicional do cumprimento para palbociclib por saúde Canadá. Embora os resultados de eficácia e segurança observados neste ensaio sejam altamente incertos, corroboram os do estudo PALOMA-2.

#### Necessidade de saúde

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Atualmente, mulheres pós-menopáusicas com RE +/HER2-câncer de mama metastático geralmente recebem terapia endócrina com inibidores da aromatase (anastrozol, letrozole, Exemestane) na primeira linha. Entretanto, este tratamento pode ser de eficácia limitada pela resistência inicial ou adquirida. Há, portanto, a necessidade de novas opções, incluindo um modo de ação separado. Palbociclib, que é, além de uma das terapias endócrinas atualmente utilizados em primeira linha (letrozole), seria, portanto, uma nova opção de tratamento que responde a uma necessidade clínica significativa para muitos pacientes. Além, para alguns pacientes, este tratamento pode atrasar a necessidade para a quimioterapia convencional. No entanto, não se deve esquecer que se trata de um tratamento paliativo, que se destina a retardar a progressão da doença.

#### Deliberação sobre valor terapêutico

Os membros de csemi-cepo são unanimemente da opinião que palbociclib, em colaboração com letrozole, encontra o critério terapêutico do valor para o tratamento First-line em mulheres pós-menopausa com um peito de cancerdu re +/HER2-at Um estágio localmente avançado, não ressecável ou metastático.

#### Razões para a posição unânime

- Os dados do estudo PALOMA-2 são usados para reconhecer os benefícios clínicos da Associação de PALBOCICLIB/letrozole na indicação alvejada.
- A associação palbociclib/letrozole estende a sobrevida mediana sem progressão de 10,3 meses, em comparação com o letrozol. Observa-se uma diminuição de 42% no risco de progressão ou óbito, considerada clinicamente significativa.
- A adição de palbociclib ao letrozol provoca efeitos adversos adicionais, incluindo distúrbios hematológicos, mas pode ser apoiado por uma redução da dose ou uma cessação temporária do tratamento. A continuação clínica associada com o palbociclib pode ser mais freqüente do que aquela exigida tomando o letrozole sozinho.
- A adição de palbociclib ao letrozol não parece alterar a qualidade de vida dos pacientes.
- Palbociclib, que é administrado por via oral, é uma nova opção terapêutica que poderia preencher uma necessidade de saúde significativa nesta fase da doença em muitos pacientes.

#### Preço justo e a relação entre custo e eficiência

O preço de venda garantido de uma cápsula palbociclib é \$297.62 para todos os conteúdos. O custo para 28 dias do tratamento com esta droga, em uma dose de 125 mg/Day por 21 dias, seguido pelo descanso de 7 dias, além do que o letrozole, é \$6 289. É superior ao de tamoxifeno (\$10), anastrozol (\$36), Exemestane (\$36) e letrozole (\$39).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquentment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Do ponto de vista farmacoeconômico, uma análise inédita avalia as proporções diferenciais de custo-efetividade e custo-utilidade entre a associação de palbociclib/letrozole e o letrozole, em mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama RE +/HER2-em um Estágio localmente avançado, não ressecável ou metastático. Uma análise complementar compara esta associação com Anastrozole, Exemestane, e tamoxifen. Esta análise tem as seguintes características:

- um modelo de sobrevivência séptica simula a evolução da doença segundo diferentes Estados: sobrevivência sem progressão, progressão e morte. O status da progressão da doença é dividido em dois subestados: tratamento com terapia hormonal assim como o tratamento com quimioterapia e o melhor cuidado de suporte;
- um horizonte temporal de 10 anos;
- dados de eficácia e segurança dos estudos Paloma-1 e Paloma-2, para comparação com letrozole e meta-análise de rede inédita, para comparação com anastrozol, Exemestane e tamoxifeno. Note-se, no entanto, que esta meta-análise em rede e as conclusões resultantes não são mantidas pelo INESSS. De fato, possui limitações metodológicas, incluindo a heterogeneidade das populações e as características dos diversos estudos incluídos. Assim, somente a comparação com o letrozol é avaliada;
- valores de utilidade obtidos utilizando-se as dimensões do EuroQol-5 (EQ-5D) no estudo PALOMA-2 para o estado de sobrevivência livre de progressão. Para o estado de progressão da doença, os valores de utilidade são derivados do estudo de Lloyd (2006);
- uma perspectiva de um Ministério da saúde, incluindo o custo das drogas, acompanhamento médico, reações adversas, pós-progressão cuidados médicos e fim de vida. Uma perspectiva societária também é considerada e incorpora, além dos custos anteriores, aqueles em perdas de produtividade.

Relação custo-efetividade diferencial e relação custo-utilidade da Associação palbociclib/letrozole em comparação com letrozol para tratamento de primeira linha de câncer de mama RE +/HER2-, não resectable ou metastático localmente avançado

	Associação palbociclib/letrozole	Letrozol	Resultado diferencial
Fabricante (horizonte de tempo de 10 anos e perspectiva de um Ministério da saúde)			
Ano de vida por paciente	XX	XX	XX
QALY por paciente	XX	XX	XX
Custo total por paciente	\$ XX	\$ XX	\$ XX
Relação custo-efetividade diferencial			XX \$/AVG

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Relação custo-utilidade diferencial		\$ XX/QALY ganhou	
Análise de sensibilidade	Determinística	XX \$ / QALY ganho a \$ XX / QALY ganho	
	Probabilística	A probabilidade é: XX% que é inferior a US \$100.000/QALY ganhou.	
INESSS (horizonte de tempo de 10 anos e perspectiva social)			
Ano de vida por paciente	3,89	3,41	< 0,48 <sup>a</sup>
QALY por paciente	2,68	2,19	< 0,49 <sup>a</sup>
Custo total por paciente	US \$ 337.269	US \$ 132.944	US \$ 204.325
Relação custo-efetividade diferencial			> US \$ 430.075 / AVG <sup>a</sup>
Relação custo-utilidade diferencial			> 420 280 \$/QALY ganhou <sup>a</sup>
Análise de sensibilidade	Determinística	> \$ 390 200 / QALY ganhou <sup>a,b</sup> em > \$ 501 799 / QALY ganhou <sup>a,c</sup>	
	Probabilística	A probabilidade é: 0% que a razão é menor que 100 000 \$/QALY ganhou.	
Outros indicadores farmacoeconômicos	13 197 por mês adicional de sobrevivência sem progressão		
	Relação diferencial <sup>a</sup> de acordo com uma redução de preço de palbociclib: 10%: > 372 114 \$/QALY ganhou 20%: > 323 947 \$/QALY ganhou 30%: > 275 781 \$/QALY ganhou 40%: > 227 614 \$/QALY ganhou 50%: > 179 448 \$/QALY ganhou		

AVG: ano de vida ganho; QALY: ano de vida de qualidade ponderada.

a O ganho de sobrevida global modelado é altamente incerto e as proporções diferenciais são potencialmente subestimadas.

b Proporção estimada Considerando o mesmo valor de utilidade para os dois subestados do estado de sobrevivência da progressão.

c Proporção estimada utilizando a mesma distribuição paramétrica (log logístico) para ambos os tratamentos para estimar o ganho de sobrevida livre de progressão.

Globalmente, este modelo farmacoeconômico é de qualidade metodológica adequada. No entanto, o INESSS questionou alguns elementos-chave da análise, o que poderia afetar significativamente a estimativa das proporções diferenciais, incluindo:

- Ganho de sobrevivência global: os dados de sobrevivência global retidos são do estudo Paloma-1, como os de Paloma-2 são imaturos. Como este estudo não foi projetado para avaliar a sobrevida global, o ganho gerado pelo modelo XX-mês

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

é incerto. Assim, a relação poderia ser mais elevada se não há nenhum benefício real na sobrevivência total.

