

**Análise da utilização de programas de acesso precoce a
medicamentos inovadores em Portugal**

Curso de Mestrado em Saúde Pública

Ana Sofia Santos Vítor Oliveira Ferreira

Outubro de 2024

Análise da utilização de programas de acesso precoce a medicamentos inovadores em Portugal

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários
à obtenção do grau de Mestre em Saúde Pública, realizada sob a orientação
científica do Professor Doutor Pedro Almeida Laires e co-orientação do Professor
Doutor Julian Perelman

Outubro de 2024

Agradecimentos

O planeamento, desenvolvimento e conclusão desta dissertação contou com o contributo e colaboração de professores, colegas, amigos e família que, direta ou indiretamente, contribuíram para que tivesse sido possível e a quem muito agradeço.

À Exigo Consultores, Lda, pela cedência dos dados, sem os quais este estudo não se concretizaria e, ainda, o auxílio na sua análise.

Ao Sr. Professor Doutor Pedro Laires, pela orientação, partilha de conhecimento e disponibilidade durante toda a execução deste trabalho.

Aos meus pais e irmãos pelo apoio e incentivo.

Aos meus avós.

Resumo

Introdução

O surgimento de novos fármacos nos últimos anos tem levado as agências reguladoras locais a adaptar-se às novas exigências do mercado, com o intuito de disponibilizar a inovação terapêutica ao doente o mais rapidamente possível. Em 2014, em Portugal, foi aprovado o Regulamento que define os termos e procedimentos de autorização de Programas de Acesso Precoce (PAP), implementados com o objetivo de acelerar o acesso aos medicamentos inovadores.

Metodologia

Neste contexto, com base em dados públicos do site do INFARMED, I.P., de janeiro 2020 a dezembro 2023 para os PAP; e no caso dos relatórios de financiamento público (FP) de janeiro 2020 até maio 2024, pretendeu-se analisar os PAP, quantitativa e qualitativamente, e ainda avaliar de que forma este acesso acelerado influenciou os tempos de financiamento dos medicamentos em Portugal.

Resultados

Os resultados revelaram que o número de PAP submetidos ao INFARMED, I.P. tem vindo a aumentar, de forma considerável ao longo dos anos. Quando analisados os medicamentos com PAP observou-se que estes foram, frequentemente, avaliados com maior celeridade, reduzindo o tempo entre a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) e a decisão de FP.

Discussão/Conclusões

Este estudo sugere que, apesar de os tempos entre AIM e PAP terem sido muito longos, os PAP, na mesma, beneficiaram os doentes ao facilitar o acesso antecipado aos medicamentos e ainda, auxiliaram a Autoridade no processo de distribuição dos recursos de forma mais eficaz, funcionando, possivelmente, como uma via temporária para aliviar a pressão do processo convencional de avaliação de tecnologias da saúde.

Palavras-Chave: Programa de Acesso Precoce; Medicamentos inovadores; Acesso ao medicamento; Circuito acelerado; Portugal.

Abstract

Introduction

The emergence of new drugs in recent years has prompted local regulatory agencies to adapt to new market demands, with the aim of making therapeutic innovations available to patients as quickly as possible. In 2014, in Portugal, the regulation defining the terms and procedures for authorization of Early Access Programs (EAP) was approved and implemented, with the aim of accelerating access to innovative medicines.

Methodology

In this context, based on public data shared on the INFARMED, I.P. website, from January 2020 to December 2023 for EAP, and from January 2020 to May 2024 for public funding (FP) reports, the study aimed to analyze EAP, both quantitatively and qualitatively. Additionally, it sought to assess how this access influenced the funding timelines for innovative medicines in Portugal.

Results

The results revealed that the number of EAP submitted to INFARMED, I.P. has increased considerably over the years. When analyzing medicines under EAP, it was observed that they were often evaluated more swiftly, reducing the time between the Marketing Authorization (MA) and the FP decision.

Discussion/Conclusions

These findings suggest that, despite the long time between MA and EAP, the EAP still benefited patients by facilitating early access to innovative medicines, while also supporting INFARMED, I.P. in distributing resources more efficiently, serving, possibly, as a temporary solution to ease the pressure on the conventional Health Technology Assessment (HTA) process.

Keywords: Early Access Program; Innovative medicines; Access to drugs; Accelerated pathway; Portugal.

Índice

1.	Introdução	1
2.	Enquadramento Teórico	5
2.1.	Medicamentos inovadores	5
2.2.	O processo de Avaliação de Tecnologias da Saúde em Portugal.....	7
2.2.1.	O principal interveniente no processo de ATS, o INFARMED I.P.....	8
2.3.	Acesso a medicamentos inovadores em Portugal	9
2.3.1.	Autorização de Utilização Excecional (AUE).....	11
2.3.2.	Programas de Acesso Precoce (PAP).....	12
2.4.	Objetivos do Estudo.....	15
3.	Material e métodos	19
3.1.	Desenho do Estudo	19
3.1.1.	Fonte de dados.....	19
3.1.2.	Variáveis em estudo	20
3.1.3.	Tratamento dos dados	21
3.1.4.	Questões éticas	22
4.	Resultados	23
4.1.	Caracterização de PAP a medicamentos inovadores em Portugal.....	23
4.2.	Caraterização do tempo entre AIM e decisão de PAP	25
4.2.1.	Tempo entre AIM e decisão de inclusão em PAP dos medicamentos inovadores	25
4.2.2.	Comparação do tempo entre AIM e decisão de PAP	26
4.2.3.	Tempo entre AIM e decisão de PAP dos medicamentos órfãos	27
4.2.4.	Comparação do tempo entre AIM e decisão de PAP, para medicamentos órfãos e não órfãos	28
4.2.5.	Tempo entre AIM e decisão de PAP segundo os grupos farmacoterapêuticos 16.1 e 16.3.....	29
4.2.6.	Comparação do tempo entre AIM e decisão de PAP, entre os medicamentos citotóxicos e não citotóxicos.....	30
4.2.7.	Comparação do tempo entre AIM e decisão de PAP, entre os medicamentos imunomoduladores e não imunomoduladores.....	31
4.3.	Financiamento público dos medicamentos	32
4.4.	Evolução da proporção de PAP em função das decisões de FP	33
4.5.	Caraterização do tempo entre AIM e decisão de FP	34

4.5.1.	Tempo entre AIM e decisão de FP dos medicamentos	35
4.5.2.	Comparação do tempo entre AIM e decisão de FP dos medicamentos com PAP deferidos e indeferidos	36
4.5.3.	Tempo entre AIM e decisão de FP dos medicamentos órfãos.....	37
4.5.4.	Tempo entre AIM e decisão de FP dos medicamentos segundo os grupos farmacoterapêuticos 16.1 e 16.3.....	38
4.5.1.	Tempo entre AIM e decisão de FP dos medicamentos com VTA	39
4.5.2.	Tempo entre AIM e decisão de FP dos medicamentos com equivalência	40
4.6.	Comparação entre o acesso aos medicamentos através de PAP <i>versus</i> tempo convencional do processo de ATS.....	41
5.	Discussão	43
5.1.	Limitações do estudo.....	53
6.	Conclusões	55
6.1.	Perspetivas futuras	55
7.	Referências bibliográficas	57
8.	Anexos	61
8.1.	<i>Check-list</i> de autoavaliação ética, da CE-ENSP	61
8.2.	Autorização de uso de dados para fins de investigação – Exigo Consultores Lda	68
8.3.	Caraterização dos PAP a medicamentos inovadores em Portugal, segundo grupo farmacoterapêutico.....	69
8.4.	Comparação do tempo entre AIM e decisão de FP dos medicamentos órfãos <i>versus</i> os não órfãos	70
8.5.	Comparação do tempo entre AIM e decisão de FP dos medicamentos citotóxicos <i>versus</i> os não citotóxicos	71
8.6.	Comparação do tempo entre AIM e decisão de FP dos medicamentos imunomoduladores <i>versus</i> os não imunomoduladores	72
8.7.	Comparação entre o acesso aos medicamentos imunomoduladores através de PAP <i>versus</i> tempo convencional do processo de ATS	73
8.8.	Comparação entre o acesso aos medicamentos não órfãos através de PAP <i>versus</i> tempo convencional do processo de ATS	74
8.9.	Comparação entre o acesso aos medicamentos não citotóxicos através de PAP <i>versus</i> tempo convencional do processo de ATS.....	75
8.10.	Comparação entre o acesso aos medicamentos não imunomoduladores através de PAP <i>versus</i> tempo convencional do processo de ATS	76

Listas de Figuras

Figura 1. Descrição temporal dos pedidos de autorização de utilização excecional (AUE) e de programa de acesso precoce (PAP) aquando do processo de financiamento público de um medicamento (retirado de INFARMED, I.P. (35)).....	11
Figura 2. Distribuição do número de pedidos de PAP submetidos ao INFARMED, I.P., por ano, em Portugal, entre os anos 2020 e 2023	23
Figura 3. Distribuição do número de pedidos de PAP deferidos e indeferidos, por ano, em Portugal, entre os anos 2020 e 2023	24
Figura 4. Tempo, em dias, entre AIM e decisão de inclusão dos medicamentos inovadores em PAP, deferidos e indeferidos entre os anos 2020 e 2023	25
Figura 5. Tempo, em dias, entre AIM e decisão de inclusão dos medicamentos inovadores em PAP, estratificado por ano (2020-2023).....	26
Figura 6. Curva de Kaplan-meier do tempo entre AIM e decisão de PAP (deferidos, n=170) e (indeferidos, n=56) dos medicamentos inovadores ao longo dos anos	27
Figura 7. Tempo, em dias, entre AIM e decisão de inclusão dos medicamentos órfãos em PAP, deferidos (n=54) e indeferidos (n=8), no período 2020-2023	28
Figura 8. Curva de Kaplan-meier do tempo entre AIM e decisão de PAP dos medicamentos órfãos (1, linha azul, n=62) e não órfãos (0, linha vermelha, n=164) ao longo dos anos	28
Figura 9. Tempo, em dias, entre AIM e decisão de inclusão de medicamentos incluídos no grupo farmacoterapêutico 16.1 Citotóxicos, em PAP, deferidos (n=44) e indeferidos (n=11), no período 2020-2023.....	29
Figura 10. Tempo, em dias, entre AIM e decisão de inclusão de medicamentos incluídos GFT 16.3 Imunomoduladores, em PAP, deferidos (n=74) e indeferidos (n=25), no período 2020-2023	30
Figura 11. Curva de Kaplan-meier do tempo entre AIM e decisão de PAP dos medicamentos citotóxicos (1, linha azul, n=55) e não citotóxicos (0, linha vermelha, n=171)	31
Figura 12. Curva de Kaplan-meier do tempo entre AIM e decisão de PAP dos medicamentos imunomoduladores (1, linha azul, n=99) e não imunomoduladores (0, linha vermelha, n=127)	31
Figura 13. Número de pedidos de financiamento público avaliados pelo INFARMED, I.P., através de avaliação prévia hospitalar (APH), no período entre 2020 e 2024	32
Figura 14. Número de pedidos de financiamento público, deferidos e indeferidos, pelo INFARMED, I.P., através de avaliação prévia hospitalar (APH), no período entre 2020 e 2024	33

Figura 15. Número de processos avaliados para financiamento público entre 2009 e 2023 (adaptado de Observatório Português dos Sistemas de Saúde (2019) (45)).....	33
Figura 16. Distribuição percentual dos PAP em função dos anos de decisão de financiamento público	34
Figura 17. Tempo, em dias, entre AIM e decisão de FP de medicamentos submetidos a PAP, deferidos (n=54) e indeferidos (n=31), e medicamentos sem PAP (n=115) no período 2020-2023	35
Figura 18. Tempo, em dias, entre AIM e decisão de FP de medicamentos submetidos a PAP, deferidos e indeferidos e sem PAP, estratificado por ano de decisão de financiamento (2021-2024)	36
Figura 19. Curva de Kaplan-meier do tempo entre AIM e decisão de FP de medicamentos submetidos a PAP, deferidos (1, linha azul, n=170) e indeferidos (0, linha vermelha, n=56).....	37
Figura 20. Tempo, em dias, entre AIM e decisão de FP dos medicamentos órfãos submetidos a PAP, deferidos (n=16) e indeferidos (n=5), e sem PAP (n=21)	37
Figura 21. Tempo, em dias, entre AIM e decisão de FP de medicamentos incluídos no GFT 16.1 Citotóxicos, submetidos a PAP, deferidos (n=20) e indeferidos (n=6) e sem PAP (n=16)	38
Figura 22. Tempo, em dias, entre AIM e decisão de FP de medicamentos incluídos no GFT 16.3 Imunomoduladores, submetidos a PAP, deferidos (n=20) e indeferidos (n=15) e sem PAP (n=46), no período 2020-2023	39
Figura 23. Tempo, em dias, entre AIM e decisão de FP de medicamentos com decisão de VTA, submetidos a PAP, deferidos e indeferidos e sem PAP, no período 2020-2023	40
Figura 24. Tempo, em dias, entre AIM e decisão de FP de medicamentos com decisão de equivalência, submetidos a PAP, deferidos e indeferidos e sem PAP, no período 2020-2023	40
Figura 25. Curva de Kaplan-meier do tempo entre AIM e decisão de FP de medicamentos em três grupos: os submetidos a PAP, deferidos (n=170) e indeferidos (n=56); e os sem PAP (n=115)	41
Figura 26. Curva de Kaplan-meier do tempo entre AIM e decisão de FP de medicamentos órfãos em três grupos: os submetidos a PAP, deferidos (n=54) e indeferidos (n=8); e os sem PAP (n=21)	42
Figura 27. Curva de Kaplan-meier do tempo entre AIM e decisão de FP de medicamentos citotóxicos (GFT 16.1) em três grupos: os submetidos a PAP, deferidos (n=44) e indeferidos (n=11); e os sem PAP (n=16).....	42

Figura 28. Tempo médio até decisão dos fármacos oncológicos sujeitos a avaliação de FP pelo INFARMED, I.P., por ano, nos últimos 5 anos (adaptado de Catronga et al. (2021) (62)).....	52
Figura 29. Caraterização das decisões de deferimento aos PAP, em Portugal entre 2020 e 2023, segundo grupo farmacoterapêutico.....	69
Figura 30. Caraterização das decisões de indeferimento aos PAP, em Portugal entre 2020 e 2023, segundo grupo farmacoterapêutico	69
Figura 31. Curva de Kaplan-meier do tempo entre AIM e decisão de FP de medicamentos órfãos (1, linha azul, n=83) e não órfãos (0, linha vermelha, n=258)...	70
Figura 32. Curva de Kaplan-meier do tempo entre AIM e decisão de FP de medicamentos citotóxicos (GFT 16.1) (1, linha azul, n=71) e não citotóxicos (0, linha vermelha, n=270).....	71
Figura 33. Curva de Kaplan-meier do tempo entre AIM e decisão de FP de medicamentos imunomoduladores (GFT 16.3) (1, linha azul, n=145) e não imunomoduladores (0, linha vermelha, n=196)	72
Figura 34. Curva de Kaplan-meier do tempo entre AIM e decisão de FP de medicamentos imunomoduladores em três grupos: os submetidos a PAP, deferidos (n=74) e indeferidos (n=25); e os sem PAP (n=46)	73
Figura 35. Curva de Kaplan-meier do tempo entre AIM e decisão de FP de medicamentos não órfãos em três grupos: os submetidos a PAP, deferidos (n=116) e indeferidos (n=48); e os sem PAP (n=94)	74
Figura 36. Curva de Kaplan-meier do tempo entre AIM e decisão de FP de medicamentos não citotóxicos em três grupos: os submetidos a PAP, deferidos (n=126) e indeferidos (n=45); e os sem PAP (n=99).....	75
Figura 37. Curva de Kaplan-meier do tempo entre AIM e decisão de FP de medicamentos não imunomoduladores em três grupos: os submetidos a PAP, deferidos (n=96) e indeferidos (n=31); e os sem PAP (n=69)	76

Abreviaturas

ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
APH	Avaliação Prévia Hospitalar
ATC	<i>Anatomic Therapeutic Chemical</i>
ATS	Avaliação de Tecnologias da Saúde
AUE	Autorização de Utilização Excecional
CATS	Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde
CEENSP	Comissão de Ética da Escola Nacional de Saúde Pública
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CTX	Medicamentos citotóxicos
DCI	Denominação Comum Internacional
DGS	Direção-Geral da Saúde
EAMS	<i>Early Access to Medicines Scheme</i>
EFPIA	<i>European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations</i>
EMA	Agência Europeia do Medicamento
FP	Financiamento Público
GFT	Grupo fármaco-terapêutico
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IF	Indústria Farmacêutica
IMM	Medicamentos imunomoduladores
MS	Ministério da Saúde
MNO	Medicamentos não órfãos
MO	Medicamentos órfãos
MSRMR	Medicamentos sujeitos a receita médica restrita
NCTX	Medicamentos não citotóxicos
NIMM	Medicamentos não imunomoduladores
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico
OE	Orçamento de Estado
OPSS	Observatório Português dos Sistemas de Saúde
PAP	Programas de Acesso Precoce
PIB	Produto interno bruto
P&R	<i>Pricing and reimbursement</i>

RCM	Resumo das características do medicamento
SIATS	Sistema de Informação de Avaliação de Tecnologias da Saúde
SiNATS	Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias da Saúde
SNS	Serviço Nacional de Saúde
UE	União Europeia
VTA	Valor terapêutico acrescentado
W.A.I.T.	<i>Waiting to Access Innovative Therapies</i>

1. Introdução

Investir na inovação farmacêutica, nos dias de hoje, é o *gold standard* das empresas farmacêuticas de forma a que consigam providenciar o medicamento que tenha os melhores resultados em saúde, que atenda às necessidades médicas não satisfeitas dos doentes, que não apresente efeitos adversos graves e que seja, não só, rentável economicamente para quem o desenvolve, mas também acessível para quem o tem de pagar (1).

É sabido que os medicamentos inovadores têm processos de desenvolvimento e de investigação demorados, estando, geralmente, associados a investimentos avultados não só para a indústria farmacêutica (IF), mas também para o próprio sistema de saúde, nomeadamente nas situações onde o medicamento apresenta mais-valia em ser introduzido no arsenal terapêutico dos hospitais, passando a ser uma despesa (2).

Atualmente, quando as empresas da IF pretendem disponibilizar um medicamento inovador na Europa é necessário, primeiramente, a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) centralizada, cedida pela Agência Europeia do Medicamento (EMA). Após esta fase inicial, segue-se um processo, a nível nacional, de acesso e financiamento desses mesmos medicamentos (3).

Desde a crise financeira de 2008, a Europa passou por uma década de austeridade financeira e de aplicação de diversas medidas de contenção de custos. Em média, em 16 países europeus, o produto interno bruto (PIB) gasto nos cuidados de saúde aumentou ligeiramente, de 9,52% em 2010 para 9,74% em 2016, enquanto a percentagem do PIB gasto em produtos farmacêuticos diminuiu de 1,50% em 2010 para 1,36% em 2016 (4). Simultaneamente, o peso do envelhecimento da população, a maior prevalência de doenças crónicas na sociedade e a crescente pressão dos doentes e da IF para financiar os medicamentos, principalmente nas doenças raras, tem vindo a aumentar significativamente, o que, consecutivamente, sobrecarrega, cada vez mais, os sistemas de saúde europeus (5). Deste modo, as restrições orçamentais e o custo crescente dos medicamentos inovadores são dos principais desafios para o acesso à inovação (4).

De facto, o surgimento de novos fármacos nos últimos anos tem levado as agências reguladoras locais a adaptar-se às novas exigências do mercado, quer sejam científicas, económicas ou sociais, com o intuito de disponibilizar a inovação terapêutica ao doente o mais rapidamente possível (1). Adicionalmente, tem-se verificado diversos desenvolvimentos políticos em toda a Europa com o objetivo de impactar os preços dos novos medicamentos e, ao mesmo tempo, melhorar o acesso a estes (6). Sendo o

medicamento economicamente considerado um bem de mérito, a sua disponibilização à população em geral é vista como uma prioridade para os Estados Membros da União Europeia. Desse modo, surge a Avaliação de Tecnologias da Saúde (ATS) como resposta à necessidade crescente de assegurar que os recursos de saúde, que são, cada vez mais, limitados, sejam utilizados de forma eficiente e eficaz.

Efetivamente, em Portugal, o objetivo principal da ATS, aplicada pela agência reguladora INFARMED I.P., é dotar o Serviço Nacional de Saúde (SNS) de um instrumento que permita não só, monitorizar a utilização e a efetividade das tecnologias; mas também, reduzir desperdícios e ineficiências; promover o acesso equitativo às tecnologias de saúde e premiar o desenvolvimento de inovação relevante; e ainda, maximizar os ganhos em saúde e a qualidade de vida dos cidadãos garantindo a sustentabilidade e a utilização eficiente dos recursos públicos em saúde (7).

Consequentemente, através da análise e quantificação do valor terapêutico e económico dos medicamentos, o processo de ATS passou a ser parte integrante do processo de financiamento e de decisão do preço, também designado de *pricing and reimbursement* (P&R), tendo assim impacto direto, não só, na decisão do acesso, mas também na decisão do próprio preço do medicamento (7, 8). Desta forma, atualmente, para um medicamento inovador estar disponível no mercado português, é necessário que tenha uma AIM e uma avaliação positiva neste processo de ATS. Contudo, inerentes a este processo, existem ainda inúmeros obstáculos que podem atrasar o acesso aos medicamentos (6).

Surge assim a necessidade de desenvolver mecanismos de acesso acelerado aos medicamentos inovadores. A União Europeia (EU) introduziu vários programas para acelerar a aprovação de medicamentos inovadores, incluindo o esquema PRIME que tem como objetivo apoiar o desenvolvimento de medicamentos que satisfaçam uma necessidade médica não satisfeita e, ainda, programas que permitam o acesso antecipado aos fármacos, sendo a sua implementação, na maioria dos casos, ao nível do país. Na Europa, França é considerado o país pioneiro dos circuitos acelerados de acesso ao medicamento, tendo criado um quadro jurídico em 1994. Já no Reino Unido, o *Early Access to Medicines Scheme* (EAMS) foi, já mais tarde, introduzido aos medicamentos indicados para patologias com risco de vida ou gravemente debilitantes, sendo que estas tinham de apresentar uma clara necessidade não satisfeita (9).

Em Portugal, em 2014 foi aprovado, segundo a Deliberação n.º 139/CD/2014, de 6 de novembro, o Regulamento que define os termos e procedimentos de autorização de Programas de Acesso Precoce (PAP) a medicamentos. Um PAP pretende a utilização

de medicamentos sem AIM ou que já tendo uma AIM, possam ser utilizados no tratamento de determinadas patologias, desde que seja demonstrada a inexistência de alternativa terapêutica ou risco de vida para o doente (10, 11).

No entanto, não se sabe se, efetivamente, o processo de aquisição de um medicamento através de PAP acelera, ou não, o processo final de financiamento público (FP) da tecnologia, apesar de as empresas farmacêuticas garantirem, de forma gratuita, o acesso inicial aos novos medicamentos.

Deste modo, através da análise dos medicamentos com AIM, que tenham estado ao abrigo de um PAP, ou que tenham sido analisados para este circuito, tendo sido posteriormente, sujeitos a decisão de FP (ou não), o presente trabalho tem como objetivo principal abordar os tempos de acesso ao mercado destes medicamentos e compará-los com os tempos padrão praticados pela própria instituição reguladora INFARMED, I.P. Para tal, foram considerados os medicamentos que tiveram algum tipo de decisão relativamente ao circuito dos PAP em Portugal, entre 2020 e 2023, e os medicamentos avaliados para FP, entre 2020 e 2024.

No que diz respeito à organização desta dissertação, a mesma inicia-se com o enquadramento teórico onde se explora o conceito de medicamento e inovação, seguidamente, descreve-se o conceito de ATS e caracteriza-se, sumariamente, o principal interveniente responsável por este processo de avaliação, o INFARMED I.P.. Por fim, caracterizam-se os PAP em Portugal e a importância da sua existência na garantia do acesso mais rápido dos doentes aos medicamentos inovadores e aos melhores cuidados de saúde.

De seguida, prossegue-se a apresentação do desenho metodológico do estudo, as fontes de dados, a seleção das variáveis e os testes estatísticos utilizados na análise descritiva e na análise inferencial, sendo, depois desse capítulo, apresentados os resultados mais relevantes em função dos objetivos do estudo.

Logo após este capítulo, surge a discussão dos resultados, contrapondo-os com evidência publicada sobre os tempos convencionais de acesso aos medicamentos no sistema de saúde português, e ainda comparativamente aos tempos de acesso de outros países europeus. Além disso, abordam-se também as principais limitações do estudo.

Por último, a conclusão realça os principais aspetos da dissertação e a avaliação do alcance do objetivo, nomeadamente, a análise da utilização de PAP a medicamentos inovadores em Portugal, considerando algumas recomendações para futura investigação na área de estudo desta dissertação.

2. Enquadramento Teórico

2.1. Medicamentos inovadores

Do latim *innovatione*, compreende-se por inovação como o ato ou efeito de inovar, introduzir qualquer novidade no modo de fazer algo. Já no sentido literal da palavra inovação (*def.*) significa aquilo que constitui algo de novo (12). De facto, de acordo com a definição da EMA, um medicamento inovador é um fármaco que contenha uma substância ativa ou uma combinação de substâncias ativas que nunca tenham sido autorizadas (13). Já segundo o artigo 3º do Decreto-Lei nº97/2015, um medicamento inovador é um “*medicamento contendo novas substâncias ativas, novas formas farmacêuticas e ou novas indicações terapêuticas, entre outros critérios*” (14). Como tal, nenhuma destas definições faz qualquer referência à mais-valia que esse medicamento pode acrescentar no arsenal terapêutico de um hospital, quer seja uma vantagem terapêutica quer seja uma vantagem económica, para além de englobarem todos os medicamentos que possam surgir como novos, mesmo os que não sejam uma inovação terapêutica (15).

Não obstante, de acordo com a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), medicamentos inovadores são medicamentos que respondem a uma necessidade médica não atendida, anteriormente, sem opções terapêuticas adequadas ou pouco adequadas, ou, então, medicamentos que apresentem uma maior efetividade (quer seja pelo aumento da eficácia, pela diminuição da toxicidade ou por ambos) ou outras vantagens incrementais (como melhoria da qualidade de vida para o doente), quando comparado às alternativas terapêuticas previamente existentes (16). Assim sendo, um medicamento que, só por ser novo no mercado, não apresente uma melhoria relativamente às terapêuticas já existentes, pode não ser considerado inovador. Efetivamente, verifica-se que a definição referida no Decreto-Lei nº97/2015 demonstra ser consideravelmente mais redutora comparativamente à definição dada pela OCDE (14, 16).

É importante também referir que um medicamento, por si só, não traduz ganhos em saúde para o doente ou para a sociedade sendo que, o seu valor está, intrinsecamente, associado à sua capacidade de gerar mais valias em saúde. Deste modo, mesmo que, o fármaco apresente uma nova estrutura química, e/ou uma maior efetividade terapêutica, não será suficiente para ser considerado uma inovação terapêutica. É, assim, fundamental que seja capaz de acrescentar melhoria nos resultados em saúde ou/e apresentar resposta a necessidades médicas não satisfeitas. Assim, quanto mais

urgente for essa necessidade médica não satisfeita, maior será o grau de inovação farmacêutica associado (17).

Segundo alguns especialistas em Saúde Pública, o grau de inovação dos novos medicamentos é, principalmente, definido pelos benefícios que esses medicamentos poderão vir a ter, sendo que tais benefícios podem ser clínicos, terapêuticos ou até socioeconómicos quando apresentam a capacidade de prevenir internamentos hospitalares, com custos elevados associados, ou a incapacitação do doente (15). O desenvolvimento destes novos fármacos, intitulados de fármacos *high-priced* ou *premium-priced* pela IF, apresentam um grande impacto nos orçamentos de Estado para a saúde dos diversos países (17). Deste modo, os medicamentos inovadores têm o potencial de melhorar os resultados em saúde dos doentes. Contudo, geralmente, são tecnologias de saúde mais dispendiosas do que as alternativas terapêuticas já existentes, o que se traduz num desafio para os sistemas de saúde em todo o mundo, que apresentam recursos limitados, tornando-se fundamental garantir que essas novas tecnologias demonstrem valor, ou seja, que as melhorias na saúde justifiquem os custos adicionais (18).

