

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Avaliação de Tecnologias de Saúde: Análise
Comparativa de Metodologias Inovadoras
para Financiamento a Nível Europeu
Medicamentos Órfãos e Doenças Raras**

Maria Félix Jourdan

Monografia orientada pelo Professor Doutor Helder Mota-Filipe,
Professor Associado.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2021

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Avaliação de Tecnologias de Saúde: Análise
Comparativa de Metodologias Inovadoras
para Financiamento a Nível Europeu
Medicamentos Órfãos e Doenças Raras**

Maria Félix Jourdan

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor Helder Mota-Filipe,
Professor Associado.

2021

Resumo

A Avaliação de Tecnologias de Saúde é um processo de avaliação terapêutico e económico complexo, onde se incluem medicamentos, dispositivos médicos e terapêuticas avançadas. É através dele que as tecnologias de saúde são integradas nos Serviços Nacionais de Saúde permitindo disponibilizar aos doentes um cuidado de saúde equitativo, mas também uma sustentabilidade financeira dos países.

Este é um processo bastante heterogéneo atualmente na Europa, daí a necessidade de criação de grupos de trabalho conjuntos e colaborações para otimizar e agilizar os processos impedindo uma desigualdade tão acentuada no acesso. Surgem organizações como o caso da EUnetHTA que veio desencadear um conjunto de colaborações como a *Baltic Procurement Initiative*, *Beneluxa Initiative*, *Fair and Affordable Pricing*, *Nordic Pharmaceutical Forum* e *La Valletta Declaration*. É nestas plataformas de trocas de *best practices* que se discutem temáticas como os *Managed Entry Agreements* e novas formas de aumentar o financiamento para inovação no mercado farmacêutico.

A análise de dados de três países distintos entre si, Reino Unido (NICE), Alemanha (IQWiG e G-BA), Suécia (TLV) foi crucial para comparar as metodologias específicas utilizadas com a realidade portuguesa.

Em Portugal, a Avaliação de Tecnologias de Saúde é liderada pelo INFARMED, I.P. mais especificamente pelo Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS).

Com base nesta comparação de metodologias investigou-se qual o mecanismo de acesso às terapêuticas para as doenças raras e o atual paradigma dos medicamentos órfãos bem como os desafios do seu acesso no setor. Analisou-se ainda dois *case studies* de situações que ocorreram em Portugal quais as suas lacunas e adversidades à data.

Por fim, podemos concluir que certas metodologias e *best practices* utilizadas na Avaliação de Tecnologias de Saúde noutros países podem ser experimentadas em Portugal com intuito de melhorar o acesso a terapêuticas inovadoras que estejam centradas no doente.

Palavras-chave: Avaliação de Tecnologias de Saúde, Acesso ao Mercado, Financiamento, Medicamentos Órfãos e Doenças Raras.

Abstract

The Health Technology Assessment is a complex process composed by a therapeutic and economic evaluation of medicines, medical devices, and advanced therapeutical options. It is through this process that health technologies are integrated into the countries National Health Services, not only allowing patients to have access to innovative therapeutical options but also serving as a guarantee of the country's financial sustainability.

Due to the Health Technology Assessment being a heterogeneous process in Europe, there was an urge in creating working groups and collaborations between countries in order to optimize and facilitate these complex evaluations. As such, organizations like the EUnetHTA and collaborations like the Baltic Procurement Initiative, BeNeLuxA Initiative, Fair and Affordable Pricing, Nordic Pharmaceutical Forum and the La Valletta Declaration were created. The main objective of these platforms is to allow the exchange of best practices, the discussion of subjects like Managed Entry Agreements and new ways to increase the funding of new health technologies. A data analysis was conducted and focused on three major countries in Europe: United Kingdom (NICE), Germany (IQWiG and G-BA) and Sweden (TLV). Each of these countries Health Technology Assessment process was then compared with the one conducted in Portugal.

In Portugal the Health Technology Assessment is Conducted by INFARMED, I.P. more precisely by the National System of Health Technology Assessment (SiNATS). The comparison was based in the paradigm and the mechanisms that each country conduct in order to guarantee access to orphan medicines for rare diseases and the current challenges that this sector faces in the evaluation of these same technologies. Following this comparison, two real world case studies that occurred in Portugal were also analyzed and their problems discussed.

As such, we can conclude that some processes and best practices utilized in these three countries could be adopted in Portugal. With the main goal of improving the access to new health technologies that are centered in the patient outcome.

Keywords: Health Technology Assessment, Market Access, Reimbursement, Orphan Medicine, Rare Diseases

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Professor Helder Mota-Filipe por ter acreditado em mim e me acompanhado ao longo desta jornada nesta que foi a minha casa nos últimos anos. Sem si, não teria conhecido a área da farmacoeconomia e nem teria tido a oportunidade de trabalhar em projetos desafiantes que levarei para sempre comigo. Espero ter o prazer de nos cruzarmos novamente ao longo dos nossos percursos profissionais.

Ao João Malhadeiro, um dos meus mentores por ter entrado nesta aventura comigo e por nem um segundo me deixar desamparada, obrigada por teres estado sempre à distância de uma chamada.

Aos últimos 5 anos nesta casa, aos meus padrinhos e amigos que a FFUL me deu, o meu grande obrigada estarão para sempre no meu coração, vocês sabem que são a minha segunda família.

À LisbonPH por ser a plataforma número um complementar ao ensino teórico na FFUL, por me ter ensinado tanto em termos profissionais como em termos pessoais levo ensinamentos e pessoas para a vida.

À Pharmaceutica, por me ter ensinado que autodidatismo é o meu nome do meio e à JE Portugal por me ter dado o ano mais desafiante da minha vida.

À minha família, às minhas irmãs (Mariana, Madalena, Leonor, Teresa, Matilde e ao Filipe) obrigada por mesmo longe nunca me deixarem só, juntos seremos sempre mais fortes. À tia Filipa, ao Tio Zé, à avó Antónia e ao avô Henrique o meu mais profundo obrigada por nunca me deixarem desistir e por terem sido o meu porto de abrigo tantas vezes um obrigada nunca será suficiente. À Juanita, ao Cácia, e aos meus cunhados por terem sido incansáveis estes 5 anos não seriam os mesmos sem o vosso apoio e compreensão.

Por fim, mas não menos importante ao meu Afonso, não tenho palavras para te agradecer nem existem palavras que te descrevam, obrigada por teres feito diariamente parte destes 5 anos e seres um sinónimo de trabalho, humildade e companheirismo sem ti não estaria aqui hoje com certeza.

Dedico a minha monografia ao meu pai, António Miguel Jourdan.

Abreviaturas

AIHTA – Austrian Institute for Health Technology Assessment

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

ATS - Avaliação de Tecnologias de Saúde

AUE - Autorização de Utilização Excepcional

CATS - Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde

CE - Comissão Europeia

COMP - Committee for Orphan Medicinal Products

CUR - Problema de saúde e uso atual de tecnologia

DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment

DATS - Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde

DIMDI – German Institute for Medical Documentation and Information

DOI – Digital Object Identifier

ECA - EUnetHTA Confidentiality Agreement

ECO- Custo e avaliação económica

EEE - Espaço Económico Europeu

EFF - Eficácia clínica

EMA - The European Medicines Agency

ETH - Análise ética

FAAP - Fair and Affordable Pricing

FinCCHTA - Finnish Coordinating Centre for Health Technology Assessment

FTA - Fast Track Appraisal

G-BA - Federal Joint Committee

GSK-SV - Central Federal Association of Health Insurance Funds

HAS - Haute Autorité Santé

HTA - Health Technology Assessment

ICER - Institute for Clinical and Economic Review

IQWIG - The Independent Institute for Quality and Efficiency in Health Care

ISPOR - The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research

KCE – The Belgian Health Care Knowledge Centre

LEG - Aspetos legais

MEAs - Managed Entry Agreements

MoCA - OMP - Mechanism of Coordinated Access to Orphan Medicinal Products

MTA - Multiple Technology Appraisal

NICE - The National Institute for Clinical Excellence

NT-Council - Council for New Therapies

ORG - Aspetos organizacionais

PAME - Portal da Atrofia Muscular Espinhal

PIB - Produto Interno Bruto

PICO - População, Intervenção, Comparadores, Outcomes

PLEG - Post-Laung Evidence Generation

POP - Planned and Ongoing Projects

PPRI Network - The Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Network

RAFT - Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico

REA - Avaliação relativa eficaz

RON - Registo Oncológico Nacional

SAF - Segurança

SI.VIDA - Sistemas de Informação VIH/SIDA

SIATS - Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde

SiNATS - Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde

SNS - Serviço Nacional de Saúde

SOC - Aspetos sociais e do doente

SOP's - Procedimentos Operacionais Padrão

STA - Single Technology Appraisal

TEC - Descrição e características técnicas

TLV - The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency

TVF - Transparent Value Framework

UE - União Europeia

VTA - Valor Terapêutico Acrescentado

WHO - World Health Organization

WP - Work Packages

Índice

1	Introdução.....	10
1.1	Conceitos e Enquadramento da Avaliação de Tecnologias de Saúde	10
2	Objetivos.....	15
3	Materiais e Métodos	16
4	A Avaliação de Tecnologias de Saúde na Europa.....	17
4.1	A European Network for Health Technology Assessment - EUnetHTA	17
4.1.1	Ferramentas atuais da EUnetHTA	20
4.2	<i>Managed Entry Agreements – MEA’s</i>	25
4.3	Colaborações Entre Países Europeus.....	28
4.3.1	Baltic Procurement Initiative.....	29
4.3.2	BeNeLuxA Initiative	30
4.3.3	Fair and Affordable Pricing (FAAP).....	31
4.3.4	Nordic Pharmaceutical Forum.....	31
4.3.5	La Valletta Declaration.....	31
4.4	Reino Unido (Inglaterra) - NICE The National Institute for Clinical Excellence.....	37
4.5	Alemanha - The independent Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG).....	38
4.6	Suécia –The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV)	39
5	A Avaliação de Tecnologias de Saúde em Portugal.....	42
5.1	Enquadramento Regulamentar: Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS).....	42
5.1.1	Avaliação Terapêutica	45
5.1.2	Avaliação Económica	45
6	A Avaliação de Tecnologias de Saúde nos Medicamentos Órfãos e Doenças Raras	47
6.1	Medicamentos Órfãos.....	47
6.2	<i>Case Studies</i> em Portugal sobre Acesso dos doentes às terapêuticas.....	54
6.2.1	<i>Case Study 1: Paradigma do Financiamento Centralizado vs. Descentralizado</i>	54
6.2.2	<i>Case Study 2: Paradigma dos Meios de Comunicação e Desinformação Atual: “Bebé Matilde” e Fibrose Quística</i>	56
7	Análise da Comparação das Metodologias.....	57
	Conclusões.....	59
	Referências Bibliográficas.....	60

Índice de Figuras

Figura 1. Circuito do Medicamento de Uso Humano.....	11
Figura 2. Estrutura Organizacional da EUnetHTA	19
Figura 3. HTA Core Model EUnetHTA.....	21
Figura 4. Tipologia de Introdução no Mercado	26
Figura 5. Organização dos Managed Entry Agreements	27
Figura 6. Divisão entre Financeiros e Baseados na Performance.....	27
Figura 7. <i>Timeline</i> das Colaborações Entre Países Europeus.....	29
Figura 8. Áreas de Atividades das Colaborações Entre Países Europeus	29
Figura 9. Gastos em Saúde per Capita em Dólares	34
Figura 10. Total de Gastos em Saúde por Percentagem do PIB.....	35
Figura 11. Gastos com o setor farmacêutico, em percentagem do total de gastos em saúde	36
Figura 12. Medicamentos inovadores recentes incluídos nos Serviços Nacionais de Saúde para financiamento.....	37
Figura 13. Modelo do SiNATS.....	Error! Bookmark not defined.
Figura 14. Modelo conceptual do SIATS.....	Error! Bookmark not defined.
Figura 15. Medicamentos com Designação Órfã na União Europeia.....	Error! Bookmark not defined.
Figura 16. Perfil de medicamentos inovadores aprovados pela EMA	Error! Bookmark not defined.
Figura 17. Gastos com Medicamentos Órfãos, Disponíveis na UE.....	Error! Bookmark not defined.
Figura 18. Desenvolvimento e crescimento de complexidade das moléculas.....	Error! Bookmark not defined.
Figura 19. Dispersão da despesa em medicamentos órfãos por área terapêutica em Portugal.....	Error! Bookmark not defined.
Figura 20. Tempo de avaliação desde aprovação por parte da EMA até disponibilidade no país.....	Error! Bookmark not defined.
Figura 21. Percentagem de acesso aos medicamentos órfãos nos países	Error! Bookmark not defined.
Figura 22. Transparent Value Framework	Error! Bookmark not defined.

Índice de Tabelas

Tabela 1. <i>Timeline</i> dos Projetos EUnetHTA	17
Tabela 2. Resumo das Cinco Principais Colaborações Entre Países Europeus.....	33
Tabela 3. Extração de dados gráficos, Gastos em Saúde.....	34
Tabela 4. Extração de dados gráficos, Gastos na área farmacêutica	35

1 Introdução

1.1 Conceitos e Enquadramento da Avaliação de Tecnologias de Saúde

O Serviço Nacional de Saúde (SNS) nasce oficialmente em Portugal no ano de 1979 fruto de um conjunto de necessidades que até à data não tinham sido colmatadas. Levando à criação de um SNS robusto que passaria a envolver todos os cuidados de saúde e que compreendia a promoção e vigilância da saúde, prevenção da doença, diagnóstico e tratamento dos doentes e a sua reabilitação médica e social. A criação do SNS permitiu que o Estado conseguisse assegurar o direito à proteção da saúde, incluindo todas as instituições e serviços oficiais prestadores de cuidados de saúde dependentes do Ministério da Saúde. Definindo assim aquele que é um acesso tendencialmente gratuito aos cuidados de saúde, mas contemplando a possibilidade de taxas moderadoras para gerir e racionalizar a sua utilização e prevenir eventuais abusos e gastos desnecessários de recursos (1).

A criação e o desenho do SNS teve como orientação e fundamentação basilar o desenvolvimento de um serviço que promove a equidade nos acessos aos cuidados de saúde da população. Contudo, esta equidade é um termo utópico e pode-se entender que a liberdade de escolha por parte dos doentes acaba por ser um luxo pois está condicionada pelo capital económico, social e cultural do doente para que o mesmo consiga fazer uma escolha sobre que cuidado de saúde escolher. É precisamente aqui em que existe uma forte intervenção do Estado, para que através de diversos mecanismos como subsídios de transportes, manutenção das suas estruturas de saúde, entre outros, consiga com que a liberdade de escolha não culmine em iniquidade. O SNS também tem uma relação bastante próxima com o mercado farmacêutico e, não nos podemos esquecer que este último é um mercado imperfeito, vincado pela existência particular de quem escolhe a melhor opção terapêutica é o prescriptor, quem a utiliza é o doente e quem a paga é o Estado. Logo, é necessário haver um sistema robusto e bem regulamentado para que a alocação de recursos seja o mais eficaz possível (2).

É impossível falar do SNS sem falar da relação próxima que este tem com o mercado farmacêutico, especialmente com o ciclo de vida do medicamento que é acompanhado e regulado pelo INFARMED, I.P. Em termos regulamentares o ciclo de vida do medicamento é composto por diversas fases, iniciando o seu percurso no seio de uma empresa da indústria farmacêutica ou centro de investigação até ao acesso do medicamento ao doente. Durante todo o percurso do ciclo de vida de um medicamento de uso humano, este está sujeito a padrões de qualidade, segurança e eficácia que advém da colaboração conjunta das entidades responsáveis pela colocação do medicamento no mercado com as autoridades competentes nacionais. O ciclo de vida do medicamento é composto por duas grandes fases: a avaliação técnico-científica e a avaliação económica e participação. A primeira fase é constituída pela investigação e desenvolvimento primordial, pelos ensaios clínicos que visam comprovar a sua qualidade, eficácia e segurança e, finalmente, pela fase de autorização no mercado. Após a aprovação, passa-se à segunda fase do ciclo de vida do medicamento que é composta pelo fabrico do mesmo, depois pela sua distribuição no mercado e finalmente, pela sua prescrição, dispensa e respetiva utilização por parte do doente (Figura 1) (3).

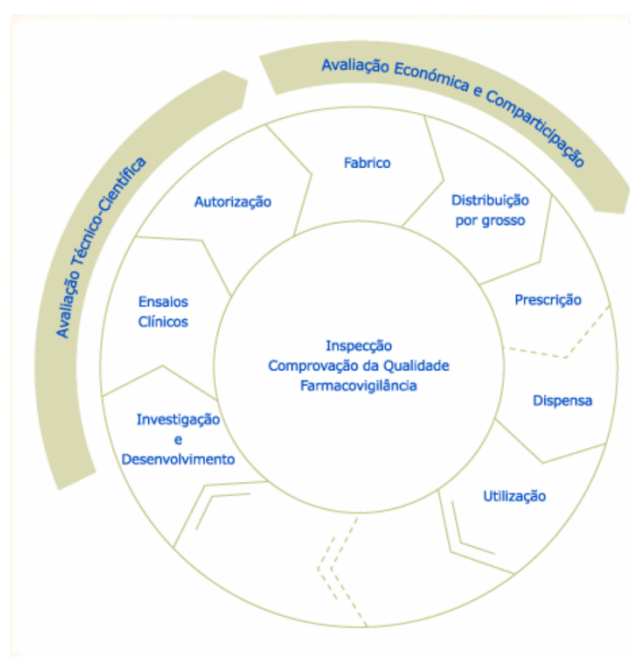


Figura 1. Circuito do Medicamento de Uso Humano (3)

Esta monografia foca-se especificamente na Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS) ou, em inglês, *Health Technology Assessment* (HTA) que tem como principal objetivo apoiar a decisão quer na utilização quer no financiamento, das várias tecnologias de saúde, mais especificamente, de medicamentos e de dispositivos médicos (4).

