



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Tânia Isabel Pessoa Branco

Relatório de Estágio sob orientação da Dra. Carla Branco e Monografia intitulada “Caracterização dos processos de avaliação terapêutica de medicamentos utilizados no tratamento do cancro da pele: carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular e melanoma” sob orientação do Professor Doutor Francisco Batel Marques, referente à unidade curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Tânia Isabel Pessoa Branco

Relatório de Estágio sob orientação da Dra. Carla Branco e Monografia intitulada
“Caracterização dos processos de avaliação terapêutica de medicamentos utilizados no
tratamento do cancro da pele: carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular e melanoma”
sob orientação do Professor Doutor Francisco Batel Marques, referente à unidade curricular
“Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra,
para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado
Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2023

Declaração

Eu, Tânia Isabel Pessoa Branco, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2019198364, 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 do cancro da pele: carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular e melanoma” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este 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, 14 de julho de 2023.



Tânia Isabel Pessoa Branco

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Francisco Batel Marques, pela sua disponibilidade e interesse em auxiliar-me. O meu sincero agradecimento!

Ao Professor Doutor Carlos Alves, pelo apoio e disponibilidade na elaboração da Monografia. O meu sincero agradecimento!

A toda a equipa da Farmácia Sitália, nunca terei palavras suficientes para agradecer tanto carinho, disponibilidade e conhecimentos que levo comigo para toda a vida. Obrigada, Dr. João Reis, Dra. Susana Sousa, Dra. Carla Branco e D. Célia Simões.

A todos aqueles que durante estes últimos anos me ajudaram nesta caminhada, o meu agradecimento.

Aos meus filhos, marido e família, que serão sempre o meu porto de abrigo, obrigada pelo carinho e motivação ao longo deste percurso, que nem sempre foi fácil.

Muito obrigada!

ÍNDICE

Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	7
INTRODUÇÃO.....	8
ENQUADRAMENTO – FARMÁCIA SITÁLIA.....	8
ANÁLISE SWOT	9
PONTOS FORTES	9
PONTOS FRACOS.....	11
OPORTUNIDADES	12
AMEAÇAS	13
CASOS CLÍNICOS.....	15
CONSIDERAÇÕES FINAIS	18

Parte II - Monografia

RESUMO	20
ABSTRACT	21
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	22
INTRODUÇÃO.....	24
Carcinoma basocelular ou basalioma	25
Carcinoma espinocelular ou pavimento-celular	26
Melanoma.....	27
Análise dos Relatórios de Avaliação Farmacoterapêutica de Medicamentos	29
Cemiplimab.....	33
Farmacologia	33
Avaliação Farmacoterapêutica para decisão de Financiamento	33
Trametinib em associação com Dabrafenib.....	39
Farmacologia	39
Avaliação Farmacoterapêutica para decisão de Financiamento	40
Encorafenib em associação com Binimetinib	42
Farmacologia	42
Avaliação Farmacoterapêutica para decisão de Financiamento	43
Nivolumab.....	49
Farmacologia	49
Avaliação Farmacoterapêutica para decisão de Financiamento	50
Nivolumab em associação com ipilimumab	52
Farmacologia	52
Avaliação Farmacoterapêutica para decisão de Financiamento	53
Pembrolizumab	57

Farmacologia	57
Avaliação Farmacoterapêutica para decisão de Financiamento	57
CONCLUSÃO	60
BIBLIOGRAFIA.....	61

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Sitália

Orientadora: Dra. Carla Branco

Janeiro - junho 2023

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACAPO: Associação dos Cegos e Amblíopes de Portugal

ARSC: Administração Regional de Saúde do Centro

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM: medicamentos não sujeitos a receita médica

MSRM: medicamentos sujeitos a receita médica

PIM: preparação individualizada da medicação

SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

INTRODUÇÃO

O presente relatório foi elaborado no âmbito do Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra realizado, entre 9 de janeiro e 23 de junho de 2023, na Farmácia Sitália, sob orientação da Dra. Carla Branco. Esta é uma oportunidade de elevada relevância, enquanto futuros farmacêuticos, para contactar e perceber o papel ímpar como agentes de saúde pública, desenvolvendo atividades que contribuem para a salvaguarda da Saúde Pública da comunidade no âmbito da promoção da saúde, informação e uso racional do medicamento. O farmacêutico atua desta forma em vários segmentos, estando apetrechado de conhecimentos sólidos e robustos em relação a toda a envolvente dos fármacos, lutando por novos desafios e alargando o seu leque de ação.¹ No que concerne ao farmacêutico de farmácia comunitária são vários os desafios, nomeadamente, a adesão à terapêutica, serviços de educação da medicação, acompanhamento domiciliário e consultas farmacêuticas.²

O relatório inclui uma análise baseada nos pontos fortes, fraquezas, oportunidades e ameaças (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats - SWOT*) permitindo realizar uma avaliação crítica tendo em consideração a dimensão interna e externa. O nível interno refere-se à abordagem dos aspetos positivos e negativos da aprendizagem obtida. O nível externo é relativo aos desafios vivenciados que contribuíram para a aquisição de novos conhecimentos e a sua resposta.³

ENQUADRAMENTO – FARMÁCIA SITÁLIA

A Farmácia Sitália localiza-se na Rua General Humberto Delgado em Coimbra, sob a direção técnica do Dr. João Edgar Rosa dos Reis. Apresenta uma equipa dinâmica, composta por mais 4 elementos, nomeadamente as farmacêuticas Dra. Susana Sousa e Dra. Carla Branco, assim como pela administrativa D. Célia Simões. A farmácia funciona de segunda-feira a sábado, sendo que durante a semana no período das 9h às 19h30 e ao sábado das 9h às 13h. A farmácia permanece aberta, sem interrupção, durante os dias de serviço estabelecidos pela Administração Regional de Saúde do Centro (ARSC), desde a hora de abertura até o horário regular de encerramento do dia seguinte. De acordo com a legislação em vigor, a escala de turnos encontra-se em local visível no exterior e a iluminação exterior identificativa da farmácia iluminada durante a noite de serviço.

Dispõe de uma zona de atendimento com dois postos distintos, um gabinete de utente, escritório, zona de receção de encomendas, armazém e laboratório, de modo a responder às mais variadas necessidades dos utentes, encontrando-se os medicamentos organizados por

fórmula farmacêutica e por marca/genérico. O sistema informático utilizado na farmácia, é o 4DigitalCare®, muito intuitivo e prático. Apresenta várias informações essenciais para um atendimento completo, desde a criação e a manutenção das fichas de utentes, informações técnicas e científicas, permitindo ainda a gestão de encomendas e *stocks*, entre outras funcionalidades essenciais.

ANÁLISE SWOT

A sigla SWOT deriva dos termos ingleses *Strengths* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças) que consiste numa importante ferramenta de reflexão, permitindo avaliar os pontos fortes, fracos, as oportunidades e as ameaças que neste caso em particular, ocorreram durante o período de estágio. As forças e as fraquezas revelam aspetos individuais que dependem exclusivamente da pessoa, enquanto as oportunidades e ameaças referem-se a características do ambiente externo que não são controláveis pela pessoa.³ Na Tabela I encontra-se sumariamente os principais pontos analisados.

Tabela I – Análise dos pontos fortes (Forças), fracos (Fraquezas), as oportunidades e ameaças consideradas durante o período de estágio

<p>Forças</p> <ul style="list-style-type: none"> - Equipa profissional - Fidelização dos utentes - Serviços prestados 	<p>Fraquezas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Espaço - Aposta em estratégias de <i>Marketing</i> digital
<p>Oportunidades</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atendimento - Formação contínua - Homeopatia e produtos fitoterápicos 	<p>Ameaças</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acessibilidade - Dificuldade no fornecimento de medicamentos - Uso não racional dos medicamentos

PONTOS FORTES

EQUIPA PROFISSIONAL

Desde o primeiro contato foi perceptível que um dos pontos chave da farmácia é a sua equipa quer a nível profissional como pessoal. É uma equipa simpática, dinâmica, comunicativa, disponível e capaz de acrescentar valores e conhecimentos sentidos em termos pessoais, na equipa, mas também para com os seus utentes, contribuindo para um maior grau de literacia em saúde. Boa disposição regada com rigor e ética profissional são demandas desta orgulhosa

equipa da qual me foi permitido contactar durante estes seis meses. Dando primazia a um serviço de qualidade, personalizado a cada utente e ao seu bem-estar.

É composta por quatro elementos, cada um com as suas particularidades e responsabilidades, auxiliando e incentivando a uma maior autonomia, segurança e confiança no decorrer das tarefas propostas.

FIDELIZAÇÃO DOS UTENTES

O exercício da profissão depende de três áreas de conhecimento, nomeadamente as competências cognitivas, as instrumentais e as sociais e comunicativas. Na área da saúde apesar de se notar melhorias na incrementação de conhecimento a nível da comunicação, na minha ótica, ainda é um ponto onde se deve investir mais, principalmente em farmácia comunitária em que é dos pontos fulcrais. A interação com o utente é uma constante logo quanto mais assertiva e efetiva for a comunicação, menos falhas de compreensão e por conseguinte menos problemas graves de adesão às terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas direcionadas ao utente ocorrerão.⁴ Além disso, acredito que seja um fator de fidelização dos utentes verificados neste período. A equipa da farmácia preocupa-se bastante com esta temática o que foi uma mais-valia enquanto estagiária para além da aprendizagem e consolidação de conhecimentos, saber transmiti-los não só aos pares, mas também a cada utente (denotar que o leque de utentes da farmácia é bastante díspar quanto à faixa etária, grau de literacia, idioma, desenvolvimento cognitivo e patologias) reforçando a comunicação verbal com a não verbal. Saber escutar, perguntar, empatizar, sintetizar, reforçar e retroalimentar ajuda a ir de encontro com as necessidades do utente, satisfazê-lo, agradá-lo e fidelizá-lo.⁵

SERVIÇOS PRESTADOS

A farmácia Sitália assegura a máxima qualidade dos serviços prestados regendo-se pelas Boas Práticas de Farmácia, apresentando os seguintes serviços: medição de parâmetros analíticos (tensão arterial, glicémia, colesterol, peso, altura, índice de massa corporal e índice de massa gorda), aconselhamento farmacêutico, entrega ao domicílio, preparação individualizada da medicação (PIM), administração de vacinas e injetáveis, consultas de acompanhamento farmacoterapêutico e consultas de nutrição. Serviços estes cada vez mais requisitados pelos utentes atendendo à dificuldade cada vez maior de uma consulta familiar no Serviço Nacional de Saúde e do envelhecimento da população cuja locomoção e comorbilidades associadas são naturalmente mais evidentes nestas faixas etárias.

A PIM assume uma forma de acompanhamento do utente, permitindo a rápida identificação de que se a terapêutica instituída está a ser cumprida e os seus horários respeitados, revelando

um ponto positivo na gestão da medicação e diminuindo o desperdício. Permite ao farmacêutico uma consciencialização do utente em casos de má adesão à terapêutica. Neste acompanhamento semanal os contatos com o utente são maiores o que proporciona uma relação mais estreita entre utente e farmacêutico, facilitando a perceção de efeitos secundários da medicação, agravamento da patologia e a condução do utente para o médico assistente ou pelo contrário a perceção da eficácia da terapêutica e evolução positiva do estágio da patologia.

PONTOS FRACOS

ESPAÇO

A organização do espaço relativo aos dois postos de atendimento existentes na área de atendimento, revelou ser um ponto fraco com possibilidade de melhoramento. A elevada proximidade entre estes dois postos dificulta por vezes a privacidade e personalização do atendimento podendo colocar em causa a atenção e a compreensão dos interlocutores. Segundo a Norma Geral sobre as infraestruturas e equipamentos da Ordem dos Farmacêuticos, este espaço deve ser profissional, calmo e com boa iluminação permitindo uma comunicação ótima e um atendimento privado com os utentes. A separação dos balcões de atendimento farmacêutico facultaria a privacidade e a comodidade no diálogo tendo em consideração que não devem conter elementos que dificultem a comunicação e visualização dos intervenientes. No entanto, a farmácia dispõe de um gabinete para atendimento personalizado que atenta a todos os requisitos e que em alguns casos em que é perceptível essa necessidade se recorre a ele.⁶

APOSTA EM ESTRATÉGIAS DE *MARKETING* DIGITAL

É transversal a todo o tipo de empresas, a importância do delineamento de estratégias de promoção de visibilidade, para um maior reconhecimento por parte dos utentes. A equipa da farmácia presente é vanguardista, cosmopolita e bastante eclética com ideias estruturadas e objetivas de estratégias de *marketing*, tendências e padrões de consumo. Tendo especial cuidado com a disposição dos lineares e expositores, considerando a rotatividade sazonal e dando ênfase aos produtos dispostos no centro do campo visual.

Atendendo à priorização do atendimento tradicional e presencial acaba por se notar falta de tempo por parte da equipa, para a dinamização de conteúdos de *Marketing* digital, o que cada vez mais é uma aposta por parte das farmácias por forma a alargar a rede de utentes e criar notoriedade. Em plena era digital, é importante acompanhar as tendências sem perder a sua

identidade e divulgar conteúdos informativos sobre temas de interesse da atualidade na área farmacêutica. Numa zona tão citadina é também uma forma de demonstrar acessibilidade, disponibilidade e proximidade ao utente.

OPORTUNIDADES

ATENDIMENTO

Todas as tarefas são importantes e cruciais no bom funcionamento de uma farmácia desde uma boa organização do *backoffice* como no *frontoffice*, sendo que tudo se reflete na hora do atendimento. Logo este ponto é sem dúvida de enorme desafio pessoal e profissional. E neste sentido foi-me possível na Farmácia Sitália dedicar um maior investimento de tempo durante o estágio. Numa primeira fase mais observacional de forma a familiarizar-me com os utentes, o programa informático e o próprio método de trabalho por parte da equipa de modo a ir de encontro com as premissas da farmácia. Após a aquisição dessas competências rapidamente fui encorajada a atender com apoio na retaguarda para o caso de necessidade. Num balcão de uma farmácia são inúmeros os atendimentos e cada caso é particular e singular, merecendo toda a nossa atenção por forma a interpretar a mensagem proferida pelo utente e aquela que inúmeras vezes fica por dizer e que é de extrema relevância sendo muitas vezes responsável pelos erros e falhas na terapêutica levando à desacreditação e abandono da medicação por parte do utente. A experiência do farmacêutico refina o apuramento destas situações, pelo que o estágio acaba por ser um ótimo período para despertar para as metodologias utilizadas. Além dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), há um papel muito ativo nos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), produtos e dispositivos médicos, suplementos alimentares e serviços farmacêuticos. Sendo a farmácia de fácil acesso muitas das vezes é o primeiro local onde se dirigem os utentes por forma a encontrar respostas que solucionem o seu problema sem necessitar de uma ida ao médico.

Relativamente aos suplementos alimentares há um grande procura, sobretudo devido à generalidade do país em que cada vez mais temos uma população envelhecida com carências nutricionais e que necessitam do reforço destes produtos, mas porque também fornecem um lar com um número elevado de utentes. Devendo sempre alertar para a não substituição de uma alimentação rica e saudável uma vez que são reforços dessa mesma alimentação.

FORMAÇÃO CONTÍNUA

Durante o período de estágio, foi possível a frequência em várias formações, sendo uma mais-valia, nomeadamente da Spidifen[®], Fluimucil[®] e suplementos da Bioativo[®].

A visita frequente de delegados de informação médica à farmácia também promoveu o conhecimento de medicamentos e/ou produtos novos ou nalguns casos a revisão de produtos já existentes de forma mais rápida e concisa.

HOMEOPATIA E PRODUTOS FITOTERÁPICOS

A Farmácia Sitália é amplamente conhecida pelo serviço que disponibiliza de aconselhamento de medicamentos homeopáticos, que se encontram legislados em Portugal segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006 podendo desde essa altura serem cedidos em farmácias.⁷ Durante o percurso académico esta não é uma área abordada, pelo que durante o estágio, graças aos conhecimentos transmitidos pela Dra. Susana foi permitido um contato com este tipo de medicamentos, assim como os conceitos que estão na sua génese. A par com a homeopatia a farmácia dispõe de um largo leque de produtos fitoterápicos cuja procura por parte de determinados utentes é cada vez maior, sendo vistos como saudáveis, isentos de efeitos secundários e como alternativa aos medicamentos convencionais. Cabe ao farmacêutico elucidar dos possíveis riscos e/ou benefícios, interações, efeitos secundários e contraindicações que naturalmente estes medicamentos também têm.