Um estudo de 2018, realizado pela APIFARMA com a colaboração da consultora *McKinsey*, intitulado *O Valor do Medicamento em Portugal*, destacou que os medicamentos inovadores geram um valor significativo para o país, proporcionando benefícios tangíveis que superam os custos. O relatório demonstrou que esses medicamentos resultam em mais anos de vida saudável para os portugueses, maior produtividade e aumento de rendimento para os doentes e as suas famílias. Além disso, trouxeram vantagens para o Estado e para o SNS, não apenas através da redução de hospitalizações e outros custos relacionados com o tratamento de doenças, mas também devido ao impacto positivo na economia, contribuindo para o crescimento do PIB em 2,3%. O estudo revelou ainda que, com o tratamento de apenas oito doenças (VIH/SIDA, esquizofrenia, diabetes, DPOC, cancro do pulmão, insuficiência crónica, cancro colorretal e artrite reumatoide), que afetam 20% da população portuguesa e representam 15% da carga de doença no país, foram conquistados dois milhões de anos de vida saudável, evitadas mais de 100 mil mortes e aumentada em dez anos a esperança média de vida destes indivíduos. De facto, estes medicamentos permitiram que as pessoas tratadas continuassem a ser produtivas, gerando cerca de 280 milhões de euros/ano de rendimento adicional para as famílias e reduzindo hospitalizações e outros custos diretos com saúde em cerca de 560 milhões de euros, todos os anos (19).

Além disso, é maioritariamente na área da oncologia e das doenças autoimunes que as empresas farmacêuticas têm vindo a investir os seus recursos financeiros para o

desenvolvimento de novos medicamentos com recurso a tecnologia de ponta (1). Assim, o envolvimento destas tecnologias avançadas na produção dos medicamentos inovadores, resulta em custos e, consecutivamente, preços de mercado elevados, que têm de ser necessariamente comparticipados - seja pelo Estado, seja através de seguros de saúde – para que se torne acessível aos doentes. Consecutivamente, tais diferenças resultam em grandes disparidades de acesso entre vários países e/ou entre várias pessoas, dependendo, não só, dos seus rendimentos mas também do sistema de saúde abrangido (20).

2.2. O processo de Avaliação de Tecnologias da Saúde em Portugal

O processo de ATS é essencial para fundamentar e apoiar decisões informadas sobre o uso e financiamento de tecnologias de saúde, sendo um método que se baseia essencialmente na análise comparativa de eficácia e segurança da nova tecnologia em relação às alternativas já existentes, com o principal objetivo de otimizar a utilização dos recursos disponíveis (21, 22). Em Portugal, desde 1991, a ATS tem sido utilizada na análise de medicamentos de uso ambulatorio e, desde 2007, também tem sido aplicada aos medicamentos de uso hospitalar (21, 22). Atualmente, aquando do processo de ATS, são analisados estudos fármaco-terapêuticos e fármaco-económicos, antes da fase de negociação entre o titular de AIM e a agência reguladora nacional, INFARMED, I.P., tendo em consideração as alternativas terapêuticas na prática clínica portuguesa, definidas pela Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS) (21, 22).

No entanto, nos próximos tempos e de acordo com o Regulamento (UE) 2021/2282, irá estabelecer-se uma centralização gradual da ATS na Europa, seguindo uma proposta apresentada pela Comissão Europeia em 2018 (23). Os principais objetivos desta centralização são melhorar a qualidade e a disponibilidade das tecnologias de saúde na UE, além de aumentar a previsibilidade do mercado. Efetivamente, um dos resultados esperados deste novo sistema europeu de ATS será a redução do tempo de entrada no mercado dos medicamentos, já que, no modelo anterior, havia uma duplicação de esforços, tanto das agências reguladoras locais como também por parte da IF, o que se tornava ineficiente dada a fragmentação do mercado interno. Assim, este novo sistema europeu de ATS procurará, além de melhorar a eficiência e a colaboração entre as diferentes agências de ATS locais, elevar a qualidade da avaliação científica, conforme os objetivos estabelecidos por Hines *et al.* (2019) para 2025 (24).

2.2.1. O principal interveniente no processo de ATS, o INFARMED I.P.

Portugal possui diferentes autoridades responsáveis pelo sistema nacional de saúde, incluindo, entidades governamentais como o Ministério da Saúde (MS), o próprio SNS, a Direção-Geral da Saúde (DGS) e a agência reguladora, INFARMED I.P.. Estas instituições são responsáveis pela definição de políticas de saúde, regulamentação e supervisão do próprio sistema de saúde, promoção da saúde pública, prevenção de doenças e regulamentação no acesso a medicamentos e dispositivos médicos. A gestão dos recursos financeiros fica a cargo da Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS) (15).

De facto, o INFARMED I.P., é uma agência governamental subordinada ao MS, responsável pela avaliação, regulamentação e monitorização dos mercados de medicamentos humanos (sujeitos à obtenção de autorização de comercialização) e dispositivos médicos (sujeitos à obtenção de registro). Esta instituição atua como a autoridade nacional responsável pela entrada efetiva de medicamentos autorizados no mercado, através do procedimento centralizado em Portugal, sendo o responsável, não só, pela a fixação dos preços dos medicamentos, mas também, pela definição das suas participações (18).

2.2.1.1. A criação do SINATS

Sob a gestão do INFARMED, I.P., o Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias da Saúde (SiNATS) é o responsável pela avaliação técnica, terapêutica ou diagnóstica e económica dos medicamentos, para o contexto epidemiológico do país, sendo também sua responsabilidade negociar o preço máximo dos medicamentos (25). Em linha com as melhores práticas europeias, este Sistema foi criado em Portugal, desde 2015, pelo Decreto-Lei nº 97/2015, substituído pelo Decreto-Lei nº 115/2017, de 7 de setembro (14, 26).

O SiNATS é constituído pelo conjunto de entidades e meios que procedem à avaliação de tecnologias de saúde e da respetiva utilização. Efetivamente, são abrangidas por este organismo, todas as entidades, públicas ou privadas, que produzem, comercializam ou utilizam tecnologias da saúde, sendo que, a avaliação no âmbito do SiNATS aplica-se a todas elas (25).

Os objetivos principais do SiNATS são (27):

- Maximizar os ganhos em saúde e a qualidade de vida dos cidadãos;
- Garantir a sustentabilidade do SNS e a utilização eficiente dos recursos públicos em saúde;

- Monitorizar a utilização e a efetividade das tecnologias;
- Reduzir desperdícios e ineficiências;
- Promover e premiar o desenvolvimento de inovação relevante, e;
- Promover o acesso equitativo às tecnologias de saúde.

Desta forma, o surgimento do SINATS teve como objetivo introduzir uma abordagem mais racional na comparticipação e aquisição de tecnologias de saúde, visando garantir a sustentabilidade dos recursos públicos destinados à saúde, promovendo, simultaneamente, o desenvolvimento de mais inovações e garantindo a equidade no acesso a essas tecnologias (25). Além disso, as tecnologias de saúde avaliadas têm de demonstrar valor terapêutico acrescentado (VTA) ou uma vantagem económica quando comparadas às alternativas existentes (14, 26).

Este sistema veio, assim, alterar o paradigma nacional relativamente à utilização e aquisição de tecnologias de saúde, evidenciando que a obtenção de AIM é necessária, mas não se apresenta como condição suficiente para o financiamento de medicamentos (14, 26). Adicionalmente, com a criação do SiNATS procedeu-se a uma simplificação regulamentar de algumas matérias procedimentais que careciam de atualização permanente e foram conferidas as competências regulamentares de natureza técnica ao INFARMED, I.P. (27).

2.3. Acesso a medicamentos inovadores em Portugal

O financiamento de medicamentos pelo Estado representa uma parte crucial do processo de acesso dos doentes aos medicamentos, nomeadamente dos medicamentos inovadores. De facto, os custos elevados dos mesmos são uma barreira significativa à sua utilização, tendo em conta que, o orçamento de Estado (OE) para a saúde é limitado, o que exige uma abordagem racional na aquisição e uso de tecnologias de saúde. Adicionalmente, nos últimos anos, o acesso a medicamentos inovadores tem sido uma fonte de insatisfação nacional devido aos longos tempos de espera impostos aos doentes ou à indisponibilidade desses medicamentos em Portugal. Após a publicação do Relatório de Primavera de 2019 pelo Observatório Português dos Sistemas de Saúde (OPSS) (28), diversos meios de comunicação nacionais destacaram que, naquele ano, Portugal foi o terceiro país mais lento da UE a introduzir no mercado medicamentos inovadores aprovados pela EMA (29-31).

Para que um hospital do SNS possa adquirir e utilizar um medicamento sujeito a FP, é necessário que o procedimento de avaliação prévia hospitalar (APH) esteja concluído. Deste modo, para que um medicamento seja considerado disponível, ele deve estar

incluído na lista de medicamentos comparticipados, conforme ocorre na maioria dos países europeus, após a decisão de financiamento. Essa definição desconsidera, intencionalmente, o fato de que, a aprovação pela EMA, é o único requisito para a utilização do medicamento em Portugal, dado que a maioria das pessoas não suportar pagar a totalidade do valor dos medicamentos. Portanto, mesmo que o medicamento esteja disponível em hospitais privados, onde pode ser adquirido pelo valor estipulado pela IF, a falta de comparticipação torna-o inacessível para muitos doentes (32).

Aquando da submissão do pedido de FP de um medicamento, o titular de AIM deve indicar claramente as indicações terapêuticas para as quais o pedido é válido. Um dos principais obstáculos ao pedido de FP pelos titulares de AIM é o estabelecimento de um preço máximo de aquisição para os hospitais do SNS durante o processo de avaliação prévia, conforme descrito no nº 4 do Artigo 25º do Decreto-Lei nº 97/2015, de 1 de junho, atualizado pelo Decreto-Lei nº 115/2017, de 7 de setembro. Tal limitação, faz com que, para determinadas indicações terapêuticas aprovadas de medicamentos que abrangem um número reduzido de doentes, os titulares de AIM não tenham interesse em solicitar financiamento ao INFARMED, I.P., devido a, não só, os custos do processo, mas também por se tratar de um processo moroso, com diferentes fases de negociação para definir um preço de aquisição mais baixo para os hospitais, não existindo quaisquer vantagens para os detentores da autorização nesse processo (14, 33).

Adicionalmente, existe ainda a possibilidade de que um medicamento seja considerado disponível mas com limitações para os doentes quando, este é acessível por avaliação, caso a caso, e após cedência de uma autorização de utilização excecional (AUE) (32).

De facto, se a condição de financiamento não for cumprida e em situações onde não existam alternativas terapêuticas ou caso o doente apresente risco de vida ou de sofrer complicações graves, os hospitais podem solicitar ao INFARMED, I.P. uma autorização para utilizar o medicamento antes da conclusão do procedimento de APH, conforme estabelecido no nº4 do Artigo 25º do Decreto-Lei nº 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual (33, 34).

Desta forma, e tendo como objetivo a promoção de um acesso antecipado aos medicamentos e indicações terapêuticas aprovadas no Resumo das Características dos medicamentos (RCM), sem avaliação prévia, é permitido aos hospitais do SNS solicitar uma AUE, que permita a aquisição e utilização dos medicamentos em regime excecional (14, 26).

Em Portugal, medicamentos com AIM aprovada, mas com procedimento de APH ainda por concluir ou ainda não solicitado, podem ser adquiridos pelas unidades hospitalares

do SNS através de uma autorização de utilização excecional (AUE): - para um doente específico ou - através de um programa de acesso precoce (PAP) (Figura 1) (34).

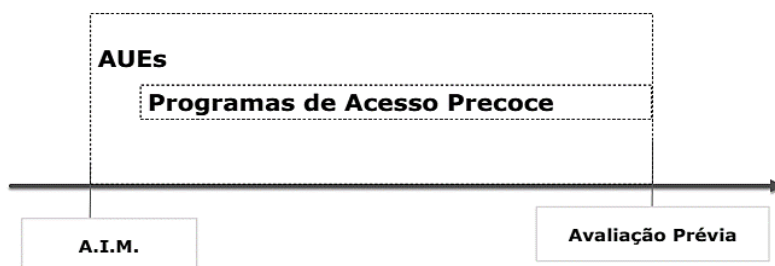


Figura 1. Descrição temporal dos pedidos de autorização de utilização excecional (AUE) e de programa de acesso precoce (PAP) aquando do processo de financiamento público de um medicamento (retirado de INFARMED, I.P. (35))

As autorizações excecionais desempenham um papel crucial no acesso dos doentes a medicamentos inovadores, de acordo com a legislação vigente (35).

2.3.1. Autorização de Utilização Excecional (AUE)

Para medicamentos que ainda não tenham sido submetidos a avaliação prévia ou que não estejam ao abrigo de um PAP, os hospitais do SNS podem solicitar ao INFARMED, I.P. uma Autorização de Utilização Excecional (AUE). Esse pedido é válido para medicamentos de uso exclusivo hospitalar e outros medicamentos sujeitos a receita médica restrita (MSRMR) que não tenham sido avaliados ao abrigo do Decreto-Lei nº 195/2006, de 3 de outubro, ou do Decreto-Lei nº 48-A/2010, de 13 de maio (36, 37).

O registo do pedido deve ser efetuado através da plataforma SIATS, sendo o INFARMED, I.P. o responsável por avaliar o valor terapêutico do medicamento em comparação com as alternativas existentes, tendo em consideração o histórico clínico do doente e a evidência submetida pela entidade hospitalar que submete o pedido (38).

A nível regulamentar, é a Deliberação nº 1546/2015, de 18 de junho, que define o procedimento e as condições para a autorização de AUE a instituições de saúde do SNS para um doente específico. De facto, a instituição requerente deve identificar a instituição onde o tratamento será administrado, o medicamento e o doente a quem o tratamento se destina, a posologia e a duração estimada do tratamento, as indicações terapêuticas propostas, conforme o RCM, o custo estimado do tratamento e o histórico clínico do doente, evidenciando a falta de alternativas terapêuticas e justificando a necessidade do medicamento solicitado. O pedido deve ser sempre assinado pelo Diretor Clínico da entidade hospitalar e pelo Presidente da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT). Em caso de deferimento, as condições estabelecidas aquando da AUE permanecem válidas até que, sejam alteradas ou, até o final do tratamento dos doentes (38).

2.3.2. Programas de Acesso Precoce (PAP)

Em Portugal, existe a possibilidade de que um medicamento com AIM se torne disponível para certos doentes na ausência de uma APH: através de um Programa de Acesso Precoce (PAP) aos medicamentos (11). De facto, em 2014 foi aprovado através da Deliberação n.º 139/CD/2014, de 6 de novembro, o Regulamento que define os termos e procedimentos de autorização de um PAP a um medicamento, sendo que o mesmo não se aplica a medicamentos experimentais, manipulados, homeopáticos, medicamentos tradicionais à base de plantas e medicamentos derivados do plasma humano (10). Mais se acrescenta que, os medicamentos enquadrados no programa são destinados apenas a serem utilizados em ambiente hospitalar (14). De acordo com o n.º 13 do Artigo 25º do Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro, que altera o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, estabelece-se que, a partir da concessão de AIM e durante o período legalmente previsto para um procedimento de avaliação prévia, medicamentos cuja AIM ou indicações terapêuticas foram aprovadas após a entrada em vigor deste decreto devem ser disponibilizados sob um PAP, conforme regulamentado pela Deliberação n.º 80/CD/2017, de 24 de outubro, substituindo a Deliberação n.º 139/CD/2014, de 6 de novembro, sem prejuízo para os PAP aprovados sob a versão anterior (26).

2.3.2.1. Procedimento de um Programa de Acesso Precoce (PAP)

Através da submissão, efetuada pelo titular de AIM, de um requerimento para que uma tecnologia da saúde seja abrangida pelo PAP ao INFARMED, I.P., e após a aprovação desse pedido, um medicamento torna-se disponível para aquisição pelas unidades hospitalares do SNS através do PAP, desde que estas solicitem-no ao INFARMED, I.P., que valida o pedido (14, 26, 39-41).

Aquando da submissão do pedido de PAP ao INFARMED, I.P., a empresa solicitadora deve prestar uma série de informações, nomeadamente (35):

- Condições de utilização terapêutica;
- Objetivo e fundamentação da utilização do medicamento no âmbito da autorização para acesso precoce;
- Indicações terapêuticas;
- População-alvo, incluindo os critérios de exclusão e inclusão;
- Quantidade do medicamento a utilizar, incluindo a dose diária;
- Número previsto de doentes a tratar;
- Recolha de informação.

O requerente do PAP deve também facultar às entidades dos serviços hospitalares, as condições de utilização e de recolha de informação aprovadas pelo INFARMED, I.P. e, ainda, todos os dados que garantam a relação benefício/risco favorável. Além disso, é também responsabilidade do requerente, assegurar que os doentes abrangidos concluem o programa conforme condições aprovadas; comuniquem ao INFARMED, I.P. mensalmente, o número de doentes incluídos nas condições de utilização e as quantidades utilizadas e, submetam semestralmente, os relatórios relativos a condições de utilização terapêutica e recolha de informação (35). Por outro lado, a instituição hospitalar, aquando da solicitação de inclusão de um doente específico num PAP ao INFARMED, I.P., deve assegurar o cumprimento das condições de utilização aprovadas e informar/esclarecer o doente ou o seu representante sobre este circuito de acesso aos medicamentos (35).

Já do lado do INFARMED, I.P., este tem um prazo de 5 dias para aprovar o PAP ou solicitar esclarecimentos aos requerentes. Em caso de pedido de informações suplementares, os requerentes devem responder no prazo de 5 dias, sendo que o INFARMED, I.P. tem um prazo adicional de 5 dias para proceder à decisão após receção das referidas respostas. Em caso de urgência comprovada por risco eminente de vida, os prazos previstos acima podem ser revistos para 24 horas (35).

Adicionalmente, aquando do pedido de PAP ao INFARMED, I.P., o titular da AIM deve informar a data prevista para a submissão do pedido de financiamento, caso ainda não tenha sido realizada (11).

Além disso, de acordo com o Artigo 16º do Anexo da Deliberação nº 80/CD/2017, de 24 de outubro, o INFARMED, I.P. deve disponibilizar mensalmente uma lista dos PAP aprovados, de modo a respeitar o dever da transparência na saúde. Esta lista pode ser consultada no *website* do INFARMED, I.P. (41, 42).

2.3.2.2. Vantagens e desvantagens de um Programa de Acesso Precoce (PAP)

A principal vantagem deste tipo de acesso é permitir que um doente específico, que necessite, urgentemente, de determinado medicamento, e não existindo alternativas terapêuticas disponíveis ou correndo risco de vida, utilize o medicamento antes da sua APH e respetiva decisão sobre o seu preço. Este acesso ocorre sem custos adicionais (acesso gratuito, o que reduz o impacto orçamental das AUE), e possibilita a aquisição de experiência clínica e a recolha de informações que podem vir a apoiar a fase de negociação dos pedidos de financiamento pelo SNS. Efetivamente, o fornecimento de

um medicamento através de PAP, geralmente, é garantido pelo titular de AIM durante o período legalmente estabelecido para a APH, conforme a Portaria nº 195-A/2015, de 30 de junho, alterada pela Portaria nº 270/2017, de 12 de setembro, que define um prazo de *“75 dias de calendário para os medicamentos não genéricos cuja denominação comum internacional ou indicação terapêutica já se encontre compartilhada ou com autorização de utilização nas instituições e serviços tutelados pelo membro do Governo responsável pela área da saúde mediante avaliação prévia”* ou *“180 dias de calendário para os medicamentos cuja denominação comum internacional ou indicação terapêutica ainda não esteja compartilhada ou sem autorização de utilização nas instituições e serviços tutelados pelo membro do Governo responsável pela área da saúde, mediante avaliação prévia.”*, sem exigir esforços financeiros do Estado durante esse período (43, 44).

Após o término desse período, os hospitais deixam de ter isenção de pagamento para a obtenção do medicamento, sendo então averiguado, nesse momento, o estado da APH. Se a avaliação for concluída e deferida, o hospital pode continuar a adquirir e utilizar o medicamento, sendo o Estado a suportar os custos do mesmo. A cedência é assim assegurada mediante pagamento do valor acordado em sede de negociação e descrito em contrato de avaliação prévia, entre titular de AIM e INFARMED, I.P. (11, 14).

No entanto, este acesso antecipado apresenta também algumas desvantagens, como limitação do número de doentes que podem ser incluídos, sendo que os mesmos, geralmente, devem cumprir diversos critérios de elegibilidade; e curto período de vigência do PAP, que, habitualmente, é de apenas 6 meses ou, até que se atinja o número máximo de doentes definidos no contrato ou, até que haja uma decisão final sobre a comparticipação ou avaliação prévia ou ainda, no caso do requerente solicitar um prazo de maior duração, até ao final desse mesmo prazo (11, 14).

Adicionalmente, os doentes sob terapêutica fornecida através de PAP, podem correr o risco de interromper a terapêutica, nomeadamente, no caso dos medicamentos que tenham uma decisão de financiamento indeferida, dado que a autorização do PAP expira quando exista uma decisão final sobre a APH do medicamento (11, 14).

Desta forma, o PAP possibilita o acesso antecipado a medicamentos inovadores sem APH concluída, sem representar encargos monetários para o SNS, e possibilitando a recolha de dados clínicos que suportem as decisões de financiamento de medicamentos e, consecutivamente, auxiliem na negociação de contratos de avaliação prévia. Tal evidência é fundamental, dado que, os resultados observados após a autorização, isto

é no mundo real, frequentemente, diferem dos resultados dos ensaios clínicos realizados para obter a AIM (20).

No entanto, existe sempre o risco inerente de indeferimento da avaliação aquando do processo de FP, tal como referido anteriormente, o que resulta em complicações para o doente e para o hospital, nomeadamente, nos casos em que a interrupção de um medicamento não possa ser imediata. Efetivamente, o INFARMED, I.P. deve suspender por um prazo de 90 dias, ou revogar a autorização para acesso precoce de um medicamento, sempre que o mesmo seja suscetível de apresentar risco para a saúde pública, nomeadamente na emergência de novos dados ou da interpretação dos mesmos, na sequência da avaliação de dados de farmacovigilância, ou quando esteja desconforme com as condições da respetiva autorização (35).

Os PAP representam, assim, uma parte fundamental dos planos e estratégias de acesso ao mercado global de uma empresa farmacêutica, podendo ser um esquema facilitador aquando do lançamento de uma molécula no mercado, dado levar a um aumento da aceitação da sua utilização na prática clínica, quer pela parte dos médicos como dos doentes. Por outro lado, as decisões de acesso antecipado demonstram ser particularmente desafiantes devido à evidência clínica limitada sobre a eficácia do medicamento no mundo real (perfil benefício-risco) e à incerteza quanto à relação custo-eficácia do mesmo (9).

Assim, o objetivo principal de o PAP é, de facto, facilitar o acesso precoce aos medicamentos, no entanto, não se sabe se o processo de aquisição de um medicamento através deste circuito abrevia ou não o processo de FP da tecnologia, apesar de as empresas farmacêuticas cada vez mais solicitarem esta via de entrada no mercado, facilitando e garantindo o acesso inicial dos doentes aos novos medicamentos.

2.4. Objetivos do Estudo

O surgimento dos PAP em Portugal veio, teoricamente, impactar, de forma considerável, os tempos de acesso e, consecutivamente, de financiamento dos medicamentos inovadores, especialmente em áreas de necessidades médicas não satisfeitas. Deste modo, pressupondo que este circuito acelerado tem uma influência positiva nos tempos de disponibilização e financiamento dos medicamentos, quando comparados aos tempos de acesso no processo convencional de ATS, surge a seguinte questão de investigação, que suporta este estudo:

- De que forma os PAP influenciam os tempos de acesso e financiamento dos medicamentos inovadores em Portugal?

Para responder à questão de investigação, o objetivo geral foi investigar o impacto dos PAP de medicamentos inovadores através da análise dos tempos de acesso e de financiamento desses medicamentos em Portugal. De facto, o presente estudo pretendeu avaliar se a introdução e utilização de tais programas resultaram em disponibilizações mais rápidas e eficientes dos fármacos inovadores aos doentes, comparando estes tempos de acesso e de financiamento com os tempos associados ao processo convencional de ATS dos outros medicamentos.

Delinearam-se como objetivos específicos:

- i. Identificar e caracterizar os diferentes PAP avaliados em Portugal;
- ii. Analisar os tempos de acesso dos medicamentos desde a AIM até à decisão de PAP;
 - a. Comparar os tempos entre AIM e PAP, de acordo com decisão de deferimento ou indeferimento, no global dos medicamentos submetidos;
 - b. Comparar os tempos entre AIM e PAP, de acordo com decisão de deferimento ou indeferimento, dos medicamentos órfãos (MO) submetidos;
 - c. Comparar os tempos entre AIM e PAP, de acordo com decisão de deferimento ou indeferimento, dos medicamentos citotóxicos (CTX) submetidos;
 - d. Comparar os tempos entre AIM e PAP, de acordo com decisão de deferimento ou indeferimento, dos medicamentos imunomoduladores (IMM) submetidos;
- iii. Determinar a sobrevivência global, isto é, a probabilidade de um medicamento inovador ter uma decisão de deferimento ou indeferimento, num PAP ao longo do tempo durante o período analisado do estudo;
- iv. Identificar e caracterizar os processos de FP avaliados em Portugal;
- v. Analisar a evolução da proporção de PAP ao longo dos anos, em função dos processos de FP avaliados;
- vi. Analisar os tempos de acesso dos medicamentos desde a AIM até à decisão de FP;
 - a. Comparar os tempos entre AIM e FP, de acordo com decisão de deferimento ou indeferimento, no global dos medicamentos submetidos;
 - b. Comparar os tempos entre AIM e FP, de acordo com decisão de deferimento ou indeferimento, dos medicamentos órfãos (MO) submetidos;

- c. Comparar os tempos entre AIM e FP, de acordo com decisão de deferimento ou indeferimento, dos medicamentos citotóxicos (CTX) submetidos;
- d. Comparar os tempos entre AIM e FP, de acordo com decisão de deferimento ou indeferimento, dos medicamentos imunomoduladores (IMM) submetidos;
- vii. Determinar a sobrevivência global, isto é, a probabilidade de um medicamento inovador com um PAP deferido, indeferido ou sem PAP, obter uma decisão de FP ao longo do tempo durante o período analisado do estudo.

O objetivo exploratório foi:

- viii. Identificar fatores que contribuíram para a redução ou aumento dos tempos de financiamento no contexto dos PAP.

3. Material e métodos

3.1. Desenho do Estudo

O presente trabalho consiste numa análise, transversal, exploratória-descritiva. Para se atingir os objetivos do estudo, foram necessários métodos qualitativos e quantitativos.

Foram utilizados dados secundários publicados no site do INFARMED, I.P., desde Janeiro de 2020 a Dezembro 2023 para os PAP e no caso dos relatórios de financiamento público foram recolhidos os dados entre Janeiro 2020 até 3 de Maio de 2024 (data de *cut-off*). Os dados analisados foram organizados numa base de dados construída a partir dos dados públicos recolhidos.

Para determinação do período em estudo considerou-se a disponibilidade de dados mais recentes, sendo que foi incluído o período da pandemia por COVID-19 (2020-2021), o que, possivelmente, influenciou as variáveis em estudo e enviesou os resultados.

Os resultados obtidos são apresentados de forma clara e objetiva e não são ocultados ou manipulados.

3.1.1. Fonte de dados

A base de dados do estudo foi organizada com recurso a diversas fontes, nomeadamente:

- INFARMED, I.P. - Lista dos PAP (Programa de acesso precoce a medicamentos)
 - com dados públicos relativos aos programas de acesso precoce em vigor, submetidos à agência, tendo acesso a diferentes informações:
 - Nome do medicamento;
 - Denominação Comum Internacional (DCI);
 - Grupo/Área fármaco-terapêutica;
 - Decisão sobre PAP;
 - Data de decisão;
 - População alvo/Indicação terapêutica em que foi aprovado/indeferido o PAP;
 - Estado atual do PAP (aberto ou fechado);
 - Número de doentes incluídos;
 - Condições/Observações.

- Agência Europeia do Medicamento (EMA), cujos os dados recolhidos foram relativos à AIM obtida dos medicamentos, através do procedimento centralizado, para todos os Estados-membros, nomeadamente:
 - Data de aprovação de AIM ou da aprovação da extensão da indicação terapêutica;
 - Descrição da indicação aprovada;
 - Classificação, ou não, de medicamento órfão.
- Infomed, cujos dados provêm do INFARMED, I.P., sendo relevantes para caracterizar o medicamento, em particular:
 - Classificação fármaco-terapêutica;
 - Grupo ATC (*Anatomic Therapeutic Chemical*);
 - Decisão de financiamento público;
 - Data de decisão de financiamento público;
 - Indicação avaliada;
 - Tipo de Valor Terapêutico reconhecido.

No que diz respeito aos dados dos PAP que já se encontravam indisponíveis na listagem pública do INFARMED, I.P. aquando da execução do estudo, a empresa Exigo Consultores, Lda facultou a informação desses PAP que já não estavam em vigor à data de *cut-off* do estudo.

3.1.2. Variáveis em estudo

Na seleção das variáveis, atendeu-se à evidência científica e ao tipo de informação e nível de desagregação dos dados disponíveis nas fontes de dados utilizadas.

