

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



**Modelo regulamentar de enquadramento da  
autorização de introdução no mercado e da  
avaliação para o acesso pelos utilizadores**

**Paulo Jorge Martins Pereira**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Beatriz da Silva  
Lima, Professora Catedrática

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2021**



**Universidade de Lisboa**  
**Faculdade de Farmácia**



**Modelo regulamentar de enquadramento da  
autorização de introdução no mercado e da  
avaliação para o acesso pelos utilizadores**

**Paulo Jorge Martins Pereira**

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

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Beatriz da Silva  
Lima, Professora Catedrática

**2021**

# Resumo

A evolução dinâmica do setor farmacêutico nos últimos anos tem imposto desafios significativos aos países, e aos respetivos sistemas de saúde, em matéria de acesso a medicamentos. A nível europeu, apesar da avaliação de medicamentos assentar em critérios harmonizados, a concessão de autorização de introdução no mercado, não é *per se*, garante de que existirá um acesso equitativo e universal.

Porém, a avaliação de medicamentos nem sempre seguiu critérios harmonizados. Diversas iniciativas de cooperação internacional foram decisivas para dotar os reguladores de ferramentas que contribuíssem para fazer face aos desafios que se impunham, e permitiram que se atingisse essa harmonização. Um dos exemplos mais relevantes é, inevitavelmente, o *Common Technical Document*.

Atualmente, o modelo europeu de avaliação de medicamentos está bem estabelecido e uniformizado na comunidade, dependendo a concessão da autorização de introdução no mercado dependente de um de vários procedimentos preconizados no enquadramento regulamentar europeu.

Nesse sentido, os problemas em relação ao acesso não residem na concessão da autorização de introdução no mercado, mas sim em outras áreas, como por exemplo a avaliação de tecnologias de saúde ou decisões de preço e reembolso, onde existe uma grande heterogeneidade nos procedimentos, o que condiciona o acesso entre os vários países da União Europeia, como representado pelo caso dos medicamentos órfãos.

Posto isso, esta monografia procurou analisar diversas áreas e ações relevantes para a melhoria do acesso. Recorrer a atividades de *Horizon Scanning*, a melhor utilização de avaliação de tecnologias de saúde como ferramenta de priorização na tomada de decisão, a maior incorporação de *Real World Evidence* e adoção de novas estratégias relativas à negociação de preços, aliadas à intensificação de iniciativas de cooperação supranacional, são exemplos de ações que poderão contribuir para esse objetivo. Finalmente, e pelo seu cariz, a estratégia farmacêutica para a Europa poderá vir a desempenhar um papel decisivo para efetivar várias dessas ações.

**Palavras-chave:** Avaliação de Medicamentos; Acesso pelo utilizador; Medicamentos órfãos;

# Abstract

In recent years, the dynamic evolution of the pharmaceutical sector has imposed significant challenges to countries and their health systems in terms of access to medicines. At the European level, although the evaluation of medicines is based on harmonized criteria, the granting of marketing authorization is not, *per se*, a guarantee that there will be equitable and universal access.

However, medicines evaluation did not always follow harmonized criteria. Several international cooperation initiatives were decisive in providing regulators with tools that would contribute to face the imposed challenges and allowed to achieve this harmonization. One of the most relevant examples is, inevitably, the *Common Technical Document*.

Currently, the European model for medicines evaluation is well established and uniformized in the community, depending the grant of marketing authorization on one of several procedures included in the European regulatory framework.

In this sense, the problems related to access do not lie in the granting of marketing authorization, but in other areas, such as the health technology assessment or pricing and reimbursement decisions, where there is great heterogeneity that constrains the access between the various countries of the European Union, as represented by the case of orphan drugs.

This monography sought to analyze several areas and actions relevant to improve access. Therefore, resorting to *Horizon Scanning* initiatives, wider use of health technology assessment as a prioritization tool in decision-making, more incorporation of Real World Evidence and adoption of new strategies related to price negotiation, combined with better supranational cooperation, are examples of actions that will contribute to this objective. Finally, and due to its nature, European pharmaceutical strategy may play a decisive role in carrying out several of these actions.

**Keywords:** Medicines evaluation; User access; Orphan Drugs;

# Agradecimentos

Chegado a este momento muito impactante na minha vida e, apesar destes textos não serem o meu forte, gostaria de deixar o meu agradecimento a todos aqueles que marcaram o meu percurso académico, e que, de uma forma ou de outra foram importantes nesta jornada que culminou com a execução da presente monografia.

Primariamente, agradecer ao professor doutor Rogério Gaspar pelos conhecimentos passados, e pelo apoio prestado, pois foram importantíssimos para o desenvolvimento do meu trabalho.

À minha família, não existem palavras que permitam quantificar ou qualificar todo o apoio e força que me deram, desde sempre, por isso expresso a minha imensa gratidão, pois foram fulcrais para a chegada a este momento.

Aos meus amigos, agradeço por todas as experiências e memórias que ficam deste trajeto, e sem dúvida, contribuíram para que fosse incrível.

# Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ATS – Avaliação de Tecnologias de Saúde

CE – Comissão Europeia

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use

CMDh – Coordination group for mutual recognition and decentralised procedure for human medicinal products

COVID-19 – Coronavirus Disease 2019

CPMP – Committee on Proprietary Medicinal Products

CTD – Common Technical Document

eCTD – electronic Common Technical Document

EM – Estado-Membro

EMA – European Medicines Evaluation Agency

EMA – European Medicines Agency (Agência Europeia do Medicamento)

EME – Estados-Membros Envolvido

EMR – Estado-Membro de Referência

EUA – Estados Unidos da América

EUnetHTA – European Network for Health Technology Assessment

FDA – Food and Drugs Administration

ICDRA – International Conference of Drug Regulatory Authorities

ICH – International Council for Harmonisation

ICMRA – International Coalition of Medicines Regulatory Authorities

I&D – Investigação e Desenvolvimento

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

OMS – Organização Mundial da Saúde

PRIME – Priority Medicines

RCM – Resumo das Características do Medicamento

RWD – Real World Data

RWE – Real World Evidence

UE – União Europeia



## Índice:

1	Introdução.....	9
2	<i>Common Technical Document (CTD)</i> .....	11
3	Cooperação internacional.....	16
3.1	ICDRA .....	16
3.2	ICH.....	17
3.3	ICMRA.....	18
4	O modelo europeu de avaliação de medicamentos .....	19
4.1	Evolução histórica da regulamentação europeia .....	19
4.2	Autorização de introdução no mercado.....	22
4.2.1	Procedimento Centralizado .....	22
4.2.2	Procedimento de Reconhecimento Mútuo .....	23
4.2.3	Procedimento Descentralizado .....	24
4.2.4	Procedimento Nacional .....	25
4.3	O papel do INFARMED .....	25
4.4	Sistema na resolução de necessidades clínicas não resolvidas .....	26
4.4.1	Avaliação Acelerada .....	26
4.4.2	Priority Medicines (PRIME) .....	27
4.4.3	Autorização Condicional.....	27
4.4.4	Autorização em circunstâncias excepcionais .....	28
5	Acesso pelo utilizador .....	29
5.1	Colaborações regionais voluntárias.....	29
5.1.1	BeNeLuxA .....	29
5.1.2	Declaração de La Valletta .....	30
5.2	<i>Horizon Scanning</i> .....	31
5.3	Avaliação de tecnologias de saúde.....	33
5.3.1	Contexto histórico da avaliação de tecnologias de saúde .....	34
5.3.2	EUnetHTA .....	35
5.3.3	Enquadramento regulamentar da avaliação de tecnologias de saúde.....	37
5.4	Preço.....	38
5.5	Robustez da evidência: <i>Real World Evidence (RWE)</i> .....	40
5.6	Estratégia farmacêutica para a Europa .....	41
6	O caso dos medicamentos órfãos .....	44
7	Comentário Final.....	46
	Referências Bibliográficas .....	48

## Índice de Figuras:

Figura 1: Organização do CTD (11) .....	11
Figura 2: Procedimento geral de <i>Horizon Scanning</i> (68).....	32
Figura 3: A importância das ATS na ponte entre a investigação e a decisão de políticas (81,82) .....	33
Figura 4: Organização do HTA Core Model® (98).....	37

## Índice de Tabelas:

Tabela 1: Descrição resumida dos principais conteúdos do <i>CTD</i> (5) .....	12
---	----

Tabela 2: Principais diretivas com impacto no enquadramento regulamentar da AIM até ao surgimento da Diretiva 2001/83/CE..... 19

# 1 Introdução

O setor do medicamento, como atualmente existe, especialmente a nível regulamentar, deve a sua edificação a algumas tragédias ocorridas no século passado. A tragédia da Talidomida, foi decisiva para marcar um claro antes e depois, para a regulamentação do setor, passando, desde aí, a entrada de novos medicamentos no mercado a estar condicionada a uma avaliação *ex-ante* mais rigorosa. Hoje em dia, o sistema europeu de avaliação de medicamentos, opera para uma população de mais de 400 milhões de pessoas, para garantir o acesso às populações, de medicamentos aprovados com base num perfil benefício-risco positivo, após um extenso escrutínio para aferir a sua qualidade, segurança e eficácia (1,2).

Porém, essa criação do sistema europeu de avaliação de medicamentos enfrentou vários desafios, principalmente pela falta de uniformidade e harmonização dos critérios de avaliação de medicamentos entre os diversos países. Com base no diálogo e partilha de experiências, o modelo europeu ultrapassou essas limitações, e ainda é um dos melhores exemplos a demonstrar a possibilidade efetiva de desenvolver harmonização regional no setor farmacêutico (3).

Atualmente, com o setor num processo contínuo de adaptação aos desafios decorrentes da globalização, as iniciativas como o *International Council for Harmonisation (ICH)*, *International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA)* e *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA)* têm sido fulcrais para dotar os sistemas reguladores de ferramentas importantes, enquanto endereçam temáticas prementes. Uma das mais importantes ferramentas resultante das iniciativas de cooperação foi o *Common Technical Document (CTD)*, que desde a sua introdução tem permitido uma utilização mais adequada dos recursos, evitando a duplicação de esforços, e reforçando a necessidade de harmonização que o setor exige (4,5).

Porém, a avaliação regulamentar com vista à concessão da autorização de introdução no mercado (AIM), reflete apenas uma etapa do processo, não constituindo uma condição suficiente para garantir o acesso universal, equitativo e com qualidade a medicamentos e cuidados de saúde, conforme preconizado pelo sistema europeu, entre outros. Dados dos últimos anos, demonstram que após a obtenção de AIM, muitos medicamentos continuam a não estar disponíveis para o utilizador final, com limitações de disponibilidade e de tempo para o acesso, demonstrando assimetrias significativas entre os diferentes países europeus (6).

A barreira ainda existente entre o processo de concessão da AIM e o acesso, torna-se ainda mais evidente no caso dos medicamentos destinados a tratar doenças raras, os

medicamentos órfãos, e que acabam por ter preços mais elevados, sem que muitas vezes esse preço se reflita em valor terapêutico acrescentado, o que é causa de problemas graves nos sistemas de saúde nacionais, que dispõem sempre de recursos limitados. Nesse sentido, as limitações na alocação dos recursos poderão ter impacto significativo no acesso (7).

Os medicamentos órfãos são então um exemplo ilustrativo, também pelo facto da avaliação regulamentar do seu estatuto ser feita de forma centralizada, e portanto com critérios homogêneos para os vários países europeus. No entanto, o processo de avaliação de tecnologias de saúde (ATS), com vista a informar as decisões em matéria de preço e reembolso é, no quadro europeu, da soberania de cada país, o que influencia o acesso, tornando-o assimétrico. Dessa forma, e à semelhança também aí várias iniciativas de cooperação têm sido encetadas, com particular destaque para a European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA), com vista à harmonização de critérios, na ATS, bem como colaborações regionais voluntárias, que além da ATS, também incidem o seu trabalho sobre outras atividades (8,9).

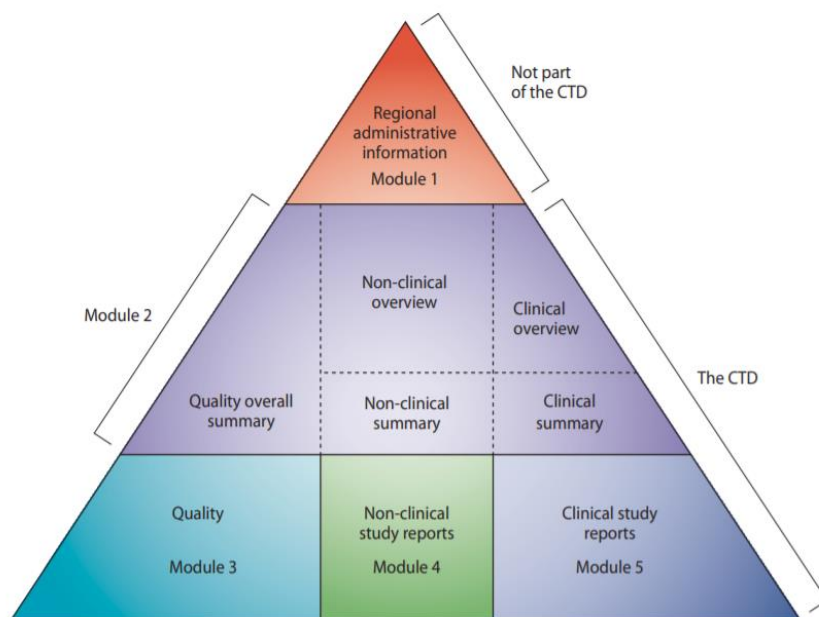
Várias iniciativas têm sido desenvolvidas com o objetivo de melhorar o acesso. A Comissão Europeia (CE) através da sua Estratégia Farmacêutica para a Europa identifica áreas sobre as quais deverão vir a incidir atividades com vista a garantir a melhoria do acesso (10).

Esta monografia tem, então, o intento de descrever os processos a que é sujeito um medicamento, desde a sua avaliação regulamentar até ao acesso pelo utilizador, procurando analisar melhorias e ações que poderão impactar positivamente o processo, com vista à melhoria do acesso a medicamentos, recorrendo para esse efeito ao caso dos medicamentos órfãos.