- Valores de utilidade para a condição sem progressão da doença: o fabricante assume que a adição de palbociclib ao letrozol aumentaria ligeiramente a qualidade de vida. No entanto, esta vantagem não é demonstrada no estudo PALOMA-2 e, portanto, não foi mantida pelo INESSS. Essa alteração aumenta as proporções diferenciais.
- Valores de utilidade para o estado de progressão da doença: para ambos os subestados, os valores mais elevados são retidos pelos inesss, a fim de corresponder àqueles previamente retidos e refletir o encontrado no estudo Lloyd. Essas mudanças aumentam consideravelmente as proporções diferenciais.
- Intensidade da dose: Inesss manteve uma intensidade de 100% em vez da estimada em 93% no estudo PALOMA-2, uma vez que o efeito de interrupções de dose sobre os custos é incerto. Além disso, o preço de uma cápsula palbociclib é o mesmo para todos os níveis e uma redução na dose não afetará o seu custo de tratamento. As proporções diferenciais são cada vez mais afetadas por essa alteração.
- Custos de acompanhamento no estado de progressão da doença: o inesss considera que esses custos são superestimados na análise do fabricante e, em vez disso, dependem dos valores utilizados para a avaliação da Associação Everolimus/Exemestane. Essa alteração afeta o aumento das proporções.

Em seu cenário básico, os inesss favorecem a perspectiva societária e, entre outras coisas, alteraram os valores de utilidade, a intensidade da dose e os custos de acompanhamento no estado de progressão da doença. Essas mudanças aumentam as proporções já altas e acima dos valores aceitos, levando em conta a história das avaliações de medicamentos para o câncer e a carga de morbidade e mortalidade da doença. Assim, a relação entre o custo e a efetividade da Associação palbociclib/letrozole, comparada ao letrozol, não é considerada aceitável.

#### Outros indicadores farmacoeconômicos

Os INESSS consideraram outros indicadores de harmacoéconómiques (veja a tabela precedente) a fim pôr na perspectiva a eficiência do tratamento. Estes outros indicadores são baseados em variáveis clínicas ou econômicas diferentes e permitem a avaliação total da relação diferencial entre o custo e a eficácia da Associação de PALBOCICLIB/letrozole comparada com o letrozole. Apesar das limitações de tais comparações, estas proporções são consideradas elevadas, ou mesmo muito elevadas, comparadas àquelas previamente estimadas para outras drogas anticancerosas.

#### Conclusão sobre os aspectos económicos e farmacoeconómicos

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

De fato, o ganho de sobrevida global gerado pelo modelo não é apoiado por evidências e, portanto, prova incerto. Análises de sensibilidade determinística foram conduzidas e geradas taxas diferenciais de custo-utilidade variando de mais de \$390 200/QALY ganhou mais de \$501 799//QALY ganhou. Estes valores são considerados muito elevados pelos inesss. Além disso, mesmo se o custo da droga fosse ser reduzido por 50%, a relação diferencial de coûtutilité ainda permaneceria muito elevada, a sobre \$179 448//QALY ganhado. O custo adicional por mês de sobrevivência não-progressão utilizado para avaliar a relação custo-efetividade também é considerado elevado e não alterou a apreciação do valor farmacoeconômico da adição de palbociclib ao letrozol em Primeira intenção de tratar o câncer de mama RE +/-HER2-localmente avançado, não-ressecável ou metastático. Por todas estas razões, o INESSS considera que a associação palbociclib/letrozole não representa uma opção de tratamento eficiente e não atende aos critérios econômicos e farmacoeconômicos para essa indicação.