No capítulo dos Resultados, foram analisadas diferentes variáveis, nomeadamente:

- Tempo entre AIM e decisão de inclusão do medicamento no PAP – mede o tempo, em dias, entre a data de AIM e a decisão final sobre o pedido de inclusão do medicamento num PAP. Esta métrica permite determinar a rapidez com que os PAP são avaliados pelo INFARMED, I.P., após concessão de AIM pela EMA, refletindo a agilidade da agência a lidar com a introdução de novos medicamentos, inovadores, no mercado português e, consecutivamente, a facilitar o acesso a estes;
- Tempo entre AIM e decisão de financiamento público – avalia o tempo, em dias, que decorre desde a data em que um medicamento recebe a AIM até ao momento em que é emitida uma decisão relativamente ao processo de FP, possibilitando a avaliação da eficiência do processo de ATS convencional *versus*

o processo de ATS dos medicamentos que recorreram a um PAP, e permitindo a quantificação do tempo de espera dos doentes para acederem a medicamentos financiados pelo Estado, em qualquer um dos casos anteriores;

- Sobrevivência global do tempo entre AIM e PAP – estima a probabilidade de sobrevivência ao longo do tempo até que haja uma decisão relativamente ao PAP;
- Sobrevivência global do tempo entre AIM e FP – estima a probabilidade de sobrevivência ao longo do tempo até que haja uma decisão relativamente ao FP, sendo que esta análise estatística considera o facto de que nem todos os medicamentos com AIM, e PAP, ou não, podem ainda não ter FP até à data de *cut-off* do estudo (dados censurados).
- Avaliação do acesso acelerado aos medicamentos através de PAP – calcula a proporção do número de decisões de PAP em comparação com o número de decisões de FP por ano.

A análise destas variáveis forneceram, assim, uma visão abrangente do processo desde a aprovação centralizada (AIM ou extensão de indicação) do medicamento inovador até à sua disponibilização aos doentes, através de PAP, ou não, possibilitando, assim, também a sua comparação ao processo convencional de ATS em Portugal.

Adicionalmente foram realizadas sub-análises, estratificadas pelos anos incluídos na análise do presente estudo (2020-2023 nos PAP/2021-2024 no FP); de acordo com a classificação dos medicamentos órfãos (MO) ou não órfãos; e ainda, segundo dois grupos fármaco-terapêuticos (GFT), os Citotóxicos (16.1) e os Imunomoduladores (16.3).

3.1.3. Tratamento dos dados

Para a análise estatística utilizou-se o software *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics* versão 28.0 e o software R: *The R Project for Statistical Computing* para a realização das curvas de *Kaplan-Meier* através da realização dos testes de *log-rank*.

O tratamento dos dados foi realizado através de diferentes etapas metodológicas, utilizando técnicas quantitativas e qualitativas para análise. As variáveis de natureza categórica foram descritas pelas frequências absolutas (n) e relativas (%). As variáveis de natureza quantitativa contínua foram descritas pela média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo. As variáveis quantitativas de natureza discreta são as que dizem

respeito a contagens. Para estas, foram apresentadas as frequências absoluta (n) e relativa (%) dos diversos valores observados.

Na comparação de características de natureza quantitativa, foram utilizados testes-t ou de Wilcoxon para amostras independentes, dependendo das condições de aplicabilidade.

Para algumas variáveis de natureza quantitativa contínua, foram apresentadas representações em *boxplot* ou histogramas, permitindo identificação visual da mediana, 1º e 3º quartis, valores extremos das observações, existência de *outliers* e enviesamento. Para algumas variáveis de natureza quantitativa discreta e variáveis categóricas, foram apresentados diagramas de barras, permitindo uma melhor percepção da distribuição dos valores observados.

3.1.4. Questões éticas

Relativamente às questões éticas, foi aplicado o questionário *Check-list* de autoavaliação ética, da Comissão de Ética da Escola Nacional de Saúde Pública (CEENSP)¹, cujos resultados dispensaram a apreciação pela Comissão de Ética.

A recolha e utilização de informação de dados públicos (informação secundária), foi devidamente recolhida e autorizada pela entidade fornecedora dos dados publicados pelo INFARMED, I.P. Exigo Consultores, Lda². Todos os dados foram recebidos de forma agregada e anónima.

Não existiram conflitos de interesse a declarar.

¹ No Anexo 1 pode ser consultada a Check-list de autoavaliação ética, da CE-ENSP.

² No Anexo 2, pode ser consultada a informação da Exigo Consultores sobre a partilha e uso dos dados.

4. Resultados

4.1. Caracterização de PAP a medicamentos inovadores em Portugal

No período entre Janeiro de 2020 e Dezembro de 2023, foram submetidos 226 pedidos de PAP ao INFARMED, I.P., referentes a 150 medicamentos, tendo como objetivo o acesso a medicamentos de 2018 doentes, sendo que 23% desses PAP incluíram doentes pediátricos. O primeiro PAP da amostra datou de 9 de janeiro de 2020 e o último de 29 de dezembro de 2023. Dos 226 PAP analisados, 56 foram PAP com decisões de indeferimento (24,7%), das quais 69,6% (39 PAP) foram relativas a medicamentos para a área da oncologia. De facto, a oncologia representou a área terapêutica com mais PAP submetidos (n=157/226; 69,5%).

Todos os PAP submetidos ao INFARMED, I.P. que obtiveram decisões de indeferimento entre 2020 e 2023 tiveram como principal motivo as condições de aplicação de PAP, descritas no número 14, do artigo 25.º, do Decreto-Lei n.º 115/2017, de 07 de setembro, em que se considerou que a situação clínica em que foi proposta a utilização do fármaco não cumpriu os requisitos legais de ausência de alternativa terapêutica e risco imediato de vida ou de complicações graves (26).

Relativamente aos dados estratificados por ano, o número de PAP submetidos à agência tem vindo a aumentar, de forma considerável ao longo dos anos, sendo que, no ano de 2022, foram submetidos 74 pedidos ao INFARMED, I.P. (Figura 2). Este crescimento reflete um aumento da necessidade por novos medicamentos ou a ausência de alternativas terapêuticas ao longo dos anos, possivelmente, também induzido por uma maior consciencialização dos diversos *stakeholders* num processo de ATS sobre o processo de PAP.

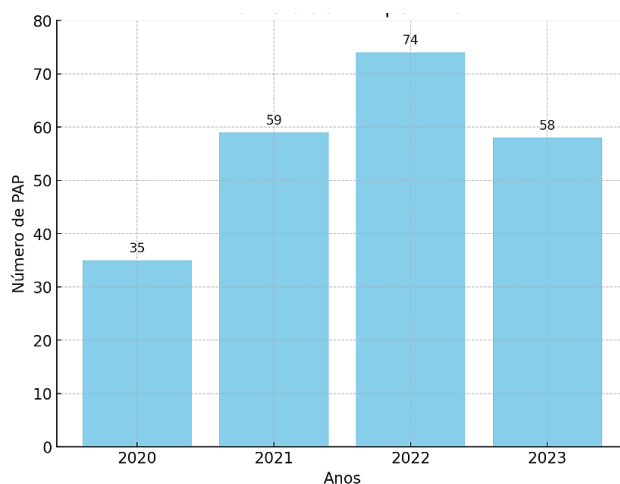


Figura 2. Distribuição do número de pedidos de PAP submetidos ao INFARMED, I.P., por ano, em Portugal, entre os anos 2020 e 2023

A ligeira queda registada no ano de 2023 pode indicar uma provável estabilização no número de pedidos, depois do pico verificado em 2022, possivelmente devido a uma compensação dos anos atribuídos à pandemia por COVID-19. Além disso, verificou-se uma tendência crescente na aprovação dos pedidos de PAP, com a proporção de pedidos deferidos a aumentar ao longo dos anos analisados (2020: 51,4%; 2023: 84,5%). Logicamente, no que diz respeito aos pedidos de PAP com decisão de indeferimento, no ano de 2020 registou-se uma maior proporção dessa decisão (cerca de 50%), tendo ocorrido um decréscimo desta frequência até 2023 (15,5%) (Figura 3).

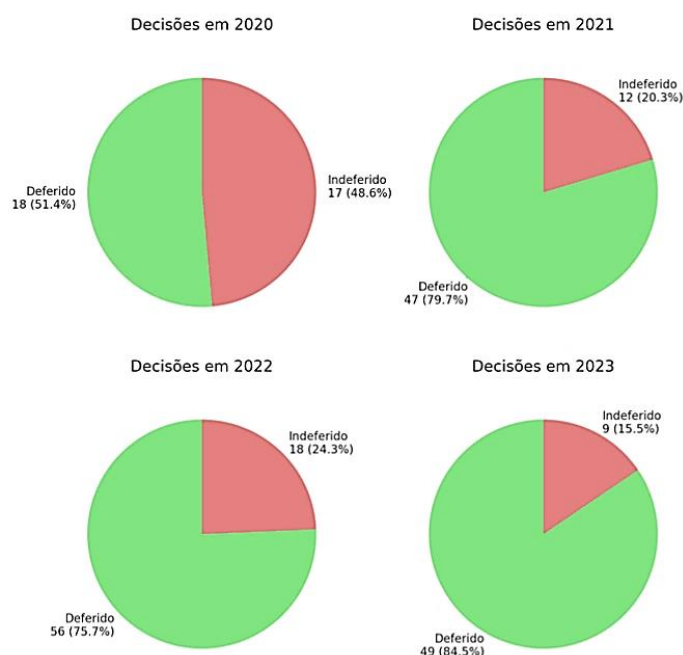


Figura 3. Distribuição do número de pedidos de PAP deferidos e indeferidos, por ano, em Portugal, entre os anos 2020 e 2023

Adicionalmente, é também importante referir que, dos 150 medicamentos avaliados para inclusão em PAP em Portugal, cerca de 54 destes, foram relativos a MO. Quanto às decisões tomadas nos PAP deste grupo de fármacos, foram analisados 62 PAP (27,5%) entre 2020 e 2023, dos quais 54 obtiveram decisão de deferimento pelo INFARMED, I.P..

Na Figura 29 e na Figura 30 nos Anexos estão caracterizados os pedidos, deferidos e indeferidos, respetivamente, de PAP, em Portugal entre 2020 e 2023, segundo os diferentes grupos farmacoterapêuticos (GFT) dos medicamentos avaliados pelo INFARMED, I.P. para inclusão neste circuito acelerado de acesso. No que diz respeito aos pedidos deferidos, o grupo dos Imunomoduladores (16.3) representou a maior proporção de decisões de deferimento (53%) seguido pelo grupo dos Citotóxicos (16.1) com cerca de 31%. O mesmo se verificou nos pedidos de indeferimento, dado que, a grande maioria dos medicamentos submetidos ao INFARMED, I.P. para inclusão em

PAP pertencia a estes dois grupos. Os PAP de medicamentos do grupo Hormonas e anti-hormonas (16.2) (n=3) obtiveram, em todos eles, decisões de indeferimento.

4.2. Caraterização do tempo entre AIM e decisão de PAP

4.2.1. Tempo entre AIM e decisão de inclusão em PAP dos medicamentos inovadores

Segundo o DL n.º 115/2017, de 07 de setembro, o PAP pode ser solicitado pelas empresas da IF a partir do momento que o medicamento tenha AIM ou extensão de indicação aprovada em Portugal (26).

A Figura 4 apresenta dois *boxplots* comparando o tempo de decisão entre AIM e PAP deferidos e indeferidos. No total, os medicamentos demoraram 243 dias (mediana) a obterem uma decisão no PAP.

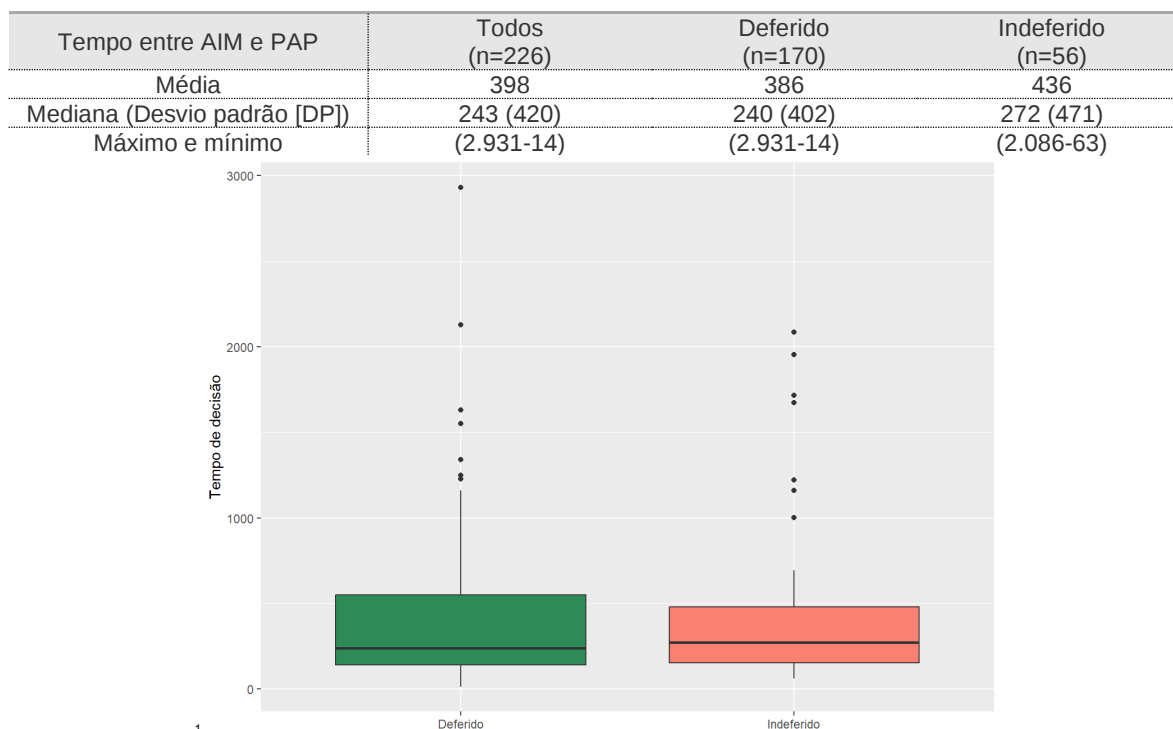


Figura 4. Tempo, em dias, entre AIM e decisão de inclusão dos medicamentos inovadores em PAP, deferidos e indeferidos entre os anos 2020 e 2023

No caso dos pedidos deferidos, estes apresentaram um tempo mediano de 240 dias, ligeiramente menor que o tempo registado nos PAP indeferidos (mediana de 272 dias). No entanto, observa-se que os deferidos tiveram uma maior dispersão dos dados, com a presença de vários *outliers* que se estenderam até cerca de 3.000 dias, enquanto os indeferidos apresentaram menos *outliers* e um menor valor máximo (2.086 dias).

Relativamente aos dados estratificados por anos, observa-se que o tempo de decisão para os PAP indeferidos tendeu a aumentar significativamente ao longo do tempo, especialmente no ano de 2023, onde a mediana foi substancialmente mais alta em comparação aos anos anteriores (258 dias [2020] → 490 dias [2023]). Em 2023, a dispersão dos dados foi também superior, com vários *outliers* estendendo-se perto dos 2.000 dias, evidenciando uma maior variabilidade no tempo de decisão de PAP para os indeferidos. Em contrapartida, os pedidos deferidos apresentaram um padrão mais estável ao longo dos anos, com medianas menores, relativamente constantes e menos variação no tempo de decisão. No ano de 2021, observa-se uma diminuição no tempo de decisão para os pedidos deferidos, sendo este tempo, nos anos seguintes, semelhante (Figura 5).

Tempo entre AIM e PAP deferido	2020 (n=18)	2021 (n=47)	2022 (n=56)	2023 (n=49)
Média	584	350	387	347
Mediana (Desvio padrão [DP])	305 (756)	201 (328)	245 (351)	241 (323)
Máximo e mínimo	(2.931-71)	(1.340-14)	(1.630-34)	(1.552-24)
Tempo entre AIM e PAP indeferido	2020 (n=17)	2021 (n=12)	2022 (n=18)	2023 (n=9)
Média	310	346	421	821
Mediana (Desvio padrão [DP])	258 (202)	228 (314)	254 (551)	490 (671)
(Máximo e mínimo)	(693-71)	(1.222-78)	(2.086-63)	(1.954-148)

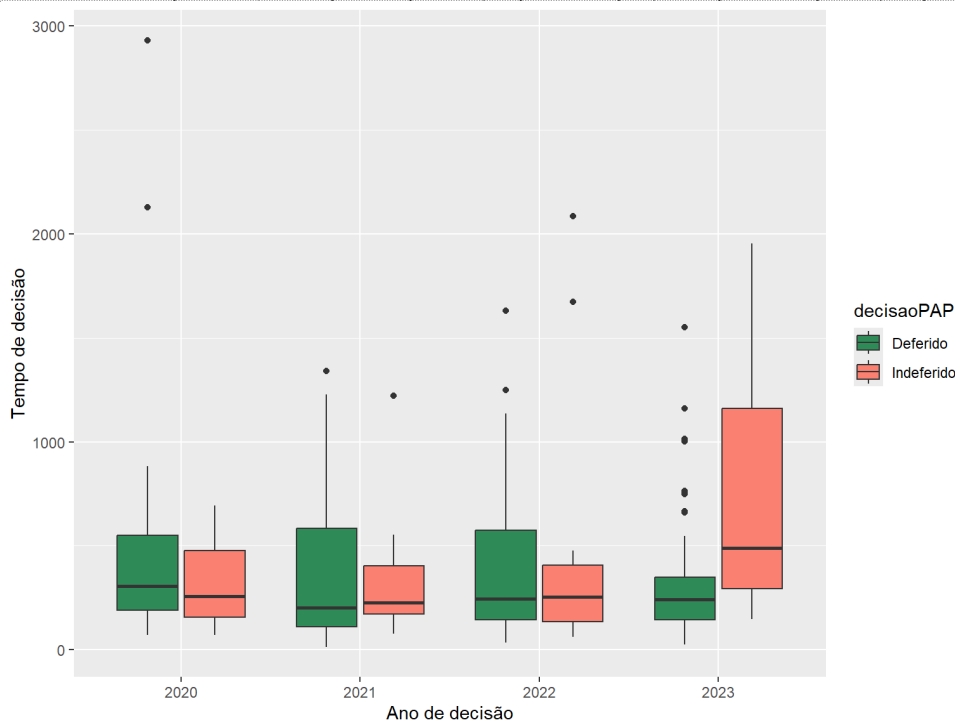


Figura 5. Tempo, em dias, entre AIM e decisão de inclusão dos medicamentos inovadores em PAP, estratificado por ano (2020-2023)

4.2.2. Comparação do tempo entre AIM e decisão de PAP

De facto, analisando a curva de sobrevivência *Kaplan-meier* na Figura 6, os resultados parecem indicar que os medicamentos com PAP indeferidos demoraram mais tempo a

serem avaliados pela Autoridade comparativamente aos medicamentos com PAP deferidos.

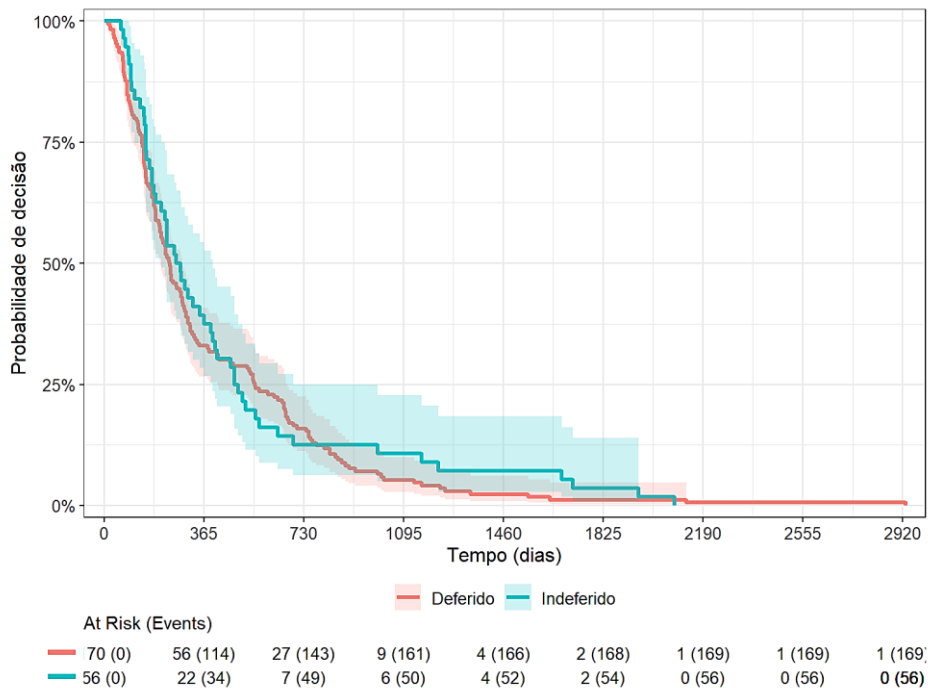


Figura 6. Curva de *Kaplan-meier* do tempo entre AIM e decisão de PAP (deferidos, n=170) e (indeferidos, n=56) dos medicamentos inovadores ao longo dos anos

Efetivamente, as linhas cruzam-se entre o primeiro e o segundo ano de decisão, evidenciando-se uma aceleração nas decisões dos PAP indeferidos, no entanto, as linhas voltam a cruzar-se e os PAP deferidos ficam destacados com decisões mais rápidas.

4.2.3. Tempo entre AIM e decisão de PAP dos medicamentos órfãos

No que diz respeito aos medicamentos órfãos (MO), observa-se que os PAP deferidos apresentaram uma mediana de tempo de 228 dias, consideravelmente inferior à mediana dos PAP indeferidos, que foi de 359 dias. Além disso, a média do tempo de decisão foi também inferior no grupo dos deferidos (372 dias) em comparação à do grupo dos indeferidos (432 dias). A amplitude entre o valor máximo e o mínimo também refletiu diferenças notáveis entre os dois grupos. No caso dos deferidos, o tempo variou entre 34 a 1.630 dias, enquanto que nos indeferidos variou entre 71 e 1.222 dias (Figura 7).

Tempo entre AIM e PAP		Todos (n=62)	Deferido (n=54)	Indeferido (n=8)
Medicamentos Órfãos	Média	380	372	432
	Mediana (Desvio padrão [DP])	234 (360)	228 (364)	359 (357)
	Máximo e mínimo	(1.630-34)	(1.630-34)	(1.222-71)

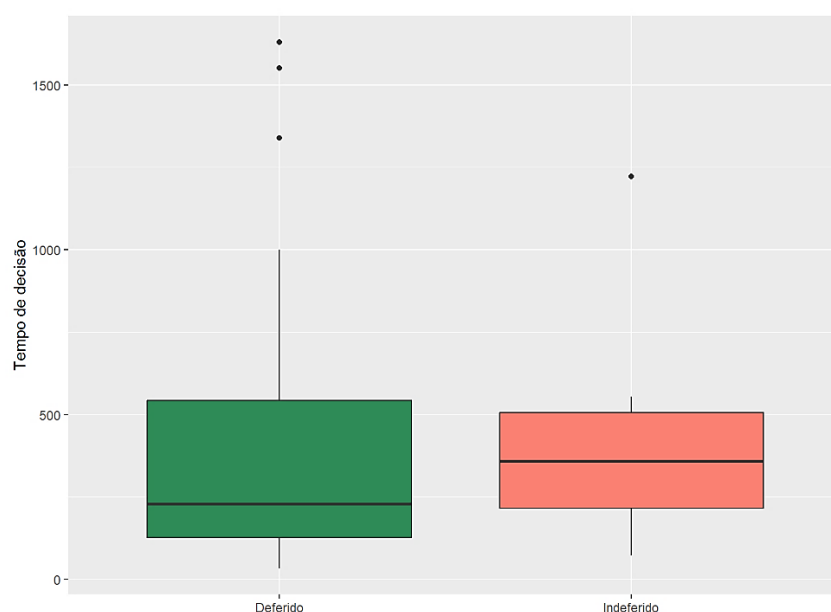


Figura 7. Tempo, em dias, entre AIM e decisão de inclusão dos medicamentos órfãos em PAP, deferidos (n=54) e indeferidos (n=8), no período 2020-2023

4.2.4. Comparação do tempo entre AIM e decisão de PAP, para medicamentos órfãos e não órfãos

Na Figura 8 apresenta-se a curva de sobrevivência global de *Kaplan-Meier* que compara a probabilidade de decisão ao longo do tempo (em dias) para os MO (1, linha azul) *versus* medicamentos não órfãos (MNO) (0, linha vermelha).

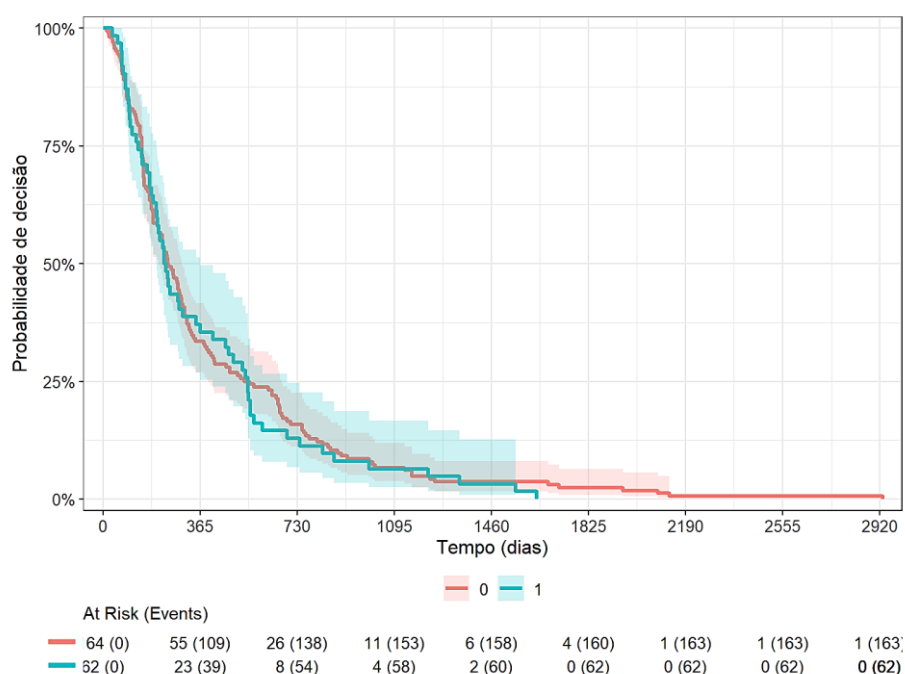


Figura 8. Curva de *Kaplan-meier* do tempo entre AIM e decisão de PAP dos medicamentos órfãos (1, linha azul, n=62) e não órfãos (0, linha vermelha, n=164) ao longo dos anos

Verifica-se que, ambos os grupos seguem um padrão similar de declínio rápido nos primeiros 365 dias (um ano), sugerindo que a maioria das decisões foi tomada durante

esse período. O grupo de MO obteve uma mediana de tempo de decisão de 234 dias (com um intervalo de confiança de 95% (IC 95%):[202; 367] dias), enquanto o grupo de MNO apresentou uma mediana de 245 dias (IC 95%:[210; 295] dias). Embora as medianas de tempo de decisão para ambos os grupos tenham sido semelhantes, o IC observado para os MO foi mais amplo, sugerindo uma maior incerteza nas estimativas desse grupo em comparação com os MNO. Além disso, constatou-se que a curva para os MO apresentou uma maior variabilidade, como evidenciado pela largura da área sombreada em azul, especialmente após os 1.000 dias.

4.2.5. Tempo entre AIM e decisão de PAP segundo os grupos farmacoterapêuticos 16.1 e 16.3

Na Figura 9, onde se caracteriza o tempo, em dias, entre AIM e decisão de inclusão de medicamentos incluídos no grupo farmacoterapêutico (GFT) 16.1, relativo aos citotóxicos (CTX) em PAP, os deferidos apresentaram um tempo mediano superior (186 dias) em comparação com os PAP indeferidos (154 dias), o que sugere que o processo de decisão para os processos deferidos tendeu a ser mais demorado. Não obstante, e embora tenham existido *outliers* elevados (2.129 dias), a maioria das decisões foi tomada num período mais curto e consistente de tempo no caso dos PAP deferidos.