## 2 Common Technical Document (CTD)

O CTD surge como consequência do trabalho realizado na harmonização de várias componentes relacionadas com o processo de avaliação de medicamentos, emanadas a partir da ICH. Consequentemente, o CTD pode definir-se como um formato internacional harmonizado, no qual os requerentes de AIM reúnem a informação referente à qualidade, segurança e eficácia do novo medicamento, para ser submetido às autoridades reguladoras das regiões ICH, como por exemplo União Europeia (UE), Estados Unidos da América (EUA) ou Japão. A grande vantagem do formato reside no facto de evitar a duplicação de esforços, e permitir a poupança de recursos para os reguladores e para os requerentes, na mesma medida em que consegue aumentar a eficácia da comunicação entre os diversos reguladores (5).

A informação do CTD encontra-se dividida em 5 módulos, sendo o primeiro específico de cada região, e os restantes quatro módulos comuns, conforme representado na Figura 1:



**Figura 1: Organização do CTD (11)**

No que concerne ao conteúdo de cada módulo do CTD, em termos genéricos, pode ser descrito conforme indicado na Tabela 1:

**Tabela 1: Descrição resumida dos principais conteúdos do CTD (5)**

	<b>Resumo dos conteúdos</b>
<b>Módulo 1 – Informações Regionais</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ O conteúdo do módulo 1 comporta toda a informação regional que permite que, por exemplo, uma submissão feita nos EUA, não seja em tudo igual a uma submissão feita na UE;</li> <li>→ Dividido em 10 secções, neste módulo são referidos os dados administrativos específicos para a UE;</li> <li>→ No módulo 1 deverão ser indicados, entre outros, a via para a qual é submetido o pedido (Avaliação por procedimento Centralizado, Reconhecimento Mútuo, Descentralizado ou Nacional);</li> <li>→ Também neste módulo o requerente de AIM deverá submeter os documentos que substanciam as informações do produto (Resumo das Características do Medicamento (RCM), Folheto Informativo e Rotulagem);</li> <li>→ Para medicamentos submetidos a avaliação, e cuja indicação é a mesma que um medicamento órfão, é no módulo 1 que o requerente deverá, de forma obrigatória, apresentar esclarecimentos devido à exclusividade de mercado dos medicamentos órfãos;</li> <li>→ Nas três últimas secções do módulo 1, é submetida a documentação referente à farmacovigilância, informação relacionada com os ensaios clínicos e informação relativa a pediatria;</li> </ul>

	<p>→ No fim do módulo, são ainda endereçadas respostas a questões que possam ser colocadas pelos reguladores durante o processo de avaliação, e de dados adicionais que necessitam de ser submetidos, e que se aplicam apenas aos procedimentos de reconhecimento mútuo, descentralizados e nacionais;</p>
<p><b>Módulo 2 – Resumos do <i>CTD</i></b></p>	<p>→ Entre os vários conteúdos do módulo 2, o requerente de AIM deverá submeter, numa das primeiras secções, uma breve introdução do medicamento, descrevendo diversos pontos como a sua classe farmacológica ou o mecanismo de ação;</p> <p>→ Deve constar neste módulo, igualmente, um sumário geral da qualidade, que sintetize a informação apresentada no módulo 3, abordando os seus pontos-chave, de forma que quando for feita a avaliação da documentação, se possa ter uma visão geral do módulo 3;</p> <p>→ Neste módulo é também feito um retrato geral dos dados não clínicos, aos quais deverá ser feita uma análise crítica em matéria de dados farmacológicos, farmacocinéticos e toxicológicos, por forma a que seja possível refletir-se sobre os dados obtidos, para aferir a sua validade em termos de segurança para uso humano;</p> <p>→ De igual forma, o requerente deverá fazer um retrato geral dos dados clínicos, descrevendo as conclusões a retirar desses dados, ao invés de proceder à sua recapitulação, aferindo por fim, os benefícios e riscos do medicamento sujeito a avaliação;</p> <p>→ Nas duas secções finais do módulo o requerente de AIM efetua um resumo dos dados não clínicos e clínicos presentes no <i>CTD</i>;</p>

<p><b>Módulo 3 - Qualidade</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Ao longo do módulo 3, o requerente é responsável por elaborar uma descrição de diversos pontos relacionados com a qualidade, como o são as componentes de química, fabrico e controlos;</li> <li>→ No módulo existem quatro secções principais, relativas à substância ativa, medicamento, e as últimas referentes aos anexos e informações regionais;</li> <li>→ Em matéria de substância ativa, o requerente de AIM deverá descrever de forma detalhada a informação relativa à substância ativa e a sua relação com a qualidade, incidindo, entre outros, sobre dados relacionados com o fabrico, informações sobre acondicionamento e dados de estabilidade;</li> <li>→ Na secção relativa à substância ativa, o requerente poderá remeter qualquer informação para a farmacopeia europeia, caso a substância lá esteja descrita, utilizando para esse efeito o esquema CEP;</li> <li>→ Quanto à secção referente ao medicamento, deverá descrever-se, à semelhança do que é feito para a substância ativa, a informação referente ao medicamento capaz de influenciar a sua qualidade, abordando, portanto, pontos como a descrição e composição do produto, desenvolvimento farmacêutico, fabrico, acondicionamento e dados de estabilidade;</li> </ul>
<p><b>Módulo 4 – Relatórios Não Clínicos</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ O módulo 4 engloba todos os dados provenientes de ensaios efetuados, que permitam aferir a segurança do novo medicamento, incidindo sobre a farmacologia, farmacocinética e toxicologia do mesmo;</li> <li>→ No caso dos medicamentos genéricos, não deverá ser submetida documentação neste módulo, uma vez que a sua aprovação carece apenas da demonstração de</li> </ul>



	bioequivalência em relação ao medicamento de referência;
<b>Módulo 5 – Relatórios Clínicos</b>	<p>→ No módulo 5, estão descritos os relatórios clínicos que servem de suporte ao pedido de AIM, e permitem aferir a eficácia do medicamento;</p> <p>→ Ao longo do módulo o requerente deverá colocar os vários estudos efetuados, em cada uma das secções disponíveis, e no caso de não ter efetuado algum dos estudos a que as secções façam referência, deverá providenciar a indicação de que o estudo dessa secção não foi efetuado;</p>

## 3 Cooperação internacional

As últimas décadas têm demonstrado uma forte transformação do setor farmacêutico, estando o setor sujeito a um progressivo processo de globalização. Nesse sentido, várias iniciativas de cariz cooperativo, de dimensão internacional, têm vindo a ser determinantes para harmonizar os critérios de avaliação de medicamentos, promovendo uma forte transformação do enquadramento regulamentar no que concerne à AIM. Como consequência destas iniciativas e da harmonização a elas subjacente, os resultados na avaliação de novos medicamentos, entre a *European Medicines Agency* (EMA) e a *Food and Drugs Administration* (FDA) demonstram uma grande concordância entre as decisões tomadas por ambas as agências (12).

### 3.1 ICDRA

Com início no ano de 1980, a ICDRA, criada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), foi idealizada com o objetivo de promover um fórum de debate e aproximação, entre os Estados-Membros da OMS, especialmente em matéria de harmonização nos padrões de trabalho, ao nível da qualidade, segurança e eficácia de medicamentos. Afirmando-se como um importante fórum de discussão de cooperação internacional, a conferência tem como pretensão abordar temáticas prementes relativas à saúde pública, culminando com medidas recomendatórias quer para a OMS, quer para os Estados-Membros. A sua coordenação é responsabilidade do Departamento de Regulação e Pré-qualificação da OMS (13).

Na sua última edição, em 2018, a discussão, entre outros pontos, incidiu sobre questões decisivas para a melhoria da avaliação de medicamentos, e a sua chegada ao mercado, espelhadas nas recomendações referentes à colaboração, convergência e harmonização regulamentar, bem como no debate sobre como melhorar o acesso aos produtos da inovação (13).

A edição de 2020, que deveria acontecer na Índia, não se realizou, em consequência da pandemia de *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Contudo, em Setembro do presente ano, irá decorrer de forma extraordinária, e em formato virtual, sendo que em 2022, a conferência acontecerá na Índia (14).

## 3.2 ICH

A *International Conference on Harmonisation*, idealizada à margem da ICDRA, de 1989, impulsionada pelo exemplo europeu do mercado único, foi, possivelmente, a iniciativa de cooperação internacional mais importante para a harmonização dos critérios técnico-científicos, com real impacto no enquadramento regulamentar da AIM dos países aderentes (3,15).

Iniciada no ano de 1990, a ICH, foi capaz de reunir, primariamente, agências reguladoras da Europa, Japão e EUA, bem como parceiros da indústria, com o objetivo claro de obter padrões de trabalho harmonizados, e, naquela que pode ser considerada a primeira fase da existência da ICH, resultou na produção de inúmeras *guidelines*, em matéria de qualidade, segurança e eficácia, relacionadas com as várias fases do ciclo de vida do medicamento (15,16).

Durante essa fase, para além de dezenas de *guidelines* e orientações, há a destacar, ao nível do impacto para o enquadramento regulamentar da AIM, o surgimento do CTD, e posteriormente do *electronic Common Technical Document (eCTD)*, devido à sua importância na produção de benefícios quer para a indústria, quer para os reguladores, tendo possibilitado que através de um formato comum, se reduzissem os custos monetários e temporais, na submissão e avaliação dos respetivos *dossiers* de AIM (16).

Contemplada a necessidade de implementar o CTD na diretiva 2003/63/CE de 25 de Junho de 2003 (17), o documento tornou-se obrigatório a partir de 1 de Julho de 2003, para os novos pedidos de AIM, na UE. Simultaneamente, ainda em 2003, tornou-se o formato preferível, e mais recomendado pela FDA, nos pedidos de *New Drug Application* (18), passando depois a obrigatório. Anos mais tarde, começou a implementar-se o sistema de submissão com recurso ao eCTD, sendo obrigatório, na Europa, para o procedimento centralizado desde 2010 (19), estando também em aplicação no restante tipo de procedimentos (20).

No ano de 2015, já dentro do que pode ser considerada a segunda fase do ICH, este adquire a designação de *International Council for Harmonisation* (15), estabelecendo-se como uma Organização Não Governamental, sendo um que dos principais motivos para essa alteração, remetia à necessidade do ICH necessitar de se tornar mais independente em relação à indústria farmacêutica (16).

Nesta segunda fase da existência do ICH, o foco tem sido conduzir a aplicação das normas e *guidelines* a países não pertencentes às regiões fundadoras do ICH.

### 3.3 ICMRA

O paradigma global e os desafios excepcionais impostos em matéria de regulamentação e de segurança de medicamentos de uso humano, exigem que os reguladores, tenham a capacidade de criar fóruns de debate e partilha de informação, de forma a que se melhorem os métodos de trabalho. Dessa forma, e tendo em conta a complexidade do trabalho efetuado pelos reguladores, gerou-se o contexto ideal para a criação da ICMRA (21,22).

A ICMRA é uma iniciativa que pretende fomentar a partilha de informação, desenvolver a comunicação global, na mesma medida em que se prepara para possíveis crises e desafios impostos em matéria regulamentar. Diferencia-se de outras iniciativas de cooperação internacional, essencialmente por ter a capacidade de juntar à mesa os líderes de várias agências reguladoras, cujo propósito passa por procurar proporcionar oportunidades de debate dos desafios regulamentares globais apontando a sua resolução para uma base de estratégias conjuntas, identificar maneiras de potenciar os recursos e as iniciativas existentes, bem como ser capaz de gerar sinergias e emanar orientações para atividades e áreas de trabalho comuns às diversas agências. Com esse propósito foram criados vários grupos de trabalho que incidem sobre áreas transversais às diversas agências reguladoras (21,23).

Esta iniciativa é de cariz voluntário, sendo que, apesar disso já teve a adesão de várias agências reguladoras de grande relevo a nível global, como a FDA e a EMA. Até há pouco tempo, Portugal não estava representado na iniciativa, tendo esse paradigma sido alterado no final do mês de Abril, quando finalmente o INFARMED se tornou membro associado (24).

Recentemente, a ICMRA e a Organização Mundial de Saúde emitiram três declarações conjuntas, no âmbito da COVID-19 (25).

## 4 O modelo europeu de avaliação de medicamentos

### 4.1 Evolução histórica da regulamentação europeia

Não tendo um património histórico tão rico como aquele que levou à conceção do enquadramento regulamentar de autorização de introdução no mercado americano, a Europa, enquanto comunidade, foi decisiva para a criação de um modelo de procedimentos harmonizados de avaliação de medicamentos, que tem vindo a ser transposto para a dimensão global, a partir de iniciativas de cooperação internacional (26). Para a criação dessa Europa do Medicamento foi decisiva, portanto, a tragédia da Talidomida, que abalou particularmente a Europa, nos anos 60, e serviu de base à construção do modelo europeu (27). A partir daí, começaram a ser produzidas várias diretivas que previam a legislação do setor, algumas delas com impacto no enquadramento regulamentar da AIM, conforme descritas na Tabela 2:

**Tabela 2: Principais diretivas com impacto no enquadramento regulamentar da AIM até ao surgimento da Diretiva 2001/83/CE**

<i>Diretiva (Ano)</i>	<i>Principais medidas com impacto no enquadramento regulamentar da AIM</i>	<i>Ref.</i>
65/65/CEE (1965)	→ Constituiu a obrigatoriedade de uma avaliação <i>ex-ante</i> ; → As autoridades nacionais detinham soberania na avaliação de medicamentos;	(28,29)
75/318/CEE (1975)	→ Padronização dos testes a que deveria ser sujeita uma especialidade farmacêutica;	(30)
75/319/CEE (1975)	→ Criação do <i>Committee on Proprietary Medicinal Products</i> (CPMP);	(31)
83/570/CEE (1983)	→ Introdução do Procedimento Multiestados, predecessor do Procedimento de Reconhecimento Mútuo;	(32)

87/22/CEE (1986)	→ Introdução do Procedimento Concertado, obrigatório para medicamentos de alta tecnologia, carecendo a sua AIM, dum parecer do CPMP;	(33)
2001/83/CE (2001)	→ Compilação num único documento da legislação dispersa em várias diretivas anteriores;	(27,34)

Após alguns anos na tentativa de renovar a legislação europeia de medicamentos, na qual a presidência portuguesa do Conselho da UE, em 1992, desempenhou um papel importante (27), surge o Regulamento (CEE) N.º 2309/93, que edificava a *European Medicines Evaluation Agency* (EMA), passando a autorização de introdução no mercado na comunidade europeia, a estar dependente de um dos três procedimentos criados para o efeito. O procedimento centralizado, evoluindo a partir do Procedimento Concertado, foi decisivo na separação entre o papel de avaliação da EMA, enquanto agência comunitária, e as outras agências nacionais. Ficando a avaliação por via do procedimento centralizado ao cargo da EMA, este procedimento distinguia-se dessa forma dos procedimentos nacionais e de reconhecimento mútuo, cuja avaliação dependia das agências nacionais. Assim foi possível prosseguir com o objetivo de criar um mercado europeu de medicamentos harmonizado, e, simultaneamente, permitir que as agências nacionais mantivessem alguma da sua soberania na avaliação de medicamentos (35,36).

