

Iniciativa SHARP

Uma reflexão sobre o futuro da terapia celular CAR-T em Portugal

Relatório Final

Julho 2025

DOI: <https://doi.org/10.34619/gy6j-6txl>

ISBN: 978-972-8093-27-3

Licença CC: Iniciativa SHARP: Uma reflexão sobre o futuro da terapia celular CAR-T em Portugal © 2025 by NOVA Center for Global Health is licensed under CC BY-NC-ND 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Autoria

Este relatório foi elaborado pelo NOVA *Center for Global Health* (NCGH) da NOVA *Information and Management School* (NOVAIMS) em estreita colaboração com o *Steering Committee* da Iniciativa SHARP.

Lista de autores: Laura Moura, Mariana Castro, Xavier Barreto, Fernando Leal da Costa, Maria Gomes da Silva, Manuel Abecasis e Henrique Lopes

Sobre o NOVA Center for Global Health

O NCGH é uma unidade de investigação aplicada, integrada na NOVA IMS, especializada nas áreas de Saúde Global, Políticas de Saúde baseadas em evidência, *Health Data Science* e Avaliação de Tecnologias e Intervenções de Saúde.

Agradecimentos

Agradecemos a todos os envolvidos, cuja experiência e valiosas contribuições enriqueceram significativamente os resultados desta iniciativa.

Steering Committee da Iniciativa SHARP:

Fernando Leal da Costa, Manuel Abecasis, Maria Gomes da Silva e Xavier Barreto

Participantes:

Ana Corista	Emanuel Gouveia
Anabela Rodrigues	Joana Alves
António Galzerano	João Forjaz de Lacerda
António Gandra d' Almeida	João Paulo Cruz
António Medina de Almeida	Joaquin Duarte
Catarina Gomes	Jorge Félix
Celina Afonso	Júlio Pedro
Daniel Gomes Pinto	Marília Gomes
Diana Costa	Mónica Gomes
Eduardo Espada	Rute Varela
Elsa Oliveira	Tomás Lamas

Destacamos ainda um especial agradecimento ao Professor Guilherme Victorino e sua equipa do NOVA *Innovation and Analytics Lab* pela profícua colaboração.

Financial disclosure

Esta iniciativa contou com o apoio financeiro da companhia farmacêutica *Gilead Sciences* da qual o beneficiário foi a NOVAIMS. Os peritos participaram a título voluntário, não tendo recebido qualquer contrapartida financeira.

Índice

Mensagem do Chairman	5
Mensagem do <i>Steering Committee</i> da Iniciativa SHARP	6
Sumário Executivo	7
<i>Executive Summary</i>	8
Lista de abreviaturas	9
Enquadramento.....	10
Metodologia.....	18
Evidência, diagnóstico e referenciação	22
Modelos de financiamento.....	29
Gestão e governança da jornada do paciente	36
Eixos de atuação prioritários para Portugal.....	45
Referências bibliográficas.....	61

Mensagem do Chairman do NOVA Center for Global Health

Os últimos anos têm testemunhado avanços extraordinários na investigação e desenvolvimento de novas soluções biotecnológicas que procuram, em linha com a consolidação da Medicina de Precisão, contribuir para uma Era sem precedentes da resposta personalizada em saúde, mais efetiva e capaz de lidar com desafios clínicos exigentes.

Uma das vertentes que mais tem materializado esse ímpeto de inovação é a terapia celular, na qual se tem destacado a promissora tecnologia com células CAR-T (Células T com Recetor Antigénico Quimérico). Para lá do seu comprovado benefício clínico, o carácter disruptivo desta nova tecnologia suscita desafios de adaptação dos sistemas de saúde e de custos, para que todos os pacientes elegíveis tenham acesso a este tratamento de forma atempada e equitativa.

Assinalados 5 anos desde o primeiro tratamento com células CAR-T em Portugal, é este o momento para refletir sobre o presente e construir uma visão de futuro para que o sistema de saúde português esteja preparado para acompanhar e acomodar este vetor de inovação e os seus expectáveis desenvolvimentos nos próximos anos. Para tal, é igualmente necessário repensar os modelos de financiamento da inovação no Serviço Nacional de Saúde, garantindo que as novas tecnologias chegam a quem mais delas precisa.

Neste contexto, a Iniciativa SHARP desenvolvida pelo NOVA *Center for Global Health*, surge da necessidade de reflexão sobre este tema e pretende ser um contributo marcante para a geração de evidência e identificação concreta de recomendações que, translacionadas para políticas públicas e utilizadas como referência para a tomada de decisões políticas e executivas, tenham em vista a melhoria no acesso e na adoção desta tecnologia em Portugal.

Como reflexo da opinião e análise críticas de profissionais de saúde, pacientes, cuidadores, investigadores, decisores políticos e executivos, reunimos neste relatório os resultados da Iniciativa que acreditamos ser um contributo relevante para promover decisões mais informadas e melhorar o ecossistema das terapias celulares em Portugal.

Ricardo Baptista Leite

Chairman do NOVA Center for Global Health

Mensagem do *Steering Committee* da Iniciativa SHARP

A adoção de novas tecnologias nos sistemas de saúde é essencial para a melhoria contínua da prestação de cuidados de saúde, desde a prevenção ao diagnóstico, tratamento e monitorização.

Neste contexto, a terapia com células CAR-T emerge como uma inovação disruptiva no contexto clínico do tratamento de neoplasias linfoides de linhagem B, especialmente em casos onde as opções terapêuticas de primeira linha são ineficazes ou perdem eficácia ao longo do tempo. Estas terapias representam um avanço significativo nos cuidados de saúde prestados, ao proporcionar novas possibilidades de tratamento com mecanismos de ação diferentes em situações clínicas de elevada complexidade.

A implementação da terapia CAR-T no percurso do paciente com neoplasia linfóide de linhagem B é muito exigente para os profissionais de saúde, administrações hospitalares, pacientes e cuidadores, compreendendo diversos desafios de acessibilidade e de gestão do processo. Dada a sua exigência, torna-se fundamental garantir uma adequada integração e expansão desta inovação no sistema de saúde, nomeadamente no Serviço Nacional de Saúde (SNS), para que todos os pacientes elegíveis tenham acesso atempado e equitativo a estas terapias.

A iniciativa SHARP proporcionou uma plataforma de análise e discussão aprofundada, reunindo diversas perspetivas que, em conjunto, permitiram a construção de uma visão abrangente do ecossistema de utilização da terapia com células CAR-T em Portugal.

Com o expectável aumento das aprovações de novas terapias e indicações, bem como o crescimento do número de pacientes elegíveis para este tratamento, prevê-se uma necessidade crescente de ampliar a escala de utilização da terapia com células CAR-T. Neste sentido, é consensual entre os diversos intervenientes a urgência em promover melhorias no sistema, garantindo que o acesso a esta terapia seja equitativo e que a capacidade instalada seja suficiente para responder às exigências da sua implementação no percurso dos pacientes.

Este relatório apresenta cinco eixos de atuação prioritários para otimizar o acesso à terapia com células CAR-T, incluindo propostas concretas que podem ser potencialmente implementadas pelos decisores políticos e executivos, com vista à otimização e simplificação da adoção desta terapia em Portugal. Acreditamos que a implementação destas recomendações representa uma oportunidade para impulsionar uma mudança transformadora no ecossistema de utilização das células CAR T no país e de melhoria dos cuidados de saúde prestados, no âmbito das aprovações regulamentares nacionais.

Fernando Leal da Costa, Manuel Abecasis, Maria Gomes da Silva, Xavier Barreto

Steering Committee da Iniciativa SHARP

Sumário Executivo

A iniciativa SHARP surge com o propósito de refletir e discutir o futuro das terapias celulares em Portugal, com particular destaque para a terapia com células CAR-T, promovendo a construção de uma agenda estratégica com potencial impacto na definição de políticas públicas que melhorem o acesso à tecnologia e no avanço científico e clínico do tratamento com células CAR-T.

A iniciativa consistiu num *Think Tank* composto por três sessões e agregou um conjunto diverso de participantes, entre os quais, profissionais de saúde, pacientes, cuidadores, investigadores, decisores políticos e decisores executivos. As sessões foram dedicadas aos seguintes temas:

- Evidência, Diagnóstico e Referenciação;
- Modelos de Financiamento;
- Gestão e Governança da Jornada do Paciente.

Durante as sessões, com recurso à metodologia de *design thinking*, foram identificadas as principais tendências e desafios, bem como potenciais soluções para otimizar o acesso e promover maior equidade na disponibilização desta tecnologia em Portugal.

Apresentam-se, de seguida, os cinco principais eixos de atuação resultantes desta reflexão conjunta, cada um abrangendo soluções de implementação que são detalhadas num capítulo específico deste relatório.

 EIXOS DE ATUAÇÃO TERAPIAS CELULARES EM PORTUGAL	
1	Investir na capacitação dos profissionais e dos serviços de saúde, garantindo a alocação dos recursos necessários
2	Criar um Programa Vertical de Financiamento Centralizado
3	Desenvolver uma Rede Nacional de Referenciação para terapias celulares e uniformizar os critérios de elegibilidade para tratamento
4	Assegurar o suporte socioeconómico, logístico e formativo necessário ao paciente, seu cuidador e família
5	Robustecer a capacidade de gerar e divulgar evidência de mundo real na área das terapias celulares

Executive Summary

The SHARP initiative aims to reflect on and discuss the future of cell therapies in Portugal, with focus on CAR-T cell therapy, promoting the development of a strategic agenda with a potential impact on the definition of public policies that improve access to this technology and on scientific and clinical progress in CAR-T cell treatment.

The initiative consisted of a 3-session *Think Tank* that gathered a diverse range of participants, including health professionals, patients, caregivers, researchers, political and executive decision-makers. The sessions were devoted to the following themes:

- Evidence, Diagnosis and Referral;
- Financing Models;
- Patient Journey Management and Governance.

During the sessions, using a design thinking methodology, the main trends and challenges were identified, as well as potential solutions to improve access and promote greater equity in the availability of this technology in Portugal.

The five main axes of action resulting from this joint reflection are presented below, each covering implementation solutions that are detailed in a specific chapter of this report.

 AXES OF ACTION CELL THERAPIES IN PORTUGAL	
1	Invest in the capacity building of health professionals and services, guaranteeing the provision of the necessary resources
2	Create a Vertical Centralised Financing Programme
3	Develop a National Referral Network for cell therapies and standardise eligibility criteria for treatment
4	Ensure the appropriate socio-economic, logistical and training support for patients, caregivers and families
5	Strengthen the capacity to generate and disseminate real-world evidence in the field of cell therapies

Lista de abreviaturas

ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ATMP	<i>Advanced Therapy Medicinal Products</i>
CAR	Recetor quimérico de antígeno
CAR-T	<i>Chimeric Antigen Receptor T-Cell</i>
DE-SNS	Direção Executiva do Serviço Nacional de Saúde
DGS	Direção-Geral da Saúde
EBMT	<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HGBL	Linfoma de células B de alto grau
GTMP	<i>Gene Therapy Medicinal Product</i>
IPO	Instituto Português de Oncologia
IPST	Instituto Português do Sangue e da Transplantação
ISS	Instituto da Segurança Social
LCM	Linfoma de Células do Manto
LDGCB	Linfoma Refratário de Grandes Células B
LF3B	Linfoma Folicular de Grau 3B
LGCBBPM	Linfoma de Grandes Células B Primário do Mediastino
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LLC	Leucemia Linfocítica Crónica
MCDT	Meio Complementar de Diagnóstico e Terapêutica
NHS	<i>United Kingdom National Health Service</i>
PET	Tomografia por Emissão de Positrões
RON	Registo Oncológico Nacional
ROPP	Registo Oncológico Pediátrico Português
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TRUCK	<i>T cells Redirected for Universal Cytokine Killing</i>
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
ULS	Unidade Local de Saúde

Enquadramento

Visão geral da terapia com células CAR-T

A terapia com células CAR-T

A medicina de precisão representa uma revolução na prestação de cuidados de saúde, permitindo intervenções terapêuticas altamente direcionadas e adaptadas às características genéticas, moleculares e clínicas de cada paciente, o que tem transformado de forma inovadora o tratamento de doenças complexas ^{1,2}.

Nos últimos anos surgiu uma nova classe de fármacos designados por medicamentos de terapia avançada (*Advanced Therapy Medicinal Products* ou ATMPs), que são medicamentos para uso humano baseados em genes, tecidos ou células. Os ATMPs oferecem novas oportunidades para o tratamento direcionado e personalizado dos pacientes e têm vindo a ser usados em diversas doenças crónicas, metabólicas e oncológicas ³. As terapias celulares e genéticas, em particular, estão a mudar a forma como as doenças são tratadas e têm o potencial de proporcionar benefícios transformadores, especialmente para os pacientes que frequentemente não dispõem de outras opções terapêuticas eficazes ⁴.

A terapia celular *Chimeric Antigen Receptor T-Cell* (CAR-T), é considerada uma ATMP na Europa e está incluída na categoria de medicamentos de terapia genética (*Gene Therapy Medicinal Product* ou GTMP) ⁵. Esta terapia representa um dos avanços mais promissores na medicina moderna, particularmente no tratamento de alguns tipos de cancro do sangue, envolvendo mundialmente até 2024, mais de 1883 ensaios clínicos ^{5,6}. Até 2024, mais de 34.000 pessoas em todo o mundo já foram tratadas com células CAR-T. Entre 2019 e 2029, estima-se que entre 95.954 pacientes, segundo previsões do Eurostat, e 111.545, de acordo com a Globocan, sejam elegíveis para este tratamento, abrangendo indicações como Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) pediátrica e do adulto, Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB), Linfoma de Células do Manto (LCM), Linfoma Folicular, Leucemia Linfocítica Crónica e Mieloma Múltiplo ⁷⁻⁹.

O aumento do número de ensaios clínicos com células CAR-T reflete o crescente interesse no desenvolvimento de imunoterapias avançadas com foco predominante na área da oncologia, mas também mais recentemente noutras áreas da patologia. Apesar do panorama global em 2024 incluir cerca de 900 ensaios clínicos em curso para diferentes neoplasias, apenas 10% desses estudos são coordenados na Europa ¹⁰. Em contraste, nos últimos cinco anos, 76% das atividades experimentais conduzidas por companhias farmacêuticas chinesas têm-se concentrado em tecnologias CAR-T e noutras imunoterapias celulares ^{5,6,10,11}. Em Portugal, encontram-se atualmente em curso pelo menos três ensaios clínicos com células CAR-T (NCT04923893, NCT05605899 e NCT06615479), o que evidencia a contribuição nacional para o progresso nesta área terapêutica ⁶.

Esta abordagem inovadora baseia-se, por enquanto, num processo autólogo, que envolve a colheita dos linfócitos T do sistema imunológico do próprio paciente. Essas

células são posteriormente modificadas geneticamente em laboratório para expressarem um Recetor Quimérico de Antígeno (CAR). Após essa modificação, as células são reinfundidas no paciente, estando capacitadas para reconhecer seletivamente e eliminar células tumorais através da ligação a alvos expressos na superfície dessas células tumorais ¹²⁻¹⁶ (Figura 1). As células CAR-T podem eliminar não apenas as células tumorais, mas também células normais que expressam o mesmo antígeno, o que pode resultar em toxicidade "*on-target, off-tumor*", o que dependendo do antígeno alvo pode aumentar a suscetibilidade dos pacientes a infeções ^{17,18}.

As células CAR-T autólogas são produzidas sob pedido, correspondendo a tratamentos verdadeiramente individualizados. Atualmente, mais de 80% das terapias CAR-T em desenvolvimento enquadram-se nesta categoria autóloga na qual são utilizados linfócitos T do próprio paciente. Os restantes desenvolvimentos focam-se em abordagens alogénicas, que recorrem a células provenientes de doadores saudáveis para a produção de produtos prontos para utilização, "*off-the-shelf*", sem necessidade de personalização ^{16,19}.

O desenvolvimento dos primeiros CARs foi crucial. Nos anos 90, esses CARs foram aperfeiçoados para que pudessem ser integrados nas células T, combinando a especificidade dos anticorpos com a capacidade destrutiva das células T ^{5,20}.

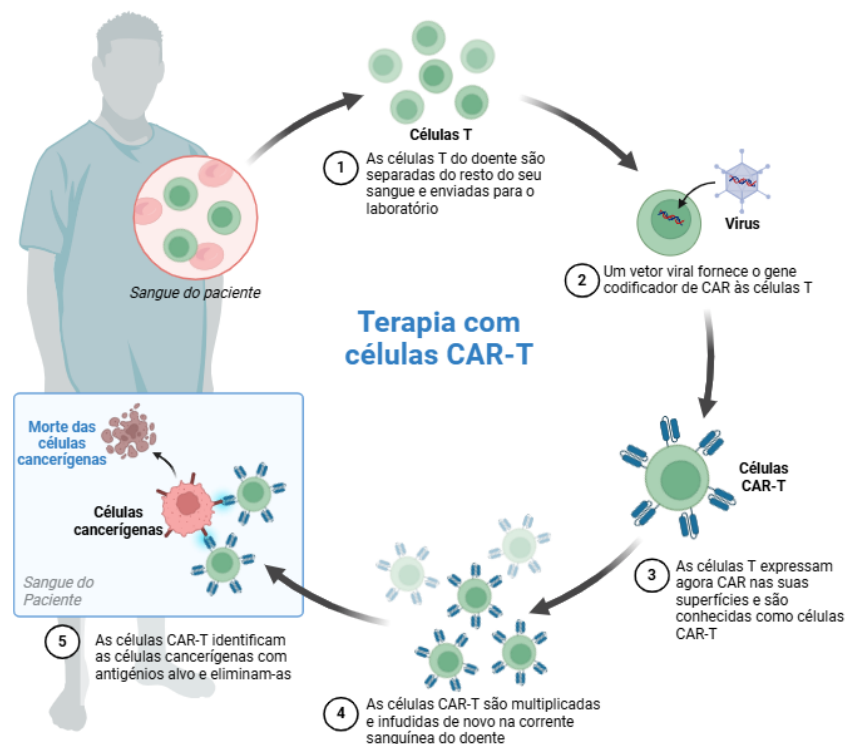


Figura 1. O processo da terapia com células CAR-T. NCGH 2025, Software BioRender.