ATS é o nome dado ao processo em que se faz uma análise terapêutica e económica das tecnologias de saúde. Este processo é apenas feito após a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) estar aprovada em Portugal e caso a empresa detentora da AIM assim o queira. Esta avaliação, através da comparação da nova tecnologia de saúde com uma já existente no mercado, tem com objetivo caracterizar a mais-valia que a nova terapêutica tem em relação à antiga e, mais importante, quanto é que essa mais-valia terapêutica irá custar ao Estado. Logo, a ATS é essencial para que a alocação de recursos por parte do Estado seja o mais racional possível e, dado que esta avaliação é extremamente complexa e envolve diversos fatores, a mesma está subdividida em duas grandes áreas (4). A vertente terapêutica é, tal como o nome indica, responsável por fazer uma avaliação do efeito terapêutico que a nova tecnologia de saúde tem e perceber, se em comparação com outras tecnologias de saúde existentes no mercado, a nova possui um valor terapêutico acrescentado. Por valor terapêutico acrescentado depreende-se que a demonstração da ação do medicamento se traduz em resultados favoráveis desde morbilidade, mortalidade e qualidade de vida dos doentes comparativamente às alternativas existentes, ou em casos em que existe o preenchimento de uma lacuna terapêutica para uma doença para a qual não existiam terapêuticas semelhantes. Por outro lado, na vertente económica procura-se descobrir quanto é que a inovação e a mais valia custará ao estado, ou seja, pretende-se avaliar a custo-efetividade da nova terapêutica. Nesta última vertente e para que a avaliação seja positiva, é realizada uma análise comparativa de preços e um estudo de avaliação económica, quem tem o objetivo de demonstrar vantagem económica face a outras terapêuticas que já se encontram no mercado. Após este processo e com base nesta informação, existe uma negociação entre a empresa detentora da AIM com o INFARMEDI.P. para se estipular o valor do medicamento e o valor da comparticipação que é atribuída por parte do estado (4–6).

A ATS é um processo essencial que permite que a população tenha acesso às mais opções terapêuticas. Contudo, esta avaliação não é um processo fácil e muitas vezes, os dados de eficácia, segurança e qualidade têm por base ensaios clínicos e grupos de doentes que não correspondem à população heterogénea que vai ser eventualmente tratada com estas opções terapêuticas. Tendo isto em conta e dado que o estado não possui recursos ilimitados, torna-se difícil fazer uma avaliação de uma tecnologia de saúde ao qual está associada uma incerteza relativamente à sua performance clínica e económica no mundo real. Foi esta mesma incerteza que levou a que os países procurassem métodos que permitem um acesso rápido a estas novas terapêuticas mas que garantem uma alocação mais racional dos recursos do estado, pelo mesmo estar a apostar em tecnologias de saúde cujos dados em mundo real são praticamente nulos. Assim nasce o conceito de *Managed Entry Agreements* (MEAs) que se definem como um acordo que é celebrado entre a empresa detentora da AIM e a entidade pagadora que normalmente é o estado. Este acordo permite que haja um acesso à nova tecnologia de saúde com condições contratuais que servem como uma salvaguarda por parte do estado enquanto se reúnem os dados de mundo real que irão permitir concluir a segurança, qualidade, eficácia e viabilidade económica da nova tecnologia de saúde (7,8).

É imprescindível falar de ATS sem abordarmos também a questão do valor que as tecnologias de saúde têm tanto para o doente como para o estado. Assim, a atribuição de um preço aos medicamentos está sujeita a um sistema de referenciação internacional em que é comprado os preços praticados em países de referência, países esses que possuem um produto interno bruto (PIB) semelhante ao de Portugal. Os países de referência não são fixos e são atualizados anualmente pelo INFARMED I.P. e desde 2019 que os países de referência de Portugal são: Espanha, Itália, França e a Eslovénia. É importante também salientar que caso seja um medicamento de dispensa em meio ambulatorio, o seu preço é público mas caso o medicamento seja de dispensa exclusiva em ambiente hospitalar, o seu preço é confidencial (9).

Apesar de Portugal ser um país envolvido na ATS e com regulamentação publicada é sempre com objetivo de melhorar o acesso de medicamento aos doentes que ruma a estratégia e, portanto, é importante fazer uma comparação da ATS que é praticada em Portugal com outras praticadas noutros países com o intuito de fazer um levantamento de pontos de melhoria e perceber se o que está implementado se traduz em bons *outcomes* ou não.

2 Objetivos

O objetivo desta monografia foi pesquisar e compreender as várias metodologias de Avaliação de Tecnologias de Saúde na Europa, dando destaque a três países Reino Unido, Alemanha e Suécia. Comparando-as com a atual metodologia e regulamentação implementadas em Portugal, com especial foco no paradigma do acesso aos medicamentos órfãos e doenças raras.

3 Materiais e Métodos

A pesquisa realizada no âmbito desta monografia focou-se essencialmente em plataformas denominadas de motores de busca para obtenção de artigos, publicações e livros. As duas principais foram o PubMed e o Google Scholar principalmente com os seguintes termos de pesquisa: “HTA in Europe”, “Assessment and Appraisal in Europe”, “EUnetHTA impact in HTA”, “Managed Entry Agreements in Europe”, “Cross-Country Collaborations”, “HTA in England, Germany, Sweden”, “Access to Orphan Drugs in Rare Diseases”, “Orphan reimbursement”, “Challenges in access to orphan drugs access”.

Complementarmente contactou-se as três agências reguladoras do Reino Unido (NICE), Alemanha (IQWiG e G-BA) e Suécia (TLV) complementando com os dados públicos por elas disponibilizados nas suas plataformas oficiais. Utilizaram-se os *websites* oficiais da EUnetHTA, Impact HTA, WHO, EMA, ISPOR, Orphanet, INFARMED I.P. Por fim, para obtenção de dados foi utilizada a base de dados da PorData, OECD e IQVIA, e o seu respetivo cruzamento com *reports* das agências reguladoras.

4 A Avaliação de Tecnologias de Saúde na Europa

O processo de Avaliação de Tecnologias da Saúde é regulado ao longo de toda a União Europeia e em cada estado-membro existem agências que regulam todo setor farmacêutico e todo o processo de avaliação a um nível nacional. No entanto, isso não invalida que em termos centrais existam organizações internacionais com o objetivo de facilitar certos processos e dar suporte a essas mesmas agências locais.

4.1 A European Network for Health Technology Assessment - EUnetHTA

Em 2004, tanto a Comissão Europeia (CE) como o respetivo Conselho de Ministros na altura, definiram a Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS) como uma prioridade política e reconheceram assim uma necessidade de investimento nesta área ainda subdesenvolvida. Neste sentido em 2005, 35 organizações europeias lideradas pela Dinamarca (DACEHTA) criaram o Projeto EUnetHTA.

Na tabela abaixo, encontramos a *timeline* de criação da EUnetHTA e os seus principais projetos (Tabela 1):

Tabela 1. Timeline dos Projetos EUnetHTA (10)

De 2006 a 2008	EUnetHTA Project (11)
2009	EUnetHTA Collaboration (12)
De 2010 a 2012	Joint Action 1 (13)
De 2012 a 2015	Joint Action 2 (14)
De 2016 a 2020	Joint Action 3 (15)

O Projeto EUnetHTA, realizado no período de 2006-2008, teve como objetivo principal, conectar as agências nacionais de ATS, os institutos de pesquisa e os Ministérios da Saúde possibilitando uma partilha contínua de informação que suportasse as decisões políticas de cada estado-membro. Foi criado com objetivo de ser

uma *network* que providenciase informação fidedigna, transparente e reproduzível sobre a eficácia e efetividade da ATS na Europa permitindo planejar e monitorizar os Serviços de Saúde de uma forma mais eficaz (11).

A criação e o desenvolvimento deste projeto assentou em quatro objetivos estratégicos sendo eles: a redução da sobreposição e duplicação dos esforços promovendo uma utilização mais eficaz dos recursos, o aumento do contributo da ATS na tomada de decisão nos estados-membro potenciando o impacto da ATS, o reforço da ligação entre a ATS e formulação de políticas de saúde na União Europeia e nos seus estados-membro e, por fim, auxiliar os países com uma experiência limitada em ATS. Com base nesta definição estratégica foram criados objetivos específicos para permitir uma colaboração mais rápida e produtiva no desenvolvimento de ferramentas práticas para cumprir os objetivos estratégicos a que se propuseram. Com esta metodologia de trabalho saíram oito grupos de trabalho, designados de *Work Packages* (WP) com objetivos e entregáveis distribuídos pelos países que na altura se comprometeram com este projeto. Cada um deles atuou em diferentes áreas que se encontravam em necessidade de desenvolvimento: O grupo 1 foi responsável por definir uma estrutura organizacional viável para uma rede europeia de ATS (16); O grupo 2 foi responsável por delinear a estratégia de comunicação e um website dedicado a estabelecer troca de *best practices* internamente e com os parceiros externos interessados (17); O grupo 3 foi responsável pela avaliação interna e externa incluindo os relatórios de atividade dos outros grupos de trabalho (18); O grupo 4 foi responsável pela estrutura metodológica geral para a avaliação de ATS quer em termos terapêuticos quer de diagnóstico (19); O grupo 5 foi responsável pela criação de ferramentas que permitiram a adaptação de ATS pela União Europeia e pelos seus estados-membro (20); O grupo 6 foi responsável pela revisão sistemática que se focava na interação entre a ATS e as políticas de saúde, os diferentes sistemas de saúde e a remuneração, analisando as suas características comuns (21); O grupo 7 foi responsável pelas ferramentas que permitiam uma monitorização contínua com a recolha de dados anónimos e os seus resultados de modo a estruturar a priorização de ATS junto dos decisores políticos das novas tecnologias emergentes (22); Por último, o grupo 8 foi responsável pela elaboração de um *handbook* que promovia a capacitação e institucionalização da ATS em países menos desenvolvidos na área (23).

Na imagem abaixo encontramos a estrutura organizacional do Projeto EUnetHTA (24) compreendendo assim a sua operacionalização na data (Figura 2):

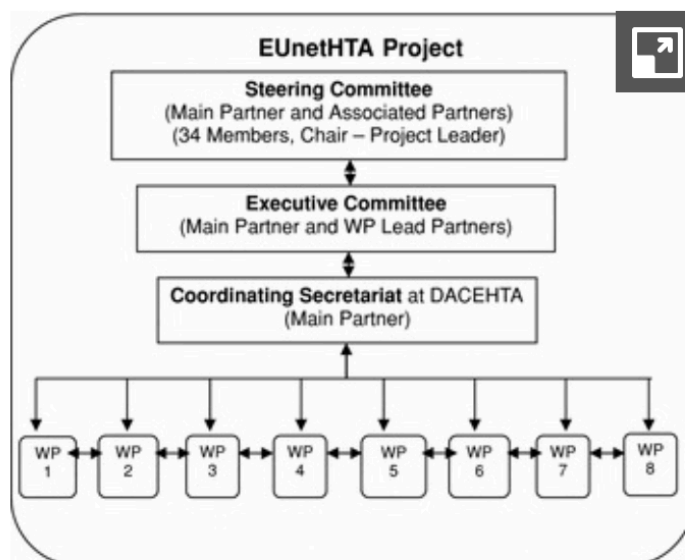


Figura 2. Estrutura Organizacional da EUnetHTA (25)

Além da criação dos *Work Packages*, no segundo semestre de 2008, a Comissão Europeia com o objetivo de auxiliar ainda mais os estados-membro no desenvolvimento de uma ATS, publicou uma proposta de diretiva sobre a aplicação dos direitos dos doentes nos cuidados de saúde transfronteiriços. Um dos artigos desta proposta dizia respeito à cooperação na gestão de novas tecnologias da saúde, estabelecendo que os estados-membro devem facilitar o desenvolvimento e o funcionamento de uma rede que ligue as autoridades ou organismos nacionais responsáveis pela avaliação das tecnologias da saúde (26). Com base neste contexto, deu-se continuidade ao *output* dos *Work Packages* criando a *EUnetHTA Collaboration* em 2009, que visa a continuação do trabalho realizado anteriormente, mas, desta vez, seria financiada pelas várias agências nacionais com o principal objetivo de implementar uma colaboração permanente de ATS na Europa (12).

Em 2010, decidiram dar continuidade a este projeto e evoluir para o próximo ciclo de atividades onde criaram as *Joint Actions* e com apenas três ciclos de atividade. A *Joint Action 1*, foi criada no período de 2010 a 2012 e foi responsável pelo aprimoramento da estrutura de colaboração em rede e das suas ferramentas com

especial atenção aos desenvolvimentos globais da ATS, com *outputs* de oito grupos de trabalho (13). A *Joint Action 2*, foi criada no período de 2012 a 2015 e foi responsável por reforçar não só a aplicação prática das ferramentas, mas também a aproximação entre fronteiras, aperfeiçoando o sistema colaborativo entre agências, com *outputs* também em oito grupos de trabalho (14). Foi fruto do trabalho anterior e devido ao facto de que as *Joint Actions 1 e 2* foram bem-sucedidas, que seguiram para a criação da *Joint Action 3*, no período de 2016 a 2020, com especial foco na utilização, qualidade e eficiência do trabalho conjunto de ATS a nível europeu, promovendo a escolha baseada na evidência sustentável e equitativa (15).

Foi com base nas lições, sucesso e *outputs* anteriores que a EUnetHTA cresceu para 81 organizações em 29 países, formando uma rede forte, composta pelos seus membros participantes mas também uma *pool* externa de *stakeholders* (27), em toda a Europa que trabalham unidos para um melhor acesso às tecnologias de saúde para os cidadãos europeus.

A EUnetHTA continua a ser um pilar essencial da ATS dos estados-membro da União Europeia e que persiste até aos dias de hoje. Continuando alinhada com os objetivos e a visão que levaram à sua criação, sempre guiada pelo mote “Criar, facilitar e promover a cooperação sustentável em Avaliação de Tecnologia de Saúde na Europa” (28,29).

4.1.1 Ferramentas atuais da EUnetHTA

Dos vários anos de pesquisa e ações de trabalho conjunto foi possível elaborar várias ferramentas que até à data são utilizadas pelas várias agências nacionais e regionais e que permitem uma evolução constante de ATS em termos Europeus (30).

Atualmente as ferramentas principais são: *HTA Core Model*, *Methodology Guidelines*, *Planned and Ongoing Projects Database*, *EVIDENT Database*, *Declaration of Interest and Confidentiality Agreement* e *EUnetHTA Companion Guide*.

4.1.1.1 HTA Core Model®

Esta é uma ferramenta registada pela EUnetHTA (31) é o resultado do trabalho da *Joint Action 2* e ficou denominada de HTA Core Model. É uma estrutura metodológica para a produção e partilha de informação sobre ATS na Europa. Este

modelo possui três componentes cada um com uma finalidade específica: Um deles diz respeito a um conjunto de questões padronizadas sobre ATS que permite aos seus utilizadores definir as suas questões de pesquisa específicas com uma estrutura hierárquica; Outro diz respeito à orientação metodológica que é necessária para auxiliar a resposta às questões em pesquisa; O último caracteriza-se por ser uma estrutura de um relatório que permite a apresentação das respostas num formato par e padronizado (32).

Na imagem infracitada podemos verificar o funcionamento do HTA Core Model. Este modelo encontra-se dividido num *scope* de nove domínios (*domains*), subdividido nos primeiros quatro *scopes* relativos a uma avaliação relativa eficaz (REA) e que são os seguintes: problema de saúde e uso atual da tecnologia (CUR), descrição e características técnicas (TEC), segurança (SAF) e eficácia clínica (EFF). Os outros cinco domínios são elaborados localmente pelos estados-membro e pelas agências nacionais em questão e são: o custo e a avaliação económica (ECO), a análise ética (ETH), os aspetos organizacionais (ORG), os aspetos sociais e do doente (SOC) e, por fim, os aspetos legais (LEG) que variam consoante o país em questão dado que são propriedade e dados confidenciais que cada país utiliza na sua avaliação nacional de tecnologias de saúde (25,32) (Figura 3).

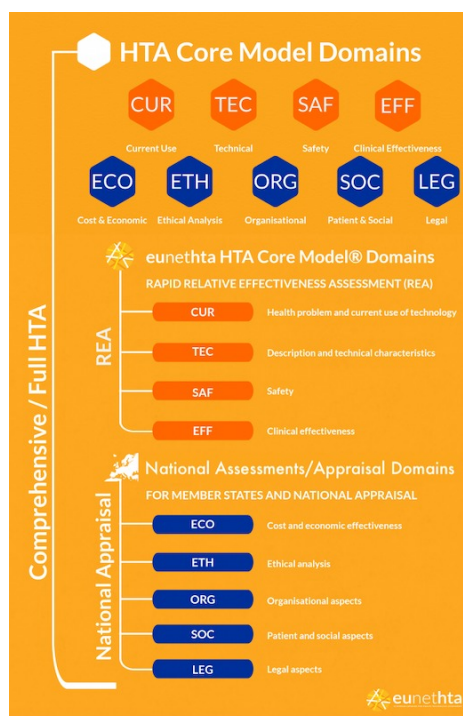


Figura 3. HTA Core Model EUnetHTA (31)

Dentro de cada domínio existe a divisão em tópicos (*topics*) que posteriormente se subdividem em questões (*issues*). Assim sendo, na prática o domínio e o tópico colocam o problema num contexto que a combinação de domínio, tópico e questão define um elemento de avaliação (*assessment element*). Cada uma destas divisões descreve a tecnologia, as consequências, as implicações e aspetos relevantes para a avaliação como por exemplo, a doença para a qual a tecnologia é aplicada. Um processo central ATS realizado pela EUnetHTA é um processo extenso de análise de tecnologias de saúde cuja mesma se centra sob os nove domínios e é denominado de ATS completo (*full HTA*). Em contrapartida, existe também um processo de ATS mais rápido (*rapid relative effectiveness assessment*) em que também através da EUnetHTA são avaliadas questões obrigatórias que incluem apenas os quatro domínios (32).

