



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Catarina Garcia Abrantes

Relatório de Estágio sob orientação da Dra. Isabel Urbano e Monografia intitulada “Caracterização dos processos de avaliação terapêutica de medicamentos utilizados no tratamento de cancro do pulmão” sob orientação da Professora Doutora Ana Sofia Penedones referente à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2023



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Catarina Garcia Abrantes

Relatório de Estágio sob orientação da Dra. Isabel Urbano e Monografia intitulada “Caracterização dos processos de avaliação terapêutica de medicamentos utilizados no tratamento de cancro do pulmão” sob orientação da Professora Doutora Ana Sofia Penedones referente à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2023

Eu, Catarina Garcia Abrantes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2013139855, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Caracterização dos processos de avaliação terapêutica de medicamentos utilizados no tratamento de cancro do pulmão” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade 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, 13 de julho de 2023.

Catarina Garcia Abrantes

(Catarina Garcia Abrantes)

## **Agradecimentos**

À minha orientadora, a Professora Doutora Ana Sofia Penedones, pela enorme disponibilidade, dedicação e aconselhamento na elaboração desta monografia.

À minha coorientadora, a Dra. Isabel Urbano, pela disponibilidade e orientação na realização do Relatório de Estágio.

À Dra. Cristina Gonçalves e a toda a equipa da Farmácia Gonçalves pelo companheirismo e ensinamentos transmitidos.

À minha família e ao meu namorado, por todo o apoio, sem eles nada disto era possível.

A todos os meus amigos e colegas de curso, pelo suporte, motivação e momentos partilhados, que tornaram este percurso mais fácil.

A todos, o meu obrigada!

# Índice

## PARTE I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas .....	7
1. Introdução.....	8
2. Farmácia Gonçalves.....	8
3. Análise SWOT .....	9
3.1 Pontos Fortes.....	10
3.2 Pontos Fracos.....	13
3.3 Oportunidades.....	13
3.4 Ameaças .....	16
4. Aconselhamento Farmacêutico .....	17
4.1 Caso Prático 1 – Queimadura.....	17
4.2 Caso Prático 2 – Estado gripal .....	18
4.3 Caso Prático 3 – Infecção urinária .....	19
4.4 Caso Prático 4 – Erupção cutânea .....	20
4.5 Caso Prático 5 – Colonoscopia .....	21
5. Conclusão.....	22
6. Referências Bibliográficas .....	23

## PARTE II – Monografia “Caracterização dos processos de avaliação terapêutica de medicamentos utilizados no tratamento do cancro do pulmão”

Lista de Abreviaturas .....	26
Resumo .....	27
Abstract .....	28
1. Introdução.....	29
1.1 Epidemiologia e Etiologia.....	29
1.2 Classificação .....	29
1.3 Sinais e Sintomas .....	30
1.4 Diagnóstico.....	30
1.5 Tratamento .....	31
2. Avaliação de Tecnologias em Saúde.....	32
3. Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde.....	32
4. Avaliação Terapêutica e Económica .....	34
5. Objetivos .....	34
6. Métodos.....	34
7. Resultados .....	35
8. Discussão.....	52
9. Conclusão.....	58
10. Referências bibliográficas .....	60

# **PARTE I**

## **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

**- Farmácia Gonçalves -**

Orientado pela Dra. Isabel Urbano



**Farmácia Gonçalves**

## **Lista de Abreviaturas**

CNP – Código Nacional do Produto

DCI – Denominação Comum Internacional

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FG – Farmácia Gonçalves

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

SIGREM – Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TIG – Teste Imunológico da Gravidez

## **I. Introdução**

Localizadas no seio da comunidade, as farmácias comunitárias desempenham um papel fundamental na resposta aos desafios de saúde, uma vez que são o serviço de saúde de maior acessibilidade e, por isso os farmacêuticos fazem parte da manutenção da saúde dos cidadãos. Através do aconselhamento farmacêutico os doentes poderão compreender melhor a medicação prescrita, melhorando a adesão e a otimização do uso dos medicamentos e, dessa forma, obter melhores resultados clínicos. A farmácia apela à prevenção das doenças através da realização de rastreios e da prestação de serviços como a administração de vacinas e medicamentos injetáveis. A acessibilidade da farmácia comunitária faz dela um centro da prestação de cuidados de saúde e muitas das vezes são o primeiro ponto de contacto do utente com o Sistema de Saúde.<sup>1</sup>

Por essa razão, o plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra inclui, no 5º ano, uma unidade curricular denominada de “Estágio Curricular”. Consiste na realização de um ou mais estágios curriculares nas mais variadas áreas farmacêuticas, nomeadamente o estágio em Farmácia Comunitária, que é de carácter obrigatório tendo em conta a importância do farmacêutico comunitário na sociedade, como já referido anteriormente. Assim, permite aos estudantes consolidarem e aplicarem, em contexto real, os conhecimentos adquiridos ao longo dos últimos cinco anos, preparando-os para futuro exercício da profissão farmacêutica. Nesse sentido, realizei um estágio extracurricular no Hospital CUF Viseu, no âmbito da Farmácia Hospitalar, em setembro de 2022. Contudo, foi na Farmácia Gonçalves (FG), em Oliveira do Hospital, que realizei o estágio curricular entre o dia 9 de janeiro de 2023 e o dia 9 de junho de 2023, sob orientação da Dra. Isabel Urbano, com o apoio de toda a equipa.

O presente relatório de estágio, sob a forma de análise SWOT, tem como objetivo retratar aquilo que foi o meu estágio em farmácia comunitária. O acrónimo inglês SWOT significa: **S**trengths, **W**eaknesses, **O**pportunities, **T**hreats (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças).<sup>2</sup> Por fim, apresento cinco casos práticos com os quais me deparei durante o estágio.

## **2. Farmácia Gonçalves**

A Farmácia Gonçalves, Sociedade Unipessoal, encontra-se situada na Avenida Doutor Francisco Sá Carneiro, no concelho de Oliveira do Hospital, distrito de Coimbra. Em 1974, foi comprada pela Dra. Maria da Conceição Gonçalves, como Farmácia Branquinho. O seu nome foi alterado para Farmácia Gonçalves fazendo dela uma das farmácias mais antigas do

concelho. Em 1995, mudou de instalações onde ainda hoje permanece. Detentora de uma parafarmácia GonçalvesPharma – local de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) – abriu ao público em 2012.

A equipa é constituída pela diretora-técnica, a Dra. Cristina Marta de Freitas Borges Gonçalves, por quatro farmacêuticos, cinco técnicos de farmácia e, ainda por dois técnicos auxiliares de farmácia, obedecendo aos 23º e 24º artigos do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto.<sup>3</sup> Fazem parte da equipa da farmácia uma auxiliar de limpeza e uma funcionária alocada à parafarmácia, cuja função é caixeira.

Nos dias úteis o horário de funcionamento é das 09:00h às 20h00 e aos sábados é das 09:00h às 13:00h. Aos domingos e feriados encontra-se encerrada, exceto quando assegura o turno de serviço de disponibilidade, isto é, a farmácia assegura o serviço 24 horas por dia durante uma semana, alternando com as restantes 3 farmácias da cidade. Assim, nessa semana encontra-se aberta até às 00:00h e após esta hora até às 08:00h, pelo postigo.

### **3. Análise SWOT**

A análise *SWOT* envolve a monitorização do ambiente interno (Pontos Fortes e Pontos Fracos), onde a farmácia tem algum controlo e, do ambiente externo (Oportunidades e Ameaças), onde, neste caso, a farmácia não tem qualquer controlo.<sup>2</sup> Os pontos fortes (*Strengths*) correspondem às capacidades internas que podem auxiliar a farmácia a atingir objetivos e a acrescentar valor e vantagem competitiva. Os pontos fracos (*Weaknesses*) representam as limitações internas que podem interferir com a capacidade da farmácia em atingir os objetivos, colocando-a em desvantagem comparativamente à concorrência. As oportunidades (*Opportunities*) são fatores favoráveis ou tendências do meio externo, que a farmácia pode explorar em seu proveito. Por fim, as ameaças (*Threats*) são fatores ou tendências externas desfavoráveis, que podem representar um desafio para a *performance* da farmácia.<sup>2,4</sup>



**Figura I** – Análise SWOT relativa ao estágio realizado na Farmácia Gonçalves

### 3.1 Pontos Fortes

#### 3.1.1 Localização

A farmácia encontra-se numa das avenidas principais da cidade, numa zona residencial, com proximidade do centro de saúde, do hospital, de consultórios médicos privados, incluindo clínicas dentárias, e escolas. A localização proporciona uma grande afluência diária de utentes, com perfis muito diversificados, desde clientes fidelizados ou de passagem, de diferentes faixas etárias, nacionalidades e níveis socioeconómicos e culturais.

O elevado fluxo de utentes permitiu que tivesse contactado com diferentes situações e realidades, contribuindo para melhorar a minha capacidade de comunicação, adaptando-me ao público-alvo.

#### 3.1.2 Robot e cashguard

A Farmácia Gonçalves remodelou recentemente as instalações. Sendo uma farmácia que prima pela diferença instalou um *robot*, com o objetivo de trazer rapidez e rentabilidade no atendimento e organização da farmácia. A maioria dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) estão armazenados no *robot*, estando também alguns medicamentos não sujeitos a recita médica. Os produtos são introduzidos unidade a unidade, através da leitura do código de barras ou do Código Nacional do Produto (CNP). O carregamento pode ser feito de forma manual ou com o carregador automático. No seguimento de um atendimento e após o pedido no Sifarma+®, o *robot* entrega-os diretamente no balcão. Além do fácil armazenamento dos medicamentos, este sistema facilita a gestão de *stocks* e controlo de

validades, mas sobretudo poupou-me tempo na procura dos medicamentos aquando do atendimento, caso estes estivessem nas gavetas e, por isso também me permitiu dar mais atenção ao utente. Apesar de todas as vantagens inerentes ao sistema, uma das desvantagens foi o diminuto contacto com os medicamentos e desta forma, contactar com o princípio ativo e respetivo nome comercial e formas farmacêuticas.

O outro processo automatizado é o pagamento através de numerário, uma vez que a farmácia dispõe de uma máquina de pagamento automático, o *cashguard*. Este sistema minimiza os erros, no que diz respeito à contabilização da caixa no final do dia para a farmácia e no troco para o utente.

### **3.1.3 Diversidade dos serviços prestados**

Além da dispensa de medicamentos e do aconselhamento farmacêutico, a Farmácia Gonçalves realiza uma panóplia de serviços farmacêuticos, promovendo a saúde e o bem-estar dos seus utentes. Nomeadamente a administração de vacinas e medicamentos injetáveis, realização de testes imunológicos da gravidez (TIG) e de rastreios com regularidade, a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, tais como a medição do colesterol total, dos triglicéridos, da glicémia, da tensão arterial, da frequência cardíaca e do Índice de Massa Corporal através do peso e da altura. Este serviço permite a monitorização e acompanhamento do utente, promoção à adesão da terapêutica, reforçar as medidas não farmacológicas a adotar e, quando se justifica, encaminhar para o médico.

Duas vezes por mês, numa pareceria com a GoodDiet<sup>®</sup>, os utentes têm a oportunidade de ter consultas de nutrição. Na área da dermofarmácia e cosmética, há rastreios para efetuar o diagnóstico à pele (rosto e/ou corpo) e capilar, seguido de um aconselhamento dermocosmético personalizado. Recentemente foi adicionado um novo serviço ao leque de serviços já existentes: a MAPA de 48 horas, ou seja, monitorização ambulatória da pressão arterial durante 48 horas. Permite uma avaliação do risco cardiovascular e diagnostica a verdadeira hipertensão, monitorizando o utente. A Farmácia Gonçalves continua a realizar testes rápidos de antigénio COVID-19, embora com menos frequência comparativamente ao tempo da pandemia. Em plena pandemia, foi uma das farmácias que, em colaboração, com o Serviço Nacional de Saúde realizou os testes à população, que eram 100% comparticipados pelo Estado.

Além destes serviços prestados e no âmbito do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (SIGREM), a farmácia dispõe do ValorMed, programa de recolha de resíduos de embalagens de medicamentos de uso humano e de uso veterinário,

contendo ou não restos de medicamentos, fora de uso ou fora do prazo de validade, de origem doméstica.<sup>5</sup> Quando os contentores se encontram cheios, são devidamente fechados, no Sifarma 2000® é gerada uma guia de recolha e, posteriormente são recolhidos pela Plural, um dos fornecedores de medicamentos da farmácia.

#### **3.1.4 Dermofarmácia e cosmética, produtos veterinários e ortopedia**

A Farmácia Gonçalves conta com uma equipa de colaboradores especializados em diversas áreas, pelo que o nível de aconselhamento é bastante elevado. As áreas amplas da farmácia também permitem que haja uma grande variedade de produtos e desta forma a farmácia é uma referência nas áreas da dermofarmácia e cosmética, em produtos veterinários e em produtos ortopédicos.

Como referi anteriormente, um dos serviços farmacêuticos é o diagnóstico de pele e capilar, pelo que esta é uma área de grande importância na farmácia. Há todos os tipos de produtos, para todos os tipos de pele (incluído peles atópicas e com rosácea), para todas as idades e para ambos os sexos. Neste mundo, que é a dermofarmácia e cosmética, torna-se essencial ter um farmacêutico especialista na área para que o utente tenha um aconselhamento mais personalizado e que vá de encontro às suas necessidades.

Além de Oliveira do Hospital ser um concelho em que a agricultura ainda subsiste em algumas aldeias, é uma zona atrativa para estrangeiros, que acabam por investir em turismo rural e, conseqüentemente têm bastantes animais como por exemplo, cavalos. Por outro lado, nos últimos anos, o cuidado com os animais de estimação tem-se vindo a aprimorar dando-se agora especial importância à sua higiene, bem-estar e suplementação, além da normal desparasitação. Todos estes fatores levaram a que a secção de saúde animal tenha uma ampla variedade de produtos.

A secção de ortopedia possui desde dispositivos médicos comuns, como meias de compressão e pulsos elásticos, até equipamentos mais especializados e personalizados como camas de hospital, cadeiras de rodas e outros.

#### **3.1.5 Marketing e divulgação**

Com a evolução das tecnologias, as redes sociais são cada vez mais uma ferramenta para a promoção da saúde e do uso responsável do medicamento, aproximando a farmácia à comunidade. A farmácia possui redes sociais, onde são publicadas as campanhas em vigor, a divulgação de novos produtos, as atividades dinamizadas pela farmácia, passatempos e sensibilização de dias importantes no âmbito da saúde.

Além das redes sociais, a farmácia dispõe de um site, <https://www.farmacialogoncalves.com.pt/>, onde é possível realizar compras de produtos cosméticos, de puericultura, de ortopedia, suplementos alimentares, entre muitos outros autorizados pelo INFARMED.

A farmácia tem ainda outra estratégia de *marketing* e publicidade, usando as montras da própria farmácia como carácter informativo.

## **3.2 Pontos Fracos**

### **3.2.1 Preparação de medicamentos manipulados**

Segundo o artigo 1.º do Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril diz que um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.<sup>6</sup> O farmacêutico deve assegurar-se de que pratica as Boas Práticas de Preparação de Medicamentos Manipulados, garantindo a qualidade e a segurança do medicamento, ao respeitar as doses da(s) substância(s) ativa(s) e ao verificar a inexistência de interações que ponham em causa a ação do medicamento ou a segurança do utente.