Conseqüências para a saúde da população e de outros componentes do sistema de saúde e de serviços sociais e de considerações específicas (economia da saúde, finalidade do esquema geral, considerações éticas)

Análise de impacto orçamentário

O fabricante apresenta uma análise de impacto orçamentária que incide sobre uma abordagem epidemiológica. Nesta análise, presume-se que:

- XX novos casos de câncer de mama metastático será diagnosticado anualmente e XX pessoas terão uma recorrência de seu câncer de mama.
- Destas pessoas, XX% teriam um câncer RE +/-HER2-e XX% seria pós-menopausa.
- Essas mulheres estariam cobertas pelo regime público de seguro de drogas em XX% dos casos.
- Destes, XX% receberia tratamento endócrino listado na lista.
- As quotas de mercado da Associação palbociclib/letrozole seriam de XX%, XX% e XX% nos primeiros 3 anos após o seu registro. Este último viria da transferência de pessoas que recebiam XXXXXXXXXXXX, que tem XX% das quotas de mercado do tratamento de primeira linha do cancro da mama metastático RE +/-HER2-.
- A duração do tratamento com essa associação corresponde à sobrevida sem progressão mediana observada no estudo de PALOMA-2 e a intensidade de sua dose relativa é definida em XX%. Para XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX, essa duração é do registro ONCO-CAPS.

Impacto orçamentário da inclusão do IbranceMC na lista de medicamentos para tratamento de primeira linha de câncer de mama de RE +/-HER2-, não ressecável ou metastático localmente avançado

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Total
Impacto bruto <sup>a</sup>				

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Fabricante	Ramq	\$ XX	\$ XX	\$ XX	\$ XX	
	Número de pessoas	XX	XX	XX	XX	
Ro	Ramq	\$13 662 643	\$30 740 948	\$39 485 039	\$83 888 630	
	Número de pessoas	168	378	630	630 <sup>b</sup>	
NET impacto						
Fabricante <sup>a</sup>	Ramq	XX \$	XX \$	XX \$	XX \$	
	Análise de sensibilidade	Durante três anos, os custos mais baixos				XX \$
Durante três anos, os custos mais elevados				XX \$		
Ro <sup>c</sup>	Ramq	\$6 878 808	\$22 369 660	\$34 456 708	\$63 705 176	
	Análise de sensibilidade	Durante três anos, os custos mais baixos <sup>d</sup>				\$45 814 381
		Durante três anos, os custos mais elevados <sup>e</sup>				\$73 183 055

a As estimativas excluem o custo dos serviços profissionais do farmacêutico e a margem de lucro do atacadista.

b O número total de pessoas baseia-se na suposição de que os pacientes continuam seu tratamento de um ano para o outro.

c As estimativas incluem o custo médio dos serviços profissionais do farmacêutico e a margem de lucro do atacadista.

d A estimativa baseia-se em quotas de mercado de 30%, 40% e 50% nos próximos 3 anos e uma percentagem de doentes com cancro da mama RE +/-HER2-de 65%, que se baseia na opinião de peritos.

e A estimativa baseia-se em quotas de mercado de 50%, 55% e 60% nos próximos 3 anos.

O INESSS modificou várias premissas associadas à análise de impacto orçamentária, incluindo:

- Participação de mercado: seriam mais elevados, de acordo com os peritos consultados, em virtude da extensão da sobrevivência da não-progressão, e poderiam alcançar pelo menos 40%, 50% e 60% sobre os próximos três anos. Essa alteração aumenta consideravelmente o impacto orçamentário.
- Intensidade da dose: enquanto o preço dos diferentes níveis de palbociclib é o mesmo, uma redução da dose não teria impacto no custo do tratamento. O INESSS, portanto, retém uma intensidade de dose de 100%, o que aumenta os custos.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Proporção de pessoas seguradas com o RAMQ: Considerando que as mulheres com tal cancro terão 55 anos ou mais, esta proporção foi aumentada ligeiramente a 71,4%, que aumenta o impacto orçamental.
- Tempo de processamento: foi estimado pelo modelo Farmacoeconómico. Essa alteração diminui os custos adicionais.