AMEAÇAS

ACESSIBILIDADE

A farmácia localiza-se numa zona bastante movimentada da cidade, de difícil estacionamento, o que condiciona a captação de novos utentes, de utentes de passagem e o tempo disponível de cada utente que tem preferência pela farmácia, mas que se tem de deslocar de automóvel. Dado que estando preocupado com o estacionamento incorreto não terão a atenção direcionada para o aconselhamento farmacêutico, mas sim para uma resposta rápida e eficaz. Devido à proximidade com a Associação dos Cegos e Amblíopes de Portugal (ACAPO) é uma zona bastante movimentada por utentes com deficiência visual e, apesar de se observar algumas melhorias na acessibilidade nesse sentido, ainda são necessárias mais de forma a ser segura a sua circulação pedonal. A equipa da farmácia demonstrou facilidade na forma de comunicação com estes utentes, o que para mim foi bastante enriquecedor e disponibilidade na ajuda orientativa até à paragem de autocarro e/outros locais dado que as acessibilidades não são as ideais.

DIFICULDADE NO FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS

De há uns anos a esta parte, a garantia do acesso contínuo aos medicamentos por parte das farmácias têm-se revelado uma problemática difícil de se resolver colocando em causa o direito fundamental da proteção da saúde. Apesar dos vários esforços da Organização Mundial de Saúde, das Autoridades Europeias e do Infarmed na gestão da disponibilidade dos medicamentos, é rotina diária por parte dos armazenistas que integram o circuito do medicamento, a indicação de medicamentos esgotados. As razões prendem-se com diversos fatores como problemas no fabrico, quotas da indústria, estabelecimento dos preços, comércio paralelo legal e picos inesperados após epidemias, pandemias e desastres naturais. Logo atendendo a isto, é perceptível que este período se tem revelado bastante difícil nesta matéria não significando que há uma indisponibilidade constante de determinado medicamento, mas há dificuldade e atrasos na reposição, o que leva à criação de listas de espera nas farmácias. Sendo o baixo preço dos medicamentos em Portugal uma razão para a não prioridade de reposição de *stocks* em comparação com outros mercados do espaço-económico-europeu, o governo português, avançou com um pacote de medidas em 2023 para tentar fazer face a esta questão, aprovando um aumento controlado dos preços dos medicamentos principalmente os mais baratos (até 15€ de PVP) e uma revisão dos mais caros em comparação com a média dos países de referência (Espanha, França, Itália e Eslovénia).⁸ E se por um lado há medicamentos com alternativas, apesar da dificuldade em alterar a marca ou genérico em determinado tipo de utentes, por outro lado há medicamentos sem alternativas equitativas o que compromete a viabilidade do tratamento.

USO NÃO RACIONAL DOS MEDICAMENTOS

Como profissionais de saúde, uma das responsabilidades do farmacêutico é a promoção do uso racional dos medicamentos, disponibilizando ao utente informação do uso correto e adequado destes. Infelizmente, no dia-a-dia de uma farmácia depara-se com situações alarmantes como duplicação de medicação proveniente de laboratórios diferentes, alteração de embalagem, automedicação, a não suspensão de determinado medicamento para o mesmo efeito, erros na posologia parando antes do tempo previsto ou continuação indevida da toma do medicamento e a paragem abrupta da medicação de uso prolongado. Estas situações são sobretudo devidas à desinformação e pouca literacia deste tema, verificando-se que é por falta de noção dos custos que estas situações acarretam para o próprio ou mesmo para a saúde pública, o que denota que o farmacêutico deve ter especial atenção aquando a dispensa de medicamentos quer sejam sujeitos a receita médica ou não sujeitos prestando um aconselhamento claro e inequívoco.

CASOS CLÍNICOS

CASO PRÁTICO I

Utente do sexo masculino, 35 anos, saudável, dirigiu-se à farmácia apresentando pequenas vesículas com líquido no lábio inferior acompanhadas de formigueiro e prurido. Confirmou que já não era a primeira vez que teria herpes labial (*vírus Herpes Simplex I*). A recomendação foi a associação de um antiviral, Aciclovir, com um corticosteróide, hidrocortisona com a designação comercial de Zovirax Duo[®] 50mg/g + 10mg/g. Esta associação permite uma aceleração do tempo de cicatrização minimizando a inflamação, rubor e prurido e evitando o aparecimento da ferida do herpes. A posologia indicada foi de cinco vezes ao dia durante cinco dias. Em caso de agravamento dos sintomas ou o não melhoramento durante este período foi indicado a ida ao médico. Para além destas medidas foram indicadas algumas medidas não farmacológicas como o cuidado na limpeza da zona e após cada aplicação do creme, a lavagem das mãos para impedir a propagação a outras zonas do corpo e rosto, não partilhar objetos com outras pessoas que contactem com a zona em questão. Assim como evitar alimentos picantes ou ácidos que agravem a situação.

CASO PRÁTICO II

Utente do sexo feminino, 26 anos, dirigiu-se à farmácia solicitando Brufen[®] para o seu filho de 3 anos de idade, que apresenta febre desde o dia anterior não estando a ser suficiente a toma de Ben-u-ron[®] a cada 8 horas. Após questionar o estado geral da criança, alteração de comportamento e desde quando a administração de medicação, acaba por ser perceptível que a utente tem Ben-u-ron[®] e Ib-u-ron[®] em casa e que dá ambos a pensar tratar-se do mesmo fármaco. Tendo sido reforçada a mensagem que em caso de dúvidas, é sempre importante perguntar ao farmacêutico, é-lhe explicado que se trata de fármacos diferentes e que ao administrar Brufen[®] juntamente com Ib-u-ron[®], ambos ibuprofeno, iria fazer sobredosagem da dose. Foram recalculadas as doses de ambos os medicamentos, uma vez que nestas idades isso é de extrema importância dado que o peso varia muito, influenciando a eficácia dos mesmos. Alertou-se para os intervalos a fazer entre administrações e algumas medidas não farmacológicas como ingestão de líquidos, utilização de roupas ligeiras e o cuidado com os banhos, por forma a repor as perdas por transpiração, evitar a desidratação e o choque térmico. No final, foi recomendado a vigia da sintomatologia e em caso de não se verificar melhorias ou agravamento do estado da criança a ida ao médico. Estes tipos de erros acabaram por se verificar em mais situações, sobretudo na confusão de medicamentos de marca e genéricos e entre genéricos de laboratórios diferentes.

CASO PRÁTICO III

Utente do sexo feminino, 39 anos, dirigiu-se à farmácia referindo trabalhar num supermercado, pelo que passa muitas horas de pé, apresentando sintomas como dor, sensação de pernas pesadas, formigueiro, cansaço e câibras musculares, tendo dificuldades de manhã quando se levanta a executar a sua rotina diária. Suspeitando-se tratar de um possível início de doença venosa, a utente foi encaminhada para o gabinete, onde foi possível a olho nu a verificação de existência de varizes. Farmacologicamente, foi aconselhado o uso de Daflon[®], contendo diosmina que provoca uma vasoativação a nível microcirculatório, aumentando a resistência capilar e normalizando a permeabilidade capilar. Verificando-se ao nível das veias a diminui a distensibilidade venosa e atua como preventivo da estase venosa.⁹ Aliado a isto e aconselhou-se a terapia de eleição e foram transmitidas medidas não farmacológicas. A terapia é o uso diário de meias de compressão elástica com uma compressão média (grau II: 20-30mmHg), do tipo AG (até à raiz da coxa), escolha do tamanho e da malha adequada que é essencial para garantir o sucesso do tratamento.¹⁰ As medidas recomendadas foram: evitar posições prolongadas de pé e sentada, uso de roupa e sapatos adequados, evitar a exposição solar e ambientes quentes, controlo do peso corporal favorecendo uma alimentação equilibrada, ingestão de líquidos, acabar o banho com água fria, elevar as pernas aquando deitada e aplicação de um gel tópico.¹¹

CASO PRÁTICO IV

Utente do sexo masculino, 59 anos, dirigiu-se à farmácia com uma receita de Klean-Prep[®], um laxante osmótico, em pó para solução oral indicado para lavagens gastrointestinais e preparação para exames complementares de diagnóstico ou cirurgia, em especial no intestino grosso. Contém na sua composição 59g de polietilenoglicol 3350; 5,685g de sulfato de sódio anidro; 1,685g de bicarbonato de sódio; 1,465g de cloreto de sódio; 0,7425g de cloreto de potássio. Questionou-se o utente se seria a primeira vez que tomaria a preparação indicada e se fazia outra medicação, por forma a verificar a necessidade de suspensão de algum (anticoagulantes ou antiagregantes plaquetares), o que não foi necessário. Foi explicado ao utente como se procederia à preparação do medicamento e a sua toma de 250ml de 15 em 15 minutos, até ao volume total de 4L. Foi alertado para a dieta que deveria fazer nos dias anteriores, fazer uma dieta pobre em fibras, evitando determinados alimentos como frutas, legumes e verduras, cereais em casca e sementes e para a ingestão de todo o conteúdo líquido até 2 horas antes da hora do exame.¹²

CASO PRÁTICO V

Utente do sexo masculino, 18 anos, dirigiu-se à farmácia com queixas de diarreia. Após algumas questões sobre o número de dias que apresentava a sintomatologia (2 dias), se teria mais algum sintoma e se teria viajado recentemente, concluiu-se que não se trataria de diarreia do viajante e que até ao momento não necessitaria de ir ao médico uma vez que não tinha patologias crónicas, não apresentava febre alta, dor abdominal nem presença de sangue. Foi aconselhado a utilização de UL-250[®] (1 cápsula 3 vezes ao dia) e uma solução de rehidratação oral, Dioralyte[®] (1 carteira em 200ml de água após cada dejeção) juntamente com uma adequada ingestão de água. Tem na sua composição glucose que favorece a absorção de eletrólitos a nível intestinal e tem eletrólitos (cloreto de potássio e cloreto de sódio), prevenindo estados de desidratação, uma vez que nestas situações ocorre uma perda significativa de fluídos e eletrólitos essenciais ao organismo. Para além das medidas farmacológicas foram referidas algumas não farmacológicas como dieta pobre em gorduras, evitar leite e derivados e refrigerantes. Assim como em casa de agravamento de sintomas a ida ao médico.^{13; 14}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Só é possível o crescimento pessoal e profissional aliando a teoria à prática e como tal o estágio curricular, assume um papel de enorme relevância no culminar do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas dando a oportunidade de aprender, consolidar conceitos, aplicar os conhecimentos teóricos e aperfeiçoar técnicas.

Tendo o estágio decorrido em farmácia comunitária foi perceptível que ser farmacêutico é ser muito para além da sua definição... é ser confidente, leal e amigo pois é assente nestes pilares que se constrói uma relação de confiança entre utente e farmacêutico. Conhecer a pessoa e a família ajuda em muito na evolução do estado de saúde, no acompanhamento e auxílio na resolução de alguns problemas. Isto permite que se encaminhe mais precocemente os utentes para os médicos assistentes ou se recomende terapêuticas que permitam tratar ou retardar as patologias o que está inerente ao papel de prevenção do farmacêutico.

Diria que a maior disciplina a ser trabalhada diariamente esteja ligado à comunicação, desde o modo, a forma e o conteúdo que se quer transmitir. Tendo a Farmácia Sitália sido um ótimo local para aprender e limar arestas na arte de comunicar.

PARTE II

MONOGRAFIA

“Caracterização dos processos de avaliação terapêutica de medicamentos utilizados no tratamento do cancro da pele: carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular e melanoma”

RESUMO

Sendo a pele o maior órgão do corpo, o cancro de pele é um dos tipos de cancro mais ativos nos seres humanos.^{15;16} Este pode subdividir-se em duas categorias principais: melanoma e não melanoma onde estão incluídos o carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular.¹⁷ O carcinoma basocelular tem origem nas células basais da epiderme e dos anexos cutâneos, podendo alastrar-se até à derme. O carcinoma espinocelular desenvolve-se a partir dos queratinócitos e das estruturas anexas. É menos comum do que o carcinoma basocelular, mas mais comum do que o melanoma.¹⁸ O melanoma tem início nos melanócitos que produzem melanina que conferem pigmentação à pele, apesar de ser o menos frequente apresenta a taxa de mortalidade mais elevada logo considera-se que este tipo de cancro é perigoso, raro e mortal.¹⁹ A análise dos relatórios públicos de avaliação farmacoterapêutica, avaliada pelo Infarmed para efeitos de financiamento pelo Serviço Nacional de Saúde, onde constam as principais conclusões da avaliação farmacoterapêutica e farmacoeconómica incidiu nos seguintes fármacos/associações: cemiplimab, trametinib + dabrafenib, encorafenib + binimetinib, nivolumab, nivolumab + ipilimumab e pembrolizumab. Todos os fármacos e associações obtiveram aprovação de financiamento para as indicações propostas, exceto cemiplimab que não obteve aprovação no tratamento de doentes adultos com basalioma metastático ou localmente avançado que registaram progressão ou que apresentam intolerância com um inibidor da via *hedgehog*.²⁰ Os relatórios, na sua grande maioria, tem na sua génese, modelos de estudo ensaios clínicos com grupo controlo, com aleatorização possibilitando comparação direta qualitativa e quantitativa das variáveis em estudo do grupo exposto ao fármaco e o grupo comparador.

PALAVRAS-CHAVE: Cancro da pele, carcinoma, melanoma, relatório público de avaliação farmacoterapêutica, comissão de avaliação de tecnologias da saúde.

ABSTRACT

As the skin is the largest organ in the body, skin cancer is one of the most active types of cancer in humans.^{15; 16} This can be subdivided into two main categories: melanoma and non-melanoma, which include basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma.¹⁷ Basal cell carcinoma originates in the basal cells of the epidermis and skin appendages, and can spread to the dermis. Squamous cell carcinoma develops from keratinocytes and associated structures. It is less common than basal cell carcinoma, but more common than melanoma.¹⁸ Melanoma begins in melanocytes that produce melanin that gives pigmentation to the skin, despite being the least frequent, it has the highest mortality rate, so it is considered that this type of cancer is dangerous, rare and deadly.¹⁹ The analysis of the public pharmacotherapeutic evaluation reports, evaluated by Infarmed for the purposes of funding by the National Health Service, which contain the main conclusions of the pharmacotherapeutic and pharmacoeconomic evaluation, focused on the following drugs/combinations: cemiplimab, trametinib + dabrafenib, encorafenib + binimetinib, nivolumab, nivolumab + Ipilimumab and pembrolizumab. All drugs and combinations have received funding approval for the proposed indications, except cemiplimab which has not received approval for the treatment of adult patients with metastatic or locally advanced basal cell carcinoma who have progressed or are intolerant to a hedgehog pathway inhibitor.²⁰ The reports, for the most part, has in its genesis, study models clinical trials with a control group, with randomization allowing direct qualitative and quantitative comparison of the variables under study of the group exposed to the drug and the comparator group.