A Farmácia Gonçalves dispõe de um laboratório com as condições de iluminação, temperatura e humidade ideais para a preparação de medicamentos manipulados. Porém, face aos avanços tecnológicos da indústria farmacêutica, a prescrição destes medicamentos é cada vez mais escassa e, por isso é um serviço que tem pouca procura. O único medicamento manipulado que preparei no decorrer do estágio foi destinado ao uso cutâneo. O medicamento em causa tratou-se da junção da pomada reparadora Aquaphor da marca Eucerin, que acelera a regeneração da pele seca a muito seca, áspera e sensível, criando uma barreira protetora ao Dermovate<sup>®</sup> 0,5mg/g creme, cujo princípio ativo é o propionato de clobetasol, um corticosteroide de aplicação tópica.<sup>7,8</sup> Após a sua preparação, cumprindo as Boas Práticas de Preparação de Medicamentos Manipulados, preenchi o rótulo com o nome do utente, as matérias-primas e as quantidades, a data da preparação e o prazo de validade, que foi assinado pelo farmacêutico responsável.

## **3.3. Oportunidades**

### **3.3.1 Contacto com ambas as versões do Sifarma<sup>®</sup>**

O Sifarma é uma ferramenta de gestão e atendimento, desenvolvido pela *Glintt – Global Intelligent Technologies*. Em fase de transição do Sifarma 2000<sup>®</sup> para o Sifarma+<sup>®</sup>, a

Farmácia Gonçalves usa as duas versões para as variadas tarefas do dia-a-dia. O software Sifarma+<sup>®</sup>, nomeadamente o novo módulo do atendimento, é focado para um atendimento mais rápido, eficaz e interativo, minimizando os erros e garantindo o bom aconselhamento do utente. O antigo Sifarma 2000<sup>®</sup> é usado, essencialmente em *backoffice*, na dispensa dos medicamentos aos lares do concelho, na gestão da atividade farmacêutica, nomeadamente na realização e receção de encomendas, devoluções de produtos, conferência e correção de validades dos produtos farmacêuticos, gestão de *stocks*, entre muitas outras tarefas.

O uso simultâneo dos módulos constituiu uma vantagem para o meu futuro como farmacêutica comunitária, uma vez que tive a oportunidade de conhecer as funcionalidades de cada um e também por ser o *software* mais utilizados pelas farmácias portuguesas.

### **3.3.2 Formação contínua**

Segundo o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, publicado, em Diário da República, a 20 de dezembro de 2021, no exercício da sua profissão, o farmacêutico tem direito a aceder a formação profissional com o intuito de manter os conhecimentos atualizados e aperfeiçoar as competências adquiridas.<sup>9</sup> Isto é, a excelência do exercício profissional farmacêutico está por isso associada ao acompanhamento permanente dos desenvolvimentos na prática e ciência farmacêutica, da legislação e dos avanços tecnológicos relacionados com o uso do medicamento.<sup>10</sup>

Seja pela apresentação de um novo produto, ou reforçar os conhecimentos de um já existente, ao longo dos meses de estágio participei em diversas formações. Permitiram ter mais confiança na seleção do produto adequado à situação, tornando-se numa mais-valia no momento do aconselhamento farmacêutico. As várias formações a que assisti, na farmácia ou em locais destinados ao evento, incidiram sobre produtos de venda livre existentes na farmácia, de variadas empresas farmacêuticas, tais como: Puresentiel, GoodDiet, Bausch+Lomb, Theá, Zambon (Fluimucil<sup>®</sup>), Curaprox e René Furterer. Assisti a uma palestra sobre comunicação, nas instalações da Plural, em Coimbra. Tive ainda a oportunidade de participar em formações *online* da Academia Cosmética Ativa, direcionadas na área da dermocosmética.

Além de ser enriquecedor, torna-se necessária a atualização permanente e o desenvolvimento sistemático de conhecimentos, competências e aptidões ao longo da sua vida ativa, para acompanhar o progresso e dar resposta às necessidades da comunidade.

### 3.3.3 Entrega de medicamentos a lares do concelho

A Farmácia Gonçalves tem serviço de dispensa e entrega de medicamentos a alguns lares locais. Consoante a necessidade, os pedidos dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica são tratados no Sifarma 2000<sup>®</sup> e, posteriormente entregues nos lares. Além da familiaridade que tive com o *software* no que diz respeito a vendas suspensas e vendas a crédito, esta tarefa ajudou-me no contacto com os medicamentos e a relacionar os nomes comerciais com os respetivos princípios ativos, uma vez que na farmácia a maioria está armazenada no *robot*. Este serviço reforça a ideia da proximidade que a farmácia comunitária e o farmacêutico têm com os doentes e instituições de cuidados de saúde e bem-estar.

### 3.3.4 Dispensa de medicamentos hospitalares

Em 2020, com a pandemia por Covid-19 instalada em Portugal, o Ministério da Saúde publicou no Despacho n.º 4270-C/2020, de 7 de abril, em que autorizava o fornecimento de medicamentos hospitalares aos doentes em regime ambulatorio, através da dispensa em farmácias comunitárias.<sup>11</sup> O que inicialmente seria uma regulamentação de carácter excecional e temporário, rapidamente se percebeu que se trata de uma importante medida na área do medicamento, no que diz respeito à promoção da intervenção das farmácias comunitárias na promoção da saúde e prevenção da doença e por isso, a regulamentação deste serviço está prevista no Orçamento de Estado para 2023.

A dispensa destes fármacos aos utentes é feita por um farmacêutico, no *software* Sifarma<sup>®</sup>, que presta o aconselhamento necessário, tira as dúvidas do utente e avalia se este relata novos sinais ou sintomas sugestivos de agravamento da doença, interações farmacológicas ou eventos adversos relacionados com o uso do medicamento, reportando aos serviços farmacêuticos hospitalares. O farmacêutico deve também ter acesso a dados clínicos relevantes do utente.<sup>12</sup> O processo é conduzido pela Farmácia Hospitalar de Coimbra, em coordenação com os farmacêuticos das Unidades de Saúde de Proximidade selecionados pelos utentes, de forma a agilizar o processo de transferência de prescrições, nomeadamente os esquemas terapêuticos completos, posologias e guias de tratamento. Este serviço visa diminuir as deslocações dos utentes aos hospitais, por vezes distantes geograficamente e assim promover a adesão terapêutica.

Já é prática comum na Farmácia Gonçalves e dessa forma observei algumas dispensas da medicação hospitalar ao utente. Creio que é um serviço em ascensão e terá ainda maior

procura no futuro devido à comodidade que dá ao utente, uma vez que os hospitais do distrito se encontram a 80 quilómetros.

### **3.4 Ameaças**

#### **3.4.1 Associação de nomes comerciais aos respetivos princípios ativos**

Ao longo de todo o curso, os medicamentos são abordados de acordo com a Denominação Comum Internacional (DCI), sendo pouco relacionados com o nome comercial. Em contexto académico associamos o nome do princípio ativo ao grupo farmacológico, às indicações terapêuticas, ao mecanismo de ação, às reações adversas e interações medicamentosas. No entanto, em contexto da prática farmacêutica a realidade é bem diferente. Apesar das receitas médicas serem prescritas nesta denominação, a maioria dos utentes solicita os medicamentos pelo nome comercial e às vezes de forma incorreta. Esta dificuldade de associação dos nomes comerciais à DCI levou a uma menor prontidão na resposta durante o atendimento, resultando em alguma desconfiança, por parte do utente, sobre os conhecimentos e competência do estagiário.

A receção de encomendas, a reposição de stocks e o contínuo atendimento ao balcão foram, sem dúvidas, as tarefas que mais me ajudaram a ultrapassar esta dificuldade. O uso do módulo de atendimento do Sifarma<sup>®</sup> também me ajudou, uma vez que era possível fazer a pesquisa por princípio ativo.

#### **3.4.2 Medicamentos esgotados**

Garantir o acesso dos cidadãos aos medicamentos de que precisam assume-se como uma das mais importantes vertentes do direito fundamental à proteção da saúde. Assim, os intervenientes no circuito do medicamento, têm como missão garantir o acesso aos medicamentos.<sup>13</sup> Existem muitas razões para os medicamentos esgotarem, incluindo problemas de produção, problemas na distribuição, um aumento da procura de determinados medicamentos e, neste caso a indústria farmacêutica deixa de ter capacidade para garantir a produção, ou simplesmente a descontinuação do medicamento em causa. Não é uma problemática da atualidade, mas foi uma realidade presente ao longo do estágio. Além do descontentamento por parte de alguns utentes, que não compreendiam que a situação é alheia à farmácia, constitui uma ameaça à saúde pública. Na tentativa de solucionar o problema, quando era possível, sugeria a troca de laboratório, que também nem sempre é bem aceite, ou, em casos em que não há nenhum laboratório disponível, aconselhava o utente a falar com

o médico prescritor para fazer uma revisão da terapêutica, para substituir o medicamento esgotado.

### **3.4.3 Medicamentos genéricos**

Um medicamento genérico é “um medicamento com a mesma substância ativa, forma farmacêutica, dosagem e com a mesma indicação terapêutica que o medicamento original, de marca, que serviu de referência”.<sup>14</sup> Ou seja, têm igual qualidade, eficácia e segurança a um preço inferior ao do medicamento original – 20% ou 35% mais baratos – tornando-se numa vantagem económica para o utente.<sup>14,15</sup> No entanto, alguns utentes ainda demonstram alguma relutância no que diz respeito ao seu uso. Muitos deles ainda questionam se são iguais ao de marca e duvidam da sua qualidade por apresentarem um preço inferior. Tento explicar que o princípio ativo é igual, terá a mesma eficácia terapêutica e a única diferença é que fica mais em conta para o utente. Desta forma, o utente acaba por optar pelo medicamento genérico.

## **4. Aconselhamento Farmacêutico**

### **4.1 Caso Prático I – Queimadura**

Uma utente do sexo feminino na casa dos 20 anos dirigiu-se, durante a tarde, à Farmácia Gonçalves após se ter queimado no rosto, no trabalho, com um tabuleiro a 200 °C. Questionei-a há quanto tempo se tinha queimado e se já tinha atuado de alguma forma. Tinha acontecido há minutos, apenas colocou BIAFINE® e dirigiu-se de imediato à farmácia.

A queimadura apresentava vermelhidão, sem bolhas (flitenas) formadas e a utente relatou sentir calor na face. Aparenta ser a uma queimadura de 1º grau, que envolve a camada mais superficial da pele – a epiderme. Nestas situações o passo inicial será tentar arrefecer a zona queimada e, por isso, a utente aplicou compressas com água fria no local. Uma vez que a queimadura apresentava características de 1º grau e a utente não se queria dirigir a um serviço de urgências num concelho vizinho (o concelho de Oliveira do Hospital tem urgências das 20:00h às 08:00h) aconselhei a utente a fazer um penso em casa, explicando o passo a passo e o porquê de cada produto. Para a realização do penso iria precisar de colocar uma camada bastante generosa de BIAFINE®, cujo princípio ativo é a Trolamina e a sua aplicação é indicada no tratamento de feridas cutâneas superficiais não infetadas, queimaduras de 1º grau e eritema solar.<sup>16</sup> A camada com esta emulsão também forma uma barreira que contribui para evitar infeções. Por cima desta camada seria colocada uma gaze gorda com parafina para a zona não ficar seca, porque é importante que se crie um ambiente húmido ótimo para o

processo de cicatrização. Por fim, para tapar e proteger a queimadura iria colocar uma compressa e adesivo.

Aconselhei a utente a trocar o penso no dia seguinte aproveitando para verificar a evolução. No caso de aparecimento de flitenas deve ser vista pelo médico ou por um serviço de enfermagem. Para as dores foi-lhe dispensado um analgésico, o paracetamol. A farmacêutica que estava a acompanhar o meu atendimento validou a minha proposta de tratamento e posterior aconselhamento.

Como referi anteriormente, a acessibilidade da farmácia comunitária faz dela muitas das vezes o primeiro ponto de contacto do utente na rede dos serviços de saúde. Este facto torna-se ainda mais evidente num concelho onde o serviço de urgências não está aberto durante o dia e, por isso, é bastante comum depararmo-nos com algumas situações agudas.

## **4.2 Caso Prático 2 – Estado gripal**

Grande parte do período do meu estágio aconteceu nos meses de Inverno, propícios aos estados gripais muito frequentes nesta altura do ano, independentemente da idade ou das condições de saúde. Mais uma vez, a farmácia é o primeiro local onde os utentes procuram aconselhamento para tratar uma fase inicial de uma constipação, evitando uma ida ao hospital.

Uma utente do sexo feminino com 30 anos dirige-se à farmácia e diz sentir dores de garganta, congestão e corrimento nasal e tosse com expetoração. Embora constipações e gripes sejam ambas com origem viral, a transmissão também é causada por vírus distintos, o que significa que as manifestações clínicas e a forma de atuar também são diferentes. Os sintomas indicados pela utente sugerem que seja um caso de constipação, uma vez que para já há a ausência de febre, dores musculares e mal-estar geral.

A constipação é uma infeção das vias respiratórias superiores, de origem viral, e, geralmente, é ligeira e auto-limitada. Os sintomas surgem de forma gradual e podem persistir durante cinco a dez dias.

Questionei a utente se apresentava mais sintomas além dos referidos, qual a intensidade e há quanto tempo se sente assim. A utente não referiu mais nenhum sintoma e disse estar assim há dois dias. Perguntei ainda se tinha alguma patologia e tomava medicação habitual, ao qual me respondeu que não a ambas as questões.

Os sintomas tendem a atenuar-se com o repouso, aumentar a ingestão de líquidos e de alimentos ricos em vitamina C, a não exposição em ambientes de frio e de fumo e a utilização de soro fisiológico ou solução salina para aliviar a obstrução nasal. Além das medidas anteriormente descritas, indiquei à utente que fizesse um xarope do grupo dos expetorantes,

cujo princípio ativo é o cloridrato de ambroxol, o Benflux® Forte.<sup>17</sup> O ambroxol reativa o movimento dos cílios facilitando a remoção das secreções e favorecendo a produção de um muco mobilizável, ou seja, ajuda a fluidificar as secreções facilitando a sua excreção. Adicionalmente indiquei o Grippostad®, um medicamento não sujeito a receita médica, indicado no tratamento sintomático de gripe e constipações. Este medicamento é constituído por dois princípios ativos: ibuprofeno, anti-inflamatório não esteróide (AINEs), que é eficaz na dor de garganta que a utente se queixa e, o cloridrato de fenilefrina, um descongestionante nasal, que irá aliviar a congestão nasal. Indiquei à utente para fazer 10mL de xarope duas vezes ao dia e tomar 1 comprimido de Grippostad® de 8 em 8 horas.

Alertei a utente para situações que possam acontecer e aí deve ser encaminhada para o médico, tais como se surgir febre durante um período superior a 24 horas, se a dor de garganta persistir durante mais de uma semana ou acompanhada de dificuldades respiratórias, ou se o esquema terapêutico atual for ineficaz e os sintomas persistirem ou até mesmo agravarem.

### **4.3 Caso Prático 3 – Infecção urinária**

Uma utente do sexo feminino com cerca de 53 anos dirige-se à farmácia e diz achar que está com uma infeção do trato urinário. Refere que ainda não foi vista pelo médico, contudo tem infeções com alguma frequência e descreve que sente ardor ao urinar, acompanhados de micções frequentes e em pequena quantidade. Questionada se tinha mais algum sintoma, esta acabou por dizer que sentia uma dor ao fundo nas costas. Uma vez que a utente menciona que tem infeções recorrentes e com os sintomas apresentados, à partida, parece tratar-se de uma infeção urinária.

