



• U C •

FEUC FACULDADE DE ECONOMIA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**Inês Filipa Rocha Simões De Sousa**

## **Impacto Orçamental de Medicamentos órfãos em Portugal**

Trabalho de Projeto do Mestrado em Economia, na especialidade de Economia Financeira,  
apresentado à Faculdade de Economia da Universidade de Coimbra  
para obtenção do grau de Mestre

Orientado por: Professora Doutora Carlota Quintal  
Co-orientado por: Dr. Ricardo Ramos

Coimbra, 2016

## Resumo

A despesa com medicamentos órfãos tem contribuído significativamente para os gastos com medicamentos em meio hospitalar, principalmente após a entrada em vigor do Regulamento nº 141/2000 da União Europeia que veio encorajar as empresas farmacêuticas a investir e a desenvolver novos medicamentos para as doenças raras.

Deste modo, o financiamento e o impacto orçamental dos medicamentos órfãos têm vindo a suscitar um interesse e preocupação crescentes entre investigadores e decisores de política. Este estudo teve assim como principal objetivo estudar o comportamento e impacto orçamental deste grupo restrito de medicamentos em Portugal. Para tal, foram utilizados dados solicitados ao Infarmed, I.P., analisando-se a evolução da despesa de medicamentos órfãos no período de tempo entre 2007 e 2015, em termos absolutos e relativos. Procedeu-se ainda a uma análise a nível distrital e dos medicamentos mais utilizados em Portugal.

Os resultados mostram que o impacto dos medicamentos órfãos na despesa total hospitalar aumentou sempre desde 2007 a 2011, atingindo o seu valor máximo neste ano. A partir daí este impacto tem rondado os 7%, e em 2015 este valor foi de 6,79%, inferior a todos os valores apresentados desde 2010. Apesar do acentuado crescimento inicial, tendo em conta os nossos resultados e a evidência para o contexto europeu, a expectativa é que o peso da despesa com estes medicamentos se mantenha estável no futuro próximo.

Palavras-chave: medicamentos órfãos, doenças raras, financiamento, impacto orçamental

## Abstract

Spending on orphan drugs has contributed significantly to medicine expenditure in hospitals, especially after the entry into force of Regulation No 141/2000 of the European Union, which encouraged pharmaceutical companies to invest and develop new drugs for rare diseases.

In this context, the financing and the budget impact of orphan drugs have raised a growing interest and concern among researchers and policy makers. The main goal of the current study is to analyze the behavior and budget impact of this select group of drugs in Portugal. We used data provided by Infarmed, I.P., analyzing the evolution of orphan drug expenditure for the period 2007 - 2015, both in absolute and relative terms. It was also performed an analysis on a district level as well as focused on the most used drugs in Portugal.

Results show that the impact of orphan drugs on the Portuguese National Health Service (NHS) increased between 2007 and 2011, reaching its peak in 2011. Afterwards, this impact has been estimated to be around 7%, and in 2015 it shifted to 6.79%, less than all figures observed since 2010. Despite the initial increase, considering our results as well as the evidence for the European context, the expectation is that the burden of orphan drug expenditure will remain relatively stable in the near future.

**Keywords:** orphan drugs, rare diseases, financing, budget impact

## Agradecimentos

Este trabalho de projeto representa a conclusão de mais um ciclo de estudos, e como tal quero agradecer a todas as pessoas que me ajudaram a concluir esta etapa e a alcançar os meus objetivos.

Aos meus pais, à minha irmã, à minha avó e à Lai por estarem sempre comigo, e por todo o apoio e força que me deram ao longo destes anos. Sem eles era impossível.

À Professora Carlota Quintal por toda a disponibilidade, apoio e motivação que me deu ao longo da realização deste projeto, que teria sido impossível de realizar sem a sua ajuda.

Ao Dr. Ricardo Ramos por todo o esforço e dedicação que mostrou ao longo de todo este projeto, e por tudo aquilo que me ensinou ao longo dos 9 meses em que tive oportunidade de trabalhar com ele.

A todos os meus amigos que estão sempre presentes.

## Índice

Resumo.....	II
Abstract.....	III
Agradecimentos .....	IV
Índice de Figuras.....	VI
Índice de Gráficos .....	VI
Índice de Tabelas.....	VII
Lista de Siglas e Abreviaturas .....	IX
1. Introdução .....	1
2. Medicamentos órfãos: conceitos e breve descrição do contexto português.....	3
2.1. O INFARMED, I. P. ....	3
2.2. Ciclo de vida do medicamento: da investigação à entrada no mercado .....	3
2.3 Processo de avaliação de comparticipação/avaliação prévia .....	6
2.4. Medicamentos órfãos.....	8
3. Revisão da Literatura .....	12
4. Métodos .....	16
5. Resultados .....	19
6. Discussão e conclusão.....	38
Referências Bibliográficas .....	40
Anexo I.....	43
Lista de medicamentos .....	43
Anexo II.....	47
Preços médios por DCI.....	47
Anexo III.....	56
Despesa e quantidade de medicamentos órfãos por distrito.....	56

## Índice de Figuras

<b>Figura 1 - Ciclo de Vida do Medicamento</b> .....	4
<b>Figura 2 – Procedimentos para a concessão de AIM de um medicamento</b> .....	5
<b>Figura 3 – Processo de participação/avaliação prévia de medicamentos</b> .....	7

## Índice de Gráficos

<b>Gráfico 1 - Número de designações aprovadas por ano</b> .....	19
<b>Gráfico 2 - Designações e AIMs aprovadas em cada ano</b> .....	20
<b>Gráfico 3 - AIMs totais em cada ano</b> .....	21
<b>Gráfico 4 - Tempo entre a primeira designação e a obtenção da AIM na União Europeia</b> .....	23
<b>Gráfico 5 - Despesa total com medicamentos hospitalares no período 2007 a 2015</b> ....	24
<b>Gráfico 6 – Despesa com medicamentos órfãos no período 2007 a 2015</b> .....	25
<b>Gráfico 7 - Despesa com medicamentos órfãos no período 2007 a 2015 (sem Imatinib)</b> .....	25
<b>Gráfico 8 – Peso dos medicamentos órfãos na despesa total com medicamentos hospitalares</b> .....	26
<b>Gráfico 9 - Evolução dos medicamentos com maior despesa no período 2007 a 2015</b>	28
<b>Gráfico 10 - Evolução dos medicamentos com maiores quantidades vendidas no período 2007 a 2015</b> .....	29
<b>Gráfico 11 – Preço médio dos medicamentos em mercado hospitalar</b> .....	30
<b>Gráfico 12 – Preço médio dos medicamentos órfãos</b> .....	30
<b>Gráfico 13 - DCIs com os preços médios mais elevados no ano de 2007</b> .....	31
<b>Gráfico 14 – DCI’s com os preços médios mais elevados no ano de 2015</b> .....	31
<b>Gráfico 15 - Estimativa da despesa com medicamentos órfãos no período 2016 a 2020</b> .....	37

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1 - Medicamentos órfãos aprovados na União Europeia/ Medicamentos órfãos com consumos em Portugal.....</b>	<b>22</b>
<b>Tabela 2 - Peso dos medicamentos órfãos na despesa total com medicamentos em vários países da Europa.....</b>	<b>27</b>
<b>Tabela 3 - Valor de despesa com medicamentos órfãos por distrito, no ano 2007 .....</b>	<b>32</b>
<b>Tabela 4 - Valor de quantidade de medicamentos órfãos por distrito, no ano 2007 ...</b>	<b>33</b>
<b>Tabela 5 - Preços médios por distrito, no ano 2007 .....</b>	<b>33</b>
<b>Tabela 6 - Valor de despesa com medicamentos órfãos por distrito, no ano 2015 .....</b>	<b>34</b>
<b>Tabela 7 - Valor de quantidade de medicamentos órfãos por distrito, no ano 2015 ...</b>	<b>35</b>
<b>Tabela 8 - Preços médios por distrito, no ano 2015 .....</b>	<b>35</b>
<b>Tabela 9 - Lista de medicamentos com designação de órfãos ativa e com AIM na União Europeia .....</b>	<b>43</b>
<b>Tabela 10 - Lista de medicamentos com designação de órfãos ativa com consumos em Portugal no período 2007- 2015 .....</b>	<b>44</b>
<b>Tabela 11 - Lista de medicamentos que já não são considerados órfãos na União Europeia.....</b>	<b>45</b>
<b>Tabela 12 - Lista de medicamentos órfãos revogados na EU .....</b>	<b>45</b>
<b>Tabela 13 - Lista de medicamentos órfãos revogados que tinham consumos em Portugal.....</b>	<b>46</b>
<b>Tabela 14 - Preços médios por DCI no ano de 2007 .....</b>	<b>47</b>
<b>Tabela 15 - Preços médios por DCI no ano de 2008 .....</b>	<b>48</b>
<b>Tabela 16 - Preços médios por DCI no ano de 2009 .....</b>	<b>49</b>
<b>Tabela 17 - Preços médios por DCI no ano de 2010 .....</b>	<b>50</b>
<b>Tabela 18 - Preços médios por DCI no ano de 2011 .....</b>	<b>51</b>
<b>Tabela 19 - Preços médios por DCI no ano de 2012 .....</b>	<b>52</b>
<b>Tabela 20 - Preços médios por DCI no ano de 2013 .....</b>	<b>53</b>
<b>Tabela 21 - Preços médios por DCI no ano de 2014 .....</b>	<b>54</b>
<b>Tabela 22 - Preços médios por DCI no ano de 2015 .....</b>	<b>55</b>
<b>Tabela 23 - Valor de despesa com medicamentos órfãos por distrito, no ano 2008 ....</b>	<b>56</b>
<b>Tabela 24 - Valor de quantidade de medicamentos órfãos por distrito, no ano 2008 .</b>	<b>56</b>
<b>Tabela 25 - Valor de despesa com medicamentos órfãos por distrito, no ano 2009 ....</b>	<b>57</b>