KEYWORDS: Skin cancer, carcinoma, melanoma, pharmacotherapeutic evaluation public report, health technology evaluation committee

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

ASCO: *American Society of Clinical Oncology*

Bla: basalioma localmente avançado

Bm: basalioma metastático

CATS: Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde

CBC: carcinoma basocelular

CBCla: carcinoma basocelular localmente avançado

CBCm: carcinoma basocelular metastático

CECla: carcinoma espinocelular cutâneo localmente avançado

CECm: carcinoma espinocelular cutâneo metastizado

DNA: ácido desoxirribonucleico

EMA: *European Medicines Agency*

ERK: sinal extracelular

FDA: *Food and Drug Administration*

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations*

HR: *Hazard Ratio*

IC: Intervalo de Confiança

IgG4: imunoglobulina humana G4

IHH: via *hedgehog*

LDH: Lactato desidrogenase

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

PD-1: recetor-1 de morte celular programada

PD-L1: ligando 1 de morte programada

PD-L2: ligando 2 de morte programada

PICO: Pedido de definição de proposta inicial de avaliação

PTCH1: *Protein patched homolog 1*

SMO: *Smoothened*

SNS: Serviço Nacional de Saúde

TP53: proteína tumoral 53

UV: ultravioleta

INTRODUÇÃO

Sendo a pele o maior órgão do corpo (cerca de 20m²), é compreensível que atualmente o cancro de pele é um dos tipos de cancro mais ativos nos seres humanos.^{15;16} Apesar de serem conhecidos alguns fatores de risco para o seu desenvolvimento como produtos químicos, exposição a radiação como raio-X, a radiação ultravioleta (UV) proveniente da luz solar ou de solários é considerada como carcinogéneo *major*, que associado ao fenótipo cutâneo explicam a variabilidade na incidência Mundial.¹⁷

A luz solar é composta sobretudo por UV-A (cerca de 90%) e UV-B (cerca de 10%) uma vez que os raios UV-C são absorvidos pela atmosfera. Embora ambos tenham capacidade de causar lesão celular, apoptose, interferir com os mecanismos de reparação do ácido desoxirribonucleico (DNA) o que leva a mutações no DNA, estudos apontam que o principal carcinogéneo são os UV-A que tem a capacidade de penetração na derme enquanto os UV-B penetram até à camada basal da epiderme.¹⁷ Pessoas com tom de pele claro, cabelos ruivos ou louros, olhos claros, sardas, presença de nevos comuns em quantidade ou sinais atípicos, a exposição solar repetida, as queimaduras solares devido à radiação UV e a existência de histórico familiar deste tipo de cancro são fatores de risco. É fundamental apostar na literacia em saúde de modo que haja mudanças de comportamento na sociedade que instiguem a prevenção deste tipo de patologias e que promovam o autoexame de diagnóstico dado que há um exponencial aumento, nos últimos anos, do cancro da pele em particular.²¹

O cancro da pele geralmente é classificado em duas categorias principais: melanoma e não melanoma.¹⁷ A categoria de melanoma pode-se dividir em melanoma nodular, melanoma de disseminação superficial, lentiginoso acral e melanoma lentigo maligno.²² Por sua vez a categoria de não melanoma, inclui o carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular cutâneo, carcinoma de células de *Merkel* e tumores cutâneos anexiais.²³

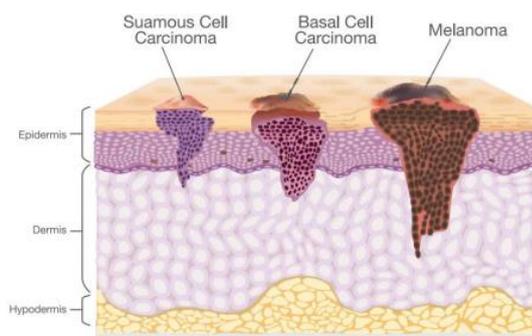


Figura 1 ! Os 3 principais cancros da pele.¹⁶

De modo a facilitar a compreensão de cada uma das subcategorias é importante fazer um breve enquadramento sobre a pele.²¹

A pele é formada por duas camadas essenciais designadamente a derme e a epiderme, tal como se pode observar na Figura 2. A derme é a parte profunda da pele que encontra-se junto à hipoderme, é composta por duas camadas (derme papilar e derme reticular) que são constituídas por tecido conjuntivo que confere resistência e flexibilidade e fomenta a troca de gases, nutrientes e produtos excretados entre a epiderme e os vasos sanguíneos da derme. Na parte mais superficial encontra-se a epiderme que é composta por tecido epitelial, e divide-se em cinco camadas: camada córnea, camada translúcida, camada granulosa, camada espinhosa e camada basal. Tem como função o efeito barreira evitando assim a desidratação devido a perdas de água, impede a passagem de produtos indesejáveis como microrganismos e químicos, protege da abrasão e da radiação UV, é responsável pela produção de vitamina D e dá origem aos pelos, unhas e glândulas. A epiderme não contém vasos sanguíneos, sendo constituída essencialmente por células que produzem queratina designadas por queratinócitos que conferem a resistência à estrutura e definem a permeabilidade, melanócitos que são células oriundas da crista neural que migram durante a embriogénese pela epiderme sobretudo para a camada basal.^{15;24} Os melanócitos produzem e transferem para os queratinócitos a melanina que tem como função a proteção do núcleo celular de eventuais danos provocados pela radiação UV, conferindo o pigmento natural da pele.²⁴ Na epiderme ainda se encontram também células de *Langerhans* que são um tipo de células dendríticas com origem na medula óssea e apresentadoras de antígenos aos linfócitos T e ainda células de *Merkel* com função sensorial permitindo detetar o tato e a pressão superficial.¹⁵

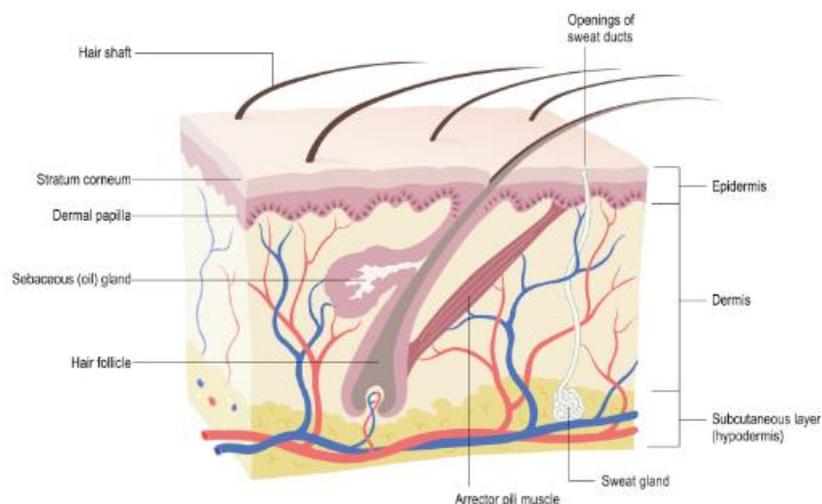


Figura 2 - Estrutura da pele.²⁵

CARCINOMA BASOCELULAR OU BASALIOMA

O carcinoma basocelular (CBC) ou basalioma é a neoplasia maligna mais comum, com origem nas células basais da epiderme e dos anexos cutâneos, caracterizada por crescimento lento, são localmente invasivos podendo alastrar-se até à derme e apesar de não apresentarem

grande potencial de metastização podem ser destrutivos dos tecidos circundantes. Tem maior incidência em pessoas com fototipo de pele baixo, com idade superior a 50 anos (apesar de certas circunstâncias levarem ao aparecimento em idades inferiores), nas áreas sujeitas a maior exposição solar, sobretudo nas regiões da face, orelhas, couro cabeludo, pescoço ombros e dorso, com historial de exposição a radiação UV intensa mas também com episódios ocasionais que tenham provocado queimaduras.^{26;27} Outras possíveis etiologias são o contato prolongado com arsênico proveniente da ingestão de água, alimentos e medicamentos contaminados, radiação ionizante de tratamentos efetuadas à pele e imunossupressão.²⁸ Clinicamente a lesão cutânea pode ser nodular perlácea (tipo nodular) que é a mais frequente, mas também pode ser do tipo micronodular, tipo superficial, tipo morfoforme (esclerosante, dermoplásico), tipo infiltrativo (evolui do tipo nodular), tipo fibroepitelial e do tipo pigmentado.^{28;29}

Em caso de suspeita é realizado exame dermatoscópico, biópsia incisional (parcial) ou excisional (total) e é eleito o tipo de tratamento. A escolha do tratamento depende de vários pontos, nomeadamente o tipo, tamanho, localização e profundidade de penetração do tumor, da idade do doente, das suas condições de saúde, e da resposta ao tratamento.³⁰ Em mais de 95% dos casos a excisão é possível, sendo a crioterapia possível em lesões pequenas ou superficiais. No entanto, um subconjunto de CBC pode evoluir para estádios mais graves, tornando-se localmente avançado ou metastático sendo necessário outro tipo de tratamentos.³¹ Percebeu-se que na maioria dos casos de CBC esporádico, patologicamente, há ativação da via de sinalização *Hedgehog* pelo gene *PTCH1* que codifica uma proteína transmembranar da via designada SMO. Por este motivo, um dos principais desafios para o tratamento de lesões mais complicadas de CBC é o uso de terapêutica para inativação desta via.²⁷ No entanto, alguns fatores tornam limitantes o tratamento com este tipo de fármacos inibidores da via *Hedgehog* (Vismodegib, Sonidegib), como resistência primária e secundária, mas também o fato de apresentarem um perfil de toxicidade no uso prolongado. A aprovação mais recentemente do anticorpo do recetor-I de morte celular programada (PD-I), Cemiplimab, colmata esta lacuna demonstrando uma alternativa viável a doentes intolerantes aos primeiros fármacos.³¹

CARCINOMA ESPINOCELULAR OU PAVIMENTO-CELULAR

O carcinoma espinocelular, também denominado como carcinoma pavimento-celular, é um tipo de cancro de pele que se desenvolve a partir dos queratinócitos e das estruturas anexas. É menos comum do que o carcinoma basocelular, mas mais comum do que o melanoma.¹⁸ É mais agressivo do que o carcinoma basocelular e pode se alastrar para outras partes do corpo.

É mais comum em homens, com idade superior a 50 anos, nas áreas sujeitas a maior exposição solar, sobretudo cabeça e pescoço, sobretudo em ceratoses actínicas (lesão pré-cancerígena) anteriores ou em menor expressão em lesões crónicas devido à radiação UV.^{32; 33}

Clinicamente trata-se de uma lesão nodular ou sob a forma de placa, ceratósica, com base infiltrada, que pode ulcerar ou tornar vegetante. A lesão pode restringir-se à epiderme (*in situ*) ou crescer rapidamente atingindo a derme (invasivo) alastrando-se aos tecidos adjacentes, metastizando localmente ou noutras partes do corpo se não for tratada precocemente.

Neste tipo de carcinoma é comum observar-se mutação na proteína tumoral 53 (TP53) que é responsável pela supressão do gene tumoral, desta forma as células tumorais resistem à apoptose e conseguem desenvolver-se.³²

O tratamento para o carcinoma espinocelular depende do tamanho e da extensão da lesão, mas geralmente envolve cirurgia para remover a lesão na sua totalidade e prevenir a sua disseminação. Dependendo da estratificação do carcinoma em baixo ou alto risco pode associar-se radioterapia adjuvante. Em estados mais avançados (irressecáveis ou que não podem ser sujeitos a radioterapia) ou metastáticos (regionais ou distantes) são considerados de alto risco tem de ser equacionadas outro tipo de terapêuticas como terapia sistémica (imunoterapia, quimioterapia e inibidores do recetor do fator de crescimento epidérmico).³⁴

MELANOMA

Estatisticamente, segundo dados de 2022 da *American Cancer Society*, o melanoma é menos comum do que o carcinoma basocelular e o carcinoma espinocelular, representando cerca de 1% do número total de casos de cancro da pele no entanto tem a mais elevada taxa de mortalidade logo considera-se que este tipo de cancro é perigoso, raro e mortal.¹⁹

Segundo os dados do Registo Oncológico Nacional de 2019 é o 10º cancro mais frequente com o número total de casos de 1193 correspondendo a uma taxa de incidência de 11,6/100 000 pessoas-anos, denotando um aumento no número de novos casos nos últimos anos o que é preocupante.³⁵

Diversos estudos indicam que há uma forte correlação entre a exposição solar e a predisposição genética de cada indivíduo, considerando preponderante a interação complexa de fatores ambientais, mutações genéticas, ativação de oncogenes, inativação de genes supressores de tumor e deficiência na reparação de DNA para levar à transição de um melanócito saudável numa célula tumoral.²⁴ No entanto a radiação UV não é responsável por todos os melanomas, também podem surgir a partir de uma lesão melanocítica benigna pré-existente.³⁶ O melanoma geralmente aparece como uma mancha escura ou com vários tons

de castanho na pele. A lesão pode ter bordas irregulares e pode crescer rapidamente. Também pode haver mudanças na cor, forma ou tamanho da lesão ao longo do tempo.¹⁵



Figura 3 ! Melanoma.³⁶

Atendendo à descrição anterior, um dos guias para os sinais de melanoma segue as regras ABCDE; assimetria (uma metade diferente da outra), borda (irregulares e de difícil definição), cor (desigual, podendo ser castanho, preto com manchas rosa, vermelho, branco ou azuis), diâmetro (ponto com diâmetro superior a 6mm) e evolução (mudança de tamanho, forma ou cor).³⁶ Normalmente, surgem nas áreas mais expostas à radiação solar, como mãos, rosto, pescoço, lábios, porém pode surgir no sistema nervoso central, olhos e mucosas, zona genital, entre outros.³⁷ Dependendo do sexo, a zona do corpo onde surge normalmente pode variar, nas mulheres é nas pernas e nos homens no tronco. Também pode haver um componente genético para o melanoma em algumas famílias.²²

Na fase de diagnóstico, para além dos testes ABCDE pode recorrer-se a outros meios complementares de diagnóstico como biópsia onde são analisados os seguintes pontos: espessura *Breslow*, presença ou ausência de úlceras, índice mitótico, estado das margens em profundidade e na periferia, microsatelitose, desmoplasia, invasão linfovascular ou angiolinfática.²² Também pode recorrer-se a testes de imagem, testes de biomarcadores e exames de sangue. Os testes de biomarcadores permitem identificar a presença ou não de mutações específicas e de proteínas que são importantes para o tratamento. É característico mutações como proteínas BRAF, KIT ou NRAS ou PD L1, sendo a mais comum a primeira estando presente em cerca de 50 a 70% dos melanomas. Daí ser importante a sua deteção numa fase precoce de modo a estabelecer um plano terapêutico (inibidores BRAF, MEK ou a sua combinação) que iniba a mutação V600 do gene *BRAF*.³⁶ A mutação V600E onde ocorre a substituição de valina por glutamina no códon 600 é a mais prevalente sobretudo em doentes <55 anos, seguido da mutação V600K onde ocorre a substituição de valina por lisina que ocorre em doentes mais velhos.³⁸ A análise sanguínea permite atestar os níveis da proteína Lactato desidrogenase (LDH) que quando elevados significam que outras partes do corpo estão infetadas, é sobretudo usado no estágio 4.³⁶

A taxa de sobrevivência depende sobretudo do estágio da doença aquando do seu diagnóstico.

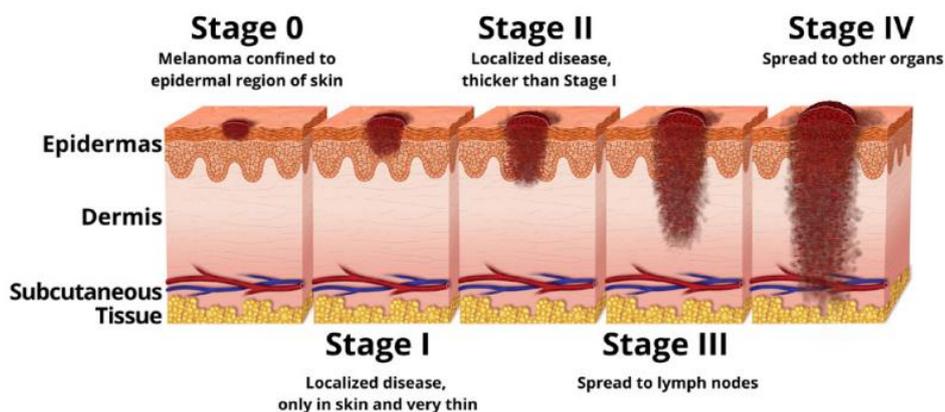


Figura 4 - Estágios do melanoma.³⁶

Nos estágios iniciais I e II as lesões encontram-se localizadas, enquanto no estágio III ocorre a disseminação para os gânglios linfáticos locais. O estágio de pior prognóstico é o IV, uma vez que apresenta doença metastática à distância.²² A taxa de sobrevivência aos 5 anos para doentes em estágio IV é de aproximadamente 20%, podendo variar consoante o padrão de metastização e da carga tumoral.³⁹

O tratamento para o melanoma depende do estágio do cancro, mas geralmente envolve cirurgia para remoção da lesão e possíveis gânglios linfáticos afetados. A quimioterapia, radioterapia e terapias direcionadas também podem ser usadas em casos mais avançados.²⁴ A imunoterapia é bastante utilizada quer em fases onde o melanoma se encontra em estado avançado e não pode ser removido por cirurgia (neoadjuvante), como tratamento primário ou numa fase posterior como terapia adjuvante ao tratamento primário em monoterapia ou em associação, de modo a aumentar a capacidade da atividade do sistema imunológico.³⁶ Segundo as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) dependendo do estágio onde se encontra, há diversas possibilidades terapêuticas recomendadas (guias terapêuticos) onde constam medicamentos como Nivolumab, Pembrolizumab, Dafrafenib, Trametinib, Encorafenib e Binimetinib.³⁶ A abordagem destes medicamentos será explorada mais adiante neste documento.