Toda esta informação sobre a esta mesma ferramenta encontra-se centralizada num website cujos dados vão desde os seus princípios de utilização até às várias versões disponíveis. Desde março de 2020, que esta informação é responsabilidade do National Institute for Health and Welfare to the Finnish Coordinating Centre for Health Technology Assessment (FinCCHTA) (33).

4.1.1.2 Methodology Guidelines

As *guidelines* de metodologias ou *Methodology Guidelines* foram outra ferramenta que saiu dos vários grupos de trabalho, essencialmente das três *Joint Actions*. Estas estão alinhadas com o objetivo primordial da criação de uma *network* europeia centralizada, onde se criaram vários documentos de suporte nas várias temáticas desde comparadores, segurança, evidência e meta análises (34).

Existem essencialmente duas tipologias de *guidelines* disponibilizadas pela EUnetHTA as já terminadas e lançadas oficialmente e as que ainda se encontram em desenvolvimento. Uma das grandes mais valias é o formulário disponível que permite um constante *feedback*, promovendo assim uma contínua evolução do trabalho dos países mais desenvolvidos e continuando a apoiar os menos desenvolvidos nas diversas áreas da avaliação de tecnologias de saúde (34).

4.1.1.3 Planned and Ongoing Projects Database

A base de dados denominada de Planned and Ongoing Projects (POP) permite que as agências europeias partilhem as várias informações entre si sobre vários projetos que estão a desenvolver, os que planeiam e os que publicaram mais recentemente no seu próprio país. Esta plataforma foi criada com base no princípio da não duplicação de informação e reduzir os esforços desnecessários aumentando assim a troca de informação e colaboração internacional (35). Este projeto foi idealizado em 2009 num dos grupos de trabalho previamente compostos e, atualmente a equipa responsável pela plataforma é a Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA) da Áustria enquanto administradores e moderadores. Por outro lado o banco de dados foi desenvolvido e é atualizado pela German Institute of Medical Documentation and Information (DIMDI) na Alemanha, enquanto desenvolvimento de *software* e alojamento, esta é uma ferramenta cuja utilização está restrita apenas aos parceiros e associados da organização (36). Em termos práticos, se um estado-membro tiver alguma dúvida sobre uma dada tecnologia poderá consultar esta base de dados e entrar em contacto com outra agência com conhecimento na área para aconselhamento, conseguindo assim, contribuir para uma partilha e entreajuda que será decerto o futuro desta área. (35)

4.1.1.4 EVIDENT Database

A EVIDENT Database é outra das bases de dados da autoria do trabalho desenvolvido pela EUnetHTA, que promove recolha de dados no mundo real e após o lançamento da tecnologia denominada de *Post-Launch Evidence Generation* (PLEG). O grande objetivo desta base de dados é reduzir a redundância e contribuir para uma colaboração europeia tal como as outras ferramentas. É dirigida por França Haute Autorité de Santé (HAS) e tal como a POP Database o seu acesso está restrito apenas aos parceiros e associados (37).

A base de dados em questão possui informações como estudos adicionais pós lançamento baseados na evidência que podem ser solicitados ou recomendados por organizações europeias de ATS e consta com informações mínimas de estabelecimento de colaboração como o PICO, possui também resultados de dados do mundo real, protocolos e informação relacionada com a tecnologia em específico como *status* de

avaliação, lacunas de evidência e *status* de decisão local. Por último, também é importante referir que estão incluídos toda a tipologia de tecnologias medicamentos, dispositivos médicos e procedimentos (38).

Esta é uma ferramenta fundamental uma vez que a informação que possuímos à *priori* de ensaios clínicos, onde mensuramos a eficácia, não nos permite ter certezas de como a tecnologia irá funcionar no mundo real em termos de diminuição de indicadores. Uma vez que, quando estamos perante um ensaio clínico, tudo é devidamente monitorizado desde a escolha da população à adesão da mesma à terapêutica, daí existir uma necessidade de recolher dados do mundo real (*real world data*) e transformá-los em evidência (*real world evidence*), permitindo perceber se a tecnologia de saúde vale verdadeiramente a pena o investimento por parte dos Serviços Nacionais de Saúde.

4.1.1.5 Declaration of Interest and Confidentiality Agreement (DOI)

A DOI é uma ferramenta crucial para o correto funcionamento da EUnetHTA e da própria *network*. Foi essencial desde os primórdios da criação da EUnetHTA para garantir que esta era uma *network* onde os interessados não tivessem receios de partilhar a informação e colaborar com transparência. Logo, esta ferramenta assegura toda a confidencialidade da informação partilhada (39). Neste sentido e antes de existir *engagement* na organização, cada um tinha de assinar a DOI e o formulário EUnetHTA Confidentiality Agreement (ECA), permitindo assim a gestão de situações de conflito de interesse, com base em critérios definidos. Sendo este procedimento aplicado quer internamente quer quando existe o envolvimento de especialistas externos. Na sua utilização prática uma vez mais segue o objetivo de meio de colaboração e transparência providenciando segurança e ambiente profícuo de trabalho. (40)

4.1.1.6 EUnetHTA Companion Guide (41)

O EUnetHTA *Companion Guide* é um repositório abrangente com múltiplas orientações e informações para dar suporte às equipas de ATS. Neles constam todo o tipo de conteúdos relevantes numa avaliação de tecnologias de saúde desde fluxos de processo, procedimentos operacionais padrão (SOP's), modelos, orientação científica bem como algumas formações na área de *Quality Management*. Esta é uma ferramenta criada e gerida pelo IQWIG da Alemanha em conjunto com Belgian Health Care

Knowledge Centre (KCE) da Bélgica e, tal como as ferramentas anteriores, o seu acesso e consulta também estão restritos apenas aos parceiros e membros (41).

É possível perceber que o trabalho realizado centralmente pela EUnetHTA, dirigido pelos diversos estados-membro nos últimos anos alavancou o desenvolvimento da ATS em todas as suas áreas desde a regulamentar à prática de recolha de informação do dia a dia, não descurando o trabalho local e de desenvolvimento nacional. É através de iniciativas como esta que potenciamos o melhor acesso dos doentes a novas tecnologias de saúde inovadoras e que se traduzem numa melhoria da qualidade de vida dos doentes.

4.2 Managed Entry Agreements – MEA's

MEA's são definidos como “Contratos entre o fabricante e o pagador que permitem o acesso a uma dada tecnologia de saúde sujeita a condições específicas”. Estes contratos podem utilizar uma enorme variedade de mecanismos com objetivo de lidar com a incerteza sobre o desempenho da tecnologia em mundo real, de modo a maximizar o seu uso e diminuir impacto no orçamento nacional (8).

Na figura abaixo revemos dois tipos de autorização introdução no mercado (42) e as suas vias adaptativas para os medicamentos na Europa. Importante destacar que definida como “*Adaptative Pathways*” na imagem não é um tipo de autorização de comercialização mas sim um conceito científico para o desenvolvimento de medicamentos e geração de dados (Figura 4) (7).

<p>Conditional marketing authorisation:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. For serious or life-threatening diseases or use in emergency situations; 2. For products designated as orphan medicines; 3. When the following requirements are fulfilled: <ol style="list-style-type: none"> 1. the benefit-risk balance of the medicinal product is positive; 2. it is likely that the applicant will be in a position to provide the comprehensive clinical data; 3. unmet medical needs will be fulfilled; 4. the benefit to public health of the immediate availability on the market of the medicinal product outweighs the risk inherent to the fact that additional data are still required.
<p>Marketing authorisation under exceptional circumstances:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Granted when comprehensive data on efficacy and safety under normal conditions of use cannot be provided, because: <ol style="list-style-type: none"> 1. The indications for which the product intended are encountered so rarely, or 2. In the present state of scientific knowledge comprehensive information cannot be provided, or 3. It would be unethical to collect the needed information.
<p>Adaptive pathways:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. A scientific concept for medicine development and data generation which allows for early and progressive patient access to a medicine. 2. The approach makes use of the existing regulatory framework 3. It is based on three principles: <ol style="list-style-type: none"> 1. Early dialogue with regulators, patient representatives, and HTA bodies on a medicine's development plan; 2. Iterative development through approval in stages by making use of conditional marketing authorization or by a first marketing authorization in a small population followed by expanding the license to wider patient populations; 3. Gathering real-world evidence to supplement clinical trial data.

Figura 4. Tipologia de Introdução no Mercado (7)

Nas figuras abaixo verificamos os dois principais: financeiros, são os mais utilizados em termos europeus devido á sua maior facilidade de utilização; Baseados na Performance, são os que recolhem dados do mundo real (*Real World Data*) que deverão ser analisados e convertidos em evidência (*Real World Evidence*) (Figura 5 e 6) (8).

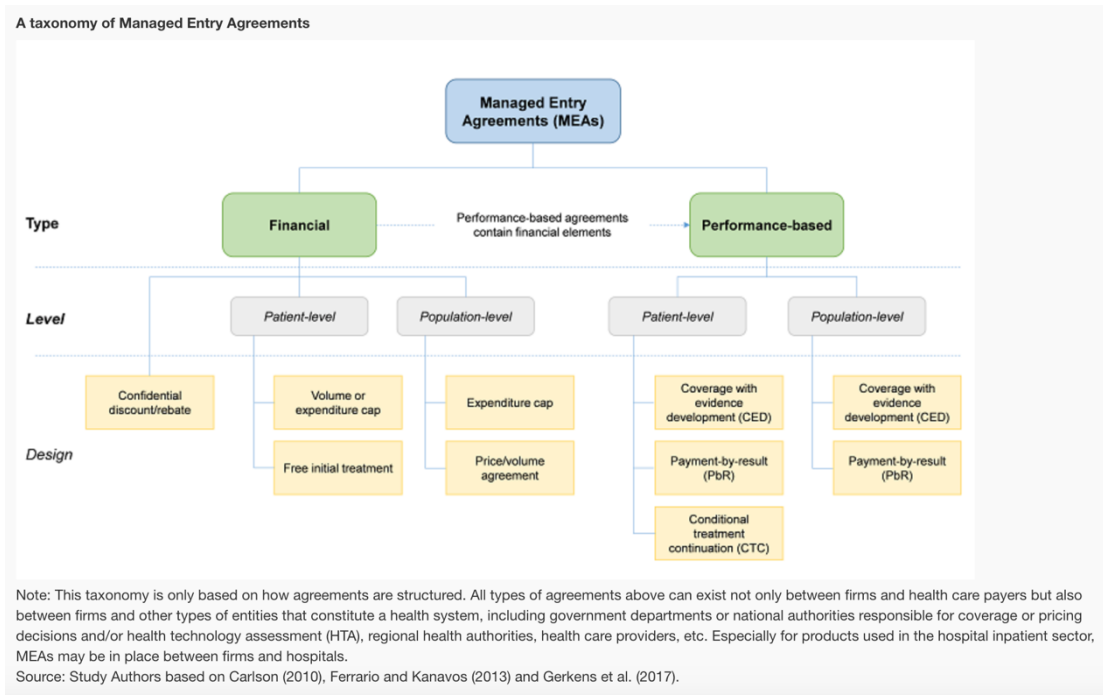


Figura 5. Organização dos Managed Entry Agreements (8)

- **Financial Based Agreements:** Agreements between manufacturer and payers based on observable financial performance. This includes:
 - *Price agreement based on manufacturer's market share*
 - *Price-Volume Agreements*
 - *Pricing by Channel (discount on certain products/channels)*
 - *Capitation (discounts for specific patients)*
 - *Free initiation, (patient/dose dependent discount)*
 - *Portfolio Agreement (discounts based on manufacturer's portfolio)*
- **Outcome Based Agreements:** Agreements base on defined outcomes (generally clinical) or agreements based on the development of new evidence. This includes
 - *Patient Risk Sharing Agreement (price decided based on patient subtypes with respect to probability of benefits of treatment)*

Figura 6. Divisão entre Financeiros e Baseados na Performance (7)

Apesar de estar claro que o futuro será direcionado para uma maior e melhor utilização dos argumentos baseados na performance é muito complicado perceber se têm sido bem sucedidos, não só pela falta de ferramentas na recolha de dados onde a *Data Science* e a Proteção de Dados terão um papel futuro fundamental (43), mas também

por os países não se terem dedicado extensivamente ao tema não só por ser um processo moroso mas também caro.

4.3 Colaborações Entre Países Europeus

Existem outras organizações em termos Globais e Europeus com peso naquele que é o acesso de medicamentos ao mercado e o acesso dos medicamentos aos doentes. Estas colaborações entre países europeus (*cross-country collaborations*) que se vão formando ao longo do tempo têm alguns fatores que as tornam únicas e diferenciam, mas também possuem certas características em comum que as permitem mudar o paradigma atual. É através de princípios e objetivos iguais que se criam estas redes de entreajuda, que se caracterizam por um apoio político forte e influente, que permitem operar sobre princípios de transparência, confidencialidade e solidariedade, com foco iminente em atividades conjuntas baseadas na realidade nacional de cada país e agência. São entidades estruturadas e com uma estrutura de governança bem definida com elementos experientes a trabalhar comunicação externa e *governmental affairs* com um *target group* em comum, a Indústria Farmacêutica. (44)

São vários os países da União Europeia que têm desenvolvido colaborações em diversas áreas técnicas desde ATS, financiamento, preços e negociações com foco na otimização do acesso a novas tecnologias de saúde seguras, efetivas, de elevada qualidade e que possuem preços acessíveis para os Serviços Nacionais de Saúde para que possamos atingir uma cobertura universal aos cuidados de saúde, sempre com o foco na racionalização dos recursos do estado. Das mais de 35 colaborações conhecidas em termos mundiais, presenciámos as cinco líderes na região europeia. Todas as destacadas têm em comum alguns critérios como serem iniciativas estabelecidas diretamente entre países e serem oficiais e formais. Todas com o objetivo de melhorar o acesso a novas tecnologias de saúde através da colaboração conjunta em termos de venda, compra e negociação de ATS, com o envolvimento dos estados-membro da União Europeia. Em termos históricos visualizamos a evolução das várias colaborações ao longo dos anos nas duas imagens infracitadas (Figura 7 e 8) (44):



Figura 7. Timeline das Colaborações Entre Países Europeus (44)

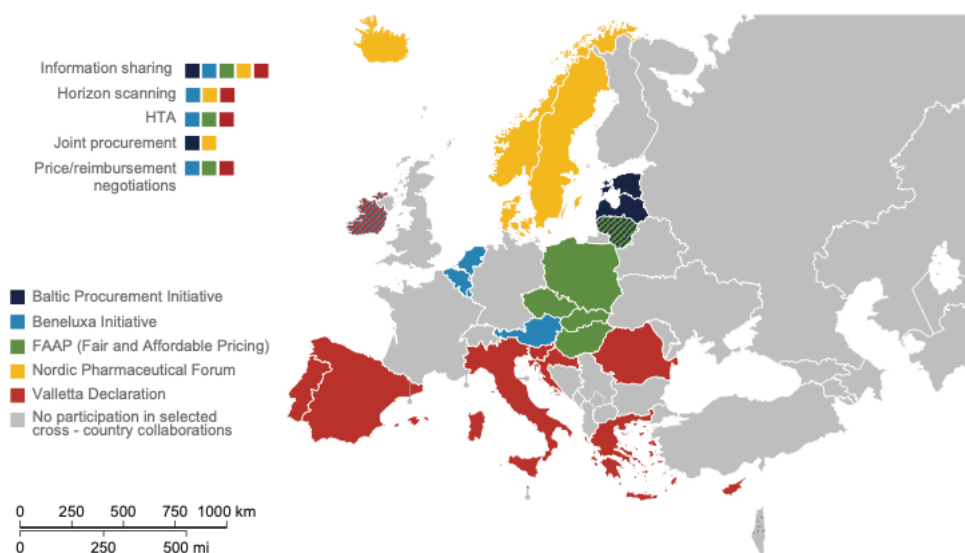


Figura 8. Áreas de Atividades das Colaborações Entre Países Europeus (44)

4.3.1 Baltic Procurement Initiative

A Baltic Procurement Initiative foi criada em 2012 por três países: a Estónia, a Letónia e a Lituânia. Este acordo de parceria permitiu facilitar a aquisição conjunta de vacinas e, através desta iniciativa estes países emprestam medicamentos e dispositivos médicos para prevenir e cobrir a escassez de determinados produtos nos seus territórios. Durante a sua colaboração já obtiveram *outputs* bastante benéficos especialmente no

que toca à aquisição de vacinas, sendo este exemplo, um dos seus maiores casos de sucesso que até à data conta com três projetos bem-sucedidos. Num futuro próximo, visam ir além da aquisição de vacinas e utilizar esta parceira para a aquisição conjunta de medicamentos cujo fornecimento possa ser reduzido. Este é um exemplo de resiliência uma vez que nem sempre as suas tentativas foram bem-sucedidas e, por isso, são utilizados como um caso de estudo que permite obter várias aprendizagens para várias colaborações e otimização das mesmas. (44)