A terapia com células CAR-T é um processo complexo que envolve múltiplas etapas críticas, desde a recolha de linfócitos T do paciente, a sua modificação genética em

laboratórios especializados, até à posterior reinfusão das células modificadas e ao acompanhamento clínico rigoroso necessário após o tratamento.

Este acompanhamento clínico e monitorização são fundamentais na gestão de reações adversas que podem surgir, como a síndrome de libertação de citocinas, neurotoxicidade, infeções e citopenias. Dessa forma, um planeamento rigoroso e uma colaboração multidisciplinar bem coordenada são essenciais para assegurar a segurança e o sucesso do tratamento com esta tecnologia inovadora, equilibrando cuidadosamente os riscos e benefícios para o paciente ^{12,20–22}.

Esse percurso exige não apenas recursos materiais sofisticados, como laboratórios de alta tecnologia e equipamentos de bioprodução (*i.e.*, equipamentos para manipulação genética), já amplamente utilizados na produção comercial, como também infraestruturas hospitalares avançadas e uma equipa multidisciplinar ¹¹.

A adoção da tecnologia CAR-T enfrenta diversas barreiras amplamente descritas na literatura científica e que incluem, entre outros, fatores referentes à biologia da doença, às características individuais e contexto do paciente, aos elevados custos associados, à segurança da tecnologia, aos desafios logísticos na cadeia de produção das células CAR-T e à complexidade na gestão da rede de cuidados em saúde ^{21,23–25}. Por outro lado, alguns dos fatores aceleradores da utilização da terapia identificados na literatura incluem o aumento da capacidade instalada em saúde, a criação de fundos financeiros nacionais específicos para terapias inovadoras, o investimento em investigação e produção de células CAR-T produzidas em contexto não comercial que deem resposta a situações clínicas raras, criação de registos nacionais de terapia CAR-T, a capacitação do paciente e cuidador, bem como a adoção de tecnologia para a monitorização dos pacientes através do uso de dispositivos digitais para registo e acompanhamento remoto ^{24,26,27}.

Evolução da terapia com células CAR-T

A terapia com células CAR-T tem evoluído de forma notável. Desde a sua introdução e desenvolvimento da primeira geração em 1993, já foram desenvolvidas quatro gerações e a quinta geração encontra-se em fase de desenvolvimento. As células CAR-T de primeira geração utilizavam exclusivamente o domínio CD3ζ como sinalizador primário. Na segunda geração, foi incorporado um domínio coestimulatório, como o CD28, 4-1BB ou o OX40, para potenciar a ativação celular. A terceira geração introduziu dois domínios coestimulatórios para melhorar a eficácia e persistência. A quarta geração, conhecida como TRUCKs (*T cells Redirected for Universal Cytokine Killing*), foi projetada para libertar citocinas em resposta à ativação, ampliando o impacto terapêutico. Por fim, a quinta geração integrou recetores de citocinas que permitem uma ativação auto-regulada, aumentando a especificidade e a segurança terapêutica²⁸. Cada nova geração tem sido desenvolvida para melhorar a eficácia do tratamento, reduzir a toxicidade e aumentar a ativação específica do antígeno ^{20,28,29}.

Em 2006, foram conduzidos os dois primeiros ensaios clínicos de fase I com células CAR-T de primeira geração em pacientes com cancro do ovário e carcinoma de células renais ^{20,30–32}.

A primeira administração bem-sucedida de células CAR-T no mundo ocorreu em 2010, na Universidade de Pensilvânia, num paciente com Leucemia Linfocítica Crónica (LLC), que permaneceu em remissão completa por mais de 10 anos ^{20,33}.

Por outro lado, a primeira administração num paciente pediátrico ocorreu em 2012, quando uma criança com LLA foi tratado com células CAR-T e atingiu remissão completa, sendo que atualmente, permanece viva e livre de doença ^{5,13,20}.

Desde a sua introdução em ensaios clínicos e subsequente aprovação em 2017 pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos da América para o tratamento de pacientes com LLA, a terapia com células CAR-T demonstrou uma eficácia notável. Alcançou taxas de remissão significativas em pacientes com doenças resistentes aos tratamentos convencionais, com taxas de sobrevivência de 45% a 51% e de remissão de até 92% dos pacientes com neoplasias linfoides de linhagem B em recaída ou refratárias às terapêuticas convencionais ^{8,10,12,13,29,34}. Para além disso, demonstraram resultados positivos a longo prazo, com muitos pacientes tratados com células CAR-T a registarem remissões completas durante mais de três anos e alguns pacientes ainda em remissão nove anos após o tratamento. ⁵. O estudo ZUMA-1, realizado em pacientes com LDGCB, evidenciou respostas duradouras, com uma taxa de resposta global de 83% e uma taxa de resposta completa de 58%, após 2 anos de acompanhamento. Além disso, apresentou uma taxa de sobrevivência global de 43% após 5 anos, destacando o potencial curativo desta abordagem ^{35,36}. Por outro lado, o estudo ZUMA-2 revelou uma taxa de resposta global de 93% e 64% de respostas completas, enquanto o estudo ZUMA-5 apresentou taxas de resposta completa e de sobrevivência global de 58% e 69%, respetivamente, após 5 anos ^{37,38}.

A terapia CAR-T representa uma estratégia terapêutica inovadora e disruptiva no tratamento de neoplasias hematológicas, destacando-se em relação a abordagens convencionais, como a quimioterapia e o transplante autólogo de medula óssea. Esta tecnologia tem evidenciado taxas de resposta significativamente superiores em pacientes com doenças refratárias ou recidivantes, ao proporcionar remissões prolongadas em numerosos casos onde os tratamentos tradicionais não obtiveram sucesso ^{39–41}.

Situação epidemiológica e regulamentar da terapia com células CAR-T em Portugal

Os tumores malignos hematológicos estão entre os cancros mais comuns a nível global, existindo projeções que revelam que o número de casos alcance mais de 4 milhões de cidadãos em 2030 ^{42,43}. Em Portugal, em 2021, o linfoma não Hodgkin destacou-se como o sétimo tipo de cancro mais prevalente, com 2.239 novos diagnósticos (19.1/100.00 pessoas-ano), enquanto o Mieloma Múltiplo apresenta uma incidência anual estimada de 709 novos casos ⁴⁴. Apesar de nem todos os pacientes

com estas patologias virem a ser elegíveis para terapia com células CAR-T, estes dados destacam a necessidade premente de avanços terapêuticos e de estratégias eficazes que promovam um acesso mais amplo e equitativo a esta inovação.

Desde 2017, foram aprovadas pela FDA seis terapias com células CAR-T, todas direcionadas para o tratamento de neoplasias linfoides B, incluindo linfomas, algumas formas de leucemia e, mais recentemente, mieloma múltiplo ^{13,20,29}. A maioria das terapias são direcionadas para a população adulta, contudo, existe um fármaco disponível para a população pediátrica, tendo sido um dos primeiros a receber aprovação para utilização ¹⁶. A nível europeu, a terapia com células CAR-T também tem registado grandes avanços, com a Comissão Europeia, sob recomendação da Agência Europeia dos Medicamentos (EMA), a aprovar desde 2018 as mesmas seis terapias (Tabela 1) ⁴⁵. Esta terapia foi um dos dois primeiros fármacos avaliados através do programa Priority Medicines (PRIME) pela EMA, dado o seu potencial para responder, em grande medida, a uma necessidade médica não satisfeita.

Tabela 1. Fármacos pertencentes à classe terapêutica das células CAR-T com aprovação da Autorização de Introdução no Mercado pela Comissão Europeia ^{16,46–51}.

Data de aprovação	Fármaco	Indicação Terapêutica
2018	Axicabtagene Ciloleucel	Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) e Linfoma de Grandes Células B Primário do Mediastino (LGCBPM)
	Tisagenlecleucel	Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) (população pediátrica e jovem adulta até aos 25 anos) e LDGCB
2020	Brexucabtagene autoleucel	Linfoma de Células do Manto (LCM)
2021	Idecabtagene vicleucel	Mieloma Múltiplo
2022	Axicabtagene ciloleucel	Linfoma Folicular
	Brexucabtagene autoleucel	LLA (população adulta com idade igual ou superior a 26 anos)
	Ciltacabtagene autoleucel	Mieloma Múltiplo
	Lisocabtagene maraleucel	LDGCB, LGCBPM, Linfoma de células B de alto grau (HGBL) e Linfoma Folicular de Grau 3B (LF3B)
	Tisagenlecleucel	Linfoma folicular

Apesar da aprovação destes fármacos pela Comissão Europeia, um estudo comparativo sobre a disponibilidade e o financiamento da terapia com células CAR-T

com resultados de dez países europeus evidenciou inconsistências na disponibilidade da terapia, por motivos financeiros e/ou operacionais e logísticos ¹⁶.

Em Portugal, a terapia com células CAR-T para linfomas B agressivos, em pacientes que falharam pelo menos duas linhas de tratamento, foi aprovada de forma centralizada pela Comissão Europeia em 2018 e obteve a sua Avaliação Prévia em 2021, concedida pelo INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde).

Atualmente, existem quatro centros de tratamento qualificados para a administração de terapia com células CAR-T em Portugal (Instituto Português de Oncologia (IPO) - IPO do Porto, IPO de Lisboa, Unidade Local de Saúde (ULS) - ULS de Santa Maria e ULS de Coimbra). O número de centros de tratamento qualificados existente está alinhado com a realidade europeia, cujo número de centros de tratamento qualificados por cada dez milhões de habitantes varia entre dois e seis, com base numa amostra de dez países europeus ¹⁶. Não obstante, embora o número de centros seja relevante, importa considerar a capacidade de resposta de cada um, nomeadamente o número de pacientes tratados, dados que não estão publicamente disponíveis.

O primeiro paciente foi tratado em Portugal em 2019 e, até setembro de 2024, estimava-se que entre 150 e 200 pacientes haviam recebido tratamento com células CAR-T, segundo declarações de médicos especialistas na área.

Futuro da terapia com células CAR-T

O futuro da terapia com células CAR-T é promissor, mas também apresenta desafios. Devido ao sucesso dos tratamentos com células CAR-T, prevê-se que exista cada vez mais inovação nesta área e como tal, venham a ser aprovados cada vez mais tratamentos para diferentes patologias ^{3,29}. Enquanto a terapia com células CAR-T tem demonstrado ser eficaz em neoplasias linfoides de linhagem B, há esforços contínuos para expandir a sua aplicação a outros tipos de cancro, incluindo outras neoplasias hematológicas e tumores sólidos, que têm sido mais resistentes a esta abordagem terapêutica ²⁹. Mais de 63% dos tratamentos CAR-T recentemente desenvolvidos têm como alvo, proteínas associadas a cancros hematológicos, enquanto cerca de 37% são direcionados para o tratamento de tumores sólidos. Entre os tumores sólidos em investigação clínica, os três tipos mais frequentemente explorados são os tumores gastrointestinais (10%), da mama (6%) e do sistema nervoso (6%) ¹⁶. Além disso, as aplicações das células CAR-T expandiram-se para incluir condições não neoplásicas, tais como doenças autoimunes, fibrose do miocárdio e doenças infecciosas como o VIH ^{22,29}. No caso das doenças autoimunes, até 2024 já foram registados 59 ensaios clínicos da tecnologia com células CAR-T, nomeadamente lúpus eritematoso e miastenia grave ²².

Paralelamente, decorre investigação para tornar a terapia com células CAR-T mais segura, acessível e efetiva, com o objetivo de reduzir reações adversas e aumentar a

duração da resposta terapêutica. As inovações futuras incluem o desenvolvimento de células CAR-T de próxima geração que podem ser programadas para reconhecer múltiplos alvos tumorais, bem como abordagens “*off-the-shelf*”, mencionadas previamente, em que o produto CAR-T é derivado de um dador alogénico e pode ser utilizado sem a necessidade de personalização para cada paciente, o que tornará o tratamento mais acessível^{13,20,29,34}. Atualmente, 8% dos ensaios clínicos CAR-T estão a investigar esta abordagem inovadora¹⁶. Encontram-se também em estudo combinações terapêuticas com outros fármacos, desde anticorpos monoclonais a terapêuticas “*targeted*”.

Os progressos realizados na terapia com células CAR-T realçam a importância de um investimento contínuo na mesma, incluindo na investigação científica²⁹.

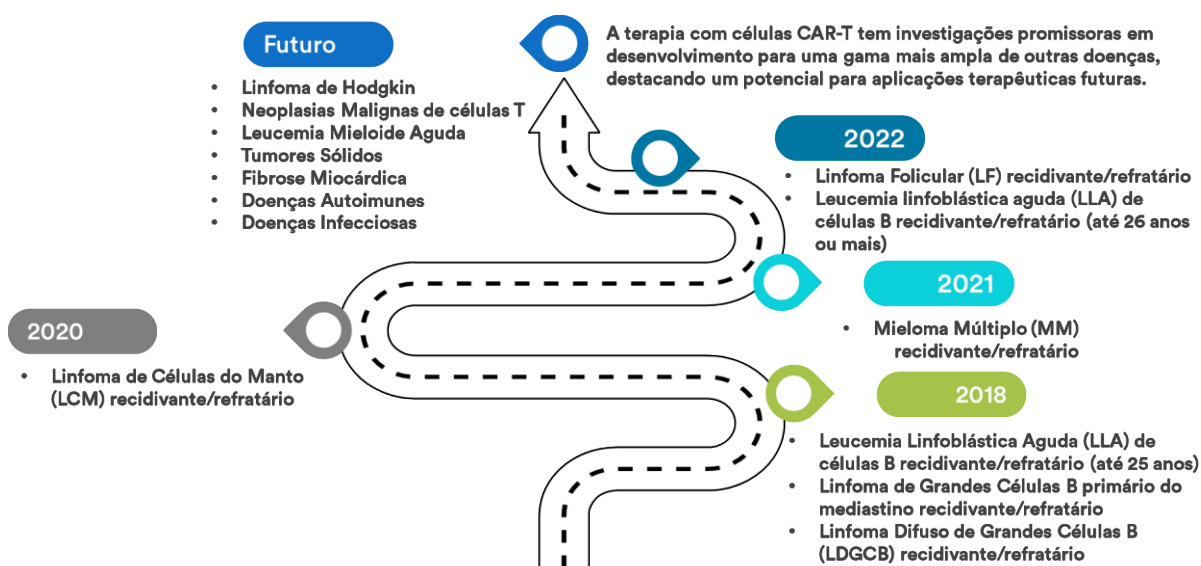


Figura 2. O presente e futuro da tecnologia com células CAR-T^{22,29}.

Devido à evolução contínua da terapia com células CAR-T, impulsionada por novas aprovações de terapias e indicações, bem como pelo aumento do número de pacientes elegíveis para este tratamento, será necessário um crescente investimento em recursos financeiros, humanos e materiais. Torna-se, portanto, fundamental uma estratégia nacional para ultrapassar os desafios associados à sua implementação e acessibilidade, garantido, assim, um acesso equitativo para todos os pacientes.

Metodologia

Desenho de estudo

A iniciativa **SHARP** consistiu num **Think Tank** de reflexão e discussão interdisciplinar sobre o futuro do uso da terapia celular CAR-T em Portugal, promovendo a identificação dos principais desafios, oportunidades e potenciais soluções de otimização da sua utilização.

Desenvolvido pelo **NOVA Center for Global Health** da **NOVA IMS**, o **Think Tank SHARP** decorreu ao longo de três sessões dedicadas a três áreas prioritárias do ecossistema envolvente ao tratamento com células CAR-T. As reuniões foram realizadas presencialmente na **NOVA IMS** (Campus de Campolide) e dinamizadas pelo **NOVA Innovation & Analytics Lab** da **NOVAIMS**, com recurso a técnicas de *design thinking*. As técnicas aplicadas objetivaram a discussão e reflexão sobre cada área prioritária analisada em cada uma das sessões (Figura 3).

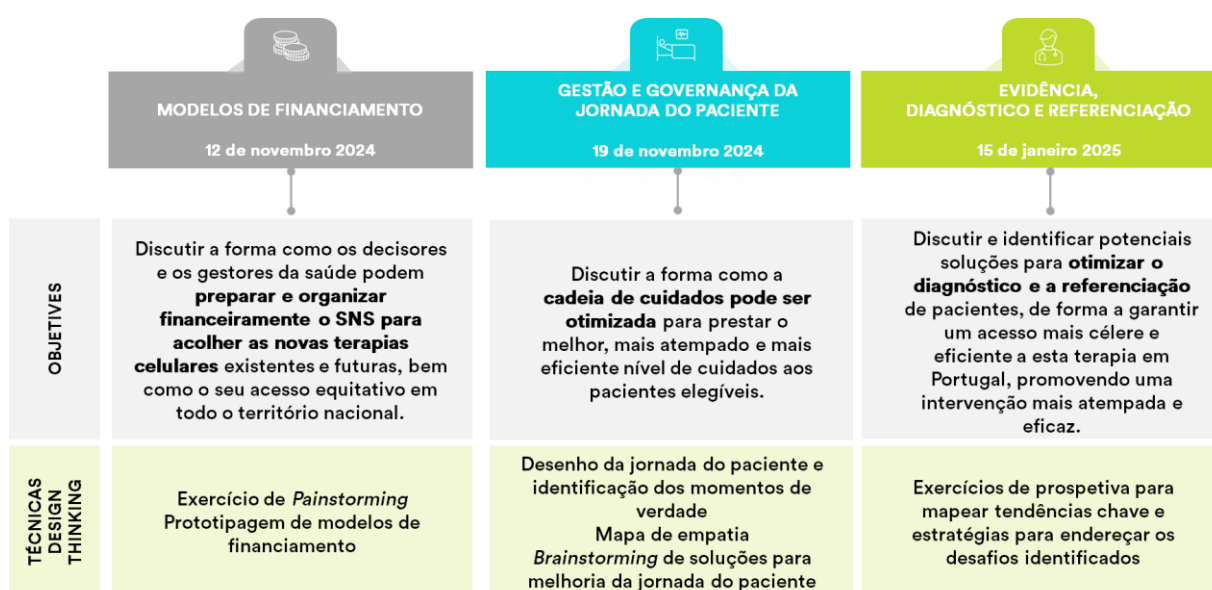


Figura 3. Objetivos e metodologia aplicada nas sessões *Think Tank*.

Previamente a cada uma das sessões foram disponibilizados documentos preparatórios que incluíam uma breve explicação sobre a tecnologia e o estado atual de implementação da mesma em Portugal, bem como alguns exemplos de boas práticas internacionais relacionadas com a sua utilização e financiamento. Os documentos foram desenvolvidos com base na revisão da literatura realizada pela equipa do **NOVA Center for Global Health**.

Amostra

O projeto foi coordenado por quatro personalidades de reconhecido mérito, adiante designadas por *Steering Committee*, e apoiado científica e logisticamente pela equipa do **NOVA Center for Global Health**. Os membros do *Steering Committee* também participaram ativamente nas sessões.

O *Think Tank* agregou um conjunto multidisciplinar de 26 personalidades de referência nas áreas clínica, científica, económica, política, e da gestão hospitalar,

distribuídos pelas três sessões, de acordo com a sua área principal de conhecimento (Figura 4). Participou também um paciente que recebeu terapia com células CAR-T e um cuidador.

MEMBROS DO <i>STEERING COMMITTEE</i>			
SESSÃO EVIDÊNCIA, DIAGNÓSTICO E REFERENCIAÇÃO	SESSÃO MODELOS DE FINANCIAMENTO		SESSÃO GESTÃO E GOVERNANÇA DA JORNADA DO PACIENTE
MARIA GOMES DA SILVA	FERNANDO LEAL DA COSTA	XAVIER BARRETO	MANUEL ABECASIS
PARTICIPANTES			
Ana Corista	Emanuel Gouveia		
Anabela Rodrigues	Joana Alves		
António Galzerano	João Lacerda		
António Granda d'Almeida	João Paulo Cruz		
António Medina de Almeida	Joaquim Duarte		
Catarina Gomes	Jorge Félix		
Celina Afonso	Júlio Pedro		
Daniel Gomes Pinto	Marília Gomes		
Diana Costa	Mónica Gomes		
Eduardo Espada	Rute Varela		
Elsa Oliveira	Tomás Lamas		

Figura 4. Membros do *Steering Committee* e participantes do *Think Tank*.

Recolha de dados

Durante a realização dos exercícios de *design thinking* foram desenvolvidas peças documentais refletidas numa memória descritiva detalhada de cada sessão. Adicionalmente, foram realizadas anotações das discussões.

Todos os dados foram recolhidos de forma anónima, não existindo a possibilidade de associar informações aos participantes.

Além disso, foram recolhidos consentimentos informados dos participantes que afirmam a sua concordância de participação no estudo.

Análise dos dados

Os dados recolhidos foram analisados e trabalhados de forma independente por dois investigadores do *NOVA Center for Global Health*. Os contributos foram posteriormente integrados e articulados com os dados e a evidência recolhida na revisão de literatura, culminando na elaboração deste relatório.

O *Steering Committee* e os participantes das sessões foram envolvidos na validação dos resultados do relatório, de forma a garantir a sua concordância com o conteúdo final do documento.

Com o objetivo de medir o nível de prioridade e concordância dos participantes em relação a cada um dos eixos de atuação definidos como prioritários no seguimento da realização do *Think Tank* (resumidos no Sumário Executivo do presente documento), foi enviado um formulário para preenchimento. No formulário, foram listados os eixos de atuação e solicitado aos participantes que indicassem o nível prioridade e concordância para cada um deles. A ordenação feita, referente ao nível de prioridade

dada a cada eixo de atuação, serviu para definir a ordem com que estes se apresentam no relatório (primeiro eixo apresentado corresponde ao eixo de maior prioridade). Quanto ao nível de concordância, os respondentes indicaram concordância com todos os eixos propostos.

Evidência, diagnóstico e referenciação

Que evidência de mundo real existe disponível?

No contexto europeu, a *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) criou uma plataforma para registo de dados referentes aos pacientes tratados com células CAR-T, com o objetivo de suportar os estudos de segurança pós-autorização exigidos pela EMA. O registo nesta plataforma não é obrigatório, mas fortemente recomendado, e os centros são recompensados financeiramente por isso. Ao aceitarem contribuir para esta plataforma, os centros devem garantir que os pacientes são monitorizados pelo período de 15 anos (ou até ocorrer morte do paciente) ⁵².

Em Portugal, é obrigatório o registo de todos os novos casos de diagnóstico de cancro por parte dos estabelecimentos e serviços de saúde ⁵³. Esses registos compõem o Registo Oncológico Nacional (RON), no qual também se inclui o Registo Oncológico Pediátrico Português (ROPP), específico para a população pediátrica. Este registo centralizado tem como finalidade a análise abrangente de dados de todos os pacientes oncológicos diagnosticados e/ou tratados em Portugal, permitindo a monitorização da atividade das instituições de saúde, da efetividade dos programas de rastreio organizados, da vigilância epidemiológica, fomentar a investigação científica e acompanhar a monitorização da efetividade terapêutica ⁵³. Considerando que a terapia com células CAR-T tem como indicação algumas neoplasias linfoides de linhagem B, todos os casos deverão estar devidamente registados no RON/ROPP ao diagnóstico. Adicionalmente, apesar de não ser possível atualmente, deverão ser registadas no RON/ROPP as terapêuticas e seus resultados, passo essencial no contexto da terapia celular para tornar possível identificar as neoplasias B em recidiva/refratárias com potencial indicação para terapia com células CAR T. Em adição ao RON/ROPP, existem os registos clínicos nas plataformas independentes de cada centro de tratamento. Idealmente, os conteúdos dos registos clínicos de cada centro de tratamento deveriam constar, de uma forma estruturada e uniformizada, no RON/ROPP.

Que desafios existem relacionados com a evidência de mundo real?

A evidência de mundo real é essencial para complementar os dados dos ensaios clínicos tradicionais e informar as decisões em saúde. Para que isso seja possível, a evidência não deve ser entendida apenas como a simples existência de dados de mundo real, mas principalmente como o processo da sua compilação, organização e publicação de forma oportuna, com rigor e qualidade, de modo a permitir respostas adequadas às principais questões clínicas, regulatórias e políticas ^{54,55}.

Foram identificados alguns desafios abaixo descritos que contribuem para um entendimento consensual entre os participantes do *Think Tank* sobre a falta de dados epidemiológicos, nomeadamente o número de pacientes com indicação para terapia celular em Portugal de acordo com as indicações atualmente

aprovadas no país, número de potenciais candidatos quando aprovadas as novas indicações já vigentes na Europa, dados de utilização da terapia e resultados da mesma:

- **Falta de recursos humanos para garantir registo adequado dos dados:** um dos principais desafios identificados pelos participantes do *Think Tank* foi a falta de recursos humanos qualificados para registar todos os dados nas bases de dados já existentes. O registo atempado é o passo inicial essencial para viabilizar as etapas subsequentes que proporcionam o verdadeiro benefício da existência de evidência de mundo real;
- **Falta de dados publicados referentes à utilização de terapias celulares:** os acordos de partilha de risco baseados em resultados e celebrados entre o INFARMED e as companhias farmacêuticas pressupõem a recolha de evidência adicional fruto da utilização da terapia. A falta de compilação e publicação dos dados referentes à utilização de terapias celulares, a fragmentação das bases de dados de registo clínico e a falta de uniformização na codificação clínica inter e intra centros de tratamento, são alguns dos fatores que dificultam a existência de evidência de utilização desta terapia. Estes elementos são cruciais para cumprir os termos do acordo de partilha de risco celebrado e para fundamentar as decisões;
- **Divulgação da evidência epidemiológica e de utilização terapêutica de forma não atempada:** é crucial que a evidência seja disponibilizada publicamente de forma atempada, algo que não tem sido uma realidade em Portugal, apesar do empenho diário da equipa que compõe o RON. À data de elaboração deste relatório, a última publicação oficial do RON é referente aos dados de incidência e mortalidade do cancro em Portugal no ano de 2021;

Como é realizado o diagnóstico de elegibilidade e referenciação para terapia com células CAR-T em Portugal?

A terapia com células CAR-T é atualmente utilizada quando as terapêuticas iniciais não foram eficazes^{56–59}. Nesse contexto, a deteção precoce de casos de doença recidivante e/ou refratária em pacientes com neoplasias linfoides de linhagem B é crucial. Uma identificação rápida destes casos e uma avaliação clínica oportuna aumentam significativamente a possibilidade de os pacientes serem rapidamente referenciados e potencialmente beneficiarem desta terapia inovadora.

A etapa da referenciação é especialmente desafiante em casos de pacientes com doença que prolifera rapidamente ou com massas volumosas, uma vez que, mesmo havendo indicação inicial, muitos não chegam a receber a terapia devido à progressão acelerada da doença. Um estudo demonstrou que nos ensaios clínicos JULIET,

TRASCEND-NHL-001, e ZUMA-1, 31%, 15%, e 9% dos pacientes, respetivamente, fizeram leucaférese mas não receberam terapia CAR-T^{60,61}. Especificamente em relação ao tempo de espera, um estudo que desenvolveu um modelo de simulação para projetar o seu impacto demonstrou que o aumento no tempo de espera para receber a terapia, de 1 para 6 meses, eleva a taxa de mortalidade prevista a 1 ano de 34% para 63,25%⁶²⁴⁶.

A identificação destes casos depende de uma avaliação clínica atempada por parte de quem referencia o doente e ainda da disponibilidade de Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica (MCDTs) adequados, como imagiologia, anatomia patológica e medicina nuclear. Estes recursos, que devem estar prontamente disponíveis, são essenciais para avaliar a condição clínica do paciente e potencialmente identificar com a maior brevidade a sua elegibilidade para receber esta terapia. Contudo, a capacidade para realizar essa avaliação de forma atempada requer serviços com recursos adequados e disponíveis, capazes de assegurar um acompanhamento eficiente desses casos e de otimizar o percurso do paciente.

Perante a identificação pelo médico hematologista de uma situação clínica potencialmente elegível a terapia com células CAR-T, o mesmo contacta um dos quatro centros de tratamento para encaminhamento do processo e análise e verificação de elegibilidade.

De acordo com os participantes do *Think Tank*, esta comunicação ocorre predominantemente num formato informal, por e-mail ou telefone, com o objetivo de discutir o caso do paciente e avaliar opções terapêuticas. Alguns centros de tratamento solicitam ao médico referenciador o preenchimento de uma ficha de referência que compila toda a informação clínica (e.g., parâmetros hematológicos, função cardíaca, etc) e que permite uma otimização do processo de referência.

Após receção do processo do paciente pelo centro de tratamento, existe uma avaliação não uniforme entre centros de tratamento das características do paciente e da doença que informam a decisão clínica de avançar ou não com o tratamento com células CAR-T, decisão esta, realizada entre equipa de hematologistas.

A avaliação do paciente de uma forma rápida e rigorosa tornam-se essenciais para otimizar a alocação de recursos assegurando que os pacientes com maior probabilidade de benefício acedem ao tratamento em tempo útil. A Figura 5 sistematiza o percurso atual de referência.

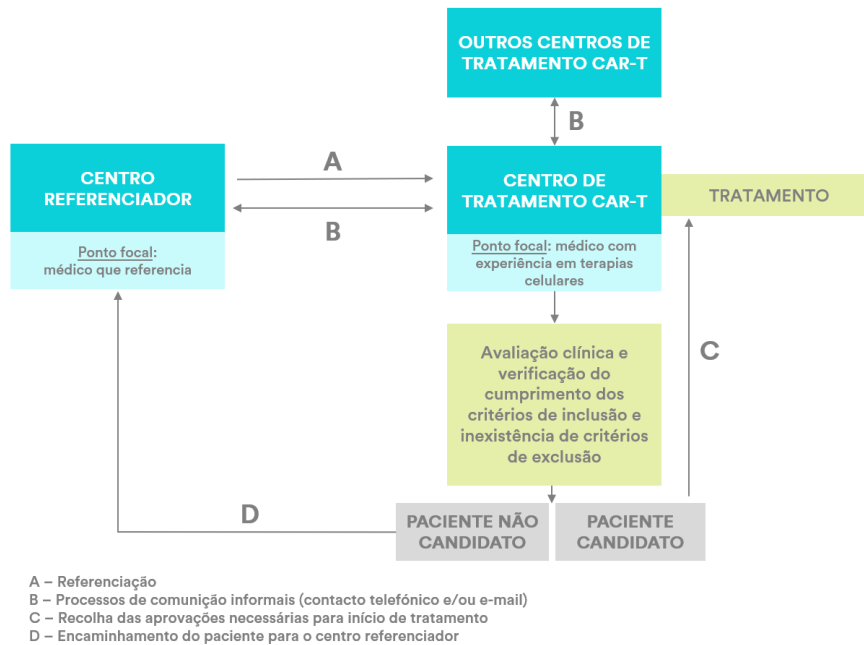


Figura 5. Modelo atual de referênciação.

Além disso, um elemento crítico frequentemente subestimado é a figura do cuidador, responsável por acompanhar o paciente ao longo de toda a jornada, com particular foco nos 30 dias seguintes à administração da terapia. Para além do compromisso de acompanhamento do paciente no período pós administração, o cuidador deve ter a capacidade física, mental e financeira para assegurar este papel, bem como a literacia necessária para compreender todos os passos do processo. A existência de um cuidador devidamente capacitado é um critério indispensável para a decisão final de aceitação de um paciente para tratamento, uma vez que sem esse suporte de acompanhamento do paciente durante todo o processo, com particular foco no período pós tratamento, não é viável seguir para tratamento. Como foi destacado por participantes do *Think Tank*, "se não existir um cuidador disponível no momento do diagnóstico, não é possível avançar [para terapia com células CAR-T]". Este facto realça a necessidade de incluir o cuidador como parte integrante dos critérios de referênciação e, ao mesmo tempo, garantir que haja esforços para capacitar e apoiar estes cidadãos.

Quais são os principais desafios no diagnóstico e referênciação?

- **Falta de sensibilização e formação de profissionais de saúde, especialmente em centros periféricos:** Os participantes percecionam como uma barreira crítica a insuficiente sensibilização e formação dos profissionais de saúde (*i.e.*, médicos referenciadores) quanto à existência e potencial terapêutico e processo de referênciação para terapia com células CAR-T. Adicionalmente, apesar de considerarem que existe atualmente uma maior

compreensão do potencial terapêutico das células CAR-T pela comunidade clínica de hematologia, é percepção de alguns participantes que poderá estar a ocorrer um fenómeno de “auto-censura” por parte de alguns médicos, refletindo-se na hesitação dos mesmos de referenciar os pacientes para os centros de tratamento, mesmo pacientes potencialmente elegíveis a receber terapia com células CAR-T. Esta percepção é aplicável sobretudo aos profissionais que exercem a sua atividade profissional em centros menos especializados e mais distantes dos centros de tratamento. Como consequência, há um impacto negativo na identificação de candidatos elegíveis e na inclusão das células CAR-T como opção terapêutica, perpetuando desigualdades no acesso a este tratamento inovador;

- **Tempo de referenciação e avaliação clínica até início do processo terapêutico:** Alguns participantes do *Think Tank* identificam como uma dificuldade o facto de os pacientes chegarem aos centros de tratamento numa fase tardia. O atraso no processo de referenciação poderá impactar a viabilidade do paciente seguir para tratamento com células CAR-T. Adicionalmente, o intervalo entre a identificação de um potencial candidato a terapia com células CAR-T, a realização de MCDTs (e.g., Tomografia por Emissão de Positrões – PET) e a obtenção das autorizações necessárias para iniciar tratamento pode ser demasiado longa, comprometendo a eficácia da terapia. Mesmo em centros com grande capacidade de resposta, a celeridade nem sempre é possível. Esse intervalo crítico não apenas agrava o prognóstico dos pacientes, mas também representa uma perda de oportunidade terapêutica para casos em que o tratamento poderia ter sido efetivo se iniciado em tempo útil;
- **Heterogeneidade de critérios e ausência de *guidelines* na referenciação:** Os pacientes precisam de ser referenciados para os centros de tratamento com células CAR-T dentro de uma janela terapêutica específica. No entanto, existe uma heterogeneidade significativa na referenciação dos pacientes entre diferentes centros, decorrente da ausência de *guidelines* de referenciação. As disparidades verificadas na referenciação podem gerar iniquidades e atrasar o processo, sendo crucial reduzir o tempo que decorre desde que existe a identificação de um paciente potencialmente elegível a terapia com células CAR-T e a efetiva referenciação para um centro de tratamento especializado;
- **Comunicação entre os profissionais de saúde:** a informalidade da comunicação entre os profissionais de saúde que acompanham o paciente (profissionais dos centros que referenciam e centros de tratamento) é vista como benéfica, tendo em conta a dimensão do país e número de casos tratados. No entanto, alguns participantes do *Think Tank* identificaram que a inexistência de um processo formal de comunicação poderá desencadear

falhas de comunicação e tornar-se numa situação de difícil gestão com o potencial aumento do número de pacientes elegíveis a tratamento. Inclusivamente, já existiram tentativas de uma abordagem mais estruturada e formal que falhou devido a limitações de tempo para dedicar a estas tarefas administrativas e clínicas;

- **Desafios de referenciação relacionados com o contexto do paciente:** a localização geográfica dos centros de tratamento, o contexto socioeconómico e a falta de apoio logístico e económico para o paciente, seu cuidador e família, podem inviabilizar, à partida, a referenciação e acesso à terapia. Adicionalmente, a inexistência de um cuidador ou a sua incapacidade de promover esse cuidado, pode, por si só, ser um fator de exclusão para referenciação e tratamento.

Modelos de financiamento

Quais as características do ecossistema que fazem do financiamento um fator determinante para a adoção da tecnologia CAR-T?

O exercício reflexivo que mapeou os fatores aceleradores e limitantes do ecossistema que impactam a adoção da tecnologia CAR-T, realizado pelos participantes do *Think Tank* alinha-se com a literatura existente ^{21,23,26,27} e encontra-se resumida na Figura 6.

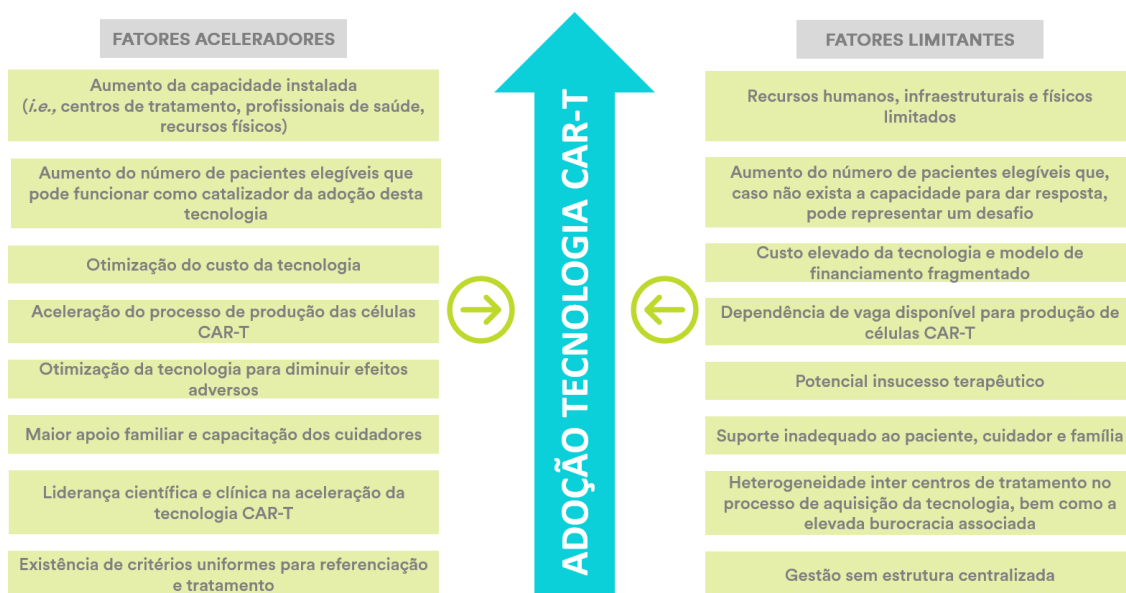


Figura 6. Fatores aceleradores e fatores limitantes à adoção da tecnologia CAR-T em Portugal.

Realça-se que os principais desafios à adoção da tecnologia CAR-T apenas poderão ser ultrapassados por meio de um modelo de financiamento adequado, tornando-se, assim, um fator determinante para o ecossistema ^{16,63}.

Como é realizado o financiamento da terapia com células CAR-T em Portugal?

Em Portugal, o INFARMED avaliou e aprovou esta terapia após um processo de avaliação prévia que incluiu estudos de avaliação farmacoterapêutica e farmacoeconómica. A aprovação por parte do INFARMED reconheceu o valor terapêutico desta terapia e estabeleceu a sua inclusão no arsenal terapêutico do Serviço Nacional de Saúde (SNS) para as indicações definidas e de acordo com os critérios pré-estabelecidos ⁵⁷⁻⁵⁹.

À semelhança da realidade em muitos países europeus ¹⁶, o deferimento por parte do INFARMED da inclusão desta terapia no arsenal terapêutico do SNS incluiu um acordo de partilha de risco entre o INFARMED e os titulares de Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Este acordo de partilha de risco é baseado em resultados de sobrevivência global aos 12/18 meses. Assim, o centro de tratamento paga

diretamente à companhia farmacêutica um valor mínimo fixo estabelecido aquando do início do tratamento. No entanto, o restante valor da terapia somente deverá ser pago mediante a apresentação de evidência adicional, neste caso, a sobrevivência global aos 12/18 meses do paciente que iniciou a terapia. Para que tal seja possível, o INFARMED recorre aos dados disponíveis no RON/ROPP para ter conhecimento da sobrevivência do paciente após administração da terapia e mediante os resultados, existe comunicação ao titular de AIM se tem ou não direito a receber a parcela adicional do valor da terapêutica. Estes acordos de partilha de risco possuem como tal algumas limitações, nomeadamente o facto de avaliarem somente como critério de sucesso a sobrevivência global, não preconizando a eventual necessidade de recorrer a outros tratamentos subsequentes e/ou adicionais por falta de eficácia, ou por outro lado, procedimentos clínicos evitados decorrentes da administração da terapia e potencial poupança gerada.

Apesar da aprovação por parte do INFARMED, o acesso dos pacientes a esta terapia depende ainda da aprovação das Administrações Hospitalares dos centros de tratamento, responsáveis por suportar o custo da terapia. A decisão final de aprovar ou não a terapia em cada caso particular, por parte dos administradores hospitalares, poderá ser impactada pelo próprio modelo de financiamento do centro de tratamento, que difere entre IPO e ULS.

- Modelo de financiamento das ULSs

O modelo de financiamento das ULSs baseia-se num modelo de capitação ajustada por risco. Neste modelo, cada ULS recebe um pagamento fixo por utente registado na sua lista ou na sua área de residência, independentemente do volume de serviços a prestar. Este pagamento/valor fixo é ajustado ao risco estimado de cada indivíduo recorrer futuramente aos cuidados de saúde com base num Coeficiente de Ajustamento Local específico para cada ULS.

Para além da componente de capitação ajustada, o financiamento das ULSs abrange também outras componentes, como pagamentos relacionados com programas específicos, fluxos de utentes in/out e acordos de cooperação. Adicionalmente existem incentivos institucionais e prémios de desempenho atribuíveis à ULS.

- Modelo de financiamento dos IPOs

O modelo de financiamento dos IPOs difere do modelo das ULSs, considerando as suas especificidades. Nos IPOs, o modelo implementado é baseado no financiamento por produção, no qual os recursos utilizados para a prestação de cuidados são remunerados de acordo com os fatores de produção envolvidos.

O financiamento realizado de forma diferenciada poderá criar incentivos diferentes para as administrações hospitalares dos centros de tratamento, gerando barreiras ao acesso equitativo e efetivo à terapia.

As perceções dos participantes do *Think Tank* alinham-se com esta narrativa. Os participantes que exercem a sua atividade profissional no IPO não reportam, até ao momento, quaisquer constrangimentos financeiros na implementação desta terapia em pacientes elegíveis. No entanto, essa realidade contrasta com a perspetiva dos participantes que exercem a sua atividade profissional em ULS, que indicam já ter experienciado constrangimentos nesse contexto.

Esta constatação poderá dever-se ao facto de o modelo de capitação ajustado por risco instituído nas ULSs ser baseado na remuneração por cidadão. Este modelo incentiva a otimização e a prestação de cuidados custo-efetivos, não obstante, aumenta o risco operacional para o prestador, dado que o mesmo suporta o risco inerente ao desenvolvimento de condições clínicas adversas em cada cidadão tratado. Adicionalmente, este modelo poderá influenciar as decisões clínicas tomadas quanto aos procedimentos a adotar nos cuidados de saúde, principalmente quando estão em causa procedimentos de elevado custo, como é o caso da terapia com células CAR-T, que terão um impacto financeiro significativo no “saldo” do utente e da ULS.^{16,63}

Adicionalmente, tanto para as ULSs como para os IPOs, poderá ser necessária uma aprovação adicional pelo Tribunal de Contas, dependendo do valor do procedimento contratual em causa.

A Figura 7 representa o processo atual de financiamento desta terapia.

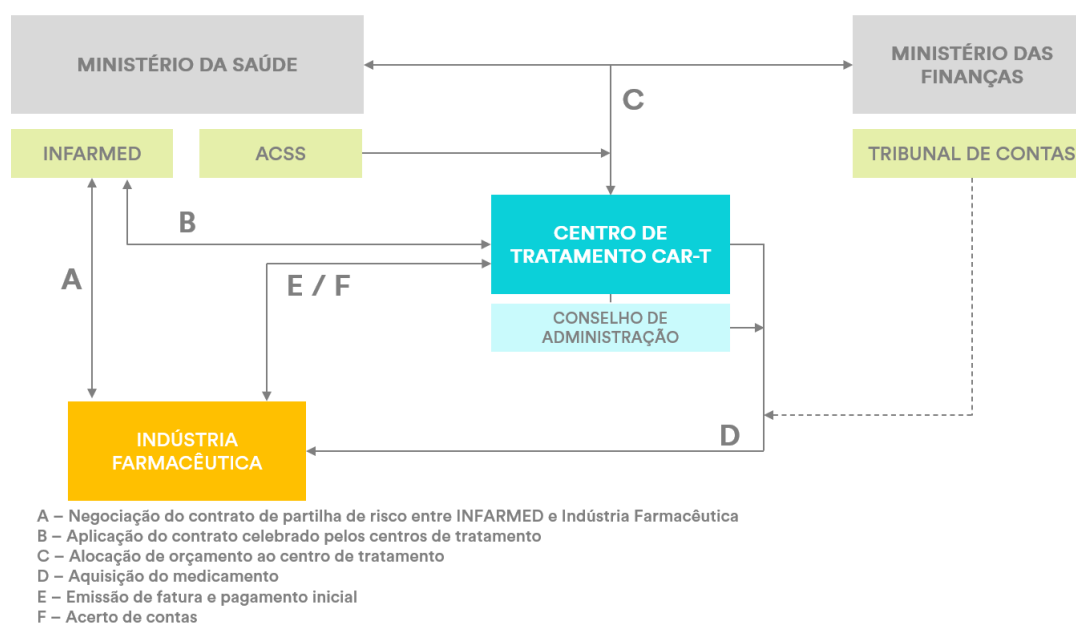


Figura 7. Processo de financiamento da terapia com células CAR-T em Portugal [Adaptado de ³].

Quais os desafios do financiamento da terapia com células CAR-T em Portugal?

A despesa em saúde em Portugal (e transversalmente no mundo), nomeadamente o investimento em fármacos, tem vindo a aumentar, e perspetiva-se que essa tendência continue, face à inovação terapêutica que surge diariamente ⁶⁴. O financiamento adequado, por si só, constitui um desafio transversal a diversas tecnologias de saúde inovadoras pelo elevado custo financeiro que representam.

Os participantes do *Think Tank* foram consensuais na necessidade de um novo enquadramento para o financiamento para estes fármacos inovadores, considerando:

- i. A necessidade crescente da sua utilização (*i.e.*, mais indicações, utilização em linhas terapêuticas mais precoces, mais pacientes elegíveis para tratar);
- ii. O preço da tecnologia e;
- iii. A necessidade de uma garantia de equidade no acesso.

Neste contexto, deve ser assegurado que os centros selecionados para realizar tratamentos com células CAR-T têm um financiamento contratualizado e uniforme, com incentivos associados.

Repensar o modelo de financiamento é assim identificado como um passo indispensável para garantir o melhor cuidado ao cidadão e evitar a potencial competição de dimensões de financiamento (*e.g.*, escolha entre tratar um paciente elegível a receber terapia com células CAR-T ou cuidar de um cidadão que requer cuidados continuados).

Desafios identificados no Financiamento:

- **Sistema de custeio frágil:** A incapacidade de realizar um apuramento real dos custos dos processos e recursos em saúde em Portugal é identificado como um dos principais desafios ao financiamento adequado. Embora reconheçam a fragilidade deste sistema como um desafio, os participantes do *Think Tank* apontam que num futuro breve poderão ocorrer avanços significativos no sistema de custeio mencionado, o que contribuirá para melhorar o acesso à saúde, nomeadamente a esta terapia;
- **Monitorização dos resultados pouco robusta:** A monitorização dos resultados pouco robusta e fina gera preocupações quanto à eficiência na alocação dos recursos, e acima de tudo dificulta a definição de um ponto de equilíbrio entre o esforço financeiro e o número ideal de casos a tratar, o que poderá levar a cenários de sub-tratamento. Apesar da existência de bases de dados nacionais e internacionais (RON/ROPP e EBMT), os participantes

acreditam que ainda se verificam dificuldades no registo e consulta dos resultados dos pacientes tratados de forma estruturada e consistente, pelo que, é uma área que carece de muito investimento para que uma visão de *value-based healthcare* se possa efetivar;

- **Custos elevados:** Foi identificado como um grande desafio o custo elevado do medicamento em si, custo esse que os participantes consideram necessário otimizar com vista a reduzir ao máximo o custo efetivo para cada um dos centros de tratamento e para o SNS como um todo.
Além do custo da terapia em si, existem custos adicionais associados ao internamento, nomeadamente estadias em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), terapêutica de suporte, atividades laboratoriais, consultas e exames em ambulatório, entre outros.
- **Falta de inclusão no modelo de financiamento atual dos custos suportados pelos pacientes e cuidadores:** As características da jornada do paciente apresentam desafios para a gestão financeira do paciente, seu cuidador e família. Um dos maiores desafios identificados é a falta de cobertura financeira e social decorrente do absentismo laboral necessário por parte do cuidador durante todo o processo. Adicionalmente, o impacto financeiro é especialmente relevante para os que não residem nas imediações do centro de tratamento. Ainda que nos direitos e benefícios do paciente oncológico se incluam, entre outros, o direito à gratuidade da deslocação para o hospital, permanece um impacto financeiro significativo no que refere a alojamento e refeições, bem como a deslocações para o cuidador e família.
A falta de um apoio financeiro estruturado ao paciente, cuidador e família para cobrir esses custos, poderá incorrer, em última instância, na impossibilidade do paciente prosseguir com o tratamento caso os mesmos não tenham a capacidade financeira para assegurar as despesas inerentes.
- **Modelo de aprovisionamento:** O aprovisionamento de todos os recursos nos centros de tratamento é realizado em cumprimento com o Código dos Contratos Públicos. Na ótica dos participantes do *Think Tank*, este é um desafio administrativo relevante.
Por outro lado, o custo elevado da terapia implica a necessidade de obter algumas aprovações (conforme descrito anteriormente), inclusive, para situações específicas, do Tribunal de Contas. A necessidade deste conjunto de aprovações contribui significativamente para a carga administrativa e processual.
- **Carência de investimento financeiro em investigação e desenvolvimento de células CAR-T :** A falta de investimento na investigação e desenvolvimento de terapia celular CAR-T em todos os contextos, principalmente em contextos

não comerciais (*e.g.*, hospitalares, centros de investigação), e a sua inclusão no modelo de financiamento é visto como um desafio à expansão da adoção desta terapia, uma vez que permitem dar uma maior resposta aos desafios de utilização desta tecnologia, nomeadamente o aumento do número de pacientes elegíveis e as situações clínicas mais raras.

Gestão e governança da jornada do paciente

A Jornada do Paciente

A jornada do paciente que recebe terapia com células CAR-T é exigente e envolve várias e sensíveis etapas interdependentes que vão desde o diagnóstico inicial até à monitorização e acompanhamento contínuos após o tratamento (Figura 8).

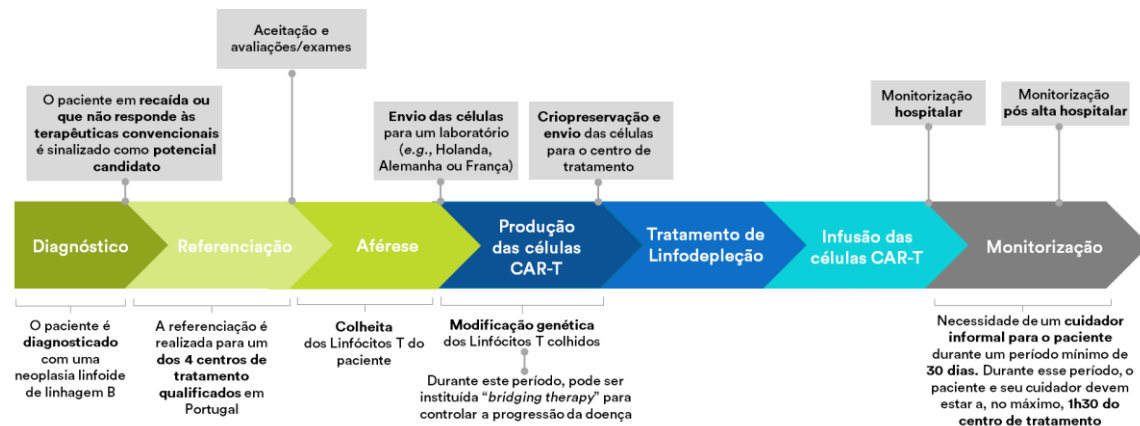


Figura 8. Jornada do paciente durante a terapia com células CAR-T.

1. O paciente com neoplasia linfóide de linhagem B em recaída ou refratária às terapêuticas convencionais é sinalizado como potencial candidato a referenciação para tratamento com células CAR-T;
2. O paciente é referenciado a um dos quatro centros de tratamento qualificados em Portugal e aí é discutido o seu caso;
3. Se considerado elegível e mediante as diversas aprovações necessárias (*i.e.*, INFARMED, Comissão de Farmácia e Terapêutica do centro de tratamento, Conselho de Administração do centro de tratamento e/ou Tribunal de Contas), que diferem mediante os fluxos processuais de cada centro de tratamento e o valor da operação, o paciente é aceite para realizar o tratamento;
4. Após a aceitação e avaliação do paciente, é fundamental assegurar a presença de um cuidador apto a acompanhar todo o processo e garantir o preenchimento de um consentimento informado. Este consentimento deve assegurar que o paciente e cuidador compreendem plenamente todas as etapas do processo terapêutico, bem como os potenciais benefícios e riscos envolvidos no tratamento;
5. Posteriormente, realiza-se o processo de aférese (recolha seletiva de componentes sanguíneos);
6. As células mononucleadas do sangue periférico colhidas são enviadas para um laboratório especializado fora do país (Holanda, Alemanha ou França e EUA), onde são transformadas em células CAR-T através da modificação genética dos linfócitos T e como tal, transformadas em medicamento. Este é um processo exigente que pode durar até cerca de 3-4 semanas. Estas células modificadas, uma vez reinfundidas no paciente terão a capacidade de

eliminar as células tumorais do organismo. Durante este período de espera, é usual instituir terapêutica de ponte (“*bridging therapy*”) para controlar a progressão da doença, aumentando as hipóteses de administração da terapia celular CAR-T;

7. As células CAR-T são posteriormente criopreservadas e enviadas para o centro de tratamento em Portugal onde decorrerá o tratamento, que inclui internamento e acompanhamento num serviço dedicado a esta terapia;
8. Antes da infusão das células CAR-T, é necessário um tratamento de linfodepleção com o objetivo de preparar o organismo para receber as células CAR-T;
9. Posteriormente, o paciente recebe as células CAR-T na forma de perfusão, em internamento;
10. As toxicidades agudas inflamatórias que poderão decorrer após a infusão, como a síndrome de libertação de citocinas, infeções e neurotoxicidade imunomediada, manifestam-se maioritariamente no mês que se segue à infusão. Essas reações adversas podem evoluir rapidamente e em certos casos, requerem internamento em UCI. Assim, após a alta hospitalar, é necessário que o paciente seja acompanhado por um cuidador informal, de forma contínua (24 horas por dia), durante um período mínimo de quatro semanas. Além disso, ambos devem residir a, no máximo, uma hora e meia do centro de tratamento para garantir uma resposta clínica célere caso ocorram complicações que o próprio paciente possa não detetar sozinho e/ou rapidamente.

A monitorização ocorre em diferentes níveis: durante os primeiros 30 dias, é realizada por médicos e enfermeiros especializados no centro de tratamento, com suporte adicional do cuidador que mantém o acompanhamento contínuo mesmo após este período inicial. Após esse período de monitorização em proximidade, decorre um período de convalescença nos meses seguintes, no qual é também necessário um grande nível de acompanhamento e monitorização.

Todo este processo requer a atuação de uma equipa multidisciplinar, composta por hematologistas, neurologistas, intensivistas, imuno-hemoterapeutas, imagiologistas, neurorradiologistas, farmacêuticos, bem como uma equipa de enfermagem (em internamento e ambatório) treinada e devidamente dimensionada para o número de pacientes a serem tratados. Adicionalmente, é prática comum em alguns países a existência de um enfermeiro gestor (*nurse-navigator*) de toda a jornada do paciente, responsável por coordenar e facilitar todos os procedimentos para o paciente receber a terapia celular CAR-T ⁶⁵. Esta estrutura composta por diversos profissionais é essencial para garantir uma gestão integrada e coordenada de cada etapa do tratamento ¹¹.

Além disso, é crucial assegurar a disponibilidade de recursos essenciais, como terapêuticas de suporte, camas de internamento e MCDTs. As infraestruturas necessárias incluem UCI, unidade de aférese, farmácia hospitalar, laboratórios de manipulação celular, centros de infusão e neurorradiologia.

Este percurso é, no entanto, frequentemente condicionado por desafios que podem comprometer tanto a eficiência como a equidade no acesso à terapia, o que impacta de forma significativa os resultados clínicos e a experiência dos pacientes.

A gestão e a governança desta jornada desafiante e exigente desempenham um papel fundamental na garantia de um acesso eficaz, sustentável e adaptado às necessidades do paciente.

Momentos-Chave: Etapas que definem o sucesso

Ao longo da jornada do paciente existem etapas críticas que determinam o sucesso do tratamento. Estas etapas não apenas moldam significativamente a perceção do cuidado recebido, mas também influenciam diretamente os resultados clínicos.

Os participantes do *Think Tank* identificaram diversos momentos-chave que representam verdadeiros pontos de inflexão onde decisões clínicas, logísticas e organizacionais desempenham um papel determinante. Identificam-se de seguida estes momentos-chave (Figura 9).



Figura 11. Momentos-Chave identificados pelos participantes do *Think Tank* em cada um dos eixos.

Os momentos-chave identificados devem ser considerados como etapas cruciais da jornada, que devem ter o investimento adequado para garantir a sua máxima otimização.

É certo que a capacidade de otimizar os momentos-chave depende intimamente da capacidade de superar alguns dos desafios identificados ao longo da Jornada do Paciente, desafios esses identificados pelos participantes e apresentados de seguida.

Quais os principais desafios na Jornada do Paciente?

- **Desafios administrativos:** Os participantes identificaram como uma barreira significativa os múltiplos e burocráticos passos de aprovação necessários para o tratamento com células CAR-T, identificados previamente;
- **Insuficiência de infraestruturas e recursos humanos especializados:** A capacidade instalada limitada representa uma barreira significativa no acesso ao tratamento com células CAR-T que se reflete principalmente na insuficiência de camas de internamento e na falta de equipas especializadas e dedicadas às terapias celulares, ambos elementos indispensáveis para garantir o suporte necessário durante o tratamento. A disponibilidade de camas em regime ambulatorio e internamento foi identificada por alguns participantes como um fator determinante em várias etapas do processo, particularmente na linfodepleção e na infusão das células CAR-T. Embora algumas instituições consigam realizar parte do tratamento em regime de hospital de dia, a necessidade de internamento continua a ser crítica, sendo obrigatório após a infusão das CAR-T e especialmente crucial em casos mais complexos que requerem monitorização contínua;
- **Problemas logísticos na aférese:** A necessidade de recorrer a centros externos aos centros de tratamento para a realização da aférese constitui uma barreira significativa que compromete a eficiência e os prazos do tratamento com células CAR-T. A unidade de aférese nem sempre está disponível nos centros de tratamento, o que leva à necessidade de encaminhamento dos pacientes para outras instituições especializadas. Essa dependência pode resultar em atrasos consideráveis no cronograma do tratamento, especialmente quando a capacidade dos centros externos é limitada ou quando existem dificuldades logísticas;
- **Gestão da doença de progressão rápida:** A complexidade de gerir pacientes com doenças de progressão rápida representa um desafio significativo para as equipas médicas, uma vez que qualquer atraso pode comprometer a janela terapêutica e reduzir significativamente as hipóteses de sucesso do tratamento. A coordenação entre centros é crítica nestes casos e requer disponibilidade e sensibilização das equipas;

- **Dependência de cuidadores e falta de redes de apoio comunitário:** O papel do cuidador é central. A familiaridade com o paciente e a capacidade de identificar mudanças no seu estado de saúde são fatores determinantes para evitar complicações graves e garantir uma intervenção oportuna quando necessária. A inexistência de um cuidador ou a incapacidade do cuidador inicialmente identificado pode potencialmente excluir pacientes de receber esta terapia. Além disso, a falta de redes de apoio comunitário ou social para substituir ou complementar o cuidador informal agrava a situação, especialmente quando é necessária dedicação integral ao paciente por um período mínimo de um mês;
- **Gestão de reações adversas:** A exigência de monitorização rigorosa e contínua para lidar com potenciais reações adversas, requer intervenções rápidas para assegurar a segurança do paciente. Para tal, é essencial a formação dos profissionais de saúde que por sua vez têm um papel essencial na formação dos pacientes, cuidadores e famílias;
- **Carência de infraestruturas de suporte a pacientes que se desloquem para fora da sua área de residência:** A deslocação de pacientes para centros de tratamento fora da sua área de residência representa um desafio significativo devido à limitação de infraestruturas de apoio adequadas, como alojamento temporário e transporte. Apesar de existirem casas para alojamento temporário disponibilizadas pelos centros de tratamento e associações de pacientes, a sua disponibilidade é limitada. Esta limitação não só dificulta o acesso ao tratamento, como também aumenta substancialmente a carga emocional e financeira tanto para os pacientes quanto para as suas famílias;
- **Inexistência de equipas dedicadas à terapia celular nos centros de tratamento e falta de recursos:** A ausência de equipas formais dedicadas à terapia celular nos centros de tratamento pode comprometer a eficiência dos processos e não ser sustentável face ao aumento potencial no número de casos a serem tratados com células CAR-T. Além disso, os recursos humanos e materiais estão em défice face às exigências que as terapias celulares impõem.

Na Pele do Outro: Perspetivas e Emoções na Jornada do Paciente

Os participantes do *Think Tank* exploraram as experiências emocionais e as perspetivas dos profissionais de saúde e dos pacientes ao longo do tratamento com células CAR-T, desenvolvendo mapas de empatia. Realça-se que o mapa de empatia do paciente foi construído com a valiosa participação de um paciente que recebeu células CAR-T e que foi um dos participantes do *Think Tank*.

Através da construção de mapas de empatia, procuramos analisar os sentimentos, as preocupações e os desafios vividos por ambos os intervenientes, enfatizando a importância da comunicação e do suporte emocional para o sucesso do tratamento.

As Figuras 10 e 11, ilustram as principais percepções e experiências dos profissionais de saúde e dos pacientes, respetivamente, durante o tratamento com células CAR-T. Para os profissionais de saúde, destacam-se as preocupações com a gestão do processo, as emoções ambivalentes e os desafios logísticos. Para os pacientes, surgem as incertezas sobre o tratamento, as preocupações emocionais e financeiras, bem como a variabilidade na procura de informações e nas interações com os profissionais de saúde, dependendo do estado emocional e da literacia em saúde.

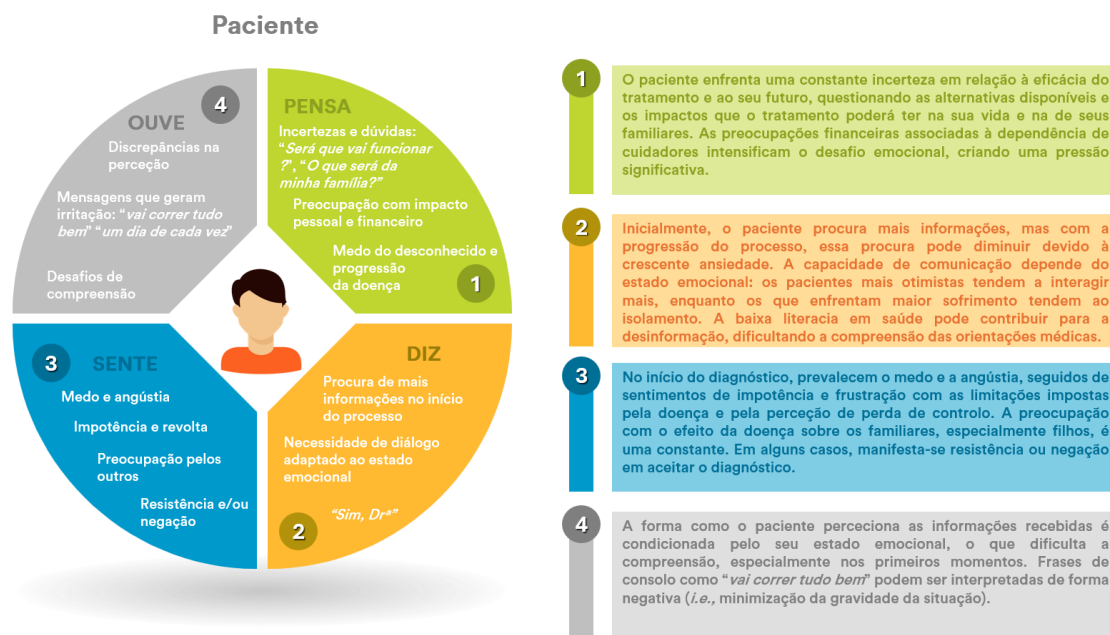


Figura 14. Mapa de empatia do paciente.

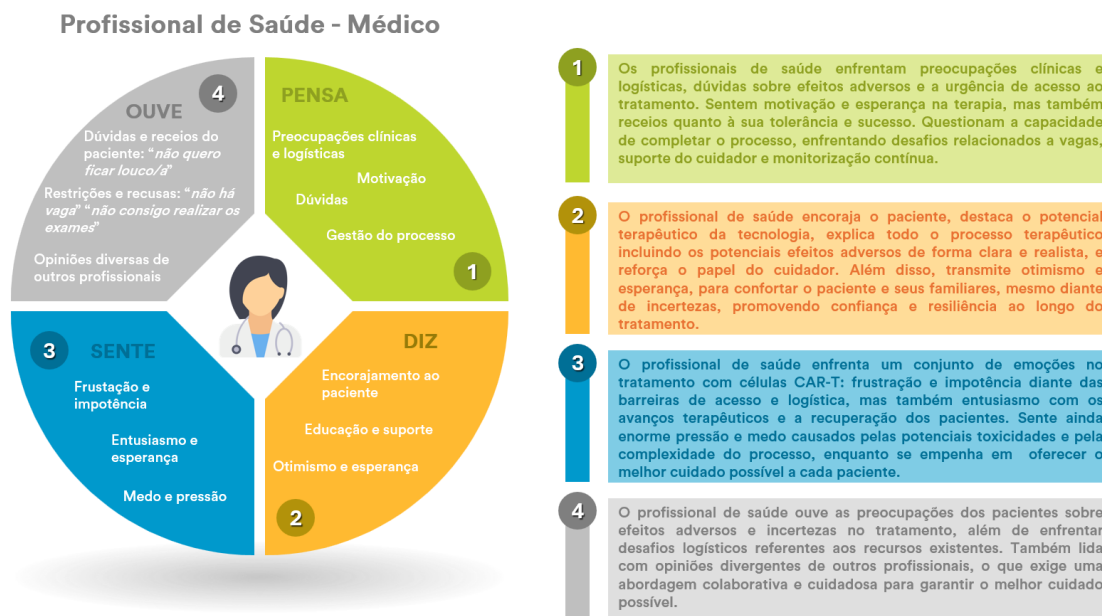


Figura 15. Mapa de empatia do profissional de saúde (Médico).

Os mapas de empatia demonstram um cenário complexo, onde o profissional de saúde necessita de equilibrar a evidência científica, a empatia e a gestão logística, enquanto o paciente enfrenta incertezas, medo e um impacto emocional profundo. O médico procura transmitir informações de forma assertiva, gerir expectativas e tomar decisões fundamentadas em evidência, o paciente enfrenta dificuldades na compreensão dos riscos devido ao estado emocional ou baixa literacia em saúde, dando prioridade à qualidade de vida imediata e à gestão do peso emocional e financeiro do tratamento. Esta desconexão entre a abordagem racional do médico e a experiência emocional do paciente evidencia a necessidade de trabalhar esta dimensão relacional.

Evidenciam-se também convergências entre as preocupações do paciente e do profissional de saúde. Ambos estão focados na eficácia do tratamento: enquanto o profissional questiona "*Será que este doente vai chegar lá?*", o paciente questiona-se "*Isto vai resultar?*". O medo e as incertezas são transversais, seja pela gestão de potenciais complicações e pelo acesso ao tratamento no caso do profissional, seja pela sensação de vulnerabilidade do paciente face à doença, especialmente no início do diagnóstico. Ambos sentem a pressão da urgência da situação, o médico na gestão de recursos e tempos e o paciente na incerteza da progressão da doença e o impacto no seu futuro.

Além disso, tanto o profissional de saúde como o paciente reconhecem a importância das redes de apoio, indispensáveis para garantir segurança e suporte emocional ao longo do processo. O profissional entende que o cuidador é essencial para a monitorização e segurança do paciente. O paciente, por sua vez, preocupa-se com o impacto do processo de tratamento na sua rede de apoio. Estes pontos de conexão reforçam a necessidade de uma abordagem colaborativa.

Em suma, os mapas de empatia revelam:

- **A comunicação como pilar crítico:** O profissional de saúde deve ajustar a sua linguagem, ao reconhecer o perfil emocional e a capacidade de compreensão do paciente naquele momento. Por exemplo, expressões como "*vai correr tudo bem*", embora bem-intencionadas, podem gerar irritação em alguns pacientes que percecionam essas palavras como uma minimização dos seus medos;
- **O suporte emocional como indispensável:** Tanto o paciente como o profissional enfrentam pressões emocionais intensas, o que sublinha a importância de um apoio psicológico para ambos;
- **Importância da literacia em saúde:** A literacia em saúde desempenha um papel crucial na forma como os pacientes lidam com o tratamento. Pacientes com maior nível de literacia estão mais preparados para compreender as opções de tratamento e os riscos, enquanto aqueles com menos conhecimento tendem a ficar mais vulneráveis a desinformação;
- **Necessidade de adequada gestão de expectativas:** O profissional procura equilibrar otimismo e realismo relativamente às suas próprias dúvidas sobre os resultados do processo, enquanto o paciente, muitas vezes, deseja respostas concretas mesmo que difíceis. Este equilíbrio exige um alinhamento cuidadoso para evitar frustrações;
- **Reconhecimento das limitações:** Existe um sentimento de urgência e pressão para garantir que o paciente tenha acesso ao tratamento, mas também a preocupação em não poder realizar a terapia devido a barreiras logísticas ou administrativas. Por outro lado, o paciente depara-se com desafios emocionais e financeiros, o que resulta num contexto complexo de necessidades interdependentes.

Eixos de atuação prioritários para Portugal

Com base nos resultados das três sessões do *Think Tank* foram identificados cinco eixos de atuação prioritários para a melhoria do acesso às terapias celulares em Portugal que se apresentam de seguida:

EIXOS DE ATUAÇÃO

TERAPIAS CELULARES EM PORTUGAL

1

Investir na capacitação dos profissionais e dos serviços de saúde, garantindo a alocação dos recursos necessários

Revela-se essencial um investimento apropriado nos recursos infraestruturais e materiais do Serviço Nacional de Saúde, bem como nos recursos humanos, nomeadamente com a criação de equipas dedicadas às terapias celulares, de forma a garantir uma melhor resposta e uma otimização da jornada do paciente elegível a terapia com células CAR-T.

2

Criar um Programa Vertical de Financiamento Centralizado

Propõe-se a Criação de um Programa Vertical de Financiamento Centralizado que contribuirá potencialmente para uma maior equidade no acesso a esta terapia, independentemente do centro de tratamento e do contexto do paciente. Adicionalmente, é essencial estimular a redução do preço pago pela tecnologia, procurando um valor mais próximo da realidade.

3

Desenvolver uma Rede Nacional de Referência para terapias celulares e uniformizar os critérios de elegibilidade para tratamento

A harmonização dos critérios e processo de referência e tratamento é essencial. Propõe-se a criação de uma Rede Nacional de Referência e de uma Comissão técnica Nacional, propostas que permitirão aumentar a equidade no acesso a esta terapia.

4

Assegurar o suporte socioeconómico, logístico e formativo necessário ao paciente, seu cuidador e família

A implementação de apoios financeiros e logísticos ao paciente, cuidador e família é uma medida essencial para eliminar as iniquidades de acesso ao tratamento com células CAR-T, garantindo que os pacientes, independentemente do seu contexto, têm acesso e completam a sua jornada com sucesso. É também essencial ao longo de todo o processo existir uma adequada formação do paciente e cuidador.

5

Robustecer a capacidade de gerar e divulgar evidência de mundo real na área das terapias celulares

A existência de evidência de mundo real permite melhorar as decisões clínicas, políticas e executivas. Configura-se como um passo essencial garantir o investimento no registo, análise e divulgação atempada da evidência gerada de utilização da terapia CAR-T.

1 Investir na capacitação dos profissionais e dos serviços de saúde, garantindo a alocação dos recursos necessários

Racional:

Existe a necessidade identificada de capacitar adequadamente o SNS para a prestação de cuidados em saúde cada vez mais diferenciados, incluindo as situações clínicas complexas de pacientes que são elegíveis à terapia com células CAR-T. Os participantes do *Think Tank* consideram que existe uma falta de recursos transversal que impacta negativamente a jornada do paciente.



Deverá existir um reforço da capacidade instalada dos centros de tratamento existentes com **investimento adequado em recursos infraestruturais e materiais, bem como em recursos humanos dedicados às terapias celulares**, que permitam fazer face às exigências do complexo ecossistema das terapias celulares.



No que diz respeito aos recursos humanos, identifica-se como necessidade não só o **aumento do número de profissionais**, mas também um **adequado investimento na sua formação** para gerir e acompanhar a jornada do paciente.

Este investimento permitirá um acompanhamento mais abrangente e adequado, bem como uma melhor capacitação do paciente e cuidador, um processo que é essencialmente realizado pelos profissionais de saúde. Como consequência da maior literacia do paciente e cuidador, antecipa-se uma maior capacidade de monitorização adequada ao longo de todo o processo, potencialmente prevenindo complicações e como tal, diminuindo custos em saúde.

Foram também identificadas limitações nos recursos materiais ao longo de toda a jornada do paciente nomeadamente, na disponibilidade e acesso a MCDTs (e.g., PET-CT) essenciais para avaliação clínica, recursos para realizar a aférese, camas de internamento, entre outros. A disponibilidade inconsistente destes recursos impacta fortemente o planeamento e articulação entre unidades e o tempo entre cada um dos passos da jornada do paciente.



Neste contexto, propõe-se a **agilização (i.e., Via Verde) do acesso a MCDTs**, em particular PET-CT, em pacientes com indicação para terapia com células CAR-T.

Especificamente sobre o PET-CT, foi evidenciada a necessidade de que os centros de tratamento disponham de infraestruturas próprias para a realização deste exame, ao invés de depender de contratualização externa, as quais frequentemente resultam em atrasos na realização do mesmo, devido a fatores processuais e logísticos como por exemplo a rotatividade dos prestadores de serviço.

Ainda sobre os MCDTs, alguns participantes consideram importante incluir como *standard* o PET-CT no protocolo de monitorização e seguimento de pacientes tratados.

Impacto esperado: Um investimento apropriado nos recursos humanos, infraestruturais e materiais permite uma resposta adequada em saúde e a otimização da jornada do paciente elegível a terapia com células CAR-T. Especificamente a implementação de um protocolo de prioridade para MCDTs (“via verde CAR T”) tem o potencial de reduzir atrasos no diagnóstico e no início do tratamento, tempo esse crítico para estes pacientes.

Agentes envolvidos: Ministério da Saúde, Ministério das Finanças, Direção Executiva do SNS (DE-SNS), Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS), Centros de tratamento.

Exemplo internacional: No Reino Unido, o *National Health Service* (NHS) implementou o *Faster Diagnosis Standard*, uma iniciativa que prioriza exames de imagem, como o PET, para pacientes com suspeita de cancro. O principal objetivo é acelerar o diagnóstico e proporcionar uma experiência mais eficiente e menos angustiante para os pacientes, assegurando que todos os casos suspeitos sejam diagnosticados dentro de um prazo máximo de 28 dias após o encaminhamento clínico^{66,67}.

2 Criar um Programa Vertical de Financiamento Centralizado

Racional:

O aumento da despesa em saúde, particularmente da despesa com produtos de saúde, é uma tendência crescente e com grande impacto na gestão do setor da saúde ⁶⁴. O reflexo disso é o entendimento revelado pelos participantes do *Think Tank* de que o elevado investimento financeiro necessário para cada terapia com células CAR-T, bem como a ausência de um modelo de financiamento adequado, é um dos principais fatores limitantes à adoção desta tecnologia, estando esta perceção alinhada com a literatura existente ⁶⁸.

A criação de um bom modelo de financiamento inclui a identificação clara dos custos efetivos em todas as dimensões (medicamento, hospital, cuidadores e apoio à família) e a existência de um bom modelo de custeio.

Os custos cobertos pelo atual modelo são essencialmente relacionados com o medicamento, sendo esta uma visão desajustada ao enquadramento de tratamento com terapia CAR-T, que inclui custos elevados nas dimensões do cuidado pré e pós-tratamento e custos diretos para o paciente e seu cuidador (e.g., alojamento, deslocações). Nesse contexto, foi mencionado pelos participantes que um novo modelo de financiamento a implementar, deverá idealmente cobrir todos os custos reais do tratamento, incluindo as dimensões medicamento, hospital, cuidadores e apoio à família.



- Na visão dos participantes do *Think Tank*, o modelo de financiamento ideal pressupõe a **criação de um Programa Vertical de Financiamento Centralizado para terapias celulares**, incluindo a terapia com células CAR-T;
- Outra ideia gerada pela discussão foi o desenvolvimento de um modelo misto de financiamento, que se refletiria na existência de um **Programa Vertical de Financiamento Centralizado** para o medicamento em si e os restantes custos seriam financiados por modelo de capitação.

A Figura 12 descreve o modelo proposto pelos participantes do *Think Tank* para o financiamento desta terapia em Portugal.

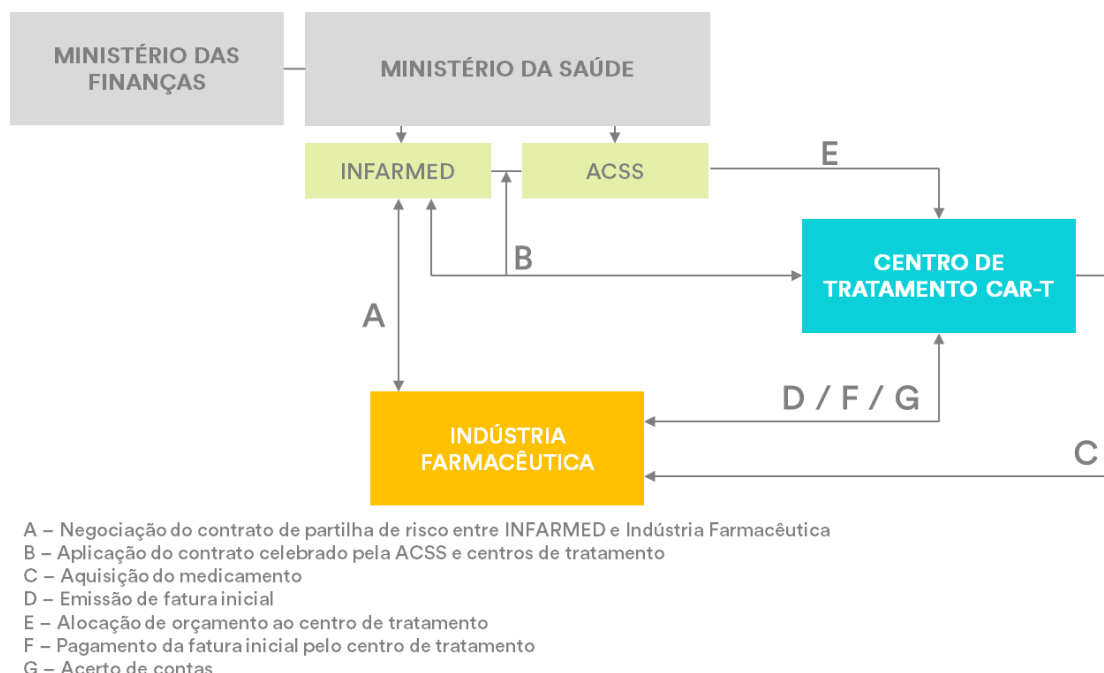


Figura 16. Modelo de financiamento da terapia CAR-T proposto.

Em suma, na visão dos participantes, é necessário assegurar que os centros selecionados para realizar tratamentos com células CAR-T têm um financiamento contratualizado uniforme, com incentivos associados.

A criação deste Programa Vertical de Financiamento apenas se justifica porque as terapias celulares são uma tecnologia que carece de um investimento financeiro elevado, à semelhança dos medicamentos com indicação para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal, que implementaram um modelo similar ⁶⁹.



Neste contexto, é também um passo relevante **estimular a redução do preço pago pela tecnologia** e procurar encontrar um preço compreensivo mais próximo da realidade.

Essa redução de custo da tecnologia poderá ser efetivada no âmbito das negociações de contratualização entre as companhias farmacêuticas e o INFARMED, num processo que é independente da decisão do modelo de financiamento a adotar para esta tecnologia.

Adicionalmente, na visão dos participantes, o programa de financiamento deve ser desenvolvido com base em ponderação de resultados acoplados a critérios uniformes de sucesso terapêutico. Esta posição está intrinsecamente relacionada com os contratos de partilha de risco em vigor entre o INFARMED e as companhias farmacêuticas, contratos esses que carecem de revisão contínua e eficiente monitorização e otimização. Apesar de confidenciais, a experiência clínica de alguns participantes revelou que o modelo de partilha de risco em vigor apresenta algumas

fragilidades, nomeadamente por incapacidade e/ou falta de monitorização do sucesso terapêutico e a existência de um critério único para avaliar esse sucesso.

Impacto esperado: A existência de um Programa Vertical de Financiamento Centralizado contribuirá potencialmente para a equidade na forma de financiamento dos centros de tratamento e como tal, a equidade de acesso à terapia, independentemente do centro de tratamento e do contexto do paciente.

Agentes envolvidos: Ministério da Saúde, Ministério das Finanças, ACSS, INFARMED.

Exemplo internacional: Muitos países, à semelhança de Portugal, utilizam o orçamento público da saúde para o financiamento desta terapia. Outros países, utilizam fundos específicos. A título de exemplo, o Governo inglês propôs a criação de um novo fundo dedicado às terapias inovadoras – *Innovative Medicines Fund* – no valor de £500 milhões para garantir o acesso mais rápido às terapias mais recentes e avançadas para o tratamento de outras patologias para além do cancro ³. Adicionalmente, o fundo “*Cancer Drugs Fund*” do Reino Unido é alocado especificamente para estas ou outras terapias inovadoras. Atualmente, o tratamento com células CAR-T é financiado por rotina, não se recorrendo já ao *Cancer Drugs Fund*, a que se recorre numa fase inicial ³.

O benefício da existência de um fundo específico para financiamento destas terapias não é consensual, não obstante, fomenta a recolha de evidência, essencial para o presente e futuro do financiamento destas terapias ¹⁶.

Adicionalmente, a sustentabilidade financeira dos sistemas de saúde é uma preocupação globalmente generalizada ¹⁶. Os mecanismos utilizados pelos diferentes países para garantir um preço compreensivo do medicamento são baseados no seu contexto específico, não obstante, diversos países optam por realizar processos negociais recorrentes na tentativa de ajustar o custo do medicamento ¹⁶.

3 Desenvolver uma Rede Nacional de Referenciação para terapias celulares e uniformizar os critérios de referenciação e tratamento

Racional:

Atualmente, a decisão de referenciação e início de tratamento com células CAR-T é tomada de forma discricionária pelos médicos, com base em avaliação clínica detalhada e análise de cumprimento de elegibilidade para instituição desta terapia, não existindo disponível critérios uniformizados. A falta de critérios e *guidelines* uniformes de referenciação e de tratamento promove a heterogeneidade nas decisões entre centros de referenciação e centros de tratamento, potencialmente resultando em disparidades no acesso.



A uniformização de critérios de referenciação e tratamento é essencial e garantirá um processo de seleção transparente, promovendo uma utilização mais eficaz dos recursos disponíveis e maior equidade no acesso ao tratamento.

Por outro lado, o modelo de financiamento fragmentado e diferencial entre centros de tratamento identificado previamente poderá, em última instância, impactar a decisão de avançar ou não com a instituição da terapia.

Para a superação destes desafios, torna-se imprescindível harmonizar e organizar os processos de referenciação e decisão clínica, garantindo que os pacientes possam ser tratados de forma equitativa e eficiente.



Desta forma, propõe-se a criação de uma Rede Nacional de Referenciação para Terapias Celulares, que inclui o estabelecimento de uma Comissão Técnica Nacional.

A Rede Nacional de Referenciação teria como principal objetivo otimizar a gestão dos recursos do SNS nesta área e assegurar equidade no acesso a terapias avançadas como a CAR-T, independentemente da localização geográfica dos pacientes (por exemplo, permitiria encaminhar de imediato pacientes de Lisboa no Porto, caso não existisse vaga atempada nos centros de tratamento de Lisboa).

Relativamente à operacionalização do modelo de rede nacional a implementar, alguns participantes identificaram o modelo utilizado para as Doenças Hereditárias do

Metabolismo como uma potencial referência a utilizar, embora seja sempre necessária uma adaptação para o contexto específico das terapias celulares⁷⁰.

A Comissão Técnica Nacional de Terapias Celulares deverá ser composta por peritos de reconhecido mérito, com garantia de idoneidade e independência. Idealmente, a Comissão deve ser composta por uma equipa multidisciplinar e incluir representantes dos quatro centros de tratamento, por forma a garantir um funcionamento em rede e uma articulação e comunicação entre centros eficiente.

É também sugestão a ponderação da necessidade de uma comissão ou equipa específica dentro da Comissão dedicada ao caso particular da Pediatria, com especificidades diferentes da população adulta.

A Comissão Técnica Nacional de Terapias Celulares seria responsável por:



Definir e harmonizar os critérios de referência e tratamento a serem adotados por todos os centros referenciadores e centros de tratamento;



Receber, analisar e avaliar tecnicamente todos os casos referenciados a nível nacional quanto à sua elegibilidade para receber terapia com células CAR-T;



Manter registos de todos os casos potencialmente elegíveis a terapia com células CAR-T (Registo Nacional das Terapias Celulares) e desenvolver evidência da utilização desta tecnologia;



Emitir pareceres técnicos sobre os casos analisados com indicação de seguimento ou não para tratamento com células CAR-T;



No caso de parecer positivo para tratamento com células CAR-T, encaminhar para o centro de tratamento mais adequado, com base na disponibilidade dos centros, nível de prioridade do caso e área geográfica do paciente;



No caso de parecer negativo para tratamento com células CAR-T, retorno do processo para o centro referenciador.

É de extrema relevância que esta Comissão realize uma reunião semanal (ou com maior recorrência em caso de necessidade) para garantir uma análise e encaminhamento céleres, de acordo com as necessidades específicas destas condições clínicas. Configura-se também como relevante o contínuo fluxo de informação e evidência gerado de forma a otimizar e aprimorar as decisões tomadas pela Comissão.

A comunicação ao longo de todo o processo passaria a ser realizada de uma forma predominantemente formal, contrastando com a informalidade dos contactos atuais. Desta forma seria necessária a **criação de uma plataforma digital centralizada** para gestão em tempo real do fluxo de referência e partilha de dados entre centros, facilitando a coordenação entre unidades e agilizando o processo de decisão.

A **Figura 13** representa visualmente o modelo proposto para a Rede Nacional de Referência para Terapias Celulares.

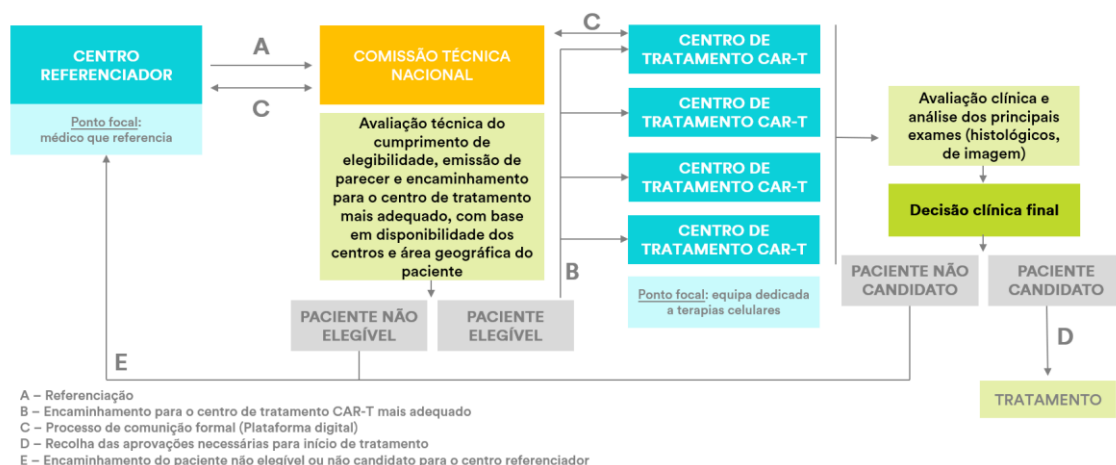


Figura 17. Modelo proposto para a Rede Nacional de Referência para Terapias Celulares.

Foram ainda mencionados os tempos ideais a seguir durante o processo, dos quais se destacam:

- Tempo máximo entre referência e decisão pela Comissão Técnica Nacional: 1 semana
- Tempo máximo para decisão final pelo centro de tratamento: 1 semana
- Tempo máximo entre decisão final e aférese: 2 semanas (idealmente apenas 1 semana)

O intervalo entre a decisão final para instituição da terapia celular CAR-T e a realização da aférese deve, idealmente, ser de uma semana. No entanto, devido às restrições de disponibilidade para agendamento da aférese nas unidades especializadas, que atendem a várias outras áreas terapêuticas igualmente prioritárias, esse prazo pode ser estendido, no máximo, para duas semanas.

A definição destes tempos é essencial para impor ritmo na execução de cada passo do processo que individualmente contribui significativamente para o tempo total da jornada do Paciente até receber as células CAR-T. A existência da plataforma digital permitirá a gestão destes tempos e garantirá a rastreabilidade de todos os processos.

Impacto esperado: O modelo proposto permitirá otimizar a gestão dos recursos existentes e garantir um acesso equitativo à terapia com células CAR-T, quebrando barreiras geográficas e operacionais atualmente existentes. Adicionalmente, permitirá criar uma maior rastreabilidade dos processos e dos casos potencialmente elegíveis a esta terapia, bem como gerar evidência sobre a sua utilização. A harmonização do processo contribuirá para a confiança no sistema e para melhores resultados em saúde, aumentando a eficiência e a transparência durante toda a jornada de tratamento.

Não obstante, realça-se que a implementação de uma Rede Nacional de Referência poderá trazer consigo alguns desafios relacionados com o aumento de passos processuais e interlocutores. Contudo, consideram os participantes do *Think*

Tank que o benefício da tentativa da sua implementação supera o risco dos desafios que o mesmo encerra.

Agentes envolvidos: Ministério da Saúde, DE-SNS, Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS), Direção-Geral da Saúde (DGS), INFARMED, Comissão técnica nacional CAR-T, centros de referência e centros de tratamento.

Exemplo internacional: Países europeus como a Bélgica, Canadá, Reino Unido, Itália e Espanha têm implementado uma rede de referência nacional, normalmente baseada em sistemas de referência nacionais já implementados (e.g., transplante de células estaminais) ¹⁶.

No Reino Unido, os critérios de elegibilidade e a rede de referência para terapia CAR-T são definidos pelo NHS *England* e pelo NICE. Um Painel Clínico Nacional CAR-T, composto por especialistas e representantes de pacientes, reúne-se semanalmente para avaliar a elegibilidade, estabelecer prioridades e encaminhar os pacientes para os centros adequados. A decisão é baseada na capacidade disponível e na proximidade geográfica, garantindo uma gestão eficiente e equitativa do acesso ao tratamento ⁷¹.

4 Assegurar o suporte socioeconómico, logístico e formativo necessário ao paciente, seu cuidador e família

Racional:

A jornada de um paciente elegível para tratamento com células CAR-T é complexa e envolve múltiplos procedimentos que exigem proximidade e deslocações frequentes para o centro de tratamento justificada pela necessidade de acompanhamento contínuo durante os períodos de monitorização e convalescença. Para pacientes que residem longe destes centros, os custos associados a deslocações, alojamento e alimentação representam constrangimentos significativos. Adicionalmente, os cuidadores, que desempenham um papel essencial no suporte ao paciente, frequentemente não possuem uma rede de suporte financeira que lhes permita conciliar as exigências de cuidado com as suas responsabilidades pessoais e profissionais. A falta de apoios financeiros e logísticos ao paciente, cuidador e sua família, pode inviabilizar o acesso ao tratamento e influenciar consideravelmente a jornada do paciente.

Esta jornada complexa é extremamente exigente e para além do suporte financeiro e logístico, carece de um entendimento profundo de todas as etapas do tratamento por parte do paciente e seu cuidador.



Assim, é essencial a implementação de um modelo de apoio financeiro, logístico e formativo ao paciente, cuidador e família.

Algumas potenciais iniciativas que deverão constar deste suporte incluem:



Estabelecer apoios financeiros específicos de transporte, alojamento e alimentação durante o período de tratamento e monitorização;



Criar e reforçar as infraestruturas já existentes de alojamento temporário (e.g., Casa de Acolhimento “Porto Seguro” da Associação Portuguesa Contra a Leucemia) próximas aos centros de tratamento para pacientes e cuidadores, assegurando conforto e proximidade;



Implementar serviços de transporte organizados para o acesso regular ao centro de tratamento;



Desenvolver um sistema de compensação financeira para os cuidadores, permitindo que possam dedicar-se integralmente ao apoio ao paciente sem perder o rendimento proveniente do trabalho;



Estabelecer redes de apoio comunitário em colaboração com associações de pacientes que auxiliem na logística de transporte e alojamento, além de fornecer suporte emocional e formativo aos pacientes e cuidadores;



Criar uma resposta social formal perante a inexistência de um cuidador ou incapacidade do cuidador, por exemplo, através da criação de uma Rede de Cuidadores Formais.

Impacto Esperado: A implementação de apoios financeiros e logísticos contribuirá potencialmente para a diminuição ou eliminação das iniquidades de acesso ao tratamento com células CAR-T, garantindo que mais pacientes independentemente do seu contexto, tenham acesso e completem a sua jornada com sucesso. A adequada capacitação formativa do paciente, cuidador e sua família, contribuirá igualmente para melhores resultados terapêuticos, de acordo com a literatura existente ⁷².

Agentes envolvidos: Ministério da Saúde, Ministério das Finanças, Ministério da Segurança Social, Instituto da Segurança Social (ISS), Associações de pacientes.

Exemplo Internacional: Os exemplos existentes em matéria de apoios financeiros e logísticos são essencialmente referentes a apoios discricionários assegurados por associações de pacientes, organizações de beneficência e empresas. No Reino Unido, o *CAR-T Away from Home Service*, gerido pela *Leukaemia Care*, uma organização de beneficência, oferece alojamento em hotel e assistência financeira a pacientes em tratamento com células CAR-T e às suas famílias ⁴.

Ainda no Reino Unido e no que diz respeito a formação, o programa *Carers UK* oferece apoio contínuo e formação especializada aos cuidadores informais, disponibilizando recursos educativos e suporte psicológico. Este modelo permite que os cuidadores adquiram as competências essenciais para responder às necessidades complexas dos pacientes ⁷³. Adicionalmente, o NHS implementa unidades de cuidados domiciliários com acompanhamento regular e formação específica sobre o cuidado dos pacientes em casa, promovendo uma gestão integrada e eficaz do cuidado ao paciente ⁷⁴.

5 Robustecer a capacidade de gerar e divulgar evidência de mundo real na área das terapias celulares

Racional:

A tomada de decisões com base em evidência implica a utilização de dados, investigação e métodos comprovados para orientar as escolhas, garantindo uma maior previsibilidade e acima de tudo, melhores resultados. Nesse contexto, a literatura existente e as orientações internacionais destacam que todos os intervenientes em saúde devem informar as suas decisões na melhor evidência disponível ⁷⁵.

Existem alguns desafios identificados nesta matéria pelos participantes do *Think Tank*, nomeadamente a falta de sistematização na recolha de dados, a fragmentação das bases de dados, a falta de integração e acessibilidade a esses dados, bem como a dificuldade dos pacientes e seus cuidadores em reportar diretamente informações relevantes.

Na visão dos participantes, a atual inexistência de evidência epidemiológica e de utilização desta terapia no mundo real dificulta a tomada de decisão a todos os níveis.

 Reconhece-se como prioritário **robustecer a capacidade de gerar evidência de mundo real na área das terapias celulares, colocando-a ao serviço dos decisores políticos e executivos, profissionais de saúde, investigadores e cidadãos.**

Algumas das potenciais iniciativas a desenvolver para promover a robustez da evidência incluem:



Investimento na sistematização do registo nas bases de dados aplicáveis (RON e EBMT), com aumento de recursos humanos para o efeito;



Registo e monitorização consistente e uniforme da utilização da terapia CAR-T em Portugal;



Análise e divulgação atempada da evidência gerada.

Apesar de reconhecerem que uma das ações prioritárias é o investimento na sistematização das bases de dados existentes (RON/ROPP e EBMT), os participantes do *Think Tank* identificaram que poderão existir algumas limitações no que diz

respeito ao acesso atempado e ao nível de detalhe possível de extrair dos dados destas plataformas.



Como tal, sugere-se a criação de um **Registo Nacional de Terapias Celulares**, que possa ser implementado de forma simples, e cujos dados sejam analisados e divulgados de forma atempada.

Neste contexto sugere-se a mimetização, com as devidas adaptações, do modelo já implementado pelo Instituto Português do Sangue e da Transplantação (IPST) para a transplantação hematopoiética.

Os participantes do *Think Tank* identificaram também como essencial incorporar o paciente e seu cuidador como contribuidores de dados (*patient- and caregiver-reported outcomes*), alinhado com a literatura científica disponível ⁷⁶.

Salienta-se que a gestão e a divulgação desta evidência devem sempre cumprir rigorosamente as obrigações legais de proteção de dados, sendo realizadas de forma centralizada.

Na visão de alguns participantes, é ainda relevante fomentar a investigação e o investimento em CAR-T desenvolvidas em contexto não comercial, como já é prática comum em alguns países (e.g., Espanha, Reino Unido, Israel, Itália e Alemanha),⁷⁷⁻⁸⁰ e como virá a ser também uma realidade em Portugal com o desenvolvimento de células CAR-T no IPO do Porto entre outros, a título de exemplo ^{78,81-83}. Realça-se que as CAR-T desenvolvidas em contexto não comercial são um recurso que não tem como objetivo substituir as CAR-Ts comerciais, mas sim permitir dar uma maior resposta aos desafios de utilização desta tecnologia, nomeadamente o aumento do número de pacientes elegíveis e as situações clínicas mais raras.

Impacto esperado: A existência de evidência de mundo real permite melhorar as decisões clínicas, políticas e executivas. Configura-se como um passo essencial, ainda que muitas vezes negligenciado, garantir o desenvolvimento e acesso à evidência gerada para assegurar o sucesso de qualquer iniciativa.

Agentes envolvidos: Ministério da Saúde, Ministério das Finanças, SPMS, DE-SNS, IPST, ACSS, INFARMED.

Exemplo internacional: Além do registo obrigatório dos dados no EBMT, vários países europeus possuem diferentes registos nacionais dedicados à terapia com CAR-T, como o DESCAR-T em França, o *German Registry for Stem Cell Transplantation* (DRST) na Alemanha, o AIFA em Itália e o VALTERMED em Espanha⁷¹.

Relativamente à inclusão de dados reportados pelo paciente, o *Somerset Cancer Register* (SCR), implementado no Reino Unido, constitui um registo eletrónico concebido para apoiar equipas clínicas e pacientes oncológicos, facilitando o

acompanhamento remoto. A plataforma recolhe dados do percurso clínico do paciente, desde a consulta inicial até ao seguimento a longo prazo, integrando um *Remote Monitoring System* (RMS) acessível através de um portal dedicado ao paciente. Este portal disponibiliza informações detalhadas, como resultados de exames de acompanhamento, relatórios de imagiologia e dados diagnósticos, além de permitir que os pacientes registem observações pessoais, mantenham um diário e acessem a uma biblioteca de recursos educativos para promover o autocuidado ^{84,85}.

Referências bibliográficas

- (1) National Institute of Health (NIH). *The promise of precision medicine*. <https://www.nih.gov/about-nih/what-we-do/nih-turning-discovery-into-health/promise-precision-medicine> (accessed 2025-01-02).
- (2) Kosorok, M. R.; Laber, E. B. Precision Medicine. *Annu Rev Stat Appl* 2019, 6 (1), 263–286. <https://doi.org/10.1146/annurev-statistics-030718-105251>.
- (3) APAH; EY. *Modelo de Financiamento de Terapias Celulares Inovadoras, Projeto Piloto*; 2021.
- (4) Arone, B.; Correa, D.; Glik, R.; Hoogendoorn, L.; Mckemey, A.; Ricarte, C.; Travaglio, M.; Winkleman, D. *Strengthening Pathways for Cell and Gene Therapies, Current State and Future Scenarios*; 2024. www.iqviainstitute.org.
- (5) Wang, V.; Gauthier, M.; Decot, V.; Reppel, L.; Bensoussan, D. Systematic Review on CAR-T Cell Clinical Trials Up to 2022: Academic Center Input. *Cancers*. MDPI February 1, 2023. <https://doi.org/10.3390/cancers15041003>.
- (6) National Library of Medicine. *Website Clinicaltrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/> (accessed 2024-10-16).
- (7) Trabolsi, A.; Arumov, A.; Schatz, J. H. Bispecific Antibodies and CAR-T Cells: Dueling Immunotherapies for Large B-Cell Lymphomas. *Blood Cancer Journal*. Springer Nature December 1, 2024. <https://doi.org/10.1038/s41408-024-00997-w>.
- (8) European cancer patient coalition. *CAR-T Therapy, White Paper*, Frontiers Media S.A., 2022; Vol. 11.
- (9) Heine, R.; Thielen, F. W.; Koopmanschap, M.; Kersten, M. J.; Einsele, H.; Jaeger, U.; Sonneveld, P.; Sierra, J.; Smand, C.; Uyl-De Groot, C. A. Health Economic Aspects of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies for Hematological Cancers: Present and Future. *Hemasphere* 2021, 5 (2). <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000524>.
- (10) Vucinic, V.; Quaiser, A.; Lückemeier, P.; Fricke, S.; Platzbecker, U.; Koehl, U. Production and Application of CAR T Cells: Current and Future Role of Europe. *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A. August 16, 2021. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.713401>.
- (11) Sierra, J.; Chomienne, C. *The Process of CAR T Cell Therapy in Europe. EHA Guidance Document*; 2019. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1097/HS9.0000000000000280>.
- (12) Dagar, G.; Gupta, A.; Masoodi, T.; Nisar, S.; Merhi, M.; Hashem, S.; Chauhan, R.; Dagar, M.; Mirza, S.; Bagga, P.; Kumar, R.; Akil, A. S. A. S.; Macha, M. A.; Haris, M.; Uddin, S.; Singh, M.; Bhat, A. A. Harnessing the Potential of CAR-T

- Cell Therapy: Progress, Challenges, and Future Directions in Hematological and Solid Tumor Treatments. *Journal of Translational Medicine*. BioMed Central Ltd December 1, 2023. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04292-3>.
- (13) Dabas, P.; Danda, A. Revolutionizing Cancer Treatment: A Comprehensive Review of CAR-T Cell Therapy. *Medical Oncology*. Springer September 1, 2023. <https://doi.org/10.1007/s12032-023-02146-y>.
 - (14) Haslauer, T.; Greil, R.; Zaborsky, N.; Geisberger, R. Car T-Cell Therapy in Hematological Malignancies. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI August 2, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22168996>.
 - (15) Abbasi, S.; Totmaj, M. A.; Abbasi, M.; Hajazimian, S.; Goleij, P.; Behrooz, J.; Shademan, B.; Isazadeh, A.; Baradaran, B. Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T) Cells: Novel Cell Therapy for Hematological Malignancies. *Cancer Medicine*. John Wiley and Sons Inc April 1, 2023, pp 7844–7858. <https://doi.org/10.1002/cam4.5551>.
 - (16) Litvinova, Y.; Merkur, S.; Allin, S.; Angulo-Pueyo, E.; Behmane, D.; Bernal-Delgado, E.; Dalmas, M.; De Belvis, A.; Edwards, N.; Estupiñán-Romero, F.; Gaal, P.; Gerkens, S.; Jamieson, M.; Morsella, A.; Piccchi, D.; Røshol, H.; Saunes, I. S.; Sullivan, T.; Szécsényi-Nagy, B.; Vijver, I. Van De; Walter, R.; Panteli, D. Availability and Financing of CAR-T Cell Therapies: A Cross-Country Comparative Analysis. *Health Policy*. Elsevier Ireland Ltd November 1, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2024.105153>.
 - (17) Arya, S.; Shahid, Z. Overview of Infectious Complications among CAR T- Cell Therapy Recipients. *Front Oncol* 2024, 14. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1398078>.
 - (18) An, J.; Zhao, J.; Zou, P.; Zhang, Y.; Wei, J.; Tian, W.; Wei, J. Infections Associated with CAR -T Cell Therapy in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma: Risks and Prevention Strategies. *Cancer Med* 2024, 13 (12). <https://doi.org/10.1002/cam4.7372>.
 - (19) Castelli, S.; Young, R. M.; June, C. H. Off-the-Shelf CAR T Cells to Treat Cancer. *Cell Res* 2022, 32 (12), 1036–1037. <https://doi.org/10.1038/s41422-022-00745-4>.
 - (20) Mitra, A.; Barua, A.; Huang, L.; Ganguly, S.; Feng, Q.; He, B. From Bench to Bedside: The History and Progress of CAR T Cell Therapy. *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A. 2023. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1188049>.
 - (21) Gajra, A.; Zalenski, A.; Sannareddy, A.; Jeune-Smith, Y.; Kapinos, K.; Kansagra, A. Barriers to Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapies in Clinical Practice. *Pharmaceut Med* 2022, 36 (3), 163–171. <https://doi.org/10.1007/s40290-022-00428-w>.
 - (22) English, E. P.; Swingler, R. N.; Patwa, S.; Tosun, M.; Howard, J. F.; Miljković, M. D.; Jewell, C. M. *Engineering CAR-T Therapies for Autoimmune Disease and Beyond*; 2024; Vol. 16. <https://www.science.org>.

- (23) Medina-Olivares, F. J.; Gómez-De León, A.; Ghosh, N. Obstacles to Global Implementation of CAR T Cell Therapy in Myeloma and Lymphoma. *Front Oncol* 2024, 14. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1397613>.
- (24) Hopfinger, G.; Rupp, B.; Greil, R. Barriers to Patient Access of CAR T Cell Therapies in Austria. *memo - Magazine of European Medical Oncology* 2023, 16(1), 79–90. <https://doi.org/10.1007/s12254-022-00859-w>.
- (25) Mikhael, J.; Fowler, J.; Shah, N. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies: Barriers and Solutions to Access. 2022. <https://doi.org/10.1200/OP.22>.
- (26) Zozaya, N.; Villaseca, J.; Abdalla, F.; Calleja, M. A.; Díez-Martín, J. L.; Estévez, J.; García-Sanz, R.; Martínez-López, J.; Sierra, J.; Vera, R.; Hidalgo-Vega, A. A Strategic Reflection for the Management and Implementation of CAR-T Therapy in Spain: An Expert Consensus Paper. *Clinical and Translational Oncology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH June 1, 2022, pp 968–980. <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02757-9>.
- (27) Banerjee, R.; Shah, N.; Dicker, A. P. Next-Generation Implementation of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy Using Digital Health. *JCO Clin Cancer Inform* 2021, No. 5, 668–678. <https://doi.org/10.1200/CCI.21.00023>.
- (28) Tokarew, N.; Ogonek, J.; Endres, S.; von Bergwelt-Baildon, M.; Kobold, S. Teaching an Old Dog New Tricks: Next-Generation CAR T Cells. *British Journal of Cancer*. Nature Publishing Group January 8, 2019, pp 26–37. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0325-1>.
- (29) Wang, J. Y.; Wang, L. CAR-T Cell Therapy: Where Are We Now, and Where Are We Heading? *Blood Science*. Lippincott Williams and Wilkins November 2, 2023, pp 237–248. <https://doi.org/10.1097/BS9.0000000000000173>.
- (30) Kershaw, M. H.; Westwood, J. A.; Parker, L. L.; Wang, G.; Eshhar, Z.; Mavroukakis, S. A.; White, D. E.; Wunderlich, J. R.; Canevari, S.; Rogers-Freezer, L.; Chen, C. C.; Yang, J. C.; Rosenberg, S. A.; Hwu, P. A Phase I Study on Adoptive Immunotherapy Using Gene-Modified T Cells for Ovarian Cancer. *Clinical Cancer Research* 2006, 12 (20), 6106–6115. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1183>.
- (31) Lamers, C. H. J.; Sleijfer, S.; Vulto, A. G.; Kruit, W. H. J.; Kliffen, M.; Debets, R.; Gratama, J. W.; Stoter, G.; Oosterwijk, E. Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma With Autologous T-Lymphocytes Genetically Retargeted Against Carbonic Anhydrase IX: First Clinical Experience. *Journal of Clinical Oncology* 2006, 24(13), e20–e22. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.05.9964>.
- (32) Sadelain, M.; Brentjens, R.; Rivière, I. The Promise and Potential Pitfalls of Chimeric Antigen Receptors. *Curr Opin Immunol* 2009, 21 (2), 215–223. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2009.02.009>.
- (33) Melenhorst, J. J.; Chen, G. M.; Wang, M.; Porter, D. L.; Chen, C.; Collins, M. A.; Gao, P.; Bandyopadhyay, S.; Sun, H.; Zhao, Z.; Lundh, S.; Pruteanu-Malinici, I.; Nobles, C. L.; Maji, S.; Frey, N. V.; Gill, S. I.; Loren, A. W.; Tian, L.;

- Kulikovskaya, I.; Gupta, M.; Ambrose, D. E.; Davis, M. M.; Fraietta, J. A.; Brogdon, J. L.; Young, R. M.; Chew, A.; Levine, B. L.; Siegel, D. L.; Alanio, C.; Wherry, E. J.; Bushman, F. D.; Lacey, S. F.; Tan, K.; June, C. H. Author Correction: Decade-Long Leukaemia Remissions with Persistence of CD4+ CAR T Cells. *Nature* 2022, 612 (7941), E22–E22. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05376-8>.
- (34) Mateus, D. M.; Borges, O.; Cruz, M. T. Células T Com Recetor de Antigénio Quimérico (CAR): Uma Nova Estratégia Imunoterapêutica. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* 2019. <https://doi.org/10.25756/rpf.v11i2-3.219>.
- (35) Neelapu, S. S.; Jacobson, C. A.; Ghobadi, A.; Miklos, D. B.; Lekakis, L. J.; Oluwole, O. O.; Lin, Y.; Braunschweig, I.; Hill, B. T.; Timmerman, J. M.; Deol, A.; Reagan, P. M.; Stiff, P.; Flinn, I. W.; Farooq, U.; Goy, A. H.; McSweeney, P. A.; Munoz, J.; Siddiqi, T.; Chavez, J. C.; Herrera, A. F.; Bartlett, N. L.; Bot, A. A.; Shen, R. R.; Dong, J.; Singh, K.; Miao, H.; Kim, J. J.; Zheng, Y.; Locke, F. L.; Louis, S. *Five-Year Follow-up of ZUMA-1 Supports the Curative Potential of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory Large B-Cell Lymphoma*. http://ashpublications.org/blood/article-pdf/141/19/2307/2050600/blood_bld-2022-018893-main.pdf.
- (36) Neelapu, S. S.; Jacobson, C. A.; Ghobadi, A.; Miklos, D. B.; Lekakis, L. J.; Oluwole, O. O.; Lin, Y.; Braunschweig, I.; Hill, B. T.; Timmerman, J. M.; Deol, A.; Reagan, P. M.; Stiff, P. J.; Flinn, I. W.; Farooq, U.; Goy, A.; McSweeney, P.; Munoz, J.; Siddiqi, T.; Chavez, J. C.; Herrera, A. F.; Bartlett, N. L.; Bot, A. A.; Shen, R. R.; Dong, J.; Singh, K.; Miao, H.; Kim, J. J.; Zheng, Y.; Locke, F. L. 5-Year Follow-Up Supports Curative Potential of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-1). *Blood* 2023. <https://doi.org/10.1182/blood.2022018893>.
- (37) Neelapu, S. S.; Chavez, J. C.; Sehgal, A. R.; Epperla, N.; Ulrickson, M.; Bachy, E.; Munshi, P. N.; Casulo, C.; Maloney, D. G.; de Vos, S.; Reshef, R.; Leslie, L. A.; Oluwole, O. O.; Yakoub-Agha, I.; Khanal, R.; Rosenblatt, J. D.; Wulff, J.; Shen, R.; Zhang, W.; Poddar, S.; Miao, H.; Nikolajeva, O.; Jacobson, C. A. 5-Year Follow-up Analysis from ZUMA-5: A Phase 2 Trial of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2024, 144 (Supplement 1), 864–864. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-194627>.
- (38) Wang, M.; Goy, A.; Munoz, J.; Locke, F. L.; Jacobson, C. A.; Hill, B. T.; Timmerman, J.; Flinn, I. W.; Miklos, D. B.; Pagel, J. M.; Kersten, M. J.; Forcade, E.; Topp, M. S.; Houot, R.; Beitinjane, A.; Zheng, D.; Chang, M.; Shen, R.; Zhang, W.; Damico Khalid, R.; Kloos, I.; Reagan, P. M. Five-Year Outcomes of Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL) Treated with Brexucabtagene Autoleucel (Brexu-Cel) in ZUMA-2 Cohorts 1 and 2. *Blood* 2024, 144 (Supplement 1), 4388–4388. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-198018>.

- (39) Zhao, Y. L.; Liu, D. Y.; Sun, R. J.; Zhang, J. P.; Zhou, J. R.; Wei, Z. J.; Xiong, M.; Cao, X. Y.; Lu, Y.; Yang, J. F.; Zhang, X.; Lu, D. P.; Lu, P. Integrating CAR T-Cell Therapy and Transplantation: Comparisons of Safety and Long-Term Efficacy of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation After CAR T-Cell or Chemotherapy-Based Complete Remission in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Immunol* 2021, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.605766>.
- (40) Kordbacheh, T.; Prica, A.; Chan, K. K.; Aminilari, M.; Ante, Z.; Liu, N.; Gong, I. Y.; Bhella, S.; Crump, M.; Vijenthira, A.; Kuruvilla, J.; Kridel, R.; Chen, C. I.; Kukreti, V.; Yang, C.; Malik, N.; Hodgson, D.; Rodin, D. A Real-World Comparison of CAR T-Cell Therapy Versus a Historical Standard-of-Care Approach for Relapsed-Refractory Large B-Cell Lymphoma in Ontario, Canada. *Blood* 2024, 144 (Supplement 1), 5134–5134. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-206375>.
- (41) Wei, G.; Hu, Y.; Pu, C.; Yu, J.; Luo, Y.; Shi, J.; Cui, Q.; Wu, W.; Wang, J.; Xiao, L.; Wu, Z.; Huang, H. CD19 Targeted CAR-T Therapy versus Chemotherapy in Re-Induction Treatment of Refractory/Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Case-Controlled Study. *Ann Hematol* 2018, 97 (5), 781–789. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3246-4>.
- (42) An, Z.-Y.; Fu, H.; He, Y.; Zhu, X.; Huang, Q.-S.; Wu, J.; Liu, K.; Zhang, X. Projected Global Trends in Hematological Malignancies: Incidence, Mortality, and Disability-Adjusted Life Years from 2020 to 2030. *Blood* 2023, 142 (Supplement 1), 3810–3810. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-187856>.
- (43) Zhang, N.; Wu, J.; Wang, Q.; Liang, Y.; Li, X.; Chen, G.; Ma, L.; Liu, X.; Zhou, F. Global Burden of Hematologic Malignancies and Evolution Patterns over the Past 30 Years. *Blood Cancer J* 2023, 13 (1). <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00853-3>.
- (44) Bento, M. J.; Silva, P.; Gonçalves, A. F.; Vaz, A.; Sousa, A.; Rodrigues, C.; Coutinho, C.; Teixeira, C.; Escorcio, C.; Teixeira, C.; Lopes, D.; Santos, J.; Silva, J.; Barbosa, J.; Martinho, J.; Conceição, L.; Garcia, R.; Domingues, T.; Garcia, T.; Monjardino, T.; Afonso, V. *Registo Oncológico Nacional de Todos Os Tumores Na População Residente Em Portugal 2021; 2024*.
- (45) Bellino, S.; La Salvia, A.; Cometa, M. F.; Botta, R. Cell-Based Medicinal Products Approved in the European Union: Current Evidence and Perspectives. *Front Pharmacol* 2023, 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1200808>.
- (46) Abecma | European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abecma#authorisation-details> (accessed 2025-01-13).
- (47) Breyanzi | European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/breyanzi#authorisation-details> (accessed 2025-01-13).

- (48) *Tecartus* / *European Medicines Agency (EMA)*.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecartus#product-info> (accessed 2025-01-13).
- (49) *Kymriah* / *European Medicines Agency (EMA)*.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah> (accessed 2025-01-13).
- (50) *Yescarta* / *European Medicines Agency (EMA)*.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta> (accessed 2025-01-13).
- (51) *Carvykti* / *European Medicines Agency (EMA)*.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/carvykti> (accessed 2025-01-13).
- (52) *CAR-T Data Collection Initiative | EBMT*. https://www.ebmt.org/registry/ebmt-car-t-data-collection-initiative?_gl=1*z2co2j*_up*MQ..*_ga*MTlwNDEwMjM4Mi4xNzM3NDc2ODAw*_ga_3WD8VFX5KR*MTczNzQ3Njc5OS4xLjAuMTczNzQ3Njc5OS4wLjAuMA (accessed 2025-01-27).
- (53) *Lei n.o 53/2017 | DR*. <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/lei/53-2017-107692693> (accessed 2025-01-27).
- (54) Zong, J.; Rojubally, A.; Pan, X.; Wolf, B.; Greenfeder, S.; Upton, A.; Gdovin Bergeson, J. A Review and Comparative Case Study Analysis of Real-World Evidence in European Regulatory and Health Technology Assessment Decision Making for Oncology Medicines. *Value in Health* 2025, 28 (1), 31–41. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2024.09.007>.
- (55) Jansen, M. S.; Dekkers, O. M.; le Cessie, S.; Hooft, L.; Gardarsdottir, H.; de Boer, A.; Groenwold, R. H. H. Real-World Evidence to Inform Regulatory Decision Making: A Scoping Review. *Clin Pharmacol Ther* 2024, 115 (6), 1269–1276. <https://doi.org/10.1002/cpt.3218>.
- (56) Kim, J.; Cho, J.; Lee, M. H.; Yoon, S. E.; Kim, W. S.; Kim, S. J. CAR T Cells vs Bispecific Antibody as Third- or Later-Line Large B-Cell Lymphoma Therapy: A Meta-Analysis. *Blood* 2024, 144 (6), 629–638. <https://doi.org/10.1182/blood.2023023419>.
- (57) INFARMED. *Relatório Público de Avaliação Yescarta (Axicabtagene Ciloleucel)*; 2021.
- (58) INFARMED. *Relatório Público de Avaliação Kymriah (Tisagenlecleucel)*; 2021.
- (59) INFARMED. *Relatório Público de Avaliação Tecartus (Brexucabtagene Autoleucel)*; 2023.
- (60) Westin, J. R.; Kersten, M. J.; Salles, G.; Abramson, J. S.; Schuster, S. J.; Locke, F. L.; Andreadis, C. Efficacy and Safety of CD19-Directed CAR-T Cell Therapies

- in Patients with Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND Trials. *American Journal of Hematology*. John Wiley and Sons Inc October 1, 2021, pp 1295–1312. <https://doi.org/10.1002/ajh.26301>.
- (61) Larry W. Buie. Balancing the CAR T: Perspectives on Efficacy and Safety of CAR T-Cell Therapy in Hematologic Malignancies. *Am J Manag Care* 2021, 27(Suppl 13), S243–S252. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2021.88736>.
 - (62) Tully, S.; Feng, Z.; Grindrod, ; Kelly; Mcfarlane, T.; Chan, K. K. W.; Wong, W. W. L. Impact of Increasing Wait Times on Overall Mortality of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Large B-Cell Lymphoma: A Discrete Event Simulation Model. 2019. <https://doi.org/10.1200/CCI.19>.
 - (63) Rejon-Parrilla, J. C.; Espin, J.; Garner, S.; Kniazkov, S.; Epstein, D. Pricing and Reimbursement Mechanisms for Advanced Therapy Medicinal Products in 20 Countries. *Front Pharmacol* 2023, 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1199500>.
 - (64) OECD/European Observatory on Health Systems and Policies. *Portugal: Perfil de Saúde do País 2023*. https://www.oecd.org/pt/publications/portugal-perfil-de-saude-do-pais-2023_6be7d83c-pt.html (accessed 2025-01-27).
 - (65) Nursing Considerations in Navigating Patients Receiving CAR T-Cell Therapy. *Clin J Oncol Nurs* 2024, 28 (6), 528–532. <https://doi.org/10.1188/24.CJON.528-532>.
 - (66) NHS England. *NHS England » Earlier diagnosis*. <https://www.england.nhs.uk/cancer/early-diagnosis/> (accessed 2025-01-27).
 - (67) NHS England. *NHS England » Implementing a timed HPB cancer diagnostic pathway*. <https://www.england.nhs.uk/long-read/implementing-a-timed-hpb-cancer-diagnostic-pathway/> (accessed 2025-01-27).
 - (68) Hoffmann, M. S.; Hunter, B. D.; Cobb, P. W.; Varela, J. C.; Munoz, J. Overcoming Barriers to Referral for Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Transplant Cell Ther* 2023, 29 (7), 440–448. <https://doi.org/10.1016/J.JTCT.2023.04.003/ASSET/E7283367-930E-4746-AD60-C9B00A834990/MAIN.ASSETS/GR2.JPG>.
 - (69) INFARMED; ACSS. *Financiamento Dos Medicamentos Para Atrofia Muscular Espinhal (AME)*; 2024. <https://www.infarmed.pt/documents/15786/9677612/Financiamento+dos+Medicamentos+para+a+Atrofia+Muscular+Espinhal%C2%A0%28AME%29%C2%A0/58435560-2168-7674-ebd0-35df7633a57b> (accessed 2025-01-27).
 - (70) SNS; DGS. *Abordagem Diagnóstica e Critérios de Referência de Doenças Hereditárias Do Metabolismo Em Idade Pediátrica e No Adulto*; 2017. <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/abordagem->

diagnostica-e-criterios-de-referenciacao-de-doencas-hereditarias-do-metabolismo-em-idade-pediatica-e-no-adulto.pdf (accessed 2025-01-27).

- (71) Canales Albendea, M.; Canonico, P. L.; Cartron, G.; Deiters, B.; Jommi, C.; Marks, R.; Rioufol, C.; Sancho Cia, J. M.; Santoro, A.; Wagner-Drouet, E. M. Comparative Analysis of CAR T-Cell Therapy Access for DLBCL Patients: Associated Challenges and Solutions in the Four Largest EU Countries. *Front Med (Lausanne)* 2023, 10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1128295>.
- (72) Beaupierre, R. B. O. A.; Kahle, M. R. O. B. N.; Lundberg, P.-C. M. R.; Patterson, M. A. A. B. A. Educating Multidisciplinary Care Teams, Patients, and Caregivers on CAR T-Cell Therapy. *J Adv Pract Oncol* 2019, 10 (4). <https://doi.org/10.6004/jadpro.2019.10.4.12>.
- (73) CarersUK. *What we do*. <https://www.carersuk.org/about-us/what-we-do/> (accessed 2024-12-23).
- (74) NHS. *National homecare providers*. <https://www.nhs.uk/conditions/social-care-and-support-guide/care-services-equipment-and-care-homes/national-homecare-providers/> (accessed 2024-12-23).
- (75) World Health Organization. *WHO Guide for Evidence-Informed Decision-Making*; Geneva, 2021.
- (76) Silveira, A.; Sequeira, T.; Gonçalves, J.; Lopes Ferreira, P. Patient Reported Outcomes in Oncology: Changing Perspectives—a Systematic Review. *Health Qual Life Outcomes* 2022, 20 (1), 82. <https://doi.org/10.1186/s12955-022-01987-x>.
- (77) Ulrich, A.; Masso, B.; Sathi, C.; Leopaldi, C.; Moon, J.; Lucchino, M.; Hurtado, P. Logistical and Financial Challenges in the Adoption of CAR-T Therapies : A Narrative Review. 2022.
- (78) Delgado, J.; Juan, M.; Calvo, G.; Urbano-Ispizua, Á. The Development of Academic CAR T Cells. *Lancet Haematol* 2024, 11 (7), e484–e485. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(24\)00170-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00170-4).
- (79) Segalá, A. *El Clínic recibe el aval en la segunda inmunoterapia pública contra el cáncer de sangre de Europa*. https://es.ara.cat/sociedad/salud/clinic-recibe-aval-segunda-inmunoterapia-publica-cancer-sangre-europa_1_5093798.html (accessed 2024-08-27).
- (80) UCL CAR T GMP manufacturing team | UCL Cancer Institute - UCL – University College London. <https://www.ucl.ac.uk/cancer/research/ucl-car-t-programme/ucl-car-t-gmp-manufacturing-team> (accessed 2025-03-06).
- (81) Ramalho, T. *IPO vai construir “fábrica” de células CAR-T no Porto*. Público. <https://www.publico.pt/2024/09/15/ciencia/noticia/ipo-vai-construir-fabrica-celulas-cart-porto-2104099> (accessed 2025-01-27).

- (82) RTP. *Cart-T. IPO Porto vai passar a produzir células vitais*. RTP.
https://www.rtp.pt/noticias/pais/cart-t-ipo-porto-vai-passar-a-produzir-celulas-vitais_v1500346 (accessed 2025-01-27).
- (83) Mendes, F. A. *Champalimaud terá nova unidade de produção de terapias celulares*. Público.
<https://www.publico.pt/2024/09/21/ciencia/noticia/champalimaud-tera-nova-unidade-producao-terapias-celulares-2104886> (accessed 2025-02-10).
- (84) NHS. *Cancer-specific electronic patient record to support clinical teams and patients where follow-up care can be managed remotely*.
<https://transform.england.nhs.uk/key-tools-and-info/digital-playbooks/cancer-digital-playbook/cancer-specific-electronic-patient-record-to-support-clinical-teams-and-patients-where-follow-up-care-can-be-managed-remotely/> (accessed 2024-12-23).
- (85) Rahman, F.; Hales, A.; Beegan, R.; Cable, D.; Rew, D. *Information Sustainability: SCR1: A Bespoke Module to optimise Information Flows around the Somerset Cancer to Enhance the Multidisciplinary Cancer Team Process*; 2021.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1093/bjs/znab312.112>.