

Bruno Daniel Oliveira Peixoto

Mercado oncológico: Tendências e Desafios

Monografia realizada no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Sérgio Paulo de Magalhães Simões, e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2013



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

O aluno,

(Bruno Daniel Oliveira Peixoto)

O orientador,

(Professor Doutor Sérgio Paulo de Magalhães Simões)



Eu, Bruno Daniel Oliveira Peixoto, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2008010392, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico.

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

Coimbra, 12 de Junho de 2013.

O aluno,

(Bruno Daniel Oliveira Peixoto)



Agradecimentos...

Quero deixar um especial agradecimento ao Professor Doutor Sérgio Paulo de Magalhães Simões que, no meio de uma vida tão preenchida, pode dispensar um pouco do seu tempo para a transmissão de conhecimentos a esta nova geração de farmacêuticos e, também, por ser fonte de inspiração para todos aqueles que lutam pelo sucesso profissional e académico.

Um bem-haja para todos os elementos da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, que todos os dias trabalham em prol de uma formação académica de excelência.

Por fim um muitíssimo obrigado a esta magnífica cidade de Coimbra, que por toda a sua mística e tradição, continua a inspirar gerações para que atinjam a excelência académica e pessoal ao som do seu belo e único fado.



“Coimbra é uma lição,
De sonhos e tradição
O lente é uma canção
E a lua a Faculdade
O livro é uma mulher
Só passa quem souber
E aprende-se a dizer
Saudade”

José Galhardo, Fado de Coimbra



Siglas e Abreviaturas

HPV- Herpes Virus

WHO- World Health Organization

FDA- Food and Drug Administration

ADN- Adenosina Di-Nucleótido

HER-2- Biomarcador presente no cancro da mama hormono dependente

VEGF- Factor de Crescimento do endotélio vascular

mTor- Cinase receptora de rapamicina

Parp- Poli-Adp-Ribose-Polimerase

JAK2- Janus cinase 2

EGFR- Receptor de factor de crescimento epitelial

TKI- Timidina Cinase I

USA- Estados Unidos da América

BRCA-1/BRCA-2- Biomarcador presente no cancro da mama hormono dependente

EMA- Agência Europeia do Medicamento

NICE- National Institute for Health and Care Excellence

PCR- Polimerase Chain Reaction

FPS- Free Progression Survival

ORR- Overall Response Rate

OS- Overall Survival



Índice

ABSTRACT/ RESUMO	6
ENQUADRAMENTO ACADÉMICO E OBJECTIVOS.....	7
ONCOLOGIA.....	8
TENDÊNCIAS E DESAFIOS.....	9
NOVAS ENTIDADES MOLECULARES RECENTEMENTE INTRODUZIDAS NO MERCADO.....	26
CONCLUSÃO	30
BIBLIOGRAFIA.....	31



ABSTRACT

This monograph aims to identify the trends and challenges associated with oncology market. The oncology therapeutic area is of high complexity, which is also reflected in its market.

The diagnosis and treatment of cancer have won an increasing emphasis inside the medical community and pharmaceutical industry, mainly due to the exponential increase in number of cancer cases. Multiple factors contribute to this situation, such as the evolution of diagnostic methodologies or the fact that population is aged.

The market cancer is increasing largely due to new technologies, a greater number of patients, a more wide-ranging offering of products for the treatment, among others.

The entire process of research, development, production and marketing of pharmaceutical products is increasingly hard to complete. The products are increasingly specialized, competition is increasingly tight, the requirements imposed by regulatory agencies are increasing and the financial risk associated with the development of a product is increasingly high.

Pharmaceutical industry has the responsibility to find strategies that allow them to make their product a commercial success.

This monograph tries to describe the possible scenarios linked to cancer products development and how to win them.

RESUMO

A presente monografia pretende identificar as tendências e desafios associados ao mercado oncológico. A oncologia é uma área terapêutica de elevada complexidade o que também se reflecte no seu mercado.

O diagnóstico e tratamento do cancro têm ganho um destaque cada vez maior dentro da comunidade médica e da indústria farmacêutica muito devido ao aumento exponencial do número de casos de cancro. Múltiplos factores contribuem para tal situação, tais como a evolução das metodologias de diagnóstico até ao facto da população estar envelhecida.



O mercado oncológico encontra-se em crescimento, maioritariamente devido a novas tecnologias, um maior número de pacientes afectados, uma oferta mais diversificada de produtos para o tratamento, entre outros.

Todo o processo de investigação, desenvolvimento, produção, comercialização de produtos farmacêuticos é cada vez mais árduo de executar. Os produtos são cada vez mais específicos, a concorrência é cada vez mais apertada, os requisitos impostos pelas agências reguladoras são cada vez maiores e o risco financeiro associado ao desenvolvimento de um produto é cada vez mais elevado.

É, assim, responsabilidade da indústria farmacêuticas definir estratégias que lhes permitiam tornar os seus produtos um sucesso comercial.

Esta monografia tenta descrever os possíveis cenários ligados ao desenvolvimento de produtos para o cancro e a forma como conquistá-los.

ENQUADRAMENTO ACADÉMICO E OBJECTIVOS

A presente monografia surge no contexto de avaliação da disciplina de Acompanhamento Farmacêutico do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, ministrado pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, e vai de encontro às directivas europeias que regem a formação dos farmacêuticos.

Tal como o seu título indica tem como objectivo tentar antecipar as tendências e desafios em torno do mercado dos medicamentos oncológicos, recorrendo a previsões apontadas por inúmeras consultoras farmacêuticas, pela análise de pipelines das *Big Pharmas* e outras publicações relacionadas com a área.

Esta vontade de perceber a dinâmica do mercado em torno da oncologia surge por inúmeras razões: em primeiro lugar, o gosto pessoal pela vertente económica do ramo farmacêutico, pois de nada servirá termos o medicamento do futuro senão o podermos fornecer às populações; em segundo lugar, e não menos importante, um fascínio pela área da oncologia: uma patologia de elevada complexidade, com elevada incidência populacional e das que se espera que ocorra uma maior transformação de serviços e produtos nos anos futuros.



Além disso, o farmacêutico poderá no futuro, conjuntamente com toda a actividade de produção e comercialização já bem desenvolvida, ser um elemento chave na terapêutica oncológica, que, como será abordado ao longo deste trabalho, poderá vir a assumir um novo conjunto de responsabilidades quando a medicação oncológica se tornar preferencialmente oral e administrada fora do hospital.

O mercado farmacêutico tem sofrido inúmeras mudanças ao longo das últimas décadas, não só pela descoberta de novas entidades químicas e novas tecnologias, mas também modelando-se à nova era de informação, à menor disponibilidade de pagamento dos estados e ao maior rigor e qualidade dos produtos exigida pelas agências regulamentares. Convida-se assim o leitor a explorar esta monografia e ficar com uma visão geral do futuro da oncologia e do seu mercado envolvente.

ONCOLOGIA

A história diz-nos que a doença foi sempre uma parte do processo de evolução da vida. Desde o início da nossa história foram várias as doenças que assolaram as populações.

Como evidenciado pela bíblia, a doença mais temida pela população civilizada naquela época era a lepra. Mais tarde no Renascimento da Europa a doença mais receada era a praga bubónica, considerada a “morte negra”. No último século, a doença que com maior taxa de mortalidade foi a tuberculose, a “morte branca”. Com o desenvolvimento de terapia anti-infecciosa no século XX, as doenças de carácter infeccioso passaram para um papel secundário nos países de primeiro mundo, embora que nos países de terceiro mundo doenças como a malária continuem a matar muita gente.⁽¹⁾

Nos tempos modernos, especialmente durante a última metade do século XX, a doença mais temida é o cancro. A projecção do número global de mortes relacionadas com o cancro é assustadoramente elevada, sendo que se prevê um aumento de 45% no período de 2007 para 2030, crescendo dos 7,9 para 11,5 milhões de mortes. O número de novos casos de cancro no mesmo período é esperado que aumente de 11,3 para 15,5 milhões em 2030.⁽¹⁾

Existem alguns tipos de cancros que se destacam pela sua incidência, intimamente ligados ao nível de desenvolvimento do país. Assim, nos países desenvolvidos os cancros mais relevantes estão relacionados com o pulmão, próstata, mama e cólon. Por outro lado,



nos países sub-desenvolvidos os cancros relacionados com fígado, estômago e colo do útero são os que apresentam maior incidência. ⁽¹⁾

O aparecimento de cancro está associado a certos factores de risco, entre eles: estilo de vida não saudável (incluindo uso de tabaco, álcool, má alimentação, inactividade física), exposição a carcinogéneos ocupacionais (ex: abestos) ou ambientais (poluição), radiação (ultravioleta e ionizante) e algumas infecções (exemplo da hepatite B ou HPV). A maior parte destes factores de risco poderá ser evitado, através de uma mudança de hábitos e mentalidades. ⁽¹⁾

Prevê-se que a taxa de incidência do cancro aumente significativamente (aumento de 50% no período entre 2000-2020 segundo a WHO), em muito devido a uma população cada vez mais envelhecida, a qual apresenta maior probabilidade de vir a desenvolver cancro (anexo I). ^{(1) (2)}

TENDÊNCIAS E DESAFIOS

O mercado farmacêutico está em mudança e inevitavelmente traz consequências e desafios associados. Ficam de seguida enumerados algumas das tendências expectáveis e desafios associados que serão explorados nesta monografia:

- 1- Crescimento do mercado e *pipeline* oncológico.
- 2- Especificidade do *pipeline* oncológico.
- 3- Convergência dos alvos moleculares.
- 4- Tumores de menor prevalência são um mercado em forte crescimento.
- 5- Roche/Genentech, Novartis e Sanofi-Aventis dominam o mercado.
- 6- Biomarcadores
- 7- Oncologia: uma área de blockbusters.
- 8- Estados Unidos da América dominam o mercado oncológico.
- 9- In-licensig ou fusão de empresas como estratégia de aumento de portfólio.
- 10- Escolha da terapêutica dependente de vários intervenientes.



- I1- Mercado oncológico: um mercado em bolha.
- I2- Medicação oral como substituição da terapia intravenosa.
- I3- Novas estratégias de diagnóstico.

▪ CRESCIMENTO DO MERCADO E PIPELINE ONCOLÓGICO.

Com um mercado com uma tão elevada prevalência populacional, a área oncológica torna-se extremamente apetecível para a indústria farmacêutica que vê esta área como uma excelente fonte de rendimento.^{(1) (2)}

Assim, esta têm-se dedicado fortemente ao investimento em investigação e desenvolvimento na área da oncologia. Além da procura por produtos inovadores, existe também uma tendência para o aumento do número de indicações para produtos já comercializados (anexo 2).^{(2) (3) (4) (5)}

Podemos confirmar este forte investimento pela análise do número de moléculas a ser testadas em ensaios clínicos (anexo 3). Tal como podemos observar no gráfico (anexo 3), no período compreendido entre o ano de 2000 a 2010 o crescimento do número de novas entidades moleculares superou os 250%.^{(4) (5) (6) (7)}

Ainda mais expressivo desta aposta comercial, fica bem patente a quadruplicação do número de moléculas presentes na fase I dos ensaios clínicos, o que revela a vontade de arriscar nesta área para aumentar o portfólio de produtos, tal como se pode observar na figura I.^{(2) (8)}

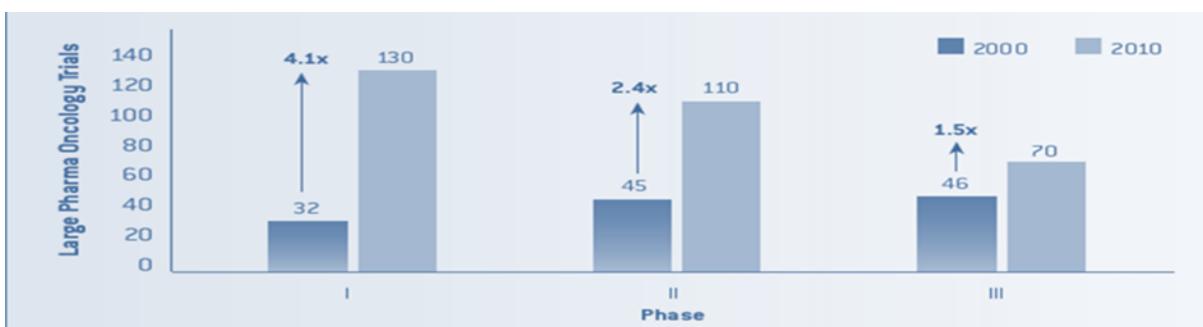


Figura I – Número de moléculas em teste segundo a fase de desenvolvimento. Observa-se o crescimento entre os anos 2000-2010, sendo mais significativo nas fases mais precoces do desenvolvimento. Retirado de Wen Shi, PhD and Guru Muralimoah,

PhD. (19).