4.3.2 BeNeLuxA Initiative

A BeNeLuxA Initiative foi criada inicialmente pela Bélgica e pela Holanda em 2015 e mais tarde, contou com a entrada de Luxemburgo ainda em 2015, com a Áustria em 2016 e com a Irlanda em 2018. O principal objetivo desta iniciativa é atuar sobre a política farmacêutica e ser um fator desencadeante para a colaboração em áreas como *horizon scanning*, ATS, preços, financiamento, negociação e partilha de informações. Para cada uma das áreas de trabalho definidas nesta colaboração, é definida uma *task force* técnica que reporta a um comité composto por representantes de todos os países (*Steering Committee*) que coordenam os trabalhos e reportam posteriormente à Comissão Europeia. Um dos sucessos desta colaboração é a negociação bem sucedida do Spinraza, cuja substância ativa é o Nusinersen e que está indicado para o tratamento da atrofia muscular espinhal produzido pela Biogen (45). Esta colaboração acabou por se tornar num caso de estudo devido ao sucesso que houve no decorrer desta negociação conjunta de um medicamento inovador que até à altura não existia no mercado e que veio colmatar uma lacuna terapêutica. Esta colaboração utilizou estratégias de financiamento como a reavaliação dos preços após existirem informações de evidência no mundo real. Tornando-se assim, a primeira negociação conjunta bem-sucedida que permitiu a entrada de um medicamento em dois países diferentes com condições financeiras semelhantes. Outro dos grandes sucessos foi a criação conjunta com outros países da *International Horizon Scanning Initiative*. Uma iniciativa cujo objetivo é construir um sistema de *scanning* permanente para apoiar os países e instituições no planeamento de políticas de tomada de decisão sobre o financiamento de novas tecnologias de saúde. (44)

4.3.3 Fair and Affordable Pricing (FAAP)

A FAAP é uma iniciativa baseada na assinatura de um memorando em 2017 e posteriormente em 2019, por países da Europa Central e Ocidental como a República Checa, Hungria, Polónia e Eslováquia, com o objetivo principal de permitir a realização de relatórios conjunto de ATS bem como negociações de preços. A sua área de atuação baseia-se na troca de informações sobre preços e financiamento através de reuniões com especialistas, em organizar negociações piloto conjuntos com um especial foco nos medicamentos órfãos, em medicamentos *high priced* e em produtos com elevados orçamentos e na ATS. A sua forma de funcionamento baseia-se em reuniões periódicas com representantes dos países de todos os níveis hierárquicos.(44)

4.3.4 Nordic Pharmaceutical Forum

A Nordic Pharmaceutical Forum (Nordisk Lægemedelforum) é composta pelos países nórdicos como a Dinamarca, a Noruega, a Suécia, a Islândia e conta ainda com um país observador que é a Finlândia. Este fórum foi criada por um conjunto de especialistas que fizeram parte da Amgros em 2015 (46). O principal objetivo deste fórum é aumentar o poder de negociação e compra de medicamentos tanto novos como os já estabelecidos no mercado, estando mais focado nas tecnologias de saúde da área hospitalar. O mesmo concluiu com sucesso a sua primeira ação em 2019 e um dos casos de sucesso desta colaboração foi a aquisição conjunta de medicamentos antigos aos hospitais nórdicos, que por norma não são tão atrativos para as empresas da Indústria Farmacêutica devido ao seu menor volume de necessidades. Assim desta ação conjunta conseguiram a assinatura de nove contratos e colmatar o problema de abastecimento de medicamentos hospitalares. Provando uma vez mais que em conjunto, estas iniciativas são muito mais fortes que separadamente. (44)

4.3.5 La Valletta Declaration

A La Valletta Declaration foi assinada em Malta no ano de 2017, foi um acordo de cooperação feito entre os países para garantir o acesso a medicamentos inovadores bem como a sustentabilidade dos sistemas de saúde. Foi assinada inicialmente pelos

Ministros da Saúde de Chipre, Grécia, Itália, Malta, Portugal e Espanha. Em termos estatísticos esta colaboração no ano de 2019, abrangia 160 milhões de cidadãos europeus que atualmente representam mais de 30% da população da União Europeia. (47). O Comité Técnico é composto por especialistas de todos os países participantes e foi criado para dar seguimento ao idealizado pela declaração através de uma cooperação leal e transparente permitindo um melhor e maior acesso dos doentes aos medicamentos e restantes tecnologias de saúde. As atividades incluíam: trabalhar conjuntamente (*horizon scanning*) com foco nos medicamentos inovadores em autorização no mercado e em fase inicial de introdução no mercado, identificar e priorizar atividades conjuntas relacionadas com a ATS quer em termos de financiamento quer negociação, juntar e partilhar informação específica sobre tecnologias de saúde inovadoras, políticas, propostas legislativas e procedimentos adotados nos diferentes países e, finalmente, identificar as boas práticas no preço e negociação de ATS. Atualmente um dos tópicos mais relevantes explorado baseia-se na promoção da transparência das informações sobre o valor monetário dos medicamentos. Um dos seus projetos é a criação de um modelo formal que impeça a assinatura com empresas da indústria farmacêutica que possuam um *Non Disclosure Agreement (NDA)* sobre o valor de compra do medicamento, permitindo um trabalho cada vez mais colaborativo. (44)

Nesta tabela encontramos sistematizada toda a informação sobre estas colaborações. Fora estas cinco colaborações aprofundadas existem outras como a *FINOSE Initiative* (48), *Nordic Pricing and Reimbursement Group* e *The Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Network (PPRI network)* (49) num formato mais informal, e a *EUnetHTA* que é suportada pela Comissão Europeia (Tabela 2).

Tabela 2. Resumo das Cinco Principais Colaborações Entre Países Europeus (44)

Name	Start date	Countries	Scope	Main objective(s)	Joint key activities	Outcomes/developments
Baltic Procurement Initiative	2010: task force set up; 2012: partnership agreement	Estonia, Latvia, Lithuania	Medicines and medical devices (lending) and vaccines (joint procurement)	<ul style="list-style-type: none"> To reduce public procurement expenditure in the three Baltic states To prevent or address supply shortages and thus ensure continuity of access to medicines 	<ul style="list-style-type: none"> Joint procurement of vaccines Lending of medicines 	<ul style="list-style-type: none"> Call for tender to procure jointly: <ol style="list-style-type: none"> rotavirus vaccine pneumococcal conjugate vaccine hexavalent vaccine (see section 3.5.3) Lending agreement for centrally procured medicines, used many times
Beneluxa Initiative	2015	Belgium, Luxembourg, Netherlands, Austria (since 2016), Ireland (since 2018)	Mainly new and expensive medicines	<ul style="list-style-type: none"> To ensure sustainable and timely access to, and appropriate use of, high-quality and affordable medicines in the participating countries 	<ul style="list-style-type: none"> Horizon scanning HTA Pricing and reimbursement (joint negotiations but no joint procurement) Information sharing 	<ul style="list-style-type: none"> International Horizon Scanning Initiative established (see section 3.5.5) Several HTA reports (joint writing and reuse of HTA reports) Two pilots on joint reimbursement negotiations, of which one successfully concluded (see section 3.5.4) Information-sharing activities (e.g. webinar on biosimilar medicines, joint meeting to explore initiation of cross-border registries)
FAAP	2017	Hungary, Lithuania, Poland, Slovakia, Czechia (since 2019; previously an observer)	High-priced medicines	<ul style="list-style-type: none"> To improve and facilitate access to effective and affordable medicines for citizens of the participating countries To develop common methods and modalities of cooperation and negotiation for pricing and reimbursement 	<ul style="list-style-type: none"> Information sharing (participation in expert meetings) Pricing and reimbursement (organizing joint pilot negotiations) HTA (joint assessments) 	<ul style="list-style-type: none"> Signing of a second memorandum of understanding in 2019 Assessment of how countries can work together on HTA Technical consultation on specific disease areas (e.g. breast cancer)
Nordic Pharmaceutical Forum	2015	Denmark, Iceland, Norway, Sweden, Finland (as observer)	Old and new hospital medicines	<ul style="list-style-type: none"> To provide an informal platform for Nordic collaboration to identify new opportunities, benefit from information exchange and work on joint solutions with a focus on hospital medicines 	<ul style="list-style-type: none"> Horizon scanning Joint procurement and negotiations Manufacturing Logistics Security of supply 	<ul style="list-style-type: none"> Collaborative actions in all activity areas listed First joint procurement, with four tenders for a total of 10 items (see section 3.5.2)
Valletta Declaration	2017	Greece, Ireland, Italy, Malta, Portugal, Romania, Spain, Cyprus (since 2017), Slovenia and Croatia (since 2018)	Mainly new and innovative medicines and therapies	<ul style="list-style-type: none"> To improve patient access to new and innovative high-cost medicines and therapies To support the sustainability of national health systems To achieve collaboration, leading to synergies between Member States 	<ul style="list-style-type: none"> Identifying areas of cooperation, objectives and scope of work Horizon scanning Information sharing HTA (joint assessment) Joint negotiation for selected medicines 	<ul style="list-style-type: none"> Identification of products for joint price negotiation Joint assessments for products initiated, although companies did not participate and submitted reimbursement application/s in individual countries Joint negotiation under consideration Efforts to support initiatives that enable increased transparency of prices between member countries

Para esta evolução constante existem outras organizações, simpósios e congressos internacionais para a troca de ideias que têm um papel fulcral no acesso aos medicamentos. Alguns exemplos são: International Conference "Facing the Challenges: Equity, Sustainability and Access" (50) desenvolvido pelo INFARMED, I.P, os eventos da WHO (World Health Organization) (51), EMA (The European Medicines Agency) (52) e o ISPOR (The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research)(53).

Quando analisamos o valor gasto em saúde em 2020 em US dólares per capita verifica-se uma Alemanha com o maior valor em termos de gasto total, que comprova o seu investimento estatal e a vanguarda de inovação. Encontra-se uma Suécia com um investimento voluntário muito baixo comprovando a boa execução nórdica do financiamento estatal. Por outro lado, temos Portugal com investimento voluntário muito elevado comparativamente com o total, com a percentagem do PIB inferior aos outros representados. Em termos percentuais o Reino Unido foi o que mais investiu em saúde, mas bastante próximo dos valores da Alemanha (Tabela 3) (Figura 9 e 10).

Tabela 3. Extração de dados gráficos, Gastos em Saúde

Gastos em Saúde	Reino Unido	Alemanha	Suécia	Portugal
Voluntário (per capita em US dólares)	962	1002	858	1154
Estatual (per capita em US dólares)	4306	5729	4895	2154
Total (per capita em US dólares)	5268	6731	5754	3308
Total (% do PIB)	12,8%	12,5%	11,4%	10,1%

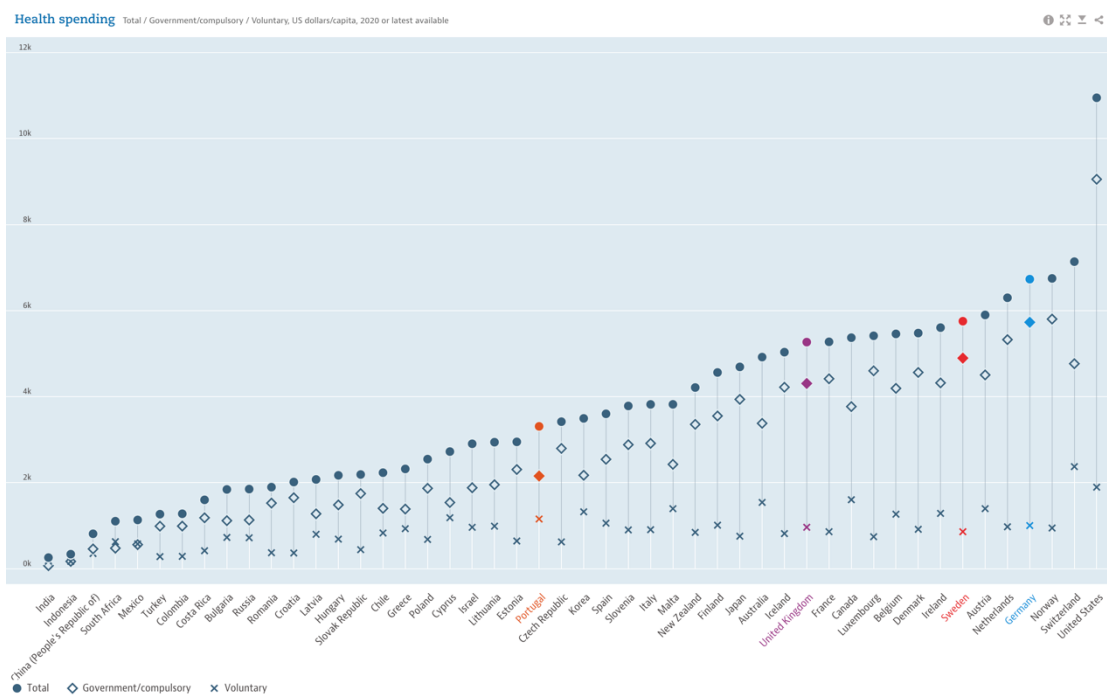


Figura 9. Gastos em Saúde per Capita em Dólares (54)

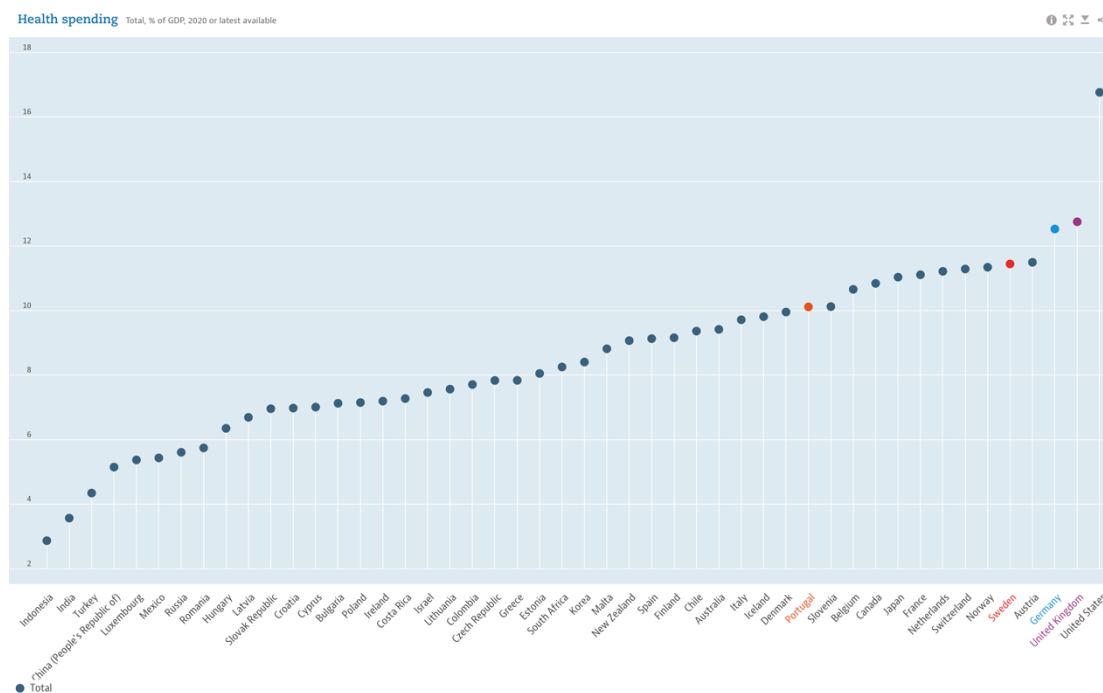


Figura 10. Total de Gastos em Saúde por Percentagem do PIB (54)

Na imagem abaixo, verificamos do total valor gasto em saúde qual a percentagem investida no setor farmacêutico em 2019 por país (últimos dados disponíveis). Aqui encontra-se Portugal com um valor superior aos outros países, o que nos pode levar a tecer duas hipóteses: ou existe um poder de negociação inferior, levando a uma compra das várias tecnologias de saúde a um elevado preço, ou existe um foco no investimento na área farmacêutica. De seguida, temos a Alemanha a manter o seu posicionamento na área, mas um Reino Unido, quando comparado com a tabela anterior, a diminuir o investimento face ao setor farmacêutico (Tabela 4) (Figura 11).