Com base nos pressupostos dos inesss, os custos adicionais de aproximadamente 63,7 milhões (média de \$21.02 m/ano) puderam ser observados no orçamento de RAMQ depois do registo do palbociclib para os primeiros 3 anos que seguem o registo. Estas estimativas baseiam-se na suposição de que 630 pacientes devem ser tratados nestes primeiros três anos (média de 392 pacientes/ano). Devido à alta incerteza na quantificação da quota de mercado, a INESSS conduziu análises de sensibilidade. De acordo com estes, os custos adicionais poderiam variar de 45,8 milhões a 73,2 milhões sobre 3 anos.

#### Custo de oportunidade relacionado com registo e exemplos económicos

A inclusão de palbociclib, em associação com o letrozole, para o tratamento de primeira linha de cancro de mama RE +/-HER2-, não resectable ou metastático localmente avançado, representa, para o sistema de saúde de Quebec, um custo de oportunidade anual médio Estimado em 21,2 milhões para o tratamento de 392 pacientes. A fim de colocar esses custos e o que eles representam em perspectiva, aqui estão alguns exemplos comparativos de custos de cuidados de saúde. No contexto de recursos limitados, a inclusão desta droga significaria, como resultado desse custo de oportunidade, que seria necessário renunciar ao investimento em outros lugares.

Custo de oportunidade associado ao registo palbociclib – exemplos comparativos para os custos médios anuais de \$21 235 059

Comparação		
Custos com medicamentos		
Tratamento de primeira linha para o cancro da mama RE +/-HER2-não resectable ou metastático localmente avançado	\$54 171 em custo médio anual adicional por paciente	392 pessoas
Custos de cuidados de saúde		
Equivalente em número de horas de cuidados domiciliários de enfermagem	\$69/hora	307 755 horas
Equivalente anual no número de acomodações de longo prazo de cuidados	61 614 \$ assento	345 assentos de assento

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Equivalente anual em número de leitos de cuidados paliativos (em lares de cuidados paliativos)	68 000 \$/cama	312 camas de solteiro
Equivalente em dias de atendimento emergencial (serviços ambulatoriais ao longo de um período de 24 horas)	\$232/dia	91 530 dias

#### Perspectiva do paciente

Os elementos mencionados na perspectiva do paciente vêm das cartas recebidas de pacientes ou grupos de pacientes durante a avaliação.

Mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama metastático RE +/-HER2-são confrontados com um prognóstico sombrio, com sua expectativa de vida geralmente inferior a 5 anos. Estes evocam que a doença provoca, em particular, fadiga, insônia e dor. Obriga as mulheres a restringir as suas actividades, a abandonar os seus empregos ou a ficar em casa. Como resultado, os pacientes testemunham a necessidade de terapias novas, eficazes e seguras. Ser capaz de escolher um tratamento a partir de uma variedade de opções é considerado essencial. Além disso, a maioria dos pacientes dizem que estão dispostos a tolerar efeitos colaterais, se isso pode melhorar o seu funcionamento diário geral. Neste contexto, o acesso a uma terapia que atrasa a progressão da doença por 10,3 meses é considerado muito importante. Estes são os benefícios que os pacientes consideram ser Major. Este produto, portanto, corresponde à necessidade terapêutica solicitada, especialmente porque é administrado por via oral.

#### Perspectiva do clínico

Palbociclib é uma opção terapêutica inovadora, utilizando um novo mecanismo de ação, para tratamento de primeira linha em mulheres pós-menopáusicas com avançado localmente, não-resssecável ou Metastático. A avaliação da eficácia e segurança desta terapêutica é baseada em evidências de alto nível. Uma extensão de 10,3 meses da sobrevivência mediana sem progressão foi observada com a administração da Associação palbociclib/letrozole, comparada ao letrozole. A magnitude do benefício de sobrevivência não pode ser determinada com precisão neste momento. O perfil de segurança do palbociclib pode ser tomado cuidado de. Além disso, este produto é administrado por via oral, o que é um benefício para o paciente e requer poucos recursos hospitalares.