<b>Tabela 26 - Valor de quantidade de medicamentos órfãos por distrito, no ano 2009</b>	<b>.57</b>
<b>Tabela 27 - Valor de despesa com medicamentos órfãos por distrito, no ano 2010</b>	<b>....58</b>
<b>Tabela 28 - Valor de quantidade de medicamentos órfãos por distrito, no ano 2010</b>	<b>.58</b>
<b>Tabela 29 - Valor de despesa com medicamentos órfãos por distrito, no ano 2011</b>	<b>....59</b>
<b>Tabela 30 - Valor de quantidade de medicamentos órfãos por distrito, no ano 2011</b>	<b>.59</b>
<b>Tabela 31 - Valor de despesa com medicamentos órfãos por distrito, no ano 2012</b>	<b>....60</b>
<b>Tabela 32 - Valor de quantidade de medicamentos órfãos por distrito, no ano 2012</b>	<b>.60</b>
<b>Tabela 33 - Valor de despesa com medicamentos órfãos por distrito, no ano 2013</b>	<b>....61</b>
<b>Tabela 34 - Valor de quantidade de medicamentos órfãos por distrito, no ano 2013</b>	<b>.61</b>
<b>Tabela 35 - Valor de despesa com medicamentos órfãos por distrito, no ano 2014</b>	<b>....62</b>
<b>Tabela 36 - Valor de quantidade de medicamentos órfãos por distrito, no ano 2014</b>	<b>.62</b>



## Lista de Siglas e Abreviaturas

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

AUE: Autorização de Utilização Especial

CHNM: Código Hospitalar Nacional de Medicamentos

CE: Comissão Europeia

COMP: Comité dos Medicamentos Órfãos

DCI: Denominação Comum Internacional

EAEM: Estudo de Avaliação Económica do Medicamento

EMA: Agência Europeia do Medicamento

I&D: Investigação e Desenvolvimento

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

QALY (Quality-Adjusted Life-Year): Anos de vida ajustados por qualidade

RCM: Resumo das Características do Medicamento

SiNATS: Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde

SNS: Serviço Nacional de Saúde

VTA: Valor Terapêutico Acrescentado

## 1. Introdução

As despesas em saúde têm vindo a aumentar, observando-se que o valor da despesa corrente em cuidados de saúde em Portugal, no ano de 2015, atingiu um peso de cerca de 8,8% do PIB (PORDATA, 2016).

A despesa com medicamentos, tanto em meio hospitalar como em ambulatório, constitui um fator relevante para o aumento das despesas em saúde. Dentro desta despesa, existe uma rubrica importante que contribui significativamente para os gastos com medicamentos em meio hospitalar: os medicamentos órfãos.

Os medicamentos órfãos são indicados para o diagnóstico, prevenção e/ou tratamento de doenças raras, que na União Europeia são definidas como sendo as patologias cuja prevalência em toda a população é inferior a 5 casos por 10.000 habitantes (EMA, 2015). Devido à baixa prevalência das doenças raras as empresas farmacêuticas tinham, tradicionalmente, pouco interesse no seu desenvolvimento e comercialização, uma vez que, em condições normais de mercado, não conseguiam obter o retorno desejado. No entanto, o Regulamento nº 141/2000 da União Europeia veio encorajar as empresas farmacêuticas a investir e a desenvolver novos e eficazes medicamentos para as patologias órfãs, através de vários incentivos como a exclusividade de mercado e redução de taxas para atividades de regulação. O sucesso deste Regulamento levou a um relevante aumento de autorizações de introdução no mercado (AIM) destes medicamentos e, conseqüentemente, ao aumento da despesa dos mesmos em toda a Europa (Dunoyer, 2011). Deste modo, o financiamento e o impacto orçamental dos medicamentos órfãos têm vindo a suscitar um interesse e preocupação crescentes entre investigadores e decisores de política. Por outro lado, trata-se de um assunto ainda pouco estudado em Portugal.

O objetivo deste estudo é, numa primeira fase, descrever como são tomadas as decisões de financiamento de medicamentos pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) em Portugal, salientando a importância da avaliação farmacoeconómica nestas decisões, e ainda descrever como se realizam os processos de avaliação prévia e comparticipação de medicamentos. Numa segunda parte, pretende-se fazer a apresentação do contexto e da evolução dos medicamentos órfãos em Portugal, sublinhando as especificidades das decisões de financiamento deste grupo restrito de medicamentos. De seguida, pretende-se analisar o impacto orçamental que os medicamentos órfãos tiveram na despesa total com

medicamentos, no período 2007-2015, e estudar o comportamento destes medicamentos em Portugal, analisando os medicamentos mais utilizados, e ainda, fazendo uma análise a nível distrital. Por último, com base nos dados apresentados num estudo de autor (Schey, et al., 2011), pretende-se estimar o impacto orçamental que os medicamentos órfãos terão na despesa total com medicamentos hospitalares no período 2016-2020.

A despesa total com medicamentos órfãos foi calculada através da análise dos dados de consumo destes medicamentos pelos hospitais do SNS no período entre 2007 e 2015. Estes dados foram solicitados à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED, I.P.), e estavam apresentados por Denominação Comum Internacional (DCI) e nas várias dosagens, em unidades dispensadas e em valor. Com o objetivo de calcular o impacto dos medicamentos órfãos na despesa total com medicamentos, foram também solicitados todos os dados referentes à despesa com todos os medicamentos em meio hospitalar, em unidades e valor, para o mesmo período de tempo.

Foram também analisadas as evoluções do número de designações e de AIMs dos medicamentos órfãos com base no Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos.

Em termos gerais, concluímos que apesar do aumento do impacto dos medicamentos órfãos na despesa total hospitalar desde 2007, em 2015 este valor foi de 6,79%, inferior a todos os valores apresentados desde 2010, e a expectativa vai no sentido de uma relativa estabilidade do peso desta despesa até 2020.

De seguida, seguem-se mais cinco capítulos. O segundo capítulo está subdividido em quatro secções, sendo que a primeira descreve o INFARMED, I.P., a segunda descreve o ciclo de vida dos medicamentos, a terceira explica os processos de participação e de avaliação de medicamentos, e a última introduz os conceitos relativos aos medicamentos órfãos.

No terceiro capítulo foi feita uma revisão de literatura aos vários estudos que analisaram o impacto orçamental dos medicamentos órfãos. No quarto capítulo estão apresentados os métodos, e no quinto capítulo estão apresentados os resultados. O último capítulo diz respeito à discussão e conclusão do estudo.

## 2. Medicamentos órfãos: conceitos e breve descrição do contexto português

### 2.1. O INFARMED, I. P.

A autoridade nacional responsável pela avaliação das tecnologias da saúde em Portugal é o INFARMED, I. P.<sup>1</sup>. O INFARMED, I. P., é um instituto público integrado na administração indireta do Estado, dotado de autonomia administrativa, financeira e património próprio (INFARMED, I.P., 2016a).

O INFARMED, I. P. é a entidade responsável em Portugal pela regulação dos medicamentos de uso humano em todo o circuito, desde o fabrico de matérias-primas até à sua dispensa e utilização pelos doentes (INFARMED, I.P., 2015).

A missão do INFARMED, I. P. é regular e supervisionar os sectores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal, segundo elevados padrões de proteção da saúde pública, e garantir o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos, dispositivos médicos, produtos cosméticos e de higiene corporal, de qualidade, eficazes e seguros<sup>2</sup>.

Em 2015 foi criado o Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS)<sup>3</sup>, que é constituído pelo conjunto de entidades e meios que procedem à avaliação de tecnologias de saúde e da respetiva utilização, cabendo a sua gestão ao INFARMED, I. P..

### 2.2. Ciclo de vida do medicamento: da investigação à entrada no mercado

Depois de apresentada a Autoridade responsável pela regulação dos medicamentos em Portugal, importa conhecer a definição de medicamento e analisar o seu percurso até ser comercializado. O Estatuto do Medicamento<sup>4</sup> define-o da seguinte maneira: “Um medicamento é toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo *propriedades curativas* ou *preventivas* de *doenças* em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a

---

<sup>1</sup> Despacho n.º 11712/2014

<sup>2</sup> Decreto-Lei n.º 46/2012

<sup>3</sup> Decreto-Lei n.º 97/2015

<sup>4</sup> Decreto-Lei n.º 76/2006

estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”.

**Figura 1 - Ciclo de Vida do Medicamento**



**Fonte:** Elaboração própria com base no Circuito Interativo do Medicamento de Uso Humano publicado em (INFARMED, I.P., 2015)

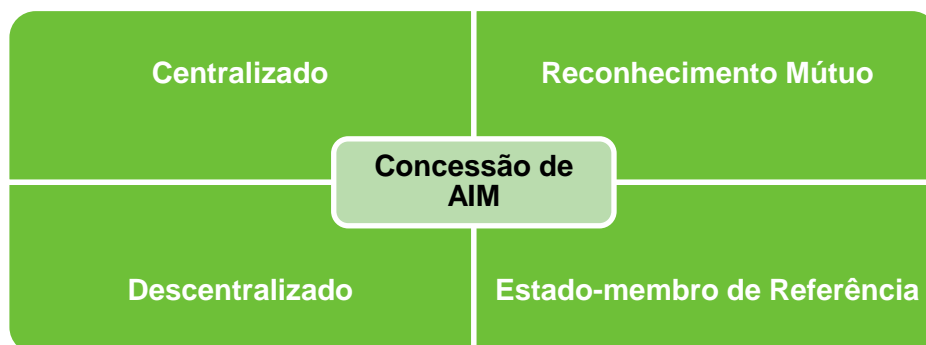
Antes de serem colocados no mercado os medicamentos passam por várias etapas, conforme ilustrado na Figura 1. Uma primeira etapa no ciclo de vida de qualquer medicamento é a Investigação e Desenvolvimento (I&D). Esta fase ocorre cerca de dez anos antes da colocação no mercado. Os projetos de investigação são desenvolvidos, em parceria, pela indústria farmacêutica, pelas faculdades de medicina e farmácia e por outras instituições científicas nacionais e estrangeiras. (INFARMED, I.P., 2015)

Depois desta primeira fase de I&D, segue-se uma fase de realização de ensaios clínicos, com o objetivo de testar a eficácia e segurança de utilização do medicamento no ser humano. Só após a realização destes testes é possível decidir se o medicamento pode obter Autorização de Introdução no Mercado (INFARMED, I.P., 2015).