Tabela 4. Extração de dados gráficos, Gastos na área farmacêutica

Total gastos na área farmacêutica	Reino Unido	Alemanha	Suécia	Portugal
% do valor total de gastos em saúde	11,5%	14,3%	9,7%	14,8%

*Dados referentes ao ano 2019

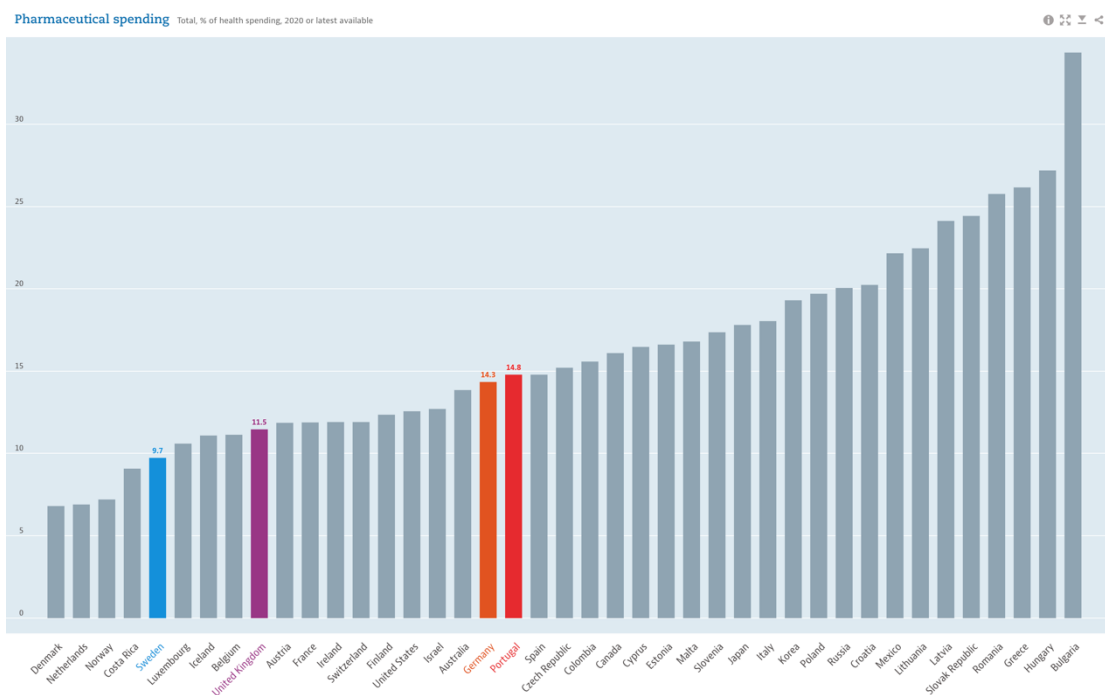
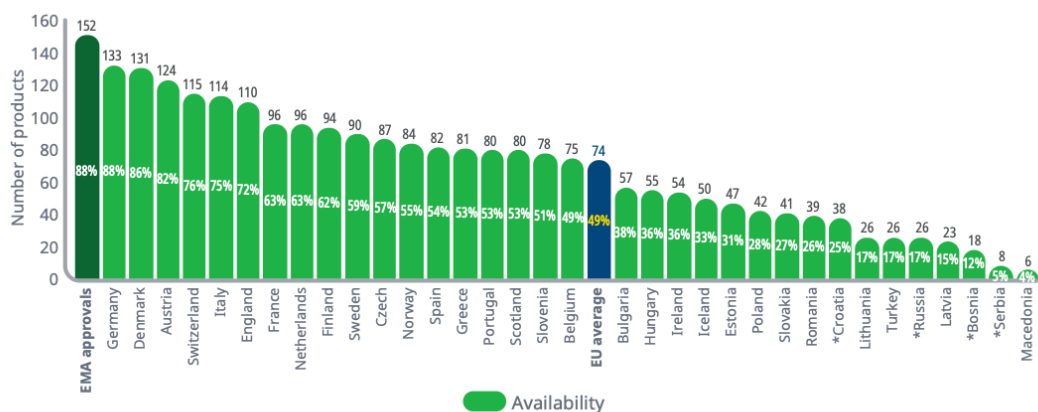


Figura 11. Gastos com o setor farmacêutico, em percentagem do total de gastos em saúde (54)

Por fim, na figura adiante encontramos os dados dos medicamentos inovadores recentes incluídos nos mercados e nos financiamentos públicos dos respetivos países. Onde encontramos concordância com o verificado anteriormente apresentado, uma Alemanha na vanguarda seguida do Reino Unido, Suécia e por fim Portugal. Dos 152 aprovados pela EMA Portugal tem uma percentagem de 53% que se encontra acima da média europeia (Figura 12).



Source: EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator data (May 2021)

Figura 12. Medicamentos inovadores recentes incluídos nos Serviços Nacionais de Saúde para financiamento (2015 - 2019) (55)

Após avaliação geral dos gastos e inovação por país procedeu-se à avaliação específica das metodologias ATS e *best practices* implementadas pelos mesmos.

4.4 Reino Unido (Inglaterra) - NICE The National Institute for Clinical Excellence

Embora o Reino Unido tenha saído da União Europeia, o seu sistema de saúde segue, à semelhança de Portugal, o modelo de Beveridge em que o financiamento maioritário do SNS provém do Orçamento de Estado, ou seja, através de um financiamento público (56). Logo, é devido a esta similaridade que o Reino Unido foi escolhido como caso de estudo para a presente monografia.

A ATS no Reino Unido é feita de três formas diferentes: a primeira é a *Single Technology Appraisal* (STA) onde a avaliação é feita para uma única tecnologia para uma única indicação, a segunda forma é a *Multiple Technology Appraisal* (MTA) onde é feita a avaliação de mais do que uma tecnologia para uma dada condição e a terceira forma é a *Fast Track Appraisal* (FTA) que permite fornecer aos doentes um acesso mais rápido aos novos tratamentos e às tecnologias de saúde mais custo-efetivos (57). É

precisamente aqui que entra o *The National Institute for Clinical Excellence (NICE)* que foi criado em 1999 e possui como objetivo principal, providenciar aconselhamento técnico e ferramentas para que haja um acesso equitativo aos medicamentos no Reino Unido. Logo, por outras palavras, o NICE é a organização que visa orientar a ATS no Reino Unido (58,59). Um medicamento considera-se disponível para o doente no Reino Unido quando existiu um parecer positivo pelo NICE. (55)

O NICE é uma organização bastante conceituada a nível internacional devido, maioritariamente às suas *best practices*, onde se destaca a sua forte vertente metodológica e científica que se reproduz em *guidelines* terapêuticas utilizadas por quase todos os países. No entanto, também é reconhecido na área das ATS por ser um dos poucos países que possui ferramentas que têm em conta não só a opinião de diversos especialistas em relação a uma tecnologia de saúde mas também a opinião e diversos parâmetros relacionados com os doentes e com as respetivas doenças (60). É precisamente nesta vertente que o NICE se destaca enquanto país líder por possuir um Conselho de Cidadãos que permite fornecer julgamentos de valor social que permite informar os comités de avaliação do NICE. Uma vez que, são raros os processos de ATS em outros países que procuram a opinião do público em geral sobre os desafios aquando a tomada de decisão no que toca às prioridades na área da saúde (61).

4.5 Alemanha - The independent Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)

Contrariamente ao Reino Unido, o Sistema de Saúde da Alemanha segue o modelo de Bismarck, onde o financiamento é misto, ou seja, uma parte do financiamento é público e a outra parte é privada (56). A Alemanha é considerada um dos países na vanguarda da inovação na área da saúde e, por isso, foi escolhido como um caso de estudo para a presente monografia por possuir um *mindset* inovador no que toca à ATS e por possuir um envolvimento interessante na área em questão.

Desde 2004 que o *The Independent Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)* verifica os benefícios e resultados das intervenções, produzindo

relatórios independentes baseados na evidência. A sua estrutura de trabalho é definida pelo *Federal Joint Committee (G-BA)* (62) e nos métodos do IQWIG (63).

De uma forma geral, o processo de ATS é gerido pelo G-BA e pelo IQWIG enquanto as entidades alemãs responsáveis pela realização das avaliações de benefício das mais recentes tecnologias de saúde. Na Alemanha existem dois processos distintos os de medicamentos órfãos e não órfãos: O processo *standard*, referente a medicamentos não órfãos em que o *assessment* é feito pelo IQWIG e a *appraisal* pela G-BA, enquanto no processo especial referente aos medicamentos órfãos ambos os passos são realizados pela G-BA (64).

Numa primeira fase o seguro de saúde alemão reembolsa todos os medicamentos licenciados após o seu acesso ao mercado com base num preço temporário, é posteriormente o parecer da G-BA que serve de base para início das negociações de preços finais a conduzir pela *Central Federal Association of Health Insurance Funds (GSK-SV)* (64). Um medicamento considera-se disponível para o doente na Alemanha após autorização para comercialização dado que ficam automaticamente incluídos no financiamento provisório. (55)

Em termos de *best practices*, a Alemanha revela uma preocupação crescente em termos de avaliação de terapêuticas inovadoras separando o processo consoante é uma doença rara ou não, por outro lado também demonstra um grande interesse por evidência científica de qualidade suportada pelo IQWIG e ainda uma preocupação em dar acesso aos seus doentes das tecnologias mais recentes e posteriormente negociarem o preço final culminando naquilo que é um serviço centrado no doente.

4.6 Suécia –The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV)

A Suécia tal como o Reino Unido e Portugal possui um Sistema de Saúde no modelo público, tendo sido escolhida por possuir um PICO bastante desenvolvido trazendo para a equação os países nórdicos e a sua ideologia.

A *The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV)*, nasceu em Estocolmo em 2002 e é a agência do governo que determina se um produto farmacêutico , dispositivo médico ou procedimento deve ser financiado pelo Estado Sueco, por outro lado também determina as margens das farmácias na Suécia e regulamenta a

substituição de medicamentos, supervisionando assim diversas áreas do mercado farmacêutico (65).

Na Suécia, existe um decisor nacional, vinte e um decisores regionais e ainda existe uma decisão mais local a nível municipal. É a TLV que conduz o processo de ATS para os doentes em meio ambulatorio (*outpatients*), para os doentes em meio hospitalar (*inpatients*) e, também decide sobre o financiamento ambulatorio pelos vários órgãos regionais (*National Positive List*). Contudo, em termos de financiamento hospitalar, a decisão é tomada localmente e para que possa haver uma aquisição da nova tecnologia de saúde, existe o envolvimento da *Council for New Therapies* (NT-Council) que é constituída por diversos decisores regionais suecos. Logo, existem três divisões no processo da ATS: o procedimento ATS e financiamento *standard* em ambulatorio que é realizado pela TLV, o procedimento ATS e financiamento *standard* em meio hospitalar realizado pelo NT-Council e, ainda, o procedimento *standard*, mas com critérios especiais para tratamento de doenças raras. No caso específico das doenças raras, temos de ter em atenção que estas apenas começaram a ser incluída recentemente e, por isso, ainda têm um longo percurso a percorrer.

Assim um medicamento considera-se disponível para o doente na Suécia por duas vias: ambulatorio, caso tenha tido parecer positivo da TLV e ou esteja incluído na *National Positive List* e em meio hospitalar, caso tenha parecer positivo do NT-Council. (55)

Em termos de *best practices* existe uma elevada transparência não só em termos de PICO, mas também por serem um país que convida doente para as suas reuniões de decisão. Além disto, baseiam muito da sua atividade em dados e ideias feitas pelo *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) (66), onde podemos analisar a influência dos Estados Unidos em alguns passos como no processo *standard* de financiamento (67).

A IMPACT HTA, desenvolveu em 2020 um grupo de trabalho que analisou a avaliação de medicamentos órfãos em alguns países dando interessantes *outputs* subsequentes do seu trabalho desenvolvido. Um deles é a “*Country Vignettes*” onde analisaram individualmente os vários processos (terapêutico e económico) de ATS em diversos países como na maioria dos estados-membro da UE e do Espaço Económico

Europeu (EEE), bem como no Canadá e Nova Zelândia. Podem ser consultados na seção dos anexos a descrição do processo de ATS no Reino Unido, na Alemanha, na Suécia e em Portugal (59,64,67–69).

5 A Avaliação de Tecnologias de Saúde em Portugal

ATS, definida em português como Avaliação de Tecnologias de Saúde é uma temática em ascensão, no mundo, na Europa e em Portugal. Esta tem sofrido uma constante evolução especialmente naquele que é o peso que esta avaliação tem na sociedade e na melhoria da qualidade de vida dos doentes. A ATS, tal como já foi referido anteriormente, é essencial no acesso a novas tecnologias de saúde e, atua tanto no espectro da avaliação de medicamentos inovadores como na avaliação de medicamentos mais específicos e direcionados para o tratamento de doenças raras. Estes últimos são caracterizados por possuir um “valor económico” bastante elevado, por colmatarem uma lacuna terapêutica e por serem bastante mais eficazes quando comparados com outras opções terapêuticas existentes no mercado. É com o objetivo de uma constante evolução das opções terapêuticas e com foco numa melhoria contínua que o acesso aos medicamentos e a sua introdução terapêutica e económica, ganha elevada preponderância.

O processo de ATS em Portugal é feito desde 1999 para medicamentos participados e desde 2007 para os processos de avaliação prévia antes da decisão de financiamento, atuando como um instrumento que suporta a decisão. Existia anteriormente uma metodologia diferente que em 2015 foi atualizada e melhorada (5).

5.1 Enquadramento Regulamentar: Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS)

Em Portugal a ATS é gerida pelo INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED, I. P.), mais especificamente é a Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde (DATS), a responsável pelo Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS), criado em 2015 (Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho). O SiNATS é suportado pelo Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde (SIATS). Adicionalmente a Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS) é uma comissão especializada composta por peritos que tem como função emitir pareceres e recomendações relacionadas com a avaliação e reavaliação de tecnologias de saúde (70,71).

O objetivo primordial da criação do SiNATS foi permitir uma avaliação técnica, terapêutica e económica das tecnologias de saúde suportada num sistema de informação que recolhe e disponibiliza informação para as várias entidades que pretendam decidir sobre qualidade, economia, eficácia, eficiência e efetividade da utilização de medicamentos e dispositivos médicos ou outras tecnologias de saúde. Permitiu assim determinar o valor das tecnologias ao longo do seu ciclo de vida e não apenas numa fase inicial de introdução no mercado (70).

Na imagem abaixo, vemos o funcionamento geral do SiNATS, com quatro grandes fases a fase de autorização, uma avaliação *ex-ante*, decisão e contrato e por fim a avaliação *ex-post*. O processo geral inicia-se com uma submissão para a fase de autorização, onde é necessário obter uma AIM para que os medicamentos sejam introduzidos no mercado. Quanto aos medicamentos existem essencialmente quatro vias para a sua obtenção AIM: 1) Procedimento Centralizado, obrigatório no caso dos medicamentos órfãos; 2) Procedimento Descentralizado; 3) Procedimento de reconhecimento mútuo; 4) Procedimento Nacional (72). A avaliação *ex-ante*, realizada antes da introdução do medicamento no mercado é constituída por diversas etapas: Avaliação técnica, relacionada com a conformidade com o modelo de avaliação; Avaliação terapêutica: com objetivo de avaliar a efetividade relativa da tecnologia face aos seus comparadores; Avaliação Económica, analisando a relação custo-efetividade da tecnologia. Por fim existe uma discussão inter pares na CATS que leva à fase seguinte de decisão de financiamento com uma proposta a apresentar ao titular da tecnologia. Na avaliação *ex-post*, mantém-se uma avaliação e reavaliação ao longo do ciclo de vida do produto para provarmos que os recursos estão alocados da forma mais eficiente, é nesta fase que encontramos a importância do SIATS (Figura 13).

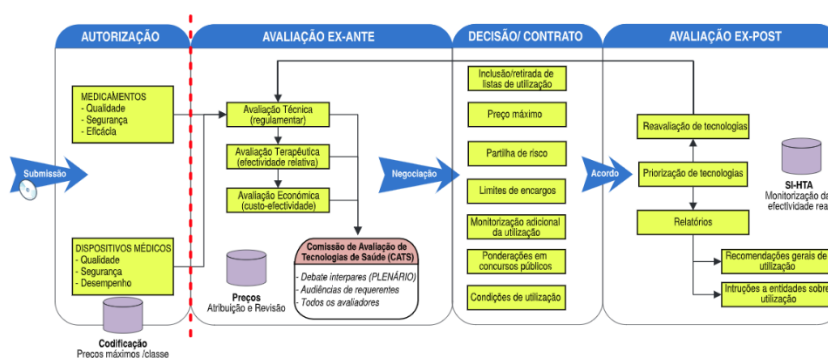


Figura 13. Modelo do SiNATS (73)

Na figura abaixo complementando a figura anterior, encontra-se o Modelo conceptual do SIATS, com importância especialmente para permitir uma melhor recolha e análise da tecnologia em contexto real (*real world data e real world evidence*), permitindo uma melhor monitorização da efetividade, alinhada com os objetivos definidos pelo SiNATS (Figura 15).

Neste sentido foi necessário desenvolver novos registos, uns desenvolvidos pelo próprio INFARMED, I.P. como o Portal da Hepatite C (74), o Portal da Atrofia Muscular Espinhal (PAME) (75), o Portal das Doenças Lisossomais de Sobrecarga (em desenvolvimento) e o Registo Mínimo para Medicamentos Biológicos que inclui um regime excecional de comparticipação a doentes com uma das seguintes doenças artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas, neste caso através do Portal do Medicamento Hospitalar. Além dos referidos existem registo criados em parceria com entidades públicas o Registo Oncológico Nacional (RON) (76) e Sistema de Informação VIH/SIDA (SI.VIDA) ou em parceria com sociedades médicas como o Registo Nacional de Doentes Reumáticos (Reuma.pt) (77). Todas estas se destacam como um elo crucial na ponte entre o contexto europeu e nacional (Figura 14) (73).

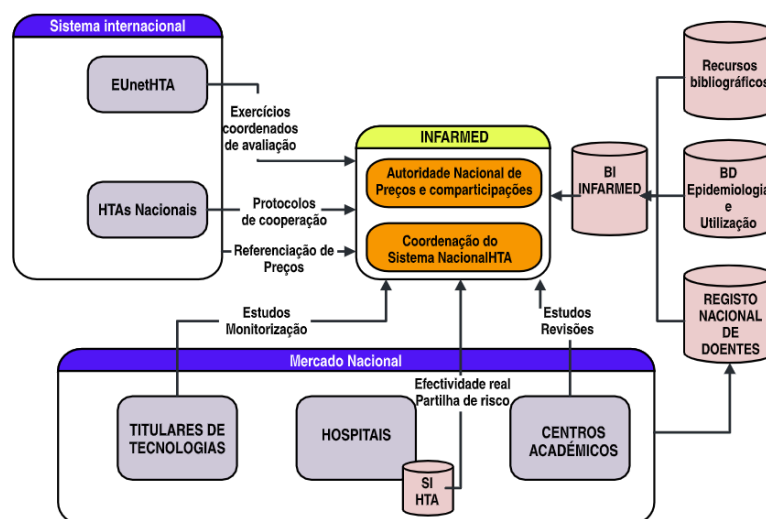


Figura 14. Modelo conceptual do SIATS (73)

Com objetivo de evolução constante dos SINATS e dos seus processos, que em 2017 saiu uma alteração e em 2019 foram revistas as *guidelines* económicas e em 2020 iniciou-se o processo de revisão das terapêuticas (6,78,79).

5.1.1 Avaliação Terapêutica

A avaliação terapêutica de uma dada tecnologia é feita com objetivo de avaliar a efetividade face ao comparador, em que se verifica se a tecnologia tem um efeito benéfico na saúde da população. É uma avaliação clínica que tem como principal foco verificar se a nova tecnologia a financiar acrescenta valor face ao contexto do mercado atual, já financiado pelo SNS para uma dada indicação (79). O PICO cujo significado das siglas é: População, Intervenção, Comparador e *Outcome* é uma metodologia em formato de matriz, utilizada para a medicina baseada em evidência para definir a avaliação e responder à questão colocada (80).

O Valor Terapêutico Acrescentado (VTA) é um conceito extremamente importante aquando desta fase de avaliação, determinado como o valor que a tecnologia tem de relevante para o doente. Atualmente a CATS utiliza a medicina baseada na evidência permitindo avaliar se a evidência disponível é confiável. É nesta fase que se determina ou não a existência do VTA e a classificação da sua extensão (79). No final da avaliação terapêutica e caso esta seja positiva poderá avançar-se para a avaliação económica.

5.1.2 Avaliação Económica

Após uma avaliação terapêutica demonstrada inicia-se o passo seguinte a avaliação económica guiada pelas “Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica e Tecnologias de Saúde”. Cujo principal objetivo é guiar a avaliação de evidência económica quanto à sua adequação, abrangência e qualidade identificando quais os resultados visíveis e relevantes no que diz respeito à vantagem económica das tecnologias de saúde. Este é um processo que deverá ser dinâmico não só numa primeira avaliação, mas também nas renegociações das condições de financiamento. Esta é uma tomada de decisão ponderada com ponderação sobre os ganhos em saúde esperados pela nova tecnologia face aos custos adicionais que a mesma acarreta para o SNS (6).

Neste passo que existem vários outros tópicos que devemos dominar na área da farmacoeconomia. Entre eles os tipos de avaliação económica divididos em Avaliações Económicas Parciais, onde se inclui a análise de minimização de custos e a análise custo-consequência *versus* as avaliações económicas completas, onde se inclui a análise custo efetividade, a análise custo-utilidade e a análise custo benefício. Por outro lado, deve-se decidir qual a perspectiva do estudo de avaliação económica e deve adaptar-se a cada situação específica e sistema de saúde. De uma forma geral existem quatro tipologias de perspectivas: a da sociedade, a do prestador de cuidados de saúde, a do terceiro pagador e a do doente (81,82). Esta informação deverá ainda ser cruzada com recursos, normalmente divididos em custos diretos que inclui médicos e não médicos e os custos indiretos (81).

6 A Avaliação de Tecnologias de Saúde nos Medicamentos Órfãos e Doenças Raras

6.1 Medicamentos Órfãos

Os cuidados de saúde rumam cada vez mais para uma individualização e uma terapêutica cada vez mais específica. É importante termos consciência que quanto mais personalizada é a tecnologia de saúde, menos população esta irá abranger e mais cara será a tecnologia. Este é um dos maiores dilemas na terapêutica personalizada, mais especificamente no acesso aos medicamentos órfãos, nas doenças raras. Posteriormente a termos avaliado o contexto europeu, várias variáveis e colaborações de financiamento, algumas *best practices* de três dos países europeus mais fortes nas áreas de ATS e, por fim, o paradigma português, entramos na área terapêutica que tem das maiores dificuldades em termos de financiamento.

Em termos europeus, é um dos comités da EMA designado por *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) (83) (84), que tem um papel fundamental nesta área terapêutica. O COMP é o responsável por recomendar designações órfãs de medicamentos utilizados no tratamento de doenças raras. Esta designação destina-se apenas às tecnologias de saúde desenvolvidas para diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças raras. Doenças raras são definidas como doenças com condições crónicas e potencialmente fatais, que possuem um impacto diário na vida do doente (84), podendo aparecer tanto infância como na vida adulta (83). Na UE uma doença é definida como rara se afetar menos de 5 em cada 10.000 pessoas em toda a UE. É a Comissão Europeia que toma a decisão de conceder a designação órfã para o medicamento com base nas recomendações e opinião do COMP (84). O facto de ser concedida uma designação órfã a uma tecnologia de saúde, permite que uma empresa da indústria farmacêutica beneficie de incentivos provenientes da UE ((CE) N 141/2000) (85), desde taxas reduzidas a proteção contra a concorrência assim que o medicamento é colocado no mercado. Além disto o Comité tem um especial impacto na Comissão Europeia no que toca ao desenvolvimento de política à escala a EU, auxílio na elaboração de diretrizes detalhadas e foco na ligação internacional (84). Existem outras ferramentas como o *Orphanet*, o portal para as doenças raras e dos medicamentos órfãos, onde encontramos informação sobre a atualidade nesta temática (86).

Foi através desta nova legislação e incentivos que, nos anos seguintes, foram submetidos e aprovados diversos pedidos de designação órfã. Assim e pela imagem abaixo, comprovamos que o interesse nos medicamentos órfãos se mantém, e que mesmo com um mercado limitado e com riscos os que acarretam, as tecnologias de saúde designada de órfãs assumem um papel importante nos Sistema de Saúde, contando já com mais de 108 medicamentos aprovados pela EMA entre 2009 e 2019 (Figura 15) (87).

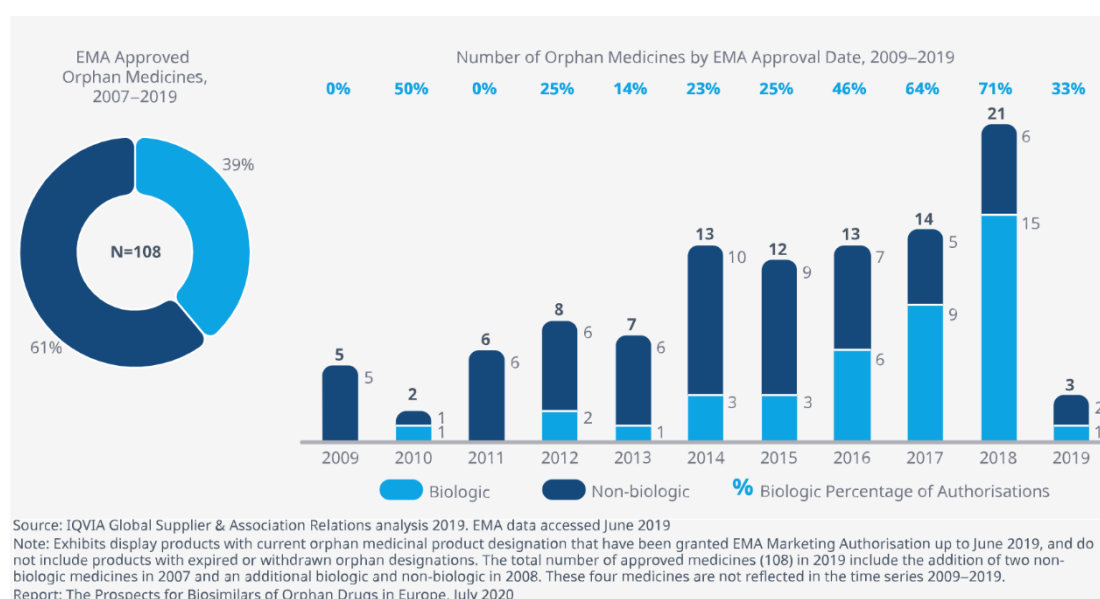
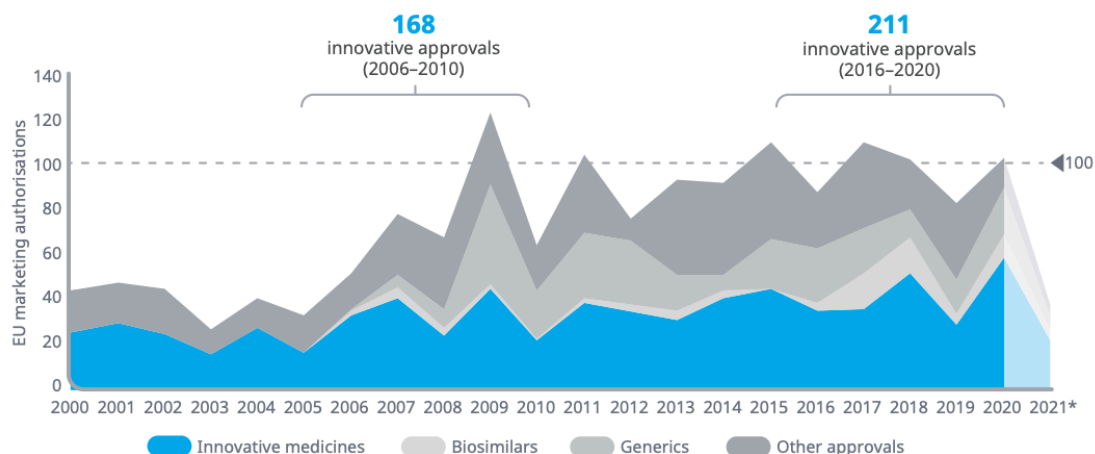


Figura 15. Medicamentos com Designação Órfã na União Europeia de 2009 a 2019 (87)

Na seguinte imagem, verifica-se a evolução do mercado nos últimos anos, primando por um aumento da inovação em especial destaque nas datas, de 2006 a 2010 e de 2016 a 2020, com foco nos fármacos inovadores verifica-se uma curva com crescimento contante e sem grandes oscilações negativas. Importância de relembrar que há 10 anos atrás a aprovação de medicamentos órfãos era muito distinta da atualidade, em 2010 apenas existiam 4 medicamentos órfãos aprovados para uso (Figura 16) (55)



Source: IQVIA analysis of EMA EPAR list, and MIDAS NAS list created by the IQVIA Institute for Human Data Science
 Exhibit Notes: Analysis accurate as of April 2021; EMA EPAR list of authorised medicines (includes withdrawn medicines within historic data); Human medicines approvals only, vaccines included. Innovative medicines is based on previous approval for the active substance, multiple indications only included upon initial submission, includes orphan medicinal products regardless of prior approval status.

Figura 16. Perfil de medicamentos inovadores aprovados pela EMA desde 2000 (55)

Ainda complementarmente na imagem abaixo, verificamos que o investimento da UE é muito inferior quando comparado com o mercado dos não-órfãos, mas que os custos têm vindo a aumentar exponencialmente desde 2015, pelo que os biossimilares têm e continuarão a ter um papel fulcral como os genéricos têm para os não-órfãos (Figura 17) (87).

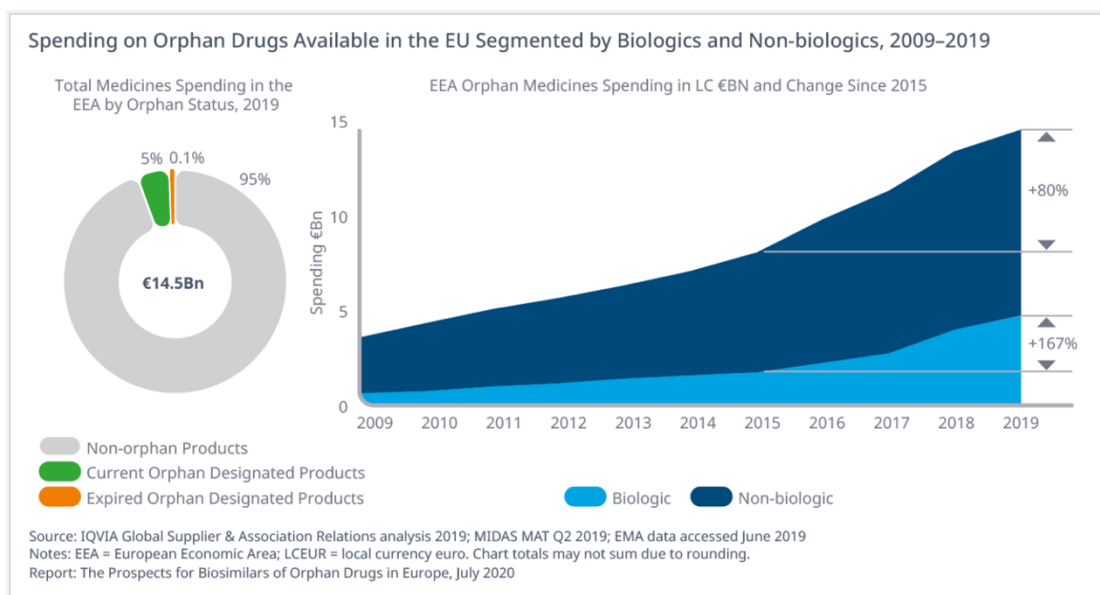


Figura 17. Gastos com Medicamentos Órfãos, Disponíveis na UE e segmentados de 2009 a 2019 (87)

Além disso o paradigma de uma medicina cada vez mais personalizada leva-nos a verificar pela imagem a seguir, que a linha prospeção de mercado será uma continuação desta tipologia de terapêuticas e o mercado terá de se adaptar quer à sua avaliação quer ao seu financiamento para doentes (Figura 18).

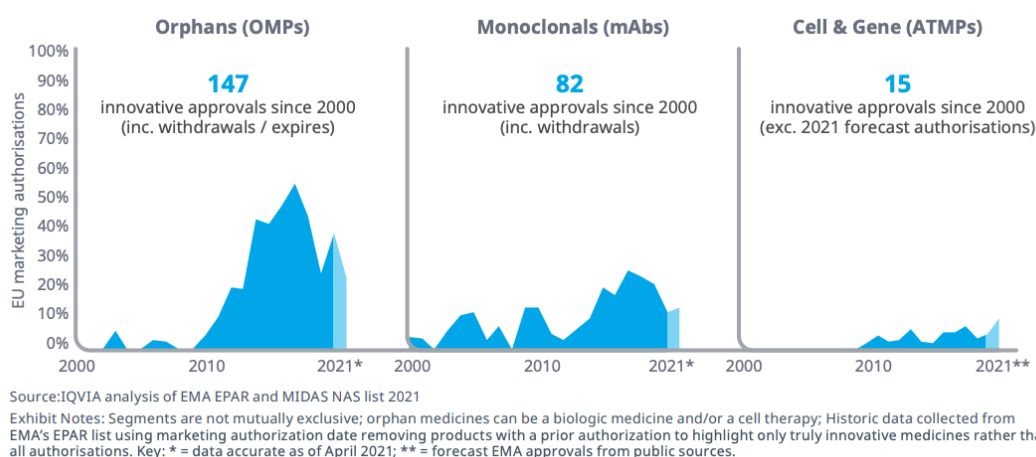


Figura 18. Desenvolvimento e crescimento de complexidade das moléculas (55)

Além disso também conseguimos verificar as áreas terapêuticas onde dentro dos medicamentos órfãos existe mais ênfase nos últimos anos (83): Oncologia, Distúrbios metabólicos, Imunologia, Doenças cardiovasculares, Doenças respiratórias.

No panorama português, no ano 2020, verificamos na figura abaixo uma concordância com essa realidade europeia. Neste ano a despesa com medicamentos órfãos rondou os 193,6 milhões de euros cobrindo 14,4% da despesa (Figura 19) (88).

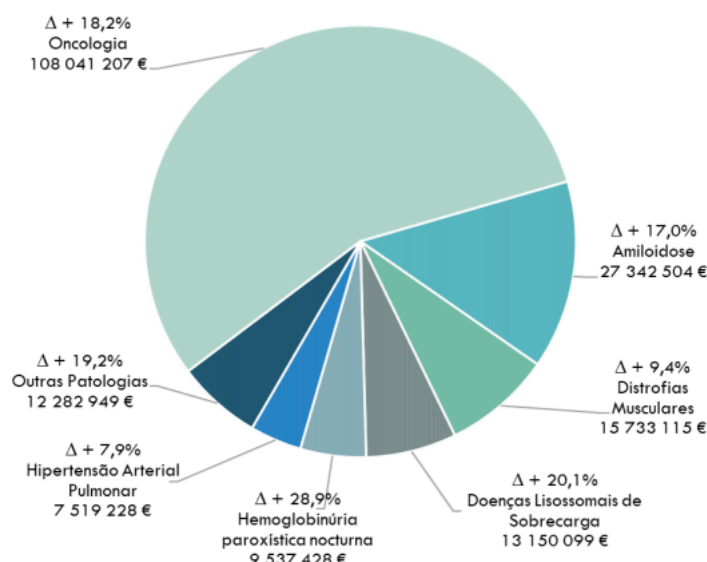


Figura 19. Dispersão da despesa em medicamentos órfãos por área terapêutica em Portugal, no ano 2020 (88)

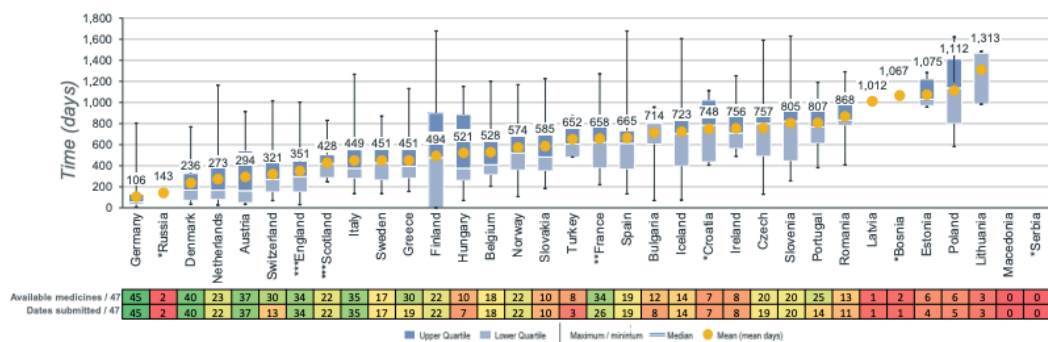
Em termos regulamentares desde 2000, na Europa, que os pedidos de AIM dos medicamentos órfãos são obrigatoriamente submetidos através do Procedimento Centralizado. O pedido de designação de medicamento órfão deverá ser submetido antes de submeter o pedido de AIM à EMA. Para que um medicamento tenha a designação de órfão e a possa manter no tempo, o mesmo deverá cumprir os seguintes critérios: destinar-se ao tratamento, prevenção ou diagnóstico de uma doença rara, a prevalência da doença na EU não deve ser superior a 5 em cada 10.000 pessoas ou deverá ser improvável que a sua comercialização gere retorno suficiente que justifique o investimento necessário de R&D e, por fim, deve continuar a preencher uma *unmet need*, ou seja, deve colmatar uma lacuna terapêutica (61).