A ausência de reembolso de uma droga cujo valor terapêutico é reconhecido coloca os clínicos em uma posição difícil a partir dos pontos de vista legal, ético e profissional. A evolução desses conceitos leva à conclusão de que o cumprimento dos princípios de consentimento informado obriga o médico a divulgar ao seu paciente as diversas opções

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

de tratamento apropriadas. Os médicos acreditam que não satisfarão as exigências do consentimento informado se não revelarem a existência de uma opção que não esteja incluída nas listas de medicamentos.

O médico deve, portanto, explicar as razões da decisão ministerial e a existência da medida do paciente excepcional. O médico pode ser solicitado a fazer este pedido se ele ou ela considera o melhor tratamento disponível para o último. O pedido é então considerado pelo RAMQ e a decisão é individualizada com base nas condições estabelecidas pela regulamentação.

Os clínicos também estão cientes dos problemas resultantes de alocação de recursos que têm um impacto direto no cuidado. Neste contexto, consideram que é necessário um acompanhamento próximo e que o tratamento deve ser interrompido logo que a doença progrida.

#### Perspectiva do cidadão

Atualmente, a análise da perspectiva cidadã é difícil de realizar, pois não existem escritos científicos ou éticos específicos para cada droga. Devemos, portanto, abordar as avaliações, recuperando-se a temas mais gerais, por exemplo: um alongamento modesto da vida a um custo potencialmente muito alto, a atitude desejável em face de dados de qualidade modesta quando sabemos Seria uma ilusão esperar a publicação de dados de melhor qualidade, a dificuldade de comparar o tratamento de doenças crônicas com a de doenças agudas.

Mas ainda é necessário esclarecer o significado do exercício. O que exatamente significa "perspectiva do cidadão"? Parece-nos que este conceito se torna mais claro quando colocado em paralelo com a "perspectiva do paciente". Este destina-se a dar voz às pessoas com câncer de mama e seus entes queridos, para permitir a tomada em conta de elementos experienciais que não podem ser apreendidos por fontes convencionais. Promove também a tomada em consideração do conhecimento de um tipo diferente do científico. Embora o cidadão tenha experimentado a doença, ele toma uma perspectiva mais distante, mas sempre empático. A perspectiva dos cidadãos exige que a saúde seja vista entre um conjunto de ativos básicos que o estado deve promover. O olhar do cidadão é de uma magnitude maior do que o do contribuinte; Este último está preocupado com o impacto da tributação, enquanto o primeiro está preocupado com o bem de todos os cidadãos e as arbitrações necessárias para a realização dos bens básicos de saúde, educação, desenvolvimento sustentável, cultura, etc. A preocupação com a equidade domina o olhar do cidadão, que está, finalmente, particularmente atento às medidas que tornam possível o debate democrático: a participação dos interessados, a difusão da informação, a regulação dos conflitos de interesses. Acrescentemos um elemento paradoxal: o olhar do cidadão percebe a diversidade das visões de mundo, dos

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

valores e das representações da boa vida. Promove um viver-junto que toma na diversidade.

É nesta perspectiva que Inesss levou em consideração elementos derivados de uma revisão orientada da literatura sobre o conceito de justiça distributiva, bem como sobre vários elementos decorrentes de uma análise orientada de mídia e mídia social em face da Tratamento em Oncologia e a questão do acesso aos cuidados de saúde. Trata-se de uma abordagem preliminar que precisa ser abordada de forma crítica e tendo em conta as suas limitações metodológicas. A perspectiva cidadã não é o mero reflexo dos valores e dos juízos ambientais. Embora o exercício seja perigoso, porque não é possível reunir os cidadãos e colocar em prática as condições ideais para uma deliberação em termos de representação e informação, este ponto de vista deve ser construído criticamente, imaginando o que seria o Ponto de vista de um cidadão preocupado com o bem comum, independente e informado.