Uma infeção do trato urinário corresponde à presença de bactérias em qualquer parte do sistema urinário (rins, ureteres e bexiga). São uma das infeções mais comuns no âmbito comunitário, principalmente nas mulheres dada a proximidade da uretra feminina com o ânus e com a vagina e dado o facto de ser uma uretra muito mais curta do que a masculina, o que favorece a contaminação por microrganismos da flora intestinal e vaginal, e também devido à ausência de secreções prostáticas, que têm propriedades bacteriostáticas. Neste tipo de infeções aplicam-se medidas farmacológicas e não farmacológicas.

Como medidas não farmacológicas aconselhei o aumento da ingestão de líquidos, evitar usar roupa interior muito apertada e sintética e optar por roupa interior de algodão, evitar pensos diários, limpar-se da frente para trás após urinar ou evacuar para evitar a

contaminação a partir do reto e fazer uma higiene genital com um produto de higiene adequado ao uso diário e respeitando o pH, como por exemplo Lactacyd®.

Como medidas farmacológicas aconselhei a toma de um medicamento tradicional à base de plantas para mulheres, o RoterCysti® 500mg. Cada comprimido contém aproximadamente 500mg de extrato (seco) das folhas de *Arctostaphylos uva-ursi* (L.), folhas de uva-ursina, correspondente a 105mg de derivados de arbutina, um glicósido da hidroquinona, que tem ação antibacteriana. Devido à sua composição está indicado no alívio de sintomas de infeções urinárias ligeiras, como a sensação de ardor ao urinar ou o aumento da frequência. Aconselhei a toma de 2 comprimidos quatro vezes por dia, no primeiro dia e nos restantes dias 2 comprimidos duas vezes por dia, até ao fim da embalagem.

Expliquei que a toma deste medicamento ajudava, mas poderia não ser suficiente para resolver a situação. Por isso, aconselhei-a a consultar um médico caso os sintomas persistissem e/ou agravassem para que fossem feitos exames complementares de diagnóstico, como por exemplo uma urocultura. Dessa forma, a utente teria um diagnóstico, que lhe permite ter um tratamento adequado, recorrendo a antibioterapia, se necessário.

#### **4.4 Caso Prático 4 – Erupção cutânea**

Um utente do sexo masculino com 25 anos dirige-se à farmácia com uma embalagem de Fucidine® acabada e pede uma nova. O princípio ativo é o ácido fusídico, um antibacteriano, que está indicado em infeções de pele localizadas, tais como furúnculos, impetigos, abscessos, pioderme, foliculites, acne infetado ou feridas.<sup>18</sup> Por ser um creme antibacteriano perguntei qual era a finalidade para o uso e se tinha indicação médica para o fazer. O utente explicou que quando fazia a barba lhe apareciam borbulhas devido a pelos encravados e, por isso colocava o creme Fucidine®. Percebi que o utente ficava com a pele irritada após o ato de barbear e desaconselhei o uso do creme, por este ser um antibacteriano. Como qualquer outro antibacteriano pode causar resistência e além disso usava-o de forma recorrente sem que a situação o justificasse.

De forma a solucionar o problema do utente recomendei-lhe que começasse a usar um after shave, no pós barbear. O que eu recomendei tinha Aloé Vera para acalmar e apaziguar, ácido hialurónico para hidratar em profundidade e substâncias antissépticas que combatem e previnem as infeções da pele. Caso ainda aparecessem borbulhas aconselhei-o a levar um creme da Caudalie Stop Borbulhas Salicílico, da gama Vinopure e a colocá-lo nas borbulhas localizadas, de manhã, à noite e em retoque a qualquer momento do dia, evitando o contorno ocular. Através do ácido salicílico, niacinamidas (vitamina B3) e óleo essencial de

árvore do chá, que reduzem os poros dilatados, apaziguam a pele ajudam a purificar as imperfeições.

Este caso prático demonstra a importância do farmacêutico comunitário relativamente ao aconselhamento farmacêutico com o objetivo de proporcionar maior segurança aos seus utentes, garantindo cuidados de saúde sustentáveis e acessíveis a todos.

#### **4.5 Caso Prático 5 – Colonoscopia**

Por fim, este caso prático, que não sendo um caso clínico, realça novamente a importância da proximidade com os utentes e, por isso o aconselhamento farmacêutico para a sua manutenção da saúde e bem-estar. Um senhor de 43 anos, ao final da manhã, dirige-se à farmácia referindo que vai fazer uma colonoscopia no dia seguinte às 08:00h. Contudo este diz ter fome, ser anémico e procurar algum produto que pudesse tomar para saciar a fome.

A colonoscopia é um exame que permite estudar todo o cólon e o reto. Além de avaliar o intestino grosso, este exame permite recolher amostras de tecido para um estudo mais detalhado ou remover lesões como pólipos. A preparação para a colonoscopia consiste numa limpeza adequada e rigorosa do intestino que deve ser iniciada alguns dias antes, através de uma dieta. Essa limpeza é essencial de modo que não existam resíduos de alimentos de massa fecal que possam impedir ou dificultar a deteção de lesões e a visualização de toda a superfície intestinal. Nos três dias anteriores deve dar-se prioridade a carnes brancas cozidas ou grelhadas, peixes magros cozidos ou grelhados, iogurtes, chás brancos, sopas brancas passadas, arroz puré de batata, ovo cozido, queijo fresco e pão branco. Sendo anémico também deve suspender, cinco dias antes, medicamentos que contenham ferro.

O preparado para limpeza intestinal consiste em laxantes, usados para a limpar o intestino eficazmente e o do utente em causa era o CitraFleet<sup>®</sup>, que iria fazer nessa tarde. O utente acabou por dizer que tinha comido pão branco ao pequeno-almoço, e nesse sentido expliquei a importância de fazer uma boa preparação para que o intestino ficasse eficazmente limpo e fosse possível realizar o exame, sem ter de o repetir. Para colmatar a fome que sentia recomendei a toma de iogurtes líquidos hipercalóricos, Resource<sup>®</sup> Energy, para compensar a dieta restritiva, contudo só poderia ingerir até à última refeição antes da toma do preparado. Após o início da ingestão do preparado para a limpeza intestinal não pode ingerir mais nenhum alimento sólido. Reforcei que só poderia ingerir líquidos transparentes, como água, água da sopa, chá açucarado ou sucos de fruta diluídos sem polpa. Se sentir fome, pode ingerir, em poucas quantidades, gelatinas de cor clara, como por exemplo de ananás ou laranja.

## 5. Conclusão

Este estágio foi fundamental para consolidar e aplicar os conhecimentos teóricos adquiridos nas unidades curriculares do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Ao longo dos últimos meses adquiri muitos outros novos conhecimentos e desenvolvi habilidades interpessoais – *soft skills* – essenciais na prática do exercício profissional, tais como a comunicação, principalmente porque há uma grande heterogeneidade de idades dos utentes e o espírito crítico, para a toma de decisões fundamentadas na resolução de problemas.

Durante o estágio tive a oportunidade de realizar as mais variadas tarefas que constituem a dinâmica da farmácia. Desde a receção de encomendas, o armazenamento de produtos, controlo de validades e correção de stocks, medição de parâmetros bioquímicos, formações e ao atendimento ao público.

O farmacêutico é um especialista do medicamento e agente de saúde pública, não se limitando a dispensar medicamentos. Está cada vez mais empenhado em disponibilizar mais serviços essenciais à saúde do utente, quer na vertente preventiva, quer na vertente terapêutica. Por isso, é necessário estar em constante aprendizagem para dar resposta aos inúmeros desafios do dia a dia e, desta forma fazer a diferença na vida das pessoas.

Em suma, o estágio em farmácia comunitária foi uma experiência enriquecedora e agradeço mais uma vez pela experiência que toda a equipa da Farmácia Gonçalves me proporcionou.

## 6. Referências Bibliográficas

1. PAÍSES BAIXOS. Fórum Europeu dos Farmacêuticos- Contributo da Farmácia para a Saúde dos Cidadãos, Livro Branco do EPF e apelo à acção. Hoevenaars: EPF, 2015.
2. CRAVEIRO, Bruno- Estratégias de Marketing e Merchandising aplicadas à Farmácia de oficina: estudo de um caso prático. Porto: Universidade Fernando Pessoa, 2010.
3. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. Diário da República, 1.ª série, N.º 168. Ministério da Saúde. Lisboa.
4. Kotler, Philip *et.al.* – Principles of Marketing, 4ª edição. Inglaterra: Pearson Education, 2005.
5. VALORMED – **ValorMed** [Acedido a 3 maio 2023]. Disponível na Internet: <https://valormed.pt/quem-somos/>
6. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Diário da República, 1.ª série, N.º 95. Ministério da Saúde. Lisboa.
7. EUCERIN. – **Aquaphor Pomada Reparadora**® [Acedido a 6 maio 2023]. Disponível na Internet: <https://www.eucerin.pt/produtos/aquaphor/pomada-reparadora-110ml>
8. INFARMED I.P. – **Resumo das Características do Medicamento: Dermovate**® **0,5mg/g creme** [Acedido a 6 maio 2023]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
9. Ordem dos Farmacêuticos - **Regulamento n.º 1015/2021, de 20 de dezembro de 2021**. Diário da República, 2ª. Série, N.º 244/2021, páginas 143-159.
10. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. - **Proposta de Projeto de Regulamento de Deontologia Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos Apresentado Para Discussão Pública** [Acedido a 8 maio 2023]. Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/regulamento\\_de\\_deontologia\\_farmaceutica\\_2020\\_12150406885f4400bce9cca.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/regulamento_de_deontologia_farmaceutica_2020_12150406885f4400bce9cca.pdf)
11. Despacho n.º 4270-C/2020, de 7 de abril de 2020. Diário da República, 2.ª série, N.º 69. Ministério da Saúde. Lisboa.
12. **‘Consulta Pública sobre Norma para dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade’**, Ordem dos Farmacêuticos, 22 de março de 2023. Disponível na Internet: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/consulta-publica-sobre-norma-para-dispensa-de-medicamentos-hospitalares-em-proximidade/>

13. INFARMED I.P. – **Gestão da Disponibilidade do Medicamento** [Acedido a 11 maio 2023]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/gestao-da-disponibilidade-do-medicamento>
14. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República, 1.ª série, N.º 167. Ministério da Saúde. Lisboa.
15. INFARMED I.P. – **Perguntas Frequentes** [Acedido a 12 maio 2023]. Disponível na Internet: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos\\_uso\\_humano/genericos](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/genericos)
16. INFARMED I.P. – **Resumo das Características do Medicamento: Biafine® 6,7 mg/g e emulsão cutânea** [Acedido a 6 maio 2023]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
17. INFARMED I.P. – **Resumo das Características do Medicamento: Benflux Forte®** [Acedido a 6 maio 2023]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
18. INFARMED I.P. – **Resumo das Características do Medicamento: Fucidine® 6 mg/ml xarope** [Acedido a 6 maio 2023]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

## **PARTE II**

### **MONOGRAFIA**

“Caracterização dos processos de avaliação terapêutica de medicamentos utilizados no tratamento de cancro do pulmão”

Orientado pela Professora Doutora Ana Sofia Penedones

## Lista de Abreviaturas

- ADN – Ácido desoxirribonucleico
- ALK – Cinase de linfoma anaplásico
- APH – Avaliação Prévia Hospitalar
- ATS – Avaliação de Tecnologias de Saúde
- CATS – Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde
- CHMP – Comité para Medicamentos de Uso Humano da Agência Europeia do Medicamento
- CI – Células Imunes
- CPNPC – Cancro do Pulmão de Não-Pequenas Células
- CPPC – Cancro do Pulmão de Pequenas Células
- CPPC-DE – Cancro do Pulmão de Pequenas Células, Doença Extensa
- CT – Células Tumorais
- DATS – Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde
- DCI – Denominação Comum Internacional
- DGS – Direção-Geral da Saúde
- EGFR – Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico
- EMA – Agência Europeia de Medicamentos
- EPAR – Relatório Europeu de Avaliação Pública
- FDA – Food and Drug Administration
- ICI – Inibidores de *Checkpoint* Imunitários
- INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
- ITC – Inibidores da Tirosina Cinase
- OMS – Organização Mundial da Saúde
- PICO – População, Intervenção, Comparador, *Outcome* (medida de resultado)
- RAFP – Relatórios de Avaliação de Financiamento Público
- RCM – Resumo das Características do Medicamento
- RNA – Ácido ribonucleico
- SIATS – Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde
- SiNATS – Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde
- SNS – Serviço Nacional de Saúde
- TAC – Tomografia Axial Computorizada
- TAIM – Titular da Autorização de Introdução no Mercado

## Resumo

O cancro do pulmão é a doença oncológica mais diagnosticada em todo o mundo e a principal causa de morte por doença oncológica nos países ocidentais. O cancro do pulmão divide-se em dois grupos histológicos diferentes: cancro do pulmão de pequenas células (CPPC) e cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC). Este último ainda se subdivide em adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas ou epidermóide e carcinoma de células grandes.

Com o Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS), o Serviço Nacional de Saúde consegue maximizar os ganhos em saúde e qualidade de vida dos cidadãos, reduzindo os desperdícios e ineficiências através de avaliações e decisões de financiamento de medicamentos, de forma a garantir a racionalidade na sua aquisição e comparticipação. As avaliações realizadas pela Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde (DATS) e da Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS) baseiam-se nas áreas farmacêutica, clínica e económica assegurando os critérios de qualidade, segurança e eficácia exigidos a todos os medicamentos.

Nesse sentido, a presente monografia tem como objetivos caracterizar os pedidos de financiamento de medicamentos aprovados no tratamento do cancro do pulmão, nomeadamente a sua avaliação farmacoterapêutica e comparar as medidas de resultado eleitas pela CATS com as avaliadas nos ensaios clínicos dos medicamentos.

**Palavras-Chave:** Cancro do Pulmão, Avaliação de Tecnologias de Saúde, Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde, Relatórios de Avaliação de Financiamento Público, Relatórios Europeus de Avaliação Pública.

## **Abstract**

Lung cancer is the most diagnosed cancer disease worldwide and the leading cause of death from cancer disease in Western countries. Lung cancer is divided into two distinct histological groups: small cell lung cancer (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC). The latter is further subdivided into adenocarcinoma, squamous cell or epidermoid carcinoma, and large cell carcinoma.

With the National Health Technology Assessment System (SiNATS), the National Health Service is able to maximize gains in health and quality of life for citizens, reducing waste and inefficiencies through evaluations and funding decisions for medicines, in order to ensure rationality in their acquisition and reimbursement. The evaluations carried out by the Directorate of Health Technology Assessment (DATS) and the Committee for Health Technology Assessment (CATS) are based on the pharmaceutical, clinical and economic areas, ensuring the criteria of quality, safety and efficacy required for all medicines.

Accordingly, the present monograph aims to characterize the applications for reimbursement of approved drugs in the treatment of lung cancer, namely their pharmacotherapeutic evaluation, and to compare the outcome measures elected by CATS with those evaluated in the clinical trials of the drugs.

**Keywords:** Lung Cancer, Health Technology Assessment, Health Technology Assessment Committee, Public Funding Evaluation Reports, European Public Assessment Reports.