Das 39 novas entidades moleculares aprovadas pela FDA no ano de 2012, as relativas ao segmento oncológico representam cerca de 30%, o que corresponde a 12 novas moléculas.

▪ **ESPECIFICIDADE DO PIPELINE ONCOLÓGICO.**

A terapia oncológica clássica consiste na administração de quimioterapia e radioterapia. Estas terapias envolvem fármacos de baixa selectividade tumoral com elevada toxicidade, que além das células alvo-malignas destroem também as células saudáveis em larga extensão, resultando numa enorme lista de efeitos secundários associados, tempos de recuperação do tratamento bastante prolongados e baixa qualidade de vida para o paciente.

Hoje e no futuro, a tendência passa por desenvolver medicamentos mais específicos, que se baseiem na interacção com moléculas a um nível mais especializado da estrutura celular, na tentativa de restringir os seus efeitos apenas às células malignas, tal como pode ser observado na figura 2.

Mechanism of Action	Pipeline Share, 2000	Pipeline Share, 2010	Multiple	Trend
Cell surface receptor (e.g., ADCC)	4.4%	7.5%	1.7X	▲
DNA repair	3.5%	3.1%	0.9X	–
Growth factor/GFR	9.7%	17.3%	1.8X	▲▲
Angiogenesis	5.3%	18.4%	3.5X	▲▲▲
Proliferation (typically kinases)	5.3%	20.8%	2.9X	▲▲▲
Apoptosis	2.7%	4.7%	1.7X	▲
Other MOA	9.7%	2.0%	0.2X	▼▼
Matrix metalloproteinase	1.8%	–	0.0X	▼
Immune modulator	7.1%	5.9%	0.8X	▼
Hormone	10.6%	4.3%	0.4X	▼▼
Cell cycle (typically cytotoxics)	39.8%	16.1%	0.4X	▼▼▼

Figura 2- Distribuição do pipeline em percentagem segundo mecanismos de acção a 2 tempos, anos 2000 e 2010. Pode-se observar o crescimento ao longo do tempo da expressão dos mecanismos de acção mais específicos. Retirado de Naeymi-Rad, Jeff Stewart and Nader (8).

Como exemplo de alvos moleculares temos as moléculas envolvidas na reparação do ADN, na angiogénese, nos receptores celulares, inibidores da tirosina cinase, entre outras.⁽⁴⁾
⁽⁵⁾ ⁽⁸⁾ ⁽⁹⁾ Por exemplo, os inibidores da angiogénese bloqueiam a formação de novos vasos sanguíneos. Muitos tipos de cancro promovem a proliferação de novos vasos sanguíneos



para que se possam alimentar, crescer e espalhar-se pelo resto do organismo. Estes inibidores diminuem a formação destes neovasos diminuindo assim o potencial de proliferação e crescimento do tumor.

A maior parte das terapias específicas envolvem pequenas moléculas as quais conseguem ultrapassar a barreira celular ou anticorpos monoclonais que são dirigidos para a superfície da membrana celular. ^{(8) (9) (10)} Por exemplo, no caso dos anticorpos monoclonais, estes reconhecem e ligam-se a locais específicos da célula tumoral, impedindo que esta envie sinais importantes para a sua sobrevivência/multiplicação.

Assim, hoje o tratamento oncológico segmenta-se em seis principais categorias: citotóxicos e hormonas, inibidores de proteossomas, anticorpos-monoclonais, inibidores da tirosina cinase, anti-angiogénicos e vacinas. Os anticorpos monoclonais dominam o mercado da terapia oncológica, ao que se segue as moléculas de pequena dimensão. Espera-se que os anticorpos monoclonais sejam a categoria que aumente mais a sua quota de mercado em valor até 2020. (anexo 4) ^{(6) (7) (8) (10)}

O primeiro alvo molecular específico utilizado no combate ao cancro foi o receptor de estrogénios presente no cancro da mama hormono-dependente, para o qual foi desenvolvido o fármaco tamoxifeno. ^{(1) (8) (9) (10)}

Hoje, alguns dos mais populares fármacos específicos da actualidade são anticorpos monoclonais, onde se incluem nomes como o Herceptin® (trastuzumab, cancro da mama e cancro gástrico positivo para HER-2) e o Avastin® (bevacizumab, cancro colorectal, renal e outros; liga-se a uma VEGF), entre outros.

Prevê-se que esta classe de fármacos sejam o futuro da oncologia, por representarem uma maior qualidade de vida para o paciente, com menores efeitos secundários e com maior eficácia. Veja-se o anexo 5, o qual expressa esta tendência para produtos mais específicos. ⁽¹⁰⁾

▪ **CONVERGÊNCIA DOS ALVOS MOLECULARES.**

Tal como já referido, a terapia oncológica está cada vez mais selectiva nos seus alvos, tendo como consequência directa uma maior competição por quota de mercado dentro de cada classe de fármacos. Neste momento são múltiplas as empresas a oferecer fármacos



direccionados para o mesmo tipo de alvo molecular, tendo como exemplos os inibidores mTOR, os inibidores PARP, os inibidores VEGF e os inibidores JAK2. ^{(7) (8) (9)}

Num espaço de 10 anos, entre 2000 e 2010, é possível verificar o aumento exponencial do nº de competidores por mecanismo molecular. Quando é identificado um potencial alvo são inúmeras as empresas a desenvolver fármacos dirigidos para esse alvo, poupando desta forma recursos na investigação e desenvolvimento. ⁽¹⁰⁾

Top 10, 2000		Top 10, 2010		
Target/Pathway	Compounds in Trials	Compounds in Trials	Target/Pathway	Reason(s) for Interest
Microtubules	11	20	VEGF	<ul style="list-style-type: none"> • Proven target (Avastin) • Multiple tumor types
Topoisomerase	8	18	PI3K/AKT/mTOR	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple tumor types
EGFR	8	15	MAP/Erk	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple tumor types
VEGF	4	14	EGFR	<ul style="list-style-type: none"> • Proven target (Erbix, Iressa, and Tarceva) • Multiple tumor types
p53	3	10	Microtubules	<ul style="list-style-type: none"> • Proven target (low risk to develop)
Endothelin	2	10	c-Met/HGFR	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple tumor types
MMPI	2	9	Topoisomerase	<ul style="list-style-type: none"> • Proven target (low risk to develop)
Thymidylate Synthetase	2	9	IGF	<ul style="list-style-type: none"> • Overexpressed in wide range of tumors • Overexpression associated with progression
PKC	2	7	PARP	<ul style="list-style-type: none"> • Highly specific target (few side effects) • Widely reported efficacy in early trial (olaparib)
HER2	2	6	Aurora	<ul style="list-style-type: none"> • Overexpressed in a variety of cancers • New mitosis target

Figura 3- Número de fármacos em ensaios clínicos segundo o alvo ou via molecular nos anos de 2000-2010. Destaque para as alterações de posição no ranking dos alvos moleculares no espaço temporal entre 2000 a 2010. Retirado de Naeymi-Rad, Jeff Stewart and Nader ⁽⁸⁾.

▪ TUMORES DE MENOR PREVALÊNCIA SÃO UM MERCADO EM FORTE CRESCIMENTO

Nos anos 2000, 63% dos novos compostos a ser testados na fase III de ensaios clínicos estavam direccionados para o “top 5” dos cancros com maior prevalência populacional, sendo eles o cancro da mama, cancro colorectal, cancro gástrico, cancro pulmão e o cancro da próstata. Nos dias de hoje esta realidade alterou-se e esta percentagem diminui para cerca de 48, 9%, como se pode observar na figura 4. (anexo 6) ^{(6) (10)}

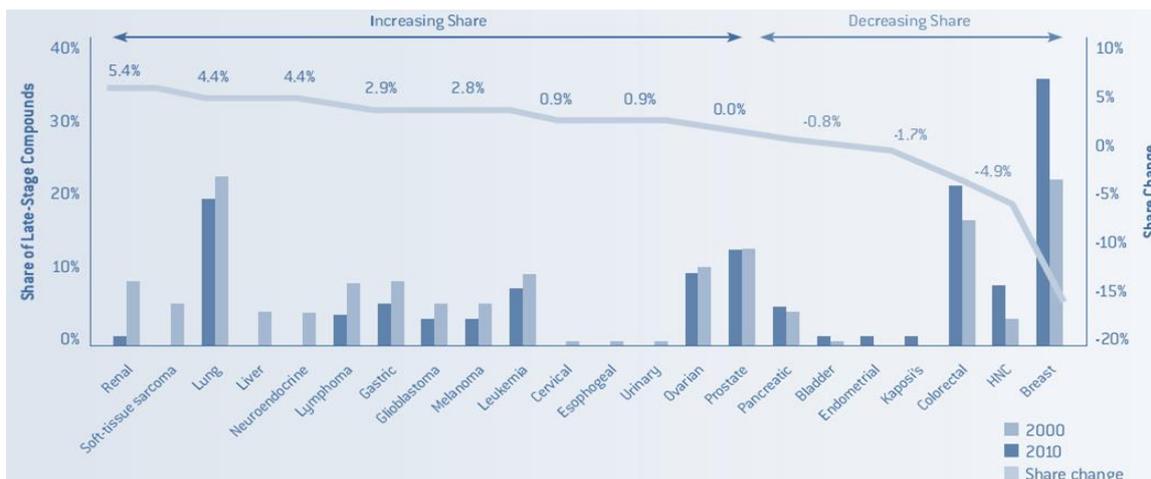


Figura 4- Distribuição dos produtos oncológicos no último estágio de desenvolvimento segundo os vários tipos de cancro. Pode-se observar o crescimento da expressão de produtos direccionados para tumores com menor prevalência comparativamente ao decréscimo de produtos direccionados para tumores de elevada prevalência. Retirado de Naeymi-Rad, Jeff Stewart and Nader (8).

A indústria farmacêutica, com a dificuldade crescente em desenvolver novas entidades moleculares e com o aumento da competição para o mesmo tipo de alvos, opta cada vez mais por aumentar o número de indicações terapêuticas para os seus produtos já aprovados de forma de rentabilizar o produto. ⁽⁸⁾

Desta forma, existem moléculas a ser testadas em mais de 10 indicações simultaneamente, incluindo muitas vezes as doenças raras. (anexo 7) ^{(8) (10)}

Os 10 produtos oncológicos mais vendidos à data de 2012 tiveram entre 300 e 1100 ensaios clínicos a decorrer em paralelo, suportados tanto pelas próprias empresas como por entidades governamentais e académicas. ⁽⁹⁾

Múltiplos ensaios clínicos em paralelo envolvem elevados riscos financeiros, mas por outro lado aumentam consideravelmente as hipóteses de aprovação para múltiplas indicações.

▪ ROCHE/GENENTECH, NOVARTIS E SANOFI-AVENTIS DOMINAM O MERCADO

No ano de 2008, o “top 20”, em valor de vendas, das moléculas oncológicas representa cerca de 85% do mercado global oncológico. Do “top 20”, em valor de vendas, de fármacos oncológicos, os designados de terapias específicas dominam esta lista, contando-se 13 moléculas. O Avastin[®] (bevacizumab), Rituxan[®] (rituximab) e Herceptin[®] (trastuzumab)



da Roche dominam o mercado oncológico, esperando-se que até 2017 se mantenham neste top e gerem vendas no total de 23 mil milhões de dólares. ^{(7) (10) (11)}

Estes produtos pertence todos à classe dos anticorpos monoclonais, esperando-se um crescimento deste tipo de moléculas. Os principais alvos deste anticorpos monoclonais resumem-se aos seguintes receptores: VEGF, EGFR, TKI, HER. ^{(2) (12)}

Seguidamente apresenta-se uma breve descrição do top 3 das empresas a operar no segmento oncológico:

- ROCHE

A Roche ao adquirir a Genentech em 2009 reforçou a sua posição no mercado oncológico, adquirindo um pipeline que inclui produtos como Rituxan[®] (rituximab), Avastin[®] (bevacizumab), Herceptin[®] (trastuzumab), Tarceva[®] (erlotinib) e Xeloda[®] (capecitabine). A Roche/Genentech apresenta um pipeline extenso, com cerca de 29 novas moléculas/indicações a serem testadas e cerca de 9 produtos já comercializados em variadíssimas indicações. Estes produtos estão a ser testados para inúmeras indicações terapêuticas, tendo como exemplo os 450 ensaios clínicos que se encontram a ser realizados com o Avastin[®] (bevacizumab, cancro metastático do cólon/recto), incluindo cerca de 40.000 pessoas e 30 tipos de cancros. O fármaco Tarceva[®] (erlotinib, cancro do pulmão) está a ser testado em cerca de 130 ensaios clínicos para as fases iniciais do cancro pulmonar, incluindo a sua associação com o fármaco Avastin[®] (bevacizumab). ⁽¹¹⁾

Espera-se que o Avastin[®] (bevacizumab) gere vendas na ordem dos 9.5 mil milhões de dólares em 2015. O Xeloda[®] (capecitabine), primeiro medicamento aprovado pela FDA para o tratamento do cancro metastático da mama e colon-rectal, gerou vendas de 1.62 mil milhões de dólares em 2012.