Quebec tem um sistema público de saúde, porque a saúde é considerada um valor importante. Além disso, os Quebecers aderem a um ideal de solidariedade que os motiva a assumirem coletivamente os riscos associados à saúde. O cidadão adere ao objetivo de "acesso equitativo e razoável aos cuidados de saúde" que o legislador tem consagrado na legislação. No entanto, este "acesso razoável" exige que os recursos disponíveis sejam tidos em conta; É uma continuação do sistema. Os custos de oportunidade são parâmetros essenciais. Além disso, "equitativo" também requer a busca da justa proporção de recursos com base na morbidade e mortalidade associadas aos problemas de saúde.

O INESSS acredita que é crucial, ao avaliar a desejabilidade de entrar em um fármaco a ótica do cidadão, avaliar o custo de oportunidade de uma nova estratégia terapêutica e o benefício clínico que ele pode fornecer; E para destacar as renúncias que qualquer escolha implica, assim, os ganhos de saúde que poderiam ser alcançados com a mesma quantidade, em outras doenças. Não é para ele realizar a análise para outras áreas; No entanto, os inesss, na valorização da perspectiva cidadã, destaca que o tomador de decisão público não pode escapar do exercício arriscado, mas inevitável de equilibrar o ganho de saúde obtido com uma nova terapia com o que poderia ser criado em outras Situações. A transparência dos processos, informações, julgamentos de qualidade e a disponibilidade de informações é a maneira de respeitar as decisões, muitas vezes com base em dados com muitas incertezas e que deve ser usado para Decida nas áreas mais sensíveis: a vida, a morte, o sofrimento.

O inesss é da opinião que nos olhos de um cidadão seria razoável concordar que o Palbociclib em colaboração com o letrozole representa uma opção terapêutica que possa ser considerada importante, desde que faz possível melhorar em uma maneira

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

clínica Sobrevivência mediana substancial sem progressão, comparada com o letrozole, em mulheres pós-menopausa com o câncer localmente avançado, não-resectable ou metastático de re +/-HER2-Breast, para o tratamento preliminar. No entanto, no contexto da justiça distributiva, o seu reembolso não constitui uma decisão responsável, justa e equitativa, dado o preço apresentado pelo fabricante.

#### Deliberação sobre todos os critérios previstos na lei

Os membros do EMSB que se aproveitaram de seus direitos de voto (três abstenções) são unânimes na opinião de que não é razoável incluir o IbranceMC nas listas de medicamentos para o tratamento primário do câncer de mama RE +/-HER2-em um estágio Localmente avançado, não-resectable ou metastático.

A recomendação dos membros aparece no início deste aviso e constitui a posição dos inesss.

#### Razões para a posição unânime

- A associação de palbociclib/letrozole estende a sobrevivência sem uma progressão mediana de 10,3 meses, comparada com o letrozole em pacientes pós-menopausa com o cancro da mama localmente avançado, não-resectable ou metastático de re +/-HER2-.
- A associação palbociclib/letrozole tem mais toxicidade hematológica de grau 3 ou 4 do que o letrozol, mas este último pode ser tomado cuidado.
- A adição de palbociclib ao letrozol não parece alterar a qualidade de vida dos pacientes.
- Palbociclib, que é administrado por via oral, é uma nova opção terapêutica que poderia preencher uma necessidade de saúde significativa nesta fase da doença em muitos pacientes.
- Em comparação com o letrozol, a relação custo-utilidade diferencial da Associação palbociclib/letrozole é estimada em mais de \$420 280//QALY ganho, dada a incerteza do ganho de sobrevida global. Esse valor é considerado muito alto. Além disso, mesmo se o custo do palbociclib foi reduzido em 50%, essa relação ainda permaneceria muito alta, ou seja, mais de \$179 448//QALY ganhou.
- O uso da Associação de Palbociclib/letrozole para o tratamento de primeira linha de câncer de mama RE +/-HER2-em local avançado, não ressecável ou metastático resultaria em custos adicionais na ordem de 63,7 milhões do orçamento do RAMQ para Nos próximos três anos.
- À luz de todos estes elementos e da perspectiva da justiça distributiva, a inscrição do palbociclib não constituiria uma decisão responsável, justa e equitativa. É por isso que se justifica uma recomendação para a recusa de registo.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

