



Luís Ricardo Ribeiro Correia

Relatórios de Estágio Curricular e Monografia

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cancer Drugs: Market and Sustainability” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Professor António Augusto Miranda Lemos Romão Donato apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Luís Ricardo Ribeiro Correia, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012147093, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Cancer Drugs: Market and Sustainability” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 10 de Setembro de 2017

(Luís Ricardo Ribeiro Correia)



AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor António Augusto Miranda Lemos Romão Donato, pela orientação da presente monografia.

À Dra. Ana Rico e restante equipa da Farmácia Central, pela orientação durante o estágio curricular e pelo excelente espírito fomentado.

À Eng^a Ariana Castro, Dra. Sofia Silva e restante equipa de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância, pelo acompanhamento do meu estágio curricular na Bluepharma e experiências vividas.

À Phartuna - Tuna de Farmácia de Coimbra, pela excelente família que foi para mim e por todas as incontáveis aventuras tunantes.

Aos meus amigos, por todo o apoio nas horas mal dormidas e noites de estudo intensivas.

À minha família, as verdadeiras pessoas que me proporcionaram esta oportunidade por todo o apoio durante o meu percurso académico.

À FFUC, seus professores e funcionários, pelos 5 anos de ensinamentos, trabalho e ciência.

ÍNDICE

PARTE I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	9
1. Introdução	11
2. Análise SWOT	11
2.1. Pontos Fortes (Strengths).....	12
2.1.1. Equipa Técnica	12
2.1.2. Arrumação dos Medicamentos	13
2.1.3. Utentes fidelizados	13
2.1.4. Diversidade de funções executadas	13
2.1.5. Gabinete do Utente	13
2.1.6. Cooperação com outras farmácias	14
2.2. Pontos Fracos (Weaknesses).....	14
2.2.1. Localização.....	14
2.2.2. Não preparação de Medicamentos manipulados.....	14
2.2.3. Número de Estagiários	15
2.2.4. Reduzido espaço e Stock.....	15
2.3. Oportunidades (Opportunities)	15
2.3.1. Receção e arrumação de encomendas.....	15
2.3.2. Atendimento	16
2.3.3. Sifarma 2000®.....	16
2.3.4. Contacto com diversos tipos de Receitas.....	16
2.3.5. Participação no Receituário.....	17
2.3.6. Cartão Saúde	17
2.4. Ameaças (Threats)	18
2.4.1. Processamento Informático.....	18
2.4.2. Desvalorização do Farmacêutico.....	18
2.4.3. Obras externas	18
2.4.4. Variabilidade de Stock	19
3. Casos Práticos.....	19
3.1. Calos dolorosos nos pés	19
3.2. Toma concomitante de Analgésicos	20
3.3. Pé-de-atleta	20
4. Conclusão	21
Bibliografia	21
PARTE II – Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância	23
1. Introdução	25
2. Bluepharma	25
3. Análise SWOT.....	26
3.1. Pontos Fortes (Strengths)	26
3.1.1. Receção e integração na empresa.....	26
3.1.2. Formações.....	27
3.1.3. Sistema de Gestão Integrada.....	28
3.1.4. Contacto com outras áreas de interesse profissional.....	28
3.1.5. Atribuição de trabalho e responsabilidade	28
3.1.6. Projeto primário	29
3.1.7. Possibilidade do estágio.....	29
3.2. Pontos Fracos (Weaknesses).....	30
3.2.1. Duração do estágio	30
3.2.2. Insuficiente contacto com a área de AR e PV	30

3.3. Oportunidades (Opportunities)	30
3.3.1. Aplicação prática de temas abordados no MICF	30
3.3.2. Participação em reuniões dos AR.....	31
3.3.3. Desenvolvimento da Língua Inglesa.....	31
3.3.4. Assistência de Teleconferências.....	31
3.4. Ameaças (Threats)	31
3.4.1. Conhecimentos insuficientes na área de AR	31
3.4.2. Conhecimento limitado da realidade da indústria farmacêutica	32
4. Considerações Finais	32
Bibliografia	33
PARTE III – Monografia – Cancer drugs: Market and Sustainability	35
Abstract	37
Resumo	39
1. Introduction	41
2. Cancer Basics	41
2.1. What is Cancer	42
2.2. Risk factors and carcinogens.....	42
2.3. Worldwide data	43
2.4. Diagnosis.....	46
2.5. Treatment.....	47
2.5.1. Chemotherapy.....	47
2.5.2. Radiation therapy.....	48
2.5.3. Hormone Therapy	48
2.5.4. Side effects	48
2.5.5. Targeted Therapy and Immunotherapy	49
3. Oncology Market	50
3.1. Main Therapies and cancer types values	50
3.2. Oncology Pharmaceutical Companies	51
3.3. Blockbuster Drugs	51
3.4. Cost per treatment	52
3.5. Geographic Distribution.....	53
3.5.1. US Data	53
3.5.2. Portugal Data.....	54
4. Health System on Cancer drugs	56
4.1. Reasoning behind Cost-Containment.....	56
4.2. QALY.....	57
4.3. Cost-Containment policies	58
4.3.1. Risk-sharing arrangements	60
4.3.1.1. Price-volume agreements.....	60
4.3.1.2. Patient access schemes.....	60
4.3.1.3. Performance based models.....	61
5. Sustainability	61
5.1. Generics and Biosimilars	61
5.2. Patent system.....	62
5.3. End-of-life cancer	63
6. This study approached to FFUC	65
7. Conclusion	66
Bibliography	67
ANEXOS	69

Parte I

**Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária
Farmácia Central de Coimbra**

Lista de Abreviaturas

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PVP – Preço de Venda ao Público

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SNS – Sistema Nacional de Saúde

SWOT – Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats

I. Introdução

A farmácia é e sempre foi o local de maior preponderância do farmacêutico, onde é maioritariamente representado tanto em empregabilidade como em visibilidade devido a uma comunicação direta com o público. A função de uma farmácia, desde há bastante tempo, tem sido a dispensa de medicação e de aconselhamento na saúde, no entanto as farmácias nas últimas décadas evoluíram e com isso pretendem abranger muito mais atividades do que as indicadas em cima. Atividades como indicação e revisão da terapêutica, a educação para a saúde, o seguimento farmacoterapêutico e uma sensibilização ao uso racional do medicamento são cada vez mais opções que farmácias fazem numa sociedade com imensa disponibilidade de medicação e, em muitos casos, idosos polimedicados.

É então chegada a altura de por em prática todos os conhecimentos obtidos no decorrer de quatro anos e meio neste estágio curricular inserido em Farmácia Comunitária e demonstrar o quão especialista do medicamento é um farmacêutico.

A vontade de experienciar o máximo de situações possíveis durante o estágio foi a principal razão de ter escolhido estagiar numa farmácia de cidade, e nada melhor que em plena Baixa de Coimbra, na rua da Sofia, parte integrante do conjunto histórico-cultural classificado em 2013 como Património Mundial da Humanidade da UNESCO. A farmácia escolhida foi a Farmácia Central, sob a Direção Técnica da Dra. Ana Rico, que me permitiu aplicar e desenvolver competências como farmacêutico.

Após a realização deste estágio, considero a obrigatoriedade de estágio curricular em farmácia como uma necessidade para a consolidação de um futuro profissional de saúde. Conhecimentos no contexto da prática profissional e de um primeiro contacto com o doente que provavelmente não seriam incorporados de antemão se tal experiência não existisse.

Assim, o meu estágio decorreu do dia 9 de Janeiro a 28 de Abril de 2017, e o presente Relatório de Estágio aborda de forma crítica a minha performance e as várias atividades desenvolvidas ao longo deste sob a forma de uma análise SWOT (Strengths, Weaknesses Opportunities, Threats).

2. Análise SWOT

Esta análise SWOT consistirá numa investigação autónoma e crítica relativamente ao meu estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia Central de Coimbra. Análise que irá referir os pontos fortes e pontos fracos que me deparei durante o estágio, como também apontar as oportunidades proporcionadas e as ameaças encontradas no decorrer do mesmo.

É importante referir que todos os pontos que serão abordados de seguida baseiam-se numa perspetiva somente pessoal proveniente das funções desempenhadas, formações proporcionadas, entre outros, que de certo modo marcaram este estágio.

A Tabela 1 apresenta sumariamente todos os pontos fortes e fracos de certa forma dependentes da dimensão Interna da própria Farmácia.

A Tabela 2 apresenta as oportunidades e ameaças relativas ao meu estágio em Farmácia Comunitária.

PONTOS FORTES	PONTOS FRACOS
<ul style="list-style-type: none"> • Equipa técnica; • Arrumação dos Medicamentos; • Utentes fidelizados; • Diversidade de funções executadas; • Gabinete do Utente; • Cooperação com outras farmácias. 	<ul style="list-style-type: none"> • Localização; • Não preparação de Medicamentos manipulados; • Número de Estagiários; • Reduzido espaço e Stock.

Tabela 1 | Pontos Fortes e Fracos da Farmácia Central de Coimbra

OPORTUNIDADES	AMEAÇAS
<ul style="list-style-type: none"> • Receção e arrumação de encomendas; • Atendimento; • Sifarma 2000®; • Contacto com diversos tipos de Receitas; • Participação no Receituário; • Cartão Saúde; 	<ul style="list-style-type: none"> • Processamento Informático; • Desvalorização do Farmacêutico; • Obras externas; • Variabilidade de Stock; • Preparação para o Atendimento.

Tabela 2 | Oportunidades e Ameaças encontrados durante o estágio curricular em Farmácia Comunitária

2.1. Pontos Fortes (Strengths)

2.1.1. Equipa Técnica

A equipa técnica é constituída pela Dr.^a Ana Rico, Diretora Técnica da Farmácia Central, pela Dr.^a Alda Lindo, Farmacêutica Adjunta, pelo Dr. Guillaume Tróia, e pelo Técnico Vítor Santos.

Durante o meu estágio, a equipa demonstrou um espírito de união incrível proporcionando um ambiente ótimo para a minha integração e o meu crescimento como farmacêutico. Além disso, o profissionalismo de cada um e a cooperação com os estagiários revelou um dos aspetos essenciais para o esclarecimento de qualquer dúvida em qualquer tipo de atividade exercida na farmácia.

Este ambiente relaxado e ao mesmo tempo profissional e assertivo é um ponto fortíssimo da farmácia, visto ter sido das principais razões de me ter sentido à vontade para realizar atendimentos logo na segunda semana de estágio, que por sua vez indica uma deposição de confiança nos estagiários por parte da equipa técnica.

2.1.2. Arrumação dos Medicamentos

Uma grande particularidade da Farmácia Central é o facto de os medicamentos estarem organizados por grupo terapêutico e não por ordem alfabética como é o mais comum nas restantes farmácias. Esta situação, no início do estágio, claramente me dificultou a tarefa de arrumação de medicamentos e de dispensa dos mesmos durante o atendimento, tendo várias vezes necessidade de consultar o Prontuário Farmacêutico ou questionar os meus colegas. No entanto, como os estagiários estiveram responsáveis durante todo o estágio pela arrumação dos produtos e reposição de *stocks*, houve uma constante habituação da disposição dos medicamentos ao longo do tempo.

Rapidamente senti que este tipo de organização era uma mais-valia na minha aprendizagem como especialista de medicamentos. Permitiu consolidar conhecimentos de Farmacologia, ajudando a relacionar princípios ativos com mecanismos de ação e respetivas patologias. Este fator também me conferiu um maior sentido na função farmacêutica, não caindo de certo modo na opinião que um farmacêutico vende “caixas”, como algumas pessoas possam pensar.

2.1.3. Utentes fidelizados

A Farmácia Central, ao longo dos anos, fidelizou uma grande quantidade de clientes de longa data. Isto deve-se tanto à idade da Farmácia, que continua em atividade no mesmo local desde 1830, como também ao espírito alegre e relaxado e preocupação da equipa técnica pelos seus utentes como já indicado num ponto anterior.

2.1.4. Diversidade de funções executadas

As tarefas a realizar são sempre bem coordenadas entre os membros da equipa. Qualquer um dos 3 farmacêuticos pertencentes à equipa técnica pode desempenhar quaisquer tarefas necessárias, o que demonstra uma boa dinâmica, organização e polivalência. Felizmente este caso também é aplicado aos estagiários aquando uma instrução inicial em cada área, com exceção de algumas tarefas de exclusiva responsabilidade da Direção Técnica que exijam uma maior experiência, como o atendimento de fornecedores, verificação de encomendas diárias, etc.

2.1.5. Gabinete do Utente

A Farmácia Central dispõe de um gabinete de utente onde os clientes podem realizar a avaliação dos parâmetros vitais e bioquímicos, como a pressão arterial, frequência cardíaca, colesterol total, triglicéridos e glicémia e onde decorrem consultas de nutrição nas manhãs de quarta-feira.

Este local proporciona um contacto mais próximo entre o farmacêutico e o utente, sendo tanto um ótimo local de diálogo relaxado como um local de monitorização de problemas de saúde do cliente.

Os estagiários participavam ativamente na medição dos parâmetros vitais bioquímicos. Algum tempo após o início do estágio já conseguia fazer autonomamente este tipo de serviços.

2.1.6. Cooperação com outras farmácias

A Farmácia Central está inserida num local repleto de competição dado o número elevado de farmácias por área, ponto que será mais aprofundado de seguida. Este fator faz com que parcerias entre farmácias vizinhas sejam feitas, como é o caso da Farmácia Central. Estas parcerias/boas relações têm em mente combater tanto a necessidade de uma nova deslocação à farmácia pelo utente como de certa forma evitar quebras de stock durante o atendimento de clientes e a potencial perda destes para outra farmácia, além da perda da própria venda.

2.2. Pontos Fracos (Weaknesses)

2.2.1. Localização

A Rua da Sofia, localização da Farmácia Central, era outrora um dos maiores pontos de comércio de Coimbra, chegando a atrair imensas empresas e neste caso farmácias nas proximidades, neste caso 4 farmácias na mesma rua. A quantidade de movimentação na zona e uma era de crescimento económico conseguia suportar o elevado número de farmácias do local, no entanto atualmente não é o caso. A crise económica, a ausência de parques gratuitos de estacionamento na Baixa de Coimbra e um maior afastamento de zonas de mercado exterior faz com que haja menos movimento em todas as farmácias e uma competição mais intensa, acabando por ser pouco saudável para a prosperidade do negócio.

2.2.2. Não preparação de Medicamentos manipulados

Um ponto fraco que facilitava a perda de vendas para outras farmácias e a qual não tive contacto foi a não preparação de medicamentos manipulados.

A reduzida área da farmácia não permitia a confeção destes medicamentos de acordo com as leis, tal como o preço elevado envolvido na preparação destes. A reduzida procura na atualidade também poderá ser um fator preponderante na decisão da não manipulação destes medicamentos por parte da Farmácia Central.

2.2.3. Número de Estagiários

Embora os estagiários que tive contacto durante o estágio tenham contribuído para a continuidade do bom ambiente fraterno e relaxado da farmácia, o qual adorei, foi limitante na atribuição de tarefas e responsável por alguns tempos mortos.