A evolução da Europa do Medicamento era notória, e no ano 2000 (37), no seguimento da reorientação da visão quanto ao setor farmacêutico, orientada de forma mais evidente para a saúde da população europeia, desde o Tratado de Maastricht (27), é publicada a primeira legislação endereçada às doenças órfãs. Apesar de com alguns anos de atraso em relação à FDA, a publicação do Regulamento (CE) N.º 141/2000, pretendia fomentar o desenvolvimento de medicamentos órfãos, atribuindo para esse efeito a respetiva designação que oferecia vários incentivos ao desenvolvimento (38).

Um ano depois, surge a Diretiva 2001/83/CE, que estabeleceu a codificação da legislação comunitária relativa aos medicamentos para uso humano, e tem importância no contexto europeu de legislação farmacêutica, na medida em que compilou em si a informação disposta

em diretivas anteriores, por motivos de “lógica e clareza”. O Regulamento (CEE) N.º 2309/93, por sua vez, ficou excluído deste procedimento (27,34).

E é prosseguindo com estas transformações que a legislação farmacêutica teve de ser repensada, dentro do espaço europeu, culminando com a revisão de 2004. Nesse sentido, existem algumas alterações legislativas, com particular relevo o surgimento do Regulamento (CE) N.º 726/2004, que veio revogar o Regulamento (CEE) N.º 2309/93, corrigindo e adaptando a legislação europeia com base na evolução, quer técnico-científica que se previa vir a ocorrer, quer em relação às alterações previsíveis nas dinâmicas da UE. Com a sua entrada em vigor, importa destacar as alterações estruturais instituídas, com alteração de denominação da agência europeia que se tornou na EMA, espelhada no artigo 55.º do regulamento, na mesma medida em que o CPMP deu lugar ao *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), enquanto simultaneamente se estabeleciam novos comités. Outro ponto importante estatuído concerne à validade da AIM, que com base na sua renovação, providenciava à mesma uma validade ilimitada. Em matéria de procedimentos de AIM ocorreram também alterações, no caso do Regulamento (CE) N.º 726/2004, que tornou o procedimento centralizado mais abrangente (27,39).

Igualmente, em 2004, foram publicadas várias diretivas, incluindo a revisão da Diretiva 2001/83/CE. A Diretiva 2004/27/CE efetiva diversas alterações à Diretiva 2001/83/CE, derivadas da experiência adquirida nos anos precedentes, sendo importante realçar a introdução do procedimento descentralizado, que se acrescentou ao quadro de principais procedimentos do sistema europeu de avaliação de medicamentos, e que vigoram até hoje. Esta diretiva tinha o intento de continuar o processo de harmonização comunitária, enquanto mantinha o foco na produção de benefícios para a saúde pública e, simultaneamente, para uma indústria farmacêutica sólida (40). Por sua vez, a Diretiva 2004/24/CE, vai também alterar a Diretiva 2001/83/CE, sendo que para o efeito, o âmbito eram os medicamentos tradicionais à base de plantas, em virtude de ser necessário adaptar a legislação à especificidade desses medicamentos (41).

Desde então o enquadramento regulamentar tem evoluído de forma progressiva, sendo que, na procura de adaptar o enquadramento regulamentar às necessidades atuais do setor, a CE, com base na estratégia farmacêutica proposta em 25 de Novembro de 2020, encetou uma revisão da legislação farmacêutica em vigor (42).

## **4.2 Autorização de introdução no mercado**

A evolução regulamentar na área de avaliação de medicamentos, no contexto europeu, foi evoluindo progressivamente, tendo culminado com o desenvolvimento dum sistema europeu de avaliação de medicamentos, que alicerça a avaliação para concessão de uma AIM, nos procedimentos centralizado, de reconhecimento mútuo, nacional e descentralizado (43).

### **4.2.1 Procedimento Centralizado**

Entre os vários procedimentos de obtenção de AIM por parte dum medicamento, o procedimento centralizado contempla, na sua generalidade medicamentos inovadores, que são sujeitos a uma avaliação central, por parte da EMA, com posterior aprovação pela CE, e que tem como principal objetivo garantir que os medicamentos aprovados por via deste procedimento recebem uma única autorização, válida nos 27 Estados-Membros, assim como na Islândia, Liechtenstein e Noruega (44).

Para alguns medicamentos, este tipo de procedimento é obrigatório, mais concretamente medicamentos contendo novas substâncias ativas indicadas para o tratamento do vírus da imunodeficiência humana ou síndrome de imunodeficiência adquirida, diabetes, doenças neurodegenerativas, doenças autoimunes, doenças oncológicas, doenças virais, bem como medicamentos que representem terapêuticas avançadas, medicamentos derivados de processos biotecnológicos, medicamentos órfãos e também alguns medicamentos veterinários. Em outros casos este procedimento é opcional, especificamente para medicamentos com indicações diferentes das supramencionadas, medicamentos que comportem inovação técnica, científica ou terapêutica, e ainda, medicamentos que beneficiariam o interesse público no contexto Europeu (45).

O procedimento centralizado, inicia-se então com a aferição da elegibilidade do medicamento para ser avaliado por via do procedimento. Nesta fase, pode ser o requerente a submeter um pedido para verificar a elegibilidade do medicamento para o procedimento, idealmente submetido entre 7 a 18 meses antes da submissão do pedido de AIM. Caso seja anuída a elegibilidade do medicamento, a EMA poderá reunir com o requerente, 6 a 7 meses antes do pedido de AIM, por forma a garantir a concordância do com os requisitos regulamentares. Nessa altura são também indicados dois membros do CHMP, funcionando um como relator e outro como co-relator. Posteriormente, é submetido o pedido de AIM, que terá uma avaliação de 210 dias, com paragem no relógio no dia 120, onde os peritos irão proceder



à avaliação científica do pedido. Podem existir até duas paragens, durando a primeira entre 3 a 6 meses, após a avaliação inicial que, normalmente vai até aos 120 dias, e através do qual o CHMP irá indicar uma série de pontos que deverão ser esclarecidos pelo requerente. A segunda tem uma paragem mais curta, de entre 1 a 3 meses, e ocorre por volta do 180.º dia da avaliação, servindo para esclarecer pontos remanescentes que possam vir a ser questionados pelo comité. Terminada a avaliação, o CHMP emite uma recomendação que seguirá para a CE, que será responsável por decidir quanto à autorização, ou não, da introdução do medicamento no mercado, dispondo dum prazo de 67 dias, após recebida a recomendação da EMA (46,47).

#### **4.2.2 Procedimento de Reconhecimento Mútuo**

O procedimento de Reconhecimento Mútuo, cujo funcionamento se encontra estatuído na diretiva 2001/83/CE, alicerça o seu racional na harmonização e tomada comum de decisões em termos de matéria de aprovação de medicamentos na comunidade, tendo por base o reconhecimento da avaliação feita por um Estado-Membro (EM), designado como Estado-Membro de Referência (EMR), tornando-se a autorização válida no país, ou países, da UE, para os quais é requerido o reconhecimento da AIM (34).

Este processo carece, portanto, de uma AIM obtida de forma nacional, à partida, sendo essa uma condição necessária para a prossecução do procedimento por via do reconhecimento mútuo (48). No caso de existir essa autorização, o processo inicia-se com o estabelecimento do diálogo entre o requerente e o EMR, devendo o requerente submeter a documentação exigida e solicitar a atualização do relatório de avaliação inicial, se necessário, para que o procedimento seja viabilizado, e iniciado pelo EMR. Iniciado o procedimento, este durará 90 dias, cabendo aos Estados-Membros Envolvidos (EME) emitir comentários, e se findados os 90 dias se atingir o consenso, o procedimento é terminado por parte do EMR. Nos 5 dias seguintes, deverão ser enviadas as traduções dos documentos exigidos e avaliados durante o procedimento, ficando a autorização válida nos 30 dias posteriores ao seu término (49).

Porém, se não for atingido o consenso decorridos os 90 dias, o EMR dispõe de 7 dias para remeter o processo para o *Coordination group for mutual recognition and decentralised procedure for human medicinal products* (CMDh), que atuará como facilitador do consenso, esperando-se um parecer ao fim de 60 dias. Durante estes 60 dias, irão decorrer reuniões que visam esclarecer os pontos divergentes, podendo, inclusive, ser solicitados esclarecimentos adicionais ao requerente. Terminado o prazo de 60 dias, o processo é finalizado e segue-se a

validação da AIM. Porém, se o consenso não for atingido, o processo é encaminhado para o CHMP, por forma a seguir a via da arbitragem (49).

### 4.2.3 Procedimento Descentralizado

Contrariamente ao Procedimento de Reconhecimento Mútuo, a AIM por via do procedimento descentralizado pressupõe a inexistência de uma AIM prévia, visando-se a sua obtenção em vários Estados-Membros (43).

Antes de se iniciar a sequência cronológica de avaliação por via do procedimento descentralizado, o requerente tem a responsabilidade de indicar qual o estado que funcionará como EMR, sendo aconselhado para esse propósito a reunir-se com a agência nacional do estado que atuará como EMR, com vista a agilizar o processo. No 14.º dia prévio ao início da avaliação do pedido, deverá ser efetuada a submissão da do dossiê, quer no EMR, como nos EME, tratando-se o passo seguinte da validação do pedido. Assim que o processo seja iniciado, ocorre a primeira fase de avaliação, onde é expectável que ao 70.º dia, o EMR apresente um relatório preliminar de avaliação, que será enviado ao requerente e EME, cabendo aos últimos, fazer a apreciação do mesmo. Caso ao 120.º dia se tenha chegado a um consenso, o procedimento transita para o passo de autorização nacional, de duração de 30 dias (49).

No entanto, se não se tiver atingindo o consenso quanto à AIM do medicamento, inicia-se a segunda fase de avaliação, ao 120.º dia do procedimento descentralizado, que será o dia 0 da segunda fase de avaliação. Neste ponto, o EMR submete o relatório de avaliação *draft*, bem como o *draft* do RCM, do rótulo e do folheto informativo, para apreciação pelos EME. Decorridos 30 dias, ou seja, ao 150.º, se se tiver atingido um consenso, o procedimento é terminado, seguindo assim, para o passo de 30 dias, destinados a aprovação nacional. Porém, se não se atingir esse consenso, o RMS deverá comunicar ao requerente as questões levantadas na avaliação do processo, enquanto elaborando também um relatório com pontos a discutir com o CMDh. Ao 210.º dia do procedimento, este é terminado, e os EME informam o requerente e o EMR sobre a sua decisão, que em caso de consenso seguirá para o passo de aprovação nacional. Se não se verificar consenso, é enviado um documento para o CMDh com os principais pontos de discordância, durando esta fase 60 dias. Finalmente, se nem o CMDh for capaz de resolver as divergências, o procedimento segue para arbitragem pelo CHMP (49).

#### **4.2.4 Procedimento Nacional**

De entre os vários procedimentos do sistema europeu de avaliação de medicamentos, o procedimento nacional representa um procedimento de avaliação no qual as agências nacionais detêm maior soberania, e poderá servir para a obtenção de uma autorização exclusivamente num país, ou poderá funcionar como fase nacional do procedimento de reconhecimento mútuo. Os moldes em que é seguido o procedimento nacional são definidos por cada EM (45).

No caso de Portugal, o enquadramento regulamentar nacional atribui ao INFARMED a responsabilidade pela regulação do setor farmacêutico nacional, ficando a seu cargo a avaliação nacional de medicamentos. Nesse sentido, a INFARMED consigna ao procedimento de avaliação nacional de medicamentos um prazo de 210 dias até à obtenção de uma decisão final, como estipulado no n.º 1, do artigo 23.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto (50).

### **4.3 O papel do INFARMED**

Desde 1993, através da publicação do Decreto-Lei n.º 353/93 que a regulação do setor farmacêutico em território nacional ficou a cargo do INFARMED, um instituto criado para o efeito, adquirindo responsabilidades da anterior Direção-Geral dos Assuntos Farmacêuticos. O instituto ficou capacitado com autonomia financeira e administrativa, obtendo o seu financiamento através do modelo de cobrança de taxas já cobrado por outras agências, bem como pela anterior Direção-Geral dos Assuntos Farmacêuticos (51).

Contudo, importa perceber que a constituição surge de um cenário de grande desafio. O maior desses desafios, e precedente da criação do INFARMED, residia na legislação arcaica vigente em Portugal, na área do medicamento, estabelecida no Decreto n.º 41448, de 18 de Dezembro, e que necessitava de ser adaptada até 1991, derivado das obrigações impostas a Portugal pela entrada na Comunidade Europeia. Assim, em 1991, é aprovado o primeiro estatuto do medicamento, com a publicação do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, transpondo para a legislação nacional as diretivas europeias, e compilando num único documento toda a informação referente ao setor do medicamento (51–53).

A dinâmica evolução do setor em termos europeus, e que resultou na constituição da EMEA, impôs a necessidade de se criar um instituto robusto em Portugal e que regulasse o setor. Assim sendo, e apesar de alguma relutância de várias setores, é criado o INFARMED, ficando o instituto responsável pela coordenação dos procedimentos regulamentares em

território nacional, enquanto simultaneamente enfrentava o desafio de se adaptar e fazer parte de uma rede de reguladores europeus (51,52).

Daí para a frente a evolução do setor em Portugal tem ocorrido de forma orgânica, mais especificamente com a publicação do novo estatuto do medicamento, em 2006, espelhado no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto (50). O INFARMED também foi evoluindo, e melhorando os seus padrões de trabalho, o que, a título de exemplo, tem levado a que seja recorrentemente destacado o seu papel importante como EMR, tendo nos últimos anos ocupado a 3.ª posição do ranking europeu (54).

Porém, importa que o instituto seja capaz de se adaptar à progressiva complexidade do setor, e nesse sentido, tem sido questionada a pertinência de uma possível reformulação do INFARMED, dotando-se o instituto de competências de uma entidade reguladora independente, alargando as suas atividades, e ficando apenas as decisões finais de impacto orçamental a cargo do Governo (55).

#### **4.4 Sistema na resolução de necessidades clínicas não resolvidas**

Por forma a fazer face a necessidades clínicas não resolvidas, a EMA adotou programas que visam, em última análise, incentivar e agilizar o desenvolvimento e avaliação de medicamentos que, comportem em si inovação terapêutica, com potenciais melhorias significativas no estado de saúde da indicação a que se propõem, por forma a acelerar o acesso a estes, por parte do utilizador.

##### **4.4.1 Avaliação Acelerada**

Um desses programas é o de *Accelerated Assessment*, contemplado no n.º 9, do artigo 14, do Regulamento (CE) N.º 726/2004. Devendo ser indicada a intenção de aderir ao *Accelerated Assessment* à EMA, 2 a 3 meses antes do pedido de AIM, a elegibilidade para o programa carece da demonstração de que a aprovação do medicamento beneficiaria o interesse público, e ainda traria inovação terapêutica, sendo o interesse público, conforme justificado pelo requerente, avaliado pelo CHMP, caso a caso. Caso ocorra a aprovação do *Accelerated Assessment* é concedida como principal vantagem a redução do tempo de avaliação do medicamento de 210 dias, para 150 dias (56,57).

#### **4.4.2 Priority Medicines (PRIME)**

Com o objetivo de agilizar o desenvolvimento de medicamentos inovadores, em 2016 é instituído o programa PRIME, destinado a medicamentos inovadores capazes de representar uma inovação terapêutica e com indicação terapêutica para doenças severas, que não dispõem de um arsenal terapêutico adequado, constituindo por isso uma necessidade clínica não resolvida (57). Não obstante, o medicamento para ser elegível também não poderá estar aprovado para qualquer indicação na Europa e deverá ser demonstrada evidência clínica preliminar. Apesar de ser de adesão voluntária, o programa PRIME oferece vantagens importantes, especialmente pela componente de aconselhamento científico e regulamentar disponibilizado pela EMA, desde cedo, de maneira a gerar evidência científica robusta, na mesma medida em que estabelece um procedimento de avaliação acelerada, por forma a agilizar o acesso dos utilizadores aos medicamentos inovadores (58).

O programa PRIME tem sido visto como um sucesso no cumprimento dos objetivos a que se propôs (59), e por forma a tornar o programa ainda mais eficaz, através da estratégia “*Regulatory Science to 2025*”, a EMA aborda algumas melhorias a efetivar no programa PRIME, com base na experiência adquirida, entre as quais a melhoria da comunicação entre os diversos *stakeholders* e o estudo da possibilidade de tornar o programa mais abrangente (2,60).

Noutro espetro, também a estratégia farmacêutica para a Europa, faz alusão ao programa PRIME, propondo para esse efeito a integração do programa no enquadramento regulamentar europeu por forma a fomentar o desenvolvimento de medicamentos na área das necessidades clínicas não resolvidas (10).

#### **4.4.3 Autorização Condicional**

Noutro espetro, para o caso de fármacos com potencial de inovação, capazes de gerar efeitos terapêuticos positivos em doenças graves e para as quais não existe um arsenal terapêutico adequado, mas que não dispõem de dados clínicos suficientes, o enquadramento regulamentar europeu estabelece a possibilidade de atribuição de uma autorização condicional. Esta autorização permite assim que o fármaco inovador seja avaliado e autorizado com maior celeridade, e com base num menor suporte de dados clínicos, devendo, no entanto, cumprir com os estritos critérios de elegibilidade da EMA, concedendo primazia permanente ao benefício do interesse público. Após garantida a aprovação condicional que terá a validade de 1 ano, o requerente fica sujeito a obrigações específicas, e que contemplam a apresentação de novos

dados que suportem a autorização condicional, que poderá vir a ser convertida numa AIM padrão, caso sejam aferidos e validados todos os dados necessários para o efeito (61,62).

Apesar de ter o intento de acelerar o acesso a terapêuticas inovadoras, alguns resultados demonstram que esta via só é seguida em última instância, quando os requerentes não conseguem ter dados que suportem um pedido de AIM padrão (63).

#### **4.4.4 Autorização em circunstâncias excecionais**

Na mesma linha, existe também o programa de autorização em circunstâncias excecionais, instituído pelo n.º 8, do artigo 14, do Regulamento (CE) N.º 726/2004, que tem a vantagem de conceder uma autorização a um medicamento no qual o requerente não dispõe de evidência científica que ateste a totalidade da sua segurança e eficácia. A elegibilidade para este tipo de autorização está condicionada a medicamentos nos quais a recolha de dados seja dificultada, por estarem indicados para uma doença rara, seja pouco ético ou não seja sequer possível gerar a evidência necessária. Posto isto, a autorização excecional acaba por divergir da autorização condicional, na medida em que não é possível estabelecer uma obrigação específica de submissão subsequente de novos dados que possibilitem a conversão da autorização numa autorização padrão (64,65).

## 5 Acesso pelo utilizador

A Europa tem adotado, desde a publicação do tratado de Maastricht, uma visão a favor da defesa da saúde pública dos cidadãos europeus, refletindo-se nos sistemas de saúde que atuam com base nos princípios da universalidade, equidade e qualidade nos cuidados prestados. Contudo, as profundas alterações vividas no setor farmacêutico nas últimas décadas, com a aceleração do desenvolvimento de medicamentos inovadores, impõem grandes desafios aos países e seus respetivos sistemas de saúde. Talvez, o exemplo mais notório desses desafios, seja aquele imposto pelo Sofosbuvir, indicado para o tratamento da Hepatite C, aquando da sua AIM no mercado europeu em 2014, e que evidenciou a falta de preparação dos sistemas de saúde e dos países para antecipar o aparecimento deste tipo de medicamentos inovadores, especialmente em matérias de acesso (8,66). Essa falta de preparação é espelhada pelos resultados do estudo no período de 2016 a 2019, que demonstram que o acesso a novos medicamentos, no espaço europeu é muito assimétrico, e realizado a diferentes velocidades (6).

### 5.1 Colaborações regionais voluntárias

As colaborações regionais voluntárias, têm vindo a ganhar destaque na Europa nos últimos anos, em virtude dos vários problemas que surgem relacionados com o acesso a medicamentos. Nesse sentido, estas colaborações que assentam o seu trabalho na partilha de informação, procuram envolver-se em áreas fulcrais para a garantia do acesso como iniciativas de *Horizon Scanning*, ATS e negociações de preço e reembolso, apesar de, em virtude do seu carácter recente não ser possível tirar conclusões fundamentadas em resultados concretos, sobre o real impacto das iniciativas (8,66).

#### 5.1.1 BeNeLuxA

A iniciativa BeNeLuxA é um projeto de cooperação na garantia do acesso a medicamentos criado em 2015, primariamente por Holanda e Bélgica, tendo ainda nesse ano aderido o Luxemburgo. Um ano mais tarde, adere a Áustria, denominando-se desde aí de iniciativa “BeNeLuxA”. Por fim, em 2018, junta-se também a Irlanda (67).

Inicialmente, o grande foco da iniciativa eram os medicamentos órfãos, sendo que, apesar desse ponto de partida, a visão atual é mais abrangente e orientada para o acesso dos doentes, em tempo útil, a medicamentos de elevada qualidade, com um preço comportável para

a sua realidade (8,67). Nesse sentido, a iniciativa definiu como principais áreas de cooperação as temáticas de *Horizon Scanning*, a partilha de informação, ATS e Preço e Reembolso (67).

Ao nível do *Horizon Scanning*, o BeNeLuxA tem desempenhado um papel importante, refletido na criação da *International Horizon Scanning Initiative*. Fundamentado no relatório elaborado em 2017, a proposta apontava para a criação de uma iniciativa supranacional conjunta de *Horizon Scanning*, elaborada a partir do conhecimento adquirido através de iniciativas de *Horizon Scanning* de cariz nacional, espelhadas no relatório, e que permitiria através do conhecimento adquirido de forma colaborativa, fazer transposições para a realidade regional de cada país, possibilitando assim a tomada de decisões locais mais informadas sobre as tendências futuras do setor, capazes de causar impacto quer orçamental, quer a nível de benefício clínico (68,69).

No que concerne ao preço e reembolso, a iniciativa procura estabelecer oportunidades de negociação conjunta de preço e reembolso, em virtude de ver na negociação conjunta uma oportunidade de apresentar uma posição mais robusta perante a indústria (70). Contudo, e apesar dos objetivos ambiciosos em matéria de negociação conjunta de preço e reembolso a iniciativa enfrenta desafios prementes, particularmente na ATS, uma vez que os países apresentam divergências significativas nas metodologias de ATS, que necessitam de ser refletidas antes de se avançar para uma estratégia de negociação conjunta de preços e reembolso (66,71).

A partilha de informação é, provavelmente, o campo capaz de impactar de forma mais significativa o trabalho realizado nos membros da iniciativa. A capacidade de reunir pessoas especializadas em diversas áreas, e gerar um diálogo construtivo e de partilha de informação é, inexoravelmente, decisiva para que se gerem métodos de trabalho com critérios mais aproximados, a começar pela ATS, e o objetivo de se efetuarem reconhecimentos mútuos de ATS nacionais (72).

### **5.1.2 Declaração de La Valletta**

Em Maio de 2017, vários ministros da saúde de países do sul da Europa assinaram uma declaração de cariz cooperativo, que adotou o nome de Declaração de La Valletta, que alicerçava o seu trabalho na procura de garantir a melhoria da sustentabilidade dos sistemas de saúde nacionais, assim como, garantir o acesso a medicamentos de forma eficaz aos doentes,



permitindo que através da iniciativa conjunta se gerassem sinergias e pontos de contacto entre os vários estados-membros (73).

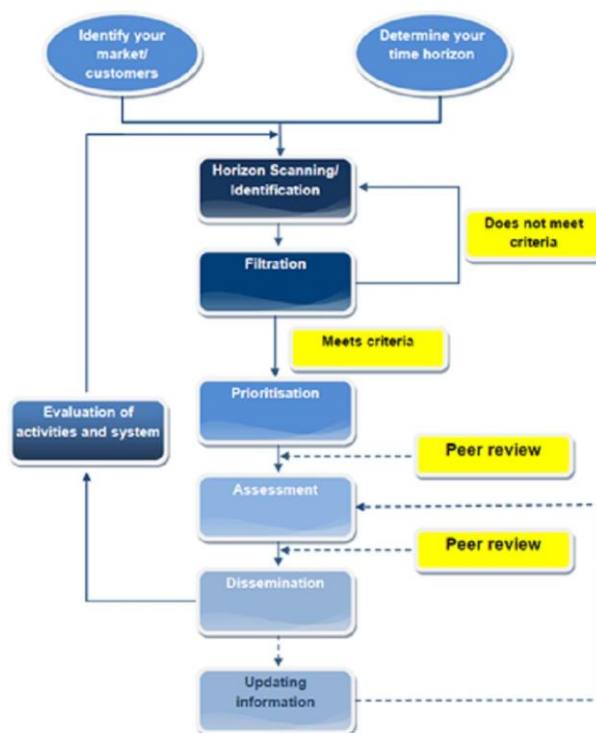
Inicialmente, a declaração foi assinada pelos ministros da saúde de Portugal, Espanha, Chipre, Grécia, Itália e Malta, sendo que posteriormente, foi assinada por outros países, desde logo Roménia e Irlanda, e em 2018 por Eslovénia e Croácia. A declaração tornou-se assim abrangente e representativa de uma percentagem significativa da população da UE (8).

As principais áreas de atuação da iniciativa passam pela ATS, atividades de *Horizon Scanning* sobre terapêuticas inovadoras, a partilha de informação e boas práticas, assim como pela identificação de possíveis áreas de cooperação (74,75). Além disso, a declaração de La Valletta confere às estratégias de negociação de preço um grande enfoque, procurando estabelecer ações de negociação conjunta de preço, e criar quadros de maior transparência em relação à negociação de preço dos medicamentos inovadores, por parte da indústria farmacêutica (8).

Desde 2017, o atual presidente do INFARMED, ocupa o cargo de vice-presidente do grupo da Declaração de La Valletta.

## **5.2 *Horizon Scanning***

As atividades de *Horizon Scanning* têm vindo a ganhar relevo, na medida em que com vista a melhorar o acesso a novos medicamentos, a adoção de estratégias deste tipo, pode permitir prever ciclos de inovação, identificando os medicamentos que poderão ser aprovados e aferir o seu possível benefício clínico, de forma atempada, gerando informação capaz de influenciar a tomada de decisões (76). De forma geral, um processo de *Horizon Scanning* decorre com as seguintes fases (Figura 3):



**Figura 2: Procedimento geral de *Horizon Scanning* (68)**

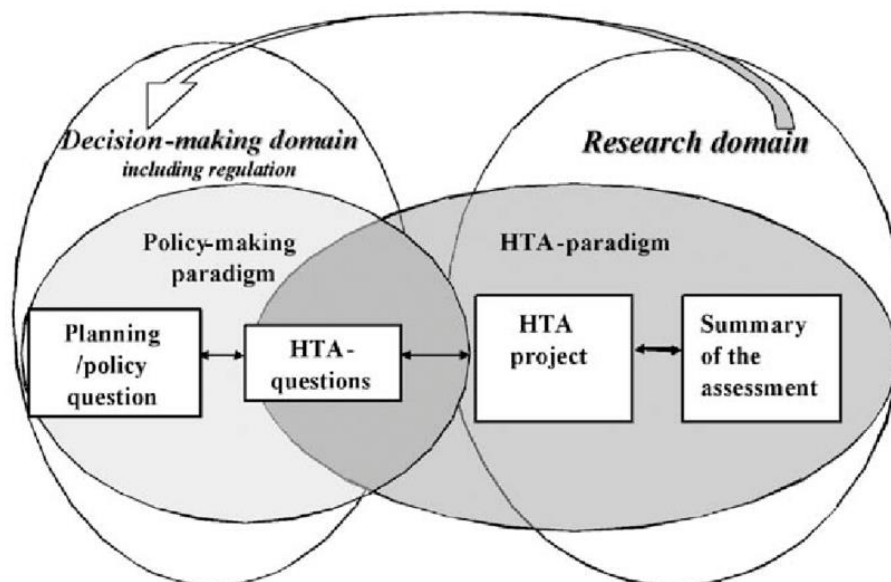
Considerando a sua relevância, as atividades de *Horizon Scanning*, apesar de ainda não funcionarem com critérios harmonizados, ou com base em boas práticas, são decisivas na sustentabilidade dos sistemas e no acesso a novos medicamentos. Nesse sentido, têm sido instituídas iniciativas de cooperação a nível internacional que visam fomentar o *Horizon Scanning*, desde logo o *EuroScan*, instituído em 1997, mas mais recentemente o *International Horizon Scanning Initiative*, estabelecido em 2019, em consequência dum projeto lançado através da iniciativa BeNeLuxA (69,77).

A *International Horizon Scanning Initiative*, da qual Portugal faz parte, é uma iniciativa cujo objetivo passa por dotar os sistemas de saúde de melhor informação, para se poderem tomar decisões com mais robustez de evidência, em termos de desafios futuros (78). Dessa forma, a iniciativa assenta a sua atividade na promoção de preços justos e transparentes, na mitigação do impacto de medicamentos inovadores, no apoio das ATS e a preparação regulamentar, bem como na utilização dos dados recolhidos para promover uma redução dos preços praticados (79).

### 5.3 Avaliação de tecnologias de saúde

A EUnetHTA, define a ATS como “ um processo multidisciplinar que utiliza métodos específicos na determinação do valor de uma tecnologia de saúde, em diferentes pontos durante o seu ciclo de vida. O seu propósito passa por informar a tomada de decisão de forma a promover um sistema de saúde com equidade, eficiência e elevada qualidade ” (75).

Não se tratando de uma política de definição de preço, a ATS assume-se como uma ferramenta importante na garantia do acesso, emergindo num contexto de necessidade de alocar de forma eficaz os recursos finitos dos sistemas de saúde, atuando como ponte entre a investigação e as decisões em matéria de política (Figura 3), permitindo através da análise e apreciação da evidência ao dispor, dar prioridade a medicamentos que demonstrem uma melhor relação de custo-efetividade (80,81).



**Figura 3: A importância das ATS na ponte entre a investigação e a decisão de políticas**  
(81,82)

Em consequência do papel importante da ATS para a sustentabilidade dos sistemas de saúde, a sua disseminação tem sido crescente, e o surgimento de iniciativas de *networking* supranacionais tem permitido que os países partilhem entre si, conhecimento e experiência adquirida no processo de ATS. Nesse sentido, a Europa tem-se assumido como um fulcral centro de debate de ATS, destacando-se pelo facto de muitos projetos de *networking* terem

intervenientes na sua maioria provenientes da Europa, instituindo-se o espaço europeu como um importante motor de partilha de informação e cooperação na ATS (83).

O *networking* é importante para gerar harmonização, principalmente pela heterogeneidade existente nos processos de ATS europeus. Enquanto que o período pré-AIM, para medicamentos inovadores, segue um processo uniformizado e avaliado de forma central, pela EMA, a ATS baseia-se em avaliações locais, com critérios díspares, que invariavelmente afetam o resultado de uma ATS, condicionando a negociação de preços, e em última linha o acesso. Esta heterogeneidade de critérios é manifestada nas análises seguidas por cada país, quer em matéria de evidência clínica, variando os critérios que cada um define como relevantes aquando da análise de efetividade relativa, quer na avaliação económica, através das análises de custo-efetividade ou de impacto orçamental (84).

Por fim, a qualidade da própria evidência que é disponibilizada quer para a avaliação regulamentar, quer para a ATS, poderá também ser importante para o condicionamento do acesso a novos fármacos, especialmente no caso de medicamentos inovadores. A problemática decorre do facto de muitas vezes, a evidência que é sujeita e aprovada por via da avaliação regulamentar, e que incide essencialmente sobre o seu perfil de benefício-risco, não apresenta robustez suficiente para permitir uma ATS eficaz, em virtude das muitas incertezas que o medicamento inovador comporta, quanto ao seu real benefício clínico (85).

### **5.3.1 Contexto histórico da avaliação de tecnologias de saúde**

A génese da ATS remonta à década de 60, nos EUA, sendo que só em 1972 se instituiu pela primeira vez, um departamento responsável pela ATS, o *U.S. Congressional Office of Technology Assessment*. Um ano mais tarde, em 1973, também nos EUA, é efetuada aquela que pode ser considerada a primeira ATS, e que recebeu a designação de “*Assessing Biomedical Technologies, an Inquiry Into the Nature of the Process*” (86,87).

Uns anos mais tarde, ainda na década de 70, a ATS começa também a ser abordada na Europa, primariamente por iniciativa da Suécia, com vários workshops e conferências que visavam abordar a temática da ATS, no contexto europeu. A disseminação da ATS viria a culminar com a criação da *International Society on Technology Assessment in Health Care*, predecessora da *Health Technology Assessment international*, cujo modelo assentava em troca de conhecimentos e partilha de experiências, através de uma reunião anual (87).

No fim dos anos 80, começam a estabelecer-se muitas das agências europeias de ATS, e onde mais uma vez, a Suécia foi pioneira. Olhando para a década de 90, foram várias as agências que também se estabeleceram, assim como algumas iniciativas de cariz cooperativo, como a *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*, a nível internacional, e o projeto EUR-ASSESS a nível europeu, precursor de outros projetos cooperativos que ocorreram a nível europeu (88).

De entre as várias agências e projetos, há a destacar a fundação, no Reino Unido, do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), em 1999, que representava um projeto inovador, em matéria de ATS. A necessidade de criar o NICE, surge como consequência do programa de *I&D* (Investigação e Desenvolvimento) instituído no ano de 1991, que foi capaz de gerar bastante evidência científica, mas a sua aplicabilidade era limitada. Nesse sentido, o NICE é criado como uma instituição com várias áreas de especialidade, para as quais foi criado um departamento, e que emanava a partir de toda a evidência que tinha ao seu dispor, *guidelines* e orientações, sendo uma das áreas abrangidas a ATS (89).

A nível nacional, 1999 marca também o início da utilização de ATS em Portugal, apesar da sua utilização ser aplicada apenas aos processos de comparticipação (90).

Desde a viragem do século, a evolução da ATS tem sido muito dinâmica e a sua relevância é crescente, devido aos desafios que os sistemas enfrentam, por consequência da mudança de paradigma do setor farmacêutico. Posto isso, as iniciativas e projetos de cooperação têm sido muito relevantes, das quais há a destacar a EUnetHTA, e que têm permitido aos países europeus um forte envolvimento na modulação do contexto da ATS (83).

### **5.3.2 EUnetHTA**

A EUnetHTA, surge em 2006, como um projeto de cooperação a 3 anos, e que visava aproximar as agências europeias de ATS, procurando fomentar a partilha de experiências e o debate, por forma a aumentar o impacto da ATS na tomada de decisão no espaço europeu, criando uma rede de cooperação europeia. De entre os outros objetivos estratégicos que o projeto apresentava, há ainda a destacar a sua busca por procurar reduzir a duplicação de esforços, promovendo um uso mais eficaz dos recursos ao dispor dos sistemas (91).

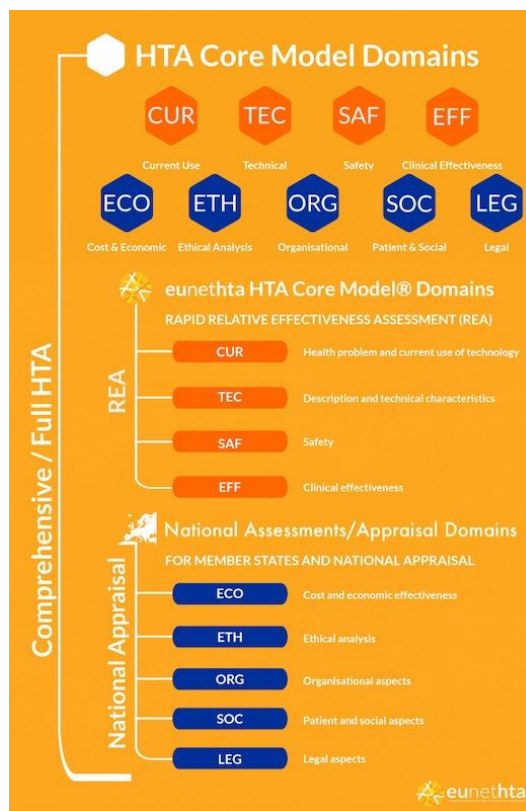
A preceder o surgimento do projeto EUnetHTA, existiram outros três projetos europeus que merecem ser relevados, pela importância que tiveram para a génese do EUnetHTA: Projeto EUR-ASSESS; Projeto *HTA Europe*; Projeto ECHTA/ECAHI; que surgiram assim

sequencialmente. Essencialmente, estes projetos que tiveram objetivos e resultados distintos, permitiram informar os países do que se tratavam as ATS, estimulando o debate e partilha de informação entre os países europeus, culminando, através do projeto ECHTA/ECAHI, com a consciência da necessidade de criar um ecossistema europeu de cooperação, sustentável e eficaz, decisiva para a génese do projeto EUnetHTA (88).

O projeto concebido estava dividido em vários grupos de trabalho, que incidiam sobre áreas consideradas decisivas para o cumprimento dos objetivos específicos, sujeitos a avaliações anuais. Após a conclusão do projeto, o sucesso do mesmo era evidente, muito devido à forma como foi estruturado, razão pela qual se encetaram esforços para a sua continuação, o que acabaria por culminar com o EUnetHTA *Collaboration*, em 2009, que serviria de ponte para as duas EUnetHTA *Joint Actions* que ocorreriam nos anos seguintes (92). Atualmente decorre a EUnetHTA *Joint Action 3* (2016-2021), sendo que as perspetivas futuras, passam por fazer a transição duma iniciativa de projeto, para uma colaboração permanente (93).

Durante a *Joint Action 3*, os vários grupos de trabalho têm incidido o seu foco sobre temáticas decisivas para a sustentação dum modelo europeu de ATS, destacando-se o *Work Package 4*, cujo tema são as ações conjuntas, e que procura implementar um modelo Europeu de avaliações conjuntas, assentando muito do seu trabalho nas lições retiradas das *Joint Actions* anteriores (94). Não obstante, as avaliações conjuntas em ATS, particularmente em matéria de análise de análise de efetividade relativa, é um dos principais pontos da nova proposta europeia de cooperação em ATS (95).

A EUnetHTA, enquanto iniciativa de cooperação tem produzido resultados e ferramentas para relevantes para uso difuso, muito importantes, das quais se pode mencionar as orientações e *guidelines* na análise de efetividade relativa, até à base de dados EVIDENT, cujo principal objetivo passa por produzir evidência pós-AIM (96). Contudo, de todas as ferramentas desenvolvidas, importa destacar o *HTA Core Model*®, cujo desenvolvimento tem sido feito ao longo do funcionamento da EUnetHTA, com sucessivas melhorias e alterações, e cujo o objetivo passa por criar um modelo capaz de gerar e partilhar informação, de forma harmonizada, no processo de ATS (97). Incidindo sobre 9 domínios, que contemplam informações que permitem uma análise de efetividade relativa, de forma transversal, enquanto outros destinam-se a aplicação local, considerando os dados regionais de cada país, como ilustrado na Figura 4 :



**Figura 4: Organização do HTA Core Model® (98)**

Finalmente, importa concluir sobre a importância da EUnetHTA, particularmente pela sua capacidade de gerar ferramentas e modelos de ATS harmonizados, o que, para o caso de países com sistemas de ATS menos robustos, poderá ser uma vantagem. A realização de avaliações conjuntas, e de forma centralizada, com o intento de evitar a duplicação de esforços e alocação errónea de recursos, poderá permitir aos países com menos recursos concentrá-los em áreas que necessitam de uma avaliação que leve em consideração os padrões e indicadores locais, não se devendo, no entanto, menosprezar reflexões sobre a real eficácia desse modelo (99).

### 5.3.3 Enquadramento regulamentar da avaliação de tecnologias de saúde

A difusão da ATS no contexto europeu, tem assentado grande parte do seu desenvolvimento nas iniciativas de cooperação voluntária, estatuídas pelo Artigo 15.º, da Diretiva 2011/24/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 9 de Março de 2011 (100). Com base na experiência e conhecimento adquirido no processo de ATS, o enquadramento regulamentar necessitava de ser repensado, para fazer face aos novos desafios impostos no

contexto europeu, em matérias prementes como a garantia do acesso a tecnologias inovadoras. Em concordância com a necessidade de criar um novo enquadramento regulamentar para a cooperação em ATS, em 2017 o Parlamento Europeu, desafiou a CE a desenvolver uma proposta legislativa, que acabaria por se tornar pública no dia 31 de Janeiro de 2018. A proposta emergia assim, com o principal objetivo de centralizar uma parte do processo de ATS, num Grupo de Coordenação dos Estados-Membros, responsável por efetuar análises de efetividade relativa dos novos fármacos inovadores, permanecendo as decisões de preço e reembolso ao encargo de cada EM, no seu território (95,101).

A grande alteração legislativa patente na proposta da CE, baseava-se na transição do carácter nacional da ATS, em termos de análise de efetividade relativa de medicamentos autorizados por via do procedimento centralizado, para uma fase de análise conjunta, em termos Europeus. Porém, se para países com sistemas de ATS pouco desenvolvidos e robustos esta transição poderia ser positiva, para os países com sistemas de ATS mais maduros, esta perda de soberania não era olhada com grande interesse (102).

Outro ponto proposto era que a análise conjunta deveria estar finalizada aquando da decisão de AIM, por forma a evitar que fármacos recebam a sua AIM, sem que isso se reflita, contudo numa ATS eficaz. Nesse sentido, por forma a robustecer os dados obtidos do medicamento inovador, a proposta realça a importância da *Real World Data* (RWD) (102).

Durante alguns anos a proposta esteve estagnada, algo que a presidência portuguesa da UE, representada para o efeito pelo INFARMED, conseguiu desbloquear, sendo que em Março deste ano, a proposta seguiu para negociação com o Parlamento Europeu (103).

Por fim, no passado dia 22 de Junho, o Parlamento Europeu e o Conselho da União Europeia atingiram um acordo provisório nesta matéria. Consequentemente, dia 30 de Junho, o Comité de Representantes Permanentes dos Governos dos Estados-Membros da UE, deram luz verde ao regulamento (104).

## **5.4 Preço**

O preço é uma condicionante decisiva do acesso a novos medicamentos, principalmente no caso de medicamentos inovadores que muitas vezes são comercializados com preços exorbitantes e insustentáveis para os sistemas de saúde. Na Europa, as decisões de preço são da soberania de cada país, cabendo a si efetuar a negociação do mesmo, existindo, dessa forma,



uma grande heterogeneidade nos preços praticados na Europa (105). Por conseguinte, é imperativo que se adotem políticas de *pricing* eficazes e otimizadas, de maneira a tornar os medicamentos comportáveis para o utilizador e para o sistema de saúde, com vista a garantir um acesso equitativo e preços comportáveis em conformidade com os objetivos da CE, enquanto simultaneamente se assegura o incentivo à inovação (10,80).

A estratégia negociação de preços, utilizada por grande parte dos países europeus é o modelo de referenciação externa do preço. Este tipo de estratégia atua com base no *benchmarking* em relação ao preço praticado em um, ou vários países, considerados como de referência, sendo a escolha dos referidos países condicionada, entre outros critérios pela proximidade geográfica ou a similaridade de condições socioeconómicas. Nesse sentido, a forma como é desenhado o modelo de referenciação externa vai contribuir para a variação dos preços (106).

Os pontos fortes desta abordagem consistem no facto de a curto-prazo permitir a redução dos preços, apesar dessa vantagem se desvanecer a médio/longo-prazo, e ainda ser um método de fácil implementação. Contudo, o facto de conceder às empresas a possibilidade de utilizar estratégias de colocação no mercado que afetam a acessibilidade do produto, optando por colocar primariamente os medicamentos em mercados que concorram para um preço de referência mais elevado, negligenciando a colocação no mercado de países com menos recursos, é uma profunda desvantagem desta estratégia de negociação. Não obstante, a negociação do preço é feita com pouca transparência, e com assimetrias de informação (106,107).

Assim sendo, outras estratégias têm vindo a ganhar relevo, principalmente estratégias de preço baseado no valor do medicamento e acordos de partilha de risco. Ao nível das estratégias baseadas no valor, estas fundamentam-se na relação entre o preço do medicamento, e o valor que este acrescenta, em relação aos comparadores. Este tipo de estratégia tem, no entanto, limitações quando aplicado a doenças raras, por falta de comparadores, além da perceção que existe de ser uma estratégia que poderá favorecer a indústria farmacêutica. Por sua vez, os acordos de partilha de risco, que num nível macro, poderão ser divididos em acordos de partilha de risco com base em esquemas financeiros, ou baseados nos resultados obtidos, permitem aos países terem um acesso antecipado aos medicamentos, por vezes, antes até de se ver comprovado o valor acrescentado pelo novo medicamento. Uma grande vantagem destes acordos é o facto de poderem estar associados ao cumprimento de objetivos específicos. Apesar disso, e da sua crescente utilização, este tipo de acordos sofrem de algumas objeções, em alguns casos transversais entre as várias estratégias, como a falta de transparência (80).

Por conseguinte, e como contempla a nova estratégia farmacêutica da CE para a Europa, é necessário que se reforcem os mecanismos de transparência na negociação de preços, não só do medicamento, mas também sobre os custos envolvidos na I&D, reduzindo as assimetrias de informação, com o intento final de atingir preços justos para todas as partes, e que permitam o acesso ao utilizador final (10,80).

Finalmente, as colaborações regionais voluntárias, como por exemplo a já referida iniciativa BeNeLuxA, são realçadas na Estratégia farmacêutica da CE, pois recorrendo a iniciativas de negociação e contratação conjunta, crê-se que poderão ocorrer melhorias na negociação de preços, contribuindo, conseqüentemente, para a melhoria do acesso (10,80).

## **5.5 Robustez da evidência: *Real World Evidence* (RWE)**

Com o crescente desenvolvimento tecnológico e a sua respetiva difusão para o setor da saúde, a área de RWE tem ganho relevância e estimulado o debate sobre a sua utilização em diversos aspetos ao longo do ciclo de vida do medicamento, aliando essa evolução à falta de robustez que a evidência gerada a partir dos ensaios clínicos pode apresentar, com particular destaque para o caso dos medicamentos inovadores. A RWE, num sentido lato, refere-se à evidência que pode ser gerada a partir de RWD, obtida fora do contexto de ensaios clínicos randomizados, e por isso abrangendo populações mais heterogêneas e com informações de diversas fontes. Para o caso dos medicamentos inovadores, e que no caso europeu, seguem muitas vezes processos de avaliação acelerada, a evidência proveniente dos ensaios clínicos pode ser limitada, o que abre uma oportunidade para a utilização de RWE (108).

Apesar dos ensaios clínicos serem o *gold standard* em matéria de fonte de evidência científica, a RWE apresenta muitas outras vantagens como a possibilidade de obter dados de amostras mais representativas da população afetada e o seu uso do medicamento, bem como dos custos associados. Não obstante, permite obter dados da prática clínica no terreno e como esta influencia o uso do medicamento, da mesma forma que permite obter dados de questões de adesão à terapêutica, entre outras vantagens associadas (109).

A ATS poderá então beneficiar da recolha de RWD por forma a gerar RWE, no sentido de complementar a evidência proveniente dos ensaios clínicos. Por conseguinte, a utilização de RWE por forma a suportar a ATS, pode acontecer quer no campo da análise da efetividade relativa, quer no campo da análise de custo-efetividade. Porém, apesar do seu potencial, alguns

resultados demonstram que a sua aplicabilidade tem sido limitada, e quando ocorre, é mais evidente em matéria de análises de custo-efetividade (110).

A utilização limitada de RWE poderá advir de diversos desafios identificados em várias áreas envolvendo a RWE, seja no campo da sua qualidade e aceitação, da sua governança, da partilha dos dados adquiridos particularmente na dimensão internacional ou por fim, pela sua capacidade de informar a tomada de decisões. Torna-se então necessário adotar ações concretas, por forma a permitir uma utilização mais robusta desta promissora ferramenta (111). Por conseguinte, várias iniciativas têm sido desenvolvidas por forma a aferir quais as melhores formas de utilização de RWD e RWE na ATS (108).

No entanto, a utilização de RWD e RWE não está limitada apenas à ATS, sendo que a sua incorporação nas áreas de definição de preço e reembolso tem também emergido como uma hipótese interessante, especialmente em acordos de partilha de risco, que carecem da demonstração de resultados (112).

## **5.6 Estratégia farmacêutica para a Europa**

Como já foi referido, o paradigma do setor farmacêutico europeu enfrenta desafios extraordinários, e que impõem reflexões profundas de forma a serem ultrapassados. Por forma a materializar medidas concretas para fazer face aos novos desafios do setor, a CE publicou em Novembro de 2020, uma proposta relativa à estratégia farmacêutica para a Europa. Esta estratégia apresenta várias propostas, e uma cronologia específica para a aplicação de cada uma delas, assim como objetivos concretos, assentando de forma genérica em 4 eixos, relacionados com o acesso a novos medicamentos, a melhoria da indústria farmacêutica europeia, a preparação da Europa para futuras crises e ainda a cimentação da importância europeia a nível global (113).

Para a materialização da Estratégia farmacêutica para a Europa, é importante realçar a estratégia “*Regulatory Science to 2025*” da EMA, e que foi importante na medida em que funciona como uma pré-condição para a implementação da estratégia farmacêutica da CE, tendo permitido identificar diversas áreas fulcrais, em colaboração com os diversos *stakeholders*, sobre as quais deveriam incidir melhorias (2,60). Nesse sentido, verifica-se um alinhamento entre diversos tópicos abordados na estratégia “*Regulatory Science to 2025*” e a Estratégia Farmacêutica para a Europa, entre os quais o acesso a medicamentos (2).

O acesso a medicamentos é um flagelo que afeta a Europa, que em virtude de vicissitudes inerentes ao processo de garantia de acesso, levam a que o mesmo seja bastante heterogêneo entre os diversos países europeus. Nesse sentido, a estratégia da CE realça a importância da ATS, e o impacto que a aprovação da nova regulamentação em matéria de ATS poderá ter na melhoria do acesso a medicamentos (10).

Não obstante, de maneira a garantir o acesso equitativo a CE elenca uma série de iniciativas a efetuar, e que incidem sobre estratégias de negociação inovadoras, bem como a revisão legislativa no âmbito do sistema de incentivos dada a falta de transparência em matéria de preços, mas também no âmbito dos medicamentos genéricos e biosimilares, com o intento final de dotar as populações de uma maior capacidade de acesso a novos medicamentos (10).

Outro importante condicionante do acesso concerne aos preços dos medicamentos. Nesta matéria, a CE propõe-se a implementar algumas iniciativas simbólicas, seja através de propostas de aumento de cooperação com os Estados-Membros por forma a desenvolver boas práticas nas várias vertentes da negociação de preços, ou também a procura, por meio de ações não legislativas, de aumentar a transparência na negociação de preços, particularmente tendo em conta os custos de *I&D* (10).

Considerando a importância da Estratégia Farmacêutica para a Europa, esta mereceu destaque na reunião dos ministros da saúde da UE, que decorreu no passado dia 15 de Junho, na sequência da presidência portuguesa do Conselho da UE, e cujo tema incidiu sobre o acesso a medicamentos e dispositivos médicos. Em virtude da sua relevância, o Conselho exortou quer a CE, quer os Estados-Membros, a cooperarem “estritamente” com o objetivo de permitir a execução da estratégia, dada a importância da mesma no que concerne ao acesso. O foco da estratégia no doente, mereceu o realce do Conselho, assim como a necessidade do estímulo da competitividade da indústria farmacêutica europeia e garantia da sustentabilidade do setor (114).

Como resultado da reunião, o Conselho convidou ainda a CE a estudar os incentivos regulamentares, de forma a aferir o impacto inerente aos mesmos e ainda indicou a necessidade de se proceder a uma adaptação do enquadramento regulamentar de forma a efetivar melhorias no acesso a medicamentos (114).

Tendo em conta a relevância do preço como possível condicionante do acesso das populações a medicamentos, o Conselho sublinhou, igualmente, a necessidade de promoção de iniciativas de cooperação em matérias capazes de impactar a comportabilidade de preços. Mais

ainda, incentiva as colaborações regionais voluntárias e realça a importância da ATS, em linha com a estratégia farmacêutica para a Europa, e da maior incorporação de RWE no suporte à tomada de decisão, como instrumento complementar (114).

## 6 O caso dos medicamentos órfãos

Desde 2000 que a Europa passou a contemplar no seu enquadramento regulamentar a temática dos medicamentos órfãos, por meio do Regulamento (CE) N.º 141/2000. Considerando que cerca de 30 milhões de pessoas na Europa sofrem de doenças raras, o estímulo ao desenvolvimento de medicamentos órfãos, conforme estatuído no Regulamento (CE) N.º 141/2000, é decisivo para garantir a essas populações, um acesso a cuidados de saúde adequados (115). Atualmente, a legislação relativa aos medicamentos órfãos encontra-se em revisão (116).

A EMA define os medicamentos órfãos como medicamentos que se destinam ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de quadros clínicos raros, com severidade ou que coloquem em causa a vida, e que não afetam mais de 5 em cada 10 000 pessoas, na UE (117).

Caso o medicamento cumpra com os requisitos de elegibilidade estatuídos pela EMA, vai adquirir designação de medicamento órfão. Atribuída pelo *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP), a designação de medicamento órfão vai servir essencialmente para indicar que o medicamento em causa é promissor, não sendo uma garantia de que o medicamento será aprovado para introdução no mercado, aplicando-se por isso vários incentivos ao seu desenvolvimento. Entre alguns desses incentivos estão a exclusividade de mercado durante 10 anos, aconselhamento científico durante o desenvolvimento ou redução das taxas cobradas. Acima de tudo, estes incentivos são importantes na medida em que dada a especificidade do mercado dos medicamentos órfãos, se não fossem incluídos incentivos, o desenvolvimento tornar-se-ia pouco atrativo. Posto isso, e concluída a fase de I&D, o requerente deverá ter reunido evidência que permita suportar o pedido de AIM, que pelo seu cariz inovador, vai seguir a via do procedimento centralizado, com avaliação do CHMP, não se cessando aí, contudo, o escrutínio para aferir que o medicamento continua a ser abrangido pela designação (115,117).

Desde o seu enquadramento na legislação, em 2000, até 2019, um total de mais de 160 medicamentos com designação de medicamentos órfãos receberam AIM, ao longo desse período de tempo, num universo de mais de 2200 designações atribuídas, no mesmo período (118).

Porém, o acesso pelo utilizador final aos medicamentos órfãos aprovados levanta questões decisivas. Segundo resultados de 2016 a 2019, a disponibilidade e o tempo de espera para aceder aos medicamentos órfãos, em território europeu, demonstravam que não só, de forma

geral, é mais difícil ter acesso a medicamentos órfãos do que à generalidade dos medicamentos, mas que também existiam profundas assimetrias no acesso entre os vários países (6).

Acima de tudo, o caso dos medicamentos órfãos representa bem as barreiras que podem insurgir-se entre a autorização de introdução no mercado, e o acesso pelo utilizador final. Aprovados de forma centralizada, considerando o seu cariz inovador, e portanto com critérios uniformes para todos os países, os problemas de acesso a medicamentos órfãos residem essencialmente nas decisões de preço e reembolso, dado o seu peso para os orçamentos limitados dos sistemas de saúde de cada país, e que constituem competências das autoridades nacionais de cada país (7).

Tendo em consideração as vicissitudes implícitas aos medicamentos órfãos, os ensaios clínicos são um ponto fulcral nesta questão. Dadas as limitações que existem nos ensaios clínicos para o caso dos medicamentos órfãos, a evidência gerada a partir dos mesmos pode ser limitada, e afeta decisivamente a ATS. Não obstante, muitas vezes os medicamentos órfãos aderem a programas de resolução de necessidades clínicas não resolvidas, que contribuem para uma aprovação com evidência ainda mais limitada (119).

Por sua vez, a ATS é uma ferramenta importantíssima, e cuja utilização tem vindo a ganhar cada vez mais importância, especialmente por permitir informar a decisão dos sistemas de saúde, sobre quais os medicamentos que devem ser priorizados, com os resultados a demonstrarem que as decisões de reembolso de medicamentos órfãos, estão associadas a recomendações positivas provenientes da ATS (119).

No entanto, num cenário de evidência limitada, a análise de ATS fica condicionada, influenciando a tomada de decisão em matéria de reembolso, e as estratégias de negociação de preço (7).

## 7 Comentário Final

A garantia do acesso a medicamentos inovadores, representados para este efeito pelo caso dos medicamentos órfãos, constitui hoje um dos maiores desafios a que os sistemas de saúde, e as instituições se encontram sujeitos, em consequência das alterações radicais que esse tipo de medicamentos impuseram, desde o seu aparecimento difuso. Particularmente, importa perceber que o acesso não se encontra automaticamente sanado após a concessão da AIM. A AIM, permite a comercialização do medicamento, mas não é *per se*, condição suficiente para garantir o acesso equitativo e universal aos medicamentos autorizados. Entre a AIM e a chegada ao utilizador final, podem insurgir-se várias condicionantes, que limitarão o acesso.

E se ao nível do processo de avaliação de medicamentos o processo está perfeitamente estabelecido, sustentado em critérios harmonizados, boas práticas e ferramentas que evitam variações significativas na avaliação em território europeu, com destaque para o *CTD*, o mesmo não se verifica noutros segmentos, como a *ATS* ou as estratégias de *pricing*, principalmente pelo facto de estarem sob soberania de cada nação, que adota critérios ajustados às suas idiosincrasias.

Considerando o papel da *ATS*, esta é uma ferramenta que por si só não garante o acesso, mas o seu uso eficaz poderá contribuir para a sua melhoria. Dessa forma, a progressiva incorporação da *ATS* como ferramenta de priorização de terapêuticas adequadas, permitirá uma melhor alocação dos recursos limitados dos sistemas de saúde, devendo transformar-se numa realidade transversal a todos os países, o que é particularmente relevante para o caso dos medicamentos órfãos, de forma a evitar que os recursos limitados dos sistemas de saúde, não fiquem alocados a medicamentos que não tenham efetividade terapêutica. Por sua vez, a nível supranacional, deverão manter-se e intensificar-se as iniciativas de cooperação, como até aqui feito quer ao nível *EUnetHTA*, com maior incidência nas *ATS*, quer por iniciativas de cooperação regional voluntária, com uma maior abrangência de atividades.

Além disso, os países e os seus sistemas deverão ser capazes de se preparar para os ciclos de inovação e para o aparecimento de medicamentos inovadores, razão pela qual a intensificação de estratégias de *horizon scanning* deverá tornar-se uma realidade, constituindo este ponto outra melhoria a efetivar.

Conforme previsto na estratégia farmacêutica para a UE, alterações na negociação de preços são também uma questão importante. Primariamente, a transparência para a qual são propostas medidas, por forma a evitar as assimetrias de informação na negociação de preços.



Contudo, até se efetivar essa transformação, os sistemas deverão precaver-se, sendo que os últimos anos têm mostrado um aumento da negociação com base em acordos de partilha de risco. Por conseguinte, importa que os sistemas de saúde estejam cientes dos benefícios deste tipo de acordos, principalmente se forem acordos com objetivos associados. A associação de acordos de partilha de risco com a utilização de RWE, poderá permitir aos sistemas de saúde obter uma melhor alocação dos seus recursos, salvaguardando-se da obrigatoriedade de pagamento no caso de medicamentos que não venham a comprovar a sua efetividade terapêutica.

Por fim, a estratégia farmacêutica para a UE, por incidir sobre a grande parte das temáticas abordadas nesta monografia, poderá vir a desempenhar um papel fulcral na melhoria do acesso a medicamentos nos próximos anos, considerando o seu conteúdo e iniciativas propostas, para diversas áreas.

## Referências Bibliográficas

1. Emanuel M, Rawlins M, Duff G, Breckenridge A. Thalidomide and its sequelae. *Lancet*. 2012;380(9844):781–3.
2. European Medicines Agency E. EMA Regulatory Science to 2025. Strateg Reflect [Internet]. 2020;1–79. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf)
3. Sauer F. THE STORY OF ICH 1 (The International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals). *Eur Pharm Law Notebooks ICH, Vol II, N° 4, 1996, CEDEF, Madrid. 1996;1(January 1996)*.
4. Teixeira T, Kweder SL, Saint-Raymond A. Are the European Medicines Agency, US Food and Drug Administration, and Other International Regulators Talking to Each Other? *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(3):507–13.
5. Notice to Applicants Medicinal products for human use - Presentation and format of the dossier Common Technical Document (CTD) [Internet]. [cited 2021 Jun 8]. Available from: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)
6. Newton M, Supplier G, Scott K, Supplier G. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 Survey. 2021;(April). Available from: <https://www.efpia.eu/media/602652/efpia-patient-wait-indicator-final-250521.pdf>
7. Brenna E, Polistena B, Spandonaro F. The implementation of health technology assessment principles in public decisions concerning orphan drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(6):755–64.
8. WHO/Europe | Publications - Cross-country collaborations to improve access to medicines and vaccines in the WHO European Region (2020) [Internet]. [cited 2021 Jun 5]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/cross-country-collaborations-to-improve-access-to-medicines-and-vaccines-in-the-who-european-region-2020>
9. Vision, Mission, and Values – EUnetHTA [Internet]. [cited 2021 Jun 11]. Available from: <https://www.eunetha.eu/about-eunetha/mission-vision-and-values/>

10. PT PT COMISSÃO EUROPEIA 761 final COMUNICAÇÃO DA COMISSÃO AO PARLAMENTO EUROPEU, AO CONSELHO, AO COMITÉ ECONÓMICO E SOCIAL EUROPEU E AO COMITÉ DAS REGIÕES Estratégia Farmacêutica para a Europa {SWD(2020) 286 final} [Internet]. [cited 2021 Jun 6]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0761&from=EN>
11. CTD Triangle [Internet]. [cited 2021 Jun 8]. Available from: [https://admin.ich.org/sites/default/files/2021-02/CTD\\_triangle\\_color\\_Proofread.pdf](https://admin.ich.org/sites/default/files/2021-02/CTD_triangle_color_Proofread.pdf)
12. Kashoki M, Hanaizi Z, Yordanova S, Veselý R, Bouygues C, Llinares J, et al. A Comparison of EMA and FDA Decisions for New Drug Marketing Applications 2014-2016: Concordance, Discordance, and Why. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Jan;107(1):195–202.
13. WHO | International Conference of Drug Regulatory Authorities | 18th International Conference of Drug Regulatory Authorities. WHO [Internet]. 2018 [cited 2021 May 15]; Available from: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/regulation\\_legislation/icdra/en/](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/icdra/en/)
14. Regulation and Prequalification [Internet]. [cited 2021 Jun 27]. Available from: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/regulatory-convergence-networks/icdra>
15. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cited 2021 May 15]. Available from: <https://www.ich.org/page/history>
16. Lindström-Gommers L, Mullin T. International conference on harmonization: Recent reforms as a driver of global regulatory harmonization and innovation in medical products. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(4):926–31.
17. Comissão Europeia. Directiva 2003/63/CE de 25 de Junho de 2003 que altera a Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. *J Of das Comunidades Eur.* 2003;(2):46–94.
18. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cited 2021 May 23]. Available from: <https://www.ich.org/page/ctd>
19. EMA. eSubmission Roadmap. 2019;31(June). Available from:

- [http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/docs/eSubmission Roadmap final adopted by HMA.pdf](http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/docs/eSubmission%20Roadmap%20final%20adopted%20by%20HMA.pdf)
20. eSubmission: Projects [Internet]. [cited 2021 May 23]. Available from: <http://esubmission.ema.europa.eu/ectd/>
  21. Skerritt J, De Oliveira JCM, Arora A, Rasi G, Rys A, O'Mahony P, et al. The international coalition of medicines regulatory authorities (ICMRA). WHO Drug Inf [Internet]. 2015; Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331082/DI291-3-6-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
  22. History of ICMRA | International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) [Internet]. [cited 2021 Jun 7]. Available from: <http://www.icmra.info/drupal/history>
  23. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 Jun 7]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/multilateral-coalitions-initiatives/international-coalition-medicines-regulatory-authorities-icmra>
  24. Infarmed [Internet]. [cited 2021 Jun 8]. Available from: <http://app10.infarmed.pt/newsletter/190/index.html>
  25. COVID-19 | International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) [Internet]. [cited 2021 Jun 22]. Available from: <http://www.icmra.info/drupal/en/covid-19>
  26. Currie WJC. The evolving horizon of drug registration - Europe and beyond. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;39(5):453–6.
  27. Sousa MF de, Pita JR, Pereira AL. 50 anos de legislação farmacêutica na Europa (1965 – 2015). O caso específico de AIM. *Debater a Eur.* 2016;(14):73–105.
  28. Europeia C da CEE. Directiva 65/65/CEE de 26 de janeiro de 1965 [Internet]. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias.* 1965. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31965L0065&from=PT>
  29. Abed I. The approval process of medicines in Europe. *Med Writ.* 2014;23(2):117–21.
  30. Europeias C das C. Directiva 75/318/CEE de 20 de maio de 1975. *J Of das Comunidades*

- Eur [Internet]. 1975;0709:24–6. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/HTML/?uri=CELEX:31975L0318&from=en>
31. Europeias C das C. Directiva 75/319/CEE de 20 de maio de 1975. J Of das Comunidades Eur [Internet]. 1975;(327):1–72. Available from: [http://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:5c835afb-2ec6-4577-bdf8-756d3d694eeb.0009.02/DOC\\_1&format=PDF](http://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:5c835afb-2ec6-4577-bdf8-756d3d694eeb.0009.02/DOC_1&format=PDF)
  32. Europeias C das C. Directiva 83/570/CEE de 20 de Outubro de 1983. J Of das Comunidades Eur [Internet]. 1983;0709(2):24–6. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31983L0570&from=PT>
  33. Europeias C das C. Directiva 87/22/CEE de 22 de Dezembro de 1986. J Of das Comunidades Eur [Internet]. 1986;1986(4):1981–4. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31987L0022&from=en>
  34. Directiva - 2001/83/CE. Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001. J Of das Comunidades Eur. 2001;(6):67–128.
  35. Europeias C das C. Regulamento CEE/2309/93 de 22 de julho de 1993. J Of das Comunidades Eur [Internet]. 1993;1–21. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31993R2309&from=PT>
  36. Banzi R, Garattini S. EMA and national drug agencies: cooperation or competition? Vol. 215, Revista clinica espanola. Spain; 2015. p. 221–3.
  37. Medicinal products for human use - European Commission [Internet]. [cited 2021 May 10]. Available from: [https://ec.europa.eu/health/50\\_years\\_of\\_eu\\_milestones/timeline.htm](https://ec.europa.eu/health/50_years_of_eu_milestones/timeline.htm)
  38. Europeu P, Europeia C da U. Regulamento (CE) n.º 141/2000, de 16 de dezembro. J Of das Comunidades Eur [Internet]. 1999;L(18):1–5. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=EN>
  39. REGULAMENTO (CE) N. o 726/2004 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO.
  40. Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia. DIRECTIVA 2004/27/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO, de 31 de Março de 2004, que altera a Directiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. J Of da União Eur [Internet]. 2004;2004:34–57. Available

from: <https://eur-lex.europa.eu/oj/direct-access.html?locale=pt>

41. Parlamento Europeu; Comissão Europeia. Diretiva 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004. J Of da União Eur. 2004;47(136):85–60.
42. A pharmaceutical strategy for Europe | Public Health [Internet]. [cited 2021 May 29]. Available from: [https://ec.europa.eu/health/human-use/strategy\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/strategy_en)
43. Authorisation of medicines | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 Jun 3]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>
44. European Medicines Agency. The EU regulatory system for medicines. A consistent approach to medicines regulation across the European Union. Ema [Internet]. 2016;1–6. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_en.pdf)
45. Authorisation of medicines | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 May 30]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>
46. European Medicines Agency. From laboratory to patient: the journey of a centrally authorised medicine. Ema [Internet]. 2019; Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine_en.pdf)
47. European Medicines Agency. Applying for EU marketing authorisation for human use. 2015;1–6. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Brochure/2011/03/WC500104233.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2011/03/WC500104233.pdf)
48. Procedimentos de AIM - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2021 Jun 2]. Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos\\_de\\_aim](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos_de_aim)
49. Comission E. VOLUME 2A Procedures for marketing authorisation CHAPTER 2 Mutual Recognition This Chapter 2 Mutual Recognition will be included in The Rules governing Medicinal Products in the European Community The Notice to Applicants Volume 2A Procedures for marketin. 2007;2(February):1–41. Available from: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/a/vol2a\\_chap2\\_2007-](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap2_2007-)

02\_en.pdf

50. Diário da República, 1. a série-N. o 167-30 de Agosto de 2006.
51. DA SILVA JA. Vinte e Cinco Anos de Evolução do INFARMED: Os Atuais Desafios [Internet]. Vol. 9, Revista Portuguesa de Farmacoterapia. 2017. p. 113–7. Available from: <http://farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/151/129>
52. Medicamento [Internet]. [cited 2021 Jun 8]. Available from: [https://app10.infarmed.pt/25\\_anos/cronologia/medicamento.html](https://app10.infarmed.pt/25_anos/cronologia/medicamento.html)
53. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro. Diário da Repub [Internet]. 1991;1(33):618–34. Available from: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/036-DL\\_72\\_91.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/036-DL_72_91.pdf)
54. Infarmed no Top 3 Europeu – SNS [Internet]. [cited 2021 Jun 8]. Available from: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2019/05/14/infarmed-no-top-3-europeu/>
55. OPSS. Saúde: Um Direito Humano. Relatório de Primavera 2019. Relatório Primav [Internet]. 2019;1–190. Available from: <http://opss.pt/wp-content/uploads/2019/07/RP2019.pdf>
56. Accelerated assessment | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 May 29]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>
57. European Medicines Agency (EMA). Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of PRIority Medicines ( PRIME ). EMA/CHMP/57760/2015, Rev 1. 2018;44(May):1–12.
58. PRIME: priority medicines | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 May 29]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
59. European Medicines Agency (EMA). PRIME: a two-year overview. 2018;EMA/242980:1–11. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-two-year-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-two-year-overview_en.pdf)
60. Hines PA, Gonzalez-Quevedo R, Lambert AIOM, Janssens R, Freischem B, Torren Edo J, et al. Regulatory Science to 2025: An Analysis of Stakeholder Responses to the European Medicines Agency’s Strategy. *Front Med.* 2020;7(September):1–21.

61. Conditional marketing authorisation | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 May 29]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>
62. European Medicines Agency. Conditional Marketing Authorisation - Report on ten years of experience. Em [Internet]. 2017;(February):1–42. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2017/01/WC500219993.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/01/WC500219993.pdf)
63. Hoekman J, Boon WPC, Bouvy JC, Ebbers HC, De Jong JP, De Bruin ML. Use of the conditional marketing authorization pathway for oncology medicines in Europe. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(5):534–41.
64. Exceptional circumstances | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 May 29]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/exceptional-circumstances>
65. Cox EM, Edmund A V., Kratz E, Lockwood SH, Shankar A. Regulatory Affairs 101: Introduction to Expedited Regulatory Pathways. *Clin Transl Sci.* 2020;13(3):451–61.
66. Eatwell E, Swierczyna A. Emerging voluntary cooperation between European healthcare systems: Are we facing a new future? *Med Access @ Point Care.* 2019;3:239920261985231.
67. Beneluxa initiative | BeNeLuxA [Internet]. [cited 2021 Jun 6]. Available from: <https://beneluxa.org/collaboration>
68. Isabelle L-N, Karla D, Gertjan M, Graaf Gimon de, Roos L, Irina C. HORIZON SCANNING FOR PHARMACEUTICALS: PROPOSAL FOR THE BENELUXA COLLABORATION [Internet]. [cited 2021 Jun 6]. Available from: [www.kce.fgov.be](http://www.kce.fgov.be)
69. Horizon Scanning | BeNeLuxA [Internet]. [cited 2021 Jun 6]. Available from: <https://beneluxa.org/horizonscanning>
70. Pricing and reimbursement | BeNeLuxA [Internet]. [cited 2021 Jun 6]. Available from: <https://beneluxa.org/pricing>
71. O’Mahony JF. Beneluxa: What are the Prospects for Collective Bargaining on Pharmaceutical Prices Given Diverse Health Technology Assessment Processes? *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2019;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s40273-019-00781-w>



72. HTA | BeNeLuxA [Internet]. [cited 2021 Jun 6]. Available from: <https://beneluxa.org/hta>
73. Declaração de La Valletta: Ministros de seis países assinam acordo inédito de cooperação para acesso aos medicamentos [Internet]. [cited 2021 Jun 6]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1879176/Comunicado+de+Imprensa+-+Ministros+de+seis+países+assinam+acordo+inédito+para+acesso+aos+medicamentos/366c49a9-f18c-4cac-ae2e-a52f66b1b87d>
74. HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT SHARING EXPERIENCES FROM THE REGIONAL COOPERATIONS [Internet]. [cited 2021 Jun 6]. Available from: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/technology\\_assessment/docs/2018\\_regional\\_hta\\_reportsum\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/technology_assessment/docs/2018_regional_hta_reportsum_en.pdf)
75. The Valletta Declaration - Facing the challenges: Equity, sustainability and access [Internet]. [cited 2021 Jun 6]. Available from: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/2835945/Paola\\_Testori\\_Coggi.pdf/2388762b-7506-4a78-9533-7422ea480c55](https://www.infarmed.pt/documents/15786/2835945/Paola_Testori_Coggi.pdf/2388762b-7506-4a78-9533-7422ea480c55)
76. Godman B, Bucsics A, Bonanno PV, Oortwijn W, Rothe CC, Ferrario A, et al. Barriers for access to new medicines: Searching for the balance between rising costs and limited budgets. *Front Public Heal*. 2018;6(DEC):1–21.
77. Ivanovic J, Capone G, Raffaelli L, Pantò V, Marangi M. Horizon Scanning for pharmaceuticals and effective health care programming: 2 years' experience at the Italian Medicines Agency. *Drug Discov Today*. 2021;26(2):569–76.
78. Stokx J, Speksnijder N. International Horizon Scanning Initiative [Internet]. [cited 2021 Jun 6]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-international-horizon-scanning-initiative-eklein-lankhorst\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-international-horizon-scanning-initiative-eklein-lankhorst_en.pdf)
79. Mission - IHSI [Internet]. [cited 2021 Jun 6]. Available from: <https://ihsi-health.org/mission/>
80. Vogler S. Medicines Pricing: Limitations of Existing Policies and New Models. In: Babar Z-U-D, editor. *Global Pharmaceutical Policy* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2020. p. 99–137. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-981-15-2724-1\\_5](https://doi.org/10.1007/978-981-15-2724-1_5)
81. Garrido MV, Kristensen FB, Nielsen CP, Busse R. HEALTH TECHNOLOGY

- POLICY-MAKING IN EUROPE Current status , challenges and potential. *World Health Organ.* 2008;197.
82. Kristensen F, Matzen P, Madsen PB. Health technology assessment of the diagnosis of colorectal cancer in a public health service system. *Semin Colon Rectal Surg.* 2002;13:96–102.
  83. Cinaroglu S, Baser O. Network among HTA ecosystem. *Health Technol (Berl).* 2019;9(2):153–66.
  84. Jarosławski S, Hanna E, Dabbous M, Chachoua L, Toumi M. Heterogeneous recommendations for oncology products among different HTA systems: A comparative assessment. *Recent Results Cancer Res.* 2019;213:39–55.
  85. Vreman RA, Naci H, Goettsch WG, Mantel-Teeuwisse AK, Schneeweiss SG, Leufkens HGM, et al. Decision Making Under Uncertainty: Comparing Regulatory and Health Technology Assessment Reviews of Medicines in the United States and Europe. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(2):350–7.
  86. Banta D. The development of health technology assessment. *Health Policy (New York).* 2003;63(2):121–32.
  87. Banta HD, Perry S. A history of ISTAHC. A personal perspective on its first 10 years. *International Society of Technology Assessment in Health Care. Int J Technol Assess Health Care.* 1997;13(3):430–53.
  88. Banta D, Kristensen FB, Jonsson E. A history of health technology assessment at the European level. *Int J Technol Assess Health Care.* 2009;25(SUPPL.S1):68–73.
  89. Drummond M, Banta D. Health technology assessment in the United Kingdom. *Int J Technol Assess Health Care.* 2009;25(SUPPL.S1):178–81.
  90. Avaliação de tecnologias de saúde - Publicações - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2021 Jun 6]. Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao/informacao/publicacoes?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=1349462&\\_101\\_type=content&\\_101\\_urlTi](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao/informacao/publicacoes?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=1349462&_101_type=content&_101_urlTi)
  91. EUnetHTA Project (2006-2008) – EUnetHTA [Internet]. [cited 2021 Jun 10]. Available from: <https://www.eunetha.eu/eunetha-project-2006-2008/>

92. Kristensen FB, Mäkelä M, Neikter SA, Rehnqvist N, Håheim LL, Mørland B, et al. European network for health technology assessment, eunetha: Planning, development, and implementation of a sustainable european network for health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009;25(SUPPL.S2):107–16.
93. Waffenschmidt S, van Amsterdam-Lunze M, Gomez RI, Rehrmann M, Harboe I, Hausner E. Information specialist collaboration in Europe: Collaborative methods, processes, and infrastructure through EUnetHTA. *Int J Technol Assess Health Care*. 2020;
94. JA3 Work Package 4 – Joint Production – EUnetHTA [Internet]. [cited 2021 Jun 10]. Available from: <https://www.eunetha.eu/ja3-archive/work-package-4-joint-production/>
95. Kanavos P, Angelis A, Drummond M. An EU-wide approach to HTA: An irrelevant development or an opportunity not to be missed? *Eur J Heal Econ* [Internet]. 2019;20(3):329–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-019-01037-2>
96. Chamova J, Lange J. European network for health technology assessment – EUnetHTA. *Med Writ*. 2013;22(3):190–1.
97. Kristensen FB, Lampe K, Wild C, Cerbo M, Goettsch W, Becla L. The HTA Core Model®—10 Years of Developing an International Framework to Share Multidimensional Value Assessment. *Value Heal* [Internet]. 2017;20(2):244–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.12.010>
98. HTA Core Model® – EUnetHTA [Internet]. [cited 2021 Jun 10]. Available from: <https://www.eunetha.eu/hta-core-model/>
99. Németh B, Goettsch W, Kristensen FB, Piniashko O, Huić M, Tesař T, et al. The transferability of health technology assessment: the European perspective with focus on central and Eastern European countries. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* [Internet]. 2020;20(4):321–30. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737167.2020.1779061>
100. Oficial J, Do UE, Europeu P, Conselho DO, Europeu S. Directiva 2011/24/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 9 de Março de 2011 relativa ao exercício dos direitos dos doentes em matéria de cuidados de saúde transfronteiriços. *J Of da União Eur*. 2011;2009:45–65.
101. Garattini L, Padula A. HTA for pharmaceuticals in Europe: will the mountain deliver a

- mouse? *Eur J Heal Econ* [Internet]. 2020;21(1):1–5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10198-019-01103-9>
102. Vella Bonanno P, Bucsics A, Simoens S, Martin AP, Oortwijn W, Gulbinovič J, et al. Proposal for a regulation on health technology assessment in Europe—opinions of policy makers, payers and academics from the field of HTA. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* [Internet]. 2019;19(3):251–61. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737167.2019.1575730>
  103. Presidência Portuguesa desbloqueia proposta sobre avaliação das tecnologias de saúde [Internet]. [cited 2021 Jun 6]. Available from: <https://ppeu2021.infarmed.pt/pt/news/presidencia-portuguesa-desbloqueia-proposta-sobre-avaliacao-das-tecnologias-de-saude>
  104. Deal on boosting member states’ cooperation in assessing health technologies | News | European Parliament [Internet]. [cited 2021 Jun 22]. Available from: <https://www.europarl.europa.eu/news/en/press-room/20210617IPR06472/deal-on-boosting-member-states-cooperation-in-assessing-health-technologies>
  105. Zaprutko T, Kopciuch D, Kus K, Merks P, Nowicka M, Augustyniak I, et al. Affordability of medicines in the European Union. *PLoS One*. 2017;12(2):1–13.
  106. Kanavos P, Fontrier AM, Gill J, Efthymiadou O. Does external reference pricing deliver what it promises? Evidence on its impact at national level. *Eur J Heal Econ* [Internet]. 2020;21(1):129–51. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10198-019-01116-4>
  107. Vogler S, Paris V, Ferrario A, Wirtz VJ, de Joncheere K, Schneider P, et al. How Can Pricing and Reimbursement Policies Improve Affordable Access to Medicines? Lessons Learned from European Countries. *Appl Health Econ Health Policy*. 2017;15(3):307–21.
  108. Facey KM, Rannanheimo P, Batchelor L, Borchardt M, De Cock J. Real-world evidence to support Payer/HTA decisions about highly innovative technologies in the EU - Actions for stakeholders. *Int J Technol Assess Health Care*. 2020;36(4):459–68.
  109. Annemans L. The use of real world data throughout an innovative medicine’s lifecycle. 2016;(December 2015):1–10.
  110. Makady A, van Veelen A, Jonsson P, Moseley O, D’Andon A, de Boer A, et al. Using Real-World Data in Health Technology Assessment (HTA) Practice: A Comparative

- Study of Five HTA Agencies. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(3):359–68.
111. Oortwijn W, Sampietro-Colom L, Trowman R. How to Deal with the Inevitable: Generating Real-World Data and Using Real-World Evidence for HTA Purposes - From Theory to Action. *Int J Technol Assess Health Care*. 2019;35(4):346–50.
  112. Pulini AA, Caetano GM, Clautiaux H, Vergeron L, Pitts PJ, Katz G. Impact of Real-World Data on Market Authorization, Reimbursement Decision & Price Negotiation. *Ther Innov Regul Sci* [Internet]. 2021;55(1):228–38. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43441-020-00208-1>
  113. A pharmaceutical strategy for Europe | Public Health [Internet]. [cited 2021 Jun 7]. Available from: [https://ec.europa.eu/health/human-use/strategy\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/strategy_en)
  114. Conclusões do Conselho sobre o acesso a medicamentos e dispositivos médicos para uma UE mais forte e resiliente [Internet]. [cited 2021 Jun 27]. Available from: <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-9750-2021-INIT/pt/pdf>
  115. Orphan designation: Overview | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 Jun 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>
  116. Medicines for children & rare diseases – updated rules [Internet]. [cited 2021 Jun 27]. Available from: [https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12767-Medicines-for-children-&-rare-diseases-updated-rules\\_en](https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12767-Medicines-for-children-&-rare-diseases-updated-rules_en)
  117. EMA. Orphan medicinal product designation. 2015;1–6. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/orphan-medicinal-product-designation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/orphan-medicinal-product-designation_en.pdf)
  118. Orphan medicines in the EU [Internet]. [cited 2021 Jun 11]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/leaflet-orphan-medicines-eu\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/leaflet-orphan-medicines-eu_en.pdf)
  119. Kawalec P, Sagan A, Pilc A. The correlation between HTA recommendations and reimbursement status of orphan drugs in Europe. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):1–11.