O Rituxan[®] (rituximab, leucemia mielóide crónica) perde patente em 2015, o que diminuirá fortemente o seu retorno financeiro. Apesar disto espera-se que a saúde financeira da empresa não fique muito abalada, devido à participação das outras moléculas existentes no seu portfólio ⁽⁷⁾. As novas moléculas a comercializar são indicadas na sua maioria para o cancro da mama HER2-positivo, para a linfoma não Hodgkin's e para o cancro do pulmão.

- NOVARTIS

A Novartis tem, à data, 7 produtos em comercialização destinados ao segmento da oncologia. No ano de 2008, estes produtos geraram cerca de 7,9 mil milhões de dólares em vendas, conferindo à Novartis a 3^a posição de mercado, em valor de vendas, no segmento da



oncologia. Para este facto contribuíram as vendas dos blockbusters, Gleevec[®] (imatinib), Zometa[®] (ácido zoledrónico), Femara[®] (letrozol) e Sandostatin[®] (octreotide).

O futuro comercial da Novartis no campo oncológico advinha-se sorridente, visto estarem 7 novas entidades moleculares em ensaios clínicos fase III, com entrada no mercado esperada nos próximos 3 anos. Estas novas moléculas têm como principais alvos o mieloma múltiplo, o carcinoma das células basais, o cancro do pulmão e o cancro da mama.

Também as suas moléculas já em comercialização estão a ser testadas para outras terapias. Veja-se o exemplo do fármaco Zometa[®] (ácido zoledrónico), inicialmente aprovado como terapia intravenosa de bifosfonatos em pacientes com metástases ósseas, agora a ser testado como adjuvante do tratamento hormonal na redução do risco de morte em mulheres pré-menopausa com cancro da mama no estágio I.

No ano de 2008 o segmento oncológico da Novartis cresceu cerca de 20,3% relativamente ao ano transacto. O fármaco Gleevec[®] (imatinib, leucemia linfoblástica aguda), que lidera as vendas da Novartis no segmento oncológico, apresentou um valor comercial gerado de 3,7 mil milhões de dólares. O fármaco Zometa[®] (ácido zoledrónico), com múltiplas indicações, aparece em 2º lugar no ranking de valor de vendas, com um valor de cerca de 1,4 mil milhões de dólares.

No ano de 2009 entrou em comercialização o fármaco Afinitor[®] (everolimus), destinado ao tratamento do cancro da mama hormono-dependente, que contribui largamente para as vendas da Novartis. No ano de 2012, duas patentes expiraram, nomeadamente dos fármacos Zometa[®] (ácido zoledrónico) e Femara[®] (letrozol).⁽¹¹⁾

- SANOFI-AVENTIS

A Sanofi-Aventis completa o pódio das empresas a operar no sector oncológico.

Dois grandes *blockbusters* surgem associados a esta empresa, os fármacos Eloxatin[®] (oxilipatina, cancro cólon-rectal) e Taxotere[®] (docetaxel, cancro da mama metastático). A Sanofi-Aventis tem neste momento 6 novas moléculas na fase III do desenvolvimento clínico, sendo que muitas estão desenhadas para nichos de mercado. Entre eles destaque para os destinados para o cancro do pulmão de células não esquamosas, a mielofibrose e o mieloma múltiplo.

Ao ano de 2000, o fármaco Taxotere[®] (docetaxel, cancro do pulmão) liderava as vendas da empresa no sector da oncologia, tendo atingido valores de 3 mil milhões de dólares. Em 2015 espera-se que estes valores decresçam devido à expiração da patente.



Nem todas as apostas da empresa apresentaram sucesso, tendo como exemplo o fármaco Iniparib[®], potencialmente indicado para o tratamento do cancro da mama, ter visto os ensaios clínicos contrariarem esta pretensão.⁽¹¹⁾

▪ BIOMARCADORES

Os biomarcadores são uma forma de medida dos processos biológicos normais, processos patológicos ou a resposta do organismo a uma terapêutica, e poderão fornecer informações relativas à eficácia/segurança do fármaco e perfil metabólico do paciente.⁽¹³⁾

Os biomarcadores de maior relevância na oncologia são os genéticos, os quais se apresentam normalmente sob a forma de uma proteína específica indicativos do perfil genético que condiciona o fármaco/ terapia a utilizar.⁽¹³⁾

Um dos impulsionadores desta tecnologia foi a diminuição drástica do custo da sequenciação genómica, a qual permite perceber o perfil genético do paciente.⁽³⁾

Desta forma, os biomarcadores permitem perceber no início dos ensaios clínicos quais os pacientes com perfil adequado para determinado fármaco, e os não aptos, sendo que com a exclusão dos últimos se consegue uma maior taxa de eficácia e redução de custos, diminuindo o risco associado a cada projecto e assim tornando-o bastante apetecível do ponto de vista financeiro (anexo 8).

Como exemplo de sucesso veja-se a descoberta do biomarcador HER2, o qual representa um oncogene produtor de uma tirosina cinase de um receptor transmembranar. Este biomarcador está presente em aproximadamente 20% dos doentes diagnosticados com cancro da mama, e a sua presença permite prever os benefícios decorrentes do uso de determinado uso de moléculas. O fármaco Herceptin[®], (trastuzumabe), é um dos exemplos de fármacos aprovados para a utilização em cancro com a presença deste biomarcador.

Não só vantagens oferecem os biomarcadores visto que algumas questões se levantam em torno destes, nomeadamente: a dificuldade da sua aprovação perante as autoridades, os custos associados à sua pesquisa/utilização e consequente incremento dos encargos financeiros, a dificuldade de correlação fármaco-eficácia quando estão envolvidos vários fármacos, entre outros.⁽⁴⁾



Além disso, geram segmentação de mercado por restringirem a população em que o fármaco poderá ser utilizado, aumentando a competição dentro de mecanismos de acção semelhantes que tenderão para o mesmo biomarcador.(anexo 9)

A restrição da população alvo poderá ser demasiado rígida e comprometer todo o processo de comercialização do fármaco caso não se consiga atingir o retorno financeiro esperado, sendo que todo e qualquer gestor de uma empresa farmacêutica terá de analisar exaustivamente o risco financeiro do projecto numa fase bastante precoce do mesmo. Veja-se o exemplo do Xalkori® (crizotinib) que está aprovado para o tratamento do cancro pulmonar, patologia que afecta cerca 180.000 pacientes nos USA, mas a população elegível para receber o fármaco deverá incluir menos de 10.000 pacientes.

Com a segmentação de mercado surge ainda outro problema, a competição por elementos necessários à execução de ensaios clínicos, sejam eles pacientes, investigadores ou centros de investigação.

Para responder a este problema a indústria farmacêutica terá de optar por ensaios clínicos multicêntricos e em países com maior facilidade de recruta, tais como o Brasil, México ou Rússia. Neste tipo de países outras preocupações se levantam tais como a barreira linguística e a fraca protecção de propriedade intelectual.

Uma maior colaboração com universidades e institutos nacionais de saúde poderá, também, ajudar a resolver parte da questão, na medida que tornará mais rápido e barato os ensaios clínicos.⁽¹⁴⁾

Como em todos os processos de desenvolvimento de medicamentos o risco de que o produto não obtenha os resultados esperados é uma constante. Os biomarcadores, apesar de restringirem a população utilizada a determinado perfil genético mais favorável não são significado de sucesso. Veja-se o exemplo do Iniparib (Sanofi/BiPar Sciences), um inibidor da PARP (poli(ADP-ribose) polymerase) que após ter entrado em ensaios clínicos associados a biomarcadores BRCA-1 e BRCA-2 os resultados obtidos foram um fracasso.⁽¹⁴⁾

Em suma, com a mitigação das dificuldades associadas à utilização dos biomarcadores, estes serão um elemento chave no agilizar do processo de desenvolvimento clínico, tornando este processo mais curto, barato e de fácil aprovação.



▪ **ONCOLOGIA : UMA ÁREA DE BLOCKBUSTERS**

A atracção da indústria farmacêutica pela área da oncologia não é de todo cega. O mercado oncológico é o mais representativo de toda a área da saúde e está em constante crescimento (taxa de crescimento de 10,8%). Os Estados Unidos da América dominam o mercado neste sector da saúde, onde habitualmente existe uma maior facilidade de aprovação dos produtos farmacêuticos e uma maior taxa de lucro obtida por medicamento para as farmacêuticas que o comercializam. (anexo 10)

A oncologia tornou-se numa área de blockbusters (medicamentos que vendem mais de mil milhões de dólares) e o crescimento deste mercado em valor na última década foi aproximadamente de 182 %. No ano 2000 apenas 2 fármacos do segmento oncológico eram considerados blockbusters, mas esta realidade alterou-se bruscamente visto que no ano de 2010 todo o top 10 do ranking farmacêutico pertencia ao segmento oncológico, tal como se pode observar na figura 5.

2000 [Top 10 Worldwide]			2010 [Top 10 Worldwide]		
Blockbuster	Target/Path/MDA	Revenue (\$M)	Revenue (\$M)	Target/Path/MDA	Blockbuster
Taxol	Microtubules	1,592	5,729	VEGF	Avastin
Intron A, Peg-Intron, Rebetol	Immune modulation	1,360	5,605	CD20	Rituxan/MabThera
Lupron/Leuplin	GnRH	952	4,849	HER2	Herceptin
Zoladex	GnRH	734	3,944	BCR-ABL	Gleevec
Paraplatin	DNA disruption	690	3,034	Microtubules	Taxotere
Taxotere	Microtubules	687	2,147	GnRH	Lupron/Leuplin
Nolvadex	Estrogen receptor	576	1,921	Aromatase	Arimidex
Gemzar	Nucleoside analog	562	1,706	Immune modulation	Revlimid
Rituxan/MabThera	CD20	444	1,706	Folate antimetabolism	Alimta
Ca mptosar	Topoisomerase	441	1,654	EGFR	Erbix
		Total = 8,038	4X		Total = 32,295

Figura 5- Ranking de vendas em valor de fármacos oncológicos, às datas de 2000 e 2010. Verifica-se que em 2000 apenas as 2 primeiras posições ultrapassam a meta dos mil milhões de dólares contrastando com o ano de 2010 onde as 10 primeiras posições ultrapassam os mil milhões de dólares. Retirado de Naeymi-Rad, Jeff Stewart and Nader (8).

Entre os vários factores que contribuíram para este crescimento podemos enumerar um diagnóstico cada vez mais precoce graças às várias campanhas de sensibilização e novas tecnologias, um crescente aumento de preço dos novos fármacos agora mais específicos [como exemplo os fármacos Yervoy® (ipililumab) e o Provenge® (sipuleucel-T) que terão um



custo estimado de 100.000 \$ por ano por paciente], uma metodologia de combinação de vários fármacos na terapia de 1ª linha que viram o seu valor acrescido face ao ano 2000 (anexo 11), tratamentos de mais longa duração devido a maior taxas de sobrevivência, e a utilização de outras terapêuticas complementares.

Outros factores estarão também ligados a este crescimento de mercado, sendo eles o aumento do número de médicos oncologistas e o aumento da prescrição por oncologista. Estas conclusões apesar de se basearem em dados obtidos sobre as estatísticas referentes ao Estados Unidos, compreender-se-á facilmente a possível analogia feita com o território nacional, visto que também em Portugal o número de médicos especialistas aumentou, nomeadamente em cerca de 47% no período de 2000-2009.⁽¹⁵⁾

▪ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA DOMINAM O MERCADO ONCOLÓGICO

Os Estados Unidos da América representam a grande quota de mercado do segmento oncológico, da mesma forma que dominam todo o mercado farmacêutico (ver anexo 8). Apesar das taxas de prevalência de cancro entre Europa e Estados Unidos serem semelhantes, existem algumas razões para que se verifique uma diferença tão grande em relação a valores de mercado.⁽¹¹⁾

Em primeiro lugar, a FDA, que é a agência reguladora dos produtos de saúde nos Estados Unidos aprovou um maior número de medicamentos na última década relativamente à sua correspondente na Europa, a EMA. Além de um maior número de moléculas aprovadas, verificou-se também que a aprovação é em média mais rápida pela FDA, e que quando o mesmo produto existe nos dois mercados, estes foram sempre primeiramente aprovados pela FDA. Além disso, verifica-se uma tendência para preços mais elevados no mercado dos Estados Unidos (anexo 10), chegando em alguns casos a verificar-se diferenças de preço de 50% comparativamente à Europa, em grande parte devido ao regime de preços livres dos Estados Unidos comparativamente a um mercado de preços controlados pelos governos na Europa.

No caso do mercado asiático, em que existe uma elevada taxa de incidência de cancro, os valores de mercado encontram-se muito abaixo dos mercados Americano e Europeu (anexo 11). A explicação reside na dificuldade de comparticipação destes produtos



pelos sistemas de saúde públicos, tendo como exemplo o caso da China que na sua lista de fármacos aprovados para comparticipação não inclui por enquanto nenhum tipo de terapia específica. No entanto, espera-se que o mercado cresça graças aos pacientes que podem pagar a terapia na sua totalidade. Em relação à Índia, este é um mercado em que se espera dificuldades a nível de retorno financeiro devido aos baixos preços praticados, ao que se soma a deficiente protecção de propriedade intelectual, fazendo com que este mercado seja dominado pelos produtos genéricos.

- **IN/OUT-LICENSING OU FUSÃO DE EMPRESAS COMO ESTRATÉGIA DE AUMENTO DE PORTFÓLIO.**

A crescente dificuldade de desenvolvimento de novas entidades moleculares e a expiração de patentes (anexo 12) leva a que as Big Pharma se vejam obrigadas a adquirir pequenas empresas e/ou os seus produtos de modo a manterem um número aceitável de produtos em pipeline que lhes permita continuar a manter o seu volume de negócios. Como exemplo temos a aquisição da Genentech por parte da Roche, num negócio de 46 mil milhões de dólares. Com esta aquisição a Roche adquiriu 3 produtos que são os que mais contribuem actualmente para a sua facturação, nomeadamente o *Avastin*[®] (bevacizumab), o *Rituxan*[®] (rituximab) e o *Herceptin*[®] (trastuzumab).

Entre o período de 1999 e 2009 foram realizadas cerca de 1345 fusões de empresas com um valor total estimado de 694 mil milhões de dólares. Neste período, a fusão de maior valor, 74 mil milhões de dólares, foi realizada pela *GlaxoWellcome* e a *Smithkline Beecham*, resultando na *GlaxoSmithKline*. A *Pfizer* foi empresa que realizou duas das aquisições de maior valor, sendo envolvidos 68 mil milhões na aquisição da *Wyeth* em 2009 e cerca de 56 mil milhões na aquisição da *Pharmacia Corporation*.

O in/out-licensing, que corresponde ao licenciamento de determinado produto em determinado ponto de desenvolvimento entre 2 empresas permite que as empresas partilhem riscos de desenvolvimento de um produto, reduzindo custos com a aquisição de novas tecnologias, com os recursos humanos e outros.



Com a escassez de inovação, é também esperado que os produtos nas fases mais precoces (fase I e II) do seu desenvolvimento se tornem cada vez mais apetecíveis e o valor destas negociações aumente exponencialmente.

▪ **ESCOLHA DE TERAPÊUTICA DEPENDENTE DE VÁRIOS INTERVENIENTES.**

Nos anos 2000 a economia mundial, particularmente da Europa e Estados Unidos, encontrava-se de boa saúde. Os oncologistas, como especialistas médicos, baseavam a sua prescrição com base num “jogar de forças” entre a patologia do doente, farmacologia conhecida e produtos dados a conhecer pela indústria farmacêutica.

Com a crise económica que assolou estas potências mundiais, surgiu a necessidade de um maior controlo de custos, nomeadamente na área da saúde. Assim, os pagadores, estado e entidades de seguro privado, viram reforçada a sua necessidade de gestão dos produtos disponíveis para os seus doentes.

É agora prática comum a utilização de normas de orientação terapêutica, impostas pelas entidades pagadoras, baseadas em análises custo-benefício e orientação farmacológica. Nas normas de orientação terapêutica são descritas os fármacos mais apropriados que devem ser seguidos, sendo que práticas fora deste contexto e utilizações off-label ficam sujeitas a justificação, limitando desta forma a escolha de produtos farmacêuticos. Estas análises custo-benefício, tal como o nome indica, fazem uma análise das várias opções de tratamento relacionando a sua eficácia e o seu custo. O incremento de sobrevivência conferido pelas novas moléculas é normalmente de poucos meses, sendo a sua relação benefício-custo muito baixa (anexo 13). Além disso, a probabilidade para novas entidades moleculares terem sucesso comercial fica assim muito diminuída, visto que para apresentarem um ganho de eficácia tão elevado para fazer face à discrepância entre o seu valor comercial e o valor comercial de um medicamento genérico torna-se numa missão quase impossível.

A tendência para a utilização de genéricos tem sido prática comum em todo o mundo, sendo portanto um entrave às novas entidades moleculares. A percentagem global de utilização de genéricos ronda os 80% no ano de 2011 no continente norte-americano. A



percentagem em valor referente aos genéricos também tem aumentado constantemente, face à sua preferência de utilização. (anexo 14)

Além destas metodologias para conter despesas, nos Estados Unidos existe cada vez mais uma tendência para o co-pagamento das despesas por parte do utente. Estes factos tem inúmeras implicações, não só no acesso ao medicamento mas também na aderência à terapêutica por parte dos utentes, estando directamente implicados no sucesso comercial dos produtos. Aquando do co-pagamento existem, inclusive, situações alarmantes em que os doentes optam por medicação menos eficaz, desistem do tratamento ou simplesmente saltam doses a tomar na esperança errada de prolongar o tratamento a um menor custo.

Assim, a conduta da indústria farmacêutica terá de passar por várias estratégias, desde a criação de programas de acompanhamento ao paciente ao longo do ciclo de tratamento de forma a promover uma maior qualidade de vida, à condução de ensaios clínicos tendo como comparador o seu competidor directo (anexo 15), ou pela criação de programas de pagamento segundo performance. Esta última estratégia consiste em fazer acordos com os pagadores tendo como base a garantia de que os seus produtos irão obter determinados resultados clínicos e ou financeiros para que a aprovação seja conseguida. Como exemplos temos à data de 2007 o caso do Velcade[®] (bortezomib) da Johnson & Johnson, em que após rejeição pelo NICE (entidade reguladora da saúde de Inglaterra) para participação, foi criado um contracto em que a Johnson & Johnson se comprometia a devolver o dinheiro de custo do medicamento caso este não reduziu-se pelo menos 25% do tumor, em tamanho. Mais recentemente, também envolvendo o NICE, a Merck assinou um contracto em que devolveria o preço de custo do medicamento Erbitux[®] (cetuximab) se este não cumprisse os objectivos a que se propunha até às 6 semanas de tratamento. ⁽¹⁴⁾

▪ **MERCADO ONCOLÓGICO: UM MERCADO EM BOLHA.**

Uma competição cada vez mais intensa levará a margens de mercado cada vez mais pequenas e taxas de lucros menor. Com o aumento da especificidade e da competição os ensaios clínicos tornar-se-ão cada vez mais difíceis de completar, seja pela dificuldade de angariação de doentes (anexo 16), seja pelo aumento de tempo em que decorrem aquando o teste do ensaio clínico consiste, por exemplo, no tempo de sobrevivência (anexo 17). Esta maior fatia de tempo consumido nos ensaios clínicos levará a um menor tempo de



comercialização e a um menor retorno financeiro. A acrescer a isto, está também associado o problema dos comparadores que podem ser comparadores biológicos de elevado custo, aumentando assim os valores envolvidos no ensaio, podendo tornar-se inoportáveis. A especialização e maturação do mercado poderá, portanto, levar à descida de preços quando a inovação deixar de ser facilmente atingida, e os descontos comerciais ditarem as regras do jogo.

No entanto o mercado oncológico continuará a crescer em valor devido ao aumento da prevalência de cancro e ao aumento da comercialização de produtos para mercados emergentes.

▪ **MEDICAÇÃO ORAL COMO SUBSTITUIÇÃO DA TERAPIA INTRAVENOSA** ⁽¹⁶⁾

Tradicionalmente, a medicação oncológica apresenta-se sob a forma de injectável. Assim, e de modo a cumprir os seus requisitos de administração, esta obriga a que seja dada por um profissional de saúde devidamente habilitado em instalações preparadas para o efeito. Todas estas implicações geram elevados custos e consumos de tempo e por isso a indústria farmacêutica viu uma mais-valia na transferência de forma farmacêutica, passando da via intra-venosa para a via oral.

A via oral traz consigo um enorme conjunto de vantagens, seja pela diminuição de custos associados à sua administração, seja pela maior facilidade de manipulação do produto ou simplesmente por toda a comodidade oferecida ao utente. Por outro lado, outros problemas poderão advir desta mudança, seja pela maior dificuldade dos pagadores em obter boas condições comerciais, seja pela dificuldade de acesso à medicação devido ao grande investimento necessário a fazer pelas farmácias, seja pela dificuldade de garantir a *compliance* do doente ao tratamento e ainda pela dificuldade de gerir os efeitos secundários. Os farmacêuticos poderão ver aqui uma nova especialização e responsabilidades acrescidas, visto que poderão vir a ser os responsáveis por toda a gestão da terapêutica oncológica. O farmacêutico poderá contribuir de variadas formas, seja pela criação de programas educacionais ao paciente, seja pela criação de consultas de gestão terapêutica, seja pela entrega da medicação na residência do paciente quando este tem dificuldade em se deslocar, seja pela criação de um plano personalizado que ajude o doente a perceber a sua doença e as suas obrigações de modo a evitar alguns efeitos secundários, seja pela recolha e análise de



alguns parâmetros biológicos que permitam perceber a resposta à terapêutica, ou seja pela detecção de patologias associadas ao cancro, tal como a depressão.

Além das preocupações descritas acima, espera-se também que aumentem os problemas decorrentes da interação alimento-fármaco e fármaco-fármaco, comparativamente à via injectável.

Apesar de algumas situações que poderão condicionar o tratamento oral, o mercado apresenta-se favorável a esta mudança, sendo que as vendas de medicação oncológica oral tem aumentado a cada ano desde 2005, e é possível comprovar a forte aposta da indústria neste segmento pela verificação que cerca de 25% do pipeline de fármacos em desenvolvimento apresenta-se na forma farmacêutica oral.

▪ **NOVAS ESTRATÉGIAS DE DIAGNÓSTICO.**

Com a descoberta da tecnologia ómica, a sequenciação completa do genoma humano e a descoberta de biomarcadores genéticos o diagnóstico e tratamento médico está a sofrer abruptas mudanças. Tradicionalmente o diagnóstico do cancro assenta em 4 metodologias base, nomeadamente a análise morfológica, análise de citometria de fluxo, análise citogénica-FISH e estudos moleculares. Com o desenvolver desta nova tecnologia de sequenciação genética as metodologias de diagnóstico alterar-se-ão passando a basear-se mais em perceber o perfil molecular, na utilização de PCR em tempo real, na análise por microarrays e na sequenciação genética.^{(17) (18) (19)}

Assim se percebe que o futuro passará pela identificação do perfil genético do paciente de modo a adaptar a terapia, encaixando no conceito de medicina personalizada.

A Indústria Farmacêutica terá aqui um largo leque de produtos para comercialização, desde novos fármacos específicos para cada perfil genético, até à comercialização de testes para detecção do perfil genético.⁽¹⁹⁾

Com criação deste conceito de medicina personalizada, a indústria farmacêutica terá de se adaptar, pois o conceito de blockbuster poderá se alterar rapidamente, tendo em conta a segmentação de mercado que a identificação de perfil genético criará.

Assim, novos modelos de desenvolvimento e comercialização de fármacos terão de ser encontrados para que se possa obter sucesso comercial.^{(20) (18)}



NOVAS ENTIDADES MOLECULARES RECENTEMENTE INTRODUZIDAS NO MERCADO

O número de novas moléculas em comercialização está a aumentar a um ritmo acelerado. Em seguida veja-se as aprovações de novas entidades moleculares pela FDA na área oncológica:

A Pfizer conseguiu a aprovação de Inlyta[®] (axitinib), um inibidor da tirosina cinase para tratamento do carcinoma renal em estágio avançado, em Janeiro de 2012. Apresenta-se na forma oral, inibindo cinases envolvidas no crescimento celular, numa posologia de 12 em 12 h. Os resultados demonstram que o Inlyta[®] (axitinib) leva a um maior tempo de sobrevivência sem doença (FPS), 6.7 meses, comparativamente ao tratamento standard, o sorafenib, com 4.7 meses de FPS. ⁽²¹⁾

A Genentech conseguiu a aprovação do Erivedge[®] (Vismodegib) em Janeiro de 2012. O Erivedge[®] (Vismodegib) está indicado no tratamento de pacientes com carcinoma das células basais, quando não é possível recorrer a cirurgia/radiação ou quando já existem metástases. Apresenta-se na forma oral e na posologia de 1 comprimido por cada 24 horas, tendo como mecanismo de acção a via Hedgehog. ⁽²²⁾

A Genentech consegue em Junho de 2012 a aprovação do Perjeta[®] (Pertuzumab), um anticorpo monoclonal para ser utilizado em combinação com trastuzumab e docetaxel em pacientes com cancro da mama metastático HER-2 positivo como 1^a linha de tratamento. A proteína HER-2 está envolvida no crescimento celular e apresenta-se aumentada em certos tipos de cancro da mama (20%), contribuindo para a sobrevivência do tumor. Com resultados a apontar um aumento de 6.1 meses na sobrevivência sem doença (FPS) face ao tratamento com trastuzumab e docetaxel, o sucesso comercial deste produto advinha-se fantástico. ⁽²³⁾

A Onyx Pharmaceuticals conseguiu em Julho de 2012 a aprovação do Kyprolis[®] (carfilzomib) para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refractário a dois tratamentos anteriores incluindo tratamento com Velcade[®] (bortezomib) e terapia imunomoduladora. Apresenta-se na forma intravenosa. A taxa de ORR (overall response rate) foi de 23%. ⁽²⁴⁾

A Bridgewater em colaboração com a Sanofi-Aventis conseguiu em Agosto de 2012 a aprovação para o Zaltrap[®] (ziv-aflibercept) para uso em combinação com Folfiri[®] (ácido folínico, fluorouracilo e irinotecano) no tratamento do cancro colorectal. O Zaltrap[®] (ziv-aflibercept) é um inibidor da angiogénese, suprimindo desta forma os nutrientes necessários



ao crescimento tumoral. O cancro colo-rectal é o 4º cancro com maior expressão e com maior número de mortes. Os pacientes que tomaram Zaltrap® (ziv-aflibercept) e Folfiri® (irinotecan modificado) viveram em média 13,5 meses e tiveram um FPS de 6.9 meses, comparativamente aos 12 meses de sobrevivência e 4.7 meses de FPS dos pacientes que tomaram Folfiri® (irinotecan) e placebo. ⁽²⁵⁾

A Sicor Biotech's em parceria com a Teva viu aprovado o Neutroval® (tbo-filgrastim) em Agosto de 2012 pela FDA. O Neutroval® (tbo-filgrastim) reduz a neutropenia (diminuição do número de neutrófilos) pela quimioterapia, diminuindo as probabilidades de infecções e febre e levando a uma recuperação mais rápida. O Neutroval® (tbo-filgrastim) actua por estimulação da medula óssea na produção de neutrófilos. Este fármaco apresenta-se na forma injectável. Os ensaios clínicos mostraram que o Neutroval® (tbo-filgrastim) elimina a condição de neutropenia em 1.1 dias comparativamente aos 3.8 dias do placebo. ⁽¹²⁾

A Astellas Pharma vê aprovado em Agosto de 2012 o fármaco Xtandi® (enzalutamida) para o tratamento de homens com cancro prostático metastático resistente em último estágio mesmo após tratamento médico ou cirúrgico, para minimização dos níveis de testosterona. Nos ensaios clínicos, com uma amostra de pacientes que já tinham recebido docetaxel, o tempo de sobrevivência foi de 18.4 meses para o grupo a receber Xtandi® (enzalutamida), comparativamente aos 13.6 meses do grupo a receber placebo. ^{(26) (27)}

A Pfizer vê aprovado em Setembro de 2012 o fármaco Bosulif® (bosutinib) para o tratamento da leucemia mielóide crónica, que tem especial incidência em idosos. A leucemia mielóide crónica está associada a uma mutação genética no cromossoma Filadélfia, que leva à produção de níveis elevados de tirosina cinase, que por sua vez leva à formação de granulócitos anormais, envolvidos na defesa imunitária. O Bosunif® (bosutinib) actua inibindo o sinal transmitido pela tirosina cinase que leva à formação anormal de granulócitos. ⁽²⁸⁾

A Bayer conseguiu a aprovação em Setembro de 2012 do seu fármaco Stivarga® (regorafenib) indicado no tratamento do cancro colo-rectal metastizado. O cancro colo-rectal é o terceiro cancro com maior prevalência e com maior número de mortes. O Stivarga® (regorafenib) é um inibidor de múltiplas cinases envolvidas no crescimento das células cancerígenas. Os resultados clínicos mostram uma sobrevivência de 6.4 meses nos pacientes tratados com Stivarga® (regorafenib), comparativamente aos 5 meses conseguidos com o grupo placebo. ⁽²⁹⁾

A Frazer em conjunto com a Teva conseguiu em Outubro de 2012 aprovação do Synribo® (omacetaxina mepesuccinato) no tratamento da leucemia mieloide crónica, em pacientes já



tratados com dois fármacos da classe dos inibidores da tirosina cinase (TKIs). Apresenta-se na forma injectável, com uma posologia recomendada de 12/12 horas. Os ensaios clínicos mostraram que o Synribo[®] (omacetaxina mepesuccinato) provocou uma resposta hematológica major (normalização contagem células sanguíneas ou ausência de leucemia) em cerca de 14.3% dos pacientes em 2.3 meses.⁽³⁰⁾

A Exelixis vê o seu fármaco Cometriq[®] (carbozantinib) aprovado em Novembro de 2012 para o tratamento do cancro medular da tiroide metastizado. Este tipo de cancro ocorre na zona da tiróide responsável pela produção de calcitonina, envolvida na homeostase óssea, representando cerca de 4% dos cancros da tiróide, considerada desta forma doença rara. O Cometriq[®] (carbozantinib) é um inibidor de cinases envolvidos no crescimento tumoral. Os resultados clínicos apontam uma média de FPS de 11.2 meses comparativamente a 4 meses no grupo placebo.⁽³¹⁾

A Ariad Pharmaceuticals conseguiu em Dezembro de 2012 a aprovação para o Iclusig[®] (ponatinib), um inibidor da tirosina-cinase em forma oral, indicado para a leucemia mielóide crónica e leucemia linfoblástica aguda cromossoma Filadélfia positivo, duas doenças raras. O Iclusig[®] (ponatinib) é particularmente indicado quando estas doenças são refractárias aos fármacos baseados em inibidores da tirosina cinase, conferido por uma mutação designada de T315I. Os resultado obtidos nos ensaios clínicos apontam para 45% da totalidade dos pacientes tratados e 70% dos pacientes que possuem a mutação T315I obtiveram uma redução das células expressando o cromossoma Filadélfia.⁽³²⁾

A Roche em parceria com a Genentech apresenta uma nova molécula designada de Kadcyla[®] (ado-trastuzumab mertansina). Este fármaco, apresenta-se na forma injectável é a combinação do anticorpo monoclonal Herceptin[®] (trastuzumab) com a mertansina, que é um agente citotóxico. Esta conjugação apresentou bons resultados nos estudos de fase III, tendo conseguido um FPS de 9.6 meses versus 6.4 meses e um OS de 30.9 versus 25.1 da terapia (trastuzumab e capecitabine). Está indicado para pacientes com cancro da mama metastático HER-2 positivo, que já tenham tomado trastuzumab e ou taxano. Com aprovação pela FDA em Fevereiro de 2013, as projecções apontam para vendas na ordem dos 5 mil milhões de dólares.⁽³³⁾

A Celgene apresenta a Pomalyst[®] (pomalidomida), um derivado da tão conhecida talidomida, que funciona como um agente imunomodulador na forma oral para o tratamento de mieloma múltiplo refractário a duas terapias diferentes (lenalidomida e bortezomib). Os



resultados obtidos em ensaios clínicos mostram um ORR de 29% aquando do tratamento com Pomalyst® (pomalidomida) e uma dose baixa de dexametasona. Aprovado em Fevereiro de 2013, espera-se que atinja vendas entre os 500 milhões e mil milhões de dólares.⁽³⁴⁾



CONCLUSÃO

Verifica-se que os casos de cancro têm aumentado exponencialmente, seja devido a técnicas de diagnóstico mais evoluídas ou pelo simples facto de que a esperança média de vida aumentou.

O mercado oncológico é um mercado dinâmico, com um elevado número de moléculas em desenvolvimento ou recentemente aprovadas. A situação económica mundial têm alterado as condições do mercado farmacêutico em vários pontos. O desenvolvimento farmacêutico é um processo em constante evolução, com custos elevados e com baixa produtividade. Os tumores de menor prevalência são hoje um dos mercados mais atractivos para a indústria farmacêutica, em muito devido ao facto da maturação do mercado para os tumores mais clássicos.

Observa-se também que o mercado oncológico é um mercado rentável, em muito devido à introdução de medicamentos biológicos. Os Estados Unidos da América são o mercado mais rentável para a comercialização de produtos oncológicos, chegando a verificar-se, por vezes, diferenças de 50% no preço relativamente à média europeia. Este sector terapêutico têm três principais intervenientes, a Roche, a Novartis e a Sanofi-Aventis, os quais têm na sua oferta nomes sonantes como Avastin[®] (bevacizumab), Taxotere[®] (docetaxel), Afinitor[®] (everolimus), entre outros.

O mercado oncológico não se cinge à comercialização de medicamentos. Nos dias de hoje é cada vez mais possível observar a utilização de biomarcadores genéticos no desenvolvimento de produtos e no tratamento do cancro. Estes, permitem identificar uma população alvo mais específica, evitando assim consumos desnecessários e ineficácias terapêuticas.

O farmacêutico tem e terá um papel preponderante no desenvolvimento, comercialização e tratamento oncológico, vendo responsabilidades acrescidas e uma necessidade de actualização científica cada vez acentuada, nomeadamente quando a medicação oncológica se tornar cada vez mais administrada na forma oral. Em todo o processo, apesar de ser necessário a rentabilidade económica do produto e da profissão, este deverá ter como último objectivo a pessoa do doente, fazendo justiça ao seu dever ético e social.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Henry C.Pitot. Fundamentals of Oncology. [Online] [Citação: 01 de 03 de 2013.] <http://pt.scribd.com/doc/92226308/Fundamentals-of-Oncology>.
2. Campbell Alliance -Turning Tides 2012. [Online] [Citação: 01 de 03 de 2013.] <http://www.campbellalliance.com/articles/Campbell%20Alliance%20%20Turning%20Tides%20%20August%202012.pdf>.
3. IMS health report – Medicines outlook through 2016. [Online] [Citação: 02 de 03 de 2013.] http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Insights/IMS%20Institute%20for%20Healthcare%20Informatics/Global%20Use%20of%20Meds%202011/Medicines_Outlook_Through_2016_Report.pdf.
4. Dr. Wolfram Lux, Principal Management Consulting IMS Health. Nikolaos Kontos, Consultant, Thought Leadership,IMS Health. IMS oncology launch excellence study: Adapting to New Market Realities: Achieving Launch Excellence in Oncology. [Online] IMS: Intelligent applied. [Citação: 03 de 03 de 2013.] <http://www.imsconsultinggroup.com/deployedfiles/consulting/Global/Content/Our%20Latest%20Thinking/Static%20Files/IMS%20Oncology%20Launch%20E%20WP.pdf>.
5. Grail research. Oncology Changing Market Dynamics. [Online] [Citação: 03 de 03 de 2013.] http://www.grailresearch.com/pdf/ContentPodsPdf/Oncology_Changing_Market_Dynamics.pdf.
6. Kantar Health- Oncology. [Online] [Citação: 04 de 03 de 2013.] <http://www.cancerprogressbydh.com/wpcontent/uploads/2011/08/r626.pdf>.
7. Frédéric Desdouts, Ph.D. Lionel Delaporte, Stéphane Parnis, Ph.D. Guillaume Madec, Pharm.D. Claude Allary Alain Gilbert. Up or Out in Oncology? Winning Pathways for Pharma and Biotech Companies in Oncology. [Online] Bionest Partners. [Citação: 04 de 03 de 2013.] <http://www.bionest.com/publications/Onco%20study-bionest-191107.pdf>.
8. Naeymi-Rad, Jeff Stewart and Nader. Campbell Alliance - Oncology National Commercial Study Ten Transformative Trends Oncology. [Online] [Citação: 04 de 03 de 2013.] <http://www.campbellalliance.com/articles/ONC%20Study%20Summary%202011.pdf>.
9. Yanis Saradjian, Director of Consulting, Eric Bolesh, Research Manager, Jeremy Spivey, Research Team Leader and Shaylyn Pike, Research Analyst Cutting Edge Information. Key trends in the oncology market. [Online] EyeForPharma. [Citação: 05 de 03 de 2013.] <http://social.eyeforpharma.com/opinion/key-trends-oncology-market>.
10. Dr. Simone Seite, Maneesh Gupta, Dr. Wolfram Lux and Nikolaos Kontos. Achieving launch excellence in oncology: adapting to new market realities. [Online] IMS consulting group. [Citação: 05 de 03 de 2013.]



http://www.imsconsultinggroup.com/deployedfiles/consulting/Global/Content/Our%20Latest%20Thinking/Static%20Files/IMSCG_Launch_Excellence_in_Oncology_Nov_2011.pdf.

11. Agrawal, Dr. Vishal. TOP Ten global pharma. [Online] worldpharmaceuticals. [Citação: 10 de 03 de 2013.]

<http://www.worldpharmaceuticals.net/editorials/21/Top%20ten%20global%20pharma.pdf>.

12. FDA approves new treatment for severe neutropenia in certain cancer patients. [Online] [Citação: 27 de 03 de 2013.]

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm317392.htm>.

13. Thomson Reuters. Biomarkers: An indispensable Addition to the drug development toolkit. Examining the potential of biomarkers. [Online] [Citação: 05 de 03 de 2013.]

<http://clsdf.com/wpcontent/uploads/2009/12/Thomson-Reuters-Examining-Biomarkers-20092.pdf>.

14. Dr. Christopher L. Wasden, Global Healthcare Innovation Leader, PwC, and Brian S. Williams, Global Healthcare, Director Clients and Markets, PwC. Owning the disease: A new transformational business model for healthcare. [Online] PwC. [Citação: 17 de 03 de 2013.] <http://www.pwc.com/il/en/pharmaceuticals/assets/owning-the-disease.pdf>.

15. Estatísticas Ordem dos Médicos- Distribuição por Especialidade, Idade e Sexo - 2000. [Online] Ordem dos Médicos Portuguesa. [Citação: 10 de 03 de 2013.]

https://www.ordemosmedicos.pt/?lop=stats_medicos&type=1&ano=2000.

16. Jeffrey Bendix, Senior Editor and Michele B. Kaufman PharmD and Maude L. Campbell. Drug topics: Oral oncology drugs. *Drug topics. the voice of the pharmacist*. [Online] [Citação: 15 de 03 de 2013.]

<http://drugtopics.modernmedicine.com/drug-topics/news/modernmedicine/modern-medicine-feature-articles/oral-oncology-drugs?id=&pageID=1&sk=&date=>.

17. Bioassociate Consulting & Management Ltd. 2012: Winners & Losers of the Pharmaceutical Industry. [Online] [Citação: 05 de 03 de 2013.]

<http://www.bioassociate.com/wp-content/uploads/downloads/2012/12/Bioassociate-2012-Winners-Losers.pdf>.

18. Million, Alex Chiang & Ryan P. Personalized medicine in oncology: next generation. *Nature*. December 2011, Vol. 10, Nature Reviews Drug Discovery.

19. Wen Shi, PhD and Guru Muralimoah, PhD. Campbell Alliance's Oncology Index MAXIMIZING VALUE IN A CHANGING PARADIGM. [Online] [Citação: 20 de 03 de 2013.]

<http://www.campbellalliance.com/articles/Campbell%20Alliance%20%20Oncology%20Index%20March%202013.pdf>.

20. Balasubramanyam Nistla THE FUTURE OF ONCOLOGY. [Online] [Citação: 25 de 03 de 2013.] http://www.worldpharmaceuticals.net/editorials/016sept09/WPF016_thefuture.pdf.



21. FDA approves Inlyta to treat patients with a type of advanced kidney cancer. [Online] [Citação: 25 de 03 de 2013.]
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm289423.htm>.
22. FDA approves new treatment for most common type of skin cancer. [Online] [Citação: 25 de 03 de 2013.]
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm289545.htm>.
23. FDA approves Perjeta for type of late-stage breast cancer. [Online] [Citação: 25 de 03 de 2013.]
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm307549.htm>.
24. FDA approves Kyprolis for some patients with multiple myeloma. [Online] [Citação: 26 de 03 de 2013.]
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312920.htm>.
25. FDA approves Zaltrap for metastatic colorectal cancer. [Online] [Citação: 27 de 03 de 2013.] <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm314372.htm>.
26. FirstWord Lists – What 10 products are expected to be industry’s largest growth drivers through to 2017? [Online] [Citação: 15 de 03 de 2013.]
<http://www.firstwordpharma.com/node/1069093?tsid=13>.
27. FDA approves new treatment for a type of late stage prostate cancer. [Online] [Citação: 27 de 03 de 2013.]
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm317838.htm>.
28. FDA approves new orphan drug for chronic myelogenous leukemia. [Online] [Citação: 28 de 03 de 2013.]
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm318160.htm>.
29. FDA approves new treatment for advanced colorectal cancer. [Online] [Citação: 28 de 03 de 2013.]
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm321271.htm>.
30. FDA approves Synribo for chronic myelogenous leukemia. [Online] [Citação: 28 de 03 de 2013.]
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm325895.htm>.
31. FDA approves Cometriq to treat rare type of thyroid cancer. [Online] [Citação: 29 de 03 de 2013.] <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm330143.htm>.
32. FDA approves Iclusig to treat two rare types of leukemia. [Online] [Citação: 25 de 03 de 2013.] <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm332252.htm>.
33. FDA approved drugs: Ado-Trastuzumab Emtansine. [Online] [Citação: 28 de 03 de 2013.] <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm340913.htm>.
34. FDA approved drugs: Pomalidomide. [Online] [Citação: 26 de 03 de 2013.]
<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm339286.htm>.



35. Wein, Dr. Wolfgang. Oncology 2010 – Issues and Trends. [Online] [Citação: 02 de 05 de 2013.] <http://www.bdaoncology.org/docs/2010alpine5ww.pdf>.

36. Roche/Genentech's breakthrough T-DMI wins blockbuster OK for breast cancer. [Online] [Citação: 15 de 03 de 2013.] <http://www.fiercebiotech.com/story/roche-genentechs-breakthrough-t-dmi-wins-blockbuster-ok-breast-cancer/2013-02-22>.

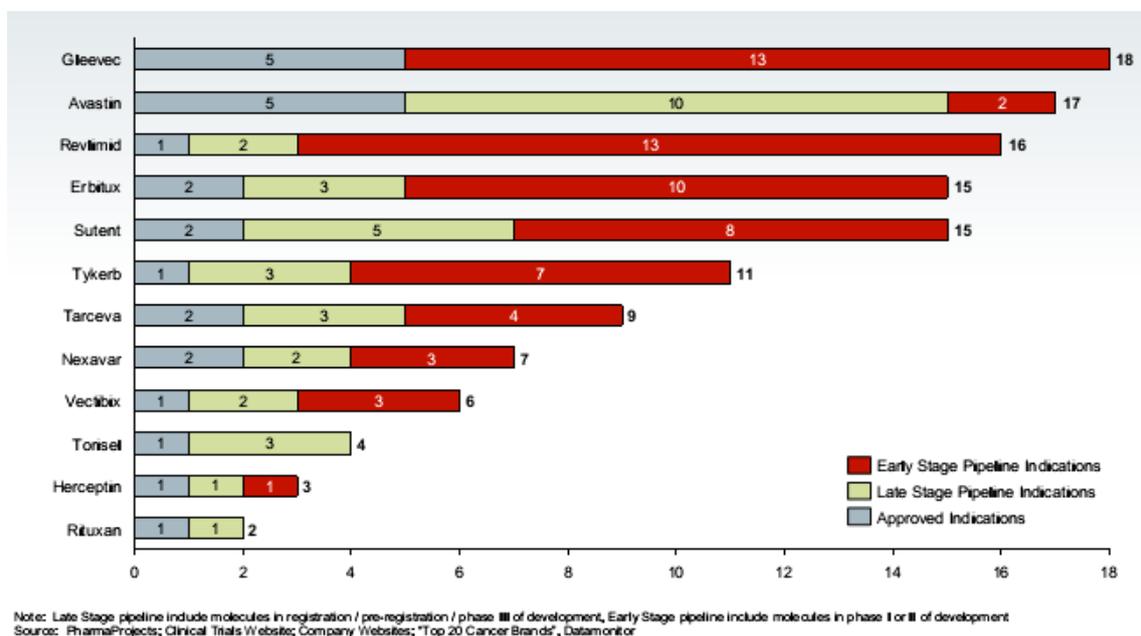


ANEXOS

Anexo I-População e dados demográficos de países europeus e dos Estados Unidos da América. Verifica-se uma população envelhecida onde cerca de 30% das mortes são devidas a cancro. Retirado de Alex Chiang & Ryan P. Million. (18).

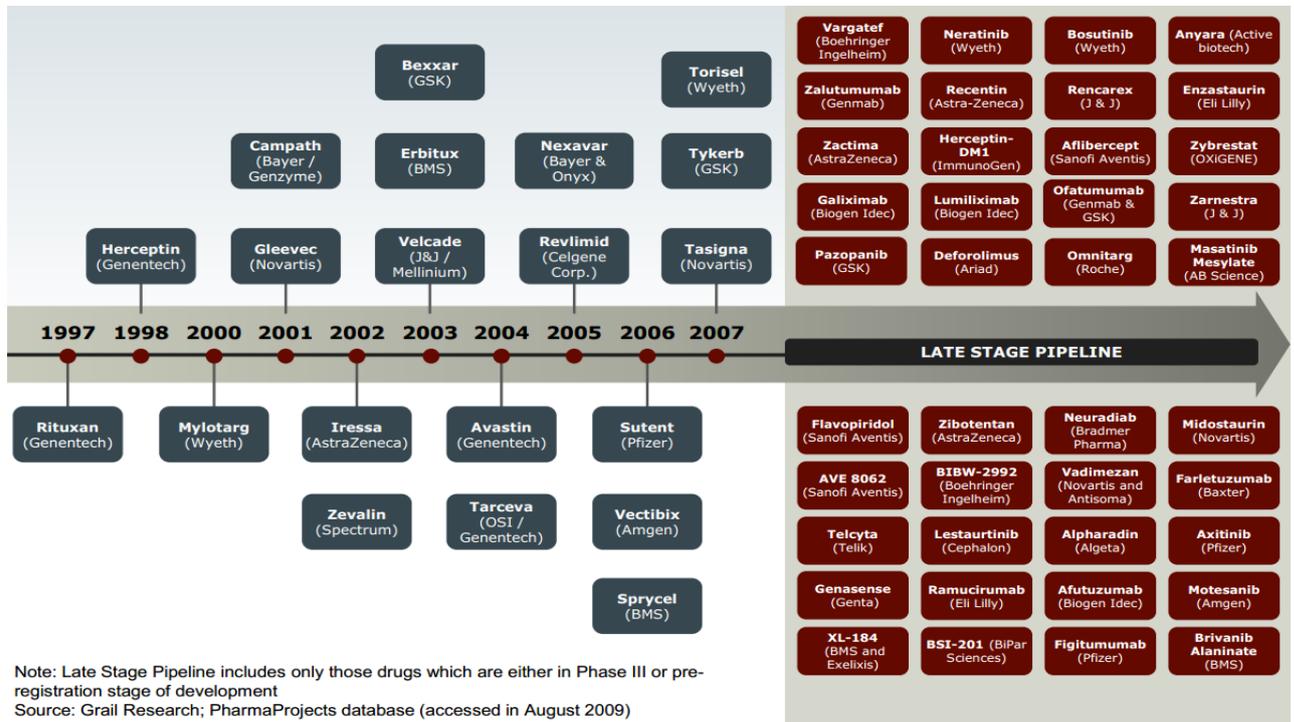
	France	Germany	Italy	Spain	UK	EU Average	United States
Population (millions)	62.6	82.8	58.1	45.8	61.9	EU 15: 392,518 EU 27: 497,444	307,212 (July 2009 est)
% Population >65 years of age	16.40%	20.30%	20.20%	18.10%	16.20%	17.34%	12.80%*
Life expectancy	80.98	79.36	80.20	80.06	79.01	78.67	78.11
Mortality rate/1000 population	8.56	10.90	10.72	9.99	10.02	10.28	8.38
% Mortality due to cancer	28.9% (2006)	25.7% (2006)	28.8% (2006)	26% (2006)	29.2% (2007)	N/A	24% (2006)

Anexo 2- Principais produtos oncológicos e respectivo número de indicações terapêuticas aprovadas ou em processo de aprovação. Verifica-se um elevado número de indicações por produto. Retirado de Grail research – Oncology Changing Market Dynamics. (5)

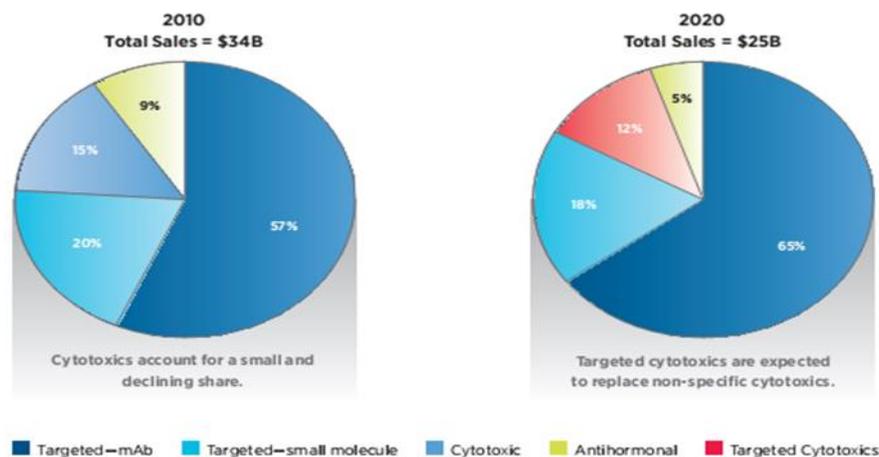




Anexo 3- Número de moléculas oncológicas em vias de comercialização no espaço temporal de 1997 até 2009. Verifica-se a um aumento exponencial com o decorrer do tempo. Retirado de Grail research – Oncology Changing Market Dynamics. (5)



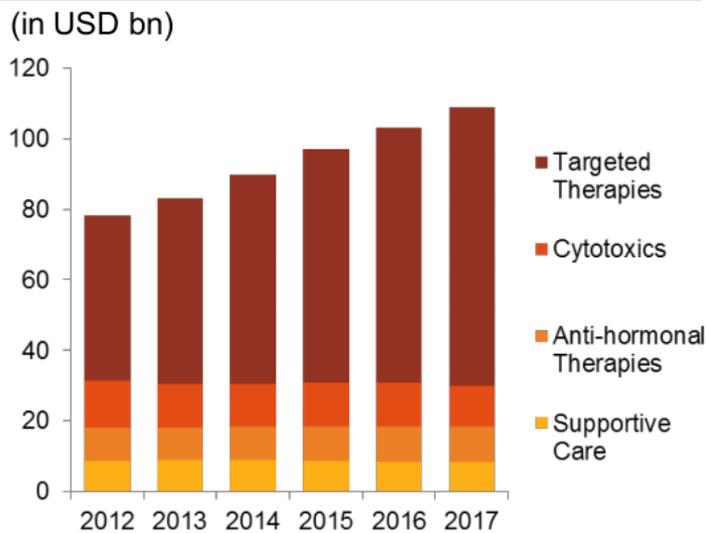
Anexo 4- Distribuição das vendas em valor por categoria terapêutica para os 10 principais produtos oncológicos, nos anos de 2000 e 2020. Neste espaço temporal é esperado um aumento da relevância dos anticorpos monoclonais em detrimento dos citotóxicos não específicos. Retirado de Wen Shi, PhD and Guru Muralimoah, PhD. (19).



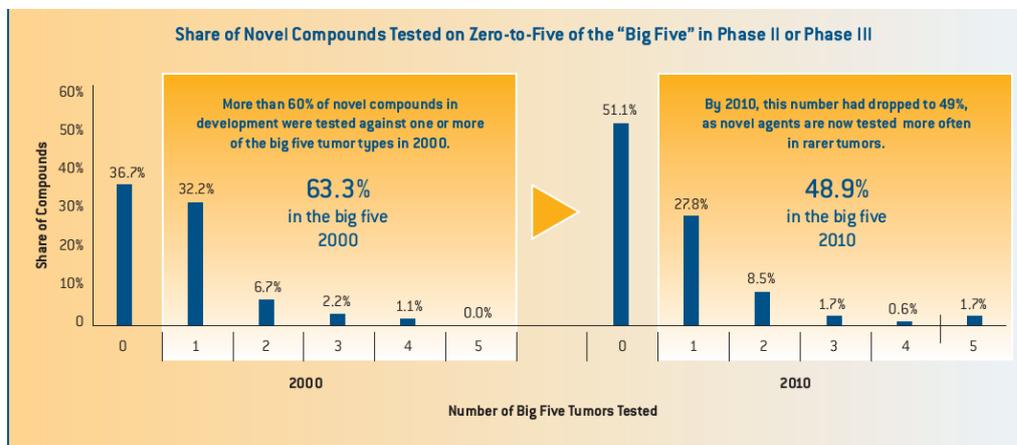


Anexo 5- Valor de vendas estimados para os vários tipos de terapias oncológicas entre os anos 2012 a 2017. Verifica-se um crescimento marcado das terapias específicas. Retirado de Alex Chiang & Ryan P. Million. (18).

Worldwide Oncology Sales Estimates 2012-2017 by Therapy Class

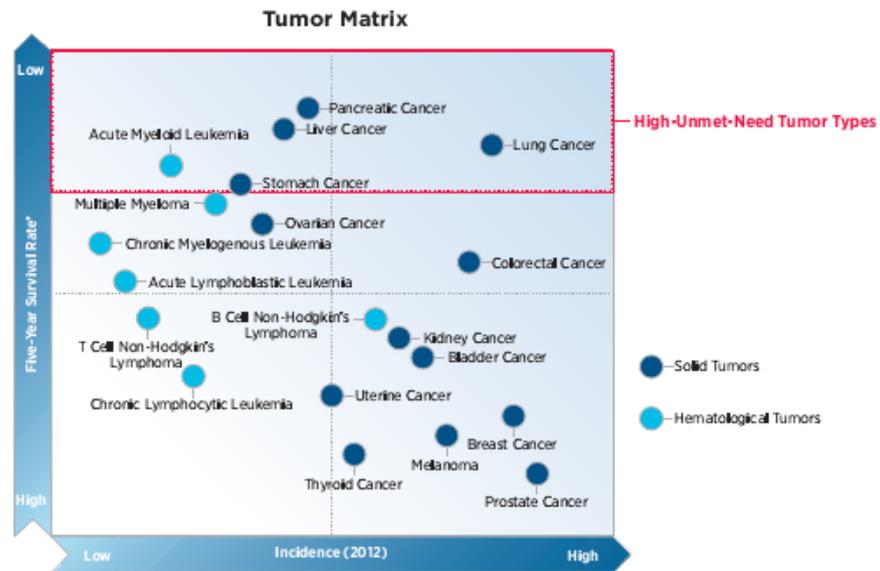


Anexo 6- Percentagem do número de moléculas em desenvolvimento indicadas para o tratamento dos cinco tipos de cancro de maior prevalência, aos anos de 2000 e 2010. Verifica-se uma diminuição da tendência de desenvolvimento de produtos para os 5 maiores tipos de cancros neste espaço temporal, o que evidencia a tendência de desenvolvimento de produtos oncológicos para os cancros de menor prevalência e/ou raros. Retirado de Naeymi-Rad, Jeff Stewart and Nader, (8).





Anexo 7- Distribuição dos vários tipos de tumor segundo a sua prevalência e a taxa de sobrevivência a 5 anos. Verifica-se que cancros com elevada prevalência e baixa taxa de sobrevivência a 5 anos representam as necessidades terapêuticas menos preenchidas pela indústria farmacêutica. Retirado de Wen Shi, PhD and Guru Muralimoah, PhD. (19).



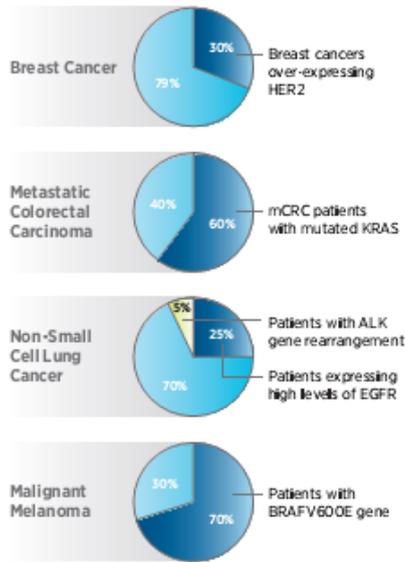
*Five-year relative survival rates for all stages at diagnosis, 2001-2007

Source: National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). Cancer Statistics. Available at <http://seer.cancer.gov/statistics/>. Accessed July 2012.

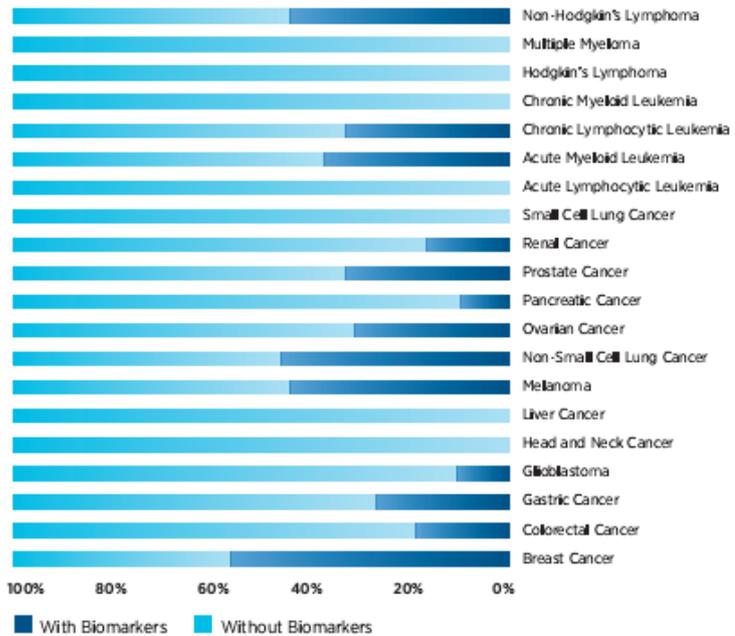


Anexo 8- Tipos de cancro com produtos aprovados para sub-populações específicas e expressão da utilização de biomarcadores na fase III de desenvolvimento clínico. Retirado de Wen Shi, PhD and Guru Muralimoah, PhD. (19).

Tumor Types With Approved Drugs for Specific Subpopulations



Phase III Oncology Assets With Biomarkers



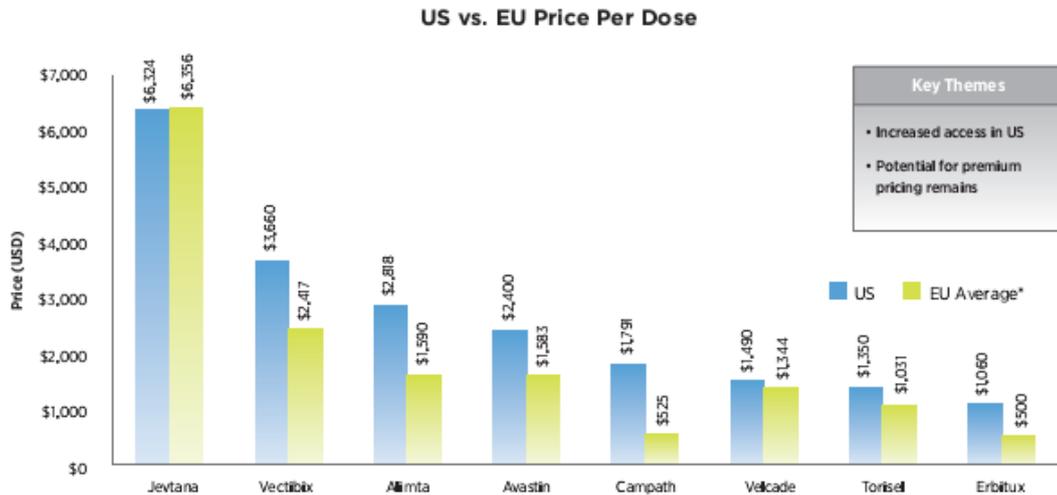
Sources: Shi W. Solid tumor agents dominate the future of biomarkers. *Oncology Business Review*. March 2012; Kwak EL et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363:1693-1703; Christensen JG et al. Cytoreductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Met, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma. *Mol Cancer Ther*. 2007 Dec;6(12 Pt 1):3314-22; Hudis CA et al. Trastuzumab: mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*. 2007; 357:39-51.

Anexo 9- Biomarcadores e os respectivos produtos aprovados para utilização quando estes estão presentes. Retirado de Naeymi-Rad, Jeff Stewart and Nader, (8).

Oncology Biomarkers: FDA Label Indications, Warnings, and Contraindications		
Biomarker	Product (Indication)	Utility
CD117 (c-Kit)	Gleevec (GIST, ASM)	Must have c-Kit (GIST); must not have D816C c-Kit mutation (ASM)
DPD	Xeloda (BC, CRC)	Dosage tailored in DPD deficiency
EGFR	Erbix, Vectibix (CRC)	Indicated for EGFR expressing CRC
Estrogen receptor	Tamoxifen (BC)	ER-positive patients more likely to benefit
G6PD	Elitek (Lymphoma, leukemia, solid tumors)	Contraindicated for G6PD deficiency
HER2/neu	Herceptin (BC, gastric), Tykerb (BC)	Must have HER2 over-expression
KRAS	Erbix, Vectibix (CRC)	Not recommended for KRAS codon 12 or 13 mutations
PDGFR	Gleevec (MDS)	Must be associated with PDGFR gene rearrangements
Philadelphia chromosome	Gleevec (CML, ALL, AML), Sprycel (CML, ALL), Tasigna (CML)	Must be Philadelphia chromosome positive
PML/RAR-alpha	Trisenox	Must have PML/RAR-alpha expression or t(15:17) translocation
TPMT	Purinethol (ALL), Thioguanine (ANL)	TPMT deficiency requires dose reductions
UGT1A1	Camptosar (CRC)	Dose reductions in UGT1A1*28 homozygotes
5q deletion	Revlimid	Indicated for 5q deletion cancers



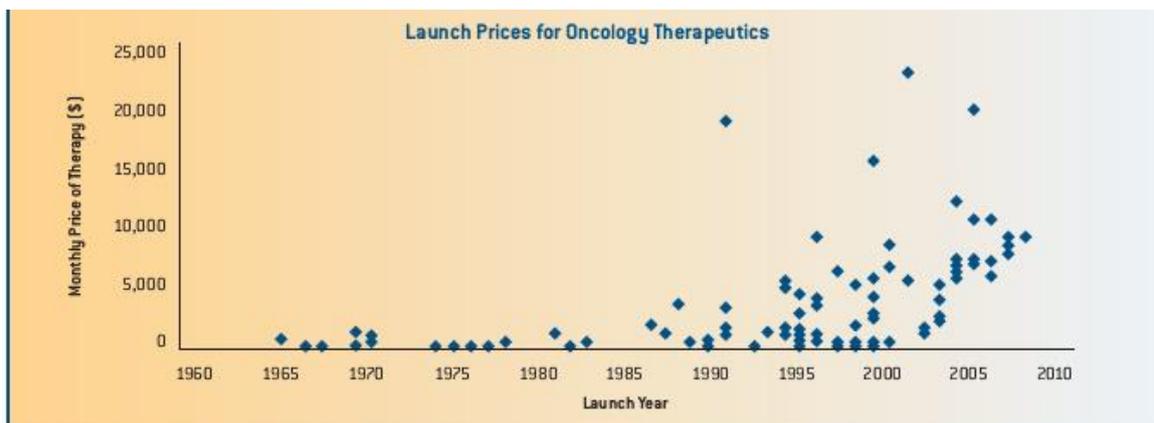
Anexo 10- Comparação de preços por dose de produtos oncológicos entre a Europa e os Estados Unidos da América. Verifica-se que os preços praticados nos Estados Unidos da América são superiores. Retirado de Wen Shi, PhD and Guru Muralimoah, PhD. (19).



*EU average consists of UK, Germany, and France prices.

Sources: Tufts Center for Drug Development. Research. Available at http://csdd.tufts.edu/news/complete_story/pr_ir_jul-aug_2012. Accessed July 2012; Cowen Therapeutic Categories Outlook. Oncology and Hematology. February 2012; zenRx Research. Access to database. Available at <http://zenrx.org/search.asp>. Accessed July 2012.

Anexo 11- Preço no lançamento de produtos oncológicos entre 1960 e 2010. Verifica-se um aumento exponencial do preço no lançamento ao longo do tempo. Retirado de Naeymi-Rad, Jeff Stewart and Nader, (8).





Anexo 12- Alguns dos principais produtos oncológicos da actualidade e respectiva data da possível comercialização de genéricos. Retirado de Alex Chiang & Ryan P. Million. (18).

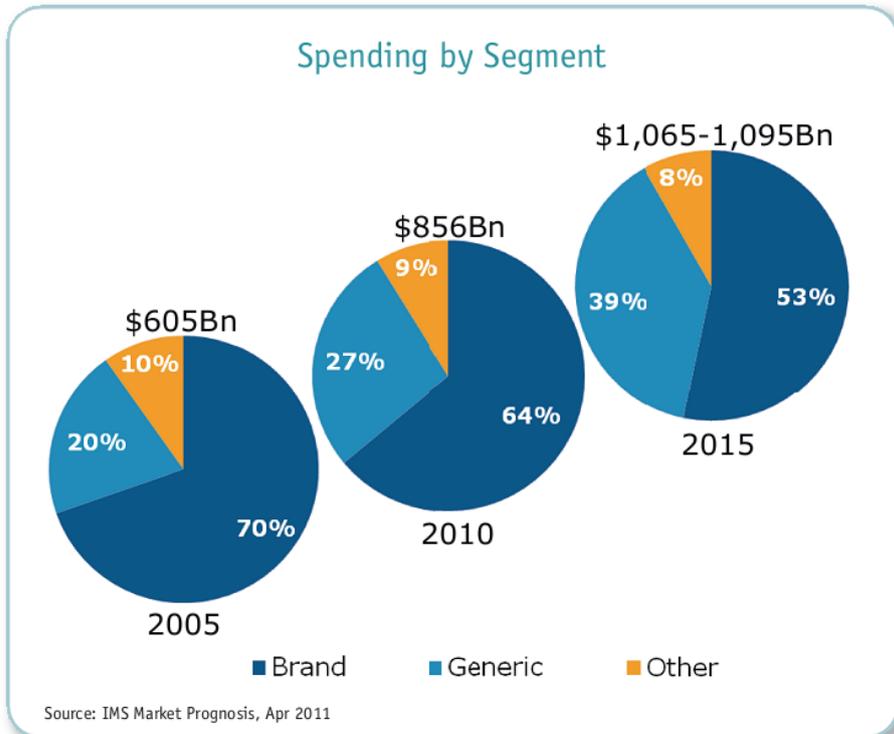
	EPO	Neupogen	Herceptin	Rituxan	Avastin
Market launch	1990	1991	1998	1997	2004
Patent expiry	2013	2013	2015	2015	2017
Data exclusive expiry	2002	2003	2010	2009	2016
Market open to biosimilar entrant	2013	2013	2015	2015	2017

Anexo 13- Alguns dos principais produtos oncológicos da actualidade, benefícios clínicos adicionais e custos, respectivos. Observa-se um aumento de custo bastante elevado face aos benefícios clínicos. Retirado de Grail research – Oncology Changing Market Dynamics. (5)

Drug	Company	Indication	Year of Approval	Incremental Benefit	Incremental Cost of Therapy (USD)	Cost / Life Year Gained (LYG) (USD) ¹
Avastin ^a	Roche	Breast Cancer	2008	4 months survival	50,000	150,000
Tykerb ^b	GSK	Breast Cancer	2007	0.127 months survival	21,484	169,165
ixempra ^c	BMS	Breast Cancer	2007	1.96 months survival	30,900	189,184
Avastin ^b	Roche	Non-small Cell Lung Cancer	2006	2.3 months survival	66,270–80,343	345,757–419,181
Tarceva ^b	OSI Pharmaceuticals / Roche	Pancreatic Cancer	2005	0.4 months survival	12,156–16,613	364,680–498,390
Erbix ^b	BMS	Colorectal Cancer	2004	1.44 months survival	21,954	182,950



Anexo 14- Distribuição dos custos em medicamentos pelas categorias de produtos de marca, produtos genéricos, e outros produtos nos anos de 2005, 2010, 2015. Verifica-se que ao longo do tempo ocorre um aumento do uso de genéricos em detrimento do uso de produtos de marca. Retirado de IMS health report – Medicines Outlook Trough 2016 (3).





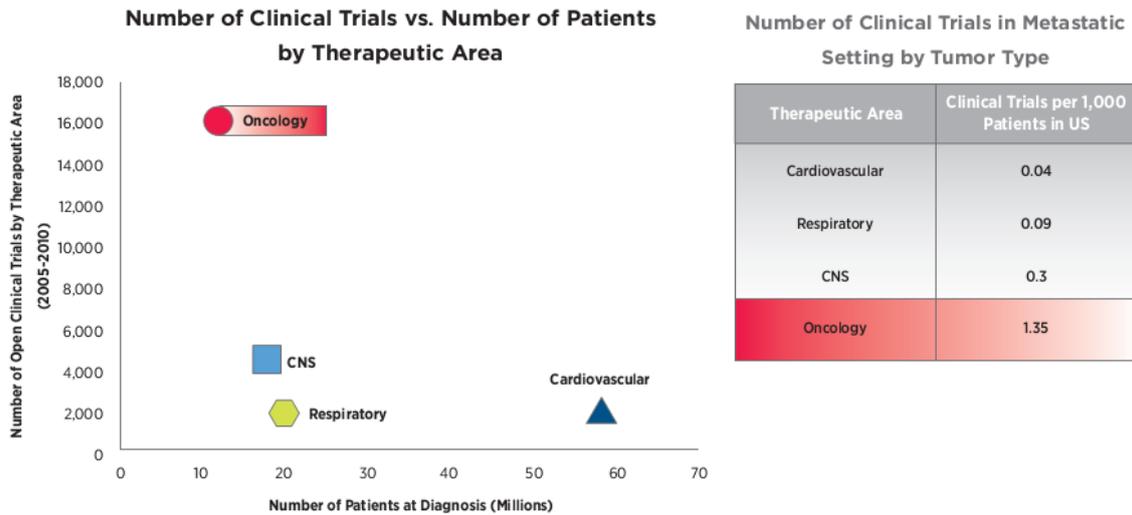
Anexo 15- Tabela que enumera alguns dos ensaios clínicos realizados onde o fármaco em desenvolvimento era comparado com o seu competidor directo. Retirado de Grail research – Oncology Changing Market Dynamics. (5)

			Comparison	Condition	Trial Sponsor	Expected Completion Date
			Zactima vs Tarceva ^a	Second line NSCL Cancer	Astrazeneca	Results were expected in September 2009; Regulatory submissions withdrawn
			Recentin vs Avastin ^a	First line metastatic Colorectal Cancer	Astrazeneca	May 2011
			Sutent vs. Avastin ^{1,b}	First line metastatic Breast Cancer	Pfizer	Halted in June 2009
			Sprycel vs Gleevec ^{2,c}	First line CML	Bristol-Myers Squibb	Complete
			Tykerb vs Herceptin ^a	Adjuvant Breast Cancer	GlaxoSmithKline	May 2013

Note: ¹Trial halted in June 2009 as better survival rates could not be established; ²FDA approved Sprycel for treatment of CML since the study established better survival rates in Gleevec-resistant patients. The drug fulfills the need for second line treatment.
 Source: ^aClinicaltrials.gov, ^bPfizer halts Sutent breast-cancer trial, ftercepharma.com, June 2009; ^cFDA Grants Full Approval For SPRYCEL For The Treatment Of Adults With Chronic Myeloid Leukemia, MedicalNewsToday, May 2009



Anexo 16- Distribuição de áreas terapêuticas tendo em conta o número de doentes diagnosticados e o número de ensaios clínicos a ser realizados. Verifica-se que a área da oncologia se destaca por um elevado número de ensaios clínicos a ser realizados e por um baixo número de doentes diagnosticados. Retirado de Wen Shi, PhD and Guru Muralimoah, PhD. (19).



Sources: ClinicalTrials.gov. Available at www.clinicaltrials.gov. Accessed August 2012; Campbell Alliance analysis; American Cancer Society. Learn about cancer. Available at <http://www.cancer.org/Cancer/CancerBasics/cancer-prevalence>. Accessed August 2012; Cowen Therapeutic Category Outlook. February 2012.

Anexo 17- Comparação de taxa médias de sobrevida para vários tipos de cancro entre o passado e o presente. Retirado de Dr. Wolfgang Wein Oncology 2010 – Issues and Trends. (35)

<u>Disease</u>	<u>Median Overall Survival (Months)</u>		
	<u>Before</u>	<u>Now</u>	<u>Reference</u>
Breast Cancer, All	12	>56	Giordano, 2004
Colon Cancer	12	>30	Grothey, 2009
Lung Cancer (NSCLC)	10.1	11.3	Pirker, 2009
Ovarian	12	36	Hoskins, 2009
Renal Cell Cancer	14	28	Cella, 2008
Head and Neck	29	49	Bonner, 2006