ANÁLISE DOS RELATÓRIOS DE AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA DE MEDICAMENTOS

Este trabalho incide na análise dos relatórios de avaliação farmacoterapêutica avaliada pelo Infarmed para efeitos de financiamento pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) durante o período de 13 de maio de 2020 até 31 de dezembro de 2022. Os relatórios públicos, realizados pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS), compilam as principais

conclusões da avaliação farmacoterapêutica e farmacoeconómica, seguindo as normas orientativas, por forma a racionalizar o financiamento e obtenção das tecnologias da saúde, incluindo a decisão.⁴⁰ Previamente à elaboração do relatório existe uma criteriosa metodologia para avaliação cujo Grupo de Avaliação segue para apresentação e validação à Comissão Executiva da CATS. Desde a definição das medidas de eficácia terapêutica e segurança relevantes para o doente, as subpopulações/sub-indicações em análise (quando aplicável) e o(s) comparador(es) a utilizar. Devem ser consideradas medidas de eficácia: a mortalidade, morbidade, efeito clínico, expectativa de vida, qualidade de vida relacionada com a saúde, duração média da doença; e quanto às medidas de segurança, os eventos adversos e outros aspetos como a utilização de recursos de saúde como hospitalizações. O comparador selecionado deve ser usual na prática clínica, ser válido para a indicação/população quanto à eficácia e segurança com base na evidência científica, o mais vantajoso economicamente aquando empate nos dois pontos anteriores, respeitar a posologia constante no resumo das características do medicamento e ter já obtido financiamento e *feedback* da sua utilização. Na avaliação do valor terapêutico acrescentado o Grupo de Avaliação segue a metodologia da Medicina-Baseada-na-Evidência, usando métodos e instrumentos internacionalmente aceites permitindo definir se a evidência é confiável.⁴¹ Na sua génese são avaliados o(s) estudo(s) apresentado(s) pelo Titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) e selecionados os que conferem maior confiança, por forma a sustentar o financiamento ou não do(s) fármaco(s) pelo SNS. A este nível é importante referir que existem diferentes tipos de estudos científicos e níveis de evidência comportadas pela seguinte ordem crescente de robustez: séries de casos, estudos caso-controlo, estudo de coorte, estudo de intervenção comunitária, ensaio clínico e meta-análise de ensaios clínicos.⁴² A avaliação da qualidade da evidência por cada *outcome* de eficácia e de segurança é realizada utilizando a metodologia *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE)* que considera 4 níveis, alta, moderada, baixa e muito baixa consoante a certeza de resultados. Após análise individual de cada *outcome*, são sumarizadas todos os benefícios e danos da intervenção numa avaliação final. Embora os estudos aleatorizados são considerados como evidência de alta qualidade podem diminuir a classificação perante cinco fatores, entre os quais risco de viés, imprecisão, inconsistência, evidência indireta e viés de publicação. Relativamente à extensão do valor terapêutico acrescentado é classificada como: valor terapêutico acrescentado maior, moderado, menor ou não quantificável. Para tal é importante ter em consideração a qualidade do *outcome* e o risco relativo (na sua ausência é calculado assim como o respetivo intervalo de confiança a 95%). Quando não existem dados de confiança sobre o efeito sobre um *outcome* relevante considera-se “não quantificável).⁴¹

Durante o período referido foram avaliados os fármacos nas apresentações que constam nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Medicamentos para o Carcinoma avaliados pelo Infarmed para efeitos de financiamento pelo SNS de maio/2020 a dezembro/2022 ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015 de 1 de junho

Denominação Comum Internacional	Nome do Medicamento	Apresentação (Forma Farmacêutica; Dosagem)	Indicação Terapêutica proposta para financiamento	Decisão/Data
Cemiplimab	Libtayo®	Concentrado para solução para perfusão; 50mg/ml	<p>Tratamento de doentes adultos com carcinoma espinocelular cutâneo metastizado ou localmente avançado, que não sejam candidatos para cirurgia ou radioterapia curativas.⁴³</p> <p>Tratamento de doentes adultos com basalioma metastático ou localmente avançado (Bm ou Bia) que registaram progressão ou que apresentam intolerância com um inibidor da via hedgehog (I-H).²⁰</p>	<p>Aprovado 18/05/2021</p> <p>Indeferido 18/07/2022</p>

Tabela 2 - Medicamentos para o Melanoma avaliados pelo Infarmed para efeitos de financiamento pelo SNS de maio/2020 a dezembro/2022 ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015 de 1 de junho

Denominação Comum Internacional	Nome do Medicamento	Apresentação (Forma Farmacêutica; Dosagem)	Indicação Terapêutica proposta para financiamento	Decisão/Data
Trametinib em associação com Dabrafenib	Mekinist® e Tafinlar®	Comprimidos revestidos por película; 0,5mg, 2mg / Cápsulas; 50mg; 75mg	Tratamento adjuvante de doentes adultos com melanoma em estágio III com uma mutação BRAF V600, após ressecção completa. ⁴⁴	Aprovado 13/05/2020
Encorafenib em associação com Binimetinib	Braftovi® e Mektovi®	Cápsula; 50 e 75mg / Comprimidos revestidos por película; 15mg	Tratamento de doentes adultos com melanoma irresssecável ou metastático com uma mutação BRAF V600. ⁴⁵	Aprovado 13/05/2020
Nivolumab	Opdivo®	Concentrado para solução para perfusão; 10mg/ml	Monoterapia no tratamento adjuvante de melanoma em adultos, com envolvimento de gânglios linfáticos ou doença metastática submetidos a ressecção completa. ⁴⁶	Aprovado 28/05/2020
Nivolumab em associação com Ipilimumab	Opdivo® e Yervoy®	Concentrado para solução para perfusão; 10mg/ml	Tratamento de melanoma avançado (irresssecável ou metastático) em adultos. ⁴⁷	Aprovado 08/09/2022
Pembrolizumab	Keytruda®	Concentrado para solução para perfusão; 25mg/ml	Tratamento adjuvante de adultos com melanoma em estágio III com envolvimento de gânglios linfáticos que foram submetidos a ressecção completa. ⁴⁸	Aprovado 24/02/2021

CEMIPLIMAB

Cemiplimab comercializado como Libtayo[®], sob titularidade de AIM da *Regeneron Irelan U.C.*, é formulado pela tecnologia recombinante em cultura de suspensão de células a partir do ovário de *hamster* chinês.⁴⁹

FARMACOLOGIA

MECANISMO DE AÇÃO

Cemiplimab é um anticorpo monoclonal humano de imunoglobulina humana G4 (IgG4), com afinidade para o PD-1 bloqueando a ligação aos ligandos PD-L1 e PD-L2 expressos pelas células tumorais provocando a inibição funcional das células T. A potenciação da resposta das células T, possibilita a eliminação de células tumorais havendo controlo da proliferação tumoral.⁴⁹

INDICAÇÕES CLÍNICAS OFICIALMENTE APROVADAS

Cemiplimab está indicado no carcinoma espinocelular cutâneo metastizado (CECM) ou localmente avançado (CECl), não candidatos a cirurgia ou radioterapia curativas. Também no tratamento de doentes adultos com carcinoma basocelular metastático (CBCM) ou localmente avançado (CBCl), com registo de progressão ou intolerantes a um inibidor IHH. Está ainda indicado como tratamento de 1^a linha no cancro do pulmão e no cancro do colo do útero recorrente ou metastático.⁴⁹

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

A recomendação é de 350mg, a cada 3 semanas continuamente até evolução da doença ou até ser atingida o limite de toxicidade. A administração é realizada via intravenosa com perfusão de 30 minutos.⁴⁹

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA PARA DECISÃO DE FINANCIAMENTO

Cemiplimab foi avaliado e diferido a 18 de maio de 2021 com a indicação para tratamento de doentes adultos com CECM ou CECl, não candidatos a cirurgia ou radioterapia curativos.^{43;}

⁴⁹

A 18 de julho de 2022 não obteve aprovação para a proposta terapêutica do tratamento de doentes adultos com CBCM ou CBCl com registo de progressão ou intolerância a um inibidor IHH.²⁰

Cemiplimab foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2018 e em 2019 pela *European Medicines Agency* (EMA), para o CECm e CECl_a, em doentes não candidatos a cirurgia e/ou radioterapia curativas justificados pelos dois estudos que também serviram de base à avaliação da CATS nomeadamente, o Estudo 1423 (NCT02383212) e o estudo EMPOWER (NCT02760498).

O Estudo 1423 é um estudo de fase I, aberto, multicêntrico com um número total de 26 doentes com carcinoma espinocelular sendo que 16 com doença metastática (CECm) e 10 com doença localmente avançada (CECl_a). Os objetivos incidiram na caracterização da segurança e perfil de eventos adversos.

Seguiu-se o Estudo 1540 – EWPOWER-CSCC-I que é um estudo de fase II, aberto, multicêntrico, não randomizado com um número total de 193 doentes sendo que 59 com CECm (grupo 1), 78 com CECl_a (grupo 2) e 56 com CECm (grupo 3).^{43; 50}

Em ambos os estudos, com exceção do grupo 3 do Estudo 1540, a dose administrada de Cemiplimab foi de 3 mg por cada quilograma de peso corporal, por via intravenosa, durante 30 minutos de 2 em 2 semanas. No grupo 3 do Estudo 1540, a dose administrada foi de 350 mg a cada 3 semanas no período de 54 semanas com possibilidade de extensão até às 96 semanas. No estudo de fase I a duração do tratamento foi de 48 semanas e no de fase II foi de 96 semanas ou que apresentassem antes desse período efeitos adversos tóxicos ou evolução da doença.

O pedido de avaliação prévia foi sujeito a uma comparação indireta de forma a analisar a eficácia e segurança de cemiplimab comparativamente às alternativas existentes para doentes com carcinoma espinocelular avançado não candidatos a cirurgia. Foram 25 no total desde estudos de braço único, retrospectivos, prospetivos e não randomizados, divididos por potencialmente relevantes, por incluir radioterapia em vez de imunoterapia sistémica, por não serem usados na prática clínica de rotina para CEC avançado e por não incluir a curva de *Kaplan-Meier*.

Pedido de definição de proposta inicial de avaliação (PICO) dos Estudos Avaliados^{43; 50}

Tabela 3 - Outcomes primários e secundários de cada estudo avaliado e o(s) comparador(es) selecionados

	Medidas de Avaliação	“Outcomes” primários	“Outcomes” secundários	Comparador
Estudo I423 (fase I)	Eficácia	- Taxa de resposta objetiva	- Resposta parcial - Duração da resposta - Sobrevivência livre de progressão - Sobrevivência global	Sem comparador
	Segurança	- Perfil de segurança - Eventos adversos	- Eventos adversos	
EMPOWER (fase II)	Eficácia	- Taxa de resposta objetiva	- Resposta parcial - Duração da resposta - Sobrevivência livre de progressão - Sobrevivência global	
	Segurança	-----	- Eventos adversos	

PICO da avaliação farmacoterapêutica realizado pela CATS⁴³

Tabela 4 - Identificação das medidas de avaliação consideradas pela CATS segundo a ordem de classificação atribuída e o(s) comparador(es) selecionado(s)

	Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Eficácia	- Sobrevivência Global - Sobrevivência Livre de Progressão - Taxa de resposta - Qualidade de Vida	Crítica
Segurança	- Taxas de Eventos Adversos grau 3 ou 4 - Interrupção da participação por eventos adversos - Mortalidade relacionada com o medicamento	
		- Eventos adversos
Comparador	Quimioterapia com base em platino, com possibilidade de escolha do investigador	

- CONCLUSÃO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Na avaliação não foi quantificável a sugestão de valor terapêutico acrescentado.

O comparador selecionado na avaliação é o mais consensual na prática clínica e nas recomendações em *guidelines* internacionais, no entanto acaba por dificultar a comparação de dados, tendo-se baseado na comparação indireta. Como tal, apesar das evidências demonstradas nos dois principais estudos analisados, a evidência compatível com a avaliação da CATS é mínima.

Os *outcomes* com dados comparativos disponíveis incidiram na eficácia, designadamente na sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta. Tendo-se verificado que a sobrevivência global apresenta resultados superiores com cemiplimab em relação ao seu

comparador de quimioterapia com base em platino (*Hazard Ratio* (HR) estimado de 0,19 – Intervalo de Confiança (IC) 95% 0,10 a 0,35), o que confere valor terapêutico acrescentado. Esta comparação apresenta igualmente resultados superiores quanto à sobrevivência livre de progressão (HR estimado de 0,63 – IC 95% 0,37 a 1,08) e à taxa de resposta (HR estimado de 0,80 – IC 95% 0,33 a 1,95).

Não foi possível a comparação, por falta de dados, de todos os *outcomes* avaliadores do perfil de segurança (eventos adversos, taxas de eventos adversos grau 3 ou 4, interrupção da participação por eventos adversos, mortalidade relacionada com o medicamento) e na avaliação da eficácia, a qualidade de vida. Os dados disponíveis referem aceitável o perfil de toxicidade não havendo degradação de qualidade de vida.⁴³

- QUALIDADE GLOBAL DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência submetida revelou-se baixa, uma vez que tem na sua origem um estudo de fase II, não controlado e com um universo populacional muito díspar quanto à sua etiologia basal e tipo de doença. Os dados comparativos de segurança são inexistentes. O seu financiamento apenas é considerado dado que se trata de uma patologia rara e que neste estágio da doença não são conhecidas potenciais alternativas terapêuticas.⁴³

- CONCLUSÃO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA

A avaliação económica realizada considerou as perspetivas da sociedade e do SNS, tendo utilizado como comparador o regime de quimioterapia cisplatina + 5-fluorouracil. A análise efetuada quantificou os custos diretos das terapêuticas, desde a sua aquisição e administração, ao acompanhamento dos doentes, ao transporte, ao tratamento dos eventos adversos e os custos indiretos nomeadamente as terapias complementares e os recursos necessários. Concluindo-se que quer a nível farmacoterapêutico quer a nível farmacoeconómico, este medicamento é admissível em meio hospitalar incrementando efetividade em valores aceitáveis no impacto orçamental, logo admissível os valores de custo-efetividade.⁴³

NÚMERO E TIPO DE ESTUDOS AVALIADOS PELA CATS NA AVALIAÇÃO DE 2022

O Titular de AIM submeteu o relatório de uma revisão sistemática da literatura do tratamento do CBCm ou CBCla com progressão com um inibidor da via *hedgehog* com base em 7 estudos, o estudo clínico R2810-ONC-1620 (NCT03132636) e o relatório de uma comparação indireta *naive* (assente na utilização do algoritmo *naive* que é um dos mais simples classificadores probabilísticos). Numa fase posterior o Titular de AIM apresentou o estudo de

Cowey et al. que tinha sido apresentado em 2021 no congresso anual de *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*.

A revisão sistemática da literatura não assumiu um papel relevante na decisão visto apenas incluírem 2 estudos com doentes com o diagnóstico em questão e mesmo assim num baixo número de doentes.

O estudo R2810-ONC-1620 é um estudo de fase II, observacional, não randomizado, não aleatorizado, prospetivo, multicêntrico, de braço único, aberto com um número total de 132 doentes com carcinoma basocelular avançado sendo que 48 com doença metastática e 84 com doença localmente avançada sem elegibilidade para tratamento com inibidores de *hedgehog* por progressão da doença ou intolerância a tratamento prévio com este tipo de inibidores. Os objetivos incidiram na caracterização da eficácia e segurança do fármaco, com principal foco na estimativa do benefício clínico do uso de cemiplimab em monoterapia em doentes com CBCm e CBCla irrecorrível medindo a taxa de resposta objetiva.