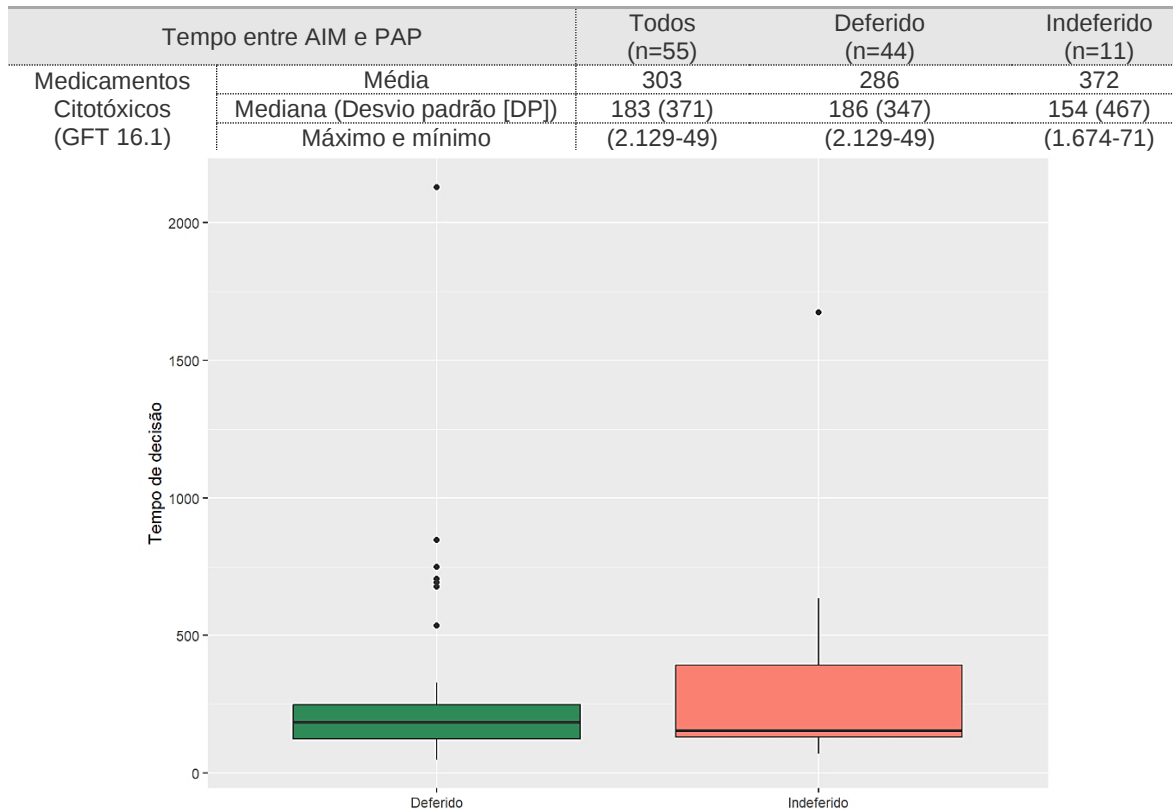


Figura 9. Tempo, em dias, entre AIM e decisão de inclusão de medicamentos incluídos no grupo farmacoterapêutico 16.1 Citotóxicos, em PAP, deferidos (n=44) e indeferidos (n=11), no período 2020-2023

Tal como ocorreu no caso dos CTX, no GFT 16.3 dos IMM, os PAP deferidos obtiveram tempos medianos de decisão superiores quando comparados aos PAP indeferidos (231 dias *versus* 209 dias, respetivamente), tal como se observa na Figura 10.

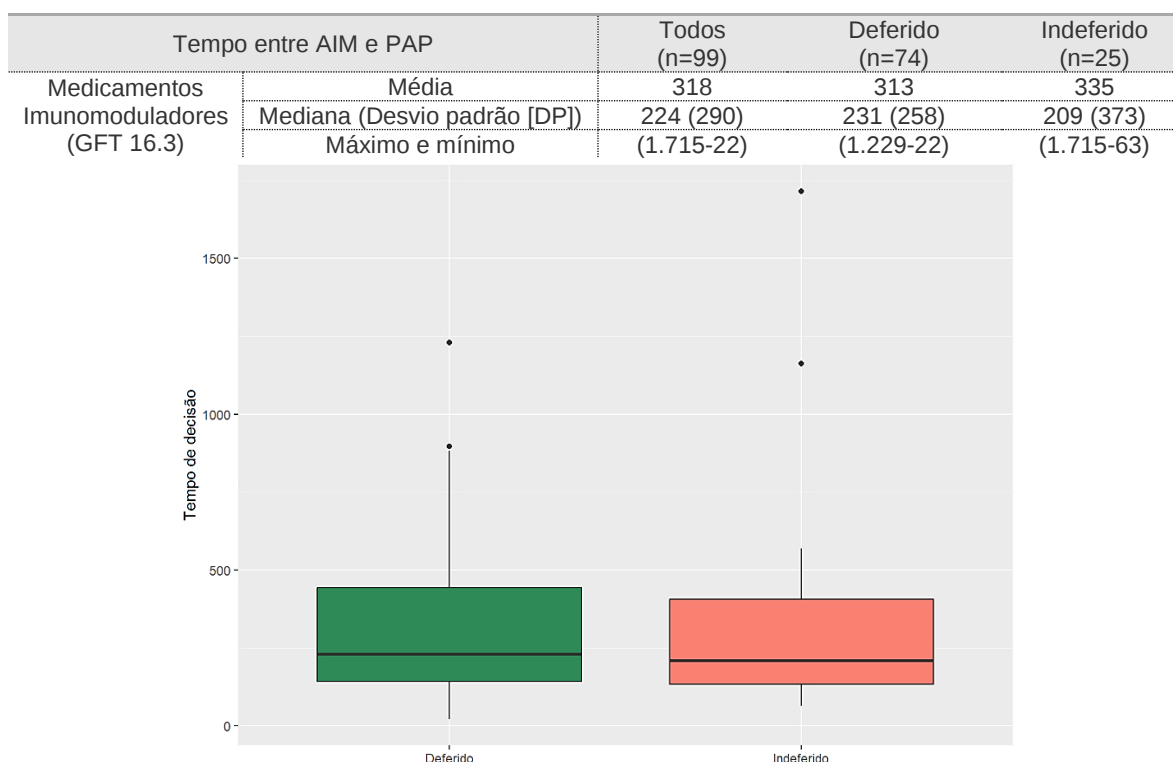


Figura 10. Tempo, em dias, entre AIM e decisão de inclusão de medicamentos incluídos GFT 16.3 Imunomoduladores, em PAP, deferidos (n=74) e indeferidos (n=25), no período 2020-2023

4.2.6. Comparação do tempo entre AIM e decisão de PAP, entre os medicamentos citotóxicos e não citotóxicos

Nos primeiros 365 dias, ambos os grupos, CTX e não citotóxicos (NCTX), apresentaram um declínio acentuado na probabilidade de decisão, sugerindo que a maioria das decisões ocorreu no primeiro ano. A curva para o grupo dos CTX (1, linha azul) decaiu de forma mais rápida no primeiro ano, com uma maior proporção de decisões tomadas num intervalo menor de tempo em comparação com o grupo dos NCTX (0, linha vermelha). De facto, o tempo mediano de sobrevivência dos CTX foi inferior ao dos NCTX, indicando que estes últimos demoraram mais 100 dias a serem avaliados para decisão de inclusão em PAP (CTX mediana: 183 dias, IC 95%: [148; 231]; NCTX mediana: 283 dias, IC 95%: [236; 335] (Figura 11).

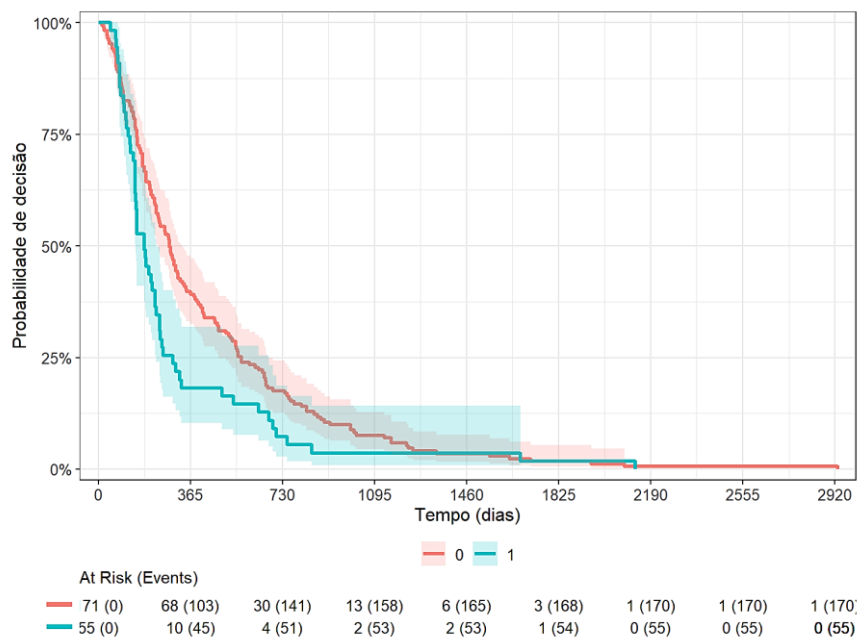


Figura 11. Curva de *Kaplan-meier* do tempo entre AIM e decisão de PAP dos medicamentos citotóxicos (1, linha azul, n=55) e não citotóxicos (0, linha vermelha, n=171)

4.2.7. Comparação do tempo entre AIM e decisão de PAP, entre os medicamentos imunomoduladores e não imunomoduladores

A Figura 12 apresenta mais uma curva de sobrevivência de *Kaplan-Meier*, comparando a probabilidade de decisão ao longo do tempo (em dias) entre os IMM (GFT 16.3) (1, linha azul) e medicamentos não imunomoduladores (NIMM) (0, linha vermelha).

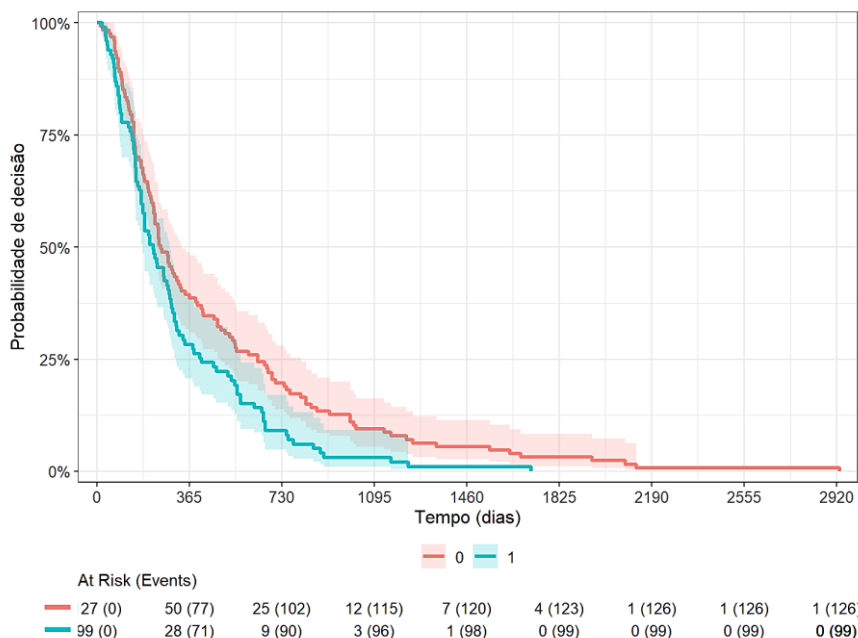


Figura 12. Curva de *Kaplan-meier* do tempo entre AIM e decisão de PAP dos medicamentos imunomoduladores (1, linha azul, n=99) e não imunomoduladores (0, linha vermelha, n=127)

Analisando o gráfico, nos primeiros 365 dias, as duas curvas seguiram um padrão semelhante: queda acentuada na probabilidade de decisão, indicando que a maioria das

decisões ocorreu durante esse primeiro ano para ambos os grupos. No entanto, o grupo dos IMM apresentou uma queda mais rápida, sugerindo que, proporcionalmente, foram tomadas decisões mais rápidas neste braço em comparação com o braço dos NIMM. Ao longo do tempo, as curvas começaram a divergir cada vez mais, mantendo-se a mesma tendência já observada nos primeiros dias (IMM mediana: 224 dias, IC 95%: [182; 288]; NIMM mediana: 253 dias, IC 95%: [225; 335].

4.3. Financiamento público dos medicamentos

Como já referido anteriormente, o FP de medicamentos desempenha um papel crucial na garantia do acesso equitativo aos doentes a nível nacional, de modo a que as novas terapêuticas sejam facultadas de forma eficiente, contribuindo, ao mesmo tempo, para a sustentabilidade do sistema de saúde.

Quando analisado o número de pedidos de FP avaliados pelo INFARMED, I.P., através da APH, entre 2020 e 2024 (data de *cut-off* de 3 de maio de 2024), os mesmos apresentaram uma tendência crescente, refletindo, possivelmente, uma recuperação dos tempos de decisão afetados pela pandemia por COVID-19 em 2020 e 2021, com uma consequente estabilização do processo de ATS tanto em 2022 como em 2023 (Figura 13).

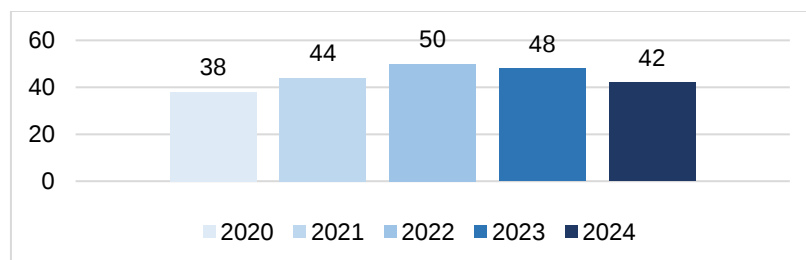


Figura 13. Número de pedidos de financiamento público avaliados pelo INFARMED, I.P., através de avaliação prévia hospitalar (APH), no período entre 2020 e 2024

Adicionalmente, e embora se tenha registado uma ligeira queda em 2023, o número de pedidos de FP continuou próximo do máximo observado em 2022 (2022: 50; 2023: 48). Já em 2024, tendo apenas dados dos primeiros quatro meses do ano, é possível supor uma tendência crescente no número de pedidos avaliados pelo INFARMED, I.P..

Aquando da análise dos pedidos, estratificados por tipo de decisão, deferimento ou indeferimento, o número de pedidos de FP deferidos pela Autoridade aumentou até atingir o pico em 2022, seguido por uma leve diminuição em 2023. Já os pedidos indeferidos mantiveram-se em números mais baixos durante todo o período analisado (Figura 14).

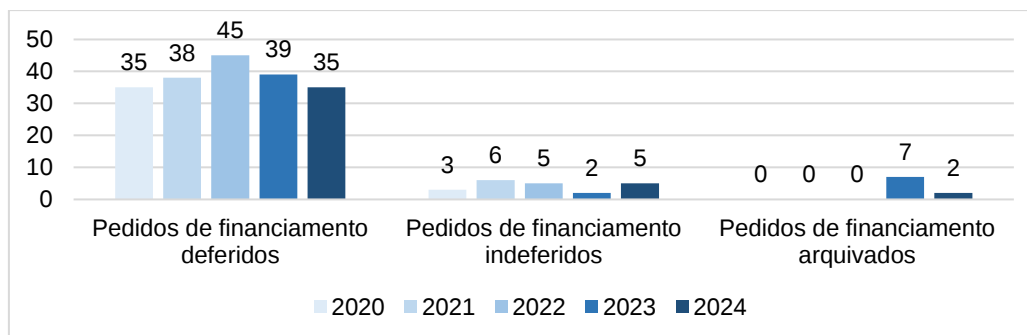


Figura 14. Número de pedidos de financiamento público, deferidos e indeferidos, pelo INFARMED, I.P., através de avaliação prévia hospitalar (APH), no período entre 2020 e 2024

Adicionalmente, em 2023 foi também registado o arquivamento de 7 pedidos de FP e no período avaliado de 2024, 2 pedidos (Figura 14).

Efetivamente, na última década, os números relacionados à introdução de medicamentos inovadores em Portugal mostraram variações significativas, influenciadas não apenas pela pressão da inovação, mas também por ciclos de contenção de custos no SNS, como os ocorridos durante o período da Troika. O relatório de primavera de 2019 do Observatório Português dos Sistemas de Saúde (OPSS) apresentou, na altura, uma análise preliminar sobre a aprovação do uso de inovações terapêuticas em Portugal, evidenciando essas consequências. Ao compararmos estes valores com aqueles obtidos através do presente estudo, verifica-se uma tendência crescente no número de medicamentos hospitalares avaliados para financiamento em Portugal nos últimos anos (Figura 15) (45).

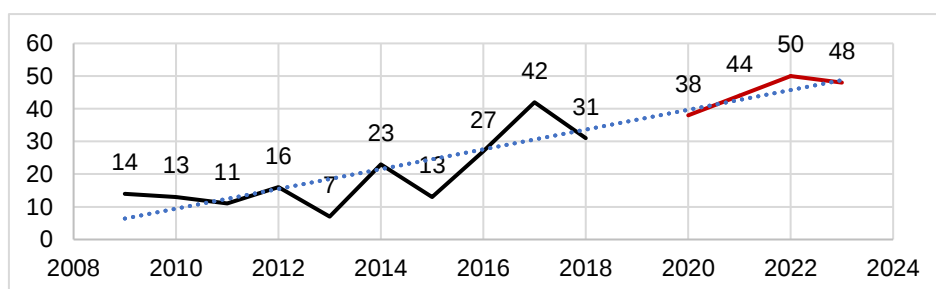


Figura 15. Número de processos avaliados para financiamento público entre 2009 e 2023 (adaptado de Observatório Português dos Sistemas de Saúde (2019) (45))

Nota: A preto estão os dados do OPSS e a vermelho, os dados do presente estudo.

4.4. Evolução da proporção de PAP em função das decisões de FP

Ao avaliar-se a evolução da proporção de PAP a medicamentos em função dos anos de decisão de FP, observou-se também uma tendência positiva no aumento da adoção dos mesmos comparativamente ao número de decisões de FP, sugerindo, não só, uma maior importância dada a este circuito acelerado de acesso pela IF, mas também uma

possível estratégia das próprias empresas aquando da abordagem do processo de ATS em Portugal (Figura 16).

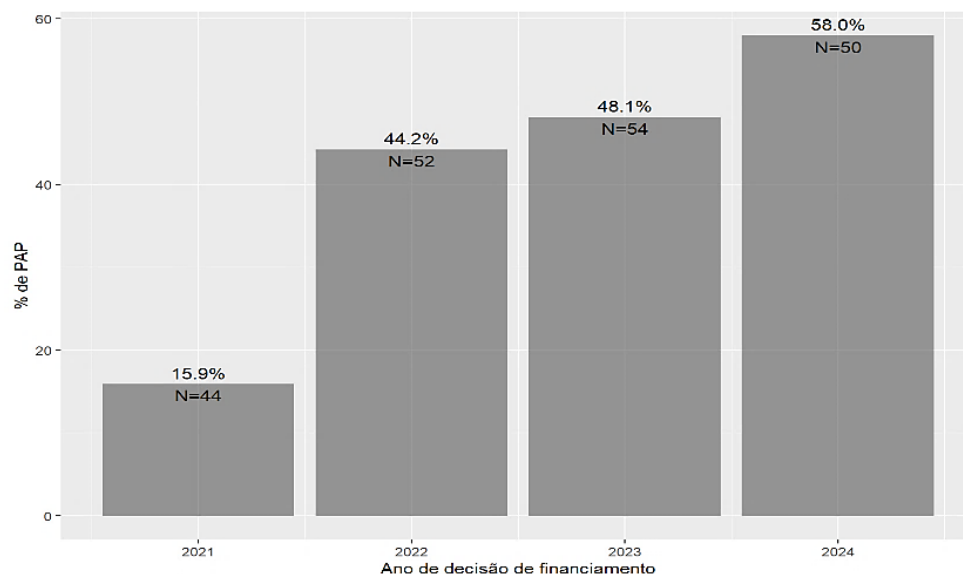


Figura 16. Distribuição percentual dos PAP em função dos anos de decisão de financiamento público

Mais se acrescenta, que dos 200 pedidos de FP avaliados pela Autoridade, com data de decisão entre 2021 e 2024, 86% obteve decisão de deferimento ($n=172$), 9% de indeferimento ($n=18$) e 5% foram arquivados. Analisando apenas os medicamentos com PAP deferidos, 89% ($n/N=48/54$) obteve FP. Já no que diz respeito aos medicamentos com PAP indeferidos, 81% ($n/N=25/31$) obteve FP apesar da decisão negativa no acesso precoce.

4.5. Caraterização do tempo entre AIM e decisão de FP

O tempo entre AIM e a decisão de FP dos medicamentos é um fator crucial para garantir o acesso rápido dos doentes às novas terapêuticas. De facto, este período reflete a eficiência do processo de ATS nacional, sendo particularmente relevante para medicamentos destinados a doenças graves, como os CTX e os IMM. A análise deste intervalo temporal permitiu identificar tendências e inferir sobre potenciais obstáculos no caminho até ao FP dos medicamentos. De seguida, são apresentados os resultados dessa análise entre os medicamentos inovadores submetidos a PAP (deferidos e indeferidos) entre 2020 e 2023, e os medicamentos financiados entre 2021 e 2024 (data *cut-off*). Nesta análise não foi considerado o ano de 2020 nas decisões de FP, dado que medicamentos com PAP nesse ano apenas obtiveram decisões de FP no(s) ano(s) seguinte(s).

4.5.1. Tempo entre AIM e decisão de FP dos medicamentos

Comparando os tempos de acesso dos medicamentos com PAP deferidos e PAP indeferidos, os primeiros, apresentaram um tempo mediano maior (971 dias) em comparação com os PAP indeferidos (834 dias), indicando que no geral, os medicamentos com PAP avaliados positivamente tenderam a ter um processo de decisão de FP mais longo, com diversos casos extremos (*outliers*) registrados. Adicionando os medicamentos sem PAP à análise, o gráfico mostra que estes tiveram tempos de decisão ainda mais longos e mais variáveis (1.223 dias), enquanto que os grupos de medicamentos com PAP apresentaram tempos de decisão mais curtos e com menor dispersão, especialmente os indeferidos (Figura 17).

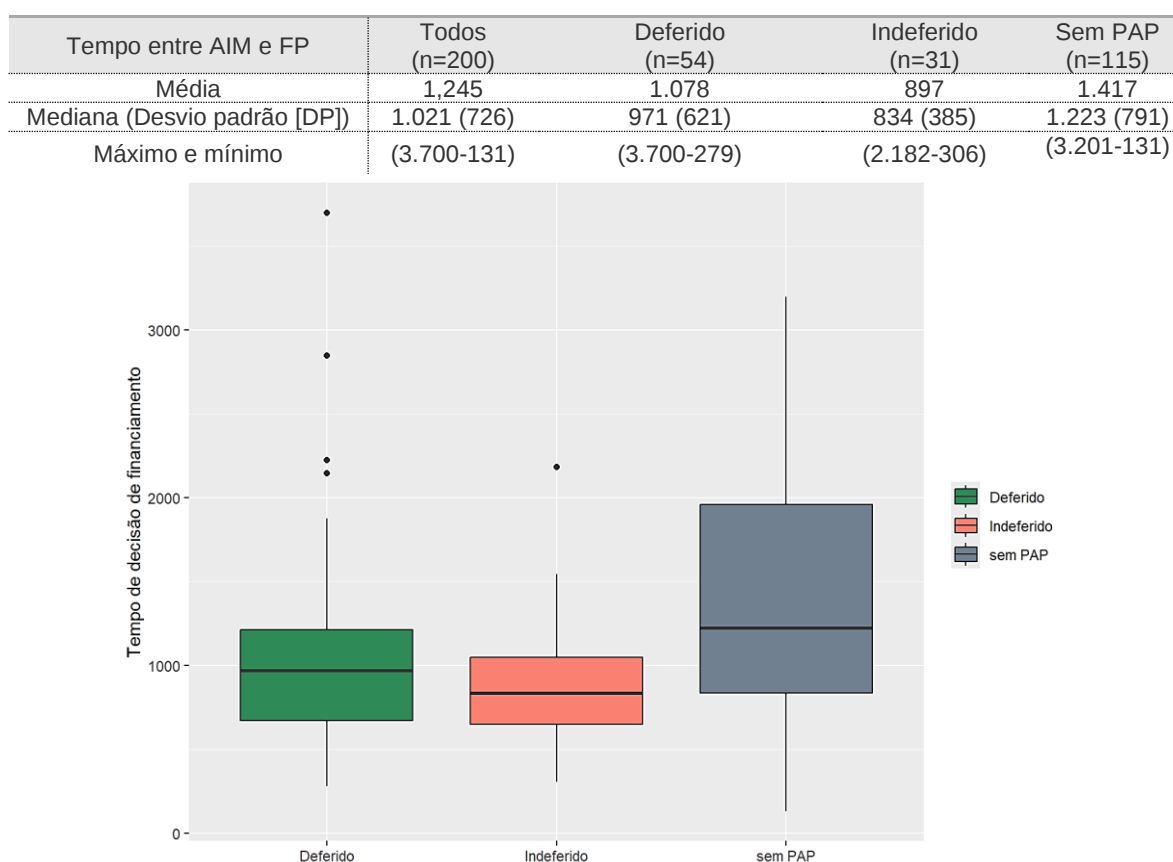


Figura 17. Tempo, em dias, entre AIM e decisão de FP de medicamentos submetidos a PAP, deferidos (n=54) e indeferidos (n=31), e medicamentos sem PAP (n=115) no período 2020-2023

Aquando da análise estratificada por ano de decisão de FP, o grupo de medicamentos sem PAP apresentou, consistentemente, tempos de decisão mais longos e uma maior variação dos dados, com destaque para o ano 2023, onde a dispersão dos tempos atingiu valores superiores a 3.000 dias. Por outro lado, no caso dos medicamentos submetidos a PAP, tanto o grupo dos deferidos como dos indeferidos, mostraram maior consistência nos tempos de decisão, especialmente em 2021, com medianas e variabilidades mais baixas. Ao longo dos anos, o grupo dos PAP deferidos apresentou,

consistentemente, tempos medianos de decisão superiores em relação ao grupo dos PAP indeferidos (Figura 18).

Tempo entre AIM e FP (com PAP deferido)	2021 (n=4)	2022 (n=15)	2022 (n=16)	2024 (n=19)
Média	667	1,097	1,014	1.202
Mediana (Desvio padrão [DP])	613 (422)	777 (929)	913 (451)	1.194 (454)
Máximo e mínimo	(1.134-307)	(3.700-279)	(2.223-510)	(2.146-572)
Tempo entre AIM e FP (com PAP indeferido)	2021 (n=3)	2022 (n=8)	2022 (n=10)	2024 (n=10)
Média	443	944	783	1.110
Mediana (Desvio padrão [DP])	436 (141)	850 (302)	797 (257)	1.010 (467)
(Máximo e mínimo)	(587-306)	(1.544-530)	(1.306-452)	(2.182-648)

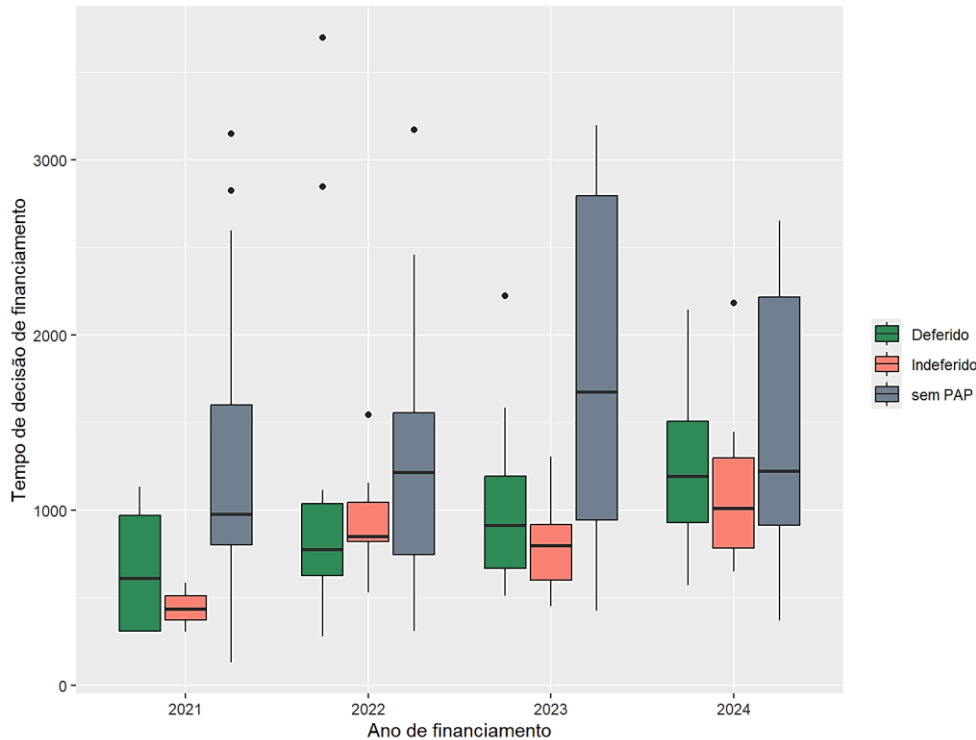


Figura 18. Tempo, em dias, entre AIM e decisão de FP de medicamentos submetidos a PAP, deferidos e indeferidos e sem PAP, estratificado por ano de decisão de financiamento (2021-2024)

4.5.2. Comparação do tempo entre AIM e decisão de FP dos medicamentos com PAP deferidos e indeferidos

A Figura 19 apresenta uma curva de sobrevivência *Kaplan-Meier* a comparar o tempo entre AIM e decisão de FP, dos medicamentos com PAP deferidos e indeferidos, evidenciando que, nos primeiros 365 dias, muito poucas decisões foram tomadas em ambos os grupos. Após 730 dias (dois anos), o grupo dos PAP indeferidos apresentou uma queda mais rápida, enquanto o grupo dos deferidos registou um declínio mais gradual, o que permite supor que as decisões de financiamento dos medicamentos com PAP deferidos foram tomadas de forma mais espaçada ao longo do tempo.