Apesar de o processo ser complexo e moroso, variadas vezes o tempo que demora um medicamento órfão a estar disponível por país da Europa (como comprovado

anteriormente difere entre países) é elevado e varia substancialmente, como podemos verificar na figura abaixo (Figura 20) (89):

Orphan time to availability (2016 – 2019)

The **time to availability** (previously know as length of delay) is the days between EMA marketing authorisation and the date of availability to patients in European countries (for most this is the point at which products gain access to the reimbursement list[†]).



European Union average: 693 days (mean) (excludes data from Cyprus, Malta, and Luxembourg as these countries are not included in the study) †In most countries availability equates to granting of access to the reimbursement list, except in DK, FI, NO. SE some hospital products are not covered by the general reimbursement scheme. ‡Countries with asterisks did not complete a full dataset and therefore availability may be unrepresentative. *In France, some innovative products without competitors can be made available prior to market authorisation under the system of Temporary Authorisation. As these are not taken into account in the analysis, the average would be lower. **In the UK, MHRA's Early Access to Medicines Scheme provides access prior to marketing authorisation but is not included within this analysis, and would reduce the overall days for a small subset of medicines.



Figura 20. Tempo de avaliação desde aprovação por parte da EMA até disponibilidade no país, nos anos de 2016 – 2019 (89)

Quando avaliamos em termos de acesso aos doentes dos medicamentos órfãos comprovamos que a tendência avaliada se mantém, com a Alemanha como grande líder 96%, seguido do Reino Unido com 51%, Portugal mantendo a terceira posição entre os quatro com uma percentagem de 30% e por fim a Suécia com apenas 19% de acesso público e financiado aos medicamentos órfãos (Figura 21).

Orphan rate of availability (% , 2016 – 2019)

The **rate of availability** is the number of medicines available to patients in European countries (for most countries this is the point at which the product gains access to the reimbursement list¹). This includes all medicines status to provide a complete picture of the availability of the cohort of medicines studied.

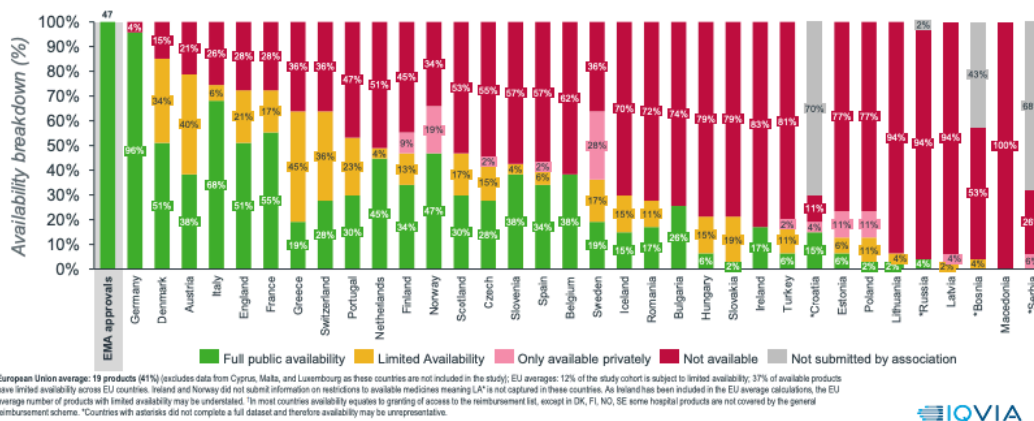


Figura 21. Percentagem de acesso aos medicamentos órfãos nos países, nos anos de 2016 a 2019 (89)

Com base nesta heterogeneidade ainda vivenciada, foi em 2010 que a União Europeia lançou o *Mechanism of Coordinated Access to Orphan Medicinal Products* (MoCA - OMP) grupo multi *stakeholder* que fornece um mecanismo para os países europeus colaborarem no acesso coordenado a medicamentos órfãos numa abordagem voluntária baseada no diálogo para criar um conjunto de interações fluidas entre doentes, Estados membro e *stakeholders*. (90) O trabalho do MoCA baseou-se em três *work packages*: 1) Identificação da lacuna do mercado e a avaliação do medicamento órfão relevante; 2) Organização do processo geral e 3) Organização do acesso individual e *targetizado*. (91)

Posteriormente à criação deste mecanismo e de forma a operacionalizar o acesso coordenado foi desenvolvida a *Transparent Value Framework* (TVF), exemplificada na figura abaixo, onde se conseguiu uma forma de avaliar eficácia relativa em termos europeus dando um passo á frente na tomada de decisão. Na TVF são incluídos quatro principais critérios: 1) Lacuna de mercado (*unmet need*); Eficácia relativa (*Relative Effectiveness*); Taxa de resposta (*Response Rate*) e Grau de certeza e Documentação (*Degree of Certainty, Documentation*). Fora estes critérios foram ainda adicionados depois do projeto piloto o número de doentes (*Number of Patients*) e a prevalência social da doença (*burden of disease*) (Figura 22) (91,92).

THE TRANSPARENT VALUE FRAMEWORK

Criterion	Lower Degree	Medium Degree	High Degree
Available Alternatives/ Unmet Need, including non-pharmaceutical treatment options	yes, new medicine does not address unmet need	yes, but major unmet need still remains	no alternatives except best supportive care - new drug addresses major unmet need
(Relative) Effectiveness, Degree of Net Benefit (Clinical Improvement, QoL, etc. vs. side effects, societal impact, etc.) relative to alternatives, including no treatment.	incremental	major	curative
Response Rate (based on best available clinically relevant criteria)	<30%	30-60%	>60%
Degree of Certainty (Documentation)	promising but not well-documented	plausible	unequivocal

Figura 22. Transparent Value Framework (91)

Consegue-se ao longo do capítulo averiguar a dificuldade de acesso a medicamentos órfãos ao longo dos vários países da Europa, e a necessidade de se continuar a trabalhar neste fator.

6.2 Case Studies em Portugal sobre Acesso dos doentes às terapêuticas

Após termos analisado o mercado europeu nos seus procedimentos e *best practices* e feito a análise da metodologia portuguesa, terminamos esta monografia com duas temáticas:

6.2.1 Case Study 1: Paradigma do Financiamento Centralizado vs. Descentralizado

Nos últimos anos existiram duas situações que podemos comparar para retirar algumas conclusões, o processo de aquisição do Sofosbuvir em 2015 via aquisição descentralizada vs. Vacina da COVID-19 em 2020 via aquisição centralizada.

A primeira centra-se no acesso em Portugal ao tratamento para a Hepatite C, o Sofosbuvir, uma terapêutica lançada pela Gilead que chegou a preços muito elevados. Devemos ter a consciência que já era comum fixarem-se preços muito altos para outros medicamentos de nova geração, no entanto foi a primeira vez que nos países

considerados desenvolvidos com rendimentos elevados foi necessário racionar a terapêutica. De tal modo que a Comissão Europeia defendeu a possibilidade de utilizar mecanismo de compra conjunta dos vários países membros (93).

Na altura os países da Europa não se conseguiram aliar para proceder a uma negociação centralizada para providenciar este tratamento equitativamente nos países da Europa, levando a desigualdades no acesso provocada pelos diferentes poderes de compra. Como temos verificado ao longo da monografia o poder de negociação que a Alemanha exerce sobre as empresas detentoras de AIM não é possível comparado ao poder que Portugal exerce, quer em termos de dimensão e monetários. Logo, com base no cenário vivido na altura, foi a primeira vez que um grupo de doentes, com hepatite C, se debruçaram sobre o acesso a medicamentos inovadores que alcançam o mercado a elevados preços, tornando-o mediático. Protestaram perante o Parlamento e o Ministério da Saúde, alcançaram os meios de comunicação social divulgando quer a morte de um doente que aguardava tratamento quer a conhecida frase “Senhor Ministro, não me deixe morrer” e foram variadas as notícias em volta do tema que muitas vezes promovem a desinformação criando revolta na população (93,94). Toda esta situação colocou uma tremenda pressão política sobre o governo e as empresas, forçando acordos para o acesso aos novos tratamentos com base em critérios e prioridades clínicas. Assim foi a primeira vez que a população no geral percebeu a barreira de acesso às novas tecnologias de saúde devido ao seu preço elevado (93). A despesa de saúde excessiva que o sistema de saúde é “obrigado” a suportar nestas situações leva a uma deterioração de outras funções que comprometem a viabilidade da saúde pública a médio e longo prazo (93).

Passado 5 anos deste acontecimento, existiram algumas evoluções em termos de ATS como a COVID-19 que obrigou a que todos os países, precisaram de comprar por necessidade grandes quantidades materiais de proteção individual e vacinas, protegendo a sua população e travando a luta contra esta pandemia mundial. Dando seguimento às colaborações dos últimos anos quer via EUnetHTA, quer via colaborações entre países em, que os estados-membro uniram-se na compra de material de proteção individual e na negociação da aquisição das vacinas (95). Desta vez, via procedimento centralizado, conseguiram fechar o primeiro acordo com a AstraZeneca de 300 milhões de doses para a Europa, providenciando em tempo útil aos seus países

um melhor acesso às necessidades de saúde atuais comprovando que juntos e via procedimento centralizado existe maior benefício e acesso (96).

6.2.2 Case Study 2: Paradigma dos Meios de Comunicação e Desinformação Atual: “Bebé Matilde” e Fibrose Quística

Tal como analisámos no caso anterior, iremos agora aprofundar duas situações que aconteceram em 2019 e 2020 com doenças raras e o acesso a medicamentos designados de órfãos em Portugal e as suas consequências.

Em 2019, o caso “bebé Matilde” tornou-se mediático (97) quando os pais da menina queriam que ela tivesse acesso ao Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) (98) cuja indicação no tratamento da atrofia muscular espinhal tipo 1 não estava aprovada em Portugal. Quando o pedido foi submetido e face à pressão já existente em termos de comunicação social existiu uma celeridade e flexibilidade imensa por parte do INFARMED, I.P em conceder a Autorização de Utilização Excepcional (AUE)(99). Posteriormente, o medicamento foi aprovado apenas em 2020 pela Comissão Europeia dada a urgência iminente de tratar o mais precocemente esta doença rara (100).

O caso repete-se em 2020, na Fibrose Quística criando mediatismo à volta do medicamento Kaftrio (Ivacaftor + Tezacaftor + Elexacaftor) (101) onde na altura, após várias notícias de disseminação via internet e disseminação via grandes Mass Media conseguiu uma vez mais criar pressão no mercado (prescritor, agência, pagador) dando acesso à doente via AUE, a uma terapêutica que apenas foi aprovada em julho de 2021 (102).

O que deveremos analisar aqui são alguns fatores: primeiro que cada vez mais será recorrente existirem situações de doenças raras onde não existe ainda acesso às terapêuticas pois como vimos é um processo complexo e moroso, por outro lado o facto de as associações de doentes terem um papel fundamental na disseminação de informação de qualidade e pressão sobre as entidades certas para trazer notoriedade à doença e um maior investimento que irá convergir em mais e inovadoras terapêuticas e, por fim, o facto de não podermos permitir que a desinformação e o mediatismo criem pressão sobre os nossos sistemas.

7 Análise da Comparação das Metodologias

Numa primeira vertente é importante ter claro que por mais que criemos ferramentas e grupos de trabalho em termos de financiamento os países têm poderes de compra e negociação diferentes, derivado quer ao seu número populacional, dos diferentes Sistemas de Saúde o que levará a uma desigualdade no acesso. Atualmente e com base neste fator encontrou-se a Alemanha destacada com um elevado investimento no setor da saúde, e no mercado farmacêutico quando comparado com os outros países.

Abordando o acesso à inovação terapêutica todos quatro países em análise se encontram acima da média europeia e aqui Portugal a mostrar o seu posicionamento com 53% de disponibilidade. Novamente provando que existe um esforço desenvolvido neste sentido, não comparável com o da Alemanha ou Reino Unido, mas próximo da Suécia com 59%.

Entrando na área dos medicamentos órfãos onde o mercado é mais complexo quer em termos terapêuticos quer em termos de financiamento. Encontramos um mercado em contínuo crescimento cada vez mais direcionado para doentes *targetizados* como no caso das doenças raras. Sendo que a categoria dos medicamentos órfãos sofreu um maior crescimento nos últimos 10 anos. Ainda assim Portugal acompanhou as tendências nas áreas terapêuticas sendo que a Oncologia mantém a liderança em termos de gastos.

Quando analisamos as metodologias encontramos uma situação similar em que quase todos os países, com exceção da Alemanha, demoram muito tempo na sua ATS impedindo assim um acesso rápido e eficaz.

Assim, apesar do elevado investimento por parte do estado português, ainda demoramos muito tempo para ter as terapêuticas disponibilizadas para os doentes.

O futuro será experimentar adotar as *best practices* referenciadas por país como analisámos no capítulo 4, evoluindo a nossa metodologia de avaliação quer terapêutica quer económica. Alguns exemplos seriam a inclusão dos doentes na decisão como o NICE, descentralizar certos tipos de decisão como a Suécia ou até mesmo um valor inicial de acesso temporário que posteriormente será negociado para final já com dados do mundo real como a Alemanha.

Em Portugal, temos das melhores regulamentações em termos europeus, no entanto, falta a criação de mecanismos e a otimização de financiamentos que permitam acompanhar a evolução dos mercados inovadores como é o caso dos medicamentos órfãos.

Conclusões

A Avaliação de Tecnologias de Saúde é uma temática cada vez mais desenvolvida e com uma importância crucial nos Serviços de Saúde. Este é o processo principal para garantir o acesso às novas tecnologias de saúde, mantendo a sustentabilidade dos sistemas de saúde. Criando cada vez mais oportunidades de os doentes terem um acesso melhor a terapêuticas mais eficazes e custo-efetivas.

Verificámos que ao longo desta evolução que a ATS tem tido, a Europa teve um papel fundamental, através da criação de projetos entre os estados-membro que facilitaram o trabalho conjunto, transparência e colaboração no desenvolvimento de metodologias mais flexíveis e eficazes colmatando a heterogeneidade que existia antigamente. A EUnetHTA foi um desses projetos que além de ter desenvolvido várias ferramentas operacionais e estratégicas acabou por permitir também várias colaborações entre países europeus como a *BeNeLuxA Initiative* e a *La Valletta Declaration* que permitiram novas abordagens para um acesso ao mercado e um financiamento de medicamentos otimizado e homogéneo.

Quando analisamos áreas terapêuticas como as doenças raras e os medicamentos órfãos, encontram-se variados desafios, deparamo-nos com um paradigma entre o acesso e financiamento de novas terapêuticas mantendo a sustentabilidade quer da empresa da indústria farmacêutica para reinvestimento em mais inovação quer por parte dos Serviços Nacionais de Saúde para uma melhor gestão de recursos e sustentabilidade financeira. Assim é importante uma análise constante de *best practices* de ATS nos vários países líderes da Europa como o Reino Unido, Alemanha e a Suécia, cruzando-as com uma aprendizagem contínua dos obstáculos diários que ocorrem em Portugal. Algumas soluções poderão passar pela criação de mecanismos de recolha de dados no mundo real, inclusão de doentes no processo de decisão e optarmos por financiamentos condicionais.

Em género de conclusão deve ser claro a extrema importância de o nosso futuro ser direcionado para uma introspeção e melhoramento dos processos desde as normas terapêuticas e económicas, à criação de recursos que permitam um financiamento baseado na evidência conseguindo assim, acompanhar a evolução do mercado farmacêutico providenciando equidade e as melhores opções terapêuticas aos doentes.