Para que um medicamento seja colocado no mercado, é necessário que o INFARMED, I. P., ou qualquer agência do medicamento de outro Estado Membro da União Europeia, ou a

Agência Europeia do Medicamento (EMA) conceda uma AIM. A aprovação de uma AIM obedece a normas e procedimentos que compõem o Sistema Europeu de Regulação, de modo a garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos (INFARMED, I.P., 2015). Existem 4 tipos de procedimentos para a concessão de AIM de um medicamento, conforme é possível verificar na Figura 2.

**Figura 2 – Procedimentos para a concessão de AIM de um medicamento**



**Fonte: Elaboração própria com base na informação publicada em (INFARMED, I.P., 2016b)**

O Procedimento Centralizado ocorre quando a AIM é válida em todos os Estados-membros da União Europeia e o pedido de AIM é gerido pela EMA. O procedimento de Reconhecimento Mútuo ocorre quando existe obtenção de uma AIM num Estado-membro da União Europeia e este Estado-membro procede à primeira avaliação e aprova o medicamento nacionalmente. Esta autorização é a base do pedido a submeter noutros Estados-membros. Existe um Procedimento Descentralizado quando o medicamento em causa não possui AIM em nenhum Estado-membro, apesar de o pedido ser submetido em vários Estados-membros simultaneamente, um deles será o Estado-membro de Referência e elaborará um relatório de avaliação. Todos os outros Estados-membros envolvidos comentarão esse relatório. Existe um Procedimento Nacional quando um medicamento é aprovado apenas para ser colocado num mercado de um Estado-membro (INFARMED, I.P., 2016b).

Só após esta terceira fase de atribuição de AIM, é que é possível solicitar o financiamento do medicamento (através de um pedido de participação ou de avaliação prévia). Depois, segue-se então o fabrico no qual, a entidade coordenadora do licenciamento industrial é o Ministério da Economia e do Emprego (INFARMED, I.P., 2015). O INFARMED, I. P. realiza atividades de supervisão e fiscalização, verificando a implementação dos sistemas de boas práticas de acordo com as normas nacionais e

procedimentos internacionais estabelecidos pela Comissão Europeia e pela EMA (INFARMED, I.P., 2015).

De seguida segue-se a fase de distribuição que depende sempre da autorização do INFARMED, I. P. (INFARMED, I.P., 2015).

A penúltima etapa deste processo refere-se à prescrição e dispensa dos medicamentos. No que respeita à sua venda estes podem ser classificados como <sup>5</sup>:

- Medicamentos sujeitos a Receita Médica (MSRM);
- Medicamentos de Receita Médica Especial;
- Medicamentos de Receita Médica Restrita;
- Medicamentos não sujeitos a Receita Médica.

Por último, os medicamentos podem finalmente ser utilizados pelos doentes (INFARMED, I.P., 2015).

### **2.3 Processo de avaliação de comparticipação/avaliação prévia**

O Estado pode comparticipar a aquisição dos medicamentos prescritos aos beneficiários do SNS e de outros subsistemas públicos de saúde. O SNS foi criado em 1979 pela Lei nº56/79 de 15 de Setembro, pela qual o Estado assegura o direito à proteção da saúde. Assim o SNS é responsável pelo pagamento total ou parcial das despesas com medicamentos (Ministério da Saúde, 2016). Mas nem todos os medicamentos são financiados pelo Estado e os novos medicamentos a serem financiados necessitam de demonstrar serem pelo menos tão eficazes como as alternativas terapêuticas, mas também menos dispendiosos ou custo-efetivos (Martins, et al., 2014).

A avaliação de medicamentos surgiu no âmbito dos processos de comparticipação e posteriormente de avaliação prévia à aquisição pelos hospitais do SNS (Martins, et al., 2014).

Com o crescimento dos encargos económicos tornou-se necessário avaliar, além da segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos, a relação entre os seus custos e benefícios. Assim, em 1998 a avaliação económica passou a ser exigida na tomada de decisões em relação ao preço e comparticipações dos medicamentos. A avaliação económica de um medicamento pretende comparar um novo medicamento a alternativas

---

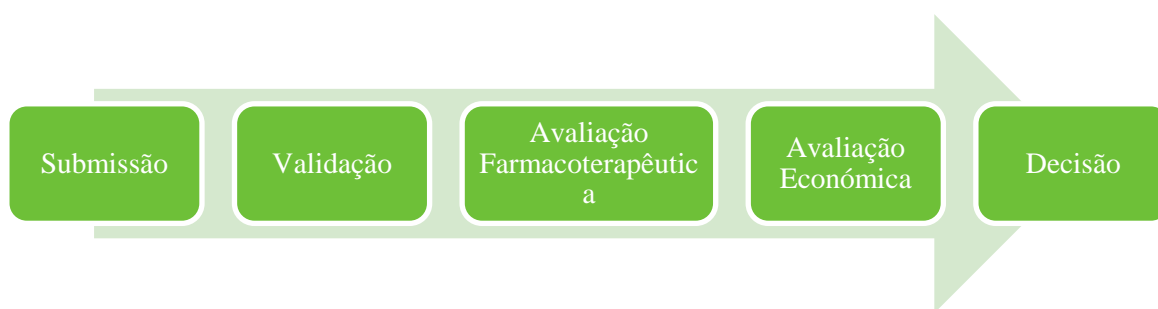
<sup>5</sup> Decreto-Lei nº 76/2006

idênticas já existentes no mercado e determinar se há vantagens clínicas e se essas vantagens compensam o aumento de custos. Ainda em 1998 foram elaboradas as Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos (EAEM)<sup>6</sup> e, desde aí passou a ser exigida a submissão de estudos de avaliação económica, sempre que necessário (Martins, et al., 2014).

Em 2007 iniciou-se a utilização da avaliação económica no âmbito da avaliação prévia de medicamentos reservados exclusivamente a tratamentos em meio hospitalar e outros medicamentos sujeitos a receita médica restrita, para efeito da sua aquisição pelos hospitais do SNS (Martins, et al., 2014).

Para que o medicamento seja comparticipado pelo Estado, o titular de AIM tem que o requerer através de um pedido ao INFARMED, I. P.. A avaliação dos pedidos de financiamento está a cargo do INFARMED, I.P., inserida no âmbito do SiNATS, e a decisão cabe ao membro do Governo responsável pela área da saúde, podendo ser delegada no Conselho Diretivo do INFARMED, I. P.<sup>7</sup>. Para que um medicamento seja financiado é necessário que comprove vantagem ou equivalência terapêutica e simultaneamente apresente vantagem económica.

### Figura 3 – Processo de comparticipação/avaliação prévia de medicamentos



Fonte: Elaboração própria com base na legislação do SiNATS<sup>8</sup>

Os processos de comparticipação e de avaliação prévia iniciam-se quando os titulares de AIM de um novo medicamento submetem o pedido. O pedido é validado, e de seguida o processo passa por uma avaliação farmacoterapêutica. Após emissão de parecer positivo relativamente à avaliação farmacoterapêutica, o processo transita para a avaliação económica onde a vantagem económica é determinada através da análise comparativa de

<sup>6</sup> Despacho do Ministério da Saúde n.º 19 064/99

<sup>7</sup> Decreto-Lei n.º 97/2015

<sup>8</sup> Portaria n.º 195-A/2015, de 30 de junho



preços (comparação do preço entre o medicamento em avaliação e o medicamento comparador) ou análise do Estudo de Avaliação Económica, caso o medicamento apresente valor terapêutico acrescentado (VTA). Assim, se o novo medicamento for equivalente a uma alternativa terapêutica já existente no mercado, não é necessário um Estudo de Avaliação Económica, realizando-se apenas uma análise comparativa de preços. Por outro lado, quando o medicamento apresenta VTA em relação ao comparador é necessário a análise de um Estudo de Avaliação Económica para valorizar a vantagem terapêutica reconhecida.

Há quatro tipos de estudos de avaliação económica de medicamentos: minimização de custos, custo-benefício, custo-efetividade e custo-utilidade (Alves da Silva, et al., 1998) (Lourenço & Silva, 2008) (Pereira & Barbosa, 2009). Se as consequências de todas as alternativas terapêuticas em questão forem idênticas utiliza-se uma análise de minimização de custos, sendo apenas necessário comparar os custos das alternativas, e a alternativa com menor custo é a mais eficiente. Numa análise custo-benefício tanto os custos como as consequências das alternativas são medidos monetariamente, e determina-se qual das alternativas maximiza a diferença entre benefícios e custos.

A análise custo-efetividade pode ser usada quando as consequências e custos das alternativas são diferentes. Esta técnica relaciona o custo com a efetividade do tratamento, medida, por exemplo, em anos de vida ganhos ou número de mortes evitadas, e os custos são medidos em unidades monetárias.

Os estudos de custo-utilidade relacionam os custos de uma determinada intervenção, medidos em unidades monetárias, com as consequências, medidas em anos de vida ganhos ponderados pela qualidade de vida relacionada com a saúde (QALYs- Quality Adjusted Life Years).

## **2.4. Medicamentos órfãos**

O presente trabalho incide sobre o caso dos medicamentos órfãos, um subgrupo específico de fármacos. O conceito de medicamento órfão requer assim um esclarecimento adicional bem como o de doença rara, ao qual está associado. No entanto, não existe uma definição consistente do que constitui atualmente uma doença rara. Segundo a EMA, as doenças raras são patologias com risco de vida ou cronicamente debilitantes e que não afetam mais do que 5 em 10.000 pessoas na União Europeia, coincidindo com a perspectiva da

Organização Mundial de Saúde. Segundo esta definição, e também a adotada no nosso estudo, cerca de 30.000.000 pessoas que vivem na União Europeia sofrem de uma doença rara (EMA, 2015). Por outro lado, nos Estados Unidos da América uma doença rara é definida como uma “doença ou condição que afeta menos de 200.000 pessoas nos Estados Unidos”, ou aproximadamente 1 em 1.500 pessoas. Na província de Alberta, Canadá, por exemplo, considera-se que uma doença rara é uma condição que afeta menos de 1 em 50.000 pessoas, enquanto em Ontario este valor varia entre 1 em 100.000 a 1 em 150.000 pessoas. Já a Organização Canadense de Doenças Raras afirma que estas doenças afetam 1 em 2.000 pessoas, tal como na União Europeia (Douglas, et al., 2015).

O Regulamento (CE) nº141/2000 veio instituir um procedimento comunitário de designação de certos medicamentos como “medicamentos órfãos”. Segundo este Regulamento, um medicamento órfão é definido como “medicamento que se destina ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma patologia que ponha a vida em perigo ou seja gravemente debilitante e que afeta até 5 em 10.000 pessoas na União Europeia. É pouco provável que a sua comercialização, sem incentivos, possa gerar receitas que justifiquem o investimento. Deverá ainda ser comprovado pelo promotor que não existe método satisfatório de diagnóstico, prevenção, ou tratamento autorizados, ou caso existam, que o medicamento oferece um benefício significativo”.<sup>9</sup> Assim, os medicamentos órfãos tem características específicas uma vez que se destinam a um grupo da população muito restrito.

O objetivo deste Regulamento foi criar um impulso ao progresso na investigação de doenças raras, introduzindo um conjunto de incentivos diretos, como a exclusividade de mercado durante 10 anos e encorajando os Estados Membros a adotarem medidas a nível nacional para a pesquisa e desenvolvimento deste tipo de medicamentos. Este Regulamento tem como base o princípio da equidade, segundo o qual não é tolerável proporcionar tratamento apenas a indivíduos que sofrem de doenças com prevalência mais elevada, ou seja “os doentes que sofrem de doenças raras devem ter direito a terapêuticas de qualidade idêntica à das oferecidas aos restantes doentes”.

Os medicamentos órfãos passam por várias fases ao longo do seu ciclo de vida, antes de obterem uma AIM, estes medicamentos tem que obter a designação de órfãos. Para que um medicamento obtenha a designação de medicamento órfão, o promotor do medicamento

---

<sup>9</sup> Regulamento (CE) nº141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de Dezembro de 1999

em causa deve apresentar à EMA um pedido, em qualquer fase do desenvolvimento do medicamento antes de requerer a AIM. Para este pedido obter parecer positivo é necessário que se cumpram os requisitos acima mencionados e estes requisitos estão estipulados no ponto nº1 do artigo 3º do Regulamento citado. A designação de potenciais medicamentos como órfãos é um procedimento a nível comunitário e os pedidos de designação são analisados por um Comité composto por peritos nomeados pelos Estados-Membros: Comité dos Medicamentos Órfãos (COMP). Após parecer positivo do COMP é então atribuído o estatuto de medicamento órfão pela Comissão Europeia (CE), decisão essa que assenta em critérios previamente definidos. O medicamento designado é inscrito no Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos. De 2000 até 2015 o número de pedidos recebidos foi no total 2.385, no entanto apenas 1.596 receberam designação de órfãos (EMA, 2016). A AIM dos medicamentos designados órfãos só surge uns anos depois. Este intervalo que decorre entre a obtenção da designação e a obtenção da AIM pode variar entre 0 anos (se ocorrerem as duas no mesmo ano) e 13 anos.

As AIMS de medicamentos órfãos seguem um procedimento centralizado, ou seja a AIM de um determinado medicamento é válida em todos os Estados-Membros da União Europeia.

Na maioria dos casos e, de acordo com o artigo 8º do Regulamento, depois de obtida a AIM esta tem exclusividade de mercado durante 10 anos. Ao fim destes 10 anos de exclusividade de mercado, o medicamento órfão é retirado do Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos, ou seja, perde o estatuto de medicamento órfão. Assim sendo, este continua a estar disponível no mercado, mas deixa de pertencer ao grupo dos medicamentos órfãos.

Apesar de tanto os pedidos de designação para um medicamento órfão, como as AIMS serem decididos a nível comunitário, as decisões do preço e de financiamento destes medicamentos são da responsabilidade de cada Estado-Membro, e como consequência, o acesso a estes tratamentos pode ser desigual entre os vários países. Como tal, as decisões de financiamento e de acesso a estes medicamentos têm sido alvo de discussão entre investigadores e decisores políticos, tanto a nível europeu como dentro de cada país.

Segundo (Drummond & Towse, 2014) se não houver alterações nas políticas atuais, as empresas farmacêuticas vão acabar por deixar de responder aos incentivos propostos pelo Regulamento para o desenvolvimento de medicamentos órfãos, pois não há certezas que

estes medicamentos venham a ser financiados pelos Estados. Os autores sugerem ainda que devem ser tomadas iniciativas para rever o regime de preços e financiamento de medicamentos órfãos, clarificar a visão da sociedade sobre a relevância que deve ser dada a estes medicamentos e ainda definir prioridades para a investigação de doenças raras.

Num estudo de (Drummond, et al., 2007) questiona-se se os métodos usados na avaliação de tecnologias de saúde são adequados nas decisões de financiamento dos medicamentos órfãos, pois devido ao baixo número de pessoas que sofrem de doenças raras, a qualidade da evidência clínica dos medicamentos órfãos é inferior à dos medicamentos para doenças mais comuns, e ainda, uma vez que os preços destes medicamentos são altos, também a relação de custo-efetividade vai ser mais alta do que a dos medicamentos mais comuns.

As decisões relativas aos preços e comparticipação dos medicamentos órfãos são dificultadas uma vez que nem sempre existe a informação necessária sobre a eficácia e efetividade, pois o número reduzido de doentes limita esta informação. Como consequência poderão surgir atrasos nos processos de fixação dos preços e comparticipação, que levam a desigualdades no acesso a estes medicamentos nos vários países da União Europeia. Assim, e uma vez que, na maioria dos casos estes medicamentos vêm preencher uma lacuna terapêutica é necessário adaptar as decisões de financiamento a estas particularidades. Assim surgiu o “Transparent Value Framework” (TVF) que é uma ferramenta de apoio à decisão aplicada aos medicamentos órfãos que foi desenvolvida a nível europeu por um grupo de trabalho intitulado “Working Group on Mechanism of Coordinated Access to Orphan Medicinal Products (MoCA- OMP) (INFARMED, I.P., 2016c). O objetivo da TVF é ajudar a coordenar as vias de acesso aos medicamentos órfãos nos Estados- Membros da União Europeia, fornecendo uma metodologia simples e consistente, através da qual os novos medicamentos órfãos podem ser avaliados de acordo os diferentes critérios presentes no quadro TVF (INFARMED, I.P., 2016c).

### 3. Revisão da Literatura

Conforme já foi referido, a despesa em medicamentos órfãos contribui significativamente para os gastos com medicamentos em meio hospitalar, tendo registado um importante aumento na sequência da entrada em vigor do Regulamento (CE) nº141/2000, já apresentado na secção anterior. Neste contexto, alguns estudos têm analisado o impacto orçamental destes medicamentos em alguns países, e outros tentaram ainda estimar esse impacto para anos futuros. Nesta secção apresentamos os seus principais resultados e conclusões.

Segundo um estudo (Picavet, et al., 2012), o crescimento inicial dos medicamentos órfãos variou em 23 países da União Europeia. Países com um valor de PIB mais elevado apresentaram volumes maiores de vendas de medicamentos órfãos, independentemente de terem uma organização de avaliação de tecnologias de saúde, como por exemplo França, Espanha e Reino Unido. Nos países com PIB mais baixo, o volume de vendas foi superior nos países em que não existe organização, como por exemplo na Bulgária, Estónia e Grécia.

Num outro estudo (Denis, et al., 2010) foi calculado o impacto dos medicamentos órfãos na despesa de medicamentos na Bélgica, em 2008, e estimado esse impacto para os 5 anos seguintes. A análise do impacto para o período em estudo (2008-2013) foi baseada em três cenários que refletiram diferentes níveis de crescimento do número de medicamentos órfãos registados na União Europeia, o número de medicamentos comparticipados na Bélgica e ainda o custo médio anual por paciente por medicamento. Esta análise concluiu que no período em estudo o impacto orçamental dos medicamentos órfãos aumentou substancialmente de 66.200.000€ em 2008 a um intervalo entre 130.000.000€ e 204.000.000€ em 2013, dependendo do cenário utilizado.

Um estudo de (Orofino, et al., 2010) foi desenvolvido com o objetivo de estudar a despesa global com medicamentos órfãos na Alemanha, França, Reino Unido, Itália e Espanha durante o ano de 2007. Foi ainda determinado o custo destes medicamentos em comparação com a despesa global com medicamentos em cada país. Também foi estimado o custo médio anual por paciente utilizando para tal, a dose recomendada do medicamento e a duração do tratamento que estão previstas no Resumo de Características do Medicamento (RCM). Este estudo concluiu que a Alemanha foi o país com acesso ao

maior número de medicamentos órfãos no ano de 2007, e foi também o país que apresentou maior percentagem de despesa com estes medicamentos em relação à despesa total com medicamentos, 2,1%.

Num estudo de (Schey, et al., 2011) foi analisado o impacto de medicamentos órfãos na Europa para o período 2001-2010 e estimado o impacto dos mesmos para os anos 2011-2020. Para tal, foi criado um modelo com base nas tendências de designação e a aprovação de novos medicamentos órfãos, nas estimativas de prevalência de doenças raras e ainda no preço e nos dados de vendas destes medicamentos na Zona Euro e no Reino Unido. A principal unidade de medida usada no modelo foi a doença rara em vez do medicamento órfão. Este estudo concluiu que há uma tendência para o aumento constante do número de doenças para as quais um medicamento órfão é designado, com uma média de pouco mais de 5 doenças novas por ano ao longo dos 20 anos de estudo do modelo. De acordo com os resultados do modelo, a percentagem da despesa de medicamentos órfãos no total da despesa com medicamentos foi de 3,3% em 2010. Para o período de 2010 a 2016 estimava que esse crescimento deveria continuar, no entanto, a taxa de crescimento deveria desacelerar, devendo aquela percentagem atingir um valor de 4,6% em 2016, estabilizando num valor entre 4% e 5% até 2020. Neste estudo, apesar da percentagem da despesa de medicamentos órfãos na despesa total com medicamentos não aumentar a partir de 2016, a despesa absoluta com medicamentos órfãos aumenta todos os anos, verificando-se uma taxa de crescimento inferior à taxa de crescimento do mercado total de medicamentos.

Num estudo de (Hutchings, et al., 2014) foi efetuada uma análise para estimar o impacto orçamental dos medicamentos órfãos para o período 2013-2020, na Suécia e em França. O modelo usou dados históricos sobre as taxas de designação e aprovação de medicamentos órfãos para prever o número de novos medicamentos deste tipo. As vendas médias foram estimadas por análise de regressão de dados históricos de vendas. O modelo estima que até 2020, 152 medicamentos órfãos terão AIM na Europa. A taxa de crescimento anual estimada é maior do que a tendência observada nos últimos 5 anos, o que reflete a taxa crescente na designação destes medicamentos. Os resultados desta análise estimaram que o impacto no orçamento dos medicamentos órfãos, no período em estudo, em França e na Suécia serão sustentáveis, com uma percentagem máxima de 4% a 5% no total da despesa com medicamentos no ano de 2020.

Num estudo de (Kanters, et al., 2014) foi avaliado o número de medicamentos órfãos, o número de doentes e o impacto no orçamento dos medicamentos órfãos no período de 2006 a 2012 na Holanda. Os autores concluíram que o impacto orçamental dos medicamentos órfãos neste país aumentou substancialmente ao longo do tempo, tanto em percentagem da despesa total com medicamentos, como em termos absolutos. Este crescimento foi explicado pelo aumento do número de medicamentos órfãos disponíveis e pelo aumento do número de doentes que recebem tratamentos com estes medicamentos. Os autores compararam ainda a percentagem de despesa com medicamentos órfãos na despesa total com medicamentos na Holanda e noutros países, tendo concluído que em 2007 esta percentagem apresentava o valor de 1,6% na Holanda, 2,0% em Espanha, 2,1% na Alemanha e 1,0% no Reino Unido.

Um estudo realizado por (Tovar, 2016) observou o consumo de medicamentos órfãos em Portugal no período 2007-2014. Este estudo teve como base os dados reportados pelos hospitais do SNS. A análise destes dados permitiu concluir que a despesa dos hospitais do SNS com medicamentos órfãos tem apresentado um crescimento ao longo do período em estudo, tendo apenas diminuído de 2011 para 2012, devido à perda de designação de órfão do medicamento Imatinib. Em 2014 a despesa de medicamentos órfãos representou cerca de 7,8% dos encargos hospitalares com medicamentos nesse ano.

Dos estudos apresentados apenas três deles tentaram estimar o impacto orçamental dos medicamentos órfãos para anos futuros, e apenas dois destes últimos tiveram como limite do período em estudo o ano 2020. Estes dois estudos chegaram a conclusões idênticas: apesar do aumento da despesa com medicamentos órfãos nos últimos anos, estima-se que a percentagem de encargos com estes medicamentos em termos de despesa total com medicamentos irá estagnar.

Como tal, conclui-se que, embora exista a preocupação que o possível crescimento das despesas com medicamentos órfãos se torne insustentável, as estimativas não preveem que esse crescimento insustentável se verifique nos próximos anos. Em relação à realidade portuguesa apenas foi publicado um estudo recente, que analisou os dados efetivos da evolução da despesa com medicamentos órfãos em meio hospitalar a um nível macro, e não estimou o seu impacto orçamental para os próximos anos. Assim, torna-se relevante fazer um estudo detalhado em relação à realidade portuguesa, tendo em conta a despesa

dos hospitais portugueses com medicamentos, e tendo em consideração as disparidades entre os vários distritos do país.



## 4. Métodos

De modo a analisar as designações de medicamentos órfãos até agora aprovadas, estas foram retiradas do Registo dos medicamentos designados órfãos e do Registo dos medicamentos designados órfãos que já não estão ativos publicados no site da EMA (European Commission, 2016). Foram contabilizadas para cada ano, o número de designações obtidas, ativas e não ativas, e foi também calculado o valor total de designações no período 2000 a 2015. Uma vez que algumas destas designações mais tarde vieram dar origem a uma AIM, foram também analisadas todas as AIM de medicamentos órfãos ativos e de todos aqueles que já foram órfãos mas que entretanto perderam esse estatuto. Foram também analisados os medicamentos órfãos cuja AIM foi entretanto revogada.

Cada medicamento pode ter uma ou mais do que uma designação órfã, ou seja, pode ser utilizado para o tratamento de mais do que uma doença rara. Para cada designação existe um período de exclusividade de mercado que se inicia no momento da designação a que corresponde, ou anos mais tarde. Assim, um medicamento pode perder a exclusividade de mercado para uma designação órfã, mas continuar a ter exclusividade em relação a outras designações. Um medicamento deixa de fazer parte do Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos quando terminam as exclusividades de mercado para todas as designações. Perante isto foram também tidas em conta o número de designações para cada medicamento. Foram registados para cada medicamento o ano da designação (ou das várias designações), o ano da AIM e o ano em que, no caso disso, foram retirados do Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos. Assim, foi possível calcular para cada um o tempo entre a obtenção da designação de órfão e a obtenção da AIM.

De modo a analisar detalhadamente o impacto orçamental que os medicamentos órfãos tiveram na despesa total com medicamentos hospitalares, no período 2007-2015 e estimar o impacto orçamental que os referidos medicamentos terão nessa despesa no período 2016-2020, foram solicitados ao INFARMED, I.P. todos os dados referentes aos consumos de medicamentos órfãos, por DCI, em unidades dispensadas e em valor de encargos, durante o período 2007-2015. Foram também solicitados todos os dados referentes à despesa com todos os medicamentos em meio hospitalar, em unidades dispensadas e em valor de encargos, para o mesmo período de tempo. Os dados recolhidos referem-se ao consumo de

medicamentos em hospitais e instituições do SNS e estão também desagregados por distritos. De acordo com a informação enviada pelo INFARMED, I.P., os dados acima referidos têm as seguintes características: “1) Os dados de consumo referem-se aos medicamentos abrangidos pelo Código Hospitalar Nacional de Medicamentos (CHNM) que englobam os medicamentos de uso humano com AIM e Autorização de Utilização Especial (AUE); 2) As quantidades estão expressas em unidades de CHNM (Comprimidos, canetas, sol. injetável, etc); 3) Os dados apresentados dizem respeito aos Hospitais do SNS com gestão pública”.

O CHNM é um sistema de codificação atribuído pelo INFARMED, I.P. a todos os medicamentos com AIM ou com AUE e que é disponibilizado aos hospitais por forma a que estes acedam a um conjunto de informações relevantes para a prática da farmácia hospitalar (INFARMED, I.P., 2016d).

Com estes dados apurou-se a despesa total com medicamentos hospitalares para todos os anos em estudo. Depois de calcular a despesa total e as quantidades dispensadas em cada ano, calculou-se o preço médio do mercado hospitalar. Foi feita a mesma análise mas apenas para os medicamentos órfãos disponíveis em Portugal. Com estes resultados calculou-se o impacto orçamental dos medicamentos órfãos no total dos medicamentos hospitalares no período 2007-2015.

De modo a perceber quais os medicamentos que tinham maior impacto nesta despesa, foram somados, para cada DCI, os valores da despesa nos vários distritos nas diversas dosagens, e assim foi possível ordenar, para cada ano, as diversas DCIs por valor e por quantidades dispensadas.

Foi ainda elaborada uma análise por distrito, na qual é possível constatar quais os distritos que apresentaram os valores mais altos e mais baixos de despesa.

Para estimar o impacto orçamental para os anos 2016 a 2020, procedemos a uma análise exploratória, usando como referência o artigo de (Schey, et al., 2011). Este estudo concluiu que a percentagem da despesa com medicamentos órfãos na despesa total com medicamentos deveria aumentar de 3,3% em 2010 para um valor estimado de 4,6% em 2016, traduzindo-se este crescimento numa taxa de 39%. Usando esta taxa de crescimento de 39% entre 2010 e 2016, foi calculado o peso que os medicamentos atingiriam em 2016, em Portugal. Foi considerado também este peso para os restantes anos até 2020, e a

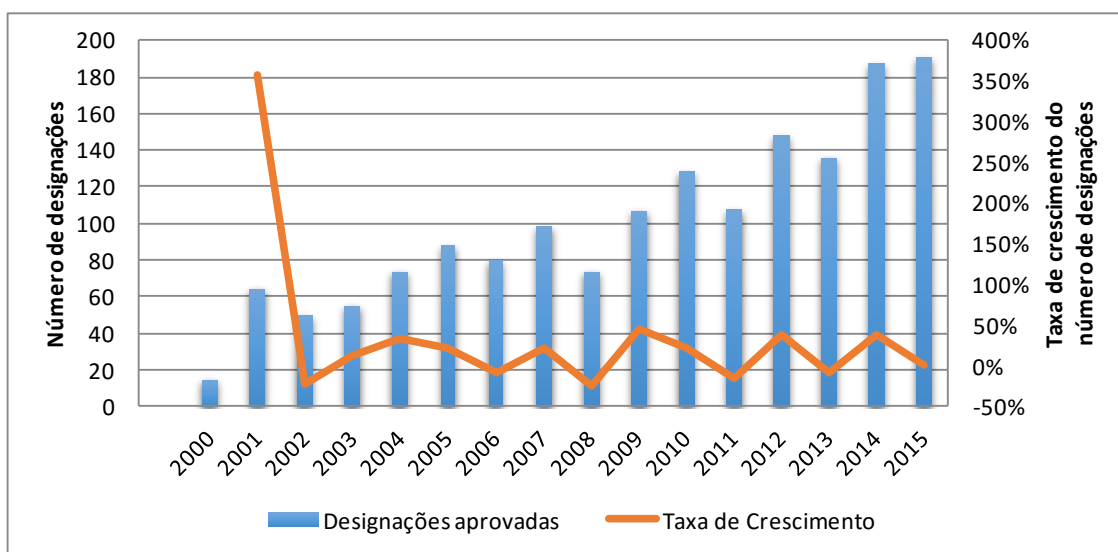
despesa total com medicamentos órfãos foi calculada através de duas análises que consideravam diferentes taxas de crescimento para a despesa total com medicamentos.

## 5. Resultados

Tal como foi referido foram estudados os números de designações e os números de AIMs dos medicamentos órfãos desde 2000 até 2015.

Desde 2000 que o número de pedidos de designação para medicamentos órfãos tem evoluído favoravelmente. O Gráfico 1 mostra o número de novas designações em cada ano. Enquanto no ano 2000 foram obtidas apenas 14 designações órfãs, no ano 2001, este número aumentou para 64 novas designações. Em 2015, foram aprovadas 191 novas designações. Desde 2000 até 2015 houve um total de 1.596 designações aprovadas. Em termos relativos, o aumento de 2000 para 2001 representa um grande salto correspondendo a uma taxa de crescimento superior a 350%. A partir daí não se registaram taxas tão elevadas mas ainda assim consideráveis e com oscilações.

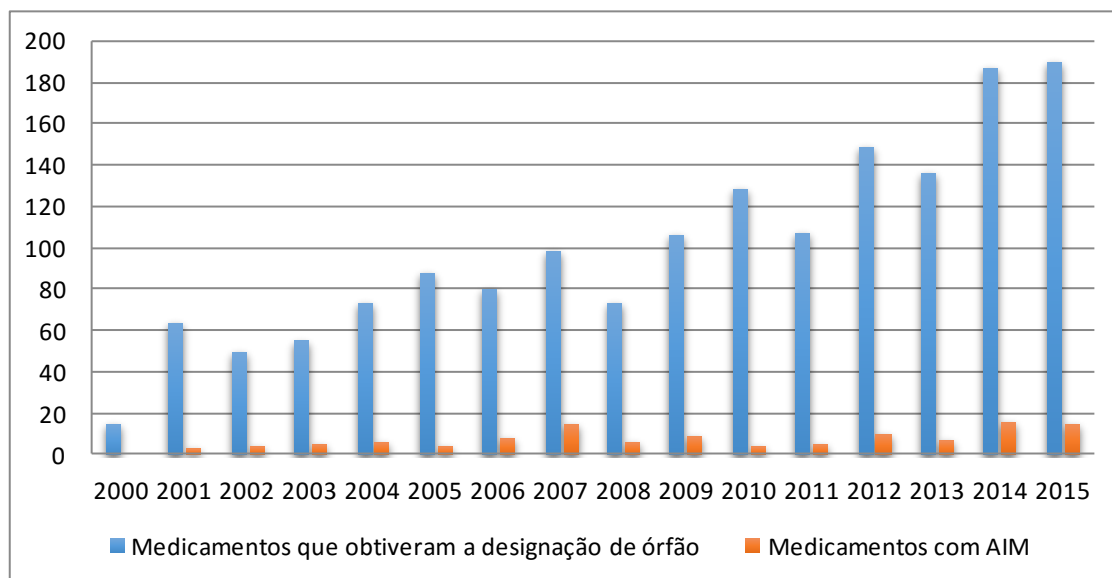
**Gráfico 1 - Número de designações aprovadas por ano**



Fonte: Elaboração própria com base nos dados do Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos (2016)

Nem todas as designações aprovadas conseguem obter AIM. O Gráfico 2 ilustra o número de AIMs obtidas em cada ano, em comparação com o número de designações obtidas também para cada ano.

**Gráfico 2 - Designações e AIMs aprovadas em cada ano**



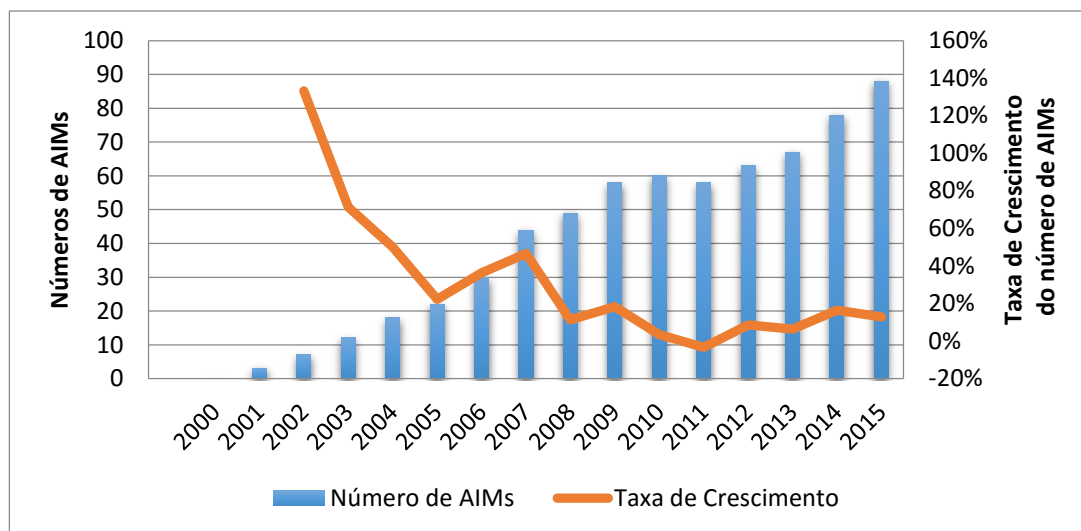
**Fonte: Elaboração própria com base nos dados do Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos (2016)**

Apesar do número de designações apresentarem um crescimento favorável desde a entrada do Regulamento que veio incentivar as empresas a investir na produção de medicamentos órfãos, o número de novos medicamentos aprovados em cada ano é relativamente baixo. O ano de 2014 foi o que apresentou maior número de aprovações de novos medicamentos, com 15 novos medicamentos a serem aprovados neste ano. No ano de 2007 e 2015 foram aprovados 14 novos medicamentos em cada ano.

No Anexo I são apresentadas as Tabelas com os medicamentos com designação de órfãos ativa e com AIM na União Europeia, os medicamentos com designação de órfãos ativa com consumos em Portugal no período 2007- 2015, os medicamentos que já não considerados órfãos na União Europeia, os medicamentos órfãos revogados na União Europeia e, ainda os medicamentos órfãos revogados que tinham consumos em Portugal.

O Gráfico 3 ilustra o número de AIMs totais em cada ano. Para a construção deste Gráfico teve de se ter em consideração, para cada ano, as novas autorizações aprovadas nesse ano, as AIMs já existentes, e aquelas que perderam exclusividade ou que foram revogadas, e que portanto, esses medicamentos deixaram de ser considerados medicamentos órfãos.

Gráfico 3 - AIMs totais em cada ano



Fonte: Elaboração própria com base nos dados do Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos (2016)

De 2000 até 2009 as AIMs crescem em valor absoluto, verificando-se um abrandamento entre 2009 e 2011, voltando a aumentar nos anos subsequentes. Em termos relativos, novamente se registam taxas de crescimento elevadas (acima dos 100%) no início do período em estudo observando-se no final taxas mais modestas, sendo que desde 2009 praticamente não ultrapassa os 20%.

Em 2015 existiam 88 medicamentos órfãos com AIM na União Europeia, mas nem todos estavam disponíveis em Portugal. A Tabela 1 mostra, em cada ano, desde 2007 até 2015, o número de medicamentos órfãos com AIM aprovada na União Europeia e, compara estes números ao número de medicamentos que apresentaram consumos neste mesmo período de tempo em Portugal.

**Tabela 1 - Medicamentos órfãos aprovados na União Europeia/ Medicamentos órfãos com consumos em Portugal**

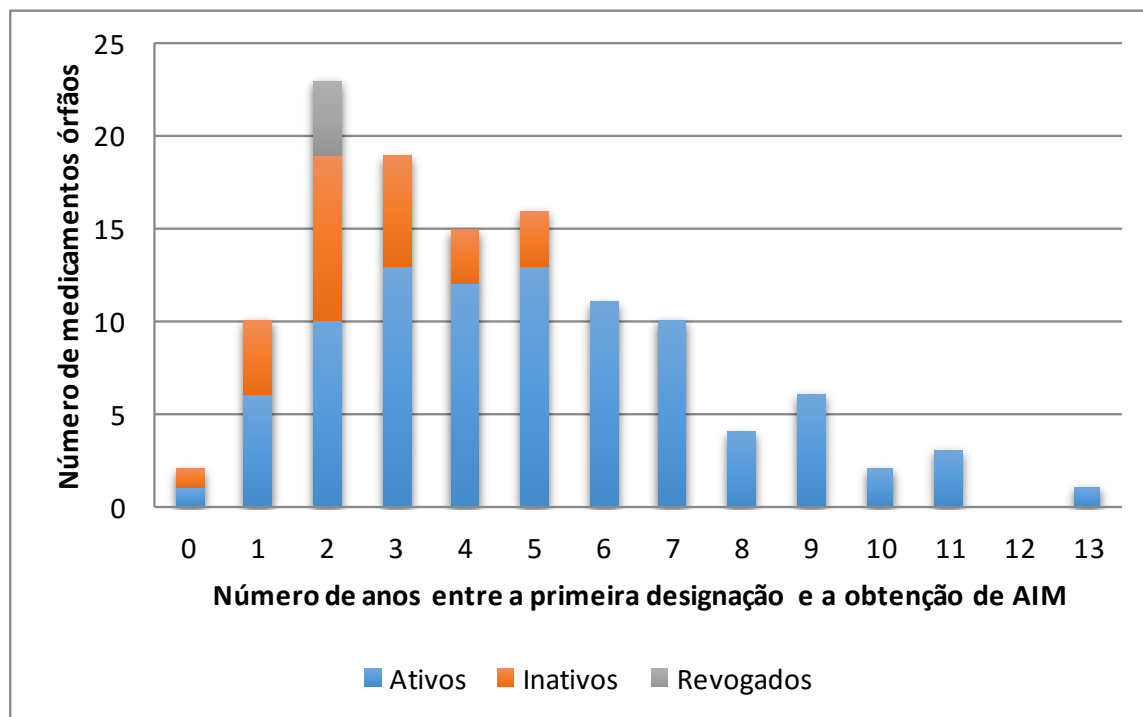
Ano	Medicamentos órfãos aprovados na União Europeia [A]	Medicamentos órfãos com consumos em Portugal [B]	[B] / [A]
2007	44	26	59,09%
2008	49	36	73,47%
2009	58	44	75,86%
2010	60	46	76,67%
2011	58	49	84,48%
2012	63	51	80,95%
2013	67	48	71,64%
2014	78	52	66,67%
2015	88	54	61,36%

**Fonte:** Elaboração própria com base nos dados do Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos e nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

Em termos absolutos, entre 2007 e 2015 os números duplicam nas colunas A e B, ou seja o número de medicamentos disponíveis duplicou num período de 8 anos. Comparando as duas colunas, inicialmente Portugal apresentava consumos para 59% dos medicamentos aprovados na União Europeia, sendo que em 2011 foi o ano em apresentou a maior percentagem de medicamentos órfãos disponíveis em relação aos aprovados na União Europeia, valor este que diminui até 2015, aproximando-se de um valor bastante próximo do inicial.

O Gráfico 4 mostra o tempo entre a primeira designação e a obtenção da AIM dos medicamentos órfãos que se encontram ativos, daqueles que já foram medicamentos órfãos mas que entretanto perderam a exclusividade de mercado, e daqueles que eram órfãos mas que foram revogados. O tempo entre a primeira designação e a obtenção da AIM é, como podemos observar pelo Gráfico, bastante variável. A maior parte das AIM ao nível comunitário ocorre até 2 anos após a primeira designação mas como se pode verificar há casos em que a demora entre a obtenção da designação de órfão e a aprovação da AIM atingiu uma década ou mais anos.

**Gráfico 4 - Tempo entre a primeira designação e a obtenção da AIM na União Europeia**



Fonte: Elaboração própria com base nos dados do Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos (2016)

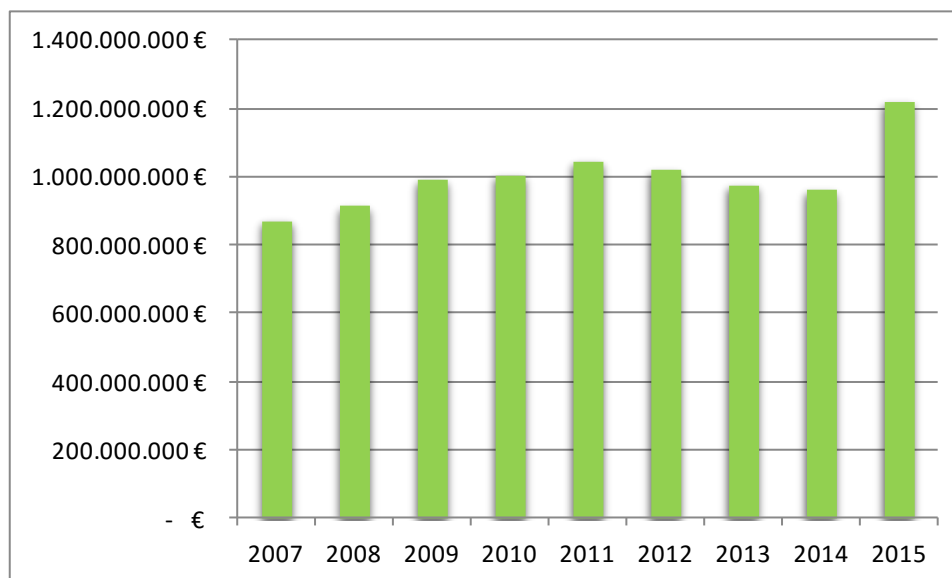
Tanto os pedidos de designação para um medicamento órfão, como as AIM são decididos a nível comunitário. A análise que se segue diz respeito ao consumo destes medicamentos em Portugal.

Através da análise dos dados enviados pelo INFARMED, I.P. conseguiu-se analisar, para o período 2007 a 2015, a evolução da despesa total de medicamentos e a evolução da despesa dos medicamentos órfãos, para os hospitais do SNS, em Portugal.

A despesa dos medicamentos em meio hospitalar tem sido instável ao longo dos anos, como se pode observar pelo Gráfico 5. De 2007 a 2011 a despesa teve uma tendência crescente, apresentando um valor de 1.045.454.002€ em 2011. No entanto, a partir deste ano a despesa começou a decrescer, e só em 2015 voltou a aumentar, atingindo o valor mais alto no período em análise: 1.218.833.919€.



**Gráfico 5 - Despesa total com medicamentos hospitalares no período 2007 a 2015**

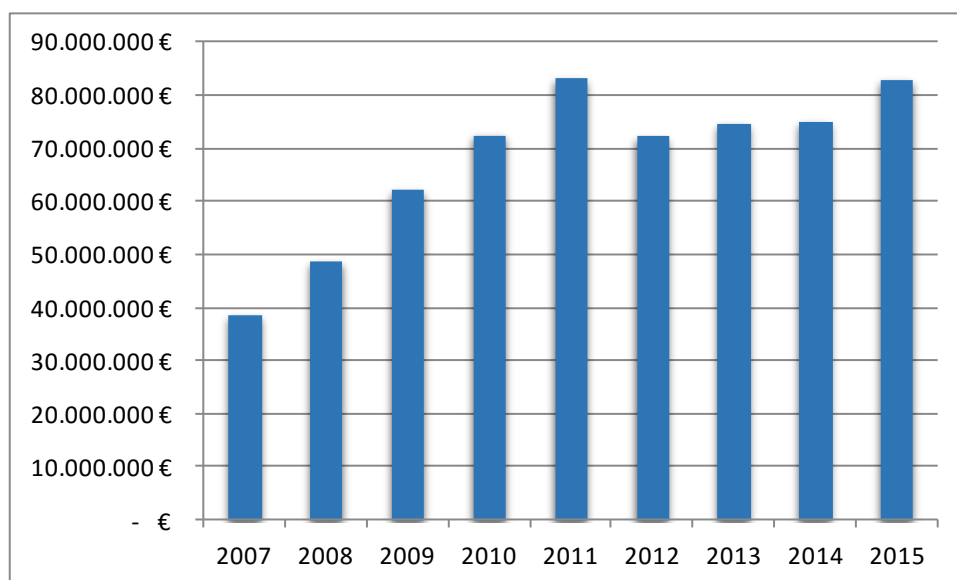


**Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)**

Este valor de despesa obtido em 2015 deve-se ao facto de neste ano terem sido financiados dois novos medicamentos para o tratamento da Hepatite C: Sofosbuvir e Ledipasvir + Sofosbuvir. Apenas estes dois medicamentos representam cerca de 15,2% dos encargos com medicamentos em meio hospitalar neste ano. De facto, entre 2014 e 2015 o crescimento da despesa foi de 26,9%, mas excluindo estes dois medicamentos a despesa apenas teria crescido 7,6%.

Também a despesa com medicamentos órfãos tem mostrado uma tendência irregular ao longo do período em questão, tal como é possível verificar no Gráfico 6. O cenário da evolução destes medicamentos é idêntico à evolução da despesa total hospitalar, apresentando valores máximos de despesa em 2011 e 2015: 83.066.904€ e 82.802.658€, respetivamente. Existe um medicamento responsável por esta tendência irregular: o Imatinib. Este medicamento foi retirado do Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos em abril de 2012, e entre 2007 e 2011 foi o medicamento que mais teve impacto na despesa com medicamentos órfãos, chegando a atingir 43,6% da despesa com medicamentos órfãos em 2007.

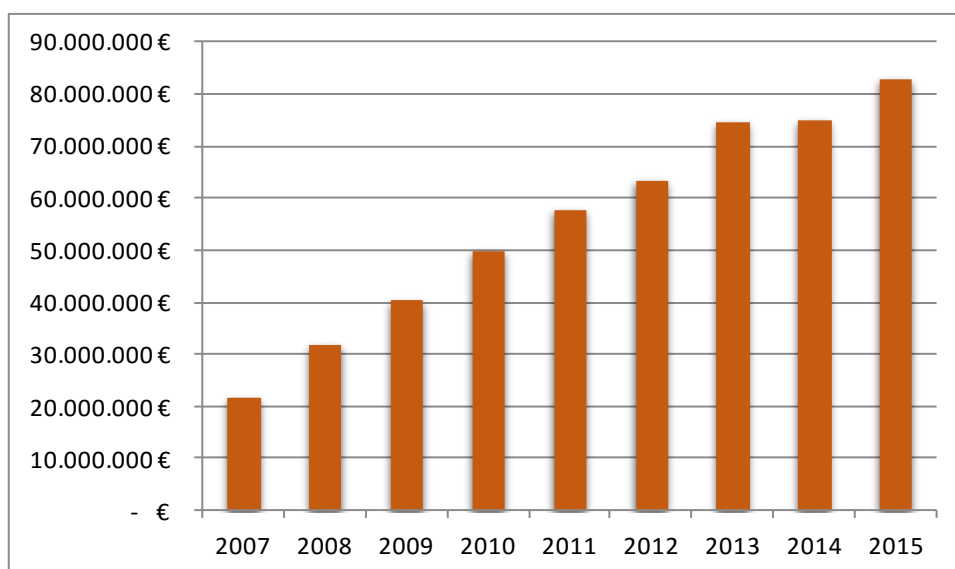
**Gráfico 6 – Despesa com medicamentos órfãos no período 2007 a 2015**



Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

Foi feita a mesma análise e calculou-se a despesa com medicamentos órfãos no período 2007 a 2015, mas desta vez excluindo a despesa com o medicamento Imatinib. Este resultado está demonstrado no Gráfico 7, de onde se pode concluir que, sem este medicamento, a despesa com medicamentos órfãos teria seguido uma tendência crescente ao longo dos anos. Apesar da taxa de crescimento ser sempre crescente, o seu valor foi diminuindo sempre desde 2008 a 2012. Em 2015, a taxa de crescimento foi de 10,5%, valor relativamente baixo em comparação ao ocorrido em 2008 (46,6%).

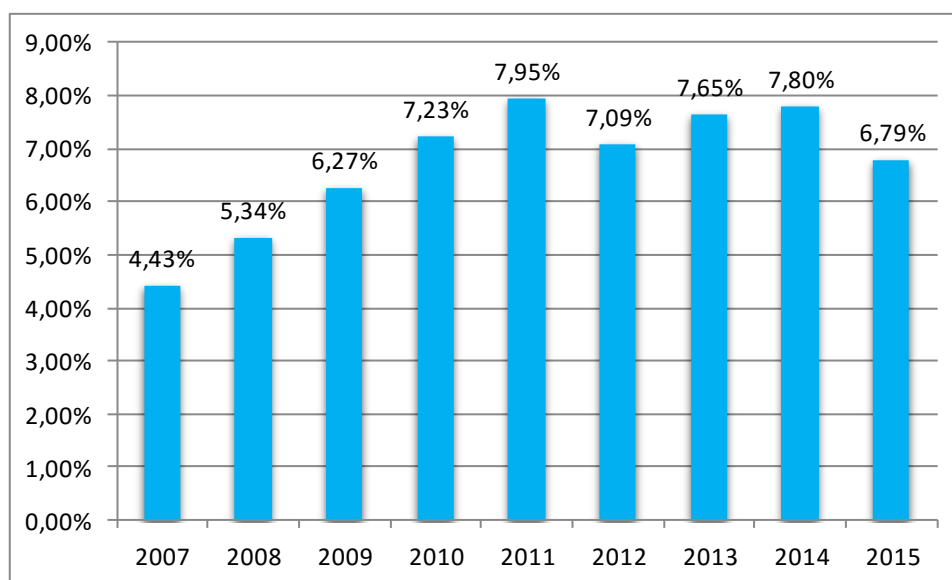
**Gráfico 7 - Despesa com medicamentos órfãos no período 2007 a 2015 (sem Imatinib)**



Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

A partir dos dados apresentados foi possível calcular o impacto dos medicamentos órfãos na despesa total dos Hospitais do SNS, e analisar a sua evolução para o período atual. No Gráfico 8 é possível observar essa evolução.

**Gráfico 8 – Peso dos medicamentos órfãos na despesa total com medicamentos hospitalares**



**Fonte:** Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

Em 2007 os medicamentos órfãos representavam ainda uma pequena parte da despesa hospitalar, 4,43%. Este valor tem progredido desde aí, apresentando um valor máximo em 2011: 7,95%. Desde então, esta percentagem tem variado entre os 7% e os 8%, tendo em 2015 sofrido uma pequena redução, apresentando um valor de 6,79%.

Perante estes resultados acerca do impacto orçamental dos medicamentos órfãos no total da despesa com medicamentos hospitalares em Portugal, parece oportuno compará-los com os resultados obtidos para outros países, publicados em diversos estudos anteriores. Para estes países o resultado do impacto orçamental é em relação à despesa total, e não em relação à despesa total hospitalar.

Na Tabela 2 são apresentados o peso dos medicamentos órfãos na despesa total com medicamentos, e a despesa total com medicamentos órfãos para vários países e, o respetivo ano a que se referem estes dados.

**Tabela 2 - Peso dos medicamentos órfãos na despesa total com medicamentos em vários países da Europa**

País	Peso dos medicamentos órfãos na despesa total com medicamentos	Despesa total com medicamentos órfãos	Ano	Fonte
Reino Unido	1,00%	162.000.000 €	2007	(Orofino, et al., 2010)
Itália	1,50%	235.500.000 €	2007	(Orofino, et al., 2010)
Espanha	2,00%	256.000.000 €	2007	(Orofino, et al., 2010)
Alemanha	2,10%	525.000.000 €	2007	(Orofino, et al., 2010)
Bélgica	1,90%	66.200.000 €	2008	(Denis, et al., 2010)
Holanda	4,20%	260.400.000 €	2012	(Kanters, et al., 2014)
França	3,10%	1.054.000.000 €	2012	(Hutchings, et al., 2014)
Suécia	2,50%	107.200.000 €	2012	(Hutchings, et al., 2014)
Letónia	0,84%	2.640.000 €	2014	(Logviss, et al., 2016)
Portugal	6,79% *	82.800.000 €	2015	(INFARMED, I.P., 2016)

\*: Peso dos medicamentos órfãos na despesa total com medicamentos hospitalares

**Elaboração própria com base no artigo de (Logviss, et al., 2016)**

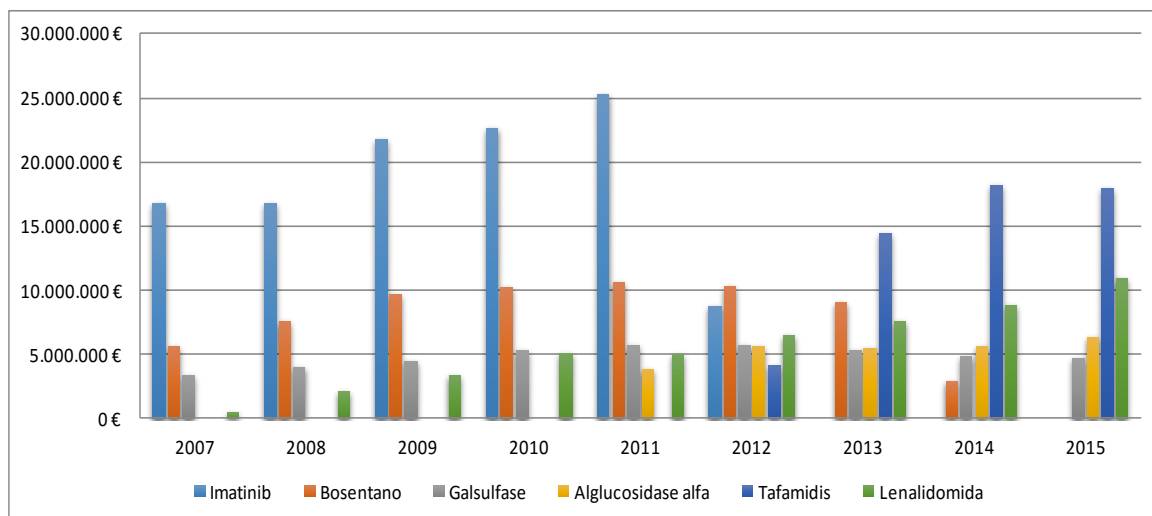
Da Tabela apresentada é possível concluir que a despesa total com medicamentos órfãos apresentada pela França em 2012 se destaca dos valores apresentados pelos outros países, no entanto, o peso destes medicamentos em relação à despesa total é relativamente baixo. A Letónia, apesar dos valores se referirem ao ano de 2014, é o país que apresenta os valores mais baixos de todos os países apresentados na Tabela, em grande parte devido à pouca população do país.

Em relação a Portugal, o valor apresentado para o peso dos medicamentos órfãos, diz respeito ao peso na despesa com medicamentos hospitalares, sendo por isso os valores apresentados significativamente mais elevados do que os apresentados nos restantes países.

No Gráfico 9 é possível observar a evolução dos medicamentos com maior despesa no período entre 2007 a 2015.

Desde 2007 até 2011 o medicamento órfão que apresentou maior despesa para o SNS foi o Imatinib, e este, tal como já foi referido anteriormente, foi removido do Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos em 2012. Este medicamento apresenta 6 indicações órfãs e, está indicado para o tratamento de leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, tumores malignos do estroma gastrointestinal, dermatofibrossarcoma protuberans, síndrome hipereosinofílica avançada e/ou leucemia eosinofílica crónica e ainda para o tratamento de /doenças mieloproliferativas (European Commission, 2016).

**Gráfico 9 - Evolução dos medicamentos com maior despesa no período 2007 a 2015**



**Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)**

De 2013 a 2015 o medicamento que apresentou maior despesa foi o Tafamidis. Este medicamento foi aprovado para o tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar, mais conhecida como “doença dos pezinhos” (Raríssimas - Associação Nacional de Deficiências Mentais e Raras, 2016).

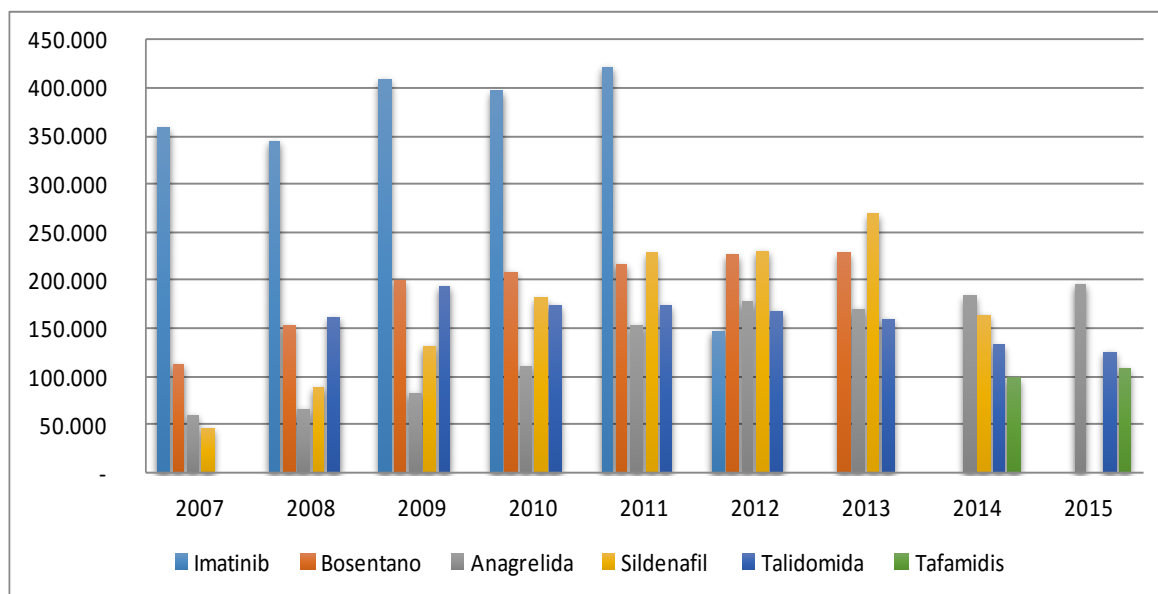
Além destes, são de destacar também o medicamento Bosentano que é utilizado no tratamento de Hipertensão Arterial Pulmonar, e no tratamento de esclerose sistémica (2 designações); o medicamento Galsulfase que está indicado para o tratamento de Mucopolissacaridose VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy), o medicamento Alglucosidase alfa que está indicado para o tratamento da doença de Pompe e o medicamento Lenalidomida está indicado para o tratamento de Mieloma Múltiplo, tratamento de Síndromes mielodisplásicas e tratamento de Linfoma de células do manto (3 designações). Todas as indicações apresentadas para cada um destes medicamentos foram retiradas do Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos (European Commission, 2016).

Embora as DCI's apresentadas no Gráfico 9 sejam as que apresentaram maior despesa no período em estudo, estas nem sempre coincidem com as quantidades mais vendidas.

No Gráfico 10 é apresentada a evolução dos medicamentos com maiores quantidades dispensadas, ou seja, mais utilizados em Portugal. De 2007 a 2011 o medicamento mais dispensado foi o que originou maior despesa, como ilustrado no Gráfico 9, o Imatinib. No entanto, em 2012 e 2013 o medicamento mais dispensado foi o Sildenafil que não

corresponde ao que teve maior impacto na despesa nestes mesmos anos. Tal como acontece nos anos de 2014 e 2015 em que o medicamento mais dispensado foi a Anagrelida.