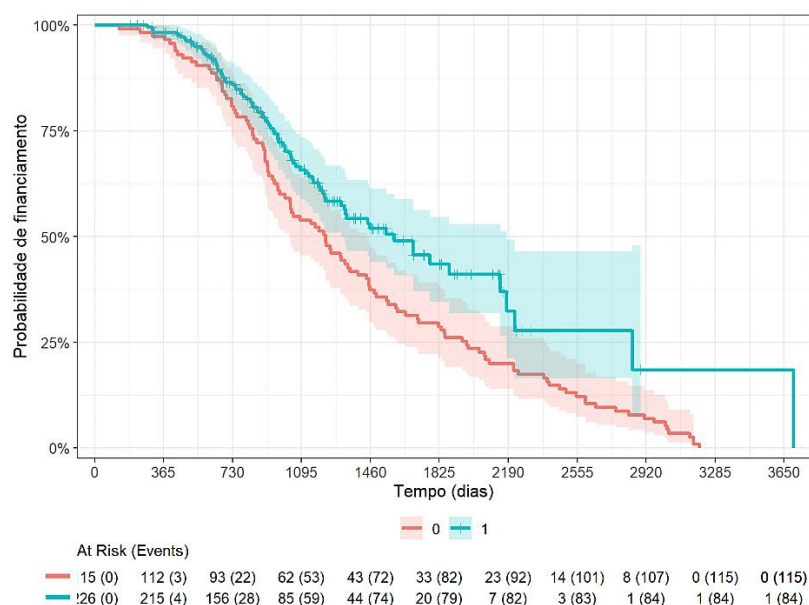


Figura 19. Curva de *Kaplan-meier* do tempo entre AIM e decisão de FP de medicamentos submetidos a PAP, deferidos (1, linha azul, n=170) e indeferidos (0, linha vermelha, n=56)

4.5.3. Tempo entre AIM e decisão de FP dos medicamentos órfãos

No que diz respeito ao tempo entre AIM e decisão de FP dos MO, os PAP deferidos relativos a estes fármacos, apresentaram tempos mais longos e variáveis comparativamente aos PAP indeferidos (mediana: 882 dias *versus* 837 dias, respetivamente) (Figura 20).

Tempo entre AIM e FP		Todos (n=42)	Deferido (n=16)	Indeferido (n=5)	Sem PAP (n=21)
Medicamentos Órfãos	Média	1.188	1.066	912	1.346
	Mediana (Desvio padrão [DP])	960 (658)	882 (568)	837 (426)	1.300 (742)
	Máximo e mínimo	(2.961-243)	(2,146-307)	(1.335-306)	(2.961-243)

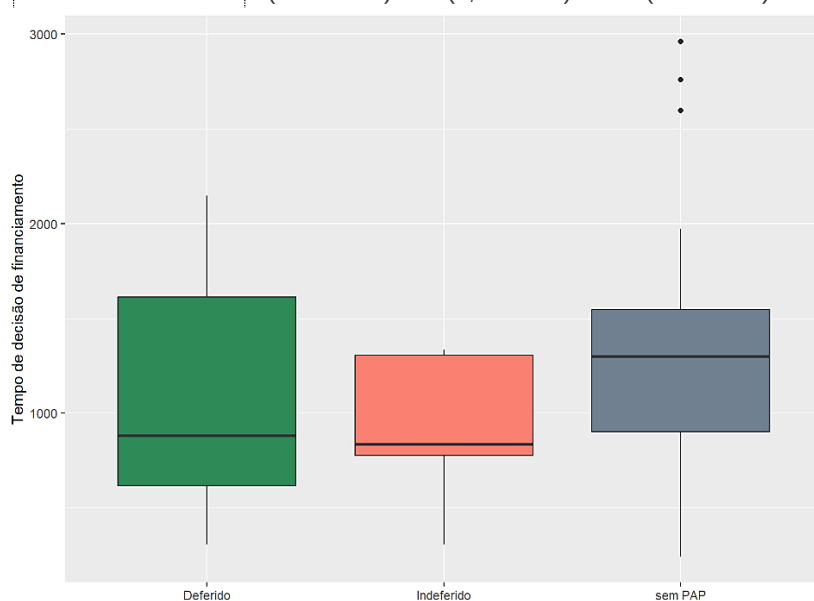


Figura 20. Tempo, em dias, entre AIM e decisão de FP dos medicamentos órfãos submetidos a PAP, deferidos (n=16) e indeferidos (n=5), e sem PAP (n=21)

Além do mais, os dados relativos aos PAP indeferidos apresentaram uma distribuição mais consistente. Relativamente ao grupo de medicamentos sem PAP, este apresentou o tempo mediano de decisão mais longo (1.300 dias) e a maior variabilidade dos dados (diversos *outliers*). Efetivamente, estes resultados demonstram ser consistentes com a tendência já verificada na globalidade dos medicamentos inovadores

4.5.4. Tempo entre AIM e decisão de FP dos medicamentos segundo os grupos farmacoterapêuticos 16.1 e 16.3

A análise do tempo até decisão de FP para os CTX (GFT 16.1) evidenciou que o grupo dos medicamentos sem PAP obteve tempos de decisão mais longos e mais variáveis, com uma mediana de tempo de 1.139 dias e uma média de 1.388 dias (Figura 21).

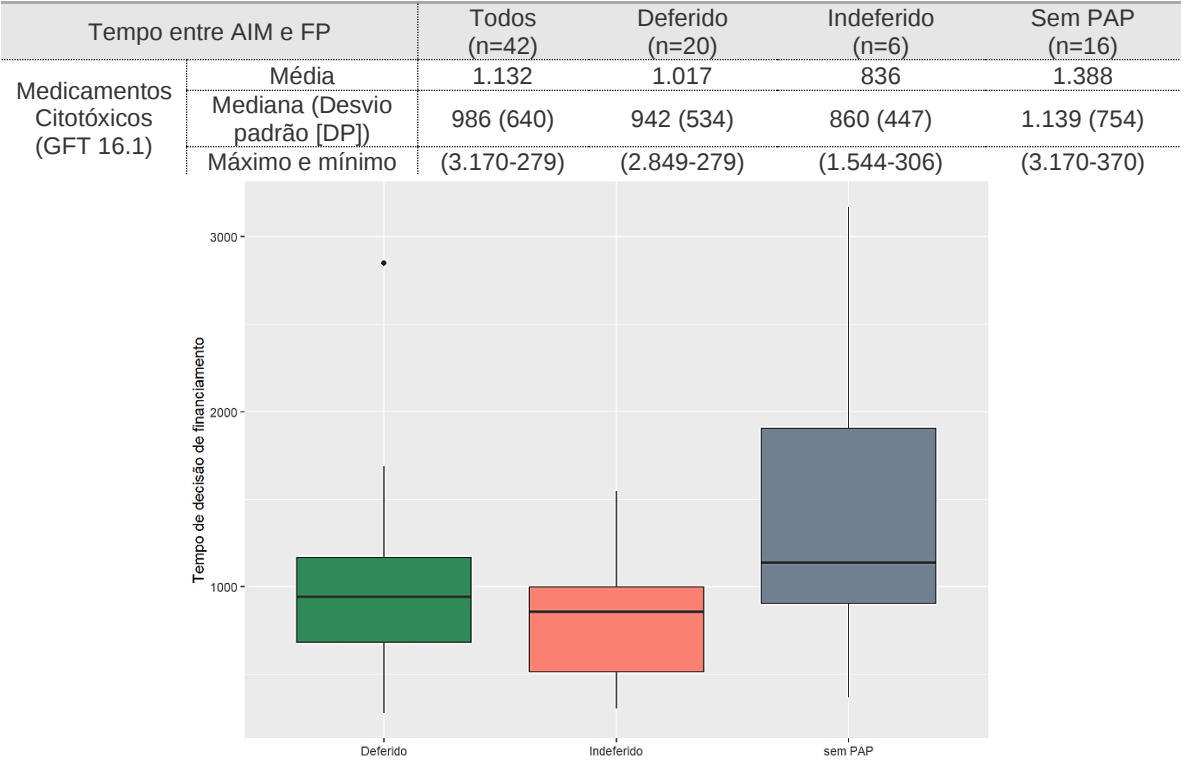


Figura 21. Tempo, em dias, entre AIM e decisão de FP de medicamentos incluídos no GFT 16.1 Citoxicos, submetidos a PAP, deferidos (n=20) e indeferidos (n=6) e sem PAP (n=16)

O grupo dos medicamentos com PAP deferidos apresentou uma mediana de 942 dias e uma variação moderada, com alguns *outliers* que indicaram tempos de decisão mais prolongados nesses casos. Dos três grupos analisados, o grupo dos PAP indeferidos teve tempos de decisão mais curtos (mediana de 860 dias) evidenciando a tendência de que o tempo do processo de ATS até FP é mais rápido no caso dos medicamentos associados a PAP indeferidos.

Na Figura 22, relativamente aos medicamentos do GFT 16.3 IMM, a tendência observada foi consistente com a análise anterior no GFT 16.1, dado que o grupo de

medicamentos sem PAP exibiu os tempos de decisão mais longos e a maior variabilidade, com uma mediana mais alta (1.036 dias) e a presença de múltiplos *outliers* acima de 2.000 dias. O grupo de medicamentos com PAP deferidos apresentou uma distribuição mais estável, com uma mediana de 936 dias. Por outro lado, o grupo dos PAP indeferidos continuou a obter tempos de decisão mais curtos, com uma mediana inferior aos outros grupos (834 dias) e uma variação relativamente baixa, refletida pela menor dispersão dos valores e pelo pouco registo de *outliers*.

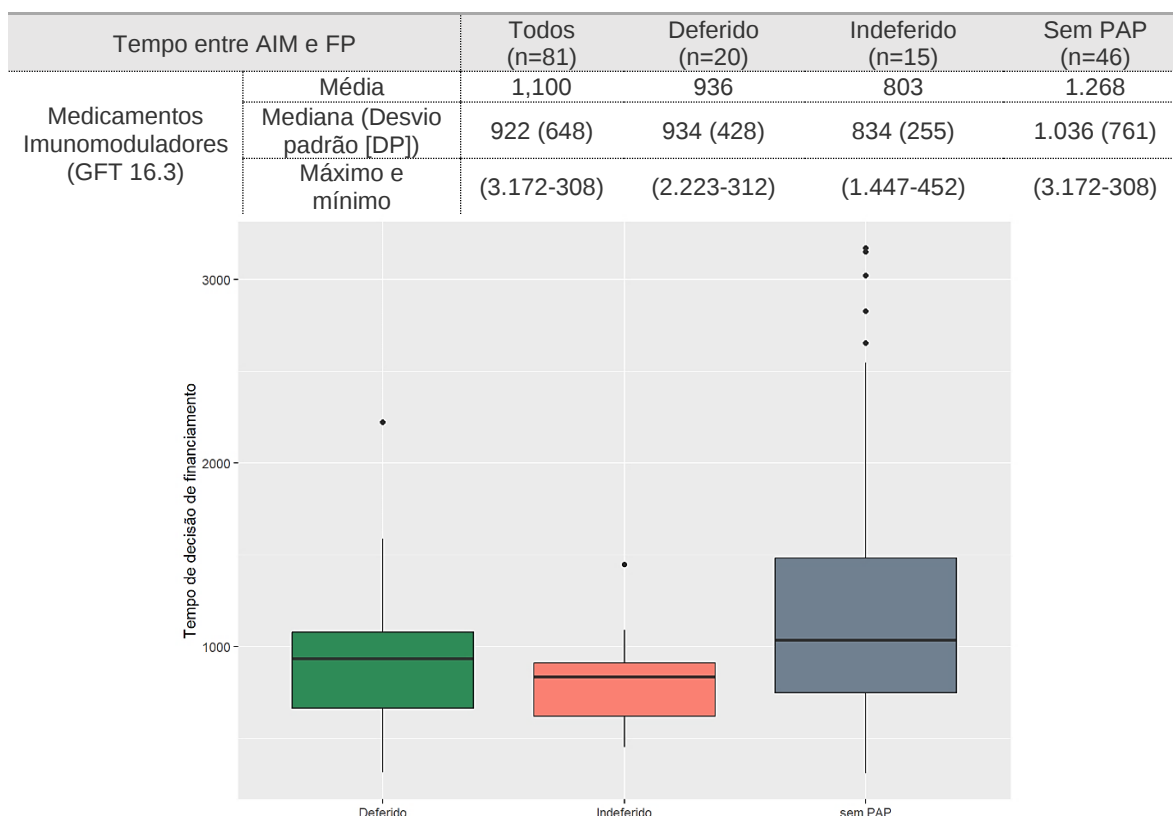


Figura 22. Tempo, em dias, entre AIM e decisão de FP de medicamentos incluídos no GFT 16.3 Imunomoduladores, submetidos a PAP, deferidos (n=20) e indeferidos (n=15) e sem PAP (n=46), no período 2020-2023

Em Anexos, encontram-se os gráficos relativos à comparação do tempo entre AIM e decisão de FP, dos MO *versus* NMO (Figura 31); dos CTX *versus* os NCTX (Figura 32), e, ainda, dos IMM *versus* NIMM (Figura 33).

4.5.1. Tempo entre AIM e decisão de FP dos medicamentos com VTA

Analisando apenas os tempos dos medicamentos com decisão de VTA aquando do processo de FP, verifica-se, uma vez mais, o mesmo, isto é, tempos de decisão mais rápidos nos medicamentos com PAP indeferidos, seguido dos medicamentos com PAP deferidos e depois os medicamentos sem PAP (Figura 23).

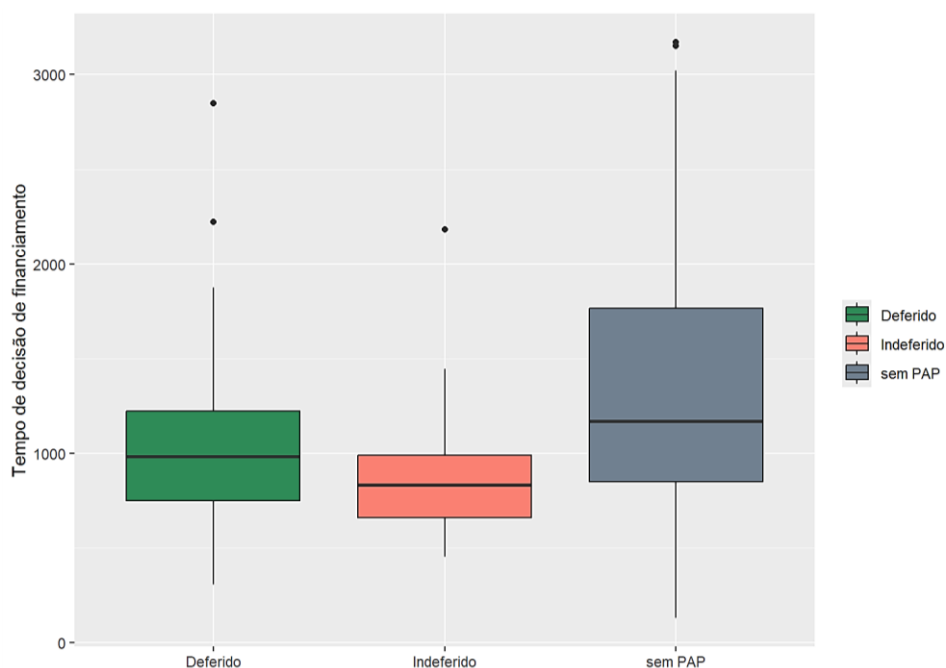


Figura 23. Tempo, em dias, entre AIM e decisão de FP de medicamentos com decisão de VTA, submetidos a PAP, deferidos e indeferidos e sem PAP, no período 2020-2023

4.5.2. Tempo entre AIM e decisão de FP dos medicamentos com equivalência

No caso dos medicamentos com decisão de equivalência, verifica-se algo diferente: os medicamentos com PAP deferidos demoraram menos tempo que os indeferidos ou sem PAP, que registraram tempos medianos acima dos 1.000 dias contrariamente ao grupo de PAP deferidos (Figura 24).

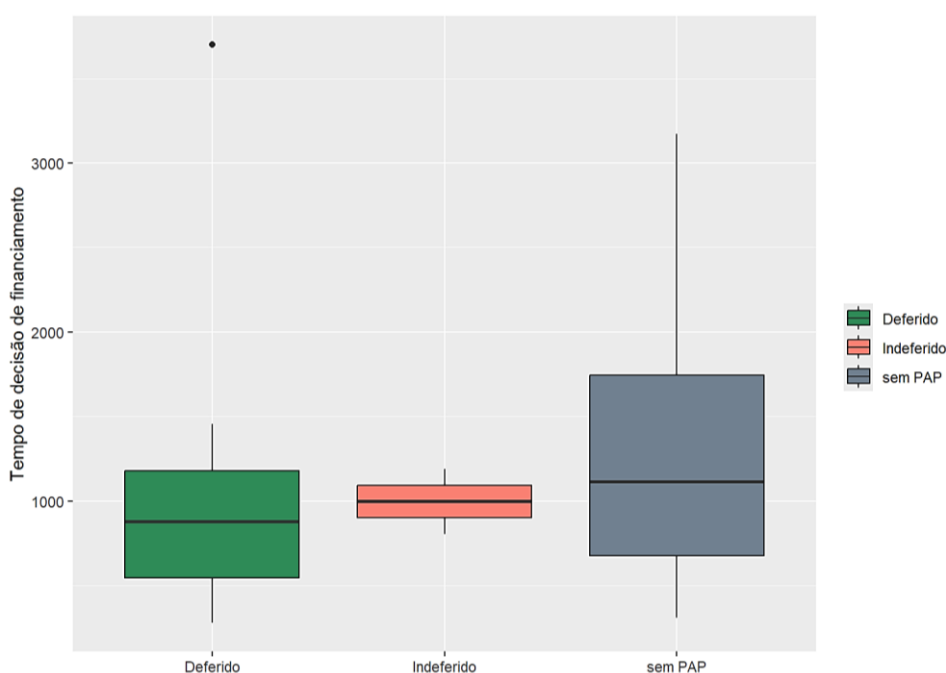


Figura 24. Tempo, em dias, entre AIM e decisão de FP de medicamentos com decisão de equivalência, submetidos a PAP, deferidos e indeferidos e sem PAP, no período 2020-2023

4.6. Comparação entre o acesso aos medicamentos através de PAP *versus* tempo convencional do processo de ATS

Seguidamente, são apresentados os resultados da comparação entre o acesso a medicamentos inovadores através dos PAP e o tempo convencional tomado para os outros medicamentos no processo de ATS em Portugal. A análise visou explorar a diferença temporal associada à introdução precoce de fármacos no mercado, permitindo, o tratamento de mais doentes atempadamente, em contraste com o percurso mais extenso e regulamentado do processo de ATS. Além disso, os dados obtidos permitiram identificar quais as implicações desta diferença, tanto para os doentes como para o SNS.

A Figura 25 apresenta uma curva de sobrevivência de *Kaplan-Meier* que comparou a probabilidade de FP ao longo do tempo para os três grupos: medicamentos com PAP deferidos, PAP indeferidos, e sem PAP. Verificou-se que, o tempo mediano dos PAP deferidos foi de 1.686 dias *versus* 1.188 dias nos indeferidos *versus* 1.223 dias no grupo sem PAP. Efetivamente, os medicamentos com PAP deferidos obtiveram a maior probabilidade de obter decisões de FP mais demoradas comparativamente aos medicamentos com PAP indeferidos e sem PAP, que apresentaram as suas linhas praticamente sobrepostas entre os 365 e 1.460 dias.

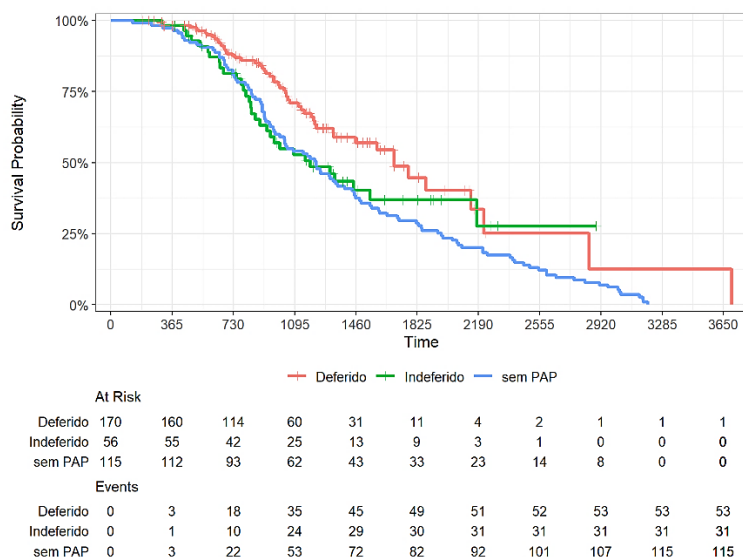


Figura 25. Curva de *Kaplan-meier* do tempo entre AIM e decisão de FP de medicamentos em três grupos: os submetidos a PAP, deferidos (n=170) e indeferidos (n=56); e os sem PAP (n=115)

No que diz respeito aos MO, analisando a Figura 26, verifica-se a mesma tendência neste grupo de medicamentos para as doenças raras, em que os medicamentos com PAP deferidos demoraram mais tempo a serem avaliados comparativamente ao grupo dos PAP indeferidos. Quando comparado o grupo dos medicamentos com e sem PAP, constata-se que os medicamentos sem PAP demoraram mais tempo que os que

recorreram a este circuito acelerado de acesso. O mesmo se verificou no caso dos medicamentos imunomoduladores (GFT 16.3) (Figura 34 nos Anexos).

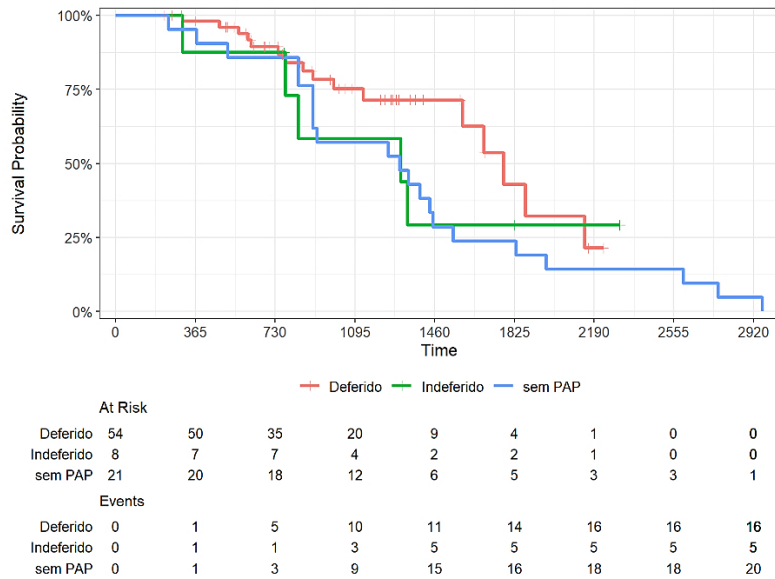


Figura 26. Curva de *Kaplan-meier* do tempo entre AIM e decisão de FP de medicamentos órfãos em três grupos: os submetidos a PAP, deferidos (n=54) e indeferidos (n=8); e os sem PAP (n=21)

Efetivamente, esta tendência só não foi observada na análise dos medicamentos citotóxicos (GFT 16.1), onde se verificou que as decisões de financiamento, tanto para os grupos deferidos, como para os indeferidos, e ainda, para os medicamentos sem PAP foram tomadas de forma relativamente semelhante ao longo do tempo (Figura 27).

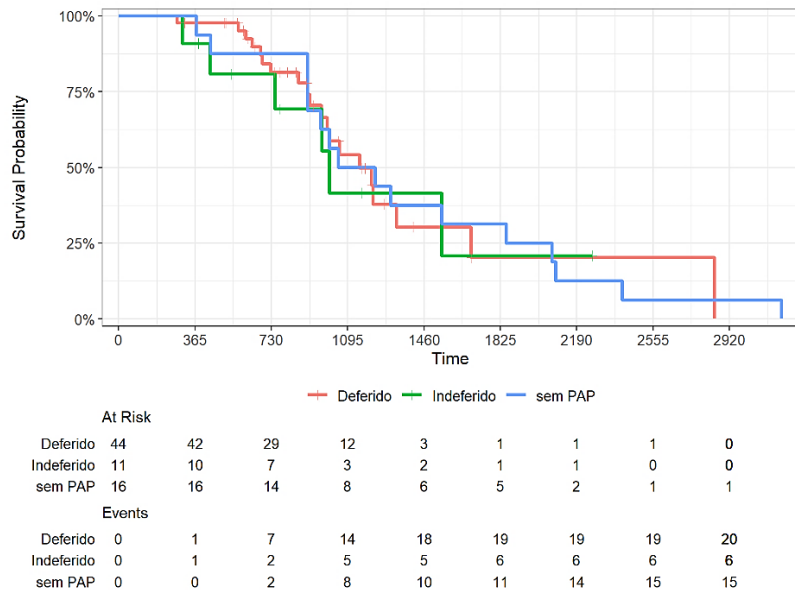


Figura 27. Curva de *Kaplan-meier* do tempo entre AIM e decisão de FP de medicamentos citotóxicos (GFT 16.1) em três grupos: os submetidos a PAP, deferidos (n=44) e indeferidos (n=11); e os sem PAP (n=16)

Em Anexos encontram-se as análises comparativas dos medicamentos fora dos subgrupos pré-especificados no estudo (medicamentos não órfãos [Figura 35]; medicamentos não citotóxicos [Figura 36]; medicamentos não imunomoduladores [Figura 37]).

5. Discussão

Para a análise da utilização do circuito acelerado de acesso a tecnologias de saúde, os PAP, em Portugal, é fundamental a sua identificação e avaliação sistemática. Este estudo visou contribuir para esse objetivo, bem como para acrescentar evidência, que ainda é escassa, sobre de que modo a utilização deste circuito afeta o processo de ATS dos novos fármacos, nomeadamente, no tempo desde AIM até à decisão final de FP. Para este objetivo, o tempo entre AIM e PAP e o tempo entre AIM e FP dos medicamentos foram os focos da presente análise por representarem os principais momentos de acesso dos doentes às terapêuticas.

Ao caracterizar o tempo entre AIM e decisão de inclusão em PAP dos medicamentos avaliados no período estudado, os dados indicaram um tempo mediano de 243 dias. Estes resultados induzem particular preocupação considerando os critérios dos medicamentos abrangidos legalmente pelo PAP, dado que, após a AIM e submissão do requerimento para PAP, o INFARMED, I.P. apenas dispõe de 5 dias para aprovar ou solicitar esclarecimentos ao requerente. Além disso, de acordo com os resultados por tipo de decisão no PAP, destacou-se que o tempo mediano de avaliação nos PAP deferidos foi inferior aos PAP indeferidos, o que supõe que exista, de facto, uma preocupação com o acesso a opções terapêuticas para patologias com risco de vida para o doente ou que não exista alternativa terapêutica no mercado português, no entanto, caso a premissa “inovação terapêutica” não esteja claramente comprovada, e se não for evidente a ausência de alternativas terapêuticas e as mais-valias do medicamento, o INFARMED, I.P. demora mais tempo, no global, a analisar os processos, adotando a decisão conservadora de restringir o acesso àquela terapêutica e indeferir o pedido.

Em relação aos medicamentos órfãos, os resultados indicaram uma probabilidade de decisão de inclusão em PAP destes medicamentos semelhante à dos medicamentos não órfãos, com cerca de 37,1% e 33,5% das decisões tomadas nos primeiros 365 dias analisados, respetivamente. Estes resultados surpreendem, uma vez que os medicamentos órfãos são desenvolvidos para tratar doenças raras, que geralmente têm uma prevalência na população inferior a 5 por 10.000 pessoas e frequentemente são condições graves, crónicas e debilitantes para os doentes, sendo que, na maioria dos casos, não existe alternativa terapêutica. Efetivamente, estes tempos demorados são inquietantes dado que a disponibilidade e o acesso aos medicamentos para as doenças raras são considerados problemas de saúde pública, existindo já uma escassez de

tratamentos disponíveis para as mesmas. Dados indicam que menos de um em cada dez doentes com doenças raras recebe tratamento específico para a doença (46).

No que concerne à análise do tempo entre AIM e PAP segundo os GFT, especificamente, o 16.3 Imunomoduladores e o 16.1 Citotóxicos, as duas classes com maiores encargos para o SNS (655.236.781 euros [Peso: 33,4%] e 242.134.477 euros [Peso: 12,4%], respetivamente), de acordo com os relatórios de monitorização de medicamentos hospitalares de Dezembro de 2023 publicados pelo INFARMED, I.P. (47), verificou-se que, em ambos os casos, os medicamentos tiveram tempos de decisão mais curtos comparativamente aos medicamentos pertencentes às outras classes. Este resultado tem apoio na evidência revista, que assinala a tendência crescente do acesso acelerado a estas classes terapêuticas, relacionado, sobretudo, por serem áreas que persistem ainda inúmeras necessidades médicas não satisfeitas (48).

Deste modo, a adesão crescente aos PAP reflete a necessidade de oferecer alternativas terapêuticas inovadoras para os doentes que, muitas vezes, já não possuem opções eficazes no leque de medicamentos convencionais disponíveis. No entanto, a disponibilidade nem sempre equivale a acessibilidade dado os critérios de elegibilidade muito restritos que os PAP, normalmente, apresentam. Em relação a estes critérios de aprovação de um PAP, a interpretação do conceito "risco imediato de vida", que tem sido amplamente discutido pelo Conselho Nacional da Ordem dos Médicos (CNOM), considera as barreiras impostas uma violação das regras éticas e deontológicas da profissão – *leges artis*. Entre as entidades responsáveis por essas dificuldades estão (49):

- O INFARMED I.P., que tem colocado diversos obstáculos à implementação dos PAP e prolongado excessivamente o processo de avaliação de custo-efetividade dos medicamentos em questão;
- A Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde do INFARMED I.P. (CATS), cujos peritos nem sempre são especialistas na área específica;
- As Comissões de Farmácia e Terapêutica (CFT), que, em vários casos, retêm os pedidos de AUE por tempo excessivo, limitando o acesso a medicamentos potencialmente inovadores.

Além disso, o CNOM considera grave a recusa de acesso a medicamentos com eficácia comprovada no SNS, especialmente quando esses tratamentos estão disponíveis no setor privado. As barreiras e decisões adiadas ou negativas, sobretudo para medicamentos oncológicos, colocam os doentes em risco e forçam os médicos a adotar cuidados divergentes das *leges artis*. De facto, a falta de reconhecimento do valor

terapêutico e a ausência de alternativas, como o PAP, têm sido uma prática comum, prejudicando o tratamento adequado de doentes oncológicos (49).

Adicionalmente, durante a revisão da literatura, identificou-se um estudo semelhante ao presente, realizado por Graça *et al.* (2022), que também analisou, de forma quantitativa e qualitativa os PAP em Portugal, no período entre 2017 e Maio 2021. Este estudo evidenciou resultados alinhados com os encontrados na presente investigação, nomeadamente no que diz respeito ao número de PAP submetidos ao INFARMED, I.P.: observou-se um aumento considerável, de cerca de 75% em 2019 (20 e 35 PAP em 2018 e 2019, respetivamente), e uma estabilização em 2020 (aumento ligeiro de 3%). Adicionalmente, o estudo, que decorreu até Maio de 2021, identificou 27 submissões nesse ano (com uma taxa média de aprovação de 74%), evidenciando, novamente, uma tendência de aumento (50). Estes resultados demonstram ser consistentes com os apresentados neste estudo, onde em 2021, houve 59 PAP submetidos para a análise à Agência. Além disso, o estudo também analisou os PAP de acordo com tipo de decisão, sendo que a taxa de aprovação global dos PAP no período analisado, foi de 63% (76 PAP), enquanto 37% (44 PAP) dos PAP foram indeferidos (50). Comparativamente aos dados analisados anteriormente, no período entre 2020 e 2023, verificou-se uma tendência crescente no número de aprovações de PAP, com cerca de 75% de deferimentos (170 PAP) e 25% de PAP negados (56 PAP). Adicionalmente, e embora a oncologia tenha representado mais de 50% do número total de PAP em ambas as análises (64 PAP no estudo de Graça e 157 PAP no presente estudo), as probabilidades de rejeição foram 3 vezes superiores ($OR= 3,29$, $valor-p= 0,002$) do que noutras áreas terapêuticas no estudo revisto (50). De facto, no presente estudo as probabilidades de rejeição foram bastante inferiores, sugerindo que não tivesse havido uma diferença substancial na possibilidade de rejeição ocorrer entre PAP para medicamentos oncológicos e PAP para outras patologias.

Contudo, de acordo com uma entrevista recente (junho de 2024) da agência Lusa ao INFARMED, I.P., este último indicou que de 2019 até maio de 2024, permitiu que fossem aprovados 187 processos no âmbito dos PAP. Além disso, representantes da Autoridade ainda acrescentaram que este acesso específico a medicamentos para situações prioritárias, através de AUE concedidas ao abrigo do PAP - quase três mil em 2023 - foram concedidas num prazo médio de oito dias (51), sendo estes dados relativos ao tempo entre requerimento de PAP e decisão de elegibilidade, variável essa que no presente estudo não foi tida em consideração, dado tratarem-se de dados confidenciais do INFARMED, I.P.. Efetivamente, os tempos entre AIM e PAP, apresentados no

presente estudo, demonstraram ser longos, independentemente da decisão tomada relativamente ao PAP, o que poderá ser justificado pelo facto de o mercado português não ser tão rentável para a IF como outros mercados da UE, levando ao arrastamento da decisão de iniciar um processo de ATS em Portugal, pela parte das empresas farmacêuticas (52).

No que diz respeito à análise do tempo entre AIM e FP, dos medicamentos inovadores com PAP, comparados aos medicamentos sem PAP, globalmente, verificou-se que a submissão antecipada da evidência clínica do medicamento à Autoridade, aquando do processo de inclusão no PAP, independentemente, do tipo de decisão aí, acelerou o processo de FP com tempos medianos inferiores a 1.000 dias entre AIM e FP nos medicamentos submetidos a PAP *versus* mais de 1.200 dias nos medicamentos sem PAP. Particularizando, nos tempos para os medicamentos com PAP deferidos *versus* PAP indeferidos, constatou-se que, as decisões de financiamento dos medicamentos com PAP deferidos foram tomadas de forma mais espaçada ao longo do tempo. De facto, interpretando estes valores é evidente que os PAP permitiram que os doentes recebessem medicamentos antes da sua aprovação final no mercado e respetivo FP através do SNS, contornando temporariamente as barreiras do processo convencional de ATS.

A variação observada nos tempos de decisão de financiamento ao longo dos anos é outro ponto importante para discutir. Entre 2021 e 2024, vemos flutuações significativas, com o ano de 2023 destacando-se como um *outlier*, especialmente para medicamentos sem PAP, onde os tempos de decisão alcançaram picos superiores a 3000 dias.

De facto, poderão existir várias explicações potenciais para estes atrasos identificados no presente estudo:

- **Aumento da complexidade dos medicamentos avaliados:** Os medicamentos inovadores, atualmente submetidos a FP apresentam, cada vez mais, tecnologias mais complexas ou indicações terapêuticas mais precisas, que requerem avaliações mais detalhadas, prolongando o processo de tomada de decisão (53).
- **Sobrecarga do sistema:** Segundo o INFARMED, I.P., *até 2023, já tinham sido aprovados 235 processos de financiamento público de medicamentos, que incluem 55 novas substâncias ativas ou novas indicações*, podendo isso ter sobrecarregado a capacidades da agência reguladora, contribuindo, possivelmente, para os atrasos aqui identificados (51). Efetivamente, analisando

o número de medicamentos avaliados para FP por ano, é visível que este número tem vindo a aumentar.

- **Impacto da pandemia:** Embora os dados de 2023 estejam para além do impacto direto da pandemia de COVID-19, ainda podem existir efeitos colaterais, que podem ter provocado repercussões no processo, dito normal, de ATS (54).

Além disso, a análise dos resultados dos tempos entre AIM e FP para os subgrupos referidos anteriormente, demonstraram ser consistentes com as análises apresentadas na generalidade das tecnologias de saúde. Mais especificamente, comparando os medicamentos órfãos, os citotóxicos e os imunomoduladores, verifica-se que os primeiros apresentaram tempos mais curtos (a rondar os 800 dias) até FP, sendo que a maioria dos medicamentos designados como órfãos são específicos da área da oncologia (55). Além disso, os medicamentos com PAP deferidos nestes subgrupos apresentaram tempos maiores em cerca de 100 dias quando comparados aos medicamentos com PAP indeferidos, e em cerca de 200 dias quando comparados aos medicamentos sem PAP.

Adicionalmente, quando analisado o tempo entre AIM e decisão de FP dos medicamentos com equivalência terapêutica aquando do processo de ATS, os medicamentos com PAP deferidos demoraram menos tempo que os indeferidos ou sem PAP. Tal facto poderá ser explicado por ser mais fácil acomodar um medicamento que terá um custo inferior a 10% ao comparador (minimização de custos), não sendo uma decisão tão demorada e com tanto impacto económico como nos casos em que é reconhecido VTA ao medicamento, que se traduz em processos de negociação mais complexos entre as empresas farmacêuticas e o INFARMED, I.P.. Segundo Jaime Melancia, presidente da Direção da Plataforma Saúde em Diálogo, é o *processo de negociação do medicamento no sentido de vir a ser financiado pelo Estado que demora tantos dias* (51).

No caso dos medicamentos com VTA, os tempos até decisão de FP já foram mais demorados do que no caso dos medicamentos com equivalência, possivelmente, justificados pelo processo de negociação já ser mais prolongado e complexo, com demandas por mais evidência clínica, ou até questões relacionadas com as condições de financiamento (por exemplo, restrições de utilização ou acordos de partilha de risco).

No global, é possível evidenciar que embora os PAP ofereçam uma solução acelerada para o acesso a terapêuticas que respondem a necessidades médicas urgentes e não satisfeitas, a inclusão dos medicamentos nestes programas reflete-se também num processo de ATS mais rápido, com registos de tempos entre AIM e FP menores nestes

fármacos quando comparados aos tempos até FP dos medicamentos sem PAP. Tal facto poderia ser considerado um epifenómeno da realidade portuguesa, no entanto, estes dados parecem ser semelhantes à realidade dos PAP noutros países, nomeadamente, na Alemanha, e ao seu impacto nos tempos de acesso aos medicamentos (56).

De acordo com um estudo desenvolvido por Gomes *et al.* (2023), *The Impact of Accelerated Regulatory Approval on Health Technology Assessment: an Evaluation of Orphan Drugs in Four Markets*, os autores propuseram-se a compreender de que forma os circuitos acelerados de acesso aos medicamentos afetaram o processo de ATS de cinco medicamentos órfãos (Tegsedí®, Verkazia®, Onpattro®, Evrysdi® e Takhzyro®), em quatro mercados internacionais: Canadá, Inglaterra, França e Alemanha, entre Maio 2018 e Maio 2023. De facto, quando comparados os dados desse estudo com a análise atual, Portugal apresentou tempos entre AIM e financiamento público superiores aos dos outros países, tendo tido PAP abertos para dois deles (Tegsedí® e Evrysdi®). Além disso, no estudo referido, foi evidente que os circuitos acelerados tiveram impactos diferentes no processo de ATS dos diversos países (56):

- Aceleraram o processo de ATS no Canadá e em França (216 dias (processo standard) *versus* 183 dias (PAP) no Canadá; e 155 dias *versus* 92 dias em França, respetivamente);
- Aumentou os tempos de acesso em Inglaterra e na Alemanha no caso dos PAP, (266 (processo standard) *versus* 277 dias (PAP) em Inglaterra e 170 *versus* 305 dias na Alemanha, na mesma ordem).

De acordo com o estudo de Gomes *et al.* (2023), a lentidão nos processos de avaliação, as negociações de preços e os atrasos na introdução hospitalar refletiram uma política de subfinanciamento da saúde, limitando o acesso dos doentes às terapêuticas inovadoras (56).

É, assim, possível pressupor que a Autoridade Reguladora, ao permitir a utilização de medicamentos através dos PAP, consegue aliviar a pressão de ter tantos processos de ATS que tenham necessidade de aprovação mais urgente, distribuindo, desta forma, os recursos de forma mais eficaz. Isto é particularmente relevante, nos dias de hoje, em que existe cada vez mais novas tecnologias de saúde que vêm colmatar necessidades médicas não satisfeitas enquanto o sistema se encontra cada vez mais sobrecarregado, enfatizando, nestes casos, como o PAP pode representar uma solução temporária precoce para os doentes e uma possível via alternativa (artifício) para o INFARMED, I.P. aquando do processo de ATS dos medicamentos abrangidos por este circuito acelerado.

Efetivamente, os medicamentos que entram nestes programas frequentemente poderão ser alvo de uma avaliação prioritária, uma vez que já possuem dados preliminares de eficácia e segurança já analisados, obtidos durante a fase de acesso precoce. Além do mais, com os PAP, o INFARMED, I.P. pode ter acesso a informações adicionais do mundo real, o que, teoricamente, poderá traduzir-se num aceleração do processo de decisão sobre a inclusão desses fármacos no SNS ao invés dos medicamentos sem PAP, em que a Autoridade apenas pode analisar a evidência dos ensaios clínicos. Tal aspeto é positivo tanto para os doentes, que conseguem um acesso antecipado a terapêuticas inovadoras, como para o INFARMED, I.P., possibilitando uma tomada de decisão no processo de ATS mais bem-informada com base em dados mais robustos. Contudo, até hoje, tais dados do mundo real, se recolhidos, nunca foram publicados pelo INFARMED, I.P.: existe apenas registo público de um único caso de FP, o da metirapona, onde esta foi avaliada tendo como comparador a metirapona utilizada sob a forma de AUE (não de PAP) por ter o seu uso bem estabelecido na prática clínica, tendo sido considerado o valor terapêutico de ambas como equivalente (57).

Ademais, a existência de PAP cria um "atalho" para estes medicamentos que, consequentemente, pode levar a uma comunicação mais facilitada entre a Autoridade e a empresa farmacêutica, e consequentemente, uma negociação menos complexa refletida numa maior aceleração na tomada de decisão, de modo a que esses medicamentos sejam incluídos, com urgência no arsenal terapêutico dos hospitais através de FP. Na verdade, os resultados do presente estudo poderão encaixar nesta hipótese, refletindo exatamente essa aceleração de decisão, no caso dos medicamentos avaliados para PAP, da parte do INFARMED, I.P., ao longo de todo o processo de ATS.

De forma semelhante, e tendo-se verificado o paradoxo de que os tempos até FP foram mais curtos nos medicamentos com PAP indeferidos comparativamente aos medicamentos com PAP deferidos, tal facto poderá ser também explicado por causa de influências exercidas pelas empresas junto do INFARMED, I.P., que viram o seu medicamento com acesso acelerado negado, afetando não só os doentes, mas também as empresas que ficam com o seu planeamento estratégico e, consecutivamente, a sua introdução nos mercados locais afetada. Por outro lado, no caso dos medicamentos com PAP deferidos, poderá supor-se um maior descanso por parte das empresas junto da Autoridade, tendo, não só, o acesso precoce da sua inovação assegurado aos doentes, mas também garantindo a sua inclusão na prática clínica nacional em fases antecipadas do processo de ATS. Deste modo, o INFARMED, I.P. consegue maiores tempos de avaliação para a decisão de FP neste grupo de medicamentos, com a premissa de que

os doentes já têm acesso aos mesmos, e possivelmente, garantindo à Autoridade, um fator extra de negociação aquando dessa fase no processo de ATS. De facto, as empresas, ao submeterem medicamentos ao processo de PAP, geralmente, têm uma noção da viabilidade do processo de FP. Quando as chances de sucesso são mais baixas, as submissões podem estar mais focadas em tentar obter o reconhecimento do medicamento no mercado, sabendo que a probabilidade de indeferimento é alta. Nesses casos, posteriormente, o processo de FP pode seguir um caminho mais simples e sem longas negociações o que poderá explicar os resultados obtidos dos tempos mais rápidos até financiamento dos medicamentos com PAP indeferidos quando comparados aos deferidos. No caso destes últimos, as expectativas de aprovação já poderão ser mais altas, e as partes envolvidas (fabricante, regulador, e sistemas de saúde) poderão estar mais dispostas a investir mais tempo e recursos nas negociações para garantir que o medicamento seja acessível no mercado (58). Segundo a Cláudia Furtado, atual diretora da Direção de Informação e Planeamento Estratégico e Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde (DATS) do INFARMED, I.P., *os tempos de aprovação ou de deferimento dos processos são de negociações entre o Estado e a indústria farmacêutica. Muitas vezes estão em extremos de posição e o processo demora sendo que é neste processo que as entidades podem tentar poupar algum tempo no processo que conduz ao acesso dos novos medicamentos* (59).

Além disso, e dado que os medicamentos são frequentemente cedidos pelas empresas farmacêuticas, sem custos para o SNS, o prolongar do tempo de avaliação dos medicamentos com PAP deferidos comparativamente aos com PAP indeferidos, alivia a pressão financeira do sistema de saúde e permite ao INFARMED, I.P. mitigar o impacto das AUE, que são pontuais, mas exigem um processo mais complexo. Desta forma, através dos PAP, a Autoridade pode continuar a garantir o acesso aos medicamentos mais críticos e necessários aos doentes, evitando atrasos que poderiam ser ainda mais prejudiciais para os doentes, considerando já o atraso inicial, tanto no tempo até PAP, como até FP dos medicamentos, explicado pela pouca atratividade e rentabilidade do mercado português para a IF (52).

No que diz respeito ao tempo até FP dos medicamentos sem PAP, o tempo prolongado pode refletir uma falta de prioridade ou maior complexidade no processo de avaliação. A ausência de submissão da inovação ao PAP pode ser interpretada como uma falha da empresa farmacêutica em demonstrar um valor clínico ou económico claro, resultando em processos de decisão mais longos e imprevisíveis. Esta situação pode ter sérias implicações para os doentes, uma vez que medicamentos potencialmente

benéficos enfrentam atrasos no acesso ao mercado, comprometendo o tratamento de doenças que poderiam ser melhoradas com novas terapêuticas.

Assim, os PAP promovem lealdade e relações positivas entre os clínicos e os doentes, fornecendo dados clínicos diversificados e sendo, cada vez mais, cruciais para as estratégias globais das empresas, no que diz respeito ao acesso ao mercado. De facto, tratando-se de uma via legal e regulamentada, os PAP garantem o fornecimento monitorizado dos medicamentos, reduzindo a falsificação dos mesmos e permitindo às equipas da IF a sua preparação para o lançamento oficial do produto (60). Financeiramente, os PAP podem gerar receitas antecipadas e aumentar a aceitação e adesão dos diversos *stakeholders* ao produto após o lançamento comercial, com possíveis estudos de mundo real a evidenciar o impacto positivo e significativo da sua inovação durante o período em que foi fornecido através deste circuito acelerado (61). Adicionalmente, a procura por PAP tem vindo a aumentar devido ao maior acesso, dos doentes e médicos, às informações sobre ensaios clínicos a decorrer e os medicamentos em investigação (60).

No entanto, tanto as decisões dos medicamentos avaliados para PAP como os não submetidos a PAP, apresentaram tempos entre AIM e FP muito prolongados. Segundo dados publicados em 2018, Portugal destacava-se como um dos países com os piores níveis de acesso a medicamentos inovadores na EU. O processo de aprovação de financiamento para esses medicamentos em Portugal demorava, em média, 21 meses, podendo estender-se até 38 meses no caso de medicamentos hospitalares. Segundo o estudo, se os tempos de aprovação de financiamento estivessem em linha com as médias europeias, a carga da doença poderia ter sido reduzida em mais 9%, gerando um aumento de sete anos de vida saudável por ano e uma poupança de 210 a 280 milhões de euros (19).

Adicionalmente, de acordo com um estudo de Catronga *et al.* (2021), *Caracterização do acesso a medicamentos oncológicos inovadores em Portugal - Análise comparativa nos últimos 5 anos* foi calculado, para cada pedido de FP deferido entre 2016 e 2020, o tempo de acesso ao medicamento pelos doentes, ou seja, o intervalo entre a data da AIM ou da aprovação da extensão da indicação terapêutica e a data da decisão de financiamento pelo INFARMED, I.P.. De acordo com os resultados, em média, um doente oncológico em Portugal esperou 933 dias (aproximadamente 2,55 anos) para receber o tratamento adequado à sua condição. No caso de doenças oncológicas, essa demora pode ter significado, na maioria das vezes, que o doente não tenha sobrevivido até ao início do tratamento. Quando os dados foram analisados por ano, observou-se que o tempo médio de acesso aos medicamentos oncológicos inovadores em Portugal tem

vindo a diminuir de forma gradual nos últimos cinco anos. Em 2020, foi registado o menor tempo médio do período analisado, com uma espera de 911 dias (2,49 anos) até à aprovação do financiamento e início do tratamento. Embora esta tendência de redução seja positiva, os tempos de acesso mostraram-se muito elevados, especialmente quando comparados à rápida progressão e alta mortalidade das doenças oncológicas (Figura 28) (62). Efetivamente estes dados corroboram a tendência já verificada nos anos seguintes no presente estudo.

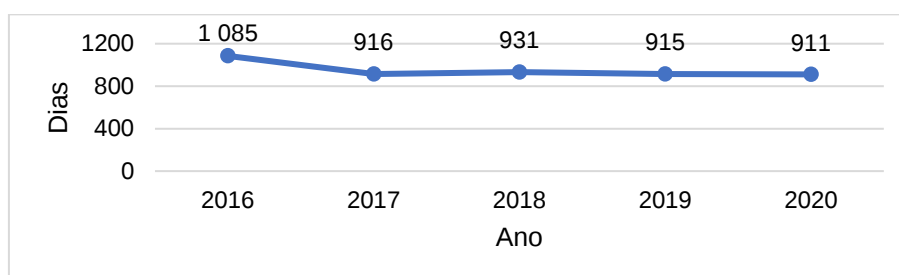


Figura 28. Tempo médio até decisão dos fármacos oncológicos sujeitos a avaliação de FP pelo INFARMED, I.P., por ano, nos últimos 5 anos (adaptado de Catronga *et al.* (2021) (62))

Além disso, inúmeros estudos desenvolvidos pela IF, destacam igualmente uma significativa assimetria na introdução de medicamentos inovadores na União Europeia, além de levantarem questões importantes sobre o valor acrescentado da introdução de novos medicamentos (45, 63). De acordo com o relatório desenvolvido pela *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (EFPIA), *Every day counts*, após a AIM centralizada, o tempo para o acesso ao mercado variou entre 86 a quase 1.000 dias (64). Adicionalmente, segundo o relatório da *EFPIA Patient W.A.I.T. Indicator 2023 Survey*, publicado em Junho 2024, foi analisada a disponibilidade dos medicamentos aprovados pelos reguladores europeus durante o período de 2019 a 2023. De acordo com este estudo, em Portugal, foram aprovados 235 processos de financiamento público de medicamentos, que incluem 55 novas substâncias ativas ou novas indicações. No parâmetro que mede os dias entre a AIM de um medicamento dada pela EMA e esse medicamento estar acessível aos doentes, Portugal foi o quinto pior país do grupo analisado, com 710 dias, e distante dos 126 dias registados na Alemanha (65). No que diz respeito às doenças raras, registou-se que o melhor acesso, entre todos os países europeus, ocorreu na Alemanha, com 56 dos 63 medicamentos órfãos (89%) disponíveis para o tratamento de doentes. Em Portugal, estavam disponíveis 32 dos 63 medicamentos (51%). Os doentes em Inglaterra tiveram acesso a 28 dos 63 medicamentos (44%) durante o mesmo período. Além disso, para os 56 medicamentos órfãos disponíveis na Alemanha, foram necessários, em média, 96 dias a partir do momento da aprovação para que o medicamento fosse adicionado à lista pública de comparticipação. Da mesma forma, para os 32 medicamentos órfãos

disponíveis em Portugal, o seu acesso demorou em média 798 dias. Já para os 28 medicamentos órfãos disponíveis em Inglaterra, foram necessários, em média, 394 dias. Para a Estónia e a Letónia, o tempo até à disponibilidade foi de 622 e 700 dias, respetivamente. Efetivamente, os dados evidenciaram que o tempo médio para que um novo MO esteja disponível após aprovação regulamentar na maioria dos países da Europa é de um a dois anos. Deste modo, e apesar de os medicamentos inovadores obterem aprovações centralizadas da EMA, uma proporção relativamente pequena dos medicamentos está disponível através de reembolso público, necessitando, além disso, de muito tempo para que possa ser acessível aos doentes no país onde vivem (65).

Concordantemente, em 2023, a plataforma Saúde em Diálogo alertou para a lentidão na disponibilização de novos medicamentos aos doentes em Portugal: *Quando nos comparamos com os países de toda a Europa, estamos num mísero quinto lugar a contar do fim, com mais de 700 dias, entre o momento em que o medicamento é autorizado a entrar no mercado pela EMA até ser disponibilizado em Portugal aos doentes*. De facto, além dos medicamentos inovadores apresentarem um acesso lento para os doentes portugueses, quando comparado com outros países europeus, só podem ser dispensados se foram comparticipados porque, normalmente, apresentam custos muito elevados (51).

Portanto, estes dados não têm em conta o acesso a medicamentos através de PAP, considerando apenas o momento em que os fármacos são incluídos nas listas nacionais de medicamentos comparticipados. Além disso, não se considera o momento em que os doentes de facto tiveram acesso efetivo aos medicamentos, ou seja, a partir da prescrição médica e da administração subsequente. Portanto, os tempos reais de espera podem ser ainda maiores do que os indicados (32).

Adicionalmente, os constrangimentos económicos e a necessidade de assegurar a sustentabilidade do SNS explicam, em parte, o atraso que Portugal apresenta na introdução de medicamentos inovadores, relativamente aos restantes Estados-membros da União Europeia (18). Deste modo, e dado que o acesso à inovação em Portugal é mais longo do que noutros países avaliados, torna-se particularmente relevante os mecanismos que permitam o acesso precoce à inovação.

5.1. Limitações do estudo

Ao longo do estudo identificaram-se algumas limitações que podem influenciar a interpretação dos resultados.

Um dos principais desafios identificados na presente investigação é o facto de que a base de dados utilizada no estudo foi gerada através de um software de *web-scraping* semanal do *website* do INFARMED, I.P., na página dos PAP, dado que a informação dos PAP que, atualmente, já não se encontram em vigor, foi retirada da página.

Ainda sobre limitações relacionadas com os dados, segundo o INFARMED, I.P., o pedido de PAP e/ou de financiamento ocorre, por vezes, vários meses após a obtenção de AIM, sendo apenas nessa altura que o INFARMED, I.P. pode iniciar a respetiva avaliação. De facto, por se tratarem de dados não públicos, não foi possível compreender quando é que as empresas farmacêuticas submeteram os pedidos à Autoridade. Adicionalmente, no caso dos PAP, não existe também acesso ao detalhe da justificação da decisão de deferimento ou indeferimento. Neste âmbito dos PAP, e considerando que o INFARMED, I. P. apenas coloca como informação pública quantos doentes podem ser incluídos num PAP, não se sabe ao certo, se os doentes conseguem aceder ao PAP ou não, e quantos são, efetivamente, incluídos.

É de notar que este estudo explora a realidade portuguesa dos PAP num certo período de tempo, sendo necessário uma análise mais aprofundada, para se compreender o padrão da análise de utilização dos PAP em Portugal na globalidade e a influência dos mesmos nos tempos até FP dos medicamentos.

6. Conclusões

Os PAP são, assim, uma ferramenta estratégica para garantir o acesso antecipado aos medicamentos inovadores em Portugal. Este estudo evidenciou que os mesmos oferecem uma solução temporária para responder às necessidades médicas urgentes de doentes com patologias graves ou raras, permitindo o acesso aos medicamentos antes da sua decisão de FP pelo INFARMED, I.P. Os resultados demonstraram que os medicamentos inseridos nos PAP são frequentemente avaliados com maior celeridade, reduzindo o tempo entre a AIM e a decisão de FP. Efetivamente, o uso dos PAP pode funcionar como um "atalho" no processo de ATS, levando a decisões mais rápidas. Este fenómeno reflete uma tensão entre o objetivo de garantir a acessibilidade rápida às terapêuticas e a necessidade de uma avaliação cuidadosa dos seus benefícios e custos para garantir a sustentabilidade do SNS. Este estudo também identificou um paradoxo: os medicamentos com PAP indeferidos tiveram tempos até FP mais curtos do que aqueles com PAP deferidos. Esse resultado pode ser explicado por uma maior influência das empresas farmacêuticas para acelerar o processo de FP após a recusa do acesso precoce. Por outro lado, a decisão positiva ao PAP poderá significar, para o INFARMED, I.P., um maior alívio até à decisão final no processo de ATS, uma vez que os doentes já estão a receber a sua terapêutica.

Por fim, este estudo sugere que os PAP não só beneficiam os doentes ao facilitar o acesso antecipado aos medicamentos como também auxiliam a Autoridade no processo de distribuição dos recursos de forma mais eficaz, funcionando, possivelmente, como uma via temporária para aliviar a pressão do processo convencional de ATS.

6.1. Perspetivas futuras

Uma investigação mais aprofundada é necessária de modo a explorar fatores específicos que contribuem para os resultados observados, como a identificação dos critérios de indeferimento dos PAP ou as diferenças nas negociações entre medicamentos com e sem PAP. Estudos qualitativos, incluindo entrevistas com agências reguladoras e representantes da IF, poderão fornecer *insights* sobre as dinâmicas subjacentes ao processo de decisão. Além disso, seria relevante investigar a relação entre a complexidade dos medicamentos com PAP indeferidos e o tempo de decisão mais curto, bem como o impacto económico da inovação nos tempos prolongados dos medicamentos com PAP deferidos. Estes estudos poderão ajudar a esclarecer o impacto da utilização de PAP no acesso aos medicamentos e, assim, melhorar também as políticas de acesso aos medicamentos inovadores no futuro.

7. Referências bibliográficas

1. APIFARMA - Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica. White paper sobre Inovação Biofarmacêutica. 2013. Available from: http://www.apifarma.pt/apifarma/areas/biotecnologia/Documents/White%20Paper_CEB_Abril2013.pdf.
2. Carriço M. Um dos principais desafios é assegurar que os medicamentos inovadores estão acessíveis a todos. Jornal Observador, [Internet]. 2016. Available from: <https://observador.pt/especiais/um-dos-principais-desafios-assegurar-osmedicamentos-inovadores-estao-acessiveis/>.
3. EMA - European Medicines Agency. EA to M. [cited 2024]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/early-access-medicines-developmentsupport-regulatory-tools_en.pdf.
4. Deloitte. Patient access to innovative medicines in Europe. A collaborative and value based approach. 2019.
5. Abdallah K CK, Huys I, Follon L, Calis C, Simoens S. Exploring alternative financing models and early access schemes for orphan drugs: a Belgian case study. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2022;17(1):429.
6. Akehurst R L AE, Renaudin N, Sarkozy F. Variation in Health Technology Assessment and Reimbursement Processes in Europe. Value in Health. 2017;20(1):67-76.
7. INFARMED IP. Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS). [cited 2024]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dats>.
8. Pace J GN, Kerridge I, Lipworth W,. Demands for access to new therapies: Are there alternatives to accelerated access? BMJ. 2017;358:j4494.
9. Tarantola A OMH. Early access programs for medicines: comparative analysis among France, Italy, Spain, and UK and focus on the Italian case. 2023;16(1):67.
10. DELIBERAÇÃO n.º 139/CD/2014, de 6 de novembro, o Regulamento que define os termos e procedimentos de autorização de Programa para Acesso Precoce a Medicamentos(PAP). . In: Portuguesa. R, editor. 2014.
11. DELIBERAÇÃO n.º 80/CD/2017, de 24 de Outubro. Programa de acesso precoce a medicamentos (PAP) para uso humano sem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal. 2017.
12. Dicionário Priberam. Definição de inovação. 2024. Available from: <https://dicionario.priberam.org/inova%C3%A7%C3%A3o>.
13. EMA - European Medicines Agency. Innovative medicine (glossary). [cited 2024]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/innovative-medicine>.
14. DECRETO-LEI nº 97/2015, de 1 de junho. Diário da República, nº 105, 1ª Série, Ministério da Saúde. 2015.
15. Mota FH. Medicamentos Inovadores e sustentabilidade dos sistemas de saúde. 2021. Available from: <https://issuu.com/editorialmic/docs/infopharma4/s/13153486>.
16. OECD - Organisation for Economic Co-operation and Development. Pharmaceutical Innovation and Access to Medicines. 2018 29 November 2018. Report No.
17. Enzmann H. New trends and challenges in the European regulation of innovative medicines. Regulatory toxicology and pharmacology : RTP. 2016;80:314-20.
18. Pereira J. Modelos inovadores de acesso a medicamentos: experiência no Sistema de Saúde Português. VI Fórum Brasileiro sobre Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia, Salvador, Brazil 2018.
19. APIFARMA - Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica. Perspectiva holística sobre o valor dos medicamentos em Portugal. 2018 Outubro 2018. Report No.

20. Mourão F. O atraso no acesso a medicamentos inovadores em Portugal: aspetos éticos e regulamentares – perspetivas futuras.: Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. ; 2023.
21. Vinhas J ea. Metodologia de avaliação farmacoterapêutica, Versão 3.0. 2021.
22. Perelman J ea. Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica. 2019.
23. Regulamento (UE) 2021/2282 - Avaliação das Tecnologias da Saúde. 15 de novembro de 2021., (2021).
24. Hines P A GRH, Humphreys A J, Papaluca-Amati M,. The European Medicines Agency's goals for regulatory science to 2025. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(6):403–4.
25. Martins J ea. Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde para Portugal (SiNATS) – Criar o futuro. 2014. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1963929/SiNATS/4f9df178-482b-4f37-a15a-02041b4d3c48>.
26. DECRETO-LEI nº 115/2017, de 7 de setembro. Diário da República, nº 173, 1ª Série, Ministério da Saúde. 2017.
27. INFARMED IP. Relatório de Atividade SiNATS 2015. Versão final. 2015.
28. Mendes F D-RF, Barros H, Lopes Ferreira P, Sá Gaspar R,. Saúde um Direito Humano. Relatório de Primavera 2019. 2019.
29. HealthNews. Doentes portugueses são os que mais esperam por medicamentos inovadores na Europa. 2020. Available from: https://healthnews.pt/2020/07/08/doentesportugueses-sao-os-que-mais-esperam-por-medicamentos-inovadores-naeuropa/?doing_wp_cron=1660165092.5968329906463623046875.
30. Diário de Notícias. Portugueses são dos europeus que mais demoram a ter acesso a medicamentos inovadores. 2019.
31. Fernandes F D A. Portugal continua atrás da média europeia no acesso a medicamentos inovadores. *Jornal Expresso.* 2022.
32. Newton M, Scott, K., & Troein, P. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2021 Survey. 2022.
33. DECRETO-LEI nº 176/2006, de 30 de agosto. Estatuto do Medicamento. In: Diário da República n, 1ª Série, Ministério da Saúde., editor. 2006.
34. INFARMED IP. Autorização de Utilização Excecional (AUE). [cited 2024]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-tecnologias-saude/avaliacao-terapeutica-e-economica/autorizacao-de-utilizacao-excecional>.
35. Ordem dos Farmacêuticos. Programa de Acesso Precoce e de Partilha de Risco - Conceitos e Funcionamento - Perspetiva do Regulador. 9as Jornadas de Farmácia Hospitalar 2017.
36. DECRETO-LEI nº 195/2006, de 3 de outubro. Regime Geral das Comparticipações do Estado no Preço dos Medicamentos. In: Diário da República n, 1ª Série, Ministério da Saúde., editor. 2006.
37. DECRETO-LEI nº 48-A/2010, de 7 de setembro. Diário da República, nº 93, 1ª Série, Ministério da Saúde. 2010.
38. DELIBERAÇÃO nº 1546/2015, de 6 de agosto. Diário da República, nº 152, 2ª Série, INFARMED, I.P. . 2015.
39. Conselho Diretivo INFARMED IP. Circular Informativa nº167/CD/100.20.200, de 21 de dezembro. 2017.
40. DELIBERAÇÃO n.º 139/CD/2014, de 6 de novembro, o Regulamento que define os termos e procedimentos de autorização de Programa para Acesso Precoce a Medicamentos(PAP). . 2014.
41. DELIBERAÇÃO n.º 80/CD/2017. Programa de acesso precoce a medicamentos (PAP) para uso humano sem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal. 2017.

42. INFARMED IP. Lista dos PAP. [cited 2024]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/programa-de-acesso-precoce-a-medicamentos>.
43. PORTARIA nº 195-A/2015, de 30 de junho. Diário da República, nº 125, 1ª Série, Ministério da Saúde. 2015.
44. PORTARIA nº 270/2017, de 12 de setembro. Diário da República, nº 176, 1ª Série, Ministério da Saúde. 2017.
45. OPSS - Observatório Português dos Sistemas de Saúde. Relatório primavera 2019 - Saúde, Um Direito Humano. 2019.
46. Gammie T LCY, Babar Z U,. Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries. PloS one. 2015;10(10):e0140002.
47. INFARMED IP. Meio hospitalar - Monitorização do consumo dos medicamentos. 2023 Dezembro 2023. Report No.
48. Scavone C DMG, Mascolo A, Berrino L, Rossi F, Capuano A,. The New Paradigms in Clinical Research: From Early Access Programs to the Novel Therapeutic Approaches for Unmet Medical Needs. Frontiers in pharmacology. 2019;10:111.
49. Ordem dos Médicos. Notícias Available from: <https://ordemdosmedicos.pt/medicos-impedidos-de-protegera-vida-de-doentes-com-cancro/>.
50. Graça A M-LS, Valente C, Capítulo D, André S,. POSB206 The Early Access Program in Portugal: A Quantitative and Qualitative Analysis. Value in Health. 2022;25(1):S145.
51. Agência Lusa. Processos de financiamento de medicamentos levaram 318 dias a serem avaliados. 2024.
52. Pereira D MC, Barros P. Business as usual? How the pharmaceutical industry protected its long-term interests during and after eurozone bailouts (2011–2020). Political Research Exchange. 2023;5.
53. Fatoye C YG, Miller E,. Conceptualisation and Role of Market Access in Pharmaceutical Industry: A Scoping Review. 2024;12(2):81-99.
54. World Health Organisation (WHO) HPPaSH, Noncommunicable Diseases, Rehabilitation and Disability (NCD). Access to NCD medicines: emergent issues during the COVID-19 pandemic and key structural factors 2023 22 March 2023.
55. Fermaglich L J MKL. A comprehensive study of the rare diseases and conditions targeted by orphan drug designations and approvals over the forty years of the Orphan Drug Act. Orphanet J Rare Dis. 2023;18(1):163.
56. Gomes S JG, Szende A, Uddin J,. The Impact of Accelerated Regulatory Approval on Health Technology Assessment: an Evaluation of Orphan Drugs in Four Markets. 2023.
57. INFARMED IP, Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS),. Relatório de avaliação prévia da metirapona (Metopirone) para o tratamento de doentes com síndrome de Cushing endógena. 2022 18/07/2022.
58. Pereira J AJ, Rodrigues B, Caetano R, Brito-Cruz P, Sousa J, Barata B. HTA Reshaping: Rethinking the Health Technology Assessment Framework in Portugal. Portuguese Journal of Public Health. 2021;39(1):36-47.
59. Jornal de Negócios. O tempo para a aprovação de um medicamento 2020 [updated 18 de Novembro de 2020]. Available from: <https://www.jornaldenegocios.pt/negocios-iniciativas/detalhe/o-tempo-para-a-aprovacao-de-um-medicamento>.
60. Patil S. Early access programs: Benefits, challenges, and key considerations for successful implementation. Perspectives in clinical research. 2016;7(1):4-8.
61. Cowling T NR. Early access for innovative oncology medicines: a different story in each nation. 2023;26(1):944-53.

62. Catronga A.M.R. Caracterização do acesso a medicamentos oncológicos inovadores em Portugal. Análise comparativa nos últimos 5 anos. Faculdade de Farmácia: Universidade de Lisboa 2021.
63. IQVIA. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2022 Survey. 2023 April 2023.
64. Amesz B JC. Improving time to patient access to innovative oncology therapies in Europe every day counts. 2020.
65. IQVIA. EFPIA Patient W.A.I.T. Indicator 2023 Survey. 2024 April 2024.

8. Anexos

8.1. *Check-list* de autoavaliação ética, da CE-ENSP



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

COMISSÃO DE ÉTICA DA ESCOLA NACIONAL DE
SAÚDE PÚBLICA (CE-ENSP)

Passo 1: *Check-list* de auto-avaliação ética

Atenção

Leia estas notas antes de continuar:

1. Este questionário deve ser preenchido antes do *Formulário* (Passo 2), dado que dele se poderá vir a concluir que o seu projeto de investigação não suscita questões éticas relevantes que necessitem de ser apreciadas pela CE-ENSP.
2. Deverá ler sempre as notas de pé de página.
3. Se responder «SIM» a uma ou mais questões assinaladas a vermelho o seu projeto deverá obrigatoriamente ser submetido ao aval da CE-ENSP ou outra comissão de ética competente.
4. Se respondeu «SIM» a uma ou mais questões assinaladas a verde deverá submeter o projeto ao parecer do Encarregado de Proteção de Dados da entidade que os forneceu.
5. Se respondeu «Não» ou «Não se aplica» a todas as questões o seu projeto não coloca questões éticas passíveis de necessitar de parecer da CE-ENSP.

Nota: Este questionário baseia-se nos pressupostos de identificação de questões éticas e respetivos requisitos adotados pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) https://www.fct.pt/apoios/bolsas/concursos/docs/Bolsas_2021_GuiaEtica_PT.pdf e nos critérios de avaliação ética em vigor no programa-quadro de financiamento europeu H2020. <https://www.fct.pt/apoios/unidades/avaliacoes/2017/docs/EthicsGuide2017.pdf> https://www.fct.pt/apoios/projectos/concursos/ICDT/docs/ICDT_Ethics_Self_Assessment_Guide.pdf



Passo 1: Check-list de auto-avaliação ética

1. QUESTÕES ÉTICAS: PROJETOS EM SERES HUMANOS	Sim	Não	Não se aplica
O projeto envolve participantes humanos?		X	
Envolve voluntários para projeto em ciências da saúde, sociais ou humanas? ^{1,3}		X	
Nos resultados do projeto prevêem-se conclusões sobre o estado de saúde dos voluntários? ^{2,3}		X	
Pessoas incapazes de dar consentimento informado? ^{1,2,3,4}		X	
Pessoas ou grupos vulneráveis? (E.g.: doentes mentais, migrantes, refugiados, minorias étnicas ou sexuais, etc.) ^{1,2,4,5}		X	
Crianças / menores? ^{1,2,3,4,5}		X	
Doentes? ^{1,2}		X	
Voluntários saudáveis para estudos médicos? ^{1,2,3}		X	
Intervenções físicas aos participantes do estudo? ^{1,2,3,6}		X	
Técnicas invasivas? ^{1,2,3,6}		X	

1. INFORMAÇÕES A FORNECER: Critérios de recrutamento (ex.: informações sobre o número de participantes, critérios de inclusão / exclusão, incentivos diretos / indiretos para participação, caso existam).
2. INFORMAÇÕES A FORNECER: Riscos e benefícios para os participantes, bem como as ações que vão tomar em face das conclusões com respeito aos participantes (ex.: indicar-lhes que medidas de saúde devem tomar ou, se for caso disso, as entidades/profissionais a quem se devem dirigir).
3. DOCUMENTOS A FORNECER: Procedimentos relativos ao consentimento informado livre e esclarecido, e folhas de informações relevantes sobre aspetos presentes e futuros do estudo (política de achados inesperados deve ser incluída); cópias de aprovações/autorizações Éticas já obtidas.
4. INFORMAÇÕES A FORNECER: Justificação para a participação de adultos impossibilitados de fornecer o consentimento informado livre e esclarecido; detalhes dos procedimentos para o consentimento do tutor/representante legal.
5. INFORMAÇÕES A FORNECER: detalhes sobre os critérios de recrutamento e inclusão / exclusão e as medidas para prevenir o risco de aumentar a vulnerabilidade / estigmatização de indivíduos / grupos.
6. INFORMAÇÕES A FORNECER: Detalhes sobre o risco dos procedimentos e medidas adotadas para os prevenir/controlar/compensar em caso de dano/seguro contra riscos. Parecer da CEIC quando se trate de ensaio clínico.

Nota: Este questionário baseia-se nos pressupostos de identificação de questões éticas e respetivos requisitos adotados pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) https://www.fct.pt/apoios/bolsas/concursos/docs/Bolsas_2021_GuiaEtica_PT.pdf e nos critérios de avaliação ética em vigor no programa-quadro de financiamento europeu H2020. <https://www.fct.pt/apoios/unidades/avaliacoes/2017/docs/EthicsGuide2017.pdf> https://www.fct.pt/apoios/projectos/concursos/ICDT/docs/ICDT_Ethics_Self_Assessment_Guide.pdf



Passo 1: Check-list de auto-avaliação ética

2. QUESTÕES ÉTICAS: CÉLULAS / TECIDOS HUMANOS	Sim	Não	Não se Aplica
Este projeto envolve células ou tecidos humanos? Se respondeu «Sim» continue para as restantes perguntas ^{7,8}		X	
As regras de segurança e qualidade foram cumpridas? ⁹			
São obtidos dentro deste projeto? ^{7,9}			
São obtidos através de outro projeto, laboratório ou instituição? ^{7,10}			
São obtidos a partir de um biobanco? ⁸			
As amostras estão identificadas? ^{10,11}			

7 INFORMAÇÕES A FORNECER: Detalhes sobre os tipos de células ou tecidos.

8 INFORMAÇÕES A FORNECER: Detalhes do fornecedor/Se biobanco: Detalhes sobre o biobanco (instituição a que pertence, país, natureza e características). Confirmação de que o material será anonimizado ou que o consentimento para uso secundário foi obtido.

DOCUMENTOS A FORNECER: Cópias das autorizações para uso/processamento das células ou tecidos.

9 INFORMAÇÕES A FORNECER: Fonte e quantidade do material, procedimentos de recolha. Detalhes sobre o armazenamento e destino/ reutilização do material no final do projeto. Se o material for colhido apenas para o propósito do projeto, devem ser fornecidas informações relativas a: critérios de recrutamento (por exemplo, informações detalhadas sobre os participantes, número de participantes, critérios de inclusão / exclusão, incentivos diretos / indiretos para participação, os riscos e benefícios para os participantes).

DOCUMENTOS A FORNECER: Procedimentos e formulário de consentimento informado livre e esclarecido, folhas de informações (política de achados inesperados deve ser incluída); Cópias de Autorizações /Aprovações Éticas.

10 INFORMAÇÕES A FORNECER: Confirmação de que o material será anonimizado ou que o consentimento para uso secundário foi obtido.

11 DOCUMENTOS A FORNECER: Parecer positivo do Encarregado de Proteção de Dados

Nota: Este questionário baseia-se nos pressupostos de identificação de questões éticas e respetivos requisitos adotados pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) https://www.fct.pt/apoios/bolsas/concursos/docs/Bolsas_2021_GuiaEtica_PT.pdf e nos critérios de avaliação ética em vigor no programa-quadro de financiamento europeu H2020. <https://www.fct.pt/apoios/unidades/avaliacoes/2017/docs/EthicsGuide2017.pdf> https://www.fct.pt/apoios/projetos/concursos/ICDT/docs/ICDT_Ethics_Self_Assessment_Guide.pdf



Passo 1: Check-list de auto-avaliação ética

3. QUESTÕES DE PROTEÇÃO DE DADOS PESSOAIS*	Sim	Não	Não se aplica
O projeto envolve dados que identifiquem pessoas singulares ou que as possam identificar (dados pessoais)? Se respondeu «SIM» continue para as restantes perguntas.		X	
Os titulares dos dados deram o consentimento informado para o tratamento dos seus dados? ¹²			
Os titulares dos dados são menores ou incapazes? ^{12,13,14}			
Os dados a tratar são dados sensíveis? (saúde, genética, estilo de vida sexual, etnia, opinião política, convicção religiosa ou filosófica)? ^{12,14}			
Foram implementadas medidas de segurança para proteção e confidencialidade dos dados pessoais tratados? ¹⁵			
Processamento adicional de dados pessoais previamente colhidos (uso secundário)? ^{12,15}			
Conservação de dados pessoais para utilização em projetos futuros? ^{12,15}			

* Esta parte do questionário baseia-se no direito aplicável ao tratamento de dados pessoais e de dados pessoais de saúde e genéticos, *i.e.*: RGPD (Regulamento Geral de Proteção de Dados); LPD (Lei da Proteção de Dados); Lei da informação de saúde e genética; Regulamento de proteção e confidencialidade de dados pessoais genéticos

¹² DOCUMENTOS A FORNECER: Prova da obtenção do consentimento; formulário para consentimento utilizado; outros documentos ou meios que atestem da obtenção do consentimento.

¹³ DOCUMENTOS A FORNECER: Prova da obtenção do consentimento por parte dos representantes legais dos menores ou incapazes

¹⁴ DOCUMENTOS A FORNECER: Parecer positivo do Encarregado de Proteção de Dados.

[Para obter este parecer irá ter de prestar as informações seguintes, entre outras: Detalhes dos procedimentos para recolha, armazenamento, proteção, retenção, transferência, destruição ou reutilização de dados (inclusive, metodologia de recolha, gravação digital, imagem, etc.), métodos de armazenamento e troca (LAN, nuvem, entre outras.), estrutura e preservação de dados (criptografia, pseudonimização, etc.), fusão de dados ou plano de troca, exploração comercial de conjuntos de dados, etc.). Detalhes dos procedimentos de segurança de dados (medidas de proteção para evitar uso imprevisto/indevido ou divulgação].

Nota: Este questionário baseia-se nos pressupostos de identificação de questões éticas e respetivos requisitos adotados pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) https://www.fct.pt/apoios/bolsas/concursos/docs/Bolsas_2021_GuiaEtica_PT.pdf e nos critérios de avaliação ética em vigor no programa-quadro de financiamento europeu H2020. <https://www.fct.pt/apoios/unidades/avaliacoes/2017/docs/EthicsGuide2017.pdf> https://www.fct.pt/apoios/projetos/concursos/ICDT/docs/ICDT_Ethics_Self_Assessment_Guide.pdf



Passo 1: Check-list de auto-avaliação ética

4. QUESTÕES ÉTICAS: PAÍSES TERCEIROS	SIM	NÃO	NÃO se aplica
O projeto envolve países não pertencentes à União Europeia? Se respondeu «SIM» continue para as restantes perguntas.		X	
As atividades relacionadas com o projeto e realizadas nesses países levantam potenciais questões éticas? (Tenha em atenção as questões éticas já identificadas nos quadros anteriores e se estas se colocarem em relação a países terceiros deverá entregar as informações e documentação aí mencionadas)			
Está prevista a utilização de recursos locais (por exemplo, amostras de tecidos de animais e/ou humanos, material genético, animais vivos, restos humanos, materiais de valor histórico, fauna ou flora em risco de extinção, etc.)? ^{15,16}			
Está prevista a importação de qualquer material - incluindo dados pessoais - de países não pertencentes à UE para a UE? ¹⁷			
Está prevista a exportação de dados pessoais, da UE para países não pertencentes à UE? ^{17,18,19}			
Caso o projeto envolva países de rendimento baixo e/ou médio baixo, estão planeadas ações de partilha de benefícios caso estes existam? ²⁰			
A situação no país poderia colocar em risco os indivíduos da equipa que integram o projeto? ²¹			

¹⁵ **INFORMAÇÕES A FORNECER:** Detalhes dos procedimentos para assegurar a segurança dos dados pessoais.

¹⁶ **INFORMAÇÕES A FORNECER:** Análise de risco-benefício (se aplicada).

DOCUMENTOS A FORNECER: Cópias de aprovações de ética e outras autorizações ou notificações (se necessário). Confirmação de que a atividade poderia ter sido legalmente realizada num país da UE (por exemplo, através da apresentação de um parecer de uma estrutura ética apropriada num país da UE).

¹⁸ **INFORMAÇÕES A FORNECER:** Detalhes dos recursos.

DOCUMENTOS A FORNECER: Para recursos humanos: cópias de aprovações de Ética. Para animais, plantas, microrganismos e conhecimento tradicional associado: documentação demonstrativa de conformidade com a Convenção das Nações Unidas sobre Diversidade Biológica (por exemplo, autorização de acesso e acordo de repartição de benefícios).

¹⁷ **INFORMAÇÕES A FORNECER:** Detalhes sobre os materiais que serão importados / exportados.

DOCUMENTOS A FORNECER: Cópias de licenças de importação / exportação

¹⁹ Ver quadro 3 acima

²⁰ **INFORMAÇÕES A FORNECER:** Detalhes sobre repartição de benefícios e capacitação.

²¹ **INFORMAÇÕES A FORNECER:** Detalhes sobre medidas de segurança

Nota: Este questionário baseia-se nos pressupostos de identificação de questões éticas e respetivos requisitos adotados pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) https://www.fct.pt/apoios/bolsas/concursos/docs/Bolsas_2021_GuiaEtica_PT.pdf e nos critérios de avaliação ética em vigor no programa-quadro de financiamento europeu H2020. <https://www.fct.pt/apoios/unidades/avaliacoes/2017/docs/EthicsGuide2017.pdf> https://www.fct.pt/apoios/projetos/concursos/ICDT/docs/ICDT_Ethics_Self_Assessment_Guide.pdf



Passo 1: *Check-list* de auto-avaliação ética

5. QUESTÕES ÉTICAS: UTILIZAÇÃO/ RECURSO A ANIMAIS	Sim	Não	Não se aplica
O projeto envolve animais? Se respondeu «Sim» a esta pergunta deverá anexar ao pedido de parecer uma exposição detalhada sobre a proveniência, utilização, segurança, cumprimento do princípio dos 3R em relação aos animais envolvidos no projeto e certificação das instituições e profissionais envolvidos.		X	

6. QUESTÕES ÉTICAS: AMBIENTE, SAÚDE E SEGURANÇA	Sim	Não	Não se aplica
O projeto envolve o uso de elementos que podem causar danos ao meio ambiente, a animais ou plantas? ²²		X	
O projeto relaciona-se com fauna e / ou flora / áreas protegidas ameaçadas de extinção? ²³		X	
O projeto envolve o uso de elementos que podem causar danos aos seres humanos, incluindo a equipa de projeto? ²⁴		X	

22 INFORMAÇÕES A FORNECER: Detalhes sobre medidas de segurança.

DOCUMENTOS A FORNECER: Classificação de segurança do laboratório. Cópia de autorizações de OGM (se necessário).

23 DOCUMENTOS A FORNECER: Autorizações específicas (se necessário).

24 INFORMAÇÕES A FORNECER: Detalhes sobre procedimentos de saúde e segurança.

DOCUMENTOS A FORNECER: Classificação de segurança do laboratório.

Nota: Este questionário baseia-se nos pressupostos de identificação de questões éticas e respetivos requisitos adotados pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) https://www.fct.pt/apoios/bolsas/concursos/docs/Bolsas_2021_GuiaEtica_PT.pdf e nos critérios de avaliação ética em vigor no programa-quadro de financiamento europeu H2020. <https://www.fct.pt/apoios/unidades/avaliacoes/2017/docs/EthicsGuide2017.pdf> https://www.fct.pt/apoios/unidades/avaliacoes/2017/docs/Ethics_Self_Assessment_Guide.pdf



Passo 1: Check-list de auto-avaliação ética

7. QUESTÕES ÉTICAS: FOCO EXCLUSIVO EM APLICAÇÕES CIVIS	Sim	Não	Não se aplica
Este projeto é suscetível de ter aplicações bélicas? ²⁷		X	

27 INFORMAÇÕES A FORNECER: Explicação do foco exclusivo de projeto civil. Justificação para a inclusão de parceiros militares ou tecnologias militares.

8. QUESTÕES ÉTICAS: POTENCIAL PARA UTILIZAÇÃO INDEVIDA	Sim	Não	Não se aplica
Este projeto tem potencial para uso indevido de resultados (potencial para uso malevolente / criminoso / terrorista)? ²⁸		X	

28 INFORMAÇÕES A FORNECER: Detalhes sobre possíveis abusos e detalhes sobre medidas de prevenção do abuso do(s) resultado(s) do projeto.

DOCUMENTOS A FORNECER: Cópias de autorizações (se necessário). Cópias de autorizações de segurança (se aplicável). Cópias das aprovações de ética (se aplicável).

9. QUESTÕES ÉTICAS: CONFLITOS DE INTERESSE/ TRANSPARÊNCIA	Sim	Não	Não se aplica
Este projeto apresenta conflitos de interesse? Nomeadamente, o seu financiamento poderá ser interpretado como sendo passível de influenciar os resultados? Ou os investigadores poderão beneficiar da obtenção de um certo tipo de resultados? ²⁹		X	

29 INFORMAÇÕES A FORNECER: Detalhes sobre as situações detetadas de conflitos de interesse.

Nota: Este questionário baseia-se nos pressupostos de identificação de questões éticas e respetivos requisitos adotados pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) https://www.fct.pt/apoios/bolsas/concursos/docs/Bolsas_2021_GuiaEtica_PT.pdf e nos critérios de avaliação ética em vigor no programa-quadro de financiamento europeu H2020. <https://www.fct.pt/apoios/unidades/avaliacoes/2017/docs/EthicsGuide2017.pdf> https://www.fct.pt/apoios/projectos/concursos/ICDT/docs/ICDT_Ethics_Self_Assessment_Guide.pdf

8.2. Autorização de uso de dados para fins de investigação – Exigo Consultores Lda

= E X I G O

DECLARAÇÃO

Para os devidos efeitos se declara que a Exigo Consultores Lda. (Exigo), com sede na Av Humberto Delgado, 33, 2860-021 Alhos Vedros, contribuinte número 505742292, cedeu à Dra. Ana Sofia Santos Vitor Oliveira Ferreira, aluna do Mestrado em Saúde Pública, número de aluna 20220452, uma base de dados composta por informações de natureza pública acerca dos programas de acesso precoce de medicamentos em Portugal, relativos ao período de janeiro 2020 a dezembro 2023.

Mais se informa que a Exigo não possui nenhum conflito de interesses relativo a esta base de dados ou à dissertação de mestrado da Dra. Ana Sofia Santos Vitor Oliveira Ferreira.

Lisboa, 06 de agosto de 2024



EXIGO CONSULTORES LDA.

Jorge Félix, Diretor

Alameda dos Oceanos 61,
escritório 1.2
1990-077 Lisboa

T 218 967 158/9
E geral@exigoconsultores.com
W exigoconsultores.com



8.3. Caraterização dos PAP a medicamentos inovadores em Portugal, segundo grupo farmacoterapêutico

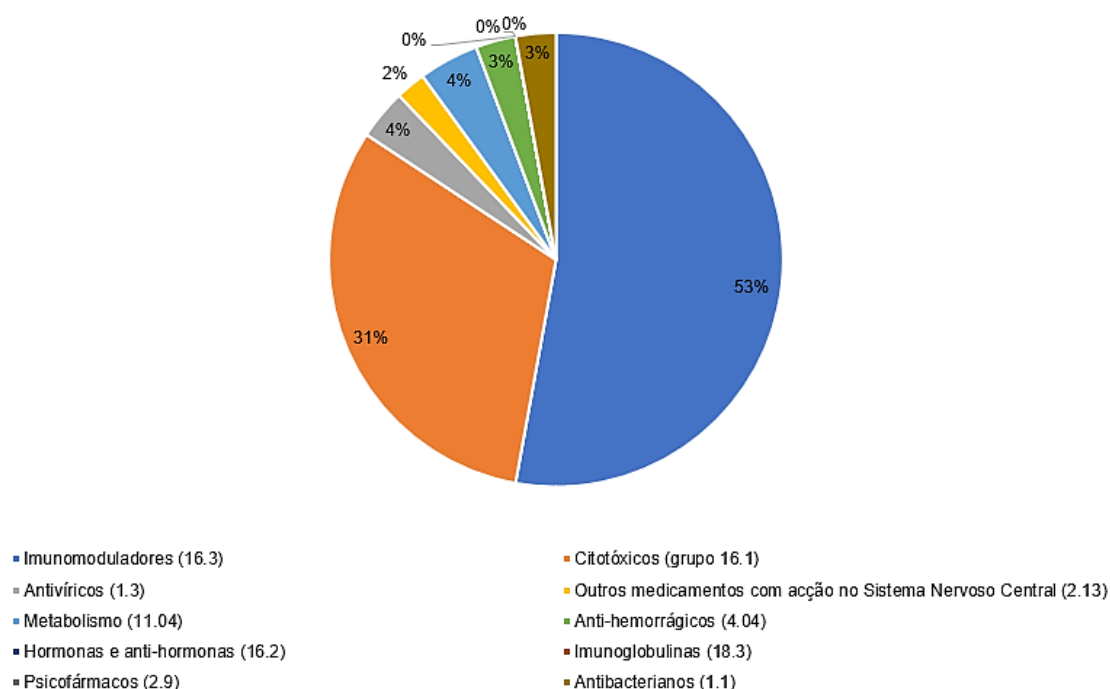


Figura 29. Caraterização das decisões de deferimento aos PAP, em Portugal entre 2020 e 2023, segundo grupo farmacoterapêutico

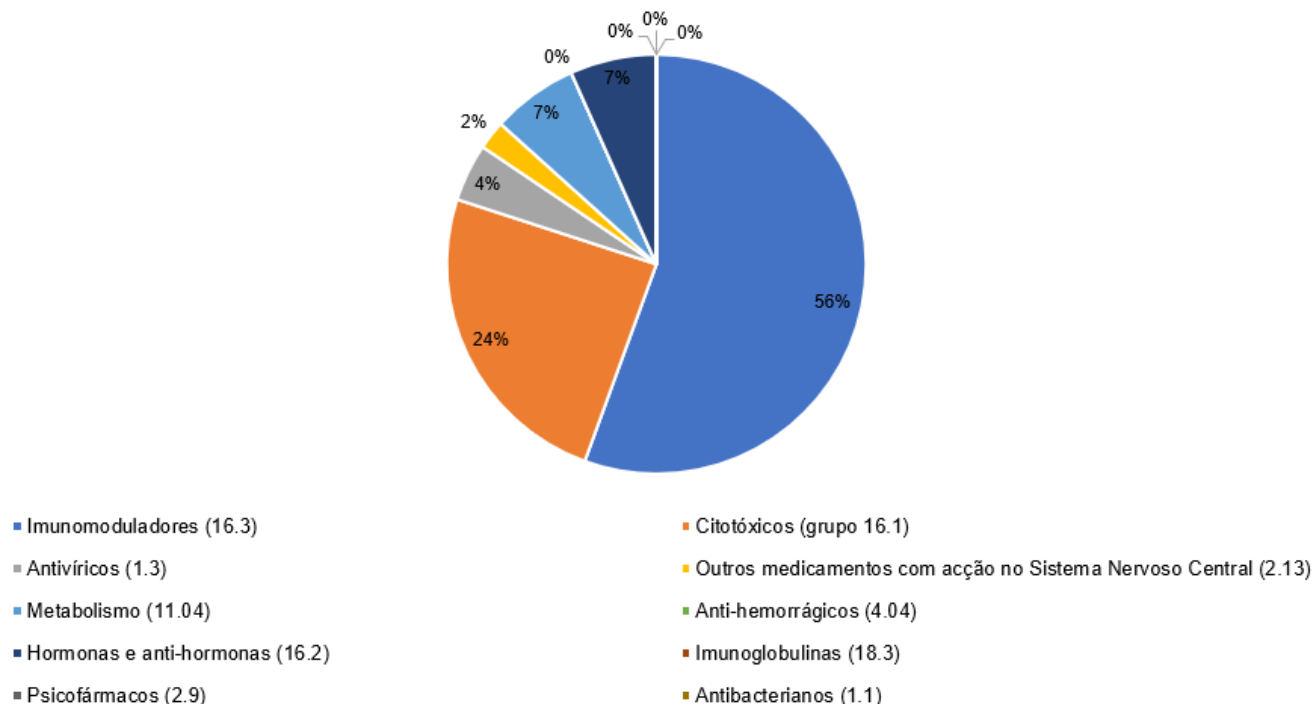


Figura 30. Caraterização das decisões de indeferimento aos PAP, em Portugal entre 2020 e 2023, segundo grupo farmacoterapêutico

8.4. Comparação do tempo entre AIM e decisão de FP dos medicamentos órfãos *versus* os não órfãos

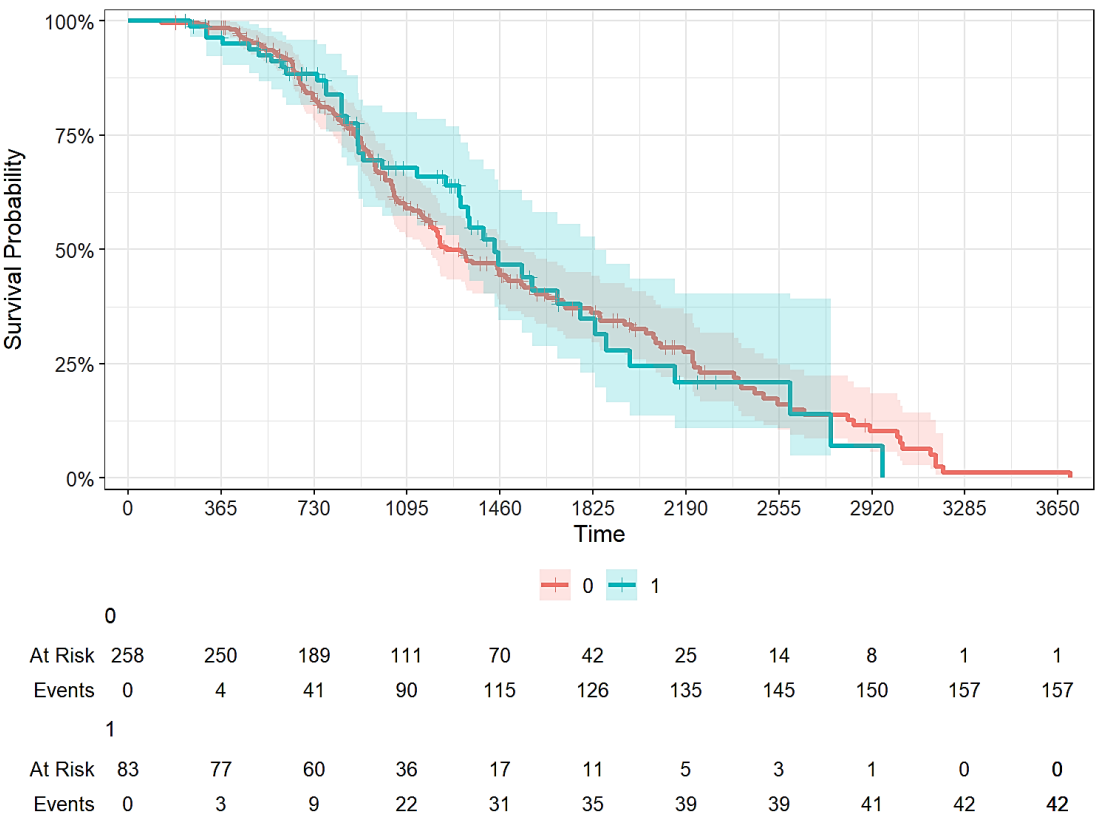


Figura 31. Curva de *Kaplan-meier* do tempo entre AIM e decisão de FP de medicamentos órfãos (1, linha azul, n=83) e não órfãos (0, linha vermelha, n=258)

8.5. Comparação do tempo entre AIM e decisão de FP dos medicamentos citotóxicos *versus* os não citotóxicos

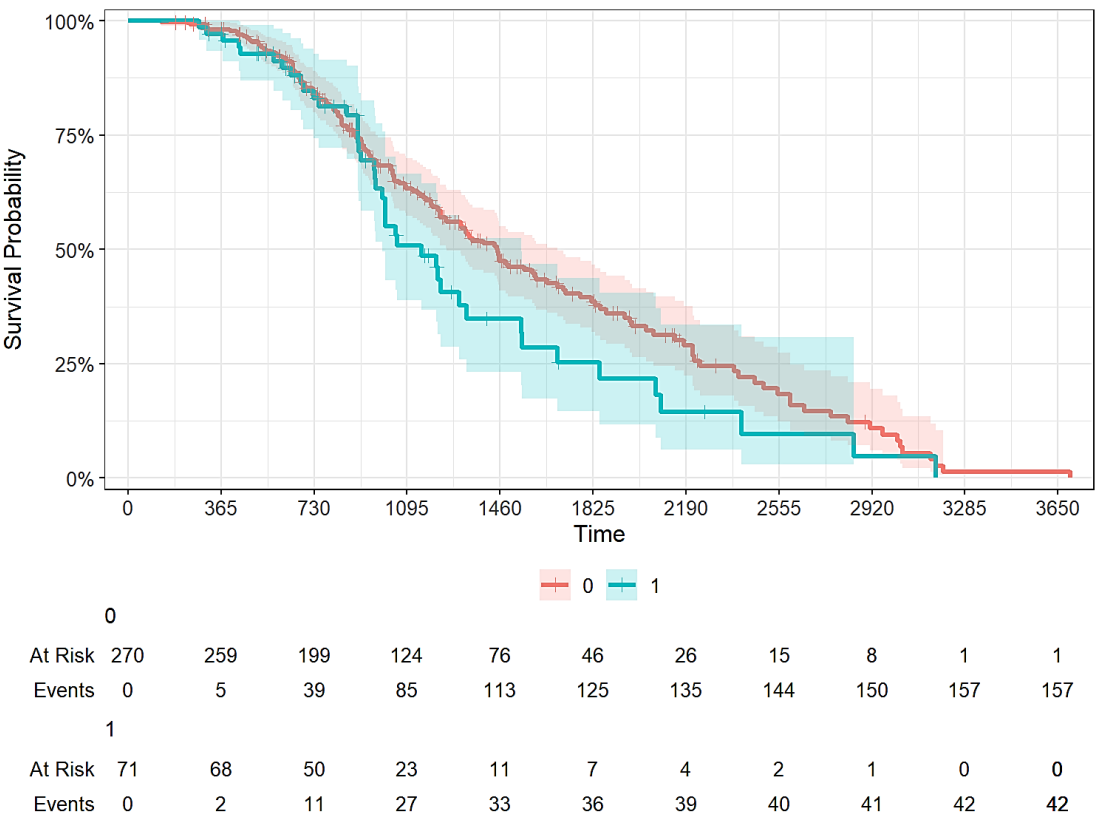


Figura 32. Curva de *Kaplan-meier* do tempo entre AIM e decisão de FP de medicamentos citotóxicos (GFT 16.1) (1, linha azul, n=71) e não citotóxicos (0, linha vermelha, n=270)

8.6. Comparação do tempo entre AIM e decisão de FP dos medicamentos imunomoduladores *versus* os não imunomoduladores

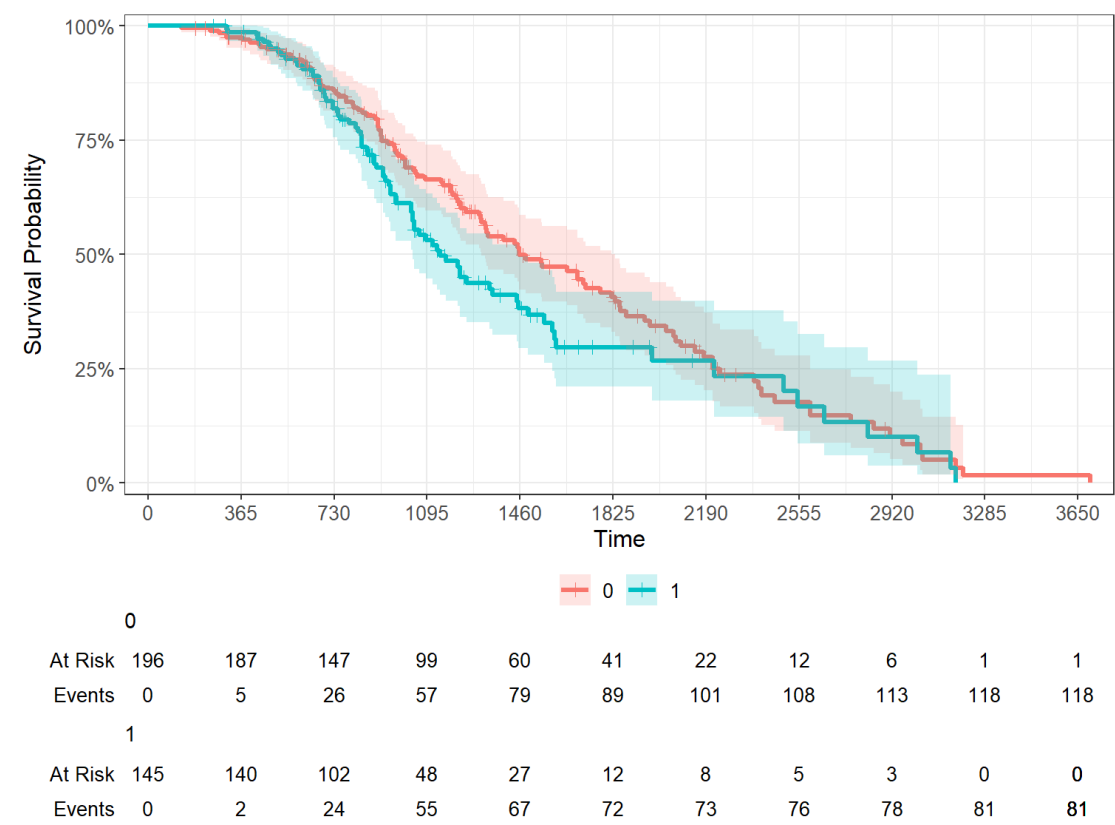


Figura 33. Curva de *Kaplan-meier* do tempo entre AIM e decisão de FP de medicamentos imunomoduladores (GFT 16.3) (1, linha azul, n=145) e não imunomoduladores (0, linha vermelha, n=196)

8.7. Comparação entre o acesso aos medicamentos imunomoduladores através de PAP *versus* tempo convencional do processo de ATS

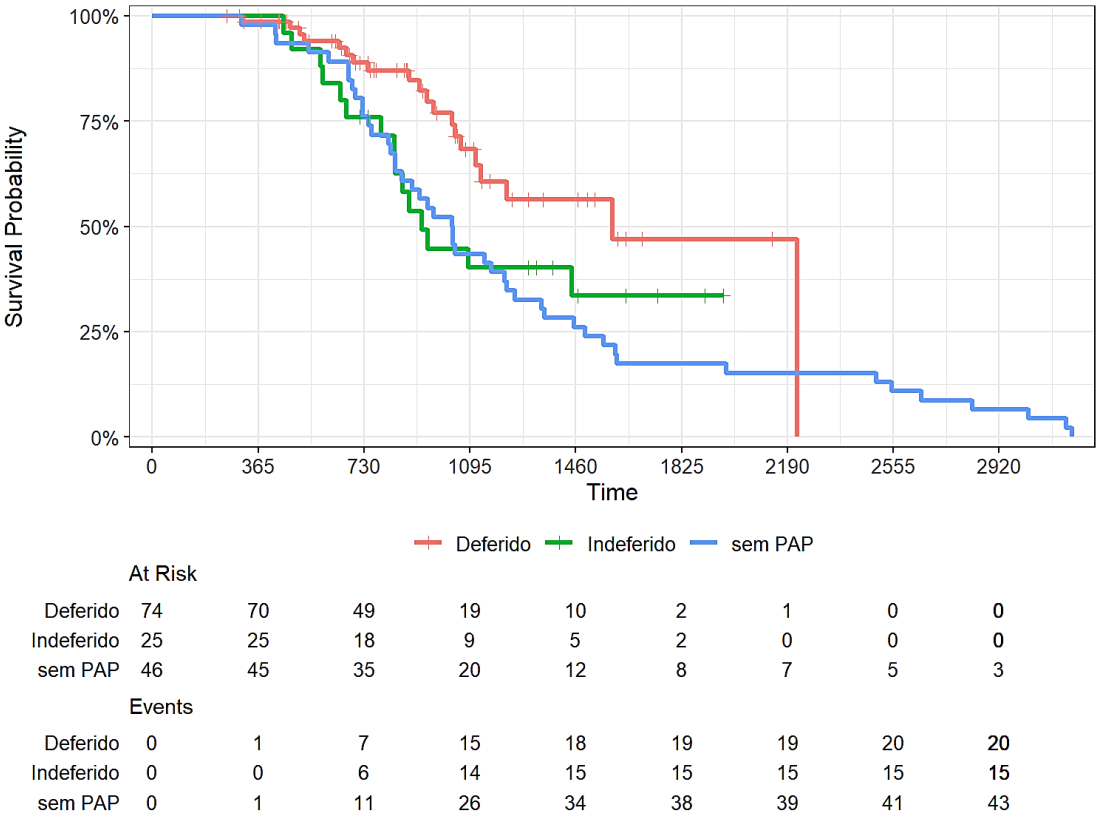


Figura 34. Curva de *Kaplan-meier* do tempo entre AIM e decisão de FP de medicamentos imunomoduladores em três grupos: os submetidos a PAP, deferidos (n=74) e indeferidos (n=25); e os sem PAP (n=46)

8.8. Comparação entre o acesso aos medicamentos não órfãos através de PAP *versus* tempo convencional do processo de ATS

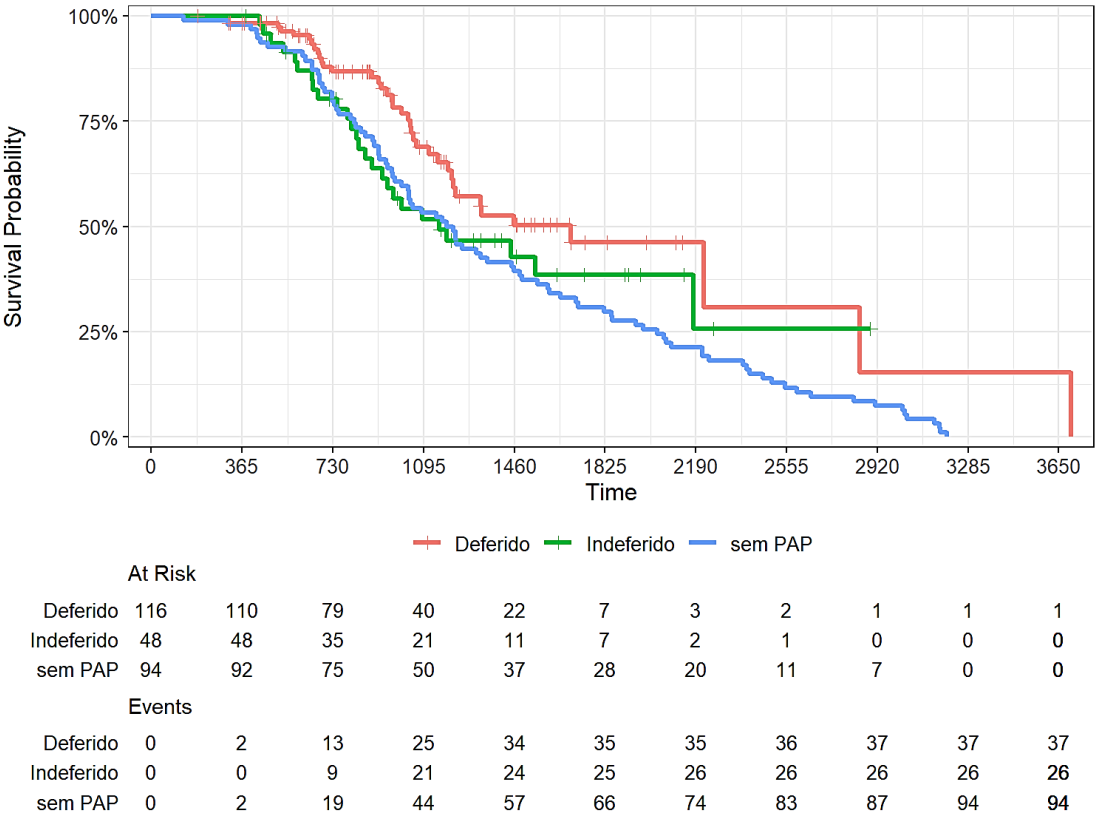


Figura 35. Curva de *Kaplan-meier* do tempo entre AIM e decisão de FP de medicamentos não órfãos em três grupos: os submetidos a PAP, deferidos (n=116) e indeferidos (n=48); e os sem PAP (n=94)

8.9. Comparação entre o acesso aos medicamentos não citotóxicos através de PAP *versus* tempo convencional do processo de ATS

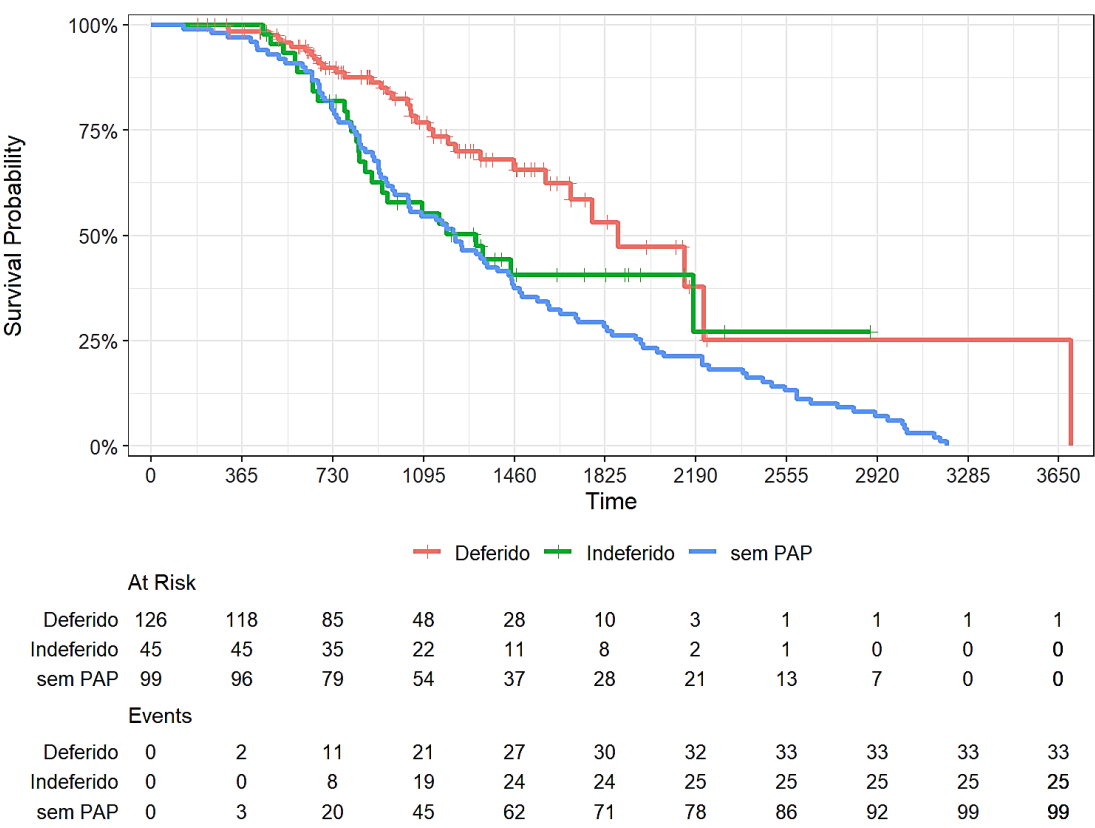


Figura 36. Curva de *Kaplan-meier* do tempo entre AIM e decisão de FP de medicamentos não citotóxicos em três grupos: os submetidos a PAP, deferidos (n=126) e indeferidos (n=45); e os sem PAP (n=99)

8.10. Comparação entre o acesso aos medicamentos não imunomoduladores através de PAP versus tempo convencional do processo de ATS

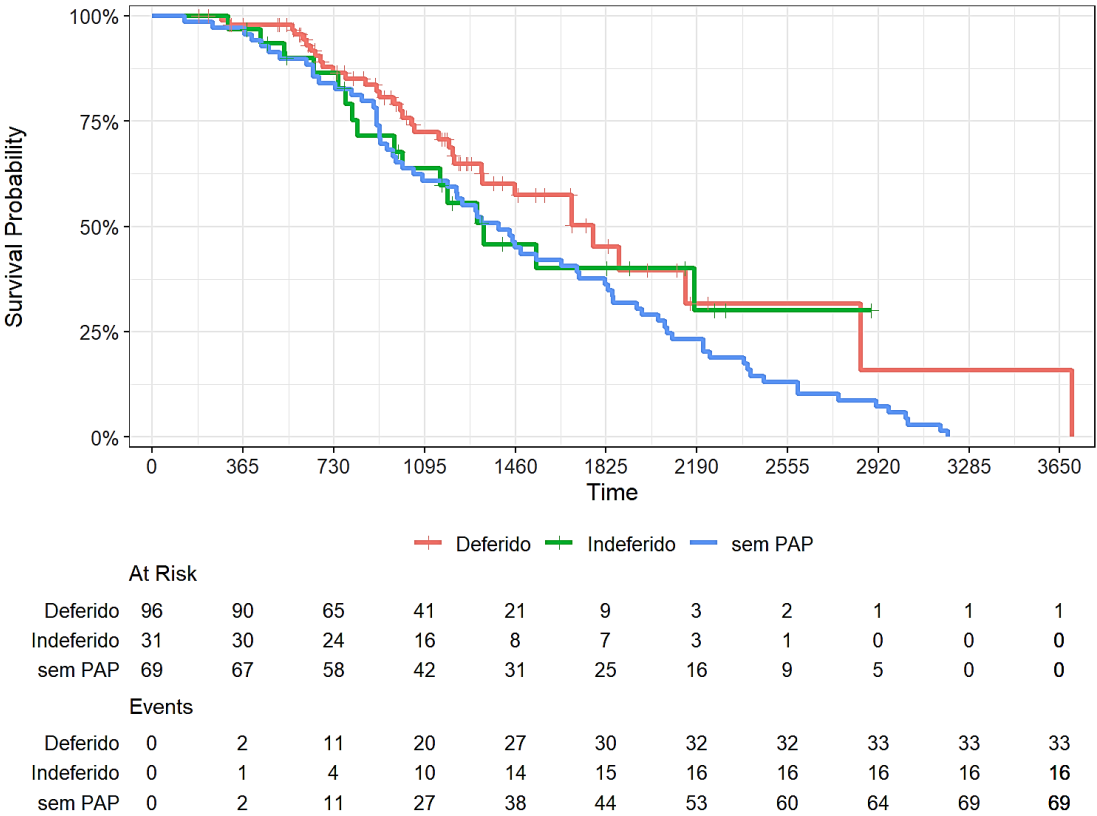


Figura 37. Curva de *Kaplan-meier* do tempo entre AIM e decisão de FP de medicamentos não imunomoduladores em três grupos: os submetidos a PAP, deferidos (n=96) e indeferidos (n=31); e os sem PAP (n=69)