#### Principais referências utilizadas

- Eisenhauer EA, Tati P, Bogaerts J, et al. novos critérios de avaliação da resposta em tumores sólidos: revisão da diretriz REISTC (versão 1,1). EUR J Cancer 2009;228 – 47.
- Finn RS, Coroa JP, Lang I, et al. o inibidor ciclina-dependente da quinase 4/6 palbociclib em combinação com letrozole versus letrozole isoladamente como tratamento de primeira linha de câncer de mama receptor-positivo, HER2-negativo, avançado de estrogênio (PALOMA-1/TRIO-18) : Estudo de fase 2 aleatorizado. Lancet Oncol 2015; 16:25-35.
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib e letrozole em câncer de mama avançado. N Engl J med 2016; 375:1925-36.
- Lloyd A, Nafees B, Narewska J et al. utilidades estaduais de saúde para câncer de mama metastático. Br J Cancer 2006; 95 (6): 683-90.
- Rugo H, Dieras V, Gelmon KA, et al. impacto de Palbociclib mais letrozol na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em comparação com letrozol isoladamente em pacientes pós-menopáusicas de tratamento com ER + HER2-metastático (MBC): resultados de PALOMA-2. Ann Oncol 2016; 27 (suplemento 6): vi68-vi99.

Nota: Outras referências, publicadas ou não publicadas, foram consultadas.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquentment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).



# **Anexo IV**

## *Checklist*

## Translation Checklist

---

Your translation should always follow the standard or current official rules of the target language with regard to grammar and spelling. Try to avoid a literal translation of the source document. Any spelling or typing mistakes can easily be removed with the spellchecker but remember that not all mistakes are detected electronically. You should always read through your finished work to check for any incorrect wording and spelling mistakes.

Please note that not all work from Wolfestone is revised by another linguist. We expect translators to **proofread and review their own work against the source text before delivery** regardless of whether the translation is going to be revised by a second linguist or not. **We also require translators to provide a Translation Memory in TMX format.** It is the translator's task to ensure all specialist terminology is correct.

### GENERAL

- Translation carried out according to instructions, supplied reference material, glossary, style guide etc. where provided? YES  NO  N/A

### ACCURACY

- Is all of the content in the original document present in the translation? YES  NO  N/A
- Has all the content been translated? YES  NO  N/A
- Is all spelling and grammar accurate? YES  NO  N/A
- Are all numbers rendered correctly? YES  NO  N/A
- Are all names rendered correctly? YES  NO  N/A
- Have technical or industry specific terms been double-checked for accuracy? YES  NO  N/A

### TONE & REGISTER

- Is the style of language suitable for this kind of text for the target culture/audience? YES  NO  N/A
- Is the reader addressed befitting this type of text for the target culture/audience? YES  NO  N/A

### FLUENCY

- Does the translation read like an original document in the target language? YES  NO  N/A
- Have grammatical structures been adapted to achieve fluency? YES  NO  N/A
- Has literal translation been avoided? YES  NO  N/A

### PRESENTATION

- Does the text in the translation follow the same formatting as in the original document, e.g. fonts, fonts size, colours used, line spacing etc.? YES  NO  N/A
- If there is a contents page, have the page numbers been updated? YES  NO  N/A
- Are tables and diagrams formatted well, so that they are ready for presentation? YES  NO  N/A
- If the translation has expanded/contracted in comparison to the source text, has the content been formatted so that the document is ready for presentation? YES  NO  N/A
- Have local conventions on numbers, currency, etc. been taken into account? YES  NO  N/A

### CONSISTENCY

- Is the translation consistent in terminology? YES  NO  N/A
- Is the translation consistent in style? YES  NO  N/A

**Project Number:**

**Signed:**

**Dated:**