O espaço limitado da farmácia e o nível de movimentação não proporcionava trabalho para todos em diversas ocasiões, onde chegámos a ser 4 estagiários ao mesmo tempo, acabando por experienciar menos situações profissionais no geral.

2.2.4. Reduzido espaço e Stock

A Farmácia Central, como muitas farmácias da Baixa de Coimbra, sofre de espaço reduzido. Este fator, de mãos dadas com a crise económica, impede um abastecimento de maiores quantidades de stock, o que, por muitas vezes, causava quebras de vendas por falta de produtos. Por exemplo, estas falhas de stock poderiam ser causadas por vendas acima da média de um produto específico ou simplesmente uma maior venda de genéricos de laboratórios específicos.

2.3. Oportunidades (Opportunities)

2.3.1. Receção e arrumação de encomendas

A receção e arrumação de encomendas foi a primeira atividade realizada e talvez a atividade com maior prevalência ao longo de todo o estágio.

Este facto tem uma razão de ser, sendo que me ajudou a inteirar na dinâmica da farmácia, a sua organização por grupo terapêutico, o local de arrumação de MSRM, MNSRM, dermo-cosmética, dispositivos médicos, entre outros e memorizar os nomes dos produtos, os seus preços e relacioná-los com os respetivos problemas de saúde. Além disso esta tarefa permitiu-me conhecer fornecedores e principalmente aprender o funcionamento geral do Sifarma 2000®.

A observação da realização de encomendas diárias e grandes encomendas diretas a laboratórios, responsabilidade da diretora técnica ou adjunta e baseados no histórico de compras e vendas, do stock atual e condições proporcionadas, também ajudou nesta percepção do domínio do Sifarma 2000® e na compreensão da gestão da farmácia e dos seus stocks.

2.3.2. *Atendimento*

Tanto a confiança da equipa técnica nos seus estagiários como o desejo da equipa de realmente potenciar a nossa aprendizagem como futuros farmacêuticos integrou-nos desde cedo nas funções de atendimento, inicialmente pela observação do atendimento de elementos da equipa e posteriormente sempre apoiados por estes.

Claro que a habituação a todas as componentes do atendimento, a função mais integral e determinante de um farmacêutico a nível de farmácia comunitária, demorou algum tempo. Temos que ter noção que nesta atividade nunca estaremos totalmente preparados e há sempre uma clara evolução e aprendizagem contínua pela frente, onde 6 meses de estágio não chegam para incorporar na integridade.

2.3.3. *Sifarma 2000®*

A Farmácia Central adotou a plataforma de gestão e atendimento farmacêutico, o Sifarma 2000®.

Durante todo o estágio tive o prazer de manusear este software que engloba praticamente todas as áreas de farmácia comunitária, desde atendimento a receção, criação e devolução de encomendas/produtos. Esta plataforma disponibiliza importantes informações científicas da maioria dos produtos existentes como a indicação terapêutica, efeitos secundários, interações e posologia, algo que facilita bastante o atendimento dos utentes.

Mais especificamente na secção de atendimento o Sifarma 2000® possibilita adaptar as vendas por tipos: receita, suspensa, sem receita ou a crédito, e permite um atendimento personalizado pela criação de fichas de cliente, uma opção que ajuda a fidelizar os utentes.

2.3.4. *Contacto com diversos tipos de Receitas*

Atualmente, a existência de diversos tipos de receitas de certo modo complexificou o modo de as rececionar, visto haver claras diferenças de tipo de receita a receita.

Embora o formato de Receita Sem Papel seja a atual receita obrigatória por todas as entidades de SNS posso dizer que também tive o prazer de experienciar a receção de Receitas Manuais.

Ao estar em contacto com os diferentes formatos de receitas cheguei à conclusão que realmente as Receitas Sem Papel apresentavam as maiores vantagens para os utentes, tendo uma maior liberdade no levantamento da prescrição. Os utentes assim podem optar por levantar todos os produtos prescritos ou parte deles, em datas diferentes (se a prescrição estiver conforme na data de validade) e em 2 ou mais estabelecimentos diferentes.

No entanto, e apenas como opinião pessoal, este sistema simplifica e menospreza em demasiada o trabalho do farmacêutico que pode ser interpretado como um mero vendedor de “caixas” de medicamento. Pode induzir à desfidelização do cliente e, pior, levar ao agravamento da polimedicação da população portuguesa, que já é elevada, pelo menor acompanhamento sistemático do farmacêutico e do médico. Um cidadão sem formação em saúde não deve ser deixado, na maior parte, encarregue da sua própria saúde.

2.3.5. Participação no Receituário

A aprendizagem sobre todas as etapas do receituário foi de extrema importância no entendimento dos organismos de comparticipação do SNS e na prevenção de erros durante o atendimento, especialmente com Receitas Manuais.

A equipa técnica não teve qualquer problema em me esclarecer todas as dúvidas e explicar todo o procedimento de conferência do receituário, processo que eu próprio cheguei a realizar. Foi-me explicado todos procedimentos a efetuar desde a entrada das receitas na farmácia até ao seu envio para o Centro de Conferência de Facturas (CCF), tendo ainda aprendido os cuidados a ter com as receitas de psicotrópicos.

2.3.6. Cartão Saúde

A Farmácia Central pertence ao grupo de Farmácias Portuguesas. Deste modo apresenta na sua farmácia as Revistas e Cartão Saúde. Este cartão oferece benefícios aos utentes que o usufruem com sentido à sua fidelização nas farmácias.

O Cartão Saúde permite a acumulação de pontos no cartão por parte do utente por qualquer compra de medicamentos não sujeitos a receita médica e serviços farmacêuticos que posteriormente podem ser trocados diretamente por produtos constantes no catálogo de pontos ou transformados em vales de dinheiro que podem ser utilizados para pagar a conta da farmácia (Farmácias Portuguesas, 2017).

O contacto relativamente a este método de aproximação ao cliente proporcionou experiências enriquecedoras com os clientes, que levava a conversas e uma maior interligação pessoal com este.

2.4. Ameaças (Threats)

2.4.1. *Processamento Informático*

Atualmente os sistemas de gestão e atendimento de Farmácia Comunitária dependem de equipamento informático e ligação à internet. Esta dependência promove a falhas de sistema que marcam o atendimento pela negativa.

A dependência do funcionamento de uma farmácia é baseada ainda em sistemas com grande possibilidade de falha, pressionando as farmácias a alternar constantemente o seu equipamento tecnológico e a maiores gastos.

Um destes sistemas que falhava constantemente era a ligação do Sifarma 2000® com os Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS), impossibilitando o processamento das receitas eletrónicas, entre outros.

2.4.2. *Desvalorização do Farmacêutico*

Durante o meu estágio e especificamente ao longo do atendimento ao público apercebi-me que muitos utentes, embora tenham havido bastantes exceções, tinham o estatuto do farmacêutico e do médico em perspetivas bastante diferentes.

Poucos são os que têm total confiança no farmacêutico e desvalorizam o seu aconselhamento em prol do aconselhamento de um médico, talvez por haver uma clara conexão na mentalidade dos utentes de a farmácia comunitária constituir um comércio e não apenas um estabelecimento de administração de saúde.

Esta mentalidade tem que ser combatida. A valorização da profissão farmacêutica deve ser demonstrada tanto pela formação mais completa dos presentes e futuros farmacêuticos, conferindo um melhor aconselhamento e profissionalismo no dia-a-dia da farmácia, como também pela luta dos seus representantes de profissão por melhores direitos e funções no cuidado de saúde pública.

2.4.3. *Obras externas*

Desde o começo do estágio o edifício onde se encontrava a Farmácia Central esteve em obras. Estas obras estendiam-se até ao exterior da farmácia e a sua entrada, chegando a esconder a farmácia por inteiro, deixando apenas a sua porta visível.

Obviamente que esta situação foi determinante no fluxo de clientes, visto que muitos não se apercebiam sequer que o local apresentava uma farmácia, chegando ao ponto de até clientes habituais não saberem onde a Farmácia se encontrava.

Este cenário acabou por se resolver, infelizmente mais tarde do que esperado, resultando numa menor movimentação de utentes na farmácia nesse intervalo de tempo, acabando por ser negativo tanto para a Farmácia Central como para os estagiários que tiveram menos oportunidades de aprendizagem enquanto as circunstâncias se mantinham.

2.4.4. Variabilidade de Stock

Embora tendo apreciado bastante o percurso do meu estágio curricular na Farmácia Central, apercebi-me do baixo poder de compra da população que frequenta as farmácias da Baixa de Coimbra. A prevalência de uma população idosa na zona e o tamanho reduzido da farmácia conduziu a que se apostasse menos, mas não na total inexistência, nas áreas de dermocosmética, puericultura ou até produtos de uso veterinário.

Este fator influenciou negativamente o meu estágio visto ter estado em contacto com poucos produtos e consequentemente impossibilitado na frequência de formações da maioria das outras marcas.

3. Casos Práticos

3.1. Calos dolorosos nos pés

Um utente idoso deslocou-se à farmácia com o desejo de solucionar os calos dolorosos nos pés.

Este caso ocorreu no início do meu estágio, estando a ser acompanhado tanto pela diretora técnica como pelos meus colegas de estágio. Rapidamente a diretora técnica me sugeriu perguntar se o utente era diabético. Após uma conversa com o utente esta suspeita acabou por se confirmar sendo que rapidamente procurei por pensos que desgastassem o calo do cliente sem a ação de ácido salicílico, que constituía a maioria dos pensos do mercado. Este facto deve-se ao maior risco de ferida em caso de utentes com diabetes mellitus, consequência da menor capacidade de cicatrização.

Neste caso aconselhei pensos hidrocolóides que iriam remover o calo através da ação da humidade, sendo uma escolha menos arriscada. Indiquei também algumas medidas não farmacológicas como colocar os pés em água morna de forma a amolecer o calo antes de colocar os pensos.

Depois deste primeiro contacto com o caso diversas ocasiões semelhantes ocorreram no seguimento do estágio curricular.

3.2. Toma concomitante de Analgésicos

Uma utente idosa dirigiu-se à farmácia com o desejo de levantar da sua receita a prescrição de Paracetamol + Tramadol 325 mg + 37,5 mg. De seguida acrescentou o desejo de adquirir Ben-U-Ron 1g.

Após algumas suspeitas relativamente às razões do pedido questionei à utente se tomava ambos os produtos ao mesmo tempo e se sabia que estes serviam para o mesmo efeito, sendo que Ben-U-Ron também continha Paracetamol. A senhora rapidamente me respondeu que não sabia e revelou ser analfabeta, não conseguindo ler e nunca tendo sido instruída quanto a estes factos. Calmamente expliquei que os dois produtos que me tinha pedido eram analgésicos para o mesmo sintoma, apenas diferindo em maior ou menor efeito comparativamente, sendo que a toma concomitante lhe podia vir a causar efeitos secundários num futuro próximo. Como a senhora me tinha indicado que a toma destes analgésicos era apenas para alívio de dores normais sugeri de imediato a não tomar os dois medicamentos em conjunto.

No final a utente levou apenas o medicamento prescrito e agradeceu vivamente a explicação, referindo também que nunca lhe tinham explicado estes detalhes e que iria ter mais atenção no futuro.

Após algum tempo a utente voltou à farmácia para tratar de outros problemas de saúde, talvez por este caso ter sido um atendimento relevante na sua fidelização na Farmácia Central.

Esta situação suscitou-me grande preocupação visto poder ter sido uma causa clara de negligência de serviços médicos ou farmacêuticos ou um simples exemplo de esquecimento da utente devido à sua idade avançada.

3.3. Pé-de-atleta

Um jovem utente, na casa dos 20 anos, aparece na farmácia com imensa comichão entre os dedos dos pés. Pedi-lhe para me mostrar os pés, verificando que tinha um problema de pé-de-atleta. Expliquei que tinha um fungo devido ao facto de ser uma zona húmida, consequência de transpiração excessiva, fator que o utente confirmou.

Aconselhei a compra de um creme à base de clotrimazol e um pó anti-transpirante com triclosan e expliquei um processo constituído tanto de medidas farmacológicas como não farmacológicas. De início aconselhei a levar os pés com uma solução desinfetante (o utente tinha Betadine em casa), de seguida pedi para secar bem o pé, colocar o creme sobre a zona afetada e colocar o pó nos sapatos e nas meias. Como últimas medidas aconselhei a calçar meias de algodão e mudar o calçado todos os dias.

4. Conclusão

O estágio curricular na Farmácia Central foi, sem dúvida, uma enorme oportunidade de contacto com o mundo farmacêutico e de aplicação e consolidação de conceitos apreendidos ao longo de quatro anos e meio de MICEF.

A função da profissão farmacêutica é de extrema relevância na promoção da saúde pública, função esta que deve ser representada e protegida por cada um de nós se pretendemos sensibilizar e marcar a população pela positiva na prestação de cuidados de saúde.

Não deixo a oportunidade de agradecer a toda a equipa que me ajudou a tornar num melhor profissional. Um especial obrigado à minha orientadora de estágio, Dra. Ana Rico, aos restantes elementos de equipa, Dra. Alda, Dr. Guillaume Tróia, Técnico Vítor Santos, e aos meus colegas de estágio, Andreia Pestana, Daniela Marcelino, Anabela Lopes, Pedro Viera e Andreia Leite.

Bibliografia

Farmácias Portuguesas, 2017 - Saúde | Como Funciona [Acedido a 04 de Setembro de 2017] Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/saude/como-funciona>

SPMS, 2107 - Home | Serviços Partilhados do Ministério de Saúde [Acedido a 04 de Setembro de 2017] Disponível em: <http://spms.min-saude.pt/a-spms/>

Parte II

**Relatório de Estágio em
Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância
Bluepharma, Indústria Farmacêutica, S.A.**

Lista de Abreviaturas

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SOP - Standard Operation Procedure

SWOT - Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats

AR - Assuntos Regulamentares

PV - Farmacovigilância

ARP - Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância

RH - Recursos Humanos

GMP - Good Manufacturing Practices / Boas práticas de Fabrico

CTD - Common Technical Document

eCTD - Electronic Common Technical Document

IMPD - Investigational Medicinal Product Dossier

FDA - Food and Drug Administration

I. Introdução

No decorrer do MICF diversas áreas suscitaram-me grande interesse. Assim decidi aproveitar a oportunidade de ingressar num estágio na Indústria Farmacêutica, visto que desta maneira poderia abrir novos horizontes e aplicar uma vasta gama de conhecimentos obtidos durante o curso.

O acesso a Unidades curriculares como “Assuntos Regulamentares do Medicamento”, Tecnologia Farmacêutica (I, II e III) e “Comunicação e Marketing Farmacêutico” captaram particular curiosidade na realidade da Indústria Farmacêutica. Um mercado movido por conhecimentos científicos, tecnologias e gestão tornam esta indústria desafiante e cativante.