A dose administrada de Cemiplimab foi de 350mg, por via endovenosa, durante 30 minutos de três em três semanas. O período de avaliação era de 28 dias e a duração do tratamento foi de 96 semanas ou até a apresentação de eventos adversos de grau 3 ou superior em que a descontinuação do tratamento era permanente.^{20; 51; 52}

O estudo de Cowey et al. é um estudo observacional, de coorte retrospectivo, de braço único, cuja fonte é a base de dados *US Oncology Network* (abrangendo um número de clínicas superior a 450) e ainda não publicado. Com um número total de 73 doentes com carcinoma basocelular avançado em que 19 após interrupção do tratamento com inibidores de *hedgehog* devido a toxicidade ou evolução da doença tinham iniciado terapêutica sistémica (iniciadores) e 15 nas mesmas circunstâncias não tinham iniciado (não iniciadores) constituindo assim a população do estudo.²⁰

PICO dos Estudos Avaliados^{20; 51}

Tabela 5 - Outcomes primários e secundários de cada estudo avaliado e o(s) comparador(es) selecionados

	Medidas de Avaliação	“Outcomes” primários	“Outcomes” secundários	Comparador
Estudo R2810-ONC-1620	Eficácia	- Taxa de resposta objetiva (avaliada pela Revisão Centralizada)	- Taxa de resposta objetiva (avaliada pelo Investigador) - Duração da resposta - Sobrevivência livre de progressão - Sobrevivência global - Taxa de resposta completa - Qualidade de vida - Níveis de concentração sérica de fármaco ao longo da administração - Imunogenicidade	Melhores cuidados de suporte

	Segurança	-----	- Eventos adversos - Taxas de Eventos Adversos graves	
Estudo de Cowey et al.	Eficácia	Sobrevivência global	----	
	Segurança	----	----	

PICO da avaliação farmacoterapêutica realizado pela CATS²⁰

Tabela 6 - Identificação das medidas de avaliação consideradas pela CATS segundo a ordem de classificação atribuída e o(s) comparador(es) selecionado(s)

	Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Eficácia	- Sobrevivência Global - Qualidade de Vida	Crítica
	- Sobrevivência Livre de Progressão - Taxa de Resposta	Importante
Segurança	- Taxa de Eventos Adversos grau 3 ou 4 - Abandono da terapêutica por eventos adversos - Mortalidade relacionada com o medicamento	Crítica
	- Taxa de Eventos Adversos	Importante
Comparador	Melhores cuidados de suporte	

- CONCLUSÃO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Na avaliação não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado. Os estudos apresentados mesmo após audiência prévia com o Titular de AIM são manifestamente insuficientes, sendo os viéses no grupo de controlo difíceis de mitigar e consequentemente incomparável com o grupo de intervenção o que inviabiliza a validade do estudo. Mantendo-se a indicação das *guidelines* europeias, que é a utilização de fármacos inibidores da via *Hedgehog*, nomeadamente vismodegib em CBCm e CBCla sendo neste último possível também a utilização de sonidegib. Em casos de intolerância a estes fármacos ou evolução da doença, a indicação das *guidelines* baseadas apenas em estudos observacionais e com taxas de resposta até 30%, continuam a ser esquemas de quimioterapia com derivados de platina.²⁰

- QUALIDADE GLOBAL DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência submetida revelou-se muito baixa, uma vez que tem na sua origem um estudo de fase II prospetivo, e outro retrospectivo com um universo populacional muito díspar quanto à sua etiologia basal, local e tipo de tratamento já submetido. Apesar do Titular de AIM indicar que podem ser utilizados métodos de comparação indireta ajustados não a realiza, apresentando os resultados de uma comparação *naive*. Os dados comparativos são quase inexistentes, sendo a sobrevivência global o único *outcome* possível de comparação o

que torna a confiança nas estimativas do efeito muito questionáveis levando ao comprometimento do financiamento.²⁰

- CONCLUSÃO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA

A avaliação económica realizada considerou não estarem reunidas as condições para o financiamento do fármaco para esta indicação terapêutica.²⁰

TRAMETINIB EM ASSOCIAÇÃO COM DABRAFENIB

Trametinib comercializado como Mekinist® e dabrafenib comercializado como Tafinlar®, sob titularidade AIM da *Novartis Europharm Limited*.⁵³

FARMACOLOGIA

MECANISMO DE AÇÃO

O trametinib é um inibidor alostérico, altamente seletivo e reversível da atividade das proteínas MEK1 e MEK2 reguladas pelo sinal extracelular ativado pelo mitogénio. Essas proteínas são componentes da via quinase relacionada com o sinal extracelular (ERK) que é ativado em casos de melanoma onde haja mutação do gene *BRAF*. O trametinib inibe a ativação da MEK pelo *BRAF* e inibe a atividade da quinase MEK, o que faz com que seja inibida a via RAS/RAF/MEK/ERK levando à inibição do crescimento de linhas celulares de melanoma mutante. Insere-se no grupo farmacoterapêutico de agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase, com o código ATC L01XE25.⁵³

O dabrafenib, por sua vez, é um inibidor das quinases RAF e também atua na inibição desta via o que permite uma inibição mais completa. Insere-se no grupo farmacoterapêutico de agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase, inibidores da BRAf serina-treonina quinase (*BRAF*) com o código ATC L01EC02.⁵⁴

INDICAÇÕES CLÍNICAS OFICIALMENTE APROVADAS

Trametinib é indicado para o tratamento de melanoma metastático ou irrecetável em adultos com mutação específica de *BRAF* V600, podendo ser usado em monoterapia ou combinado com dabrafenib, tendo sido demonstrada a sua eficácia. Doentes sujeitos a tratamento prévio com outros fármacos inibidores do mesmo alvo molecular (*BRAF*) não demonstram ter benefício terapêutico usando trametinib em monoterapia.⁵³

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

A dose recomendada de trametinib em monoterapia ou em associação com dabrafenib é de 2 mg em toma única diária. Já o dabrafenib quando usado em associação com trametinib é de 150 mg, 2 vezes por dia. Em ambos é importante o cumprimento dos horários das tomas e quando associados devem ser tomados concomitantemente.

Quanto ao modo de administração é por via oral juntamente com água, não devendo ser mastigados ou esmagados para não interferir com a sua eficácia. Deve ser tomado sem alimentos com intervalo de pelo menos 1 hora antes ou 2 depois da refeição.⁵³

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA PARA DECISÃO DE FINANCIAMENTO

A associação destes dois medicamentos foi avaliada e diferida a 13 de maio de 2020 com a indicação para tratamento adjuvante de doentes adultos com melanoma em estágio III com uma mutação BRAF V600, após cirurgia com ressecção completa.⁴⁴

NÚMERO E TIPO DE ESTUDOS AVALIADOS PELA CATS

O Titular de AIM submeteu um estudo que serviu de base à avaliação da CATS intitulado por Estudo COMBI-AD: *Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma* (NCT01682083).

O estudo COMBI-AD é um estudo de fase III, randomizado, duplamente cego, multicêntrico, controlado é comparado a terapêutica de associação de dabrafenib e trametinib com placebo, em doentes com diagnóstico de melanoma estágio patológico III (estratificados por IIIa, IIIB e IIIC), totalmente excisado, com mutação estratificada em V600E ou V600K e sem evidência clínica ou imagiológica de doença residual nas 12 semanas anteriores à randomização. O número total foi de 870 doentes sendo 438 randomizados para o braço de intervenção e 432 para o braço controlo. Os objetivos incidiram na caracterização da eficácia e segurança do fármaco.

No braço de intervenção a dose administrada de dabrafenib foi de 150mg, 2 vezes ao dia e 2mg, 1 vez ao dia, de trametinib e no braço controlo foi de 2 placebos durante 12 meses.⁵⁵

PICO dos Estudos Avaliados⁵⁵

Tabela 7 - Outcomes primários e secundários de cada estudo avaliado e o(s) comparador(es) selecionados

	Medidas de Avaliação	“Outcomes” primários	“Outcomes” secundários	Comparador
Estudo COMBI-AD	Eficácia	- Sobrevivência Livre de Recidiva	- Sobrevivência Global - Sobrevivência Livre de metastização à distância - Tempo livre de recorrência de doença	Placebo
	Segurança	---	- Eventos adversos - Interrupção da participação por eventos adversos - Redução da dose por eventos adversos - Descontinuação devido a eventos adversos	

PICO da avaliação farmacoterapêutica realizado pela CATS⁴⁴

Tabela 8 - Identificação das medidas de avaliação consideradas pela CATS segundo a ordem de classificação atribuída e o(s) comparador(es) selecionado(s)

	Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Eficácia	- Sobrevivência Global - Qualidade de Vida	Crítica
	- Sobrevivência Livre de Recidiva	Importante
Segurança	- Taxa de Eventos Adversos graves - Taxa de Eventos Adversos grau 3 ou 4 - Abandono da terapêutica por eventos adversos - Mortalidade relacionada com o medicamento	Crítica
	- Taxa de Eventos Adversos	Importante
Comparador	Não tratamento	

- CONCLUSÃO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Na avaliação foi demonstrado valor terapêutico acrescentado não quantificável da associação de dabrafenib com trametinib, no tratamento de doentes com diagnóstico de melanoma estágio III, com uma mutação BRAF V600, após cirurgia com resseção completa.

Demonstrou evidência positiva quanto à eficácia relativamente à sobrevivência livre de doença com diminuição do risco de recidiva ou morte em comparação ao placebo (HR de 0,47 – IC 95% 0,39 a 0,58; $p < 0,001$). Quanto à taxa de sobrevivência os resultados ficaram aquém do pré-planeado nos dois grupos, sendo na combinação dos fármacos a 1 ano: 97%, 2 anos: 91% e 3 anos: 86% e no placebo a 1 ano: 94%; 2 anos: 83%; 3 anos: 77%. É necessário um período mais longo para se atingir significância estatística (HR de 0,57 – IC 95% 0,42 a 0,79; $p < 0,0006$).

Quanto ao perfil de segurança os eventos adversos são identificáveis e possíveis de contornar.^{44; 55}

- QUALIDADE GLOBAL DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência submetida revelou-se moderada em geral para todos os *outcomes* analisados com exceção da sobrevivência global e a qualidade de vida em que foram consideradas *outcomes* críticos de baixa evidência até à data, acrescentando um elevado risco de viés. O seu financiamento é considerado válido dado que após análise das questões metodológicas que pudessem diminuir a confiança na estimativa de efeito, concluiu-se que há confiança na estimativa de efeito, ou seja é provável que ocorra efeito verdadeiramente.⁴⁴

- CONCLUSÃO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA

A avaliação económica realizada considerou as perspetivas da sociedade e do SNS, tendo utilizado como comparador a ausência de tratamento. O modelo com 4 estádios (livre de recorrência, recorrência loco-regional, metástases à distância e morte) utilizado previu o custo-efetividade do fármaco face à ausência de tratamento, a longo prazo. Concluindo-se que quer a nível farmacoterapêutico quer a nível farmacoeconómico, este medicamento é admissível em meio hospitalar incrementando efetividade em valores aceitáveis no impacto orçamental, logo admissível os valores de custo-efetividade.⁴⁴

ENCORAFENIB EM ASSOCIAÇÃO COM BINIMETINIB

Encorafenib comercializado como Braftovi[®] e binimetinib comercializado como Mektovi[®], sob titularidade AIM da *Pierre Fabre Medicament*.^{56; 57}

FARMACOLOGIA

MECANISMO DE AÇÃO

Encorafenib é uma molécula pequena, com ação potente inibitória e com alta seletividade sobre a quinase RAF por mecanismo ATP-competitivo. As diferentes formas mutadas da quinase BRAF (V600E, D e K) expressas pelas células tumorais são inibidas nas vias RAF/MEK/ERK, sem inibir a sinalização nas células que expressam BRAF sem mutação. Insere-se no grupo farmacoterapêutico de agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase, com o código ATC L01EC03.⁵⁶

Binimetinib tem ação inibitória reversível sobre a quinase e da atividade da quinase I (MEK1) e MEK2 que são reguladas pelo ERK que é responsável pela promoção da proliferação celular

que é ativada por células mutadas de BRAF que ativam a MEK. Isto ocorre por mecanismo ATP não competitivo. As células com mutação BRAF V600 é inibida. Insere-se também no grupo farmacoterapêutico de agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase, com o código ATC L01EE03.⁵⁷

A associação de encorafenib em associação com binimetinib inibem a via MAPK, o que tem um efeito sinérgico na supressão da atividade tumoral.⁵⁶

INDICAÇÕES CLÍNICAS OFICIALMENTE APROVADAS

Esta associação está indicada para o tratamento de doentes adultos com melanoma irresecável ou metastático que possuam mutação BRAF V600.⁵⁶

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

No tratamento para a indicação de melanoma e nesta associação de fármacos a recomendação é de 450 mg uma vez por dia de encorafenif e 45 mg duas vezes ao dia de binimetinib. Estas doses podem ter de ser revistas mediante o aparecimento de eventos adversos.^{56; 57}

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA PARA DECISÃO DE FINANCIAMENTO

A associação destes dois medicamentos foi avaliada e diferida a 13 de maio de 2020 com a indicação para tratamento de doentes adultos com melanoma irresecável ou metastático com uma mutação BRAF V600.⁴⁵

NÚMERO E TIPO DE ESTUDOS AVALIADOS PELA CATS

O Titular de AIM efetuou uma revisão sistemática da literatura incluindo estudo publicados até abril de 2017 com atualização em abril de 2018, tendo sido incluídos 13 estudos na meta-análise em rede, que serviram de base à avaliação da CATS intitulados por COLUMBUS (NCT01909453), COMBI-d (NCT01584648), COMBI-v (NCT01597908), coBRIM (NCT01689519), BRF113220 Part C (NCT01072175), BREAK-3 (NCT01227889), BRIM-3 (NCT01006980), KEYNOTE-006 (NCT01866319), CHECKMATE-037 (NCT01721746), CHECKMATE-66 (NCT01721772), CHECKMATE-067 (NCT01844505), CHECKMATE-69 (NCT01927419) e CA 184-024 (NCT00324155).⁵⁸

O COLUMBUS é um estudo de fase III, aleatorizado, aberto, multicêntrico, cuja avaliação incidiu nos fármacos encorafenib e binimetinib como tratamento em doentes com diagnóstico de melanoma estágio patológico III ou IV, com mutação BRAF V600 positivo, irsecável ou metastático, sem terem sido sujeitos a um tratamento anterior ou após imunoterapia de I^a

linha. O número total foi de 921 doentes, participando na 2ª parte 344 doentes, sendo 258 randomizados para o braço de intervenção com a associação de encorafenib (300 mg, 1 vez por dia) e binimetinib (45mg, 2 vezes por dia) e 86 randomizados para o braço de intervenção com encorafenib (300mg, 1 vez por dia).⁵⁹

O COMBI-d é um estudo de fase III, aleatorizado, duplamente cego, cuja avaliação incidiu nos fármacos dabrafenib e trametinib como tratamento em doentes com diagnóstico de melanoma estágio patológico III ou IV, com mutação BRAF V600 positivo, não ressecado, sem terem sido sujeitos a um tratamento sistémico para doença avançada. O número total foi de 423 doentes, sendo 211 randomizados para o braço de intervenção com a associação de dabrafenib com trametinib e 212 randomizados para o braço de intervenção com dabrafenib.^{60; 61}

O COMBI-v é um estudo de fase III, aleatorizado, aberto, cuja avaliação incidiu nos fármacos dabrafenib e trametinib como tratamento em doentes com diagnóstico de melanoma estágio patológico III ou IV, com mutação BRAF V600 positivo, não ressecado, sem terem sido sujeitos a um tratamento sistémico para doença avançada. O número total foi de 704 doentes, sendo 352 randomizados para o braço de intervenção a associação de dabrafenib e trametinib (inibidor BRAF + inibidor MEK) e 352 randomizados para o braço de controlo com vemurafenib (inibidor BRAF).^{62; 63}

O coBRIM é um estudo de fase III, aleatorizado, controlado com placebo, duplamente cego, cuja avaliação incidiu nos fármacos vemurafenib e cobimetinib como tratamento em doentes com diagnóstico de melanoma estágio patológico III ou IV, com mutação BRAF V600 positivo, não ressecado, sem terem sido sujeitos a um tratamento sistémico para doença avançada. O número total foi de 495 doentes, sendo 248 randomizados para o braço de intervenção com vemurafenib e 247 randomizados para o braço de intervenção com a associação de vemurafenib e cobimetinib.⁶⁴

O BRFI 13220 Part C é um estudo de fase II, aleatorizado, aberto, cuja avaliação incidiu nos fármacos dabrafenib e trametinib como tratamento em doentes com diagnóstico de melanoma estágio patológico III ou IV, com mutação BRAF V600. O número total foi de 430 doentes embora na part C foram incluídos 162, sendo, 54 randomizados para o braço de intervenção da associação de dabrafenib (150 mg) com trametinib (1mg), 54 randomizados para o braço de intervenção com a associação de dabrafenib (150mg) com trametinib (2mg) e 54 randomizados para o braço de controlo com dabrafenib (150mg).⁶⁵

O BREAK-3 é um estudo de fase III, aleatorizado, aberto, cuja avaliação incidiu nos fármacos dabrafenib e dacarbazina como tratamento em doentes com diagnóstico de melanoma estágio patológico III ou IV, com mutação BRAF V600 positivo, não ressecado, sem terem sido sujeitos a um tratamento sistémico para doença avançada. O número total foi de 250 doentes, sendo

187 randomizados para o braço de intervenção com dabrafenib e 63 randomizados para o braço de controlo com dacarbazina.^{66; 67}

O BRIM-3 é um estudo de fase III, aleatorizado, aberto, cuja avaliação incidiu no fármaco vemurafenib como tratamento em doentes com diagnóstico de melanoma estágio patológico III ou IV, com mutação BRAF V600 positivo, não ressecado, sem terem sido sujeitos a um tratamento sistémico para doença avançada. O número total foi de 675 doentes, sendo 337 randomizados para o braço de intervenção de vemurafenib e 338 randomizados para o braço de controlo com dacarbazina.⁶⁸

O KEYNOTE-006 é um estudo de fase III, aleatorizado, multicentro, controlado cuja avaliação incidiu nos fármacos, pembrolizumab e ipilimumab como tratamento em doentes com diagnóstico de melanoma estágio patológico III ou IV, não ressecado, sem terem sido sujeitos a mais que um tratamento sistémico para doença avançada. O número total foi de 834 doentes, sendo 279 randomizados para um braço de intervenção com pembrolizumab a cada 2 semanas, 278 randomizados para o outro braço de intervenção com ipilimumab e 277 randomizados para o braço de controlo com pembrolizumab a cada 3 semanas.⁶⁹

O CHECKMATE-037 é um estudo de fase III, aleatorizado, aberto, duplamente cego, cuja avaliação incidiu no fármaco nivolumab como tratamento em doentes com diagnóstico de melanoma estágio patológico avançado, irresecável ou metastático, com progressão após terem sido sujeitos a tratamento com anti-CTLA-4. O número total foi de 405 doentes, sendo 272 randomizados para o braço de intervenção com nivolumab e 133 randomizados para o braço de controlo com quimioterapia (dacarbazina ou carboplatina+paclitaxel).⁷⁰

O CHECKMATE-066 é um estudo de fase III, aleatorizado, controlado com placebo, duplamente cego, cuja avaliação incidiu no fármaco nivolumab como tratamento em doentes com diagnóstico de melanoma estágio patológico III ou IV, sem mutação BRAF, não ressecado, sem terem sido sujeitos a um tratamento sistémico para doença avançada. O número total foi de 418 doentes, sendo 210 randomizados para o braço de intervenção com nivolumab a cada 2 semanas e 208 randomizados para o braço de intervenção com dacarbazina a cada 3 semanas.⁷¹

O CHECKMATE-067 é um estudo de fase III, aleatorizado, controlado com placebo, duplamente cego, cuja avaliação incidiu nos fármacos, nivolumab e ipilimumab como tratamento em doentes com diagnóstico de melanoma estágio patológico III ou IV, não ressecado, sem terem sido sujeitos a tratamento sistémico para doença avançada. O número total foi de 945 doentes, sendo 316 randomizados para o braço de intervenção com nivolumab, 314 randomizados para o braço de intervenção da combinação de nivolumab com ipilimumab e 315 randomizados para o braço de intervenção com ipilimumab.⁷²

O CHECKMATE-069 é um estudo de fase II, aleatorizado, controlado com placebo, duplamente cego, cuja avaliação incidiu nos fármacos, nivolumab e ipilimumab como tratamento em doentes com diagnóstico de melanoma estágio patológico III ou IV, não ressecado, sem terem sido sujeitos a tratamento sistémico para doença avançada. O número total foi de 142 doentes, sendo 95 randomizados para o braço de intervenção da combinação de nivolumab com ipilimumab e 47 randomizados para o braço de intervenção com ipilimumab com placebo.⁷³

O CA 184-024 é um estudo de fase III, aleatorizado, multicêntrico, duplamente cego, cuja avaliação incidiu nos fármacos, ipilimumab e dacarbazina como tratamento em doentes com diagnóstico de melanoma estágio patológico III ou IV, irressecável, sem terem sido sujeitos a tratamento. O número total foi de 502 doentes, sendo 250 randomizados para o braço de intervenção da combinação de ipilimumab com dacarbazina e 252 randomizados para o braço de controlo com dacarbazina com placebo.⁷⁴

PICO dos Estudos Avaliados

Tabela 9 - Outcomes primários e secundários de cada estudo avaliado e o(s) comparador(es) selecionados

	Medidas de Avaliação	“Outcomes” primários	“Outcomes” secundários	Comparador
COLUMBUS ⁵⁹	Eficácia	- Sobrevivência livre de progressão	- Sobrevivência global - Taxa e duração de resposta objetiva - Tempo de resposta - Taxa de controlo da doença Farmacocinética - Qualidade de vida	Vemurafenib
	Segurança	---	- Eventos adversos	
COMBI-d ⁶⁰	Eficácia	- Sobrevivência livre de progressão	- Sobrevivência global - Taxa de resposta - Duração da resposta	Dabrafenib + Placebo
	Segurança	---	---	
COMBI-v ⁶³	Eficácia	- Sobrevivência global	- Sobrevivência livre de progressão - Taxa de resposta - Duração da resposta	Vemurafenib
	Segurança	---	---	
coBRIM ⁶⁴	Eficácia	- Sobrevivência livre de progressão	- Sobrevivência global - Taxa de resposta - Duração da resposta - Farmacocinética - Qualidade de vida	Placebo + Vemurafenib
	Segurança	---	- Incidência de eventos adversos	
BRF113220 Part C ⁶⁵	Eficácia	- Sobrevivência livre de progressão - N° de doentes com melanoma metastático c/ mutação BRAF	- Sobrevivência global - Farmacocinética	Dabrafenib em monoterapia

		com melhor resposta - Duração da resposta		
	Segurança	- Eventos adversos - N° de doentes com alteração do grau de toxicidade	---	
BREAK-3 ⁶⁶	Eficácia	- Sobrevivência livre de progressão pelo investigador	- Sobrevivência global - Taxa de resposta - Duração da resposta - Validação do ensaio de mutação BRAF	Dacarbazina
	Segurança	---	---	
BRIM-3 ⁶⁸	Eficácia	- Sobrevivência livre de progressão - Sobrevivência global	- Duração da resposta - Tempo de resposta - Tempo para falha no tratamento	Dacarbazina
	Segurança	---	- Eventos adversos - Farmacocinética	
KEYNOTE-006 ⁶⁹	Eficácia	- Sobrevivência global - Sobrevivência livre de progressão	- Taxa de resposta objetiva	Pembrolizumab a cada 3 semanas
	Segurança	---	---	
CHECKMATE-037 ⁷⁰	Eficácia	- Taxa de resposta objetiva - Sobrevivência global	- Sobrevivência livre de progressão	Dacarbazina ou carboplatina + Paclitaxel
	Segurança	---	- Avaliação de PD-LI - Qualidade de vida	
CHECKMATE-066 ⁷¹	Eficácia	- Sobrevivência global	- Sobrevivência livre de progressão - Taxa de resposta objetiva - Avaliação de PD-LI - Qualidade de vida	Placebo + dacarbazina
	Segurança	---	---	
CHECKMATE-067 ⁷²	Eficácia	- Sobrevivência global - Sobrevivência livre de progressão	- Taxa de resposta objetiva pelo investigador - Sobrevivência global e Sobrevivência livre de progressão - Avaliação de PD-LI - Qualidade de vida	Placebo
	Segurança	---	---	
CHECKMATE-069 ⁷³	Eficácia	- Taxa de resposta objetiva	- Sobrevivência livre de progressão pelo investigador - Taxa de resposta objetiva e Sobrevivência livre de progressão em doentes com mutação BRAF - Qualidade de vida	Placebo
	Segurança	---	---	
CA 184-024 ⁷⁴	Eficácia	- Sobrevivência livre de progressão - Sobrevivência Global	- Taxa de sobrevivência a 1 ano, 18 meses, 2 e 3 anos - Taxa de controlo da doença - Média de meses de Sobrevivência livre de progressão	Dacarbazina e placebo

			- Melhor taxa de resposta - Duração da resposta - Tempo de resposta - Duração da estabilidade da doença	
	Segurança		- Eventos adversos - Eventos Adversos grau 3 ou 4 - Abandono da terapêutica por eventos adversos	

PICO da avaliação farmacoterapêutica realizado pela CATS ⁵⁸

Tabela 10 - Identificação das medidas de avaliação consideradas pela CATS segundo a ordem de classificação atribuída e o(s) comparador(es) selecionado(s)

	Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Eficácia	- Sobrevivência Global - Qualidade de Vida	Crítica
	- Sobrevivência Livre de Progressão - Taxa de resposta objetiva - Duração da resposta	Importante
Segurança	- Taxa de Eventos Adversos grau 3 ou 4 - Mortalidade relacionada com o tratamento - Abandono da terapêutica por eventos adversos	Crítica
	- Número de Eventos Adversos	Importante
Comparador	Vemurafenib + Cobimetinib Dabrafenib + Trametinib	

- CONCLUSÃO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Na avaliação foi demonstrado valor terapêutico acrescentado não quantificável da associação de binimetinib com encorafenib face à associação de vemurafenib com cobimetinib. Revelou também comparabilidade dos perfis de eficácia e segurança da primeira associação face a associação de dabrafenib com trametinib.

A associação de binimetinib com encorafenib revelou evidência positiva na diminuição de eventos adversos de grau 3 ou 4 e consequentemente diminuição na descontinuação do tratamento por essa razão sem colocar em causa a sua eficácia. Nos restantes *outcomes* não foram descritas diferenças com relevância estatística face a qualquer uma das associações.⁵⁸

- QUALIDADE GLOBAL DA EVIDÊNCIA

O risco de viés do ensaio de acordo com a ferramenta *Cochrane's Risk of bias tool* foi avaliado pelos autores da meta-análise. A meta-análise em rede revelou bons indicadores de comparabilidade da associação de binimetinib com encorafenib em relação à associação de dabrafenib com trametinib e superioridade na associação de vemurafenib com cobimetinib.⁵⁸

- CONCLUSÃO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA

A avaliação económica realizada considerou as perspetivas da sociedade e do terceiro pagador, tendo utilizado como comparador cobimetinib + vemurafenib. O modelo com 3 estádios (livre de progressão, pós- progressão e morte) utilizado previu o custo-efetividade do fármaco. Face à associação de dabrafenib com trametinib, a associação de binimetinib com encorafenib representa um menor custo no tratamento de pelo menos 10%. Concluindo-se que quer a nível farmacoterapêutico quer a nível farmacoeconómico, este medicamento é admissível em meio hospitalar incrementando efetividade em valores aceitáveis no impacto orçamental, logo admissível os valores de custo-efetividade.⁵⁸

NIVOLUMAB

Nivolumab comercializado como Opdivo[®], sob titularidade de AIM da *Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG*.⁷⁵

FARMACOLOGIA

MECANISMO DE AÇÃO

Nivolumab como anticorpo monoclonal humano de imunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) liga-se a um regulador negativo das células T, responsáveis pelo controlo da resposta imunitária das células T, PD-1. Por conseguinte, ocorre o bloqueio dos ligandos PD-L1 e PD-L2, inibindo a proliferação das células T e a secreção de citocina. Insere-se no grupo farmacoterapêutico de agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo fármaco, inibidores PD-1/PDL-1, com o código ATC L01FF01.⁷⁵

INDICAÇÕES CLÍNICAS OFICIALMENTE APROVADAS

Nivolumab está indicado para o tratamento de melanoma metastático ou irrecutível em adultos em monoterapia ou associado a ipilimumab, no tratamento adjuvante do melanoma, no tratamento de primeira linha do cancro do pulmão de células não pequenas, mesotelioma pleural maligno, carcinoma de células renais avançado, linfoma de *Hodgkin* clássico, carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço, carcinoma urotelial, tratamento adjuvante do carcinoma urotelial, carcinoma colorretal com deficiência de reparação de incompatibilidade, carcinoma pavimentocelular do esófago, tratamento adjuvante do cancro do esófago e adenocarcinoma gástrico.⁴⁷

No tratamento para a indicação de melanoma a recomendação é de 240 mg de 2 em 2 semanas, por perfusão durante 30 minutos ou 480 mg de 4 em 4 semanas durante 60 minutos de perfusão.⁷⁵

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA PARA DECISÃO DE FINANCIAMENTO

Nivolumab foi avaliado e deferido a 28 de maio de 2020 com a indicação para tratamento adjuvante, em monoterapia, de doentes adultos com melanoma com envolvimento de gânglios linfáticos ou metastático submetidos a ressecção completa.⁴⁶

NÚMERO E TIPO DE ESTUDOS AVALIADOS PELA CATS

O Titular de AIM efetuou uma revisão sistemática da literatura, tendo sido incluídos 25 estudos na meta-análise em rede. Desse total, 2 deles serviram de base à avaliação da CATS intitulados por EORTC18071 (NCT00636168) e CHECKMATE 238 (NCT02388906) uma vez que eram os únicos que incluíam doentes com diagnóstico de melanoma em estádios III ou IV comparando nivolumab com a ausência de tratamento.

O EORTC18071 é um estudo de fase III, aleatorizado, controlado com placebo, duplamente cego, cuja avaliação incidiu no fármaco, nivolumab como tratamento em doentes com diagnóstico de melanoma estágio patológico III, sem terem sido sujeitos a tratamento sistémico para doença avançada. O número total foi de 951 doentes, sendo 475 randomizados para o braço de intervenção com nivolumab e 476 randomizados para o braço de controlo com placebo.⁷⁶

O CHECKMATE 238I é um estudo de fase III, aleatorizado, controlado com placebo, duplamente cego, cuja avaliação incidiu no fármaco, nivolumab como tratamento em doentes com diagnóstico de melanoma estágio patológico III ou IV e ressecado completamente. O número total foi de 906 doentes, sendo 453 randomizados para o braço de intervenção com nivolumab e 453 randomizados para o braço de intervenção com ipilimumab.⁷⁷

PICO dos Estudos Avaliados

Tabela 9d - Outcomes primários e secundários de cada estudo avaliado e o(s) comparador(es) selecionados

	Medidas de Avaliação	“Outcomes” primários	“Outcomes” secundários	Comparador
EORTC18071 ⁷⁶	Eficácia	- Sobrevivência livre de progressão	- Sobrevivência livre de metástase à distância - Sobrevivência Global - Qualidade de Vida	Placebo
	Segurança	---	Eventos Adversos	
CHECKMATE 238 ⁷⁷	Eficácia	- Sobrevivência livre de progressão	- Sobrevivência Global	Placebo
	Segurança	---	---	

PICO da avaliação farmacoterapêutica realizado pela CATS⁴⁶

Tabela 12 - Identificação das medidas de avaliação consideradas pela CATS segundo a ordem de classificação atribuída e o(s) comparador(es) selecionado(s)

	Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Eficácia	- Sobrevivência Global - Qualidade de Vida	Crítica
	- Sobrevivência Livre de Progressão	Importante
Segurança	- Taxa de Eventos Adversos grau 3 ou 4 - Mortalidade relacionada com o tratamento - Abandono da terapêutica por toxicidade	Crítica
	- Número de Eventos Adversos	Importante
Comparador	Doentes adultos com melanoma com envolvimento de gânglios linfáticos (estádio III) que foram submetidos a ressecção completa	Não tratamento
	Doentes adultos com melanoma com doença metastática (estádio IV) que foram submetidos a ressecção completa	Não tratamento

- CONCLUSÃO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Na avaliação foi demonstrado valor terapêutico acrescentado não quantificável de nivolumab como terapêutica adjuvante face à ausência de tratamento. Contudo não foi possível efetuar esta avaliação em doentes em estágio IV devido à falta de dados com representatividade significativa possíveis de comparação.

Nenhum dos *outcomes* classificados como críticos pela CATS, quer a sobrevivência global, a qualidade de vida como mortalidade e ainda os eventos adversos que foram considerados importantes no perfil de segurança, apresentaram evidência comparativa. Revelando que os estudos apresentam um elevado risco de viés.⁴⁶

- QUALIDADE GLOBAL DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência submetida revelou-se moderada para todos os *outcomes* de acordo com a metodologia GRADE.⁴⁶

- CONCLUSÃO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA

A avaliação económica realizada considerou as perspetivas da sociedade e do SNS, tendo utilizado como comparador a ausência de tratamento. O modelo tipo *Markov* com 3 estádios (livre de recorrência, recorrência e morte) utilizado previu o custo-efetividade do fármaco face à ausência de tratamento, no período de 35 anos. Concluindo-se que quer a nível

farmacoterapêutico quer a nível farmacoeconómico, este medicamento é admissível em meio hospitalar incrementando efetividade em valores aceitáveis no impacto orçamental, logo admissível os valores de custo-efetividade.⁴⁶

NIVOLUMAB EM ASSOCIAÇÃO COM IPILIMUMAB

Nivolumab comercializado como Opdivo[®] e ipilimumab comercializado como Yervoy[®] produzido em células de ovário de *hamster* chinês por tecnologia de ADN recombinante, ambos sob titularidade de AIM da *Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG*.^{47; 78}

FARMACOLOGIA

MECANISMO DE AÇÃO

Nivolumab já descrito anteriormente neste documento.

Ipilimumab como anticorpo monoclonal humano anti-CTLA-4 (IgG1k) liga-se a um regulador das células T, responsáveis pelo controlo da resposta imunitária das células T, promovendo o aumento do número de células T efetoras reativas que se direcionam de modo a produzir uma resposta imunológica direta contra as células tumorais levando à sua morte. Insere-se no grupo farmacoterapêutico de agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo fármaco, outros anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo fármaco, com o código ATC L01XC11.⁷⁸

INDICAÇÕES CLÍNICAS OFICIALMENTE APROVADAS

Nivolumab já descrito anteriormente neste documento.

Ipilimumab está indicado para o tratamento de melanoma metastático ou irresecável em adultos em monoterapia ou associado a nivolumab, carcinoma de células renais, no tratamento de primeira linha do cancro do pulmão de células não pequenas, mesotelioma pleural maligno, carcinoma colorretal com deficiência de reparação de incompatibilidade e carcinoma pavimentocelular do esófago.⁷⁸

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

No tratamento para a indicação de melanoma a recomendação da associação destes dois fármacos é de 1mg/kg de nivolumab e 3mg/kg de ipilimumab de 3 em 3 semanas, por via intravenosa, durante as primeiras 4 doses sendo de seguida ajustadas para fase de monoterapia de nivolumab.⁷⁸

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA PARA DECISÃO DE FINANCIAMENTO

Nivolumab foi avaliado e diferido a 8 de setembro de 2022 com a indicação para tratamento de doentes adultos com melanoma avançado (irresecável ou metastático).⁴⁷

NÚMERO E TIPO DE ESTUDOS AVALIADOS PELA CATS

O Titular de AIM efetuou uma revisão sistemática da literatura em julho de 2017 com atualização em novembro de 2018, tendo sido incluídos 15 estudos na meta-análise em rede. Desse total, 9 deles serviram de base à avaliação da CATS intitulados por CHECKMATE-067 (NCT01844505), CHECKMATE-69 (NCT01927419), KEYNOTE-006 (NCT01866319), CHECKMATE-66 (NCT01721772), BREAK-3 (NCT01227889), COMBI-d (NCT01584648), BRIM-3 (NCT01006980), COMBI-v (NCT01597908) e coBRIM (NCT01689519).⁴⁷

Todos estes estudos já foram descritos anteriormente durante a avaliação do relatório da associação de encorafenib com binimetinib.

PICO dos Estudos Avaliados⁴⁷

Tabela 13 - Outcomes primários e secundários de cada estudo avaliado e o(s) comparador(es) selecionados

	Medidas de Avaliação	“Outcomes” primários	“Outcomes” secundários	Comparador
CHECKMATE-067 ⁷²	Eficácia	- Sobrevivência global - Sobrevivência livre de progressão	- Taxa de resposta objetiva pelo investigador - Sobrevivência global e Sobrevivência livre de progressão - Avaliação de PD-L1 - Qualidade de vida	Placebo
	Segurança	---	---	
CHECKMATE-069 ⁷³	Eficácia	- Taxa de resposta objetiva	- Sobrevivência livre de progressão pelo investigador - Taxa de resposta objetiva e Sobrevivência livre de progressão em doentes com mutação BRAF - Qualidade de vida	Placebo
	Segurança	---	---	
KEYNOTE-006 ⁶⁹	Eficácia	- Sobrevivência global - Sobrevivência livre de progressão	- Taxa de resposta objetiva	Pembrolizumab a cada 3 semanas
	Segurança	---	---	
CHECKMATE-066 ⁷¹	Eficácia	- Sobrevivência global	- Sobrevivência livre de progressão - Taxa de resposta objetiva - Avaliação de PD-L1 - Qualidade de vida	Placebo + dacarbazina
	Segurança	---	---	
BREAK-3 ⁶⁶	Eficácia	- Sobrevivência livre de progressão pelo investigador	- Sobrevivência global - Taxa de resposta - Duração da resposta	Dacarbazina

			- Validação do ensaio de mutação BRAF	
	Segurança	---	---	
COMBI-d ⁶⁰	Eficácia	- Sobrevivência livre de progressão	- Sobrevivência global - Taxa de resposta - Duração da resposta	Dabrafenib + Placebo
	Segurança	---	---	
BRIM-3 ⁶⁸	Eficácia	- Sobrevivência livre de progressão - Sobrevivência global	- Duração da resposta - Tempo de resposta - Tempo para falha no tratamento	Dacarbazina
	Segurança	---	- Eventos adversos - Farmacocinética	
COMBI-v ⁶³	Eficácia	- Sobrevivência global	- Sobrevivência livre de progressão - Taxa de resposta - Duração da resposta	Vemurafenib
	Segurança	---	---	
coBRIM ⁶⁴	Eficácia	- Sobrevivência livre de progressão	- Sobrevivência global - Taxa de resposta - Duração da resposta - Farmacocinética - Qualidade de vida	Placebo + Vemurafenib
	Segurança	---	- Incidência de eventos adversos	

PICO da avaliação farmacoterapêutica realizado pela CATS

Tabela 14- Identificação das medidas de avaliação consideradas pela CATS segundo a ordem de classificação atribuída e o(s) comparador(es) selecionado(s)

	Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Eficácia	- Sobrevivência global - Qualidade de vida	Crítica
	- Sobrevivência livre de progressão - Taxa de resposta - Intervalo livre de tratamento subsequente	Importante
Segurança	- Taxa de Eventos Adversos grau 3 ou 4 - Mortalidade relacionada com o tratamento - Abandono da terapêutica por eventos adversos	Crítica
	- Eventos adversos	Importante
Comparador	Doentes adultos com melanoma avançado <u>com</u> mutação BRAF V600, sem tratamento prévio (sub-população 1)	- Vemurafenib/ cobimetinib - Dabrafenib/ trametinib
	Doentes adultos com melanoma avançado <u>sem</u> mutação BRAF (BRAF <i>wild-type</i>), sem tratamento prévio (sub-população 2)	- Nivolumab monoterapia - Pembrolizumab monoterapia
	Doentes adultos com melanoma avançado (com ou sem mutação BRAF V600), previamente tratados (sub-população 3)	- Ipilimumab monoterapia - Quimioterapia (dacarbazina, temozolamida, carboplatina, paclitaxel)

- CONCLUSÃO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Na avaliação foi demonstrado valor terapêutico acrescentado, na subpopulação 1, no regime de nivolumab + ipilimumab comparativamente aos regimes vemurafenib + cobimetinib e dabrafenib + trametinib. Na subpopulação 2, no regime nivolumab + ipilimumab demonstrou valor terapêutico acrescentado, comparativamente ao regime de monoterapia de pembrolizumab mas não ao regime de monoterapia de nivolumab. E apenas na subpopulação 3 (com ou sem mutação BRAF V600), no regime nivolumab + ipilimumab não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado comparativamente ao regime de monoterapia de ipilimumab ou quimioterapia, devido à falta de evidência submetida e, por essa razão a comissão não recomenda o financiamento desta associação terapêutica em doentes incluídos neste grupo. Na subpopulação 1, a sobrevivência global demonstrou evidência positiva, a partir dos 18 meses e mantendo-se até aos 24 meses, no grupo experimental em comparação à associação de vemurafenib com cobimetinib (HR de 0,43 – IC 95% 0,22 a 0,83). Em comparação à associação de dabrafenib com trametinib, esta evidência era notória a partir dos 12 meses, mantendo-se até aos 42 meses (HR de 0,24 – IC 95% 0,11 a 0,51).

Na subpopulação 2, a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão não demonstraram diferenças significativas, contudo a taxa de resposta demonstrou evidência positiva na associação de nivolumab com ipilimumab. Comparativamente à monoterapia com pembrolizumab a sobrevivência global demonstrou evidência positiva na associação de nivolumab com ipilimumab, a partir dos 18 meses, mantendo-se até aos 36 meses (HR de 0,40 – IC 95% 0,23 a 0,71).

Quanto ao perfil de segurança os eventos adversos na subpopulação 1 não foi demonstrado diferenças significativas, no entanto na subpopulação 2 foram superiores no grupo experimental, favorecendo o regime de nivolumab em monoterapia.⁴⁷

- QUALIDADE GLOBAL DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência submetida revelou não estar em conformidade com algumas das recomendações da comissão, tais como:

- Literatura identificada na revisão sistemática ter uma data de pesquisa superior a 3 meses;
- Não inclusão de estudos para avaliação da subpopulação 3;
- Não inclusão de estudos com resultados para alguns *outcomes* considerados pela comissão como críticos ou importantes, quanto à eficácia (qualidade de vida e intervalo livre de tratamento subsequente) como segurança (eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4 e morte relacionada com o tratamento);

- Heterogeneidade nas características basais e patológicas podendo colocar em causa a representatividade das evidências e dificultar as comparações;
- Dificuldade na avaliação do risco de viés das comparações indiretas mesmo sabendo o risco de viés de cada estudo;
- Não apresentação por parte do titular de AIM da análise de limiares descrevendo a confiança nos resultados das meta-análises em rede *Bayesianas*.⁴⁷

- CONCLUSÃO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA

A avaliação económica realizada considerou as perspetivas da sociedade e do SNS, tendo utilizado como comparador na subpopulação 1 vemurafenib + cobimetinib ou dabrafenib + trametinib e na subpopulação 2 pembrolizumab em monoterapia. De ressaltar que na subpopulação 2 o comparador é diferente, ou seja, não é nivolumab em monoterapia uma vez que nos estudos CHECKMATE-067 e -069 o nivolumab não demonstrou valor terapêutico acrescentado, suscitando dúvidas nas doses deste fármaco.

O modelo com 3 estádios (pré-progressão, pós-progressão e morte) utilizado previu o custo-efetividade da associação dos fármacos (nivolumab com ipilimumab) face aos comparadores, no período máximo de 2 anos. A ação terapêutica foi representada pela eficácia das alternativas farmacológicas na sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, duração do tratamento com base nos dados de meta-análise em rede. Quanto ao perfil de segurança relativamente à taxa de eventos adversos foi identificada por revisão sistemática, tendo em conta os custos e desutilidade dos eventos adversos de grau 3 e 4.

Os recursos desde aquisição, administração de fármacos, *follow-up* de doentes, eventos adversos e tratamentos subsequentes foram avaliados por um conjunto de peritos.

Concluindo-se que quer a nível farmacoterapêutico quer a nível farmacoeconómico, esta associação de medicamentos é admissível em meio hospitalar incrementando efetividade em valores aceitáveis no impacto orçamental, logo admissível os valores de custo-efetividade.⁴⁷

PEMBROLIZUMAB

Pembrolizumab comercializado como Keytruda[®], sob titularidade de AIM da *Merck Sharp & Dohme B.V.*⁷⁹

FARMACOLOGIA

MECANISMO DE AÇÃO

Pembrolizumab é um anticorpo monoclonal humano capaz de bloquear seletivamente, o PDI, não permitindo a ligação aos ligandos expressos pelas células tumorais, PD-L1 e PD-L2, causando a inibição funcional das células T o que leva à destruição das células tumorais. Insere-se no grupo farmacoterapêutico de agentes antineoplásicos, inibidores PD-1/PDL-1, com o código ATC L01FF02.⁷⁹

INDICAÇÕES CLÍNICAS OFICIALMENTE APROVADAS

Pembrolizumab está indicado para o tratamento de adultos e adolescentes de idade igual ou superior a 12 anos com melanoma irrecutível ou metastático, carcinoma do pulmão de células não-pequenas, linfoma de *Hodgkin* clássico, carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço, carcinoma urotelial, carcinoma de células renais, câncros com instabilidade de microsstélites elevada ou com dificuldades de reparação de incompatibilidade, câncros não colorretais, carcinoma do esófago, cancro da mama triplo negativo, carcinoma do endométrio e cancro do colo do útero.⁷⁹

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

No tratamento para a indicação de melanoma a recomendação é de 200mg de 3 em 3 semanas ou 400mg a cada 6 semanas, por perfusão intravenosa durante 30 minutos.⁷⁹

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA PARA DECISÃO DE FINANCIAMENTO

Pembrolizumab foi avaliado e deferido a 24 de fevereiro de 2021 com a indicação para tratamento adjuvante de doentes adultos com melanoma em estágio III, com envolvimento de gânglios linfáticos submetidos a resseção completa.⁴⁸

NÚMERO E TIPO DE ESTUDOS AVALIADOS PELA CATS

O Titular de AIM submeteu um ensaio que serviu de base à avaliação da CATS intitulado por KEYNOTE-054 (NCT02362594).

O KEYNOTE-054 é um ensaio de fase III, aleatorizado, randomizado, controlado com placebo, duplamente cego, cuja avaliação incidiu neste fármaco como tratamento adjuvante em doentes com diagnóstico de melanoma estágio patológico III ressecado com elevado risco de recorrência. O número total foi de 1019 doentes em 123 centros de 23 países, sendo 514 randomizados para o braço de intervenção e 505 para o braço controlo. Os objetivos incidiram na caracterização da eficácia e segurança do fármaco.^{48; 80}

PICO dos Estudos Avaliados^{48; 80}

Tabela 15 - Outcomes primários e secundários de cada estudo avaliado e o(s) comparador(es) selecionados

	Medidas de Avaliação	“Outcomes” primários	“Outcomes” secundários	Comparador
Ensaio KEYNOTE-054	Eficácia	- Sobrevivência livre de recorrência	- Sobrevivência global - Sobrevivência livre de metastização à distância - Qualidade de vida	Placebo
	Segurança	---	- Segurança	

PICO da avaliação farmacoterapêutica realizado pela CATS⁴⁸

Tabela 16 - Identificação das medidas de avaliação consideradas pela CATS segundo a ordem de classificação atribuída e o(s) comparador(es) selecionado(s)

	Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Eficácia	- Sobrevivência global - Qualidade de vida	Crítica
	- Sobrevivência livre de recorrência - Taxa de resposta	Importante
Segurança	- Taxa de Eventos Adversos grau 3 ou 4 - Mortalidade relacionada com o tratamento - Abandono da terapêutica por toxicidade	Crítica
	- Taxa de Eventos Adversos	Importante
Comparador	Sem tratamento	

- CONCLUSÃO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Na avaliação foi demonstrado valor terapêutico acrescentado não quantificável de pembrolizumab face ao placebo. Contudo será necessário a apresentação de dados adicionais relativos à sobrevivência global, uma vez que o estudo considerado pela comissão com maior relevância é o ensaio KEYNOTE-054 que só apresenta dados quanto à eficácia relativa à sobrevivência livre de recorrência, independentemente da expressão PD-L1, mutação BRAF e estadio. Demonstrando ter evidência positiva no grupo experimental em comparação ao placebo (HR de 0,57 – IC 98,4% 0,43 a 0,74; p<0,001).

Quanto ao perfil de segurança os eventos adversos foram superiores no grupo experimental, no entanto com níveis de toxicidade aceitáveis.

Nenhum dos *outcomes* classificados como críticos pela CATS, quer a sobrevivência global como a qualidade de vida e ainda a taxa de resposta que foi considerado importante, apresentaram resultados. Revelando que o estudo apresenta um elevado risco de viés e um grau de certeza nos resultados baixo a muito baixo de acordo com a metodologia GRADE.⁴⁸

- QUALIDADE GLOBAL DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência submetida revelou-se baixa para os *outcomes* de eficácia e muito baixa para os *outcomes* de segurança de acordo com a metodologia GRADE. Quanto ao risco de viés do ensaio de acordo com a ferramenta *Cochrane's Risk of bias tool* foi considerado alto. O seu financiamento é considerado válido atendendo à potencialidade do fármaco e da doença em causa.⁴⁸

- CONCLUSÃO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA

A avaliação económica realizada considerou as perspetivas da sociedade e do SNS, tendo utilizado como comparador a ausência de tratamento. O modelo tipo *Markov* com 4 estádios (livre de recorrência, recorrência loco-regional, metástases à distância/melanoma avançado e morte) utilizado previu o custo-efetividade do fármaco face à ausência de tratamento, no período de 40 anos. Concluindo-se que quer a nível farmacoterapêutico quer a nível farmacoeconómico, este medicamento é admissível em meio hospitalar incrementando efetividade em valores aceitáveis no impacto orçamental, logo admissível os valores de custo-efetividade.⁴⁸

CONCLUSÃO

A deteção precoce é crucial para aumentar as hipóteses de cura, por isso é importante monitorizar regularmente a pele e consultar um dermatologista em caso de alguma lesão suspeita.

Após a caracterização dos processos de avaliação para financiamento dos fármacos descritos conclui-se que todos, exceto cemiplimab, tem na sua génese, modelos de estudo ensaios clínicos com grupo controlo, com aleatorização possibilitando comparação direta qualitativa e quantitativa das variáveis em estudo do grupo exposto ao fármaco e o grupo comparador. Denotar que o controlo dos viéses (erro sistemático) conferem potencialidade proporcional à validação do estudo e que nos casos onde não foram calculados, a CATS recomenda a sua apresentação. No caso das avaliações das associações de encorafenib com binimetinib, nivolumab em associação com ipilimumab e nivolumab em monoterapia, basearam-se em meta-análise em rede o que aumenta a robustez do nível de evidência científica.

Sempre que a evidência se baseou na opinião de peritos o nível de evidência é menor como aconteceu na avaliação económica de recursos na associação de nivolumab com ipilimumab. O financiamento de cemiplimab apenas é considerado no tratamento de doentes adultos com CECm ou CECl_a, que não sejam candidatos para cirurgia ou radioterapia curativas dado que se trata de uma patologia rara e que neste estágio da doença não são conhecidas potenciais alternativas terapêuticas. Sendo que para o tratamento de doentes adultos com CBCm ou CBCl_a que registaram progressão ou que apresentam intolerância com um inibidor da via *hedgehog* os estudos apresentados não sustentaram robustez para o seu financiamento.

Os restantes fármacos e associações obtiveram aprovação de financiamento para as indicações propostas.

Quanto aos marcadores de eficácia selecionados pela CATS coincidiram na grande maioria com o dos estudos avaliados, verificando-se nos respetivos estudos a não seleção da qualidade de vida no processo de cemiplimab em 2021 e na associação de trametinib com dabrafenib; o intervalo livre de tratamento subsequente na associação de nivolumab com ipilimumab; e a taxa de resposta no pembrolizumab. Relativamente ao perfil de segurança verificam-se diferenças significativas na avaliação de cemiplimab em 2021, nivolumab e na associação de nivolumab com ipilimumab pela seleção de taxa de eventos adversos grau 3 ou 4, mortalidade relacionada com o tratamento e abandono da terapêutica por parte da CATS mas não nos estudos avaliados. Apenas na avaliação de cemiplimab em 2022 foi usado o mesmo comparador.

BIBLIOGRAFIA

1. PITA, João Rui; BELL, Victoria - A farmácia em Portugal nos últimos 30 anos. Algumas reflexões sobre a farmácia de oficina ou comunitária. **Debater a Europa**. ISSN 1647-6336. 15 (2016) 197–215. doi: 10.14195/1647-6336_15_11.
2. BOAS PRÁTICAS DE FARMÁCIA COMUNITÁRIA - Norma geral sobre o farmacêutico e pessoal de apoio. (15-04-29) [Consult. 22 abr. 2023]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_geral_sobre_o_farmacευutico_e_o_pessoal_de_apoi_o_5695580485ab147f4836e5.pdf.
3. TEOLI, Dac; SANVICTORES, Terrence; AN, Jason - **SWOT Analysis**
4. VANDESRASIER, Audrey; THOËR, Christine; LUSSIER, Marie-Thérèse - Vers une communication efficace en pharmacie : une approche par contextualisation de l'interaction pharmacien-patient. **Communiquer. Revue de communication sociale et publique**. ISSN 2368-9587. 17 (2016) 25–40. doi: 10.4000/communiquer.1933.
5. SANTOS, M. C. et al. - Comunicação em saúde e a segurança do doente: problemas e desafios. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**. 2010) 47–57.
6. Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos. **Boas Práticas de Farmácia Comunitária** (15-04-29) 1–9.
7. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. **Diário da República**. 176/2006 (06-08-30) 6297–6383.
8. Portaria n.º 35/2023. **Diário da República n.º 19/2023**. Série I (23-01-26) 3–6.
9. **Resumo das características do medicamento - Daflon**. SERVIER PORTUGAL - ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS, Lda. 2020, 1–6 p.
10. LIM, Chung Sim; DAVIES, Alun H. - Graduated compression stockings. **Canadian Medical Association Journal**. ISSN 0820-3946. 186:10 (2014) E391–E398. doi: 10.1503/cmaj.131281.
11. MENDES, Ana Paula - **Doença venosa crónica**
12. **Resumo das características do medicamento Klean-Prep**. HELSINN BIREX PHARMACEUTICALS, Ltd. . 18 set. 2020, 1–7 p.
13. **Resumo das características do medicamento - UL-250**. BIOCOCODEX. 2023, 1–7 p.

14. **Resumo das características do medicamento - Dioralyte.** KORANGI – PRODUTOS FARMACÊUTICOS, S. A. . 18 jan. 2004, 1–5 p.
15. SEELY, Rod; STEPHENS, Trent; TATE, Philip - **Anatomia & Fisiologia.** 6^a ed. Lisboa : Editora Lusodidacta, 2003. ISBN 972-8930-07-0.
16. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK FOUNDATION - **NCCN GUIDELINES FOR PATIENTS® 2022 Basal Cell Skin Cancer** [Consult. 20 mar. 2023]. Disponível em: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/basal-cell-patient-guideline.pdf>.
17. GRUBER, Paul; ZITO, Patrick M. - **Skin Cancer.** [S.l.] : StatPearls, 2023 [Consult. 15 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441949/>.
18. MATTOX, Adam - Actinic Keratosis, Basal Cell Carcinoma, and Squamous Cell Carcinoma. Em **Clinical Dermatology: Diagnosis and Management of Common Disorders.** 2. ed.
19. **Cancer Facts & Figures 2022** [Consult. 15 mar. 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2022/2022-cancer-facts-and-figures.pdf>.
20. DIREÇÃO DE AVALIAÇÃO DAS TECNOLOGIAS DE SAÚDE - **Relatório Público de Avaliação Libtayo (Cemiplimab).**
21. CURTI, Brendan D.; VETTO, John T.; LEACHMAN, Sancy A. - Cancer of the Skin. Em **Harrison's Principles of Internal Medicine.** 21. ed. p. 21.
22. NORTH, Jeffrey P.; BASTIAN, Boris C.; LAZAR, Alexander J. - Melanoma. Em **McKee's Pathology of the Skin** Disponível em: www.expertconsult.com>.v. Chapter 26. p. 1310-1362.e19.
23. SHALHOUT, Sophia Z. *et al.* - Immunotherapy for Non-melanoma Skin Cancer. **Current Oncology Reports.** ISSN 1523-3790. 23:11 (2021) 125. doi: 10.1007/s11912-021-01120-z.
24. TUONG, William; CHENG, Lily S.; ARMSTRONG, April W. - Melanoma: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Outcomes. **Dermatologic Clinics.** ISSN 07338635. 30:1 (2012) 113–124. doi: 10.1016/j.det.2011.08.006.
25. RUTTER, Paul - Dermatology. Em **Community Pharmacy.** 5. ed. [S.l.] : Elsevier Limited, 2021. ISBN 978-0-7020-8020-3. p. 229–290.

26. KRISHNA, Sheila M.; GARRETT, Algin B.; FORMAN, Seth B. - Basal Cell Carcinoma. Em EDMONSON, KAREN G.; BROWN, REGINA Y. (Eds.) - **Taylor and Kelly's Dermatology for Skin of Color**. 2. ed. United States : Cenveo® Publisher Services, 2016
27. BASSET-SEGUIN, N.; HERMS, F. - Update in the Management of Basal Cell Carcinoma. **Acta Dermato Venereologica**. ISSN 1651-2057. 100:11 (2020) adv00140. doi: 10.2340/00015555-3495.
28. TANESE, Keiji - Diagnosis and management of basal cell carcinoma. **Current Treatment Options in Oncology**. ISSN 15346277. 20:2 (2019). doi: 10.1007/s11864-019-0610-0.
29. SHINKAI, Kanade; FOX, Lindy P. - Basal Cell Carcinoma. Em **Current Medical Diagnosis & Treatment 2023**. United States of America : KnowledgeWorks Global Ltd, 2023
30. BLITZBLAU, Rachel *et al.* - **NCCN Guidelines Version 1.2023 Basal Cell Skin Cancer** Disponível em: <https://www.nccn.org/home/member>.
31. KUNSTFELD, Rainer; NGUYEN, Van Anh - New therapeutic developments for basal cell carcinoma. **JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**. ISSN 1610-0379. 21:4 (2023) 382–385. doi: 10.1111/ddg.15020.
32. KALLINI, Joseph R.; HAMED, Nouran; KHACHEMOUNE, Amor - Squamous cell carcinoma of the skin: epidemiology, classification, management, and novel trends. **International Journal of Dermatology**. ISSN 00119059. 54:2 (2015) 130–140. doi: 10.1111/ijd.12553.
33. QUE, Cyril Keena T.; ZWALD, Fiona O.; SCHMULTS, Chrysalyn D. - Cutaneous squamous cell carcinoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**. ISSN 01909622. 78:2 (2018) 237–247. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.059.
34. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK - **NCCN Guidelines Version 1.2023 Squamous Cell Skin Cancer** Disponível em: <https://www.nccn.org/home/member>.
35. BENTO, Maria José *et al.* - **Registo Oncológico Nacional de Todos os Tumores na População Residente em Portugal, em 2019**. [Consult. 15 mar. 2023]. Disponível em: https://ron.min-saude.pt/media/2214/ron-2019_new_v8f.pdf.

36. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK FOUNDATION - **NCCN Guidelines for Patients® Melanoma** [Consult. 27 mar. 2023]. Disponível em: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/melanoma-patient.pdf>.
37. LEBOIT, P. E. *et al.* (EDS.) - **Pathology and genetics of skin tumours**. Lyon, France : IARC Press, International Agency for Research on Cancer, 2006
38. RODRIGUES, Ana Sofia; BRINCA, Ana - Treatment of BRAF-Mutated Metastatic Melanoma: Immunotherapy or Target Therapy? **Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology**. ISSN 2182-2395. 79:2 (2021) 103–111. doi: 10.29021/spdv.79.2.1342.
39. BALCH, Charles M. *et al.* - Prognostic Factors Analysis of 17,600 Melanoma Patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. **Journal of Clinical Oncology**. ISSN 0732-183X. 19:16 (2001) 3622–3634. doi: 10.1200/JCO.2001.19.16.3622.
40. **Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.** - [Consult. 22 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/>.
41. Metodologia para Avaliação Farmacoterapêutica. **Infarmed**. 2.0 (16-11-23) 1–42.
42. MARQUES, Francisco Batel - **Tipos de Estudos Científicos e Níveis de Evidência** [Consult. 12 jun. 2023]. Disponível em: http://www.actamedicaportuguesa.com/info/apresentacoes_simposio/13%20Francisco%20Batel%20Marques_II-Simp.pdf?fbclid=IwAR1jtKgt7UWSosaNf4Tq8m0DQE575H5cConA6M9_F8YxDhjrSCD4LwFlgUg.
43. DIREÇÃO DE AVALIAÇÃO DAS TECNOLOGIAS DE SAÚDE - **Relatório Público de Avaliação Libtayo (Cemiplimab)**
44. DIREÇÃO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE - **Relatório Público de Avaliação Tafinlar (Dabrafenib) e Mekinist (Trametinib)**
45. DIREÇÃO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE - **Relatório Público de Avaliação Braftovi (Encorafenib) e Mektovi (Binimetinib)**
46. DIREÇÃO DE AVALIAÇÃO DAS TECNOLOGIAS DE SAÚDE - **Relatório Público de Avaliação Opdivo (Nivolumab)**
47. DIREÇÃO DE AVALIAÇÃO DAS TECNOLOGIAS DE SAÚDE - **Relatório Público de Avaliação Opdivo (Nivolumab)**

48. DIREÇÃO DE AVALIAÇÃO DAS TECNOLOGIAS DE SAÚDE - **Relatório Público de Avaliação Keytruda (Pembrolizumab)**
49. EMA - **Anexo I Resumo das Características do Medicamento Libtayo** [Consult. 10 abr. 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pt.pdf.
50. MIGDEN, Michael R. *et al.* - PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 2018). doi: 10.1056/nejmoa1805131.
51. **PD-1 in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma Who Experienced Progression of Disease on Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy, or Were Intolerant of Prior Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy.** [Consult. 30 abr. 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03132636>.
52. STRATIGOS, Alexander J. *et al.* - Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. **The Lancet Oncology**. ISSN 14702045. 22:6 (2021) 848–857. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00126-1.
53. EMA - **Anexo I Resumo das Características do Medicamento Mekinist** [Consult. 15 abr. 2023]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160816135479/anx_135479_pt.pdf.
54. EMA - **Anexo I Resumo das Características do Medicamento Tafinlar** [Consult. 16 abr. 2023]. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_pt.pdf.
55. LONG, Georgina V. *et al.* - Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF - Mutated Melanoma. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 377:19 (2017) 1813–1823. doi: 10.1056/NEJMoa1708539.
56. EMA - **Anexo I Resumo das Características do Medicamento Braftovi** [Consult. 27 abr. 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_pt.pdf.
57. EMA - **Anexo I Resumo das Características do Medicamento Mektovi** [Consult. 27 abr. 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mektovi-epar-product-information_pt.pdf.

58. INFARMED, I. P|Direção De Avaliação Das Tecnologias De Saúde (DATS) - **Relatório Público de Avaliação Braftovi e Mektovi**, atual. 26 mai. 2020.
59. PFIZER - **Study Comparing Combination of LGX818 Plus MEK162 Versus Vemurafenib and LGX818 Monotherapy in BRAF Mutant Melanoma (COLUMBUS)**. 2023. [Consult. 10 jun. 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01909453>.
60. NOVARTIS PHARMACEUTICALS - **A Study Comparing Trametinib and Dabrafenib Combination Therapy to Dabrafenib Monotherapy in Subjects With BRAF-mutant Melanoma**. [Consult. 13 mai. 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01584648>.
61. LONG, Georgina V *et al.* - Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. **The Lancet**. ISSN 01406736. 386:9992 (2015) 444–451. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60898-4.
62. ROBERT, Caroline *et al.* - Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 372:1 (2015) 30–39. doi: 10.1056/NEJMoa1412690.
63. NOVARTIS PHARMACEUTICALS - **Dabrafenib Plus Trametinib vs Vemurafenib Alone in Unresectable or Metastatic BRAF V600E/K Cutaneous Melanoma (COMBI-v)**, atual. 24 fev. 2021.
64. HOFFMANN-LA ROCHE - **A Study Comparing Vemurafenib Versus Vemurafenib Plus Cobimetinib in Participants With Metastatic Melanoma (coBRIM)**. [Consult. 12 mai. 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01689519>
65. NOVARTIS PHARMACEUTICALS - **Investigate Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2118436 & GSK1120212** [Consult. 16 mai. 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01072175>.
66. GLAXOSMITHKLINE - **A Study Comparing GSK2118436 to Dacarbazine (DTIC) in Previously Untreated Subjects With BRAF Mutation Positive Advanced (Stage III) or Metastatic (Stage IV) Melanoma**. [Consult. 13 mai. 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01227889>.

67. HAUSCHILD, Axel *et al.* - Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. **The Lancet**. ISSN 01406736. 380:9839 (2012) 358–365. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60868-X.
68. HOFFMANN-LA ROCHE - **A Study of Vemurafenib (RO5185426) in Comparison With Dacarbazine in Previously Untreated Patients With Metastatic Melanoma (BRIM 3)**. [Consult. 11 mai. 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01006980>.
69. MERCK SHARP & DOHME LLC - **Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Different Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-006/KEYNOTE-006)** [Consult. 12 mai. 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01866319>.
70. BRISTOL-MYERS SQUIBB - **A Study to Compare BMS-936558 to the Physician's Choice of Either Dacarbazine or Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Melanoma Patients That Have Progressed Following Anti-CTLA-4 Therapy (CheckMate 037)** [Consult. 16 mai. 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01721746>
71. BRISTOL-MYERS SQUIBB - **Study of Nivolumab (BMS-936558) Compared With Dacarbazine in Untreated, Unresectable, or Metastatic Melanoma (CheckMate 066)** [Consult. 12 mai. 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01721772>
72. BRISTOL-MYERS SQUIBB - **Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma (CheckMate 067)**. [Consult. 12 mai. 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01844505>
73. BRISTOL-MYERS SQUIBB - **Study of Nivolumab (BMS-936558) Plus Ipilimumab Compared With Ipilimumab Alone in the Treatment of Previously Untreated, Unresectable, or Metastatic Melanoma (CheckMate 069)**. [Consult. 12 mai. 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01927419>
74. BRISTOL-MYERS SQUIBB - **Dacarbazine and Ipilimumab vs. Dacarbazine With Placebo in Untreated Unresectable Stage III or IV Melanoma**. [Consult. 16 mai. 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00324155>>.

75. EMA - **Anexo I Resumo das Características do Medicamento Opdivo**. [Consult. 25 abr. 2023]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210413151750/anx_151750_pt.pdf
76. BRISTOL-MYERS SQUIBB - **Efficacy Study of Ipilimumab Versus Placebo to Prevent Recurrence After Complete Resection of High Risk Stage III Melanoma** [Consult. 15 mai. 2023]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00636168>
77. BRISTOL-MYERS SQUIBB - **Efficacy Study of Nivolumab Compared to Ipilimumab in Prevention of Recurrence of Melanoma After Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma (CheckMate 238)**. [Consult. 30 mai. 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02388906>
78. **Anexo I Resumo das Características do Medicamento Yervoy**. EMA. 2018, 1–49 p. [Consult. 8 mai. 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pt.pdf
79. EMA - **Anexo I Resumo das Características do Medicamento Keytruda** [Consult. 25 abr. 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pt.pdf
80. EGGERMONT, Alexander M. M. *et al.* - Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 378:19 (2018) 1789–1801. doi: 10.1056/NEJMoa1802357.