Referências Bibliográficas

1. Serviço Nacional de Saúde – SNS [Internet]. [citado a 2021 Aug 24]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/sns/servico-nacional-de-saude/>
2. Perelman J. Liberdade de Escolha no Serviço Nacional de Saúde-o Caso do VIH Freedom of Choice in the National Health Service-the Case of HIV. [citado a 2021 Aug 31]; Disponível em: www.actamedicaportuguesa.com
3. Ciclo de Vida do Medicamento - INFARMED, I.P. [Internet]. [citado a 2021 Aug 31]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/SaibaMaisSobre2.pdf/f2d5dcac-d7bf-406c-af28-61bed660f3db?version=1.1>
4. INFARMED IP. Avaliação terapêutica e económica - INFARMED, I.P. [Internet]. [citado a 2021 Jun 18]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-tecnologias-saude/avaliacao-terapeutica-e-economica>
5. Avaliação de tecnologias de saúde - INFARMED, I.P. [Internet]. [citado a 2021 Aug 24]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-tecnologias-de-saude>
6. INFARMED IP. Orientações Metodológicas para Estudos de Económica de Tecnologias de Saúde [Internet]. 2019 [citado a 2021 Aug 26]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1431404/Deliberacao+CD+107-2019/450c0dd7-08d2-67a6-de44-ad9cbbb4bb08?version=1.0&previewFileIndex=>
7. Bouvy JC, Sapede C, Garner S. Managed Entry Agreements for Pharmaceuticals in the Context of Adaptive Pathways in Europe. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018 Mar 27 [citado a 2021 Sep 5];9(MAR):280. Disponível em: [/pmc/articles/PMC5881456/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000000/)
8. Performance-based managed entry agreements for new medicines - OECD [Internet]. [citado a 2021 Sep 5]. Disponível em: <https://www.oecd.org/health/health-systems/pharma-managed-entry-agreements.htm>

9. Atribuição de preços - INFARMED, I.P. [Internet]. [citado a 2021 Aug 31]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-economica/regulamentacao-preco-medicamentos/atribuicao_precos
10. History of EUnetHTA – EUnetHTA [Internet]. [citado a 2021 Aug 31]. Disponível em: <https://www.eunethta.eu/about-eunethta/history-of-eunethta/>
11. EUnetHTA Project (2006-2008) – EUnetHTA [Internet]. [citado a 2021 Aug 31]. Disponível em: <https://www.eunethta.eu/eunethta-project-2006-2008/>
12. EUnetHTA Collaboration (2009) – EUnetHTA [Internet]. [citado a 2021 Aug 31]. Disponível em: <https://www.eunethta.eu/eunethta-collaboration-2009/>
13. JA1 Archive (2010 – 2012) – EUnetHTA [Internet]. [citado a 2021 Aug 31]. Disponível em: <https://www.eunethta.eu/ja1-archive/>
14. JA2 Archive (2012 – 2015) – EUnetHTA [Internet]. [citado a 2021 Aug 31]. Disponível em: <https://www.eunethta.eu/ja2-archive/>
15. JA3 (2016-2021) – EUnetHTA [Internet]. [citado a 2021 Aug 31]. Disponível em: <https://www.eunethta.eu/ja3-archive/>
16. Project WP1 – Coordination – EUnetHTA [Internet]. [citado a 2021 Aug 31]. Disponível em: <https://www.eunethta.eu/project-wp1-coordination/>
17. Project WP2 – Communications – EUnetHTA [Internet]. [citado a 2021 Aug 31]. Disponível em: <https://www.eunethta.eu/project-wp2-communications/>
18. Project WP3 – Evaluation – EUnetHTA [Internet]. [citado a 2021 Aug 31]. Disponível em: <https://www.eunethta.eu/project-wp3-evaluation/>
19. Project WP4 – Common Core HTA – EUnetHTA [Internet]. [citado a 2021 Aug 31]. Disponível em: <https://www.eunethta.eu/project-wp4-common-core-hta/>
20. Project WP5 – Adapting HTA – EUnetHTA [Internet]. [citado a 2021 Aug 31]. Disponível em: <https://www.eunethta.eu/project-wp5-adapting-hta/>
21. Project WP6 – HTA and Health Policy – EUnetHTA [Internet]. [citado a 2021 Aug 31]. Disponível em: <https://www.eunethta.eu/project-wp6-hta-and-health-policy/>

22. Project WP7 – New Technologies – EUnetHTA [Internet]. [citado a 2021 Aug 31]. Disponível em: <https://www.eunethta.eu/project-wp7-new-technologies/>
23. Project WP8 – System to support HTA – EUnetHTA [Internet]. [citado a 2021 Aug 31]. Disponível em: <https://www.eunethta.eu/project-wp8-system-to-support-hta/>
24. Health Technology Assessment Network | Public Health [Internet]. [citado a 2021 Sep 1]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/technology_assessment/policy/network_en
25. Kristensen FB, Mäkelä M, Neikter SA, Rehnqvist N, Håheim LL, Mørland B, et al. European network for Health Technology Assessment, EUnetHTA: Planning, development, and implementation of a sustainable European network for Health Technology Assessment. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 2009 [citado a 2021 Sep 1];25(S2):107–16. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/international-journal-of-technology-assessment-in-health-care/article/european-network-for-health-technology-assessment-eunethta-planning-development-and-implementation-of-a-sustainable-european-network-for-health-technology-assessment/8186027AD2A6DEFB32B13EDF969D7E9E>
26. Tidsskriftet Michael: Development of European HTA: from Vision to EUnetHTA [Internet]. [citado a 2021 Aug 31]. Disponível em: <https://www.michaeljournal.no/i/2012/03/Development-of-European-HTA-from-Vision-to-EUnetHTA>
27. HTA NETWORK STAKEHOLDER POOL - FINAL LIST OF MEMBERS [Internet]. [citado a 2021 Sep 1]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/technology_assessment/docs/stakeholderpoollist_en.pdf
28. Vision, Mission, and Values – EUnetHTA [Internet]. [citado a 2021 Aug 31]. Disponível em: <https://www.eunethta.eu/about-eunethta/mission-vision-and-values/>
29. EUnetHTA Network – EUnetHTA [Internet]. [citado a 2021 Aug 31]. Disponível em: <https://www.eunethta.eu/about-eunethta/eunethtanetwork/>

30. Tools – EUnetHTA [Internet]. [citado a 2021 Sep 1]. Disponível em: <https://www.eunetha.eu/tools/>
31. HTA Core Model® – EUnetHTA [Internet]. [citado a 2021 Sep 1]. Disponível em: <https://www.eunetha.eu/hta-core-model/>
32. EUnetHTA JA2 WP8 DELIVERABLE HTA Core Model Version 3.0 for the full assessment of Diagnostic Technologies, Medical and Surgical Interventions, Pharmaceuticals and Screening Technologies. 2016 [citado a 2021 Sep 1]; Disponível em: www.htacoremodel.info/ViewHandbook.aspx
33. HTA Core Model® Online | Home [Internet]. [citado a 2021 Sep 1]. Disponível em: <http://corehta.info/Default.aspx>
34. Methodology – EUnetHTA [Internet]. [citado a 2021 Sep 1]. Disponível em: <https://www.eunetha.eu/methodology-guidelines/>
35. POP Database – EUnetHTA [Internet]. [citado a 2021 Sep 1]. Disponível em: <https://www.eunetha.eu/pop-database/>
36. EUnetHTA - POP Database [Internet]. [citado a 2021 Sep 2]. Disponível em: <https://eunetha.dimdi.de/PopDB/AboutPage.xhtml>
37. EVIDENT Database – EUnetHTA [Internet]. [citado a 2021 Sep 1]. Disponível em: <https://www.eunetha.eu/evident-database/>
38. EUnetHTA - Evidence Database on New Technologies [Internet]. [citado a 2021 Sep 2]. Disponível em: <https://eunetha.dimdi.de/EVIDENT/about.xhtml;jsessionid=7fe99487dec5d75c16e888dd6172>
39. Declaration of Interest and Confidentiality Agreement (DOI) – EUnetHTA [Internet]. [citado a 2021 Sep 1]. Disponível em: <https://www.eunetha.eu/doi/>
40. EUnetHTA Procedure Guidance for handling Declaration of Interest (DOI) and EUnetHTA Confidentiality Agreement (ECA) forms. 2021 [citado a 2021 Sep 2]; Disponível em: <https://eunetha.eu/doi/>
41. EUnetHTA Companion Guide – EUnetHTA [Internet]. [citado a 2021 Sep 1]. Disponível em: <https://www.eunetha.eu/eunetha-companion-guide/>
42. Conditional marketing authorisation | European Medicines Agency [Internet].

- [citado a 2021 Sep 6]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>
43. AI vs. Rare Disease: How human ingenuity and data science can improve disease detection - IQVIA [Internet]. [citado a 2021 Sep 5]. Disponível em: <https://www.iqvia.com/blogs/2020/02/ai-vs-rare-disease-how-human-ingenuity-and-data-science-can-improve-disease-detection>
 44. Vogler S, Haasis MA, VAN DEN HAM R, SULEMAN F, HUMBERT T, GARNER S. Cross-Collaborations To Improve access To Medicines and Vaccines in the Who European Region. Who. 2020;
 45. RCM Spinraza.
 46. International cooperation - Amgros [Internet]. [citado a 2021 Sep 2]. Disponível em: <https://amgros.dk/en/about-amgros/cooperation-partners/international-cooperation/>
 47. La Valletta | Comité técnico – SNS [Internet]. [citado a 2021 Sep 2]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2019/07/12/la-valletta-comite-tecnico-2/>
 48. FINOSE Initiative [Internet]. [citado a 2021 Sep 3]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/2835945/Anna%2BStr%FF%FFmgren_Abs.pdf/d6632e54-c5a2-41fa-a2f9-c14a3a2df2a4
 49. The Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Network - PPRI network [Internet]. [citado a 2021 Sep 3]. Disponível em: https://ppri.goeg.at/PPRI_network
 50. International Conference “Facing the Challenges: Equity, Sustainability and Access” - INFARMED, I.P. [Internet]. [citado a 2021 Sep 3]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/25-anos/eventos/international-conference-facing-the-challenges-equity-sustainability-and-access>
 51. WHO | World Health Organization [Internet]. [citado a 2021 Sep 2]. Disponível em: <https://www.who.int/>
 52. European Medicines Agency - EMA [Internet]. [citado a 2021 Sep 2]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en>
 53. ISPOR [Internet]. [citado a 2021 Sep 3]. Disponível em:

- <https://www.ispor.org/home>
54. Health resources - Health spending - OECD Data [Internet]. [citado a 2021 Sep 6]. Disponível em: <https://data.oecd.org/healthres/health-spending.htm>
 55. Perspectives on the Availability of Innovative Medicines - IQVIA.
 56. Lameire N, Joffe P, Wiedemann M. Healthcare systems-an international review: an overview. *Nephrol Dial Transpl* [Internet]. 1999 [citado a 2021 Sep 4];3–9. Disponível em: <http://ndt.oxfordjournals.org/>
 57. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. [citado a 2021 Sep 4]; Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
 58. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE Guide to the processes of technology appraisal. 2018;
 59. Nicod E, Whittal A. Country vignette of appraisal/reimbursement processes for rare disease medicines in England.
 60. Raftery J, Powell J. Health Technology Assessment in the UK. *Lancet* [Internet]. 2013 [citado a 2021 Sep 4];382:1278–85. Disponível em: www.hta.ac.uk/
 61. HTA systems in Europe - EUPATI Toolbox [Internet]. [citado a 2021 Sep 4]. Disponível em: <https://toolbox.eupati.eu/resources/hta-systems-in-europe/>
 62. Federal Joint Committee (G-BA) [Internet]. [citado a 2021 Sep 5]. Disponível em: <https://www.g-ba.de/english/>
 63. Institute for Quality and Efficiency in Health Care | IQWiG.de [Internet]. [citado a 2021 Sep 5]. Disponível em: <https://www.iqwig.de/en/>
 64. Nicod E, Whittal A. Country vignette of appraisal/reimbursement processes for rare disease medicines in Germany.
 65. The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV) [Internet]. [citado a 2021 Sep 6]. Disponível em: <https://www.tlv.se/in-english.html>
 66. Institute for Clinical & Economic Review (ICER) [Internet]. [citado a 2021 Sep 6]. Disponível em: <https://icer.org/who-we-are/>
 67. Nicod E, Whittal A. Country vignette of appraisal/reimbursement processes for rare disease medicines in Austria.

68. Impact HTA | Country Vignettes [Internet]. [citado a 2021 Sep 5]. Disponível em: <https://www.impact-hta.eu/country-vignettes>
69. Nicod E, Whittal A. Country vignette of appraisal/reimbursement processes for rare disease medicines in Portugal. [citado a 2021 Sep 5]; Disponível em: <https://healthmanagement.org/c/hospital/issuearticle/the-portuguese-healthcare-system->
70. Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho Procede à criação do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde.
71. Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde - INFARMED, I.P. [Internet]. [citado a 2021 Sep 7]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao-de-avaliacao-de-tecnologias-de-saude>
72. Procedimentos de AIM - INFARMED, I.P. [Internet]. [citado a 2021 Sep 7]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos_de_aim
73. Visualização de SiNATS: Criar o Futuro [Internet]. [citado a 2021 Sep 7]. Disponível em: <http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/165/137>
74. Despacho n.º7979-O/2015 do Gabinete do SES, de 20 de julho. 2015;
75. Deliberação n.º24/CD/2019 [Internet]. [citado a 2021 Aug 26]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2897023/PAME%2BPortal%2Bda%2BAtrofia%2BMuscular%2BEspinal/7b96a6f3-5c5b-4699-ab25-b5b53acd9a9f>
76. RON [Internet]. [citado a 2021 Aug 27]. Disponível em: <https://ron.min-saude.pt/pt/>
77. Reuma.pt - Reuma.pt [Internet]. [citado a 2021 Aug 27]. Disponível em: http://reuma.pt/pt_PT/Default.aspx
78. Decreto-Lei n.º 115/2017 - Atualização do SINATS [Internet]. [citado a 2021 Sep 5]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/108113700>

79. Metodologia para Avaliação Farmacoterapêutica.
80. Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a Knowledge Representation for Clinical Questions. AMIA Annu Symp Proc [Internet]. 2006 [citado a 2021 Sep 7];2006:359. Disponível em: [/pmc/articles/PMC1839740/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1839740/)
81. Ordem dos Farmacêuticos. Curso de Avaliação de Tecnologias de Saúde. 2020;
82. Infarmed - Avaliação Económica [Internet]. [citado a 2021 Sep 7]. Disponível em:
<https://www.infarmed.pt/documents/15786/4001413/Orientações+metodológicas+para+estudos+de+avaliação+económica+de+tecnologias+de+saúde/736f57a0-fa36-5e3e-65ae-00730de4dac9?version=1.0>
83. Committee for Orphan Medicinal Products (Comité dos Medicamentos Órfãos (COMP)) - EUPATI Toolbox [Internet]. [citado a 2021 Sep 5]. Disponível em: <https://toolbox.eupati.eu/resources/comites-da-ema-committee-for-orphan-medicinal-products-comite-dos-medicamentos-orfaos-comp/?lang=pt-pt>
84. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) [Internet]. [citado a 2021 Sep 4]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-orphan-medicinal-products-comp>
85. REGULAMENTO (CE) N.º 141/2000 - Regulamentação dos Medicamentos Órfãos.
86. Orphanet [Internet]. [citado a 2021 Sep 5]. Disponível em: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=PT>
87. The Prospects for Biosimilars of Orphan Drugs in Europe - IQVIA [Internet]. [citado a 2021 Sep 5]. Disponível em: <https://www.iqvia.com/pt-pt/insights/the-iqvia-institute/reports/the-prospects-for-biosimilars-of-orphan-drugs-in-europe>
88. MEIO HOSPITALAR MONITORIZAÇÃO DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS, 2020.
89. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 Survey (Abril 2021) [Internet]. [citado a 2021 Sep 5]. Disponível em: <https://www.efpia.eu/media/602652/efpia-patient-wait-indicator-final-250521.pdf>
90. Mechanism of Coordinated Access to orphan medicinal products (MoCA)

- [Internet]. [citado a 2021 Sep 5]. Disponível em: <https://www.eurordis.org/content/moca>
91. Process on Corporate Social Responsibility in the Field of Pharmaceuticals Platform on Access to Medicines in Europe Working Group on Mechanism of Coordinated Access to Orphan Medicinal Products (MoCA-OMP) TRANSPARENT VALUE FRAMEWORK a.
 92. Impact HTA | Health Technology Assessment | Work Package 10 [Internet]. [citado a 2021 Sep 7]. Disponível em: <https://www.impact-hta.eu/work-package-10>
 93. Lamata F, Gálvez R, Barros PP, Sánchez J, Madrid C. ACESSO AOS NOVOS MEDICAMENTOS: O EXEMPLO DA HEPATITE C. CUSTOS, PREÇOS E PATENTES.
 94. Expresso | “Senhor ministro, não me deixe morrer”. O grito que ajudou a curar 651 doentes da hepatite C [Internet]. [citado a 2021 Sep 6]. Disponível em: <https://expresso.pt/sociedade/2015-12-31-Senhor-ministro-nao-me-deixe-morrer.-O-grito-que-ajudou-a-curar-651-doentes-da-hepatite-C>
 95. MCEVOY E, FERRI D. The Role of the Joint Procurement Agreement during the COVID-19 Pandemic: Assessing Its Usefulness and Discussing Its Potential to Support a European Health Union. Eur J Risk Regul [Internet]. 2020 Dec 1 [citado a 2021 Sep 6];11(4):851–63. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/european-journal-of-risk-regulation/article/abs/role-of-the-joint-procurement-agreement-during-the-covid19-pandemic-assessing-its-usefulness-and-discussing-its-potential-to-support-a-european-health-union/962A64946053159BEF68F24CF26E5142>
 96. Quentin W, Kowalska-Bobko I. 88 Paying for services ADJUSTING HOSPITAL INPATIENT PAYMENT SYSTEMS FOR COVID-19. [citado a 2021 Sep 6]; Disponível em: <http://www.euro.who.int/en/home/projects/observatory/publications/e-bulletins>
 97. Bebé Matilde: medicamento mais caro do mundo poderá chegar a Portugal ainda este ano - PÚBLICO [Internet]. [citado a 2021 Sep 6]. Disponível em: <https://www.publico.pt/2019/06/30/sociedade/noticia/medicamento-caro-mundo-podera-chegar-portugal-ano-1878247>

98. CHMP. RCM Zolgensma.
99. Autorização de Utilização Excepcional (AUE) - INFARMED, I.P. [Internet]. [citado a 2021 Sep 6]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/autorizacao_de_utilizacao_especial
100. Evolução da pandemia em Portugal Psicofármacos na última década em Portugal pág. 26.
101. CHMP. RCM Kaftrio.
102. Comunicado de Imprensa - Aprovados medicamentos para tratamento da fibrose quística - Infarmed - INFARMED, I.P. [Internet]. [citado a 2021 Sep 6]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_auth%3DcBOHDBnw%26p_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D1%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_state_rcv%3D1&_101_assetEntryId=4551385&_101_type=content&_101_urlTitle=comunicado-de-imprensa-aprovados-medicamentos-para-tratamento-da-fibrose-quistica&inheritRedirect=false&redirect=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dmaximized%26p_p_mode%3Dview%26_3_modifieddayTo%3D6%26_3_cur%3D1%26_3_modifiedyearTo%3D2021%26_3_entryClassName%3D%26_3_keywords%3DOrkambi%26_3_formDate%3D1630924675979%26_3_modifieddayFrom%3D5%26_3_format%3D%26_3_modifiedyearFrom%3D2021%26_3_modifiedfrom%3D05%252F09%252F2021%26_3_documentsSearchContainerPrimaryKeys%3D%26_3_modifiedselection%3D0%26_3_modifiedmonthTo%3D8%26_3_modified%3D%26_3_modifiedmonthFrom%3D8%26_3_modifiedto%3D06%252F09%252F2021%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch

-