## **1. Introdução**

### **1.1 Epidemiologia e Etiologia**

O cancro do pulmão é a doença oncológica mais diagnosticada em todo o mundo e a principal causa de morte por doença oncológica nos países ocidentais, observando-se um incremento nas mulheres e não fumadores.<sup>1,2,23</sup> Estima-se que em cada ano a incidência de cancro do pulmão aumente 0,5%.<sup>3</sup> Em todo o mundo, segundo as estimativas da GLOBOCAN para 2020, ocorreram 2.2 milhões de novos casos de cancro do pulmão e 1.8 milhões de mortes, representando 11,4% de todos os cancros diagnosticados (1 em cada 10) e 18% das mortes por cancro (1 em cada 5).<sup>4</sup> Em Portugal, diagnosticaram-se 5415 novos casos, sendo, em ambos os sexos, representando a terceira causa de cancro, embora a primeira em termos de mortalidade.<sup>5</sup>

Um terço dos casos do cancro do pulmão é diagnosticado antes dos 65 anos, sendo a idade média de diagnóstico próxima dos 70 anos, contribuindo para uma significativa diminuição da esperança média de vida global e dos anos de vida saudável.<sup>1</sup> O tabagismo é o principal fator de risco, causando 85 a 90% dos casos de cancro do pulmão. Fatores endógenos, como a predisposição genética também poderão ser um fator de risco.<sup>6</sup> A prevenção do cancro do pulmão passa fundamentalmente pela adoção de hábitos saudáveis, nomeadamente não fumar. Contudo, a ocorrência de mutações genéticas, nomeadamente em genes críticos como aqueles que controlam o crescimento e a divisão celular ou aqueles que reparam o material genético danificado, permite que as células se dividam de forma anómala e descontrolada, formando o tumor. No caso do cancro do pulmão estas mutações ocorrem nas células somáticas, isto é, como não são herdadas, são adquiridas ao longo da vida do indivíduo. As mutações somáticas mais comuns são as que ocorrem nos genes recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e a cinase do linfoma anaplásico (ALK).<sup>7,8</sup>

### **1.2 Classificação**

A classificação do cancro do pulmão da Organização Mundial de Saúde (OMS) tem sido essencial para o diagnóstico preciso do cancro.<sup>9</sup> O cancro do pulmão apresenta uma complexidade biológica elevada que está inerente aos subtipos histológicos que este apresenta. Dessa forma, divide-se em dois grupos histológicos principais baseados no aspeto das células ao microscópio. Estes grupos comportam-se de forma diferente no que diz respeito à forma como se desenvolvem e metastizam: o cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) e o cancro do pulmão de pequenas células (CPPC).<sup>6,10</sup>

O CPNPC é o mais frequente, correspondendo normalmente a 85% dos casos. Este tipo de cancro do pulmão geralmente cresce e metastiza de forma mais lenta. Este divide-se em três subtipos histológicos: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas ou epidermóide e carcinoma de células grandes.<sup>10,11,24</sup>

O CPPC corresponde aos restantes 15% dos casos e tem uma forte relação com o tabagismo. Caracteriza-se por um crescimento tumoral rápido, uma disseminação metastática precoce e uma boa resposta à quimioterapia.<sup>12,24</sup>

Nos últimos anos, ocorreu uma progressiva diminuição da incidência do CPPC e um progressivo aumento do CPNPC, particularmente o adenocarcinoma.<sup>3</sup>

### **1.3 Sinais e Sintomas**

O cancro do pulmão pode crescer durante muito tempo sem dar quaisquer sintomas ou sinais, dificultando o diagnóstico precoce. Os sintomas típicos inespecíficos incluem a perda de apetite e de peso sem causa aparente, febre e fadiga, enquanto os sintomas mais específicos do cancro do pulmão numa fase mais inicial compreendem a tosse crónica (com duração superior a 3 semanas), a dispneia, a rouquidão e alteração da voz, a tosse com sangue ou presença de sangue na expetoração, a pieira, pneumonias e bronquite recorrentes e a dor no tórax. Em situações em que o cancro já esteja mais desenvolvido, existe a possibilidade de afetar outros órgãos e verificarem-se sintomas como dores de costas ou de abdómen, dificuldade em engolir (esófago afetado), dor nos ossos (metástases ósseas), cefaleias e sintomas neurológicos (metástases cerebrais).<sup>10,11,13</sup> Uma pessoa com algum destes sintomas deve consultar o médico, contudo os sintomas do cancro do pulmão não são exclusivos e muitos são comuns a doenças benignas.

### **1.4 Diagnóstico**

O diagnóstico do cancro do pulmão consiste em determinar o tipo histológico de células que formam o tumor, a sua localização e o estágio em que se encontra, com o objetivo de avaliar o prognóstico e o respetivo tratamento mais adequado. O mau prognóstico dos doentes com cancro do pulmão deve-se ao facto do seu diagnóstico se fazer, numa elevada percentagem dos casos, numa fase tardia da história natural da doença.<sup>14</sup> Por isso, quanto mais cedo for realizado o diagnóstico de cancro do pulmão, melhor será o prognóstico e aumenta a possibilidade de cura. Perante um conjunto de sintomas e sinais, o médico recolhe toda a informação relacionada com antecedentes do doente, tais como o histórico pessoal, histórico familiar de cancro, comorbilidades, os hábitos tabágicos ou de exposição ambiental a

substâncias nocivas e a evolução dos sintomas. Após um rigoroso exame físico, o médico pode pedir vários exames complementares, tais como radiografia, tomografia axial computadorizada (TAC) do tórax, uma TAC ou ressonância magnética ao cérebro, com o objetivo de verificar a presença de metástases no mesmo e, ainda uma cintigrafia óssea para verificar a existência de metástases ósseas.<sup>15</sup>

Posteriormente, na suspeita de cancro do pulmão, o diagnóstico deve ser confirmado através de um exame histopatológico ou citopatológico, no qual se analisam a células tumorais ao microscópio.<sup>11</sup>

Por fim, são realizados testes biológicos para identificar proteínas ou genes específicos do tumor, isto é, características específicas do tumor que serão essenciais para determinar e escolher o tratamento. Existem vários genes que podem ser alterados no tumor – mutações genéticas – e permitem às células tumorais crescer de forma descontrolada, tais como o EGFR e a ALK, já referidos anteriormente.<sup>16</sup>

## 1.5 Tratamento

Os tipos de tratamento principais do cancro do pulmão são os seguintes: a cirurgia, a quimioterapia, a radioterapia, a imunoterapia, a terapia-alvo ou a associação entre estas.

Há três tipos de **cirurgia**, a segmentectomia, a lobectomia e a pneumonectomia. A escolha é feita com base na extensão do tumor e a necessidade da preservação pulmonar.<sup>13</sup>

A **radioterapia** utiliza radiação ionizante sobre as células tumorais, com o objetivo de lesar o material genético das células cancerígenas causando a sua morte e, conseqüentemente erradicar o tumor.<sup>3,13</sup> Em estádios iniciais de CPNPC pode ser uma alternativa à cirurgia.<sup>11</sup>

A **quimioterapia** consiste na administração de medicamentos anticancerígenos por via oral ou por via endovenosa, com o propósito de destruir as células cancerígenas.<sup>3,17</sup>

Considerada uma nova esperança para o tratamento do cancro, a **imunoterapia** é um tipo de tratamento relativamente recente e consiste na estimulação do sistema imunitário do doente para combater o cancro. Medicamentos, tais como o Pembrolizumab, impedem a ligação entre as proteínas do sistema imunitário e as proteínas das células cancerígenas permitindo que o sistema imunitário do doente reconheça as células cancerígenas como estranhas ao organismo e as elimine.<sup>18,19,20</sup>

No que diz respeito à **terapia-alvo**, o uso de biomarcadores moleculares específicos em casos de CPNPC levou à administração de fármacos ou anticorpos monoclonais contra alvos específicos, cujo objetivo é aumentar a resposta ao tratamento.<sup>17</sup> Os biomarcadores mais

úteis para prever a eficácia deste tipo de tratamento são as mutações em genes específicos, como o EGFR, ALK, que conferem uma atividade anormal de proliferação e a sua manutenção, através da ativação das vias de sinalização.<sup>21.22</sup>

Devido à elevada incidência do cancro do pulmão, reduzida sobrevida e aos resultados promissores, no que diz respeito às taxas de sobrevida, taxas de resposta e a sua duração, bem como da segurança, comparativamente às terapias convencionais, estas duas novas abordagens terapêuticas têm vindo revolucionar a área do tratamento do cancro do pulmão.<sup>20</sup> Isto conduziu a uma aprovação acelerada pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e, respetiva introdução no mercado dos novos fármacos capazes de potenciar os mecanismos de defesa do sistema imunitário e travar o domínio tumoral.

## **2. Avaliação de Tecnologias em Saúde**

O Decreto-Lei n.º 56/79, de 15 de setembro, cria o Serviço Nacional de Saúde, segundo qual o Estado assegura o direito à proteção de saúde. O mesmo diploma garante que o acesso ao SNS é extensível a todos os cidadãos, independentemente da sua condição económica e social, bem como aos estrangeiros, aos apátridas e aos refugiados políticos que residam ou se encontrem em Portugal. O SNS envolve todos os cuidados integrados de saúde, compreendendo a promoção e vigilância da saúde, a prevenção da doença, o diagnóstico e tratamento dos doentes e a reabilitação médica e social.<sup>25</sup>

Ao longo dos anos tem-se verificado uma crescente despesa total do SNS e tendo em conta a variedade de tecnologias de saúde disponíveis no mercado atualmente surgiu a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), com o objetivo de apoiar a decisão de utilização e financiamento das tecnologias de saúde, como medicamentos e dispositivos médicos, no SNS.<sup>26</sup> Esta decisão apoia-se nos critérios de qualidade, segurança e eficácia exigidos a todos os medicamentos, assim como nos critérios de eficácia comparativa, eficiência e efetividade de forma a otimizar a utilização dos recursos disponíveis.

## **3. Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde**

Desde 1999, a ATS é efetuada em Portugal, para os medicamentos, no âmbito dos processos de comparticipação e, desde 2007, no âmbito dos processos de avaliação prévia, antes da decisão de financiamento e como instrumento de apoio à decisão. No entanto, só em 2015, pelo Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, é que foi fundado o Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS), que determina que a ATS passa a abranger

outras tecnologias de saúde para além do medicamento, nomeadamente os dispositivos médicos. Desta forma, o SiNATS tem por base o conhecimento técnico da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), com o objetivo de dotar o SNS de um instrumento que permita maximizar os ganhos em saúde e a qualidade de vida dos cidadãos, garantir a sua sustentabilidade e a utilização eficiente dos recursos públicos em saúde, monitorizar a utilização e a efetividade das tecnologias, reduzir desperdício e ineficiências, promover e premiar o desenvolvimento de inovação relevante e promover o acesso equitativo às tecnologias de saúde.<sup>27,28</sup>

O Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, prevê igualmente que o valor das tecnologias seja apurado ao longo do seu ciclo de vida e não apenas no momento da sua introdução no mercado.<sup>28</sup> Estes processos de financiamento por parte do Estado requerem uma detalhada avaliação farmacoterapêutica e farmacoeconómica de forma a garantir racionalidade na comparticipação e aquisição das tecnologias de saúde.<sup>27</sup> A avaliação das tecnologias de saúde é realizada por peritos das áreas farmacêutica, clínica e económica da Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde (DATS) e da Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS).<sup>29,30</sup>

A CATS é uma comissão especializada, à qual compete emitir pareceres e recomendações, apreciar estudos de avaliação económica e propor medidas adequadas aos interesses da saúde pública do Serviço Nacional de Saúde relativamente a tecnologias de saúde, no âmbito da SiNATS.<sup>31</sup>

Os termos “comparticipação” e “Avaliação Prévia Hospitalar” (APH) referem-se a processos de avaliação que visam o financiamento do Estado na aquisição de medicamentos. A avaliação da comparticipação consiste no apoio que o Estado confere ao utente na aquisição de medicamentos na farmácia comunitária. Já a APH possibilita ou não o financiamento e utilização de medicamentos sujeitos a recita médica pelos hospitais do SNS, determinando as condições de utilização dos mesmos.<sup>32</sup>

## 4. Avaliação Terapêutica e Económica

O titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) ou o seu representante pode requerer a APH ou a comparticipação para um determinado medicamento. O pedido de financiamento de um novo medicamento engloba várias fases: submissão do pedido de financiamento, proposta inicial de avaliação, submissão após parecer positivo do Comité para Medicamentos de Uso Humano da Agência Europeia do Medicamento (CHMP), avaliação farmacoterapêutica, avaliação farmacoeconómica, negociação e decisão (Figura I).<sup>33,34</sup>



**Figura I** – O Processo de Avaliação de Tecnologias de Saúde.

Fonte: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-tecnologias-de-saude>

## 5. Objetivos

A presente monografia tem como objetivos caracterizar os pedidos de financiamento de medicamentos aprovados no tratamento do cancro do pulmão, nomeadamente a sua avaliação farmacoterapêutica e comparar as medidas de resultado eleitas pela CATS com as avaliadas nos ensaios clínicos dos medicamentos.

## 6. Métodos

Para a execução da presente monografia foram consultados os RAFF de medicamentos avaliados no cancro do pulmão, através do website <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/relatorios-de-avaliacao-de-financiamento-publico>, com horizonte temporal de 13-05-2020 até 31-12-2022. Desses mesmos relatórios foram extraídos os seguintes dados:

- medicamento, nomeadamente a Denominação Comum Internacional (DCI) e o nome comercial;
- indicação terapêutica no Resumo das Características do Medicamento (RCM);
- indicação terapêutica proposta para financiamento;
- comparadores eleitos para a avaliação, definidos pela CATS;

- medidas de resultado eleitas para a avaliação, definidos pela CATS;
- número e tipo de estudos avaliados pela CATS;
- qualidade global da evidência conforme avaliada pela CATS;
- conclusão da avaliação farmacoterapêutica;
- conclusão da avaliação económica.

Os dados foram posteriormente comparados com os descritos nos ensaios clínicos descritos nos Relatórios Europeus de Avaliação Pública (EPAR) de cada medicamento.

## **7. Resultados**

Foram identificados nove medicamentos aprovados no tratamento do cancro do pulmão e com RAEP disponíveis. De seguida descrevem-se as características do seu processo de avaliação pela CATS e dos seus ensaios clínicos.

### **Alectinib (Alecensa®)<sup>35</sup>**

#### **Indicação terapêutica no RCM**

“Alecensa, em monoterapia, é indicado para: o tratamento de doentes adultos, com CPNPC avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK); o tratamento de doentes adultos, com CPNPC avançado, ALK-positivo tratados previamente com crizotinib”.<sup>36</sup>

#### **Indicação terapêutica proposta para financiamento**

Em monoterapia, é indicado para o tratamento de doentes adultos, com CPNPC avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) tratados previamente com crizotinib e quimioterapia com duplete contendo platina.

**PICO (população, intervenção, comparador e medidas de resultado) definido pela CATS para avaliação farmacoterapêutica**

<i>Indicação/Sub-população</i>	<i>Comparador(es)</i>	<i>Medidas de resultado (classificação)</i>
1. Doentes adultos com CPNPC avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), tratados previamente com crizotinib (2ª linha)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatina + Pemetrexedo (histologia não escamosa)</li> <li>• Cisplatina + Gemcitabina (histologia escamosa)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevivência global (crítica)</li> <li>• Sobrevivência livre de progressão (importante)</li> <li>• Taxa de resposta (importante)</li> <li>• Qualidade de vida (crítica)</li> <li>• Taxa de eventos adversos (importante)</li> </ul>
2. Doentes adultos com CPNPC avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), tratados previamente com crizotinib e quimioterapia (duplete contendo platina) (3ª linha)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel (para quem fez previamente platina + pemetrexedo, ou histologia escamosa);</li> <li>• Pemetrexedo (para quem não fez previamente pemetrexedo e histologia não escamosa)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taxa de eventos adversos graves (grau 3 e 4) (crítica)</li> <li>• Interrupção por toxicidade (crítica)</li> <li>• Mortalidade relacionada com o medicamento (crítica)</li> </ul>

**Avaliação da CATS**

- **Número e tipo de estudos:** apenas foi apresentado um estudo para a sub-população 2. Estudo ALUR, ensaio clínico de fase 3, aleatorizado e aberto.
- **Qualidade global da evidência:** baixa.
- **Conclusão da avaliação farmacoterapêutica:** não foi possível avaliar o benefício adicional do alectinib na sub-população 1 por não ter sido submetida evidência comparativa nesta sub-população. Na sub-população 2, o alectinib foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado face à quimioterapia (docetaxel e pemetrexedo), associado a melhor sobrevida livre de progressão, sem aumento de toxicidade ou agravamento da qualidade de vida.
- **Conclusão da avaliação farmacoeconómica:** na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento alectinib no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis.
- **Avaliação:** deferido.
- **Data de avaliação:** 14-03-2022.

**Medidas de resultado avaliadas nos ensaios clínicos<sup>37</sup>**

- **Primárias:** sobrevivência livre de progressão.

- **Secundárias:** sobrevivência global; taxa de resposta; taxa de controlo da doença; duração da resposta; tempo até progressão do tumor; taxa de controlo da doença em doentes com metástases; qualidade de vida; taxa de eventos adversos; taxa de eventos adversos graves; interrupção por toxicidade; mortalidade relacionada com o medicamento.

## **Atezolizumab (Tecentriq®)**

***Atezolizumab foi avaliado em três processos de financiamento.***

### ***Indicação terapêutica no RCM***

#### CPNPC em estágio precoce:

“Tecentriq em monoterapia é indicado como tratamento adjuvante após ressecção completa e quimioterapia com base em platina em doentes adultos com CPNPC com elevado risco de recidiva cujos tumores têm uma expressão de PD-L1 em  $\geq 50\%$  das células tumorais (CT) e que não têm CPNPC EGFR mutado ou ALK-positivo”.<sup>38</sup>

#### CPNPC metastático:

“Tecentriq, em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina, é indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com CPNPC não escamoso metastático. Em doentes com CPNPC com mutações do EGFR ou ALK-positivo, Tecentriq, em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina, é indicado apenas após a falha de terapêuticas-alvo adequadas”.<sup>38</sup>

“Tecentriq, em combinação com nab-paclitaxel e carboplatina, é indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com CPNPC não escamoso metastático que não têm mutações do EGFR ou CPNPC ALK-positivo”.<sup>38</sup>

“Tecentriq em monoterapia é indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com CPNPC metastático cujos tumores têm uma expressão de PD-L1 em  $\geq 50\%$  das CT ou em  $\geq 10\%$  das células imunes infiltrantes de tumor e que não têm CPNPC EGFR mutado ou ALK-positivo”.<sup>38</sup>

“Tecentriq em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com CPNPC, localmente avançado ou metastático, após quimioterapia prévia. Doentes com CPNPC com mutações do EGFR ou ALK-positivo devem também ter recebido terapêuticas-alvo antes do tratamento com Tecentriq”.<sup>38</sup>

#### CPPC

“Tecentriq, em combinação com carboplatina e etoposido, é indicado para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE)”.<sup>38</sup>

### **(I) Indicação terapêutica proposta para financiamento**<sup>39</sup>

Tecentriq, em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina, no tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) não escamoso metastático e com mutações do EGFR ou ALK-positivo, após a falha de terapêuticas-alvo adequadas.

#### **PICO definido pela CATS para avaliação farmacoterapêutica**

<b>Indicação/Sub-população</b>	<b>Comparador(es)</b>	<b>Medidas de resultado (classificação)</b>
1. Tecentriq, em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina, no tratamento de CPNPC não escamoso metastático e com mutações do EGFR, que progrediram sob inibidores da tirosina cinase	Quimioterapia com duplete de platina mais pemetrexedo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sobrevivência global (crítica)</li><li>• Sobrevivência livre de progressão (crítica)</li><li>• Qualidade de vida (crítica)</li><li>• Duração da resposta (importante)</li><li>• Taxa de resposta objetiva (importante)</li></ul>
2. Tecentriq, em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina, no tratamento de doentes adultos com CPNPC não escamoso metastático e ALK-positivo que progrediram após terapêuticas-alvo adequadas	Quimioterapia com duplete de platina mais pemetrexedo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interrupção do tratamento por eventos adversos (crítica)</li><li>• Taxa de eventos adversos grau 3 e 4 (crítica)</li><li>• N° de eventos adversos (importante)</li></ul>

#### **Avaliação da CATS**

- **Número e tipo de estudos:** revisão sistemática e meta-análise submetida pelo titular de AIM, que incluiu cinco ensaios relevantes (IMPower 150, ERACLE, NAVotrial, PARAMOUNT, PRONOUNCE). O ensaio IMPower150 foi o único que avaliou atezolizumab. É um ensaio clínico de fase 3, aleatorizado, multicêntrico e sem ocultação.
- **Qualidade global da evidência:** baixa.
- **Conclusão da avaliação farmacoterapêutica:** a evidência submetida pela empresa foi considerada não informativa para a tomada de decisão. O ensaio IMPower150 foi considerado não representativo da população terapêutica em avaliação.
- **Conclusão da avaliação farmacoeconómica:** não aplicável.
- **Avaliação:** indeferido.
- **Data de avaliação:** 03-05-2021.

### **Medidas de resultado avaliadas nos ensaios clínicos<sup>40</sup>**

- **Primárias:** sobrevivência livre de progressão; sobrevivência global.
- **Secundárias:** taxa de resposta objetiva; duração da resposta; qualidade de vida; taxa de eventos adversos; taxa de eventos adversos graves; mortalidade relacionada com o medicamento; taxa de eventos adversos imunomediados; interrupção por toxicidade.

### **(2) Indicação terapêutica proposta para financiamento<sup>41</sup>**

Em monoterapia no tratamento de primeira linha de doentes adultos com CPNPC metastático cujos tumores têm uma expressão de PD-L1 em  $\geq 50\%$  das células tumorais (CT) ou em  $\geq 10\%$  das células imunes infiltrantes de tumor (CI) e que não têm CPNPC EGFR mutado ou ALK-positivo.

### **PICO definido pela CATS para avaliação farmacoterapêutica**

<b>Indicação/Sub-população</b>	<b>Comparador(es)</b>	<b>Medidas de resultado (classificação)</b>
Doentes adultos com CPNPC metastático, não previamente tratado, cujos tumores têm uma expressão de PD-L1 em 50% e que não têm mutações do EGFR ou CPNPC ALK-positivo.	Pembrolizumab	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sobrevivência global (crítica)</li><li>• Sobrevivência livre de progressão (importante)</li><li>• Taxa de resposta (importante)</li><li>• Qualidade de vida (crítica)</li><li>• Eventos graves (importante)</li><li>• Eventos adversos severos (crítica)</li><li>• Abandono da terapêutica por eventos adversos (crítica)</li></ul>

### **Avaliação da CATS**

- **Número e tipo de estudos:** revisão sistemática e meta-análise em rede. Foram identificados três estudos que permitiam uma comparação indireta entre atezolizumab (IMpower110) e pembrolizumab (KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042). Os três estudos são ensaios clínicos de fase 3, aleatorizados, abertos e multicêntricos.
- **Qualidade global da evidência:** baixa.
- **Conclusão da avaliação farmacoterapêutica:** concluiu-se que não foi demonstrado benefício adicional de atezolizumab em relação a pembrolizumab na população de interesse. Desta forma foram considerados equivalentes terapêuticos na indicação terapêutica em avaliação.

- **Conclusão da avaliação farmacoeconómica:** o custo da terapêutica com atezolizumab é inferior ao custo da terapêutica com pembrolizumab.
- **Avaliação:** deferido.
- **Data de avaliação:** 27-05-2022.

#### **Medidas de resultado avaliadas nos ensaios clínicos<sup>42</sup>**

- **Primárias:** sobrevivência global.
- **Secundárias:** sobrevivência livre de progressão; ocorrência de resposta; duração da resposta; qualidade de vida; eventos adversos; eventos adversos graves; eventos adversos imunomediados; descontinuação do tratamento por eventos adversos.

#### **(3) Indicação terapêutica proposta para financiamento<sup>43</sup>**

Tecentriq, em combinação com carboplatina e etoposido, é indicado para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE).

#### **PICO definido pela CATS para avaliação farmacoterapêutica**

<b>Indicação/ Subpopulação</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Comparador(es)</b>	<b>Medidas de resultado (classificação)</b>
Doentes com CPPC com doença extensa não previamente tratado.	Atezolizumab + carboplatina + etoposido	Quimioterapia à base de platina + etoposido	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevivência global (crítica)</li> <li>• Sobrevivência livre de progressão (importante)</li> <li>• Taxa de resposta (importante)</li> <li>• Qualidade de vida (crítica)</li> <li>• Eventos adversos (importante)</li> <li>• Eventos adversos grau 3 e 4 (crítica)</li> <li>• Descontinuação do tratamento por eventos adversos (crítica)</li> <li>• Mortalidade relacionada com o tratamento (crítica)</li> </ul>

#### **Avaliação da CATS**

- **Número e tipo de estudos:** Estudo IMPower133, um ensaio clínico de fase I/3, aleatorizado, dupla ocultação e controlado por placebo.
- **Qualidade global da evidência:** alta.

- **Conclusão da avaliação farmacoterapêutica:** face ao comparador quimioterapia à base de platina + etoposido isoladamente, foi considerado que existe demonstração de valor terapêutico acrescentado menor do atezolizumab em combinação com carboplatina + etoposido.
- **Conclusão da avaliação farmacoeconómica:** de acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.
- **Avaliação:** deferido.
- **Data de avaliação:** 27-05-2022.

#### ***Medidas de resultado avaliadas nos ensaios clínicos<sup>44</sup>***

- **Primárias:** sobrevivência global; sobrevivência livre de progressão.
- **Secundárias:** taxa de resposta objetiva; duração da resposta; qualidade de vida; taxa de eventos adversos; taxa de eventos adversos graves; interrupção por toxicidade; mortalidade relacionada com o medicamento; eventos adversos imunomediados.

#### **Brigatinib (Alunbrig®)<sup>45</sup>**

##### ***Indicação terapêutica no RCM***

“Alunbrig em monoterapia, é indicado para: o tratamento de doentes adultos, com CPNPC avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) tratados previamente com crizotinib; o tratamento de doentes adultos, com CPNPC avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) sem tratamento prévio com um inibidor da ALK.”<sup>46</sup>

##### ***Indicação terapêutica proposta para financiamento***

Em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com CPNPC avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) sem tratamento prévio com um inibidor da ALK.

## PICO definido pela CATS para avaliação farmacoterapêutica

<b>Indicação/Sub-população</b>	<b>Comparador(es)</b>	<b>Medidas de resultado (classificação)</b>
Cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) sem tratamento prévio com inibidor ALK	<ul style="list-style-type: none"><li>• Crizotinib</li><li>• Alectinib</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sobrevivência global (crítica)</li><li>• Sobrevivência livre de progressão (importante)</li><li>• Taxa de resposta (importante)</li><li>• Qualidade de vida (crítica)</li><li>• Taxa de eventos adversos (importante)</li><li>• Taxa de eventos adversos grau 3 e 4 (crítica)</li><li>• Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade (crítica)</li><li>• Mortalidade relacionada com o medicamento (crítica)</li></ul>

### Avaliação da CATS

- **Número e tipo de estudos:** estudo ALTA-IL, ensaio clínico de fase 3, aleatorizado e aberto, em que há uma comparação direta entre brigatinib e crizotinib; revisão sistemática e comparação indireta face ao alectinib. Da totalidade dos estudos identificados na RS, foram considerados elegíveis para a comparação indireta objeto desta avaliação 2 ensaios: ALTA-IL e ALEX, que avaliaram respetivamente os tratamentos com: brigatinib *versus* crizotinib e alectinib *versus* crizotinib.
- **Qualidade global da evidência:** baixa.
- **Conclusão da avaliação farmacoterapêutica:** face a crizotinib, o medicamento brigatinib foi indicativo de valor terapêutico acrescentado não quantificável, dada a superioridade verificada nos *outcomes* sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta. Face a alectinib considerou-se que a evidência submetida é insuficiente para demonstrar o benefício adicional do brigatinib em relação ao alectinib. Contudo, a CATS ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomendou o seu financiamento.
- **Conclusão da avaliação farmacoeconómica:** o custo da terapêutica com brigatinib é inferior ao custo da terapêutica com alectinib.
- **Avaliação:** deferido.
- **Data de avaliação:** 12-05-2021.

### Medidas de resultado avaliadas nos ensaios clínicos<sup>47</sup>

- **Primárias:** sobrevivência livre de progressão.

- **Secundárias:** sobrevivência global; taxa de resposta; *outcomes* intracranianos; duração da resposta; tempo até à resposta; qualidade de vida; taxa de eventos adversos; taxa de eventos adversos graves; descontinuação do tratamento por eventos adversos; mortalidade relacionada com o medicamento; eventos adversos imunomediados.

## **Crizotinib (Xalkori®)<sup>48</sup>**

### **Indicação terapêutica no RCM**

“Xalkori em monoterapia está indicado para: o tratamento de primeira linha de adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com cinase do linfoma anaplásico (ALK)-positivo; o tratamento de adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com cinase do linfoma anaplásico (ALK)-positivo previamente tratados; o tratamento de adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com ROSI-positivo”.<sup>49</sup>

### **Indicação terapêutica proposta para financiamento**

Xalkori está indicado para o tratamento de adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com ROSI-positivo.

### **PICO definido pela CATS para avaliação farmacoterapêutica**

<b>Indicação/ Subpopulação</b>	<b>Comparador(es)</b>	<b>Medidas de resultado (classificação)</b>
CPNPC avançado com ROSI-positivo (1ª linha)	Docetaxel + platina Gemcitaina + platina Paclitaxel + platina Vinorelbina + platina (cisplatina ou carboplatina) Cisplatina+pemetrexedo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevivência livre de progressão (crítica)</li> <li>• Sobrevivência global (crítica)</li> <li>• Qualidade de vida (crítica)</li> <li>• Taxa de resposta objetiva (importante)</li> <li>• Eventos adversos grau 3 e 4 (crítica)</li> <li>• Eventos adversos (importante)</li> <li>• Interrupção do estudo por eventos adversos (crítica)</li> </ul>
CPNPC avançado com ROSI-positivo (2ª linha)	Docetaxel Pemetrexedo	

### **Avaliação da CATS**

- **Número e tipo de estudos:** dois estudos (PROFILE 1001 e Estudo 0012-01) e uma análise de risco-benefício (Estudo de Kazandian D *et al.*). Estudo PROFILE 1001 é um ensaio clínico de fase I. Estudo 0012-01 é um ensaio clínico de fase II realizado na China, Japão,

Coreia do Sul e Formosa. Estudo de Kazandian D *et al.* compara os resultados do tratamento com crizotinib e outras opções terapêuticas.

- **Qualidade global da evidência:** baixa.
- **Conclusão da avaliação farmacoterapêutica:** face ao comparador quimioterapia, o medicamento apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável na indicação em avaliação.
- **Conclusão da avaliação farmacoeconómica:** na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento crizotinib no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis.
- **Avaliação:** deferido.
- **Data de avaliação:** 22-03-2022.