A minha admissão na Bluepharma, Indústria Farmacêutica, S.A. (Bluepharma) para um estágio de três meses, no departamento de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância, é o alvo deste relatório de estágio, fundamentado numa análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

2. Bluepharma

A Bluepharma é uma empresa Farmacêutica com sede em Coimbra. Iniciou a sua atividade em Fevereiro de 2001, na sequência da aquisição, por um grupo de profissionais ligados ao sector, de uma unidade industrial do país, pertencente à multinacional alemã Bayer (Bluepharma, 2017a).

A sua atividade desenvolve-se pela produção de medicamentos próprios e para terceiros, pela investigação, desenvolvimento e registo de medicamentos e comercialização de medicamentos genéricos. Os seus produtos farmacêuticos garantem os mais elevados padrões de qualidade, consequência do know-how da sua equipa técnica e do dinamismo e visão da sua equipa de gestão (Bluepharma, 2017a).

Ao longo dos seus 16 anos, a Bluepharma transformou uma unidade industrial que empregava 58 pessoas e que operava para o mercado nacional num grupo económico de 20 empresas e que emprega cerca de 450 colaboradores. Abriu sucursais em 7 países (Espanha, Angola, Moçambique, Colômbia, Chile, Brasil e EUA) e exportou, em 2016, 86% da sua produção para mais de 40 países (Bluepharma, 2017c).

Por estas razões o Grupo Bluepharma é hoje um dos maiores empreendedores e inovadores do setor farmacêutico com diversos prestígios. Por exemplo em 2014, a Bluepharma foi considerada uma das 100 melhores empresas para trabalhar em Portugal, atribuído pela Revista Exame e Accenture (ALERTAEMPREGO, 2014), e, em 2014 e 2015, venceu o galardão de Melhor Exportadora Nacional nos *European Business Awards*, onde participaram mais de 32 mil empresas de 33 países europeus (Bluepharma, 2017b).

3. Análise SWOT

Esta análise SWOT consiste numa opinião crítica relativamente ao meu estágio no departamento ARP na Bluepharma. Análise que irá referir os pontos fortes e pontos fracos com que me deparei durante o estágio, assim como apontar as oportunidades proporcionadas e as ameaças encontradas no decorrer do mesmo.

É importante referir que todos os pontos que serão abordados de seguida baseiam-se numa perspectiva meramente pessoal proveniente das funções desempenhadas, formações proporcionadas, entre outros, que de certo modo marcaram este estágio.

A Tabela 3 apresenta sumariamente todos os pontos relativos ao meu estágio avaliados numa análise SWOT.

PONTOS FORTES	PONTOS FRACOS
<ul style="list-style-type: none">• Receção e integração na empresa;• Formações;• Sistema de Gestão Integrada;• Contacto com outras áreas de interesse profissional;• Atribuição de trabalho e responsabilidade;• Projeto primário;• Possibilidade do estágio.	<ul style="list-style-type: none">• Duração do estágio;• Insuficiente contacto com a área de AR e PV.
OPORTUNIDADES	AMEAÇAS
<ul style="list-style-type: none">• Aplicação prática de temas abordados no MICF;• Participação em reuniões dos AR;• Desenvolvimento da Língua Inglesa;• Assistência de Teleconferências.	<ul style="list-style-type: none">• Conhecimentos insuficientes na área de AR;• Conhecimento limitado da realidade da indústria farmacêutica.

Tabela 3 | Análise SWOT do Estágio Curricular na Bluepharma

3.1. Pontos Fortes (Strengths)

3.1.1. Receção e integração na empresa

Desde o momento de início do estágio, dia 2 de Maio de 2017, que fui bem recebido na Bluepharma. O Departamento de Recursos Humanos (RH) zela pela receção e integração de todos os colaboradores da empresa, e os estagiários curriculares não são exceção.

Todos os novos colaboradores, estagiários ou não, são orientados durante o primeiro dia pelos Recursos Humanos. Explicam-nos a orgânica da empresa e do formato de serviço de

refeições interno, a cantina da Bluepharma. Logo após foi feita uma visita guiada pela empresa, acompanhadas por apresentações individuais de cada um de nós em todos os departamentos na altura disponíveis para tal.

Após as apresentações gerais fui encaminhado para o departamento responsável pelo meu estágio, Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância, onde fui novamente bem integrado pelos meus colegas e pela Engenheira Ariana Castro, Diretora do departamento, que me apresentou a dinâmica geral dos AR, as suas funções e o projeto que iria ser o foco do meu estágio.

Facilmente me apercebi que a Bluepharma realmente fomenta o espírito de entreajudar, integração, melhoria contínua e formação dos seus colaboradores. Dito isto, a empresa proporcionou uma excelente Semana de Acolhimento no início do estágio, organizada pelos RH. Esta semana consistiu em formações sobre o funcionamento dos diversos departamentos da empresa, entre outros, dando uma noção mais alargada do *modus operandi* de uma indústria farmacêutica como a Bluepharma.

A própria necessidade de realização de consultas de avaliação médica nas instalações da empresa demonstra um nível acrescentado de preocupação pelo bem-estar dos seus colaboradores.

De salientar também que a atividade de verão realizada, o Bluefun 2017, foi crucial para a minha integração na empresa. Este evento estimula o team-building interdepartamental por via de atividades e convívio com a maioria dos elementos da Bluepharma, desde estagiários a Diretores de departamentos e membros de Administração.

3.1.2. Formações

A Bluepharma proporcionou-me diversos tipos de formações. Das mais relevantes foi a Semana de Acolhimento, que decorreu entre 8 a 12 de Maio, e que correspondeu aproximadamente a 13 horas e meia de formações. Teve formações relativas a Gestão de Qualidade, Assuntos Regulamentares, Planeamento e Gestão de Produção, Farmacovigilância, formações do departamento de Informática e temas como GMPs, Melhoria Contínua e Ambiente, Saúde e Segurança no Trabalho foram também apresentados. Tivemos ainda a oportunidade de visitar as instalações de Inovação, Desenvolvimento e Inovação, Desenvolvimento Analítico e Galénico, Fabricação, Embalagem e Armazém, com formações relativas ao trabalho feito em cada departamento/local.

Para além da Semana de Acolhimento ainda tive oportunidade de assistir a formações específicas do meu departamento, em formato de Webinars ou Telecomms, por exemplo uma formação relativa ao eCTD 4.0, uma futura edição do CTD.

É relevante indicar, mesmo que não tenha usufruído, que a Bluepharma proporciona cursos de inglês aos seus colaboradores nas suas instalações.

3.1.3. Sistema de Gestão Integrada

Logo no início do meu estágio tive que ler os SOPs gerais da Bluepharma e os procedimentos específicos do departamento de ARP, visto que antes de qualquer colaborador da empresa desempenhar uma determinada tarefa necessita de ler e/ou ter formação nos procedimentos operacionais normalizados.

Os SOPs são contextualizados num procedimento específico e contêm uma explicação detalhada da tarefa a desempenhar. Estes SOPs são revistos regularmente e atualizados, caso for necessário, sendo um importante passo para obter sistemas integrados de qualidade e melhoria contínua numa empresa.

3.1.4. Contacto com outras áreas de interesse profissional

Uma grande vantagem de pertencer ao departamento de AR é o facto de estar em constante contacto com outros departamentos e como consequência com um leque alargado de conhecimentos relativos ao MIF, precisamente um dos aspetos que mais me atraiu nesta área.

O contacto com outras áreas pode ter origem no simples facto da necessidade de informação por parte de outros departamentos na compilação de documentação, como é o caso de eCTDs, IMPDs ou simplesmente Deficiency Letters.

Neste sentido, foi um privilégio acompanhar os meus colegas intradepartamentais e interdepartamentais ao aplicar diversos conhecimentos obtidos durante o MIF.

3.1.5. Atribuição de trabalho e responsabilidade

Um grande ponto forte do meu estágio foi a atribuição de trabalhos durante o meu estágio aos quais a equipa atribuía uma elevada importância, rapidamente incutindo um sentido de responsabilidade e razão no meu estágio curricular.

O projeto primário, referido no próximo ponto, é um grande exemplo. Mas outros trabalhos como a ajuda na realização de Dossiers de renovação de genéricos em Moçambique ou pequenas pesquisas de regulamentação para auxílio do trabalho dos meus colegas são outros exemplos de confiança no meu trabalho por parte da equipa.

Tudo isto permite aos estagiários contribuir com o seu trabalho para a empresa enquanto crescem como profissionais.

3.1.6. Projeto primário

Sumariamente, os AR são divididos territorialmente em 2 equipas, uma responsável pelo território Nacional e Europeu e outra pelo território Americano e resto do Mundo. De acordo com o meu projeto primário previamente delineado pelas minhas orientadoras, Eng^a. Ariana Castro e Dra. Sofia Silva, fui colocado na equipa do território Americano e resto do Mundo.

O foco do meu trabalho, um documento Excel denominado de “FDA Guidelines Tracking Table”, foi o projeto prioritário que me acompanhou ao longo de todo o estágio. Foi apresentado pelas minhas orientadoras como um projeto importantíssimo dada a relevância do mercado Norte-americano e a dificuldade em encontrar Guidelines necessárias pelos ARP e outros departamentos, sendo que este documento iria agilizar a pesquisa de documentação para projetos presentes e futuros da Bluepharma, por exemplo o registo de novos produtos na FDA.

Durante a realização do documento tive de arquivar a maioria das guidelines presentes no site oficial da FDA, totalizando em 627 Guidelines (anexo 1). De seguida analisei especificamente as guidelines que, em reunião com a Eng^a Ariana Castro, representavam à partida interesse para o sucesso da Bluepharma. Estas guidelines pertenciam a categorias como “Generics”, “Procedural”, CGMP, entre outros, dando um total de 125 guidelines analisadas.

Nas guidelines analisadas era indicado: em que departamentos eram relevantes, palavras-chave, em que fases regulamentares deveriam ser lidas, o grau de importância para a empresa e notas onde apresentava sumariamente a minha opinião pessoal sobre essa guideline, principalmente por pontos que considerava importantes.

A leitura das guidelines permitiram-me absorver detalhes científicos relativos a praticamente todas as áreas de indústria farmacêutica, desde parâmetros de controlo de qualidade e estabilidade a requisitos regulamentares, por exemplo o modo de um produto genérico ter acesso a 180 dias de exclusividade de mercado.

No final do estágio, ao ter terminado o projeto com sucesso, fiz uma breve apresentação do documento perante toda a equipa dos ARP (anexo 2), que constituiu um bom treino para a futura defesa de tese.

3.1.7. Possibilidade do estágio

O facto de a FFUC ser a única Faculdade do país que permite aos seus alunos realizar um estágio curricular em indústria farmacêutica, e a colaboração de empresas como a Bluepharma, demonstra uma clara diferenciação entre os recém-formados farmacêuticos da FFUC em relação a outras faculdades.

3.2. Pontos Fracos (Weaknesses)

3.2.1. Duração do estágio

O estágio curricular na Bluepharma revelou-se como um importante contacto com a indústria farmacêutica e com os seus profissionais em primeira instância. No entanto, considero que a duração do estágio me limitou no que toca às tarefas executadas, uma vez que não cheguei a fazer todas as tarefas relativas a AR.

3.2.2. Insuficiente contacto com a área de AR e PV

Durante o estágio estive sempre muito envolvido no meu próprio projeto primário. Embora tenha tido contacto com a estruturação de IMPDs ou dossiers de medicamentos em Moçambique, este contacto foi muito curto. Não tive oportunidade de observar compilações de CTDs, respostas a Deficiency Letters ou outras atividades relativas ao departamento AR.

Relativamente à área de PV, esta secção do departamento era encarregue a um grupo externo. Assim sendo, o único contacto que tive com PV foi na formação de Farmacovigilância durante a Semana de Acolhimento.

Considero este um ponto fraco do meu estágio uma vez que áreas tão vastas como AR e PV claramente necessitam de mais tempo para adquirir conceitos fundamentais e participar em atividades intrínsecas destas áreas.

3.3. Oportunidades (Opportunities)

3.3.1. Aplicação prática de temas abordados no MICF

À medida que fui adquirindo alguma autonomia e estando exposto a diferentes áreas durante a leitura das guideline da FDA, pude constatar o quão diverso pode ser a profissão farmacêutica.

Tive a oportunidade de aplicar conceitos teóricos de MICF em contexto profissional, principalmente durante o meu projeto primário, onde necessitava de conhecimentos farmacêuticos para interpretar as diversas guidelines. Durante esta interpretação, os conhecimentos do curso ajudaram bastante a entender o próprio conteúdo das guidelines e a distinguir quais eram importantes e quais eram menos relevantes.

3.3.2. Participação em reuniões dos AR

Durante o estágio tive a oportunidade de assistir a algumas reuniões internas do meu departamento. Além de ter sido um bom passo à integração pessoal na equipa também foi uma boa ocasião para presenciar a forma de gerir o departamento, ao definir objetivos internos alinhados com os da própria empresa e coordenar os recursos humanos do departamento.

3.3.3. Desenvolvimento da Língua Inglesa

O constante contacto com a língua inglesa durante o meu estágio, quer seja pela leitura contínua de guidelines provenientes da FDA ou EMA ou até durante formações em Webinars ou Telecomms foi responsável pela reaprendizem da língua e o seu desenvolvimento. Cada vez mais é importante a mestria desta língua em áreas científicas.

Este contacto com a língua inglesa foi uma das razões que me instigou a escrever a presente monografia em inglês.

3.3.4. Assistência de Teleconferências

A existência de elevado número de teleconferências é uma característica intrínseca ao departamento de ARP. A necessidade de falar com clientes da Bluepharma, dos quais a grande maioria estrangeiros, demonstra a importância que a língua inglesa tem para vincar em áreas farmacêuticas como também o quão importante é desenvolver capacidades de comunicação.

3.4. Ameaças (Threats)

3.4.1. Conhecimentos insuficientes na área de AR

No decorrer do meu estágio na Bluepharma senti-me arrebatado com novos conhecimentos relativos à área regulamentar, especialmente provenientes do território Norte-americano, talvez significando que a unidade curricular de “Assuntos Regulamentares do Medicamento” esteja algo incompleta relativamente a processos estrangeiros.

Por estar razões penso que este ponto constitui uma ameaça tanto em estágios, como no início da carreira profissional na área de Assuntos Regulamentares.

3.4.2. *Conhecimento limitado da realidade da indústria farmacêutica*

A realidade da indústria farmacêutica é uma área extremamente desconhecida pela grande maioria dos alunos durante o seu percurso da faculdade e daí também uma das razões por detrás da grande curiosidade dos estudantes. A incapacidade de compreender as diversas áreas da indústria farmacêutica e interligá-las acarreta dificuldades na adaptação aos estágios, novos postos de trabalho ou até mesmo no momento de escolher uma área específica.

Relembrando o início e término do estágio, reconheço uma evidente evolução na perceção da área industrial farmacêutica. No início do estágio ao ter de interligar guidelines a domínios de conhecimento departamentais constituiu uma grande dificuldade pessoal. No entanto a ajuda das formações proporcionadas pela Bluepharma e dos meus colegas de ARP permitiu uma maior compreensão e conexão do setor industrial e farmacêutico.

4. Considerações Finais

O estágio na Bluepharma não só me fez crescer como pessoa como também me permitiu apreender inúmeras competências científicas.

O trabalho feito, principalmente no projeto primário, fez com que desenvolvesse uma visão aprofundada da indústria farmacêutica ao ter a capacidade de conectar informações específicas a cada departamento da empresa. O simples facto de conseguir atribuir um grau de importância às guidelines perante os interesses atuais da Bluepharma ou atribuir uma guideline relativamente a uma fase regulamentar específica do produto demonstra o quanto a minha perceção da empresa e do negócio evoluiu.

Para além destas competências a Bluepharma posiciona-se de uma forma que permite a transmissão de valores como trabalho de equipa, responsabilidade, organização e competência, valores que certamente me irão ajudar a vincar no mercado de trabalho.

Agradeço à Bluepharma a oportunidade que me proporcionou e à FFUC ao permitir este tipo de estágios curriculares. A realidade da indústria farmacêutica, que há muito tencionava experimentar, fez-me alargar horizontes.

Qualquer expectativa criada à entrada para o estágio foi ultrapassada, também em grande parte devido à equipa que me acolheu. Um especial agradecimento às minhas orientadoras Eng^a Ariana Castro e Dra. Sofia Silva e ao resto da equipa: Dra. Maria Bandeira, Dra. Ana Catarino, Dra. Catarina Madaleno, Dra. Cristiana Vaz, Dra. Andreia Gonçalves, Dra. Daniela Ferreira e Dr. Diogo Teixeira.

Bibliografia

- BLUEPHARMA, 2017a - Quem somos | Bluepharma [Acedido a 09 de Setembro de 2017]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-us.php>
- BLUEPHARMA, 2017b - Comunicação, Notícias | Bluepharma [Acedido a 09 de Setembro de 2017] Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/communication-news.php>
- BLUEPHARMA, 2017c - Grupo Bluepharma | Bluepharma [Acedido a 09 de Setembro de 2017] Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/bluepharmagroup.php>
- ALERTAEMPREGO, 2014 - As 100 melhores empresas para trabalhar em Portugal 2014 [Acedido a 09 de Setembro de 2017] Disponível em: <http://blog.alertaemprego.pt/100-melhores-empresas-para-trabalhar-em-portugal-2014/>

Parte III - Monografia

Cancer drugs: Market and Sustainability

List of abbreviations

NCI - National Cancer Institute (US)

WHO - World Health Organization

DNA - Deoxyribonucleic acid

RNA - Ribonucleic acid

QALY - Quality-adjusted life-years

IARC - International Agency for Research on Cancer

R&D - Research and Development

US - United States of America

UK - United Kingdom

FDA - Food and Drug Administration

NICE - National Institute of Health and Clinical Excellence

HTA - Health-technology Assessment

ERP - External Reference Pricing

IRP - Internal Reference Pricing

NCE - New Chemical Entity

EOL - End-of-life

Abstract

As the years go by, life expectancy rises and so does the prevalence of cancer. Although this isn't the only problem this disease presents, as rising concerns on the prices of cancer drugs corners health systems to cost-containment measures.

The aim of this dissertation is to comprehend cancer drugs market and the reasons behind its unsustainability. To achieve this goal we'll research the cancer extent in the world and apply pharmaco-economic knowledge to oncology, while also perceiving possible solutions to problems found.

Keywords: Cancer; Drugs; Oncology Market; Cancer Drugs R&D; Pharmaceutical Industry; Sustainability; Health System; Pharmaco-economy; Cost-Containment.

Resumo

À medida que os anos passam o aumento da esperança média de vida é acompanhado por maior prevalência de cancro. Mas este não é o único problema relativo a esta doença, visto também haver uma preocupação acrescentada na subida dos preços dos fármacos contra o cancro, obrigando os sistemas de saúde a medidas de contenção de custos.

O objetivo deste trabalho é compreender o mercado de medicamentos contra o cancro e as razões por detrás da sua insustentabilidade. Para alcançar esta finalidade teremos de investigar a existência de cancro no mundo e pesquisar informação de carácter Farmacoeconómico aplicada à oncologia, enquanto tentamos propor soluções para os problemas encontrados.

Palavras-chave: Cancro; Medicamentos; Mercado oncológico; Medicamentos contra o cancro em R&D; Indústria Farmacêutica; Sustentabilidade; Sistemas de Saúde; Farmacoecologia; Contenção de custos.

1. Introduction

Cancer is anticipated to be one of the biggest health problems in the future. As its incidence and mortality rises each passing year many pharmaceutical companies have turned their focus into cancer treatments and possible cures.

On the past decades, the focus on oncology brought scientific advances that redefined cancer as it was known and made possible the comprehension of this unknown disease. It is clear that this rapid evolution has significantly increased survival rates, but at the cost of huge R&D investments, a good margin of which due to the costs of clinical trials to prove efficacy.

The desperate unmet needs for cancer treatment have made pharmaceutical companies eager to respond, leading to uncontrolled investments on cancer drugs R&D and consequent high pricings. But the problems didn't end there. As huge investments were made it was possible that companies could also launch drugs with steep prices and low quality-of-life improvement, taking advantage of the unmet needs for cancer.

Health Systems, on the other hand, struggle to keep with cancer drugs evolution. The possibility that pharmaceutical companies can exploit public payers and the decreasing monetary capacity from health systems build a harsh climate for cancer drugs sustainability.

This is where we delve into cancer drugs issues: oncology drug market, financing and sustainability strategies, points of controversy and beyond to raise our awareness about this huge problem deeper in the future and possibly find a common ground for solutions.

2. Cancer Basics

To better understand the economic standpoints we need to look objectively into the disease itself. To know why cancer is such a globally feared disease and to comprehend the reasoning behind the burden to healthcare budgets that diagnosis and treatment represents we need to delve into the overall knowledge about this condition.

Cancer has always existed since the appearance of multicellular life forms. It does not solely affect humans, but also animals. According to American Cancer Society *some of the earliest evidence of cancer is found among fossilized bone tumours, human mummies in ancient Egypt, and ancient manuscripts* with the oldest description of cancer dating back to about 3000 BC in Egypt.

Although cancer's long existence, it was never well understood (and still not fully to the present day) until the late twentieth century. The discovery of James Watson and Francis Crick, the chemical structure of DNA, which received a Nobel Prize in 1962, was one of the biggest steps towards the comprehension of cancer. The continuous study and correlation of DNA to cancer followed by the revolutionary development in science, medicine and technology led to more knowledge in these last 3 decades than all the other centuries combined, resulting in an astonishing progress on cancer prevention, early detection, and treatment (American Cancer Society, 2014).

2.1. What is Cancer

According to WHO, *cancer is a generic term for a large group of diseases that can affect any part of the body. A defined feature of cancer is the rapid creation of abnormal cells that grow beyond their usual boundaries, and which can then invade adjoining parts of the body and spread to other organs, the latter process is referred to as metastasizing. Metastases are a major cause of death from cancer (WHO, 2017).*

This “rapid creation of abnormal cells” is caused by genetic changes. Changes which normally occur in gene growth and division controllers (like proto-oncogenes or tumour suppressor genes) making these unviable and unable to stop the cell’s growth. Mutations in DNA repair genes can also make these cells dangerous, hindering the ability to fix DNA and augmenting the probability of even more mutations beyond those already provoked by each cell uncontrolled growth and multiplication.

After an uncontrolled growth and multiplication of cells is formed a so called tumour. However, not all tumours are cancerous and represent a danger to health. There are benign tumours, which do not invade nor spread to other tissues and don’t grow back when fully removed, and so aren’t considered as cancerous, although benign tumours can be life threatening if present in the brain (NCI, 2017a). On the contrary, cancerous tumours are malignant and bypass the immune system through different methods, growing insatiably during a short period of time.

Mostly without initial symptoms, the later a cancer is stopped the higher the possibility it has spread to other organs through the blood or lymph system, causing metastases.

Metastases normally have the same molecular characteristics (most of the same mutations) of its original cancer. As of this fact it is considered metastatic cancer to have the same type of cells as the original cancer, consequently sharing the same name (NCI, 2017a).

2.2. Risk factors and carcinogens

It is known that exposure to one or more risk factors during the course of a lifetime higher the possibility to incur cancer. Some examples of these factors are:

- Tobacco, the single most important risk factor for cancer and responsible for approximately 22% of cancer-related deaths globally (Lancet. 2016);
- Alcohol;
- Unhealthy diet;
- Physical inactivity;
- Obesity;

- Carcinogenic infections due to *Helicobacter pylori*, Human papillomavirus (HPV), Hepatitis B virus, Hepatitis C virus, Epstein-Barr virus (Plummer M et al, 2012) and human immunodeficiency virus (HIV);
- Ionizing and ultraviolet radiation;
- Urban air pollution.

Interestingly enough the first four risk factors above are also shared between other noncommunicable diseases (NCD).

Interpreting cancer as a genetic disease can point out to inheritance playing a big factor. It is believed the more relatives who have had the same or related types of cancer, and the younger they were at diagnosis, the stronger someone's family cancer history is. This means that it is more likely that the cancer or cancers are being caused by an inherited faulty gene (Cancer Research UK, 2015).

Considering carcinogens, they are substances or exposures that can lead to cancer, effecting DNA directly or through other methods like faster cell division that increases the chances of DNA mutations.

The World Health Organization's IARC has a major goal of identifying causes of cancer, using a system of classification of carcinogens. As of 2014, IARC has identified more than 100 chemical, physical, and biological agents as "carcinogenic to humans", many of which had already been recognized long before the comprehension of cancer. Due to the difficulty to prove candidates as carcinogenic, hundreds more agents are listed as probable, possible or unclassifiable carcinogenic to humans. Well known "carcinogenic to humans" are for example: benzene, ethanol, tobacco, UV radiation and coal emissions (American Cancer Society, 2014).

2.3. Worldwide data

Cancer is one of the leading causes of morbidity and the second leading cause of death globally in 2015 (WHO, 2017).

Considering this information and with resource to GLOBOCAN we take a closer look at epidemiological data of the year 2012.

According to this data cancer had 14.1 million new cases diagnosed worldwide (excluding non-melanoma skin cancer), represented in fig. 1, with age-standardized incidence rates of 182 per 100 000.

Relatively to **mortality** in the year 2012 there were 8,2 million estimated deaths, represented in fig. 2, and age-standardized mortality rate of 102 per 100 000. The five leading common sites of cancer death that year were lung (19,4% of the total), liver (9,1%), stomach (8,8%), colorectum (8,5%) and breast cancer (6,4%)(Stewart & Wild, 2014). Comparatively, in the year 2015, mortality rises with 8.8 million estimated deaths and the same five leading sites

of cancer death: lung (19,2% of the total), liver (8,95%), colorectum (8,8%), stomach (8,6%) and breast (6,5%), representing nearly 1 in 6 deaths globally due to cancer. The increase of mortality rates of 2015 comparatively to 2012 seems to back up the rising concern on cancer, with WHO expecting the number of new cases to rise by about 70% over the next 2 decades.

On cancer **global distribution** it is believed that 70% of deaths from cancer occur in low- and middle-income countries (WHO, 2017). This fact can be justified by several reasons. Low- and middle-income countries have higher cancer causing infections, higher illiteracy and consequently less population informed about cancer in order to seek help, also many of these countries have inaccessible diagnosis and treatment. In 2015, only 35% of low-income countries reported having pathology services generally available in the public sector. More than 90% of high-income countries reported treatment services were available compared to less than 30% of low-income countries (WHO, 2017). In addition, cancers associated with a lifestyle typical of developed countries, including cancers of the breast, colorectum, and prostate, have a considerable better prognosis than cancers of the liver, stomach, and oesophagus, which are more predominant in low-income countries (Stewart & Wild, 2014).

Contrarily, contemplating **cancer incidence**, the highest rates of new cases are associated with the high-income countries of North America, Western Europe, Japan, the Republic of Korea, Australia, and New Zealand, perhaps suggesting that underdeveloped countries don't have real representation of cancer incidence, due to lower possibility of diagnostics.

Estimated number of cancer cases in 2012

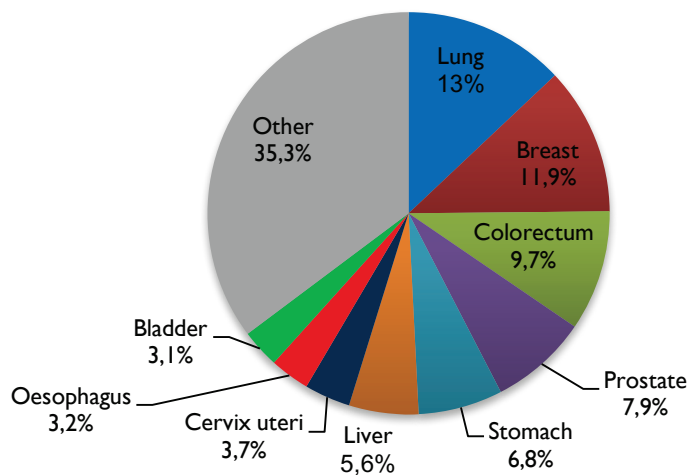


Fig. 1 | Estimated world cancer incidence by major cities, all ages and both sexes, 2012, total: 14 090 149

Estimated number of cancer deaths in 2012

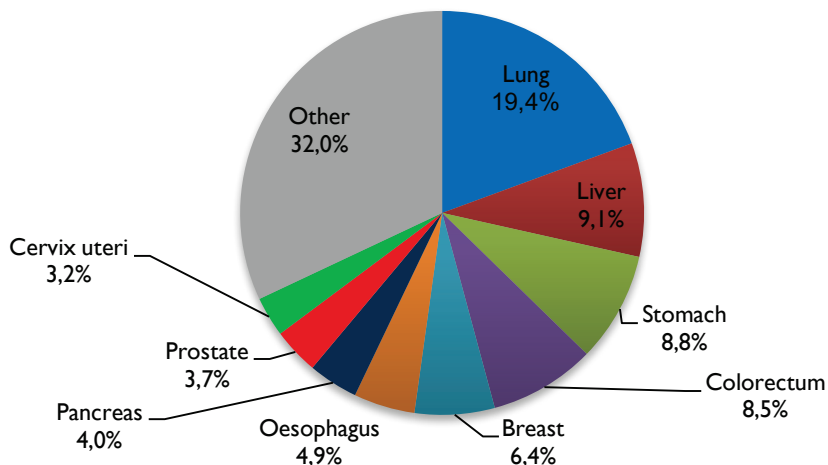


Fig. 2 | Estimated world cancer mortality proportions by major sites, all ages and both sexes, 2012, total: 8 201 030

With this data we can interpret that wealth plays an important factor to accessible cancer diagnosis and treatment, due to its financially heavy characteristics.

There are important differences to consider of cancer incidence and mortality between both sexes and all ages.

In the year 2012, between males and females there were slightly more incident cases (53% of the total) and deaths (57%) among men than women.

Among men, the five most common sites of cancer incidence and mortality in 2012 were the lung, prostate, colorectum, stomach, and liver. While among women, the five most common sites of cancer were the breast, colorectum, lung, cervix, and stomach. This information is crucial to interpret the data on cancer incidence on age.

Fig. 3 shows the GLOBOCAN estimated incidence rates for all cancers combined (excluding non-melanoma skin cancer) by age group for men and women.

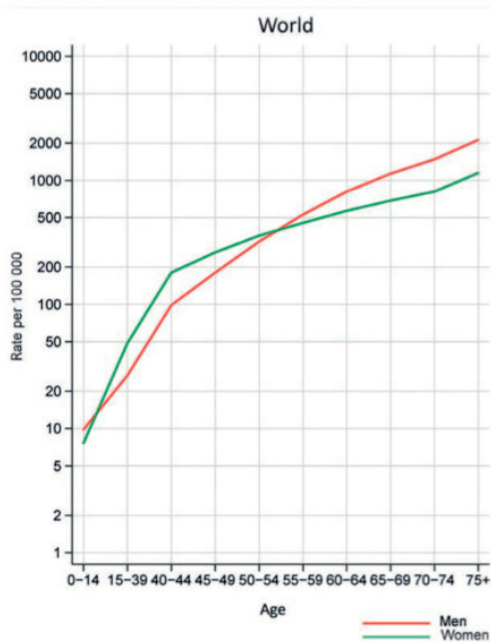


Fig. 3 | Estimated world cancer incidence rates per 100 000 by 5-year age group, for all sites combined (excluding non-melanoma skin cancer), in men and women, 2012 (adapted from B. Stewart, C. Wild, 2014)

Deciphering this data we can corroborate that only in the youngest age group (0–14 years) are rates similar between the sexes. After childhood, women have higher incidence rates than men until about the age of 50 years, when rates in men overtake those in women and then become substantially higher from the age of 60 years. The excess rates in women before the age of 50 years is due to the relatively earlier age at onset of cervical cancer and, especially, breast cancer compared with other major cancers. After the age of 50 years women enter menopause, with the less exposure to hormones such as estrogens, there is a lower risk of developing those cancers. Above the age of 60 years, prostate cancer and lung cancer in men become more common (Stewart & Wild, 2014).

2.4. Diagnosis

Cancer as a complex disease is not only hard to treat but also to diagnose. Diagnostic involves tests and procedures to confirm the presence of disease and identify the correct tumour type, location, extent and stage.

There are several ways to diagnose cancer, and it depends on the doctor's suspected type of cancer and stage. The financial burden of cancer diagnosis also strongly depends on what type of tests is chosen by the doctor and the patient. After a review of patient history and physical examination the cheaper and normally first of the line approach exams are laboratory tests of blood, urine and other body fluids (NCI, 2017b). These tests normally target markers, such as cancer specific proteins, but aren't completely reliable, even with abnormal/positive results. As such it's usually followed by other tests:

- Biopsy,
- Endoscopy,
- Genetic tests,
- Imaging tests:
 - X-ray; CT scan; PET scan;
 - MRI; Nuclear scan; Ultrasound, etc.

These tests are costly, with the imaging tests representing the bulk of the diagnosis expense. Taking an example of breast cancer suspicion, a mammography (x-ray test) or a Breast MRI are usual tests taken by patients.

It is important to know that if cancer is indeed present, these tests aren't the last to be undertaken as of the necessity to track the size of tumours during treatment and also after the complete treatment. During treatment known examples of tests can be navigational bronchoscopy and endoscopic ultrasound used to find and reach small tumours and after the complete treatment tests like CT or PET scans can be adopted.

To have an idea, in the year 2014 the average annual cost in the US were about \$23,269 per diagnosis of cancer (Aitken, 2016).

2.5. Treatment

With oncology being a complex, relatively new and emerging area there aren't many treatments with high overall survival or progression free results in comparison to other diseases, therefore the large demand for cancer research and innovation and the constant appearance of new drugs and therapies options.

There are several types of cancer therapies, the most common being chemotherapy, radiation therapy, surgery, immunotherapy, hormone therapy and targeted therapy. Cases where patients are only having one treatment are uncommon, but exist. Most patients have combinations of treatments, such as surgery and chemotherapy and/or radiation therapy. There are also treatments of palliative nature or so called supportive care in order to relieve the suffering and provide a better quality of life in more serious illness, normally present at advanced cancer stages and as EOL cases.

2.5.1. Chemotherapy

Chemotherapy is the most common treatment in present cancer care. It works by targeting cancerous cells' cycles, though not specifically, slowing their growth and stopping their division. Chemotherapy drugs are grouped by their chemical structure and their relationship with other drugs. The most known of these drug groups are:

- Alkylating agents;
- Antimetabolites;
- Anti-tumour antibiotics;
- Topoisomerase inhibitors;
- Mitotic inhibitors.

Alkylating agents work through damaging the cell's DNA, in all phases of the cell cycle, represented by drugs like altretamine, chlorambucil or cisplatin. **Antimetabolites** interfere with DNA and RNA growth by substituting for the normal building blocks of RNA and DNA, with examples like methotrexate and 5-fluorouracil (5-FU). **Anti-tumour antibiotics** change the DNA inside cancer cells to keep them from growing and multiplying, such as doxorubicin, bleomycin or mitomycin-C. **Topoisomerase inhibitors** like mitoxantrone and etoposide interfere with enzymes called topoisomerases I and II, which help separate the strands of DNA so they can be copied. Finally **Mitotic inhibitors** like docetaxel, vinblastine or vincristine keep enzymes from making proteins needed for cell reproduction (American Cancer Society, 2016).

These chemotherapy drugs can be administered in many ways. Treatments like intravenous, intra-arterial, topical, intramuscular, intravesicular or oral are some ways of chemotherapy administration, intravenous being the most usual. Oral drugs represent only a small portion of chemotherapy but are considered the future and overall objective of cancer care.

2.5.2. Radiation therapy

Radiation therapy keeps cancer cells from growing and multiplying through interference in DNA chain. This type of treatment is considered to be more localized than chemotherapy, not having as much effects on the rest of the body, but at the same time not being the best solution to metastatic cancer. This therapy can be provided through external beam radiation, the most common radiation therapy, internal beam or systemic radiation. External radiation therapy works by high-energy beams aimed into the tumour, while internal beam is provided through an implant inside the body and near the tumour. Systemic radiation therapy is the only one of these three depending of drugs, called radiopharmaceuticals, in liquid form and administered intravenously or orally, like radioactive iodine, strontium or radium.

2.5.3 Hormone Therapy

As of hormone therapy it is utilized in hormone-dependent cancers such as breast, prostate and endometrial by preventing production of hormones or their usage by cancer cells. Hormone therapy is provided by hormone-like drugs as tamoxifen and fulvestrant for example.

2.5.4. Side effects

Cancer treatments are known to be of long duration in order to successfully work. Unfortunately most of these therapies, with exception of targeted therapy and most immunotherapy do not specifically target cancerous cells, damaging healthy cells in the long run and being responsible for side effects. Some of most common are:

- Fatigue;
- Hair loss;
- Infections;
- Nausea and vomiting;
- Chemo brain, which affects concentration and focus;
- Destruction of blood-forming stem cells, making a necessity for stem cell transplants to restore these cells, often administered to patients with lymphoma or leukaemia induced through Alkylating agents for example.

Grievous side effects, with consequent worse quality of life and high patient consume of resources and time make cancer treatment one of the most globally feared treatments. These problems patients face during cancer treatment normally build to adjuvant administration of corticosteroids and chronic use of pain killers.

2.5.5 Targeted Therapy and Immunotherapy

With innovation in cancer treatments come wagers on targeted therapy and immunotherapy. These strive on easier administration routes, such as oral or vaccines, and less side effects with the clinical targeting of specific characteristics of some cancers, being more focused on so called sub-types of cancers.

A case of a Targeted Therapy is the Tyrosine Kinase Inhibitors. This class, although considered chemotherapy, has a high specificity toward tumour cells, providing a broader therapeutic window with less toxicity compared to conventional chemotherapy (Arora & Scholar, 2005). Tyrosine kinases are an especially important target because they play an important role in the modulation of growth factor signalling. Activated forms of these enzymes can cause increases in tumour cell proliferation and growth, induce antiapoptotic effects, and promote angiogenesis and metastasis. In addition to activation by growth factors, protein kinase activation by somatic mutation is a common mechanism of tumour genesis. Because all of these effects are initiated by receptor tyrosine kinase activation, they are key targets for inhibitors. These Inhibitors will compete with the ATP binding site of the catalytic domain of several oncogenic tyrosine kinases, consequently preventing tumour progression (Arora & Scholar, 2005). Some examples of this class drugs are imatinib mesylate (STI571; Gleevec), gefitinib (Iressa), erlotinib (OSI-1774; Tarceva) (Arora & Scholar, 2005).

As for Immunotherapy, it is believed to administer truly gamechanging treatments in this decade. This is all due to the huge breakthroughs in clinical trials with drugs, such as nivolumab, pembrolizumab (PD-1 inhibitors) and atezolizumab (PD-L1 inhibitors), presenting with a remarkable clinical profile (Aitken, 2016) and being able to treat several cancer types that did not have successful treatment before. While stimulating the patient's own immune system to fight the present cancer, nivolumab, for example, can give people with advanced head and neck cancers an extra three months of life, when survival expectancy at present is around six months (BOSELEY, 2017).

3. Oncology Market

Oncology is a health trend of the last decades. Referring it as a trend might sound insulting considering the disease, but economically speaking it is flourishing each passing year. Perhaps it is evolving too rapidly, since the health systems cannot continuously cope with all the scientific breakthroughs and are starting to protect themselves from these costly treatments.

The human necessity to solve the toxic riddle that is cancer and to deliver unmet needs for fighting this terrifying disease is clear, as long as there are systems willing to pay. This focus on oncology will not end, at least for the next 5 to 10 years considering the high budgets on R&D and the number of new drugs on clinical development projects.

To understand the economic extent of this disease so we can later perceive the financing problems of this area and its hanging by a thread sustainability we need to look at the Oncology market face values and data, taking in consideration the worldwide data of the disease itself pointed-out in this document in chapter 2.3.

First and foremost we take a look at the total expense of cancer drugs, although there are some differences in values depending on the authors. According to IMS Institute, the global oncology market, based of cancer therapeutics and medicines used in supportive care, reached \$107 billion in 2015, representing an increase in constant dollars of 11.5% over the prior year and up from \$84 billion in 2010. Considering this continuous market growth, its costs are expected to reach and exceed \$150 billion globally by 2020 (Aitken, 2016). It is important to not confuse these values with the total potential economic impact of Oncology treatment since we are mainly considering cancer drugs and not the costs of high technology used in diagnosis (ex.: MRI) and treatments (ex.: radiation therapy), or human services (ex.: injections administration and consults) that would steep this value even further.

3.1. Main Therapies and cancer types values

Towards the therapeutic type, the bigger modalities in 2015 were Chemotherapy, Targeted therapy, Hormonal therapy and the recently leading Immunotherapy (Tatkare, Deepa, 2015). Immunotherapy rose above Chemotherapy in sales due to its “blockbuster” drugs and their higher cost.

As for the market per cancer type, it is led by Blood cancer drugs, followed by Breast, Lung and Prostate cancers, considering the year 2015. Lung cancer has the highest mortality rates being a acceptable reason for its appearance in this list. On the contrary, the other three cancer types have low mortality rates but high incidence in developed countries, this is explained by a significant cure or survival odds through the use of extremely costly drugs for these cancer types and the high-income countries’ ability to pay them.

3.2. Oncology Pharmaceutical Companies

The ten largest oncology companies together represent most of the oncology market value, their revenues are shown in fig. 4 (Dezzani, Luca, 2017). Collectively, these pharmaceuticals have 130 molecules in their late stage pipelines, representing from 20% to 60% of their total research activity which indicates a higher growth in the future.

In total there are more than 500 companies actively pursuing oncology drug development around the world, 300 of which entirely focused on oncology.

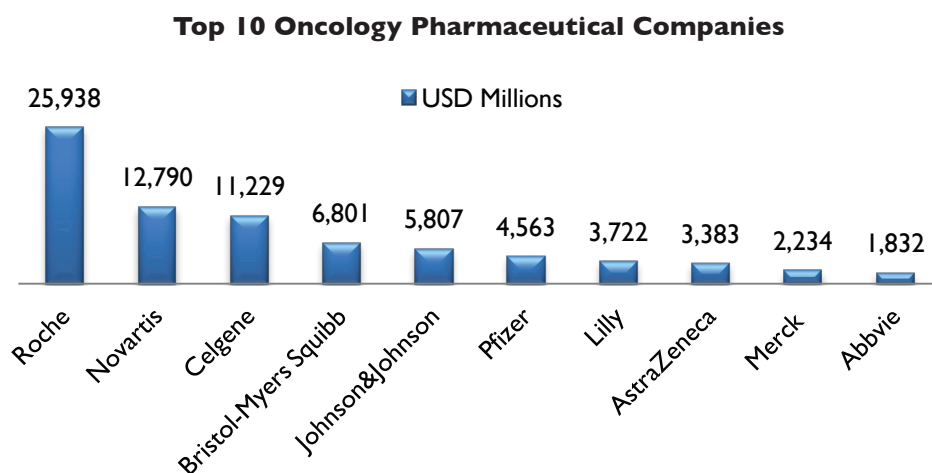


Fig. 4 | Major Pharmaceutical Companies revenues in oncology, 2016

3.3. Blockbuster Drugs

The industry's 20 top-selling cancer drugs generate sales of over \$50 billion worldwide. Of the over \$26 billion revenue of Roche in 2016, \$21 billion were composed only of 3 drugs, Rituxan, Avastin, and Herceptin (Stone, Kathlyn, 2017). The top 5 cancer drugs in sales are shown in table 4.

Brand name	Generic name	Manufacturer	Global sales	Indication
Rituxan	Rituximab	Roche	\$7.5 billion	Non-Hodgkins Lymphoma, chronic lymphocytic leukemia
Avastin	Bevacizumab	Roche	\$6.7 billion	Breast, colorectal, lung, kidney, ovarian cancer
Herceptin	Trastuzumab	Roche	\$6.5 billion	HER2+ breast cancer
Imbruvica	Ibrutinib	Johnson & Johnson/ Pharmacyclics	\$5.3 billion	Mantel cell lymphoma, chronic lymphocytic leukemia
Revlimid	Lenalidomide	Celgene	\$4.2 billion	Multiple myeloma

Table 4 | Top 5 cancer drugs in sales by brand and generic name, manufacturer, global sales and indication

Most of these cancer drugs are monoclonal antibodies, such as Rituxan, Avastin and Herceptin, which justifies the industry current trust and investment in the immunotherapy and targeted therapy areas.

3.4. Cost per treatment

In the US, patients in active treatment had an average annual total cost for care in the order of \$58,097 in 2014, up 19% from 2013 (Aitken, 2016). This rise is derived from drugs recently approved for cancer indications, for example 12 of the 13 new drugs in 2012 were priced above \$100,000 per year of therapy (Kantarjian et al., 2014).

Treatment costs for new therapies are high, ranging from \$6,000 to \$13,000 (and exceptional cases even higher) per treatment month in the US, backed up by fig. 5. Clinical benefits are indeed significant for many of the recent launches, although real world evidence of patient benefits, like QALY, is not systematically gathered and reported, leaving inconsistent cost and value assessments (Aitken, 2016). Not only this but according to Paul Cornes, lack of ability to control rising spending on cancer drugs makes their costs rise 5x faster than other classes of medicine.

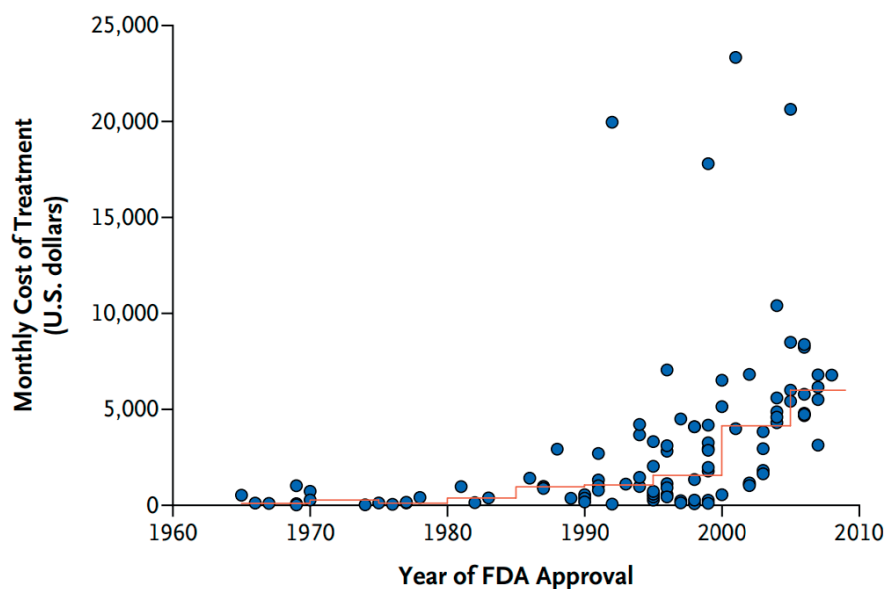


Fig.5 | Monthly and Median Costs of Cancer Drugs at the Time of Approval by the Food and Drug Administration (FDA), from 1965 through 2008 (adapted from Bach, 2009)

3.5. Geographic Distribution

Geographically, the oncology market in 2015 is strongest in the US, representing a total market of \$48.5 billion (46%), followed by Europe's 5 (Germany, France, UK, Italy and Spain) with an average of \$21.9 billion (20,5%) and then Japan with \$8,8 billion (8,2%).

Taking in consideration the oncology share of countries' total drug costs, they can range from 2.5% in the case of India to almost 16% in the case of Germany and France. In US, cancer drugs account for 11.5% of total drug costs in 2015, up from 10.5% in 2011 (Aitken, 2016).

3.5.1. US Data

The US accounts for 46% of the global total market for therapeutics, up from 39% in 2011, this is especially due to a more rapid adoption of newer therapies and a less controlled market compared to Europe.

Over the past five years, the cost of oncology medicines in the US increased by \$15.9 billion, making a total of \$48.5 billion. Over \$9 billion of this total growth came from the adoption of new therapies introduced since 2010, one of the reasons is FDA currently

having the faster timers for registration of these innovation drugs. Also a similar amount of the growth is due to increased volume and price of existing branded drugs (Aitken, 2016).

An interesting fact is that almost 40% of the total cost of targeted therapies in the US is for oral formulations, up from 26% in 2010. This reflects a change with new therapies, removing the need for injection or infusion in a physician's office or hospital outpatient facility and lowering the costs of human services in these facilities.

3.5.2. Portugal Data

In Portugal, from January to October 2016, the total Hospital expense was €925 Million of which 27,6% share of the market (€255 Million) were from Immunomodulators drugs and 10,8% share (€99 Million) were from cytotoxics drugs.

The two pharmacotherapeutic subgroups mentioned above are mainly for cancer treatment, as shown in figure 6.

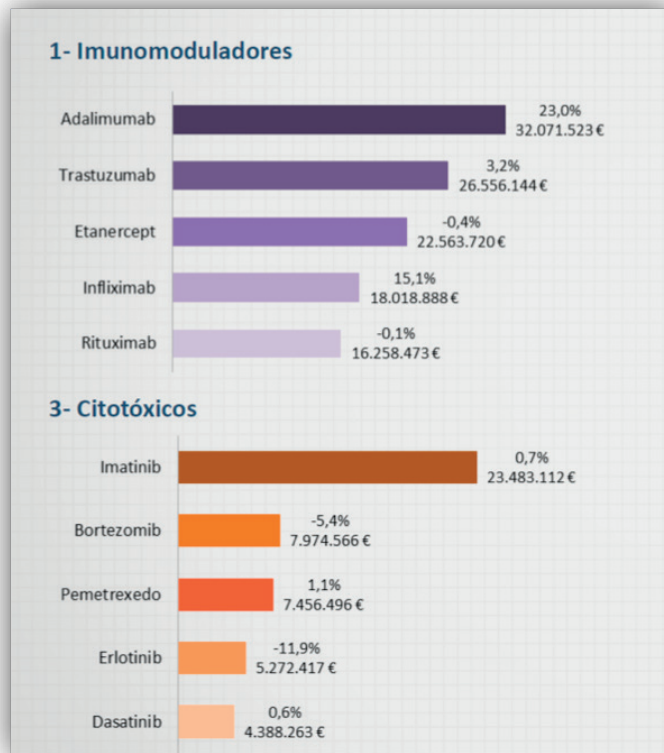


Fig. 6 | Main pharmacotherapeutic subgroups Drugs responsible for Portugal Hospital expense, Jan-October 2016; 1- Immunomodulator Drugs; 3- Cytotoxic Drugs. (adapted from INFARMED, 2016)

This means that Portugal, a country small as it is, already presents high expenses in cancer drugs. How can this country sustain such high costs?

3.6. Oncology R&D

Oncology market is one of the faster growing markets in present day with a strong focus on R&D. Information that can back up this statement is the fact that oncology drugs in clinical development has expanded by more than 60% over the past decade (Aitken, 2016), with almost 90% of the focus on targeted agents, represented in fig. 6.

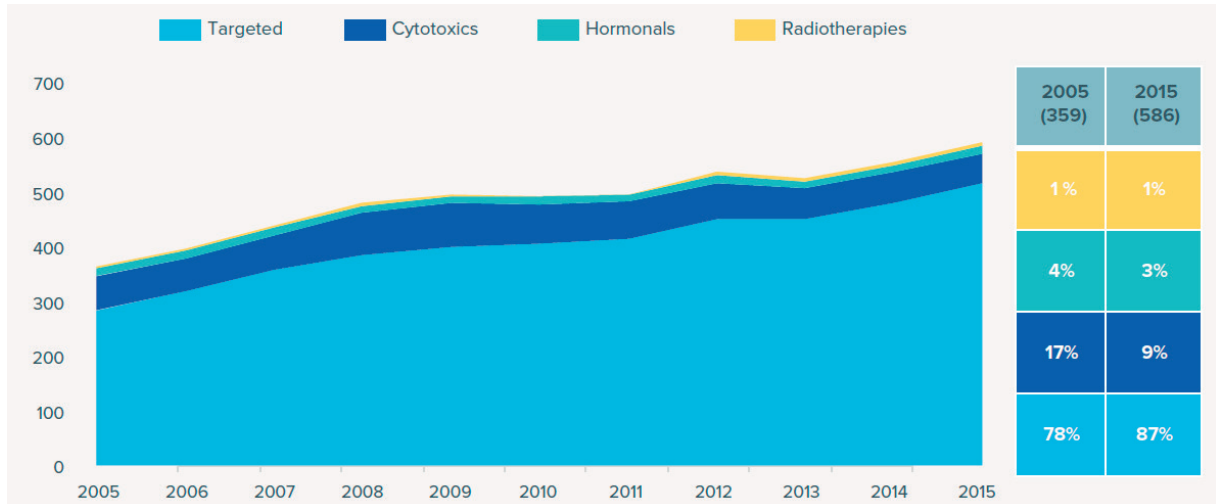


Fig. 6 | Growth of late phase Oncology pipeline, 2005-2015 (adapted from Aitken, 2016).

In the market, over 20 tumour types are being treated with one or more of the 70 new cancer treatments that have been launched over the past five years.

The impact of these new medicines on patient care is exemplified by the case of the two PD-I immuno-oncology drugs (Pembrolizumab and Nivolumab), that reflect their remarkable clinical profile in melanoma for example, a disease that didn't have any specific treatment in the past.

For Avastin, one of the blockbuster cancer drugs, the cost associated with the development of this product was roughly \$2.5 billion to generate evidence to understand its potential value. With costs and investments such as these, and the risks of not realizing a return on such investments, valuation of therapies, rewarding innovation for cancer treatments can all be challenging (Schickedanz, 2009).

4. Health System on Cancer drugs

Present countries, specially developed ones, have had policies with objectives of reaching an educated population, equal and governed by the same laws and same rights, including healthcare access so all reach positive quality-of-life during their lives. The objective of equal access to health is a utopia, but for the last decades doable to a certain extent. With that in mind countries created health systems, proving care through drugs and other treatments that in other cases most individuals couldn't actually afford, making them free to the patient or lowering its burden in cost through reimbursements.

These politics fed science growth, R&D and health based companies, where the continuous discovery of diseases had a consequence: the need for their cure or, if not possible, the improvement of quality-of-life or its longevity at any cost. This is where problems start to rise, where diseases, like cancer, have steep costs in R&D compared to most of the others and pressure health care budgets with their high pricing.

4.1. Reasoning behind Cost-Containment

The continuing lack of economic growth in many countries compared to the non-stop rise in pharmaceutical expenditure is responsible for cost-containment policies from the part of national health authorities and European policy makers.

Policy makers are growing more aware that, by regulating pharmaceutical markets correctly, savings can be achieved without compromising the quality of care. This is why policies promoting the use of generic medicines are often at the forefront and the attempt of increasing the cost-effectiveness of medicinal products (Carone et al., 2012).

The argument commonly given to justify high product prices is the increasing R&D cost of bringing a pharmaceutical to the market. The cost of developing a new drug has increased, while uncertainty has also been rising, reducing expected returns. A meta-analysis conducted by Morgan et al. demonstrated that between 1975 and 2013 development costs had increased nearly ninefold and reached an average \$1.447 billion (McGuire et al., 2015).

Since these huge R&D costs justify high pricings it becomes clear that it is now the most relevant drawback to these drugs' market access considering the present cost-containments policies (McGuire et al., 2015). It seems that these drugs need to prove "value" for money, since health authorities start economic evaluations as part of the equation in pricing and reimbursement decisions.

However measuring "Value" is challenging since it's not an exact science. This is what Pharmaco-economics studies aim to deliver: cost effectiveness and cost utility, like QALY, to account for an unmet clinical need and help in the decision making (Blansett, Colasante, 2009). A way for these new drugs to have a successful market access is by presenting the health authorities with significant clinical advantages in comparison to its competition and, if there's none, to show effectiveness in unmet needs of a disease with a right price.

4.2. QALY

As previously said, “value” is challenging to account. This is where Quality-adjusted life-year (QALY) comes into play. QALY is a widely used measure of health improvement that is used to guide health-care resource allocation decisions and one of the methods to quantify cost-effectiveness.

The QALY was originally developed as a measure of health effectiveness for cost-effectiveness analysis, a method intended to aid decision-makers charged with allocating scarce resources across competing health-care programs. The US Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine and the NICE in Britain have both endorsed the conventional QALY for their “reference case,” i.e., a standardized methodological approach to promote comparability in cost-effectiveness analyses of different health-care interventions. In using QALYs, we assume that a major objective of decision makers is to maximize health, health improvement or benefit across the population subject to resource constraints based on amounts of time spent in various health states. We note, however, that decision-makers may also have other objectives such as equity, fairness, and political goals, all of which currently must be handled outside the conventional QALY cost-effectiveness model (McGuire et al., 2009).

The basic construct is that individuals move through health states over time and that each health state has a value attached to it. Health is defined as the value-weighted time, life-years weighted by their quality, accumulated over the relevant time horizon to yield QALYs. Health states must be valued on a scale where the value of being dead must be 0, because the absence of life is considered to be worth 0 QALYs. On the contrary, the upper end of the scale is defined as perfect health, valued as 1. To permit aggregation of QALY changes, the value scale should have interval scale properties such that, for example, a gain from 0.2 to 0.4 is equally valuable as a gain from 0.6 to 0.8. States worse than dead can exist and they would have a negative value and subtract from the number of QALYs (Weinstein et al., 2009).

We need to ask the question about how does QALY truly tell what value is. Value in QALY is normally measured by individual preference with preference surveys in which standard gambles, time trade-offs, or visual analog scales are used to assess preferences for specified health states. But to whom will we return to? Are those of people who are currently experiencing the health state of interest, or people on whose behalf the decisions are being made and who may or may not be in the health state at the time they assess this survey. There isn't a true definitive answer to this issue, the only way to have full objectivity in value would be with patients that had experienced all possible human diseases and all their health states in different times, but, fortunately we have to say, there aren't any. This way we can either ask for people's preferences or values about their own health or about the health of others, taking the fact that when asking about the health of others these people need to be informed about the points that they are being asked to value (Weinstein et al., 2009).

Finally, we ask these questions through multiattribute utility instruments (surveys), like EuroQOL 5-item scale (EQ-5D), The 7-item Health Utilities and others. In this approach,

the health states that are valued comprise a matrix of combinations of health domains, or attributes, which are associated with the particular instrument. For example, the 243 health states in the EQ-5D are defined by selecting one of the three levels of health within each of the five health domains (Weinstein et al., 2009). EQ-5D is the method of choice in most contemporary cost-effectiveness studies by the Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine and by NICE. The problem is that different surveys give different results, due to the preference elicitation methods, the choice of health attributes or/and the manner in which interactions across the individual health attributes are modelled.

This cost-effectiveness study, as the reference model for value in health (new cancer drugs for example), easily shows Pharmaco-economic's complexity and just how much it still needs to develop. The simple fact there being several models other than QALY and even sub-types of QALY demonstrate wide controversy in health value measurement.

4.3. Cost-Containment policies

At the given time, there is a generalized economic and financial crisis and the projected costs of an ageing population along with the rising prices of drugs force public health care payers to shorten their budget.

Cost-containment policies, result of the Health Systems' Reforms, favour the rational use of medicinal products and contribute to control public expenditure. Its purpose is to provide evidence-based guidance, either by cost-effectiveness studies or not, for country-specific pharmaceutical policies. While countries differ in processes, there are common strategies of core pricing and reimbursement policies, directed at providers and users (Carone et al., 2012).

As a matter of fact these policies are indeed reducing manufacturer-realized net sales, resulting in lower realized prices by manufacturers, showing containment results (Aitken, 2016).

As a result of failing the evaluation from these cost-containment policies not all cancer drugs become accessible to patients due to lack of reimbursement. Of the drugs approved in 2014 and 2015 by a selection of developed countries, only the U.S., France and Scotland have more than half included on reimbursement lists at the end of 2015 (Aitken, 2016).

There are many models of cost-containment policies, some of which represented in fig. 7.

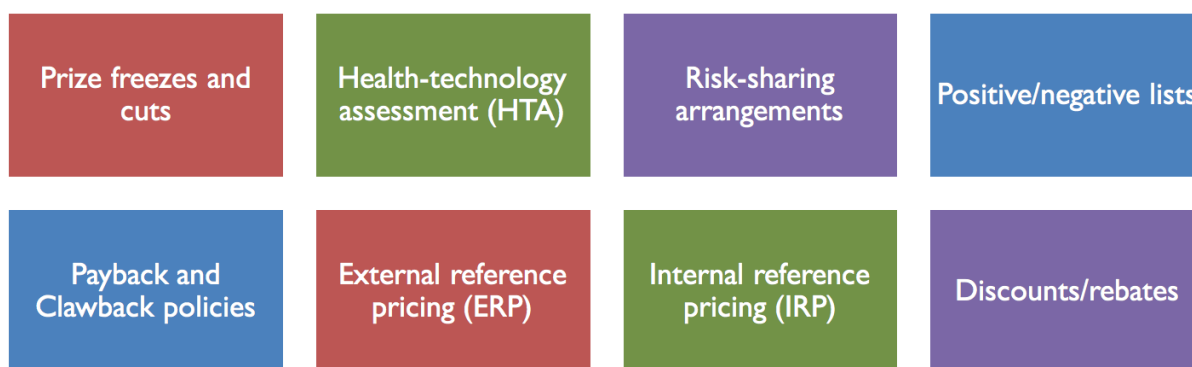


Fig. 7 | Cost-containment model policies (Carone et al., 2012)

In most EU Member States, prices of pharmaceuticals are set through ERP. ERP establishes a price on the basis of prices of the same product in other countries, mainly reimbursed drugs, set by the pricing authorities alone or negotiated between the manufacturers and the pricing authority (Carone et al., 2012).

IRP consists of determining the maximum price for generics and the maximum reimbursement rate for each medicine (Carone et al., 2012).

As said before, some health systems define pricing and reimbursement based on evidence of value and cost-effectiveness. Such is the case of HTA, assessing the additional value of a medicine relative to treatment alternatives. Currently it is mainly used in EU for coverage and reimbursement decisions (Carone et al., 2012). For example, NICE in the UK defines a quantitative threshold (£20,000 to 30,000) that reflects the willingness to pay for an additional quality adjusted life-year (QALY). Above the threshold, pharmaceuticals are in general not reimbursed (Carone et al., 2012).

It is also important to state that no country utilizes only one model of cost-containment but several, since some are more appropriate to specific drug areas than others, as of the case of Risk-sharing arrangements.

4.3.1. Risk-sharing arrangements

Of all cost-containment policies we focus on the rather recent risk-sharing arrangements due to its higher application in cancer drugs, with the reasons approached further.

First and foremost, Risk-sharing arrangement is a way to limit the growth in public pharmaceutical expenditure while ensuring a maximum health gain within limited budgets (Adamski et al., 2010). Secondly, it is also used to speed up access of patients to pharmaceuticals, whilst ensuring that financial risks are shared based on cost-effectiveness and the budget impact of the medicine (Carone et al., 2012). This is a great method to use on drug markets that have many new pharmaceuticals with potential low level of health gain, which is the case of too many cancer drugs.

At the moment this cost-containment model has three different working schemes.

4.3.1.1. Price-volume agreements

Price-volume agreements, popular in Hungary and Italy, are financial-based schemes which trigger refunds from the manufactures if pre-agreed sales/volumes are exceeded. Refunds may be in form of lowering reimbursed prices. Payback policies are also a form of price-volume agreements, mostly on the level of total pharmaceutical spending (Carone et al., 2012).

In Hungary, under this scheme, pharmaceutical companies are obligated to pay the Ministry 12% of their total reimbursed sales each year. In addition, the first 9% of any budget overspend for a given class, this cost is shared by the social health insurance and pharmaceutical companies. When overspend exceeds 9% of the agreed budget, all the additional costs are covered by the pharmaceutical companies. The payback in 2006 was 22.5 billion HUF, which is €90 million, representing 5.69% of the budget (Adamski et al., 2010).

Another example is in Italy, where Bevacizumab for the management of approved cancers cannot exceed €25,941 per year (Marchant, 2010).

4.3.1.2. Patient access schemes

Patient access schemes drugs are granted for free or at a lower price for a limited time period, so as to improve funding. They may also set an expenditure cap for a specific medicine at patient level, granting free treatment once the cap is reached (Carone et al., 2012).

In the US this scheme was adopted by Genentech, to help address public concern over the rising prices for cancer drugs. In 2006 patient access schemes was used to cap the total cost of Bevacizumab at \$55,000 per year for patients below an income of \$75,000 per year. Costs are a particular issue especially for patients with breast cancer, as well as earlier stages of lung and colon cancer, with the scheme resulting in a 50% reduction or more in costs for one year of treatment (Adamski et al., 2010).

NICE in the UK has also adopted patient access schemes. One example includes cetuximab, for the treatment of metastatic colorectal cancer, which will be rebated as free stock (1 vial per 8 utilized) when used in combination with Folfex. Another example includes Sunitinib, for patients with metastatic renal cell carcinoma, which the first treatment cycle (6-weeks costing an average of £3139/patient) is provided free (Adamski et al., 2010).

4.3.1.3. Performance based models

Performance based models trigger refunds if a pre-agreed performance level, a desired health gain for example, is not reached (Carone et al., 2012).

This scheme is in place in the UK, in the case of Velcade (bortezomib), for the treatment of multiple myeloma, where payment is received only in the case of patients with a positive response to the medication (Austvoll-Dahlgren et al., 2008).

5. Sustainability

With all the research above it is pretty clear that the Oncology market will hit a saturation point very soon. Most other drug markets are lowering in public budget, due to policies such as higher utilization and faster implementation of generics and biosimilars.

Oncology does indeed have important factors to justify its continuous rising. The fact it is one of the newer areas in health and the bigger breakthroughs of clinical value are extremely recent (last decades of 20th century until today) and so the existence of generics and biosimilars is really low compared to older markets.

Further we have to take in consideration that prevalence, diagnosis rates and treatment rates for cancer will ascent paired by higher expense.

In this chapter we try to understand why cancer drugs are so hard to sustain and the reason behind controversial problems of this market.

5.1. Generics and Biosimilars

Considering patent duration is 20 years, governments need to wait until they can lower cancer drugs price through generic policies and competition, but this isn't the only problematic.

Even if present cancer drugs have their patent expire it is expected that R&D introduces new products (mainly immunotherapies) that will be responsible for partially offsetting a reduced use of some of these existing treatments with inferior clinical outcomes in comparison (Aitken, 2016). Also schemes from the companies' patent expiring brands may strive to its life extension through new indications in other cancers, new formulations (oral administration), etc.

What we want to understand is if favouring penetration of cancer generics and biosimilars is the best option payers have to be able to sustain oncology expense. Data tells us that, in the US, almost \$5 billion were saved during the past five years of 2015 when the loss of patent exclusivity for some older brands resulted in lower use of the brand and switching to generics (Aitken, 2016) which is a positive indicative to cancer sustainability.

Allied with the increase in market share of generics and biosimilars, countries resort to IRP policy, which typically means determining the maximum price for generics and the maximum reimbursement rate for each medicine. At least 20 EU Member States do apply IRP (Carone et al., 2012).

Pharmaceutical companies often compete by marketing rather than pricing. IRP, instead, forces companies to enter into price competition, as they may choose to reduce prices in line with the reference price in order to keep or increase their sales (Carone et al., 2012). Interestingly, in countries with already high generic market share, generic firms compete on prices. In these markets, free pricing appears to work better than setting price-caps, as these would possibly lead to less price competition. Therefore, any measures increasing the share of generics in pharmaceutical consumption improve the conditions for price competition based on IRP but also based on free pricing (Carone et al., 2012).

These policies do intertwine well with the huge pharmaceutical desire in the generics and biosimilars market for cancer, especially in US where FDA permits 180 day exclusivity to the first registered generic for each drug. This exclusivity represents a huge monetization for pharmaceutical companies. Many companies start their generic or biosimilar development years before the specific brand patent fall. Even more so for blockbuster drugs such as Avastin, where profit is expected to be bigger which also means a more intense competition.

But doesn't this fierce competition hurdle generic companies in a way that it isn't lucrative to manufacture these products anymore? Are these health system schemes more a risk than a solution? What is certain is that countries resort more and more to IRP in conjunction to other policies to increase generic penetration and incentivize for price competition, reducing reference prices even further (Carone et al., 2012).

5.2. Patent system

The concept behind the patent system is that R&D is incentivized through a monopoly position being secured for some time after product launch (McGuire et al., 2015).

However, it is not clear that a reliance on patents, particularly when prices are being contained, provide the appropriate incentives for optimal R&D. It is also unclear, in aggregate terms, whether patent protection has generally been beneficial for the sustainability of health systems (McGuire et al., 2015).

Across the economy as a whole patent protection does not seem to have stimulated more productive R&D levels. This appears also to be true in the specific case of pharmaceuticals. Historically, R&D expenditure within the pharmaceutical sector has run at 12% per annum, increasing recently to 18%. Along with pharmaceutical productivity being estimated to have declined by some 20% over the period 2001–2010, reflects in-existent increase in outputs to match the increase in input expenditure. The only answer is a heavily reliance on increasing product prices. This is consistent with what has been witnessed in the oncology market, where there has been no increase in product sales volume, but a marked increase in product prices, all at a time when price regulation has been increasing (McGuire et al., 2015).

In short, R&D productivity has fallen at a time when price regulators have become less price elastic. It is the interplay between the failures of the patent system to support appropriate incentives in pharmaceutical sector R&D with the increasing regulation of pharmaceutical product prices that has provided the perfect storm to squeeze the recovery of investments from the individual firm's perspective (McGuire et al., 2015).

It may be better to re-think the whole incentive and regulatory structure by starting to fragment the R&D/product commercialization structure for example. Innovation and product cycle could be broken into discrete parts and design incentives and reimbursement specific to each part. We could incentivize all early, basic research with appropriate prizes, allowing public or private research institutions to compete for the development of NCEs. There are no simple solutions. It may be that the most productive solutions lie in rewarding product research and development in different ways at different stages (McGuire et al., 2015).

5.3. End-of-life cancer

Cancer is one disease with considerable EOL expectancy (patient nearing death), especially when late diagnosis occur, which normally means advanced stages and metastatic cancer. Where there are ethical and cost evaluations problems for normal cancer treatment, the controversy grows even broader when considering EOL treatment and what type of choices are made.

On our society, one can tell the justice by how it treats its least well-off members, special concern or priority is often given to those who are worst off. Does this justify spending more on cancer patients who are near death? In other words, are those with the worst health (those nearest death) truly those in the most urgent need? (Schickedanz, 2009). Some would argue that this is not the case and that changes should be made. But one fact tells us that our society has buried so deep in this matter that it cannot simply say “no” as an answer and reject possible treatment in the last stages of life of a patient, as it is considered unethical and politically wrong.

Quoting Al Jonsen “Our moral response to the eminence of death demands that we rescue the doomed” (Schickedanz, 2009). Patients are willing to pay any price, although they rarely pay all or even most of it, to achieve a personal rescue. Seriously ill patients with metastatic cancer, for example, are willing to accept a far greater burden for a small chance of benefit. In one study cancer patients were willing to withstand substantial side effects and risks for a 1 percent chance of cure, while physicians required a higher probability of benefit (10 percent), and nurses and the general public required a higher probability still (50 percent) (Agrawal & Emanuel, 2003).

If we look cost-wise, in the case of Herceptin (trastuzumab), the drug was launched into a specific patient population in 1998 as frontline therapy for metastatic breast cancer. It showed a significant median overall survival improvement of 4.8 months, and its cost per QALY was over \$100,000 (Elkin et al., 2004). This was significantly higher than the cost-effectiveness thresholds established in many countries and as consequence considered ineffective treatment, but administered nonetheless in the US.

Continuing with costs research we take this subject to NICE. NICE recommended paying for imatinib for the blast phase of chronic myeloid leukaemia for any patients not having been offered this drug before their disease progressed. While at a cost per quality-adjusted life year (QALY) of about £40,000, almost twice NICE’s threshold, the committee felt that patients reaching this advanced stage without having had the chance to try imatinib before, ought to be given this opportunity, despite the low chance of the drug being beneficial at this late stage of the disease (hence its high cost per QALY) (Chalkidou, 2012). These cases suggest that NICE’s decision-making committees can consider both the severity of a condition (mesothelioma and chronic myeloid leukaemia (CML)) and also how patients reach a terminal illness (occupational hazard and possible omission in care, respectively) in their deliberations, in order to justify deviations from NICE’s conventional cost-effectiveness acceptability range of £20,000–30,000 per QALY (Rawlins and Culyer, 2004).

If we could look objectively to this theme, wouldn’t end-of-life cancer funds serve greater needs and have higher cost-effectiveness transferred to other diseases? As an example, in UK, a £50 million Cancer Drugs Fund, in April 2011, for cancer drugs, deemed not to be cost-effective by NICE, had the clear objective to give an extra few months to 280,000 elderly people in EOL (Chalkidou, 2012). Couldn’t these type of funds serve society’s best interests used elsewhere? As said by Chalkidou “All diseases are equal but cancer is more equal than others”.

6. This study approached to FFUC

With this research it is clear to me that the health economy search for professionals both educated in pharmaceutical value and economy is rising. The difficulty to control budgets and the tides from health markets, as the case of oncology, gives us a reason to study further pharmaco-economy. There is still much work to be done in the case of defining “value” as an objective and insurmountable way of creating and managing cost-containment policies. Not only this, but the need from Pharmaceutical industries to prove their drug’s efficacy in clinical trials make them invest even more in R&D, proving to be a true feedback mechanism, further inflating cancer drugs prices.

It is known that Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) has the most generalized discipline profile in the area of Pharmaceutical Sciences compared to Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (FFUP) and Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (FFUL). However this doesn’t mean that FFUC should stop searching for future advantages provided in more diverse areas, as it should fight for the best education and possibilities for its students.

In this context and considering what has been said above, during my path in this course I could not perceive a link between clinical outcomes, the need to prove efficiency, and its economic impact.

As a student in FFUC, I thrive for its constant improvement, the house that has sheltered me for the past 5 years. This can only be achieved through constructive criticism, as I feel it’s my obligation to provide. This research and the desire to provide this kind of criticism makes me wonder why there isn’t any subject that conveys clinical outcomes and economic budgets?

Considering this theme, perhaps it would be a good idea to allocate some resources to this type of education, preparing and giving the students a clear positive edge in comparison to others. As a suggestion, a simple way would be to carve the path of a pharmaco-economic discipline in the 4th or 5th year of Pharmaceutical Sciences, perhaps as an optional character, merging the ideas appointed above. But the need to raise awareness of these kind of studies should be done earlier in the course, such as the 3rd or 4th year through a more natural way, since these themes can be added and linked together in several different disciplines.

Sincerely, my inexperience and insufficient knowledge about FFUC and the general pharmaceutical market might make these suggestions unreal and inapplicable. Even if this is the case I do hope that this at least presents with productive and sufficient food for thought.

7. Conclusion

Indeed we face difficult times in health budget management. Where science and humanity have the urge to evolve, our financial economy has started to take a downturn.

In my opinion the world health systems do well trying to contain the pharmaceutical industry. A time has come for public payers to stop spending beyond their capabilities or worst results can happen, like bankruptcy. This is not only a way to ease public spending but also to protect health systems from greedy companies exploit through products with high prices but low health improvement. This can happen while needs remain unmet in such life-risking diseases as cancer.

It is easy to fall on hope and easy measures. Waiting for patent expirations and the rise of a true generic based market in cancer drugs is the same as writing your own demise. Generic and biosimilar cancer drugs represent a small portion of the market, although expected to grow, but the same is expected for cancer incidence. In addition, we have seen that a complex disease as cancer will never have all needs accounted for until a total cure is found or treatments near 100% rates of survival. Until then newer drugs will be expected, many with better results than previous drugs, overlapping generic and biosimilar drugs.

Collectively the shift towards a more value-driven business model is the most positive development for the industry in a long time. It sparks innovation and is forcing all industry participants to think about the future and develop a sustainable business case built on safety, efficacy and quantifiable economic value (Mikkelsen, 2012). The problem is that objective true value, at the present day, sets in a utopia, rather indicating that continuous study of pharmaco-economy is required to further develop an exact science, equitable in cost and health improvements.

An extremely controversial theme is the implementation of a system other than patent model to incentivize R&D. In the cancer drugs setting it is a good choice to recreate other opportunities than patent protection. Although as controversial as it is this change should be taken with all drugs in mind. All pharmaceutical industry innovation rotates around patent management for several decades and new drugs success has been dependent on the best management of patent life cycle (market access). A shift in the paradigm would be hard to apply in the present day pharmaceutical market.

In conclusion, it is clear that cancer drugs rising costs are in need of more solutions than the ones already in action. Its increase compared to other classes of medicine shows that is getting out of hand, notwithstanding governments have indeed waken up for this scenery and taken substantial measures in restructuring healthcare systems in the longer term. The future is uncertain, but it is in the expertise of pharmacists, economists and doctors that we can reach a more balanced health system.

Bibliography

- ADAMSKI, J., GODMAN, B., OFIERSKA-SUJKOWSKA, G., OSIŃSKA, B., HERHOLZ, H., WENDYKOWSKA, K., LAIUS, O., JAN, S., SERMET, C., ZARA, C., KALABA, M., GUSTAFSSON, R., GARUOLIENĖ, K., HAYCOX, A., GARATTINI, S., GUSTAFSSON, L. L. (2010). Risk sharing arrangements for pharmaceuticals: potential considerations and recommendations for European payers. *BMC Health Services Research*, 10(1), 153. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-10-153>
- AGRAWAL M, EMANUEL EJ. Ethics of Phase I Oncology Studies: Reexamining the Arguments and Data. *JAMA*. 2003;290(8):1075–1082. doi:10.1001/jama.290.8.1075
- AITKEN, M. (2016). Global Oncology Trend Report. IMS Institute for Healthcare Informatics, (June). Retrieved from www.theimsinstitute.org
- AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014 - The History of Cancer [Acedido a 16 de Agosto de 2017]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/modern-knowledge-and-cancer-causes.html>
- AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015 - What is cancer? [Acedido a 16 de Agosto de 2017]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/what-is-cancer.html>
- AMERICAN CANCER SOCIETY, 2016 - Chemotherapy [Acedido a 22 de Agosto de 2017]. Disponível em: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-is-chemotherapy-used-to-treat-cancer.html>
- ARORA, A., SCHOLAR, E. M. (2005). Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Pharmacol Exp Ther*, 315(3), 971–979. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.084145>
- AUSTVOLL-DAHLGREN A, AASERUD M, VIST GE, RAMSAY C, OXMAN AD, STURM H, KÖSTERS JP, VERNBY Å. Pharmaceutical policies: effects of cap and co-payment on rational drug use. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD007017. DOI: 10.1002/14651858.CD007017.
- BACH, P. B. (2009) Limits on Medicare's ability to control rising spending on cancer drugs. *N. Engl. J. Med.* 360, 626–633.
- BLANSETT, L., COLASANTE, W. (2009), "Pricing, Reimbursement And Market Access Issues In The United States And Europe", In Moss, G.D. (Ed.), *Pharmaceutical Marketing: Latest Insights, Challenges, Solutions And Trends*, The Biomedical & Life Sciences Collection, Henry Stewart Talks Ltd, London
- BOSELEY, S., 2017 - 'Gamechanging' cancer drug rejected for use on NHS | the Guardian [Acedido a 13 de Setembro de 2017] Disponível em: <https://www.theguardian.com/society/2017/apr/11/gamechanging-cancer-drug-rejected-for-use-on-nhs>
- CANCER. Net, 2017 - Cancer diagnosis tests [Acedido a 20 de Agosto de 2017] Disponível em: <http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/diagnosing-cancer/tests-and-procedures>
- CANCER RESEARCH UK, 2015 - inherited cancer [Acedido a 18 de Agosto de 2017] Disponível em: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/causes-of-cancer/inherited-cancer-genes-and-increased-cancer-risk/family-history-and-inherited-cancer-genes>
- CANCER TREATMENT CENTERS OF AMERICA, 2017 - Cancer Diagnostics [Acedido a 21 de Agosto de 2017] Disponível em: <http://www.cancercenter.com/treatments/diagnostics/>
- CARONE, G., SCHWIERZ, C., XAVIER, A. (2012). Cost-containment policies in public pharmaceutical spending in the EU. http://ec.europa.eu/economy_finance/publications/economic_paper/2012/pdf/ecp_461_en.pdf
- CHALKIDOU, K. (2012). Evidence and values: paying for end-of-life drugs in the British NHS. *Health Economics, Policy and Law*. <https://doi.org/10.1017/S1744133112000205>
- DEZZANI, L., 2017 - Top 10 Pharmaceutical Companies in oncology | IGEAHUB [Acedido a 24 de Agosto de 2017] Disponível em: <https://igeahub.com/2017/08/14/top-10-oncology-pharmaceutical-companies-2017/>

- ELKIN, E. B., WEINSTEIN, M. C., WINER, E. P., KUNTZ, K. M., SCHNITT, S. J., WEEKS, J. C. (2004). HER-2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer: A cost-effectiveness analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 22(5), 854–863. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.158>
- KANTARJIAN, H., STEENSMA, D., RIUS SANJUAN, J., ELSHAUG, A., LIGHT, D. (2014). High Cancer Drug Prices in the United States: Reasons and Proposed Solutions. *Journal of Oncology Practice*, 10(4), 208–211. <https://doi.org/10.1200/JOP.2013.001351>
- LANCET. 2016, GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Oct; 388 (10053):1659-1724.
- MARCHANT, J. (2010) *New Approaches to Gaining Market Access for Pharmaceuticals: Pricing & Reimbursement, Policy Development, and the Role of HTAs*. Business Insights Limited, 2010
- MCGUIRE, A., DRUMMOND, M., MARTIN, M., JUSTO, N. (2015). End of life or end of the road? Are rising cancer costs sustainable? Is it time to consider alternative incentive and funding schemes? *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 15(4), 599–605. <https://doi.org/10.1586/14737167.2015.1039518>
- MIKKELSEN, J. S. (2012). Market Access for Medical Technology & Pharmaceutical Companies – An Organizational Priority in Times of Economic Austerity and Reform. <http://usa.um.dk/en/news/newsdisplaypage/~media/USA/Market%20Access%20for%20Medical%20Technology%20%20Pharmaceutical%20Companies%20%20An%20Organizational%20Priority%20in%20Times%20of%20Economic%20Austerity%20and%20Reform.pdf>.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI), 2017a - What is Cancer? [Acedido a 15 de Agosto de 2017] Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
- NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI), 2017b- How Cancer is Diagnosed [Acedido a 21 de Agosto de 2017] Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis>
- RAWLINS, MD, CULYER, AJ 2004, 'National Institute for Clinical Excellence and its value judgments' *BMJ*, vol 329, no. 7459, pp. 224-227. DOI: 10.1136/bmj.329.7459.224
- SCHICKEDANZ A., Institute of Medicine. 2009. *Assessing and Improving Value in Cancer Care: Workshop Summary*. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/12644>.
- STEWART, B. W., WILD, C. P. (2014). World cancer report 2014. World Health Organization, 1–2. <https://doi.org/9283204298>
- STONE, K., 2017 - Top Cancer Drugs | the balance [Acedido a 24 de Agosto de 2017] Disponível em: <https://www.thebalance.com/top-cancer-drugs-2663234>
- TATKARE, D., 2015, *Oncology/Cancer Drugs Market by Therapeutic Modalities (Chemotherapy, Targeted Therapy, Immunotherapy, Hormonal), Cancer Types (Blood, Breast, Gastrointestinal, Prostate, Skin, Respiratory/ Lung Cancer) - Global Opportunity Analysis and Industry Forecast, 2013 - 2020* | Allied Market Research [Acedido a 24 de Agosto de 2017] Disponível em: <https://www.alliedmarketresearch.com/oncology-cancer-drugs-market>
- WEINSTEIN, M. C., TORRANCE, G., MCGUIRE, A. (2009). QALYs: The basics. *Value in Health*, 12(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00515.x>
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017 - Cancer fact | Fact Sheets [Acedido a 16 de Agosto de 2017] Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>

ANEXOS

Anexo I – Página inicial do projeto “FDA Guidelines Tracking Table”

7	A	B	C	D	E	F	G
	<p>FDA Guidelines não consideradas de momento: Animal Rule; Biosimilars; ICH - Efficacy; ICH - Joint Safety/Efficacy (multidisciplinary); ICH - Safety; ICH - Quality. Escala de valor das Guidelines: - Critica: Guideline muito importante para o sucesso da empresa (mesmo envolvendo funções de apenas um departamento); - Importante: Guideline importante para um ou alguns departamentos; - Específica: Guideline com valor apenas para casos muito específicos; - Não Importante: Guideline irrelevante ou com muito pouca importância para a empresa, ver apenas em último caso.</p> <p>Departamentos (Abreviaturas): ADM – Administração / Administration; PQBC – Qualidade do Produto & Compliance / Product Quality & Compliance; QM – Gestão da Qualidade / Quality Management; QC - Controlo de Qualidade / Quality Control; RS – Investigação / Research; RPA - Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância / Regulatory and Pharmacovigilance Affairs; BD – Desenvolvimento do Negócio /Business Development; GAD – Desenvolvimento Analítico e Galénico /Scientific and Analytical Development; FI – Finanças / Financials; HR – Recursos Humanos/ Human Resources; INF – Infraestruturas/ Infrastructures; IT - Informática/ Information Technology; MAN/ EQ - Manutenção de Equipamentos/Maintenance of equipment; PK – Embalagem/ Packaging; PP – Planeamento e Gestão de Produção/ Planning and Production Management; PRD – Produção/ Production; WH – Armazém/ Warehouse; BLGN – Bluepharma Genéricos; Legal Department;</p>						
2					Newly Added Guidelines		Guidance Agenda: New & Revised Draft Guidelines CDPR is Planning to Publish
3		Category	Sub-Category	Title	Type	Date	Scope/Introduction
4	1	Advertising	Advertising	Brief Summary and Adequate Directions for Use: Disclosing Risk Information in Consumer-Directed Print Advertisements and Promotional Labeling for Prescription Drugs (PDF - 369KB)	Draft Guidance, Revision II	05/08/2015	This revised draft guidance provides recommendations on the disclosure of risk information in prescription drug product advertisements and promotional labeling in print media directed toward consumers with respect to the brief
5	2	Advertising	Advertising	Direct-to-Consumer Television Advertisements -- FDAAA DTC Television Ad Pre-Dissemination Review Program (PDF - 314KB)	Draft Guidance	12/03/2012	This guidance is intended to assist sponsors of human prescription drugs, including biological drug products approved under section 351 of the Public Health Service Act, by describing how FDA plans to implement the requirement
6	3	Advertising	Advertising	Consumer-Directed Broadcast Advertisements (PDF - 36KB)	Final Guidance	01/08/1999	This guidance is intended to assist sponsors who are interested in advertising their prescription human and animal drugs, including biological products for humans, directly to consumers through broadcast media, such as television, Questions and Answers
7	4	Advertising	Advertising	Consumer-Directed Broadcast Advertisements Questions and Answers (PDF - 83KB)	Final Guidance	01/08/1999	
8	5	Advertising	Advertising	Fulfilling Regulatory Requirements for Postmarketing Submissions of Interactive Promotional Media for Prescription Human and Animal Drugs and Biologics (PDF - 118KB)	Draft Guidance	13/01/2014	This draft guidance is intended to describe FDA's current thinking about how manufacturers, packers, and distributors (firms), that may either be the applicant or acting on behalf of the applicant, of prescription human and
9	6	Advertising	Advertising	Industry-Supported Scientific and Educational Activities (PDF - 428KB)	Final Guidance	03/12/1997	The agency is providing this guidance to describe the agency's enforcement policy with regard to scientific and educational activities supported by industry. The guidance seeks to clarify the distinction drawn by the agency
10	7	Advertising	Advertising	Internet/Social Media Platforms: Correcting Independent Third-Party Misinformation About Prescription Drugs and Medical Devices (PDF - 136KB)	Draft Guidance	17/06/2014	This draft guidance is intended to describe FDA's current thinking about how manufacturers, packers, and distributors (firms) of prescription human and animal drugs (drugs) and medical devices for human use (devices) should
11	8	Advertising	Advertising	Internet/Social Media Platforms with Character Space Limitations— Presenting Risk and Benefit Information for Prescription Drugs and Medical Devices (PDF - 178KB)	Draft Guidance	17/06/2014	This draft guidance is intended to describe FDA's current thinking about how manufacturers, packers, and distributors (firms) of prescription human and animal drugs (drugs) and medical devices for human use (devices) that choose
12	9	Advertising	Advertising	Presenting Risk Information in Prescription Drug and Medical Device Promotion (PDF - 1.2MB)	Draft Guidance	27/05/2009	This draft guidance describes factors FDA considers when evaluating advertisements (ads) and promotional labeling for prescription drugs, ads for restricted medical devices, and promotional labeling for all medical devices
				Product Name Placement, Size, and Prominence in Advertising and Promotional			This guidance is intended to clarify the requirements for product name

Anexo 2 - Slide pertencente à apresentação do projeto “FDA Guidelines Tracking Table” perante a equipa de ARP



FDA Guidelines Tracking Table

Foram analisadas as seguintes categorias:



