

EVOLUÇÃO DE CUSTOS MEDICAMENTOS INOVADORES RESULTADOS

DR^a PAULA VIEIRA

DR^a MARTINHA GARCIA

EVOLUÇÃO CONSUMOS SESARAM 2018- 2020

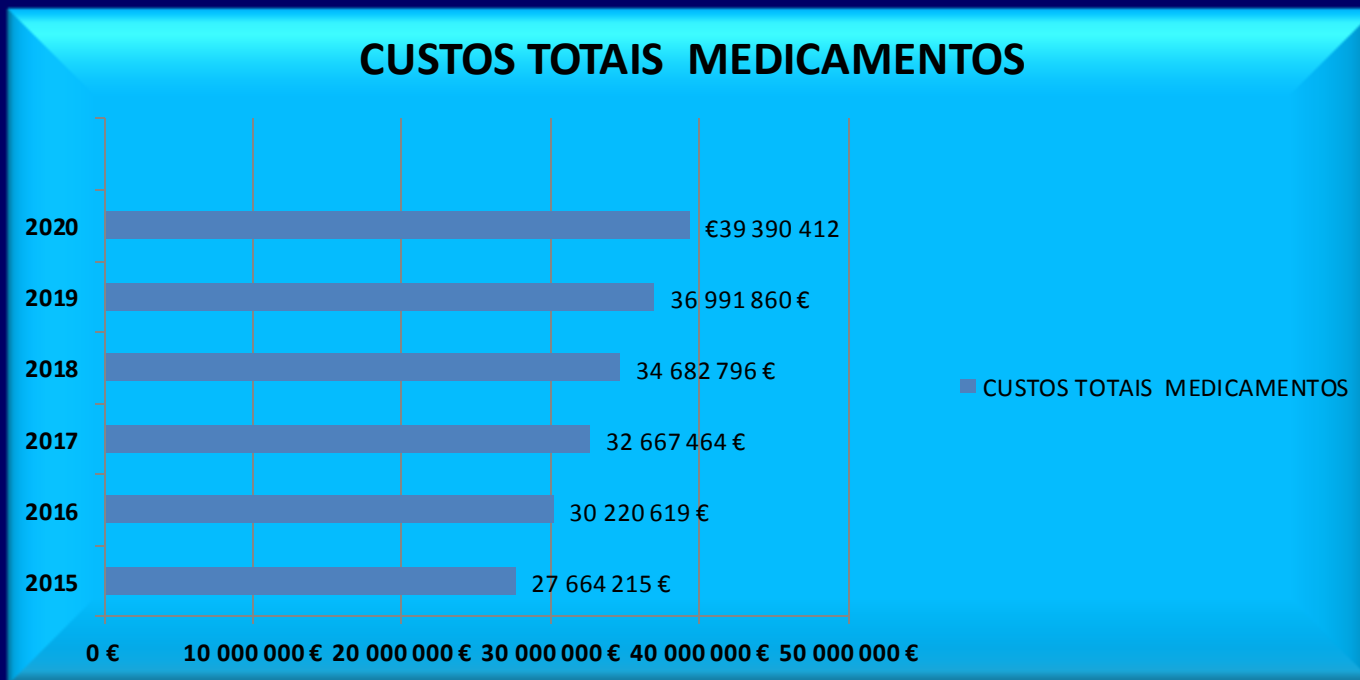
EVOLUÇÃO DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS 2018 - 20120 - ANUAL									
MEDICAMENTOS/ AREAS TERAPEUTICAS	2018			2019			2020		
	VALOR	%	Nº MED.	VALOR	%	Nº MED.	VALOR	%	Nº MED.
ONCOLOGIA	4 796 562,93 €	32,02	13	5 842 925,14 €	38,30%	14	7 746 293,17 €	0,44	17
VIRUS IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA	2 368 602,93 €	15,81	7	2 242 952,37 €	14,70%	6	2 490 017,54 €	0,14	5
HEPATITE C	1 243 548,60 €	8,30	3	1 067 941,73 €	7,00%	3	380 174,82 €	0,02	1
ARTRITE REUMATOIDE / DOENÇA INFLAMATORIA INTESTINAIS / DOENÇAS AUTOIMUNES/ PSORIASSE	1 709 339,81 €	11,41	5	1 221 202,63 €	8,01%	4	1 488 169,28 €	0,09	5
OXIGENIO	1 480 598,09 €	9,88	1	1 348 966,85 €	8,84%	1	1 314 936,00 €	0,08	1
FACTORES COAGULAÇÃO	903 173,94 €	6,03	3	480 839,30 €	3,15%	2	381 324,30 €	0,02	1
MED.SUBSTITUIÇÃO ENZIMATICA	463 747,91 €	3,10	1	653 837,03 €	4,29%	2	1 082 981,93 €	0,06	3
ESCLEROSE MULTIPLA	346 747,98 €	2,31	1	322 143,90 €	2,11%	1	294 920,23 €	0,02	1
HIPERTENSÃO PULMONAR	0,00 €	0,00	0	0,00 €	0,00%	0	0,00 €	0,00	0
VACINAS	312 926,79 €	2,09	1	602 270,92 €	3,95%	2	719 188,93 €	0,04	2
DERIVADOS PLASMA	300 447,22 €	2,01	1	356 879,13 €	2,34%	1	677 857,71 €	0,04	2
ANTICOAGULANTES	213 143,20 €	1,42	1	0,00 €	0,00%	0	0,00 €	0,00	0
SIMPATICOMIMETICOS	0,00 €	0,00	0	0,00 €	0,00%	0	0,00 €	0,00	0
ANTIMICROBIANOS	0,00 €	0,00	0	0,00 €	0,00%	0	0,00 €	0,00	0
MEIOS COMPLEMENTARES DIAGNOSTICO	198 020,64 €	1,32	1	432 343,07 €	2,83%	2	0,00 €	0,00	0
FACT.ESTIM. GLOBULOS VERMELHOS	0,00 €	0,00	0	0,00 €	0,00%	0	0,00 €	0,00	0
FIBROSE QUISTICA	207 886,56 €	1,39	1	245 700,00 €	1,61%	1	0,00 €	0,00	0
SINDROME HEMOLITICO UREMICO ATIPICO	433 908,76 €	2,90	1	436 440,15 €	2,86%	1	612 701,41 €	0,04	1
ANTI ANEMICOS	0,00 €	0,00	0	0,00 €	0,00%	0	231 880,75 €	0,01	1
TOTAL 40+ MEDICAMENTOS	14 978 655,36 €	100%	40	15 254 442,22 €	100%	40	17 420 446,07 €	100%	40
TOTAL MEDICAMENTOS	34 682 796,47 €		2127	36 991 860,22 €		1928	39 390 412,86 €		1986
PESO DOS 40+	43,19%		1,88%	41,24%		2,07%	44,23%		2,01%
VARIAÇÃO	6,17	2018/2019		6,66	2019/2020		6,48%		

FONTE: DADOS SESARAM

EVOLUÇÃO CONSUMOS SESARAM

2015- 2020 EVOLUÇÃO

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	TOTAL
CUSTOS MEDICAMENTOS	27 664 215 €	30 220 619 €	32 667 464 €	34 682 796 €	36 991 860 €	39 390 412 €	201 617 369 €

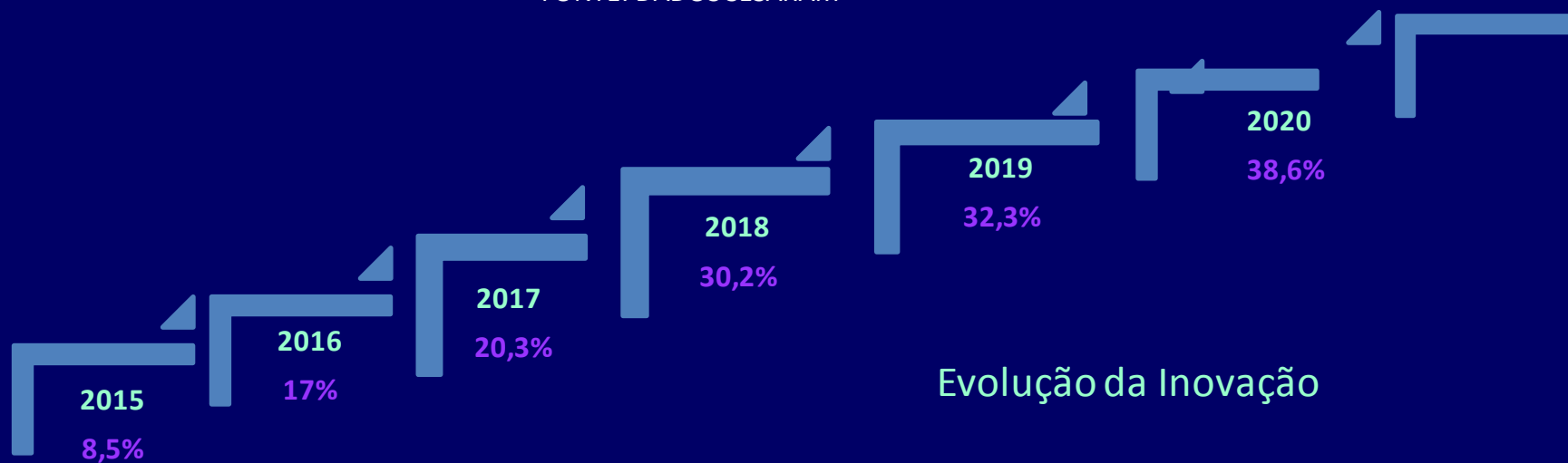


FONTE: DADOS SESARAM

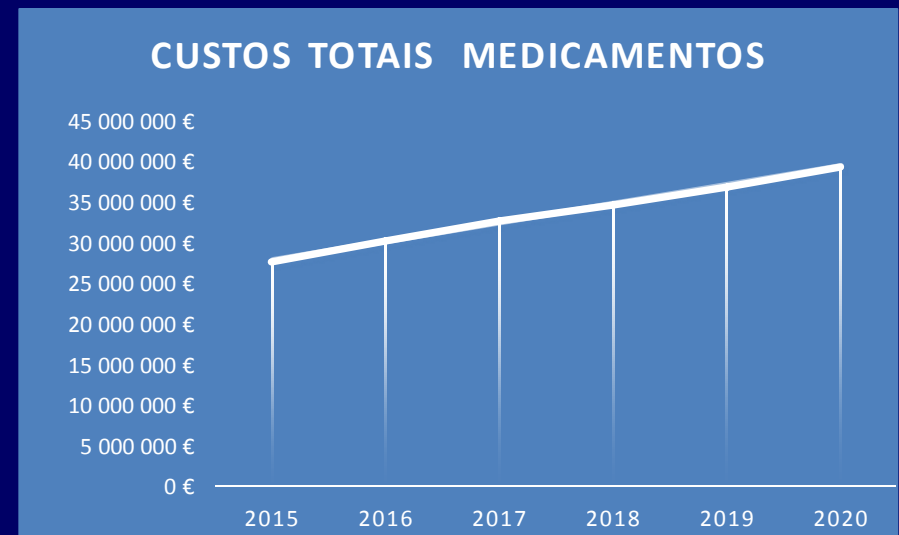
EVOLUÇÃO CONSUMOS SESARAM 2015- 2020

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
CUSTOS TOTAIS MEDICAMENTOS	27.664.215 €	30.220.619 €	32.667.464 €	34.682.796 €	36.991.860 €	39.390.412,86 €
EVOLUÇÃO CUSTOS		9,2%	8,1%	6,2%	6,7%	6,5%
CUSTOS COM INOVADORES	2.356.029 €	5.142.568 €	6.647.308 €	10.464.368 €	11.950.043 €	15.214.369 €
% CUSTOS COM INOVAÇÃO	8,52%	17,02%	20,35%	30,17%	32,30%	38,62%

FONTE: DADOS SESARAM



EVOLUÇÃO CONSUMOS SESARAM 2015- 2020



CUSTOS COM INOVADORES POR ÁREA TERAPÊUTICA

INOVAÇÃO POR AREAS TERAPÊUTICAS	2015	2016	2017	2018	2019	2020
ONCOLOGIA	739.707 €	1.687.985 €	2.431.609 €	4.170.263 €	5.124.694 €	7.704.175 €
HEPATITE C	443.425 €	2.019.389 €	2.059.368 €	1.650.539 €	1.175.550 €	700.865 €
HIV	0 €	0 €	0 €	1.513.205 €	2.073.897 €	2.425.819 €
AR / CROHN / HIDRADENITE/ AUTOIMUNES/ PSORRIASE/	888.715 €	985.173 €	1.049.166 €	1.497.008 €	1.167.692 €	1.467.274 €
TOTAL ANO	2.073.862 €	4.694.563 €	5.542.160 €	8.833.034 €	9.543.852 €	12.300.153 €

FONTE: DADOS SESARAM

HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA OS 17+ EM 2020

Medicamentos	Custos
TRASTUzumab 600 MG/5 ML SOL INJ FR 5 ML SC	935 837,84
PERTUzumab 420 MG/14 ML SOL INJ FR 14 ML IV	737 159,93
PEMBROLIzumab 25 MG/ML SOL INJ FR 4 ML IV	730 128,00
NIVOLumab 10 MG/ML SOL INJ FR 10 ML IV	611 843,92
IBRUtinib 140 MG COMP	528 000,87
ABIRATERona 500 MG COMP	438 694,96
ENZALUTamida 40 MG COMP	434 366,30
OLAPARib 150 MG COMP	429 220,38
RITUximab 120 MG/ML SOL INJ FR 11.7 ML SC	427 085,74
DARATUmumab 20 MG/ML SOL INJ FR 20 ML IV	417 363,92
RIbociclib 200 MG COMP	377 120,41
LENAIdomida 25 MG CÁPS	351 329,76
BEVACIzumab 25 MG/ML SOL INJ FR 16 ML IV	340 869,46
LENAIdomida 10 MG CÁPS	267 704,36
PANITUmumab 20 MG/ML SOL INJ FR 20 ML IV	250 007,77
ALECtinib 150 MG CÁPS	239 462,83
OSIMERTinib 80 MG COMP	230 096,72

FONTE: DADOS SESARAM

CFT – SESARAM

1. **Atuar como órgão de ligação** entre os Serviços de Ação médica e os serviços farmacêuticos;
2. Pronunciar-se sobre a **correção da terapêutica prescrita** aos doentes;
3. **Elaborar o Formulário do Medicamento da US, e implementar e monitorizar o cumprimento;**
4. **Monitorizar os dados resultantes da utilização** de medicamentos
5. **Representar a instituição na articulação com a CNFT** e colaborar com a mesma, disponibilizando a informação e os pareceres acerca da utilização dos medicamentos na sua instituição, sempre que para isso seja solicitada;
6. **Analisar** com cada serviço hospitalar os custos da terapêutica que lhe são imputados, **auditar** periodicamente e **identificar** desvios na utilização dos medicamento

CFT – SESARAM

7. **Monitorizar** regularmente a prescrição interna de medicamentos;
8. Promover a **emissão de recomendações** sobre a prescrição e utilização de medicamentos dirigidas aos profissionais de saúde e utentes
9. **Envio regular de informação** sobre a prescrição e sobre a dispensa de medicamentos às ARS;
10. **Promover estratégias efetivas** na utilização racional do medicamento;
11. **Articular com GCPPCIRA**, estabelecendo **mecanismos de monitorização** e utilização racional de antimicrobianos;
12. **Colaborar** com o Sistema Nacional de Farmacovigilância.

RESULTADOS



INDICADORES

Endpoints	Definition
Overall survival (OS)	Time from randomization* until death from any cause
Progression-free survival (PFS)	Time from randomization* until disease progression or death
Time to progression (TTP)	Time from randomization* until objective tumor progression; does not include deaths
Time to treatment failure (TTF)	Time from randomization* to discontinuation of treatment for any reason, including disease progression, treatment toxicity, and death
Duration of response (DoR)	Time from documentation of tumor response to disease progression
Objective response rate (ORR)	Proportion of patients with reduction in tumor burden of a predefined amount

Fonte: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics

METODOLOGIA

- **TIPO DE ESTUDO:** Análise retrospectiva.
- **OBJETIVO PRIMÁRIO:** Determinação da Mediana do Tempo de Utilização do Fármaco (mínimo e máximo de tempo) e/ou da Taxa de Resposta;
- **OBJECTIVO SECUNDÁRIO:** Avaliação do valor acrescentado da terapia inovadora no mundo real;
- **Segurança:** Não foi avaliada a toxicidade;
- **Exclusão de doentes:** Não exclusão por comorbilidades;

METODOLOGIA

➤ *Método:*

- ❖ Recolha de dados nos registos das Bases de Dados da Farmácia e da CFT;
- ❖ Determinação da Mediana do Tempo de Utilização do Fármaco - MTUF (primeiro e último dia que o doente levanta o medicamento na farmácia) – **Validada pelo Dep. Matemática UMA**
- ❖ Foram consultados os médicos assistentes e revistos os Processos Clínicos;
- ❖ Revisão do tratamento de dados pela estatística;
- ❖ Comparação da Mediana do tempo de Utilização com a PFS obtida nos ensaios que deram AIM e Financiamento e/ ou comparação de Taxas de Respostas

LIMITAÇÕES

- Amostra muito pequena e não comparável com os ensaios que deu AIM;
- Não avalia a toxicidade;
- Sem classificação do tumor;
- Monitorização de resposta não sistemática;
- Mediana do Tempo de Utilização de Fármaco não é igual à PFS.

CANCRO DA MAMA



PERTUZUMAB

INDICAÇÃO: *Cancro da mama HER2+ metastizado*

ESTUDO: *CLEOPTRA*

OBJETIVO PRIMARIO: sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliada por um comité de revisão independente (IRC), e definida como o tempo ocorrido desde a data de aleatorização até à data da progressão da doença ou morte (por qualquer causa), se a morte tiver ocorrido nas 18 semanas seguintes à última avaliação tumoral.

PERTUZUMAB

Tabela 3 Resumo de eficácia do estudo CLEOPATRA

Parâmetro	Placebo + trastuzumab + docetaxel n=406	Perjeta + trastuzumab + docetaxel n=402	HR (IC de 95%)	valor de p
Sobrevivência livre de progressão (revisão independente) - Objetivo primário* Nº de doentes com um acontecimento Mediana de meses	242 (59%) 12,4	191 (47,5%) 18,5	0,62 [0,51; 0,75]	< 0,0001
Sobrevivência global – objetivo secundário** Nº de doentes com um acontecimento Mediana de meses	221 (54,4%) 40,8	168 (41,8%) 56,5	0,68 [0,56;0,84]	0,0002
Taxa de resposta objetiva (ORR)[^] - objetivo secundário Nº de doentes com doença mensurável Respondedores*** IC de 95% para a ORR Resposta completa (CR) Resposta parcial (PR) Doença estável (SD) Doença progressiva (PD)	336 233 (69,3%) [64,1; 74,2] 14 (4,2%) 219 (65,2%) 70 (20,8%) 28 (8,3%)	343 275 (80,2%) [75,6; 84,3] 19 (5,5%) 256 (74,6%) 50 (14,6%) 13 (3,8%)	Diferença na ORR: 10,8% [4,2; 17,5]	0,0011
Duração da resposta †[^] n= Mediana das semanas IC de 95% para a mediana	233 54,1 [46; 64]	275 87,6 [71; 106]		

* Análise da sobrevivência livre de progressão primária, data de *cutoff* 13 maio 2011.

** Análise final da sobrevivência global, data de *cutoff* 11 fevereiro 2014.

*** Doentes com a melhor resposta global de CR ou PR confirmada por RECIST.

† Avaliada em doentes com a melhor resposta global de CR ou PR

[^] A taxa de resposta objetiva e a duração da resposta são baseadas em avaliações tumorais avaliadas pelo IRC.

FONTE: PERJETA RCM

Coorte: 23-4-2015 a 14-8-2019

DADOS VIDA REAL - DVR

Nº DOENTES	8
Mediana do tempo de utilização do fármaco (meses)	22,7
MIN - MAX (meses)	6,5 – 59,4

FONTE: DADOS SESARAM

POPULAÇÃO	ENSAIO	DVR
MEDIANA IDADES	53,4	58
GENERO M	0%	0
GÉNERO F	100%	100%

FONTE: TRIAL.GOV - CLEOPTRA

NENHUMA DOENTE FEZ TRASTUZUMAB
PREVIAMENTE
11% tinham feito no Cleoptra

TRASTUZUMAB EMTANSINA

INDICAÇÃO: *Cancro da mama localmente avançado irressecável (CMla) ou cancro da mama metastizado (CMm), HER2 positivo, que tinham recebido previamente tratamento com taxano e trastuzumab, incluindo doentes que receberam terapêutica prévia com trastuzumab e um taxano no contexto adjuvante e que recidivaram durante ou no período de seis meses após a conclusão do tratamento adjuvante.*

ESTUDO: *TDM4370g/BO21977 - EMILIA*

OBJETIVO: *Sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliada por uma comissão de revisão independente (IRC) e a sobrevivência global (OS)*

TRASTUZUMAB EMTANSINA

Coorte: 19-12-2017 a 27-8-2020

Tabela 8 Resumo da eficácia relativa ao estudo TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Lapatinib + Capecitabina N = 496	Trastuzumab Emtansina N = 495
Objetivos primários		
Sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliada por IRC		
Número (%) de doentes com evento	304 (61,3%)	265 (53,5%)
Mediana da duração da PFS (meses)	6,4	9,6
<i>Hazard ratio</i> (estratificado*)	0,650	
IC 95% do <i>Hazard ratio</i>	(0,549; 0,771)	
Valor de p (teste log-rank, estratificado*)	< 0,0001	
Sobrevivência global (OS)**		
Número (%) de doentes que morreram	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Mediana da duração da sobrevivência (meses)	25,1	30,9
<i>Hazard ratio</i> (estratificado*)	0,682	
IC 95% do <i>Hazard ratio</i>	(0,548; 0,849)	
Valor de p (teste log-rank, estratificado*)	0,0006	

FONTE: KADCYLA RCM

DADOS VIDA REAL - DVR

Nº DOENTES	8
Mediana do tempo de utilização do fármaco (meses)	9,8
MIN - MAX (meses)	3,6 – 24,1

FONTE: DADOS SESARAM

POPULAÇÃO	ENSAIO	DVR
MEDIANA IDADES	53	57,5
GENERO M	0,2%	0%
GÉNERO F	99,8%	100%

PALBOCICLIB

INDICAÇÃO: está indicado no tratamento de cancro da mama localmente avançado ou metastático positivo para recetores hormonais (HR) e negativo para o recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2): - em associação com um inibidor da aromatase; - em associação com fulvestrant em mulheres que receberam terapêutica endócrina anterior

ESTUDOS: Paloma-2: e Paloma-3

OBJETIVO: Determinação da PFS

PALBOCICLIB

Tabela 6. PALOMA-2 (população com intenção de tratar) - Resultados de eficácia baseados nas datas de cut-off primária e atualizada

	Análise primária (Cut-off de 26 de fevereiro de 2016)		Análise atualizada (Cut-off de 31 de maio de 2017)	
	IBRANCE mais letrozol (N = 444)	Placebo mais letrozol (N = 222)	IBRANCE mais letrozol (N = 444)	Placebo mais letrozol (N = 222)
Sobrevivência livre de progressão avaliado pelo investigador				
Número de acontecimentos (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Mediana PFS [meses (IC 95%)]	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
Hazard ratio [(IC 95%) e valor de p]	0,576 (0,463; 0,718), $p < 0,000001$		0,563 (0,461; 0,687), $p < 0,000001$	
Sobrevivência livre de progressão avaliado pelo comité independente				
Número de acontecimentos (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Mediana PFS [meses (IC 95%)]	30,5 (27,4; NE)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)

DADOS VIDA REAL - DVR

Nº DOENTES	5
Mediana do tempo de utilização do fármaco (meses)	15,7
MIN - MAX (meses)	4 – 31,2

FONTE: Palbociclib RCM

POPULAÇÃO	ENSAIO	DVR
MEDIANA IDADES	62	53
GENERO M	0	0
GÉNERO F	100%	100%

PALBOCICLIB

Tabela 8 - Resultados de eficácia – PALOMA-3 (avaliação pelo investigador, população com intenção de tratar)

	Análise atualizada (Cut-off 23 de outubro de 2015)	
	IBRANCE mais fulvestrant (N=347)	Placebo mais fulvestrant (N=174)
Sobrevivência livre de progressão (PFS)		
Número de acontecimentos (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediana [meses (IC 95%)]	11,2 (9,5;12,9)	4,6 (3,5;5,6)
Hazard ratio (IC 95%) e valor de <i>p</i>	0,497 (0,398;0,620), <i>p</i> <0,000001	

DADOS VIDA REAL - DVR

Nº DOENTES	4
Mediana do tempo de utilização do fármaco (meses)	13,4
MIN - MAX (meses)	6 - 29

FONTE: DADOS SESARAM

FONTE: Palbociclib RCM

POPULAÇÃO	ENSAIO	DVR
MEDIANA IDADES	57	51
GENERO M	0	0
GÉNERO F	100%	100%

RIBOCICLIB

INDICAÇÃO: indicado para o tratamento de mulheres com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com recetor hormonal (HR)-positivo, com recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2)–negativo em associação com um inibidor da aromatase ou fulvestrant como terapêutica inicial de base endócrina, ou em mulheres que receberam terapêutica endócrina prévia

ESTUDOS: MonaLeesa 2 ; Monaleesa 3 e Monaleesa 7

OBJETIVO: Determinação da PFS

RIBOCICLIB

Tabela 8 MONALEESA-2 - Resultados de eficácia (SLP) baseados na avaliação radiológica do investigador (*cut-off* 02 de janeiro de 2017)

	Análise atualizada (<i>cut-off</i> de 02 de janeiro de 2017)	
	Kisqali mais letrozol N=334	Placebo mais letrozol N=334
Sobrevivência livre de progressão		
SLP mediana [meses] (IC 95%)	25,3 (23,0-30,3)	16,0 (13,4-18,2)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,568 (0,457-0,704)	
valor-p ^a	9,63×10 ⁻⁸	

IC=intervalo de confiança; N=número de doentes;
^avalor-p é obtido através de teste de logrank estratificado unilateral.

FONTE: Ribociclib RCM

DADOS VIDA REAL - DVR

Nº DOENTES	4
Mediana do tempo de utilização do fármaco (meses)	10,67
MIN - MAX (meses)	3,5 – 24,9

FONTE: DADOS SESARAM

POPULAÇÃO	ENSAIO	DVR
MEDIANA IDADES	62	
GENERO M	0%	25%
GÉNERO F	100%	75%

RIBOCICLIB

Tabela 13 MONALEESA-3 (F2301) – Resultados de SLP atualizados com base em avaliação do investigador (*cut-off* 3 de junho de 2019)

	Kisqali mais fulvestrant N=484	Placebo mais fulvestrant N=242
Sobrevivência livre de progressão na população global do estudo		
Número de acontecimentos - n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
SLP mediana [meses] (IC 95%)	20,6 (18,6; 24,0)	12,8 (10,9; 16,3)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,587 (0,488; 0,705)	
Subgrupo contexto primeira linha^a		
	Kisqali mais fulvestrant n=237	Placebo mais fulvestrant n=128
Número de acontecimentos - n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
SLP mediana [meses] (IC 95%)	33,6 (27,1; 41,3)	19,2 (14,9; 23,6)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,546 (0,415; 0,718)	

FORNTE: Ribociclib RCM

DADOS VIDA REAL - DVR

Nº DOENTES	1
Mediana do tempo de utilização do fármaco (meses)	24,16
MIN - MAX (meses)	24,16

FORNTE: DADOS SESARAM

POPULAÇÃO	ENSAIO	DVR
MEDIANA IDADES	63	
GENERO M	0%	0%
GÉNERO F	100%	100%

CANCRO DO PULMÃO



OSIMERTINIB

INDICAÇÃO: TAGRISSO em monoterapia é indicado para:

→ tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do recetor do fator decrescimento epidérmico (EGFR).

→ tratamento de doentes adultos com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação positiva T790M do EGFR.

ESTUDO: FLAURA E AURA3

OBJECTIVOS: PFS

OSIMERTINIB

Tabela 5. Resultados de eficácia do AURA3 segundo avaliação pelo investigador

Parâmetro de eficácia	TAGRISSO (N=279)	Quimioterapia Pemetrexedo/Cisplatina ou Pemetrexedo/Carboplatina (N=140)
Sobrevivência Livre de Progressão		
Número de Acontecimentos (maturidade %)	140 (50)	110 (79)
Mediana, Meses (IC 95%)	10,1 (8,3; 12,3)	4,4 (4,2; 5,6)
HR (IC 95%); valor-p	0,30 (0,23; 0,41); $p < 0,001$	
Sobrevivência Global¹		

Coorte: 2017 a 14 -11-2019

DADOS VIDA REAL - DVR

Nº DOENTES	5
Mediana do tempo de utilização do fármaco (meses)	14,25
MIN - MAX (meses)	4,60 – 39,1

FONTE: TAGRISSO RCM

POPULAÇÃO	ENSAIO	VDR
MEDIANA IDADES	62	58
GENERO M	36%	20%
GÉNERO F	64%	80%

FONTE: DADOS SESARAM

CRIZOTINIB

INDICAÇÃO: XALKORI em monoterapia está indicado para:

→ tratamento de primeira linha de adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com cinase do linfoma anaplásico (ALK)-positivo;

→ tratamento de adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com cinase do linfoma anaplásico (ALK)-positivo previamente tratados

ESTUDO: 1014 – Doentes previamente tratados

ESTUDO: 1007 de Fase 3 aleatorizado - CPNPC avançado com ALK-positivo previamente tratado

OBJECTIVOS: PFS

CRIZOTINIB

Tabela 4. Resultados de eficácia em doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo não tratados previamente do Estudo 1014 de Fase 3 aleatorizado (análise populacional total)*

Parâmetro de Resposta	Crizotinib N=172	Quimioterapia N=171
Sobrevivência Livre de Progressão (Baseado no RRI)		
Número com acontecimentos, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
PFS mediana em meses (IC 95%)	10,9 (8,3, 13,9)	7,0 ^a (6,8, 8,2)
HR (IC 95%) ^b	0,45 (0,35, 0,60)	
valor p ^c	< 0,0001	
Sobrevivência Global^d		
Número de mortes, n (%)	71 (41%)	81 (47%)
OS mediana em meses (IC 95%)	NA (45,8, NA)	47,5 (32,2, NA)
HR (IC 95%) ^b	0,76 (0,55, 1,05)	
valor p ^c	0,0489	
Probabilidade de Sobrevivência aos 12 Meses, ^d % (IC 95%)	83,5 (77,0, 88,3)	78,4 (71,3, 83,9)
Probabilidade de Sobrevivência aos 18 Meses, ^d % (IC 95%)	71,5 (64,0, 77,7)	66,6 (58,8, 73,2)
Probabilidade de Sobrevivência aos 48 Meses, ^d % (IC 95%)	56,6 (48,3, 64,1)	49,1 (40,5, 57,1)
Taxa de Resposta Objetiva (Baseado no RRI)		
Taxa de Resposta Objetiva % (IC 95%)	74% (67, 81)	45% ^e (37, 53)
valor p ^f	< 0,0001	
Duração da Resposta		
Meses ^g (IC 95%)	11,3 (8,1, 13,8)	5,3 (4,1, 5,8)

Coorte: 2016 a 31-8-2018

DADOS VIDA REAL - DVR	
Nº DOENTES	3
Mediana do tempo de utilização do fármaco (meses)	16
MIN - MAX (meses)	3 – 36,5

FONTE: DADOS SESARAM

POPULAÇÃO	ENSAIO	DVR
MEDIANA IDADES	53	65
GENERO M	38%	52,5%
GÉNERO F	62%	37,5%

FONTE: XALCORI - RCM

CRIZOTINIB

Coorte: 2016 a 31-8-2018

DADOS VIDA REAL - DVR

Nº DOENTES	7
Mediana do tempo de utilização do fármaco (meses)	36,43
MIN - MAX (meses)	6 – 47,7

FONTE: DADOS SESARAM

POPULAÇÃO	ENSAIO	DVR
MEDIANA IDADES	50	66
GENERO M	44%	66,6%
GÉNERO F	56%	33,4%

Tabela 5. Resultados de eficácia do Estudo 1007 de Fase 3 aleatorizado (análise populacional total) em doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo previamente tratados*

Parâmetro de Resposta	Crizotinib N=173	Quimioterapia N=174
Sobrevivência Livre de Progressão (Baseado no RRI)		
Número com acontecimentos, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Tipo de acontecimento, n (%)		
Doença Progressiva	84 (49%)	119 (68%)
Morte sem Progressão Objetiva	16 (9%)	8 (5%)
PFS mediana em meses (IC 95%)	7,7 (6,0; 8,8)	3,0 ^a (2,6; 4,3)
HR (IC 95%) ^b	0,49 (0,37; 0,64)	
valor p ^c	< 0,0001	
Sobrevivência Global^d		
Número de mortes, n (%)	116 (67%)	126 (72%)
OS mediana em meses (IC 95%)	21,7 (18,9; 30,5)	21,9 (16,8; 26,0)
HR (IC 95%) ^b	0,85 (0,66; 1,10)	
valor p ^c	0,1145	
Probabilidade de Sobrevivência aos 6 Meses, ^e % (IC 95%)	86,6 (80,5; 90,9)	83,8 (77,4; 88,5)
Probabilidade de Sobrevivência a 1 Ano, ^e % (IC 95%)	70,4 (62,9; 76,7)	66,7 (59,1; 73,2)
Taxa de Resposta Objetiva (Baseado no RRI)		
Taxa de Resposta Objetiva % (IC 95%)	65% (58; 72)	20% ^f (14; 26)
valor p ^g	< 0,0001	
Duração da Resposta		
Mediana ^e , Meses (IC 95%)	7,4 (6,1; 9,7)	5,6 (3,4; 8,3)

FONTE: XALCORI - RCM

CERITINIB

INDICAÇÃO: Zykadia em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), previamente tratados com crizotinib.

ESTUDO: Estudo A2303 (ASCEND-5) de fase 3, aleatorizado em CPNPC avançado, ALK positivo com tratamento prévio

OBJECTIVOS: PFS

CERITINIB

Tabela 4 ASCEND-5 (Estudo A2303) – Resultados de eficácia em doentes com CPNPC avançado/mestastático, ALK positivo, previamente tratados

	Ceritinib (N=115)	Quimioterapia (N=116)
Duração do seguimento		16,5
Mediana (meses) (min – max)		(2,8 – 30,9)
Sobrevivência livre de progressão (com base no BIRC)		
Número de acontecimentos, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Mediana, meses (IC 95%)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (IC 95%) ^a	0,49 (0,36; 0,67)	
Valor-p ^b	<0,001	
Sobrevivência global ^c		
Número de acontecimentos, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Mediana, meses (IC 95%)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
HR (IC 95%) ^a	1,00 (0,67;1,49)	
Valor-p ^b	0,496	
Respostas tumorais (com base no BIRC)		
Taxa de resposta objetiva (IC 95%)	39,1% (30,2; 48,7)	6,9% (3,0; 13,1)
Duração da resposta		
Número de respondedores	45	8
Mediana, meses ^d (IC 95%)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Probabilidade de ausência de acontecimentos estimada a 9 meses ^d (IC 95%)	31,5% (16,7%; 47,3%)	45,7% (6,9%; 79,5%)

HR=hazard ratio; IC=intervalo de confiança; BIRC=Blinded Independent Review Committee; NE=não estimável

^a Com base na análise de riscos proporcionais de Cox estratificado.

^b Com base no teste *log-rank* estratificado.

^c A análise de SG não foi ajustada com os efeitos com potencial de confundimento do cruzamento.

^d Estimado utilizando o método Kaplan-Meier.

Coorte: 01-01- 2018 a 31-12-2018

DADOS VIDA REAL - DVR

Nº DOENTES	1
Mediana do tempo de utilização do fármaco (meses)	10,29

FONTE: DADOS SESARAM

POPULAÇÃO	ENSAIO	DVR
MEDIANAS	54	68
GENERO M	42,6%	100%
GÉNERO F	57,4%	0%

FONTE: ZYKADIA RCM

ALECTINIB

- **INDICAÇÃO:**

1 - Alecensa, em monoterapia, é indicado para o tratamento em primeira linha de doentes adultos, com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK).

2 - Alecensa, em monoterapia, é indicado para o tratamento de doentes adultos, com CPCNP avançado, ALK-positivo tratados previamente com crizotinib.

- **ESTUDO: ALEX 1ª Ln, NP28673 e NP28761 – 2ª Ln**

- **OBJECTIVOS: PFS**

ALECTINIB

Tabela 4 Resumo dos resultados de eficácia do ensaio BO28984 (ALEX)

	Crizotinib N=151	Alecensa N=152
Duração mediana de seguimento (meses)	17,6 (variação 0,3 – 27,0)	18,6 (variação 0,5 – 29,0)
Parâmetros de eficácia primários		
PFS (INV)		
Número de doentes com acontecimentos (%)	102 (68%)	62 (41%)
Mediana (meses) [95% IC]	11,1 [9,1; 13,1]	NE [17,7; NE]
HR [95% IC] Valor de p no teste log-rank estratificado		0,47 [0,34; 0,65] p < 0,0001
Parâmetros de eficácia secundários		
PFS (IRC)*		
Número de doentes com acontecimentos (%)	92 (61%)	63 (41%)
Mediana (meses) [95% IC]	10,4 [7,7; 14,6]	25,7 [19,9; NE]
HR [95% IC] Valor de p no teste log-rank estratificado		0,50 [0,36; 0,70] p < 0,0001

DADOS VIDA REAL - DVR	
Nº DOENTES	4
Mediana do tempo de utilização do fármaco (meses)	NA
MIN - MAX (meses)	2,6 – 19,8



FONTE: DADOS SESARAM

FONTE: Alectinib RCM

ALECTINIB

Tabela 5 Resultados de eficácia dos estudos NP28673 e NP28761

	NP28673 Alecensa 600 mg duas vezes ao dia	NP28761 Alecensa 600 mg duas vezes ao dia
Duração mediana de seguimento (meses)	21 (range 1 – 30)	17 (range 1 – 29)
Parâmetros de eficácia primários		
ORR (IRC) na população RA Respondedores (%) [IC 95%]	N=122 ^a 62 (50,8%) [41,6%; 60,0%]	N = 67 ^b 35 (52,2%) [39,7%; 64,6%]
ORR (IRC) em doentes tratados com quimioterapia Respondedores (%) [IC 95%]	N = 96 43 (44,8%) [34,6%; 55,3%]	
Parâmetros de eficácia secundários		
DOR (IRC) Número de doentes com acontecimentos (%) Mediana (meses) [IC 95%]	N = 62 36 (58,1%) 15,2 [11,2; 24,9]	N = 35 20 (57,1%) 14,9 [6,9; NE]
PFS (IRC) Número de doentes com acontecimentos (%) Duração mediana (meses) [IC 95%]	N = 138 98 (71,0%) 8,9 [5,6; 12,8]	N = 87 58 (66,7%) 8,2 [6,3; 12,6]

FONTE: DADOS SESARAM

DADOS VIDA REAL - DVR	
Nº DOENTES	3
Mediana do tempo de utilização do fármaco (meses)	NA
MIN - MAX (meses)	9,2 – 23,9
OR	100%

FONTE: Alectinib RCM

ATEZOLIZUMAB

- **INDICAÇÃO:** em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC), localmente avançado ou metastático, após quimioterapia prévia. Doentes com CPNPC com mutações do EGFR ou ALK-positivo devem também ter recebido terapêuticas-alvo antes do tratamento com Tecentriq
- **ESTUDO:** OAK (GO28915)
- **OBJECTIVOS:** OS

ATEZOLIZUMAB

Tabela 10: Resumo de eficácia na análise primária da população (no grupo de todos os participantes)* (OAK)

Objetivo de Eficácia	Atezolizumab (n = 425)	Docetaxel (n = 425)
Objetivo primário de eficácia		
OS		
N.º de mortes (%)	271 (64%)	298 (70%)
Mediana de tempo para acontecimentos (meses)	13,8	9,6
IC 95%	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Hazard ratio estratificado* (IC 95%)	0,73 (0,62; 0,87)	
Valor-p**	0,0003	
OS a 12 meses (%)***	218 (55%)	151 (41%)
OS a 18 meses (%)***	157 (40%)	98 (27%)
Objetivos secundários		
PFS avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1)		
N.º de acontecimentos (%)	380 (89%)	375 (88%)
Duração mediana da PFS (meses)	2,8	4,0
IC 95%	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Hazard ratio estratificado (IC 95%)	0,95 (0,82; 1,10)	

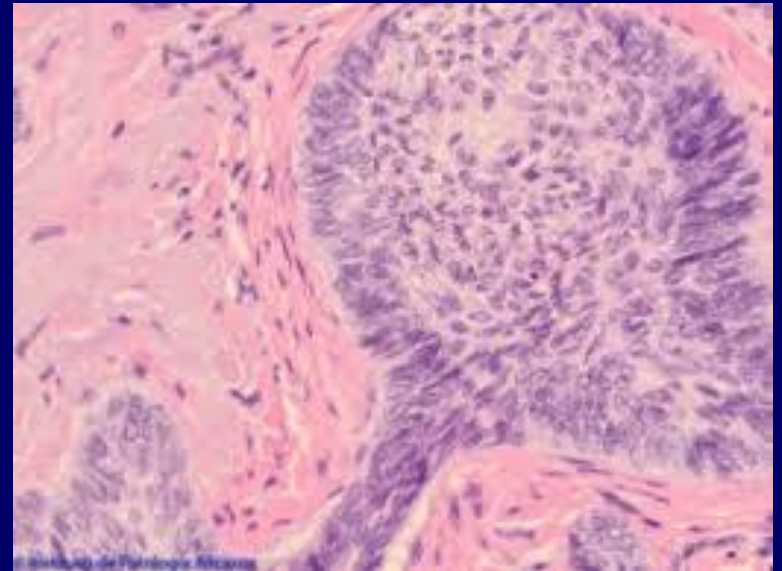
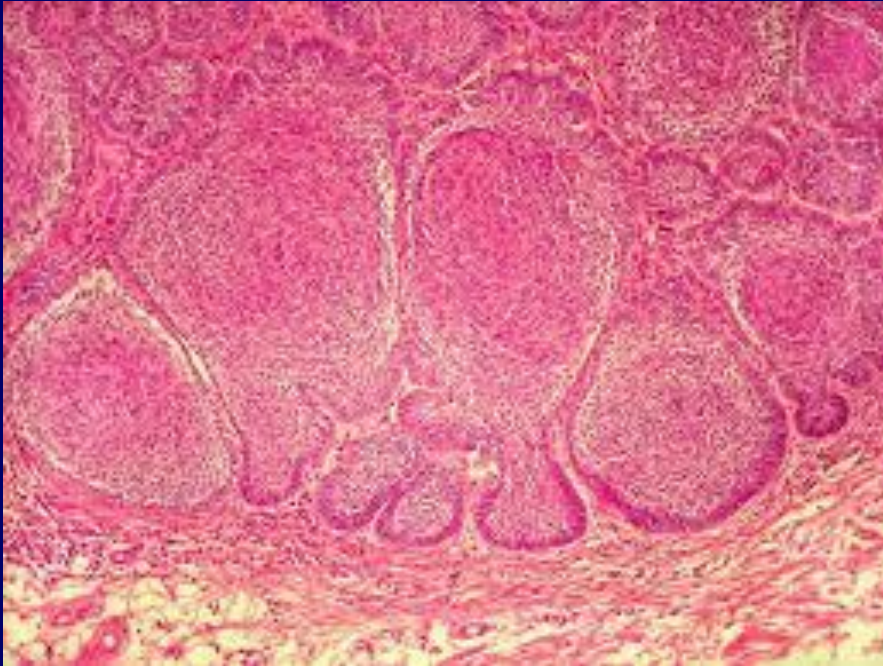
DADOS VIDA REAL - DVR

Nº DOENTES	9
Mediana de sobrevida (em meses)	4,83
Mediana do tempo de utilização do fármaco (meses)	2,3

FONTE: DADOS SESARAM

FONTE: Atezolizumab RCM

CARCINOMA BASOCELULAR



VISMODEGIB

INDICAÇÃO: *tratamento de doentes adultos com:
carcinoma basocelular metastático sintomático
carcinoma basocelular localmente avançado inapropriado para
cirurgia ou radloterapia*

ESTUDO: *ERIVANCE BCC (SHH4476g)*

OBJETIVO: *O objetivo primário foi a taxa de resposta objetiva (ORR) avaliada por uma entidade de revisão independente (IRF), como resumido na Tabela 2. A resposta objetiva foi definida como resposta completa ou parcial determinada em duas avaliações consecutivas separadas por, pelo menos, 4 semanas.*

VISMODEGIB

Tabela 2 Resultados de eficácia de Erivedge no SHH4476g (avaliados pelo IRF e pelo investigador aos 21e 39 meses de seguimento após o último doente recrutado, respetivamente): doentes avaliáveis para a eficácia*†

	Avaliado pelo IRF		Avaliado pelo Investigador	
	CBCm (n = 33)	CBCIa** (n = 63)	CBCm (n = 33)	CBCIa** (n = 63)
Respondedores	11 (33,3 %)	30 (47,6 %)	16 (48,5 %)	38 (60,3 %)
IC 95 % para resposta global	(19,2 %; 51,8 %)	(35,5 %; 60,6 %)	(30,8 %; 66,2 %)	(47,2 %; 71,7 %)
Resposta completa	0	14 (22,2 %)	0	20 (31,7 %)
Resposta parcial	11 (33,3 %)	16 (25,4 %)	16 (48,5 %)	18 (28,6 %)
Doença estável	20	22	14	15
Progressão da doença†	1	8	2	6
Duração de resposta mediana (meses)	7,6	9,5	14,8	26,2
(IC 95 %)	(5,5; 9,4)	(7,4; 21,4)	(5,6; 17,0)	(9,0; 37,6)
Sobrevivência livre de progressão mediana (meses)	9,5	9,5	9,3	12,9
(IC 95 %)	(7,4; 11,1)	(7,4; 14,8)	(7,4; 16,6)	(10,2; 28,0)
OS mediana, (meses)			33,4	NE
(IC 95 %)			(18,1; NE)	(NE; NE)
Taxa de sobrevivência a 1 ano (IC 95 %)			78,7 % (64,7; 92,7)	93,2 % (86,8; 99,6)

NE = não estimável

* A população de doentes para avaliação da eficácia é definida como todos os doentes recrutados que receberam qualquer quantidade de Erivedge e para os quais a interpretação do tecido arquivado ou biópsia da linha de base pelo patologista independente foi consistente com CBC.

† Dados em falta/não avaliáveis incluíram 1 doente com CBCm e 4 doentes com CBCIa.

‡ Progressão na coorte do CBCIa é definida pelo atingimento de qualquer dos seguintes critérios: (1) aumento ≥

Coorte: 2015 a 30-9-2018

FONTE: DADOS SESARAM

DADOS VIDA REAL - DVR

Nº DOENTES	5	
Mediana do tempo de utilização do fármaco (meses)	20,7	
MIN - MAX (meses)	6,2 – 47,1	
RESPOSTA COMPLETA	1 (20%)	
RESPOSTA PARCIAL	4(80%)	
POPULAÇÃO	ENSAIO	DVR
MEDIANA IDADES	62	75
GENERO M	61%	80%
GÉNERO F	39%	20%

FONTE: ERIVEDGE - RCM

CONCLUSÕES

- O aumento de custos com medicamentos é inegável mas deve ser encarado como investimento;
- OS Custos estão associados essencialmente aos medicamentos inovadores;
- A área clinica onde se verifica um maior crescimento de custos é a oncologia;
- Os indicadores avaliados em vida real no SESARAM são superiores ou estão de um modo geral próximos dos indicadores obtidos nos ensaios que lhes deu aprovação - AIM

CONCLUSÕES

- Doentes com tempos de utilização do fármaco muito longos com benefício clínico;
- Respostas objectivas a tratamento de patologia anteriormente sem terapêutica - Vismodegib;
- Trabalho de excelência por parte da equipa clínica, de enfermagem e farmacêutica.
- Adesão terapêutica elevada;
- Perfil de segurança aceitável –Toxicidade relativa, atendendo aos Tempos Médios de Utilização dos Fármacos

CONCLUSÕES

➤ Os resultados obtidos são factores chave para a sustentabilidade da saúde porque:

1 – Permitem-nos saber se estamos tratar bem, com segurança e acrescentando qualidade de vida ou se temos que rever critérios de inclusão em protocolos terapêuticos,

2 – Permitem-nos comparar alternativas terapêuticas e escolher aquela que no mundo real oferece melhores resultados a menores custos,

3 – Reduzir custos com desperdícios.

MENSAGENS

- Estamos convictos que trazemos aos doentes valor acrescentado através de medicamentos inovadores.
- A inovação terapêutica é cada vez mais radical e requer inovação de avaliação, quer em técnicas, quer em metodologias, quer em procedimentos.
- Necessidade de dados contínuos de avaliação de qualidade, eficácia e segurança.

MENSAGENS

- As políticas de gestão de saúde deve ser baseadas em medição de resultados.
- Estes tem que ser medidos de forma consciente, criteriosa, sistemática e precisa.
- Deve ser considerado, em termos de resultados, o valor acrescentado percebido pelo doente.

DESAFIOS

- Implementação de protocolos de tratamento e seguimento dos doentes sob terapêutica inovadora.
- Criação de bases de dados que incluam: características da população e patologia (histologia, biomarcadores, etc), medição e monitorização de toxicidade e eficácia.
- Métodos de avaliação objectiva de resposta e toxicidade validados ex. Critérios de RECIST /NCI-CTCAE.

DESAFIOS

- Notificação de efeitos secundários.
- Criar mecanismos que garantam a adesão terapêutica.
- Participação em estudos de fase IV.
- Estudos internos que monitorizem e analisem a nossa actividade clínica.