#### ***Medidas de resultado avaliadas nos ensaios clínicos***<sup>50,51</sup>

- **Primárias:** taxa de resposta.
- **Secundárias:** duração da resposta; tempo até ocorrência do tumor; sobrevivência livre de progressão; sobrevivência global; probabilidade de sobrevivência aos 6, 12, 24, 36 e 48 meses; qualidade de vida; taxa de eventos adversos; taxa de eventos adversos graves; interrupção do estudo por eventos adversos; mortalidade relacionada com o medicamento.

#### **Dacomitinib (Vizimpro®)**<sup>52</sup>

##### ***Indicação terapêutica no RCM***

“Vizimpro em monoterapia, é indicado para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)”<sup>53</sup>

##### ***Indicação terapêutica proposta para financiamento***

Tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).

## PICO definido pela CATS para avaliação farmacoterapêutica

<b>Indicação/ Subpopulação</b>	<b>Comparador(es)</b>	<b>Medidas de resultado (classificação)</b>
Tratamento de primeira linha de doentes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do EGFR	Erlotinib Gefitinib Afatinib (apenas adenocarcinomas)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sobrevivência global (crítica)</li><li>• Sobrevivência livre de progressão (importante)</li><li>• Taxa de resposta (importante)</li><li>• Qualidade de vida (crítica)</li><li>• Taxa de eventos adversos (importante)</li><li>• Taxa de eventos adversos grau 3 e 4 (crítica)</li><li>• Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade (crítica)</li><li>• Mortalidade relacionada com o medicamento (crítica)</li></ul>

### Avaliação da CATS

- **Número e tipo de estudos:** ensaio ARCHER 1050, é um ensaio clínico de fase 3, aleatorizado, multicêntrico, sem ocultação. Meta-análise em rede realizada pelo titular da AIM, meta-análise em rede de Li net *al.*, 2018, meta-análise em rede de Holleman *et al.*, 2019, sendo que a meta-análise do titular é a que apresenta maior robustez metodológica.
- **Qualidade global da evidência:** baixa.
- **Conclusão da avaliação farmacoterapêutica:** face ao comparador gefitinib, o medicamento dacomitinib demonstrou valor terapêutico acrescentado *minor* em termos de eficácia, apesar de um ligeiro aumento da toxicidade. Face aos comparadores afatinib e erlotinib, o medicamento dacomitinib foi considerado equivalente em termos de eficácia, em detrimento de um aumento de diarreia e erupções cutâneas com o dacomitinib.
- **Conclusão da avaliação farmacoeconómica:** o custo da terapêutica com dacomitinib é inferior ao custo da terapêutica com afatinib, erlotinib e gefitinib, traduzindo uma redução do custo de tratamento em 10%.
- **Avaliação:** deferido.
- **Data de avaliação:** 15-07-2020.

### Medidas de resultado avaliadas nos ensaios clínicos<sup>54</sup>

- **Primárias:** sobrevivência livre de progressão.
- **Secundárias:** taxa de resposta objetiva; duração da resposta; sobrevivência global; sobrevivência global aos 30 meses; qualidade de vida; taxa de eventos adversos; taxa de

eventos adversos graves; interrupção do estudo por eventos adversos; mortalidade relacionada com o medicamento.

## **Lorlatinib (Lorviqua®)<sup>55</sup>**

### **Indicação terapêutica no RCM**

“Lorviqua em monoterapia é indicado para: o tratamento de doentes adultos com CPNPC avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) não previamente tratados com um inibidor da ALK; o tratamento de doentes adultos com CPNPC avançado, positivo para a ALK cuja doença progrediu após alectinib ou ceritinib como primeira terapêutica com um inibidor da tirosina cinase (TKI) do ALK; ou crizotinib e, pelo menos, outro TKI do ALK”.<sup>56</sup>

### **Indicação terapêutica proposta para financiamento**

Tratamento de doentes com CPNPC avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), cuja doença progrediu após alectinib ou ceritinib como primeira terapêutica com um inibidor da tirosina cinase (ITK) do AL; ou cuja doença progrediu após crizotinib e, pelo menos, outro ITK da ALK.

### **PICO definido pela CATS para avaliação farmacoterapêutica**

<b>Indicação/ Subpopulação</b>	<b>Comparador(es)</b>	<b>Medidas de resultado (classificação)</b>
1. Doentes com CPNPC avançado, ALK-positivo, cuja doença progrediu após alectinib ou ceritinib como primeira terapêutica, com um inibidor da tirosina cinase (ITK) do ALK	Quimioterapia baseada em platina (carboplatina e cisplatina) Pembrolizumab Atezolizumab Nivolumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevivência global (crítica)</li> <li>• Sobrevivência livre de progressão (importante)</li> <li>• Taxa de resposta (importante)</li> <li>• Qualidade de vida (crítica)</li> <li>• Eventos adversos (importante)</li> <li>• Eventos adversos grau 3 e 4 (crítica)</li> <li>• Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade (crítica)</li> <li>• Mortalidade relacionada com o medicamento (crítica)</li> </ul>
2. Doentes com CPNPC avançado, ALK-positivo, cuja doença progrediu após crizotinib e, pelo menos, outro ITK da ALK		

### **Avaliação da CATS**

- **Número e tipo de estudos:** revisão sistemática na qual se identificaram três estudos: estudos B746-1001, ALUR4, e ASCEND-55. O estudo B746-1001 é um ensaio clínico de

fase 2, de braço único e aberto, que avaliou lorlatinib. Como lorlatinib e quimioterapia não apresentavam comparadores comuns, a empresa procedeu a uma comparação indireta utilizando uma *Matching-adjusted indirect comparison* (MAIC).

- **Qualidade global da evidência:** muito baixa.
- **Conclusão da avaliação farmacoterapêutica:** face ao comparador quimioterapia baseada em platina, foi considerado que o medicamento lorlatinib possui benefício adicional não quantificável, tanto na subpopulação 1, como na sub-população 2. Não foi possível comparar lorlatinib com nivolumab, pembrolizumab ou atezolizumab tanto na subpopulação 1, como na subpopulação 2.
- **Conclusão da avaliação farmacoeconómica:** decorrente da avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do lorlatinib no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis.
- **Avaliação:** deferido.
- **Data de avaliação:** 28-12-2021.

#### **Medidas de resultado avaliadas nos ensaios clínicos<sup>57</sup>**

- **Primárias:** taxa de resposta objetiva; taxa de resposta intracraniana.
- **Secundárias:** duração da resposta; tempo até resposta tumoral; tempo até progressão do tumor; percentagem de doentes a atingir o controlo da doença; sobrevivência livre de progressão; sobrevivência global; qualidade de vida; taxa de eventos adversos; taxa de eventos adversos graves; interrupção do estudo por eventos adversos; mortalidade relacionada com o medicamento.

#### **Osimertinib (Tagrisso®)<sup>58</sup>**

##### **Indicação terapêutica no RCM**

“Tagrisso, em monoterapia é indicado para: o tratamento adjuvante após ressecção tumoral completa em doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) em estadio IB-IIIa cujos tumores apresentam deleções do 3 exão 19 do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou mutações de substituição do exão 21 (L858R); o tratamento de primeira linha de doentes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do EGFR; o tratamento de doentes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação positiva T790M do EGFR”.<sup>59</sup>

### **Indicação terapêutica proposta para financiamento**

Tratamento de primeira linha de doentes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).

### **PICO definido pela CATS para avaliação farmacoterapêutica**

<b>Indicação /Subpopulação</b>	<b>Comparador(es)</b>	<b>Medidas de resultado (classificação)</b>
Adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em IL de tratamento paliativo	Erlotinib 150mg/dia PO Gefitinib 250mg/dia PO Afinatinib 40mg/dia PO (apenas em doentes com adenocarcinoma)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sobrevivência global (crítica)</li><li>• Sobrevivência livre de progressão (importante)</li><li>• Taxa de resposta (importante)</li><li>• Qualidade de vida (crítica)</li><li>• Taxa de eventos adversos (importante)</li><li>• Taxa de eventos adversos grau 3 e 4 (crítica)</li><li>• Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade (crítica)</li><li>• Mortalidade relacionada com o medicamento (crítica)</li></ul>

### **Avaliação da CATS**

- **Número e tipo de estudos:** estudo FLAURA, ensaio clínico de fase 3 com dupla ocultação, aleatorizado, controlado e multicêntrico. Estudo AURAexp, ensaio clínico de fase I/II, multicêntrico e aberto.
- **Qualidade global da evidência:** moderada.
- **Conclusão da avaliação farmacoterapêutica:** face a gefitinib e erlotinib, o medicamento osimertinib foi indicativo de valor terapêutico acrescentado não quantificável na indicação avaliada.
- **Conclusão da avaliação farmacoeconómica:** na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento osimertinib no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis.
- **Avaliação:** deferido.
- **Data de avaliação:** 12-03-2021.

## **Medidas de resultado avaliadas nos ensaios clínicos<sup>60</sup>**

- **Primárias:** sobrevivência livre de progressão.
- **Secundárias:** sobrevivência global; taxa de resposta objetiva; duração da resposta; taxa de controlo da doença; alteração do tamanho da lesão desde o início do estudo; qualidade de vida; tempo até à resposta; taxa de eventos adversos; taxa de eventos adversos graves; taxa de abandono da terapêutica por toxicidade; mortalidade relacionada com o medicamento.

## **Pembrolizumab (Keytruda®)**

***Pembrolizumab foi avaliado em dois processos de financiamento.***

### **Indicação terapêutica no RCM**

#### CPNPC

“Keytruda em monoterapia está indicado para: o tratamento em primeira linha do carcinoma do pulmão de células não-pequenas metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com proporção de marcação das células tumorais (TPS - *tumour proportion score*)  $\geq 50\%$  sem mutações tumorais positivas EGFR ou ALK; o tratamento do carcinoma do pulmão de células não-pequenas localmente avançado ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um TPS  $\geq 1\%$  e que receberam pelo menos um esquema de tratamento prévio com quimioterapia. Doentes com mutações tumorais positivas EGFR ou ALK devem também ter recebido a terapêutica alvo antes do tratamento com Keytruda”.<sup>61</sup>

“Keytruda em combinação com quimioterapia contendo platina e pemetrexedo está indicado para o tratamento em primeira linha do carcinoma do pulmão de células não-pequenas não-escamoso metastático em adultos cujos tumores não tenham mutações positivas EGFR ou ALK”.<sup>61</sup>

“Keytruda em combinação com carboplatina e com paclitaxel ou nab-paclitaxel está indicado para o tratamento em primeira linha do carcinoma do pulmão de células não-pequenas escamoso metastático em adultos”.<sup>61</sup>

### **(I) Indicação terapêutica proposta para financiamento<sup>62</sup>**

Pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina e pemetrexedo, está indicado para tratamento em primeira linha de carcinoma do pulmão de células não pequenas (CPCNP) não-escamoso metastático, em adultos cujos tumores não tenham mutações positivas EGFR ou ALK.

### **PICO definido pela CATS para avaliação farmacoterapêutica**

<b>Indicação/ Subpopulação</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Comparador(es)</b>	<b>Medidas de resultado (classificação)</b>
Doentes com CPNPC não-escamoso metastático, em adultos cujos tumores não tenham mutação positiva EGFR ou ALK PD-LI <50%	Pembrolizumab + platina e pemetrexedo	Platina e pemetrexedo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sobrevivência global (crítica)</li><li>• Sobrevivência livre de progressão (importante)</li><li>• Taxa de resposta (importante)</li><li>• Qualidade de vida (crítica)</li><li>• Eventos adversos grau 3 e 4 (crítica)</li></ul>
Doentes com CPNPC não-escamoso metastático, em adultos cujos tumores não tenham mutação positiva EGFR ou ALK com PD-LI ≥50%	Pembrolizumab + platina e pemetrexedo	Pembrolizumab	<ul style="list-style-type: none"><li>• Eventos adversos (importante)</li><li>• Mortalidade relacionada com o medicamento (crítica)</li><li>• Abandono do estudo por toxicidade (crítica)</li></ul>

### **Avaliação da CATS**

- **Número e tipo de estudos:** estudo KEYNOTE 021, ensaio de fase I/II e por isso não foi considerado relevante por se tratar de um estudo de fase I/II. Estudo KEYNOTE 189, ensaio clínico de fase 3, aleatorizado, de dupla ocultação e multicêntrico e uma comparação indireta de tratamentos submetidos pela empresa.
- **Qualidade global da evidência:** moderada para a subpopulação 1 e baixa para a subpopulação 2.
- **Conclusão da avaliação farmacoterapêutica:** face ao comparador Cisplatina 75mg/m<sup>2</sup> ou Carboplatina 5AUC + Pemetrexedo 500mg/m<sup>2</sup> cada 21 dias até um máximo de 6 vezes ou progressão de doença ou toxicidade inaceitável, concluiu-se que existe valor terapêutico acrescentado maior de pembrolizumab + quimioterapia para a subpopulação de doentes com expressão de PD-LI <50% (subpopulação 1) e que não existe demonstração de valor terapêutico acrescentado para doentes com expressão de PD-LI ≥ 50% (subpopulação 2).
- **Conclusão da avaliação farmacoeconómica:** pembrolizumab em associação com quimioterapia, apenas foi financiado para a subpopulação 1 de doentes com expressão de PD-LI <50% para tratamento em primeira linha de carcinoma do pulmão de células não pequenas (CPCNP) não-escamoso metastático, em adultos cujos tumores não tenham mutações positivas EGFR ou ALK.
- **Avaliação:** deferido.
- **Data de avaliação:** 13-05-2020.

### **Medidas de resultado avaliadas nos ensaios clínicos<sup>63</sup>**

- **Primárias:** sobrevivência global; sobrevivência livre de progressão.
- **Secundárias:** taxa de resposta objetiva; duração da resposta; taxa de eventos adversos; taxa de eventos adversos graves; taxa de abandono da terapêutica por toxicidade; mortalidade relacionada com o medicamento.

### **(2) Indicação terapêutica proposta para financiamento<sup>64</sup>**

Pembrolizumab em combinação com carboplatina e com paclitaxel ou nab-paclitaxel está indicado para o tratamento em primeira linha do CPCNP escamoso metastático em adultos com PD-L1 <50%.

### **PICO definido pela CATS para avaliação farmacoterapêutica**

<b>Indicação/ Subpopulação</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Comparador(es)</b>	<b>Medidas de resultado (classificação)</b>
Doentes com CPNPC escamoso metastático com PD-L1 <50%	Pembrolizumab + carboplatina + paclitaxel / nab-paclitaxel	Dupleto de platina - carboplatina ou cisplatina - com gemcitabina, vinorelbina ou paclitaxel	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sobrevivência global (crítica)</li><li>• Sobrevivência livre de progressão (importante)</li><li>• Taxa de resposta (importante)</li><li>• Qualidade de vida relacionada com a saúde (crítica)</li><li>• Nº de eventos adversos (importante)</li><li>• Nº de eventos adversos grau 3 e 4 (crítica)</li><li>• Interrupção do tratamento por eventos adversos (crítica)</li><li>• Mortalidade relacionada com o medicamento (crítica)</li></ul>

### **Avaliação da CATS**

- **Número e tipo de estudos:** estudo MK-3475-407 (estudo KEYNOTE-407), ensaio clínico de fase 3, aleatorizado, de dupla ocultação.
- **Qualidade global da evidência:** baixa.
- **Conclusão da avaliação farmacoterapêutica:** face ao comparador dupleto de platina isoladamente, o medicamento pembrolizumab adicionado a dupleto de platina apresenta valor terapêutico acrescentado *major*. A adição de pembrolizumab ao regime terapêutico com um dupleto de platina não pareceu ter impacto negativo na qualidade de vida, nem levantar preocupações de segurança.

- **Conclusão da avaliação farmacoeconómica:** na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento pembrolizumab no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis.
- **Avaliação:** deferido.
- **Data de avaliação:** 24-02-2021.

#### ***Medidas de resultado avaliadas nos ensaios clínicos<sup>65</sup>***

- **Primárias:** sobrevivência global; sobrevivência livre de progressão.
- **Secundárias:** taxa de resposta objetiva; duração da resposta; qualidade de vida; taxa de eventos adversos; taxa de eventos adversos graves; taxa de abandono da terapêutica por toxicidade; mortalidade relacionada com o medicamento.

## **8. Discussão**

Das onze avaliações, dez foram deferidas e apenas uma foi indeferida (atezolizumab em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina, no tratamento de doentes adultos com CPNPC não escamoso metastático e com mutações do EGFR ou ALK-positivo, após a falha de terapêuticas-alvo adequadas). Dessas onze avaliações, dez foram no tratamento do CPNPC e uma no tratamento do CPPC.

Todos os processos de financiamento avaliaram as seguintes medidas de resultado: sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta, qualidade de vida, eventos adversos graves e interrupção do tratamento por eventos adversos. Dos quais, a sobrevivência global, a qualidade de vida e a interrupção do tratamento por eventos adversos, são classificados como medidas de avaliação críticas, em todos os processos de financiamento. Em dois processos de financiamento foram avaliadas outras duas medidas de resultado: eventos adversos severos e duração da resposta.

No que diz respeito ao tipo de evidência apresentada pelo TAIM e avaliado pela CATS, os ensaios clínicos foram apresentados em todos os processos de financiamento. Outros tipos de evidência foram apresentados pela TAIM, tais como: revisão sistemática, meta-análise, revisão sistemática e meta-análise, MAIC e análise de risco-benefício.

## **Alectinib**

As sub-populações avaliadas no processo de avaliação farmacoterapêutica refletiram as indicações aprovadas no tratamento de alectinib.

A CATS elegeu oito medidas de resultado para avaliar alectinib. O ensaio clínico avaliou quatro medidas de resultado adicionais – taxa de controlo da doença, duração da resposta, tempo até progressão do tumor e taxa de controlo da doença em doentes com metástases. Foi ainda possível observar que a CATS elegeu como medidas de resultado de eficácia críticas a sobrevivência global e a qualidade de vida. Estas correspondem a duas medidas de resultado secundárias no ensaio clínico que avaliou alectinib. Como medidas de resultado de segurança críticas, a CATS elegeu a taxa de eventos adversos graves, interrupção do tratamento por toxicidade e a mortalidade relacionada com o medicamento. Estas correspondem a medidas de resultado secundárias no ensaio clínico apresentado pelo TAIM.

Uma vez que o TAIM apenas apresentou evidência para suportar o pedido de financiamento da subpopulação 2, a CATS deferiu apenas esta indicação. Assim, apesar de no RCM estarem descritas duas indicações terapêuticas, alectinib apenas foi financiado na subpopulação 2, configurando uma restrição à indicação aprovada em RCM.

## **Atezolizumab**

○ medicamento atezolizumab foi sujeito a três processos de financiamento.

○ primeiro é relativo à avaliação do valor terapêutico na indicação terapêutica do atezolizumab, em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina, no tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) não escamoso metastático e com mutações do EGFR ou ALK-positivo, após a falha de terapêuticas-alvo adequadas. As sub-populações avaliadas no processo de avaliação farmacoterapêutica refletiram as indicações aprovadas no tratamento de atezolizumab.

A CATS elegeu oito medidas de resultado para avaliar atezolizumab. O ensaio clínico avaliou duas medidas de resultado adicionais – mortalidade relacionada com o medicamento e taxa de eventos adversos imunomediados. Foi ainda possível observar que a CATS elegeu como medidas de resultado de eficácia críticas a sobrevivência global, a sobrevivência livre de progressão e a qualidade de vida. A sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão correspondem a duas medidas de resultado primárias e a qualidade de vida corresponde a uma medida de resultado secundária no ensaio clínico que avaliou atezolizumab. Como medidas de resultado de segurança críticas, a CATS elegeu a taxa de eventos adversos graves

e a interrupção do tratamento por toxicidade. Estas correspondem a medidas de resultado secundárias no ensaio clínico apresentado pelo TAIM.

Apesar de a indicação terapêutica proposta para financiamento ser uma das indicações presentes no RCM, uma vez que a evidência submetida pelo TAIM foi considerada não informativa, porque o ensaio clínico não era representativo da população terapêutica em avaliação, o processo de financiamento foi indeferido.

O segundo processo de financiamento diz respeito ao valor terapêutico do atezolizumab em monoterapia no tratamento de primeira linha de doentes adultos com CPNPC metastático cujos tumores têm uma expressão de PD-L1 em  $\geq 50\%$  das células tumorais (CT) ou em  $\geq 10\%$  das células imunes infiltrantes de tumor (CI) e que não têm CPNPC EGFR mutado ou ALK-positivo. A subpopulação avaliada no processo de avaliação farmacoterapêutica refletiu a indicação aprovada no tratamento de atezolizumab.

A CATS elegeu sete medidas de resultado para avaliar atezolizumab. O ensaio clínico não incluiu duas medidas de resultado elegidas pela CATS – taxa de resposta e taxa de eventos adversos severos – e avaliou quatro medidas de resultado adicionais – ocorrência de resposta, duração da resposta, taxa de eventos adversos e eventos adversos imunomediados. Foi ainda possível observar que a CATS elegeu como medidas de resultado de eficácia críticas a sobrevivência global e a qualidade de vida. A sobrevivência global corresponde a uma medida de resultado primária e a qualidade de vida corresponde a uma medida de resultado secundária no ensaio clínico que avaliou atezolizumab. Como medidas de resultado de segurança críticas, a CATS elegeu a taxa de eventos adversos severos e a interrupção do tratamento por toxicidade. A taxa de eventos adversos severos não foi incluída como medida de resultado no ensaio clínico, porém a interrupção do tratamento por toxicidade corresponde a uma medida de resultado secundária no ensaio clínico apresentado pelo TAIM.

A TAIM apresentou evidência para suportar o pedido de financiamento, pelo que este foi deferido e corresponde a uma das indicações aprovadas em RCM.

Quanto ao terceiro processo de financiamento, foi avaliado o atezolizumab, em combinação com carboplatina e etoposido, indicado para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE). A subpopulação avaliada no processo de avaliação farmacoterapêutica refletiu a indicação aprovada no tratamento de atezolizumab.

A CATS elegeu oito medidas de resultado para avaliar atezolizumab. Os ensaios clínicos avaliaram duas medidas de resultado adicionais – duração da resposta e eventos adversos imunomediados. Foi ainda possível observar que a CATS elegeu como medidas de resultado de eficácia críticas a sobrevivência global e a qualidade de vida. A sobrevivência global

corresponde a uma medida de resultado primária e a qualidade de vida corresponde a uma medida de resultado secundária nos ensaios clínicos que avaliaram atezolizumab. Como medidas de resultado de segurança críticas, a CATS elegeu a taxa de eventos adversos grau 3 e 4, a taxa de abandono da terapêutica por toxicidade e a mortalidade relacionada com o medicamento. Estas correspondem a medidas de resultado secundárias nos ensaios clínicos apresentados pelo TAIM.

A CATS considerou efeito benéfico do atezolizumab nesta indicação terapêutica, por isso este processo de financiamento foi deferido, correspondendo a uma das indicações terapêuticas no RCM.

### **Brigatinib**

A subpopulação avaliada no processo de avaliação farmacoterapêutica refletiu a indicação aprovada no tratamento de brigatinib.

A CATS elegeu oito medidas de resultado para avaliar brigatinib. Os ensaios clínicos avaliaram quatro medidas de resultado adicionais – *outcomes* intracranianos, duração da resposta, tempo até à resposta e eventos adversos imunomediados. Foi ainda possível observar que a CATS elegeu como medidas de resultado de eficácia críticas a sobrevivência global e a qualidade de vida. Estas correspondem a duas medidas de resultado secundárias nos ensaios clínicos que avaliaram brigatinib. Como medidas de resultado de segurança críticas, a CATS elegeu a taxa de eventos adversos grau 3 e 4, a taxa de abandono da terapêutica por toxicidade e a mortalidade relacionada com o medicamento. Estas correspondem a medidas de resultado secundárias nos ensaios clínicos apresentados pelo TAIM.

A CATS considerou efeito benéfico do brigatinib, por isso este processo de financiamento foi deferido, correspondendo a uma das indicações terapêuticas no RCM.

### **Crizotinib**

As sub-populações avaliadas no processo de avaliação farmacoterapêutica refletiram as indicações aprovadas no tratamento de crizotinib.

A CATS elegeu sete medidas de resultado para avaliar o crizotinib. Os ensaios clínicos avaliaram quatro medidas de resultado adicionais – duração da resposta, tempo até ocorrência do tumor, probabilidade de sobrevivência aos 6, 12, 24, 36 e 48 meses e a mortalidade relacionada com o medicamento. Foi ainda possível observar que a CATS elegeu como medidas de resultado de eficácia críticas a sobrevivência livre de progressão, a sobrevivência global e a qualidade de vida. Estas correspondem a três medidas de resultado secundárias nos

ensaios clínicos que avaliaram crizotinib. Como medidas de resultado de segurança críticas, a CATS elegeu a taxa de eventos adversos graves e a interrupção do tratamento por toxicidade. Estas correspondem a medidas de resultado secundárias no ensaio clínico apresentado pelo TAIM.

O TAIM apresentou evidência para suportar o pedido de financiamento, pelo que este foi deferido e corresponde a uma das indicações aprovadas em RCM.

### ***Dacomitinib***

A sub-população avaliada no processo de avaliação farmacoterapêutica refletiu a indicação aprovada no tratamento de dacomitinib.

A CATS elegeu oito medidas de resultado para avaliar dacomitinib. Os ensaios clínicos avaliaram duas medidas de resultado adicionais – duração da resposta e sobrevivência global aos 30 meses. Foi ainda possível observar que a CATS elegeu como medidas de resultado de eficácia críticas a sobrevivência global e a qualidade de vida. Estas correspondem a medidas de resultado secundárias no ensaio clínico que avaliou dacomitinib. Como medidas de resultado de segurança críticas, a CATS elegeu a taxa de eventos adversos graves, a interrupção do tratamento por toxicidade e a mortalidade relacionada com o medicamento. Estas correspondem a medidas de resultado secundárias no ensaio clínico apresentado pelo TAIM.

O TAIM apresentou evidência para suportar o pedido de financiamento, pelo que este foi deferido e corresponde à indicação aprovada em RCM.

### ***Lorlatinib***

As sub-populações avaliadas no processo de avaliação farmacoterapêutica refletiram as indicações aprovadas no tratamento de lorlatinib.

A CATS elegeu oito medidas de resultado para avaliar o lorlatinib. Os ensaios clínicos avaliaram cinco medidas de resultado adicionais – taxa de resposta intracraniana, duração da resposta, tempo até resposta, tempo até progressão do tumor e percentagem de doentes a atingir o controlo da doença. Foi ainda possível observar que a CATS elegeu como medidas de resultado de eficácia críticas a sobrevivência global e a qualidade de vida. Estas correspondem a duas medidas de resultado secundárias no ensaio clínico que avaliou lorlatinib. Como medidas de resultado de segurança críticas, a CATS elegeu a taxa de eventos adversos graves, a interrupção do tratamento por toxicidade e a mortalidade relacionada com o

medicamento. Estas correspondem a medidas de resultado secundárias no ensaio clínico apresentado pelo TAIM.

O TAIM apresentou evidência para suportar o pedido de financiamento, pelo que este foi deferido e corresponde a duas das indicações aprovadas em RCM.

### ***Osimertinib***

A sub-população avaliada no processo de avaliação farmacoterapêutica refletiu a indicação aprovada no tratamento de osimertinib.

A CATS elegeu oito medidas de resultado para avaliar o osimertinib. Os ensaios clínicos avaliaram quatro medidas de resultado adicionais – duração da resposta, tempo até à resposta, taxa de controlo da doença e alteração do tamanho da lesão desde o início do estudo. Foi ainda possível observar que a CATS elegeu como medidas de resultado de eficácia críticas a sobrevivência global e a qualidade de vida. Estas correspondem a duas medidas de resultado secundárias no ensaio clínico que avaliou osimertinib. Como medidas de resultado de segurança críticas, a CATS elegeu a taxa de eventos adversos graves, a interrupção do tratamento por toxicidade e a mortalidade relacionada com o medicamento. Estas correspondem a medidas de resultado secundárias no ensaio clínico apresentado pelo TAIM.

O TAIM apresentou evidência para suportar o pedido de financiamento, pelo que este foi deferido e corresponde a uma das indicações aprovadas em RCM.

### ***Pembrolizumab***

O medicamento pembrolizumab foi sujeito a dois processos de financiamento.

O primeiro é relativo à avaliação do valor terapêutico do pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina e pemetrexedo, que está indicado para tratamento em primeira linha de carcinoma do pulmão de células não pequenas (CPCNP) não-escamoso metastático, em adultos cujos tumores não tenham mutações positivas EGFR ou ALK. As sub-populações avaliadas no processo de avaliação farmacoterapêutica refletiram as indicações aprovadas no tratamento de pembrolizumab.

A CATS elegeu oito medidas de resultado para avaliar pembrolizumab. Os ensaios clínicos avaliaram uma medida de resultado adicional – duração da resposta. Foi ainda possível observar que a CATS elegeu como medidas de resultado de eficácia críticas a sobrevivência global e a qualidade de vida. A sobrevivência global corresponde a uma medida de resultado primária e a qualidade de vida não foi incluída como uma medida de resultado nos ensaios clínicos que avaliaram pembrolizumab. Como medidas de resultado de segurança críticas, a

CATS elegeu a taxa de eventos adversos grau 3 e 4, a taxa de abandono da terapêutica por toxicidade e a mortalidade relacionada com o medicamento. Estas correspondem a medidas de resultado secundárias nos ensaios clínicos apresentados pelo TAIM.

Uma vez que o pembrolizumab só demonstrou valor terapêutico acrescentado para a subpopulação I, pelo que a CATS deferiu apenas esta indicação, à qual corresponde a uma das indicações aprovadas em RCM.

No segundo processo de financiamento, foi avaliado o valor terapêutico do pembrolizumab em combinação com carboplatina e com paclitaxel ou nab-paclitaxel está indicado para o tratamento em primeira linha do CPCNP escamoso metastático em adultos com PD-L1 <50%.

A subpopulação avaliada no processo de avaliação farmacoterapêutica refletiu a indicação aprovada no tratamento de pembrolizumab.

A CATS elegeu oito medidas de resultado para avaliar pembrolizumab. O ensaio clínico avaliou uma medida de resultado adicional – duração da resposta. Foi ainda possível observar que a CATS elegeu como medidas de resultado de eficácia críticas a sobrevivência global e a qualidade de vida. A sobrevivência global corresponde a uma medida de resultado primária e a qualidade de vida corresponde a uma medida de resultado secundária no ensaio clínicos que avaliou pembrolizumab. Como medidas de resultado de segurança críticas, a CATS elegeu a taxa de eventos adversos grau 3 e 4, a taxa de abandono da terapêutica por toxicidade e a mortalidade relacionada com o medicamento. Estas correspondem a medidas de resultado secundárias nos ensaios clínicos apresentados pelo TAIM.

O TAIM apresentou evidência para suportar o pedido de financiamento, pelo que este foi deferido e corresponde a uma das indicações aprovadas em RCM.

## **9. Conclusão**

O cancro do pulmão é uma neoplasia que além de apresentar elevadas taxas de incidência, apresenta elevadas taxas de mortalidade, em todo o mundo. A sua rápida progressão dificulta a realização de um diagnóstico precoce e, na maioria das vezes, o prognóstico é grave. Com a identificação não só de mutações, como translocações e outras alterações moleculares, esta mudança reflete num refinamento na caracterização molecular e na descoberta da diversidade molecular deste tipo de cancro. Daí a importância do rápido desenvolvimento científico e tecnológico, nos últimos anos, na prevenção, diagnóstico e tratamento do cancro do pulmão, incluindo o desenvolvimento de novos tratamentos que contribuem para prolongar a vida e melhorar a qualidade de vida dos doentes.

As tecnologias de saúde são uma componente estruturante, e como tal indispensável, aos sistemas de saúde. O aparecimento da Avaliação de Tecnologias de Saúde verificou-se à luz da constatação de que novas tecnologias podem associar diferentes ganhos de efetividade às já existentes, a custos iguais ou diferentes. A avaliação de tecnologias de saúde surge pela necessidade, quer do cidadão, quer do prescritor, de tornar transparente, auditável, e responsabilizável a utilização dos seus impostos e de fundamentar as decisões que tomam, face às escassez e possibilidade de utilização alternativa dos recursos disponíveis.<sup>66</sup> A ATS não tem apenas como o objetivo de apoiar a decisão de requisição e financiamento das tecnologias de saúde no SNS. A ATS baseia-se na melhor evidência científica disponível para melhorar a qualidade e eficiência das intervenções no domínio da saúde pública, centradas no doente e tornar o SNS mais sustentável, resultando em ganhos para a saúde. Apesar da existência de alguma variabilidade, o processo da ATS inclui os seguintes passos: 1) identificação e especificação do problema a avaliar; 2) determinação do objetivo da avaliação; 3) recolha da evidência científica disponível; 4) análise e interpretação da evidência; 5) avaliação farmacoterapêutica e farmacoeconómica; 6) formulação de resultados e de recomendações; 7) divulgação e disseminação dos resultados e das recomendações; 8) monitorização do impacto; 9) proposta de revisão para atualização da documentação produzida.<sup>66</sup>

Relativamente aos medicamentos utilizados no tratamento do cancro do pulmão que foram sujeitos a avaliações desde 13-05-2020 até 31-12-2022, todos foram alvo de APH e foram todos financiados à exceção do atezolizumab, em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina, no tratamento de doentes adultos com CPNPC não escamoso metastático e com mutações do EGFR ou ALK-positivo, após a falha de terapêuticas-alvo adequadas. São administrados e dispensados em uso exclusivo no meio hospitalar, não apenas para salvar o doente, mas também para controlar os encargos financeiros que a terapêutica acarreta.

Contudo, encontraram-se dois tipos de discrepâncias nos vários processos de financiamento relacionadas com a eleição de medidas de resultado: 1) foram eleitas pela CATS, mas não foram avaliadas nos ensaios clínicos; ou 2) foram consideradas críticas pela CATS, porém nos ensaios clínicos eram apenas medidas de resultado secundárias.

Em suma, para qualquer medicamento, o TAIM ou o representante legal pode requerer a avaliação de tecnologias de saúde através da avaliação farmacoterapêutica e farmacoeconómica.

## 10. Referências bibliográficas

1. COORDENAÇÃO NACIONAL DAS DOENÇAS ONCOLÓGICAS. – **Recomendações Nacionais Para Diagnóstico e Tratamento do Cancro do Pulmão.** (2007), páginas 14-72.
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Cancro do Pulmão: Novas Estratégias Terapêuticas.** Boletim julho-setembro 2018, páginas 1-6. [Acedido a 15 maio 2023]. Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim\\_julho\\_setembro\\_2018\\_final\\_10343278465bcefe8f26028.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_julho_setembro_2018_final_10343278465bcefe8f26028.pdf)
3. DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE. - **Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma de Não-Pequenas do Pulmão** [Acedido a 18 maio 2023]. Disponível na Internet: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/diagnostico-e-tratamento-do-carcinoma-de-nao-pequenas-celulas-do-pulmao.pdf>
4. WHO. World: Globocan 2020. *Global Cancer Observatory*
5. WHO. Portugal: Globocan 2020. *Global Cancer Observatory*
6. FIGUEIREDO, A., BARATA, F. - **Perguntas Frequentes do Doente com Cancro do Pulmão.** (2006), páginas 1-18.
7. ALBERG, Anthony J., et al. - **Epidemiology of Lung Cancer Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians, Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.** Journal Publications Chestnet. 3º, (2013), 1-29.
8. SIDDIQUI F., VAGAR S., SIDDIQUI AH. - Cancro do Pulmão. [Acedido a 5 de junho de 2023]. Disponível na internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/>
9. Travis, William D., et al. - **Introduction to the 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart.** Journal of Thoracic Oncology. N. °10 (2015), 1240-1242.
10. ESMO Clinical Practice Guidelines - Non-Small-Cell Lung Cancer. ESMO Patient Guide Series, (2019), páginas 1-64.
11. MERCK SHARP & DOHME - **Cancro do Pulmão Orientações Para o Doente Oncológico.** (2018), páginas 1-36.

12. BARATA, Fernando J. - **Carcinoma pulmonar de pequenas células Quimioterapia como tratamento da doença disseminada primária e recidivante**, Vol. VIII, N. °4 (2002) 341-349.
13. AMERICAN CANCER SOCIETY - **Lung Cancer Early Detection, Diagnosis and Staging**. (2019), 1.800.227.2345.
14. SOTTO-MAYOR, R. - **Mortalidade por Cancro do pulmão**. Revista Científica da Ordem dos Médicos. (2014), páginas 9-11.
15. DINGEMAN, A. M. C. *et. al.*, **Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up**. Annals of Oncology, Vol. 32, N. ° 7, (2021), páginas 839-850.
16. TRAVIS, William D., *et al.* - The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors – Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. Vol. 10, N. ° 9 (2015), 1243-1260.
17. HIRSCH, F. R., *et.al.* - **Lung cancer: current therapies and new targeted treatments**. Vol. 389, (2017), páginas 299-311.
18. AMERICAN CANCER SOCIETY - **Treating Non-Small Cell Lung Cancer**. (2019), 1.800.227.2345.
19. PARENTE, B. - **Imunoterapia no tratamento do cancro do pulmão, rastreio do cancro do pulmão: considerações lógicas e práticas**. Gazeta Médica, Vol. 3, N.º 3, (2016), páginas 134-136.
20. FONTES, R., *et al.* - **Imunoterapia no Cancro do Pulmão de Não Pequenas Células Doença Avançada: A Propósito de Dois Casos Clínicos**. Gazeta Médica, Vol.6, N° 1, (2019), páginas 43-47.
21. GAINOR, F. J., *et. al.* - **ALK Rearrangements Are Mutually Exclusive with Mutations in EGFR or KRAS: An Analysis of 1,683 Patients with Non-Small Cell Lung Cancer** [Acedido a 17 de junho de 2023]. Disponível na internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3874127/>
22. FANG W., *et. al.* - **EGFR exon 20 insertion mutations and response to Osimertinib in non-small-cell lung cancer**. BMC Cancer, (2019), páginas 1-9.
23. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **Estratégia Nacional de Luta Contra o Cancro 2021-2030**. Ministério da Saúde. Lisboa. (2022)

24. AMERICAN CANCER SOCIETY - **About Lung Cancer**. (2019), 1.800.227.2345.
25. Lei n.º 56/79, de 15 de setembro. Diário da República, 1.ª série, N.º 214. Assembleia da República. Lisboa.
26. PORDATA - **SNS: despesa total e com o pessoal ao serviço**. [Acedido a 20 de junho de 2023]. Disponível na internet: <https://www.pordata.pt/db/portugal/ambiente+de+consulta/tabela>
27. MARTINS, J., *et. al.* - **SiNATS – Criar o Futuro. (2014)** [Acedido a 20 de junho de 2023]. Disponível na internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1963929/SiNATS/4f9df178-482b-4f37-a15a-02041b4d3c48>
28. Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho. Diário da República, 1.ª série, N.º 105. Ministério da Saúde. Lisboa.
29. INFARMED I.P. - **Avaliação de Tecnologias de Saúde** [Acedido a 12 junho 2023]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-tecnologias-de-saude>
30. Portaria n.º 195-A/2015, de 30 de junho. Diário da República, 1.ª série, N.º 125. Ministério da Saúde. Lisboa.
31. Deliberação n.º 662/2016, de 13 de abril. Diário da República, 2.ª série, N.º 72. Ministério da Saúde. Lisboa.
32. Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro. Diário da República, 1.ª série B, N.º 297. Ministérios das Atividades Económicas e do Trabalho e da Saúde. Lisboa.
33. VINHAS J. *et. al.* - **Metodologia de Avaliação Farmacoterapêutica de Tecnologias de Saúde, Versão 3.0**. Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde, INFARMED I.P., Lisboa. (2022).
34. INFARMED I.P. - **Avaliação terapêutica e económica** [Acedido a 28 junho 2023]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-tecnologias-saude/avaliacao-terapeutica-e-economica>
35. INFARMED I.P. - **Relatórios de Avaliação de Financiamento Público - Alectinib** [Acedido a 2 junho 2023]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%ABlico+de+Alecensa+%28alectinib%29/450d8fc3-b88e-3bb0-8951-a5f3c866827a>

36. EMA - **Resumo das Características do Medicamento: Alecensa®** [Acedido a 6 maio 2023]. Disponível na Internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_pt.pdf)
37. Novello S, Mazières J, Oh IJ, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol.* 2018;29(6):1409-1416. doi:10.1093/annonc/mdy121
38. EMA - **Resumo das Características do Medicamento: Tecentriq®** [Acedido a 6 maio 2023]. Disponível na Internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pt.pdf)
39. INFARMED I.P. - **Relatórios de Avaliação de Financiamento Público – Atezolizumab (1)** [Acedido a 2 junho 2023]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/%C2%A0Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Tecentriq+%28atezolizumab%291/0d8ed909-4166-0b9f-b424-2df6cd13eeb5>
40. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2288-2301. doi:10.1056/NEJMoa1716948
41. INFARMED I.P. - **Relatórios de Avaliação de Financiamento Público – Atezolizumab (2)** [Acedido a 2 junho 2023]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rios+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Tecentriq+%28atezolizumab%294/2fd41ae4-913a-61d0-38bb-3d7bed8715c6>
42. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1328-1339. doi:10.1056/NEJMoa1917346
43. INFARMED I.P. - **Relatórios de Avaliação de Financiamento Público – Atezolizumab (3)** [Acedido a 2 junho 2023]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rios+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Tecentriq+%28atezolizumab%293/275813f8-5f90-462c-52d5-086071458ecf>

44. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2220-2229. doi:10.1056/NEJMoa1809064
45. INFARMED I.P. - **Relatórios de Avaliação de Financiamento Público – Brigatinib** [Acedido a 2 junho 2023]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%ABlico+de+Alunbrig+%28brigatinib%29/d4b46196-7fba-d300-6f0f-841644053f6d>
46. EMA - **Resumo das Características do Medicamento: Alunbrig®** [Acedido a 6 maio 2023]. Disponível na Internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_pt.pdf)
47. Gettinger SN, Huber RM, Kim DW, Bazhenova L, Hansen KH, Tiseo M, Langer CJ, Paz-Ares Rodríguez LG, West HL, Reckamp KL, Weiss GJ, Smit EF, Hochmair MJ, Kim SW, Ahn MJ, Kim ES, Groen HJM, Pye J, Liu Y, Zhang P, Vranceanu F, Camidge DR. Long-Term Efficacy and Safety of Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: Final Results of the Phase 1/2 and Randomized Phase 2 (ALTA) Trials. *JTO Clin Res Rep.* 2022 Jul 31;3(9):100385. doi: 10.1016/j.jtocrr.2022.100385. PMID: 36065449; PMCID: PMC9440305.
48. INFARMED I.P. - **Relatórios de Avaliação de Financiamento Público – Crizotinib** [Acedido a 2 junho 2023]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%ABlico+de+Xalkori+%28crizotinib%29/74be132b-4050-43dc-eab2-58ab2c583e90>
49. EMA - **Resumo das Características do Medicamento: Xalkori®** [Acedido a 6 maio 2023]. Disponível na Internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_pt.pdf)
50. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol.* 2019;30(7):1121-1126. doi:10.1093/annonc/mdz131
51. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer [published correction appears in *N Engl J Med.* 2015 Oct 15;373(16):1582]. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2385-2394. doi:10.1056/NEJMoa1214886

52. INFARMED I.P. - **Relatórios de Avaliação de Financiamento Público – Dacomitinib** [Acedido a 2 junho 2023]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+p%C3%ABlico+avaliac%C3%A3o+da+comitinib/cfa480c0-d84f-98ed-f45f-7a93b133c709>
53. EMA - **Resumo das Características do Medicamento: Vizimpro®** [Acedido a 6 maio 2023]. Disponível na Internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizimpro-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizimpro-epar-product-information_pt.pdf)
54. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1454-1466. doi:10.1016/S1470-2045(17)30608-3
55. INFARMED I.P. - **Relatórios de Avaliação de Financiamento Público – Lorlatinib** [Acedido a 2 junho 2023]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/%C2%A0Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%ABlico+de+Lorviqua+%28lorlatinib%29/2eb20f29-8465-354d-1906-b4174c48ec5d>
56. EMA - **Resumo das Características do Medicamento: Lorviqua®** [Acedido a 6 maio 2023]. Disponível na Internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_pt.pdf)
57. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2019 Jan;20(1):e10]. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1654-1667. doi:10.1016/S1470-2045(18)30649-1
58. INFARMED I.P. - **Relatórios de Avaliação de Financiamento Público – Osimertinib** [Acedido a 2 junho 2023]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%ABlico+de+Tagrisso+%28osimertinib%29+2021/168516a0-a4aa-ec85-bcf1-19100de89667>
59. EMA - **Resumo das Características do Medicamento: Tagrisso®** [Acedido a 6 maio 2023]. Disponível na Internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_pt.pdf)

60. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-125. doi:10.1056/NEJMoa1713137
61. EMA - **Resumo das Características do Medicamento: Keytruda®** [Acedido a 6 maio 2023]. Disponível na Internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pt.pdf)
62. INFARMED I.P. - **Relatórios de Avaliação de Financiamento Público – Pembrolizumab (1)** [Acedido a 2 junho 2023]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Keytruda+%28pembrolizumab%29+2020/19657d092-56ae-de65-e166-4e52e403b04d>
63. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078-2092. doi:10.1056/NEJMoa1801005
64. . INFARMED I.P. - **Relatórios de Avaliação de Financiamento Público – Pembrolizumab (2)** [Acedido a 2 junho 2023]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Keytruda+%28pembrolizumab%29+2021/b70ea9f4-3418-fe73-c9ec-a301608225e3>
65. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2040-2051. doi:10.1056/NEJMoa1810865
66. MARQUES, Francisco B. - **Avaliação de tecnologias de saúde: perspectiva geral.** Revista Portuguesa Clínica Geral, 24 (2008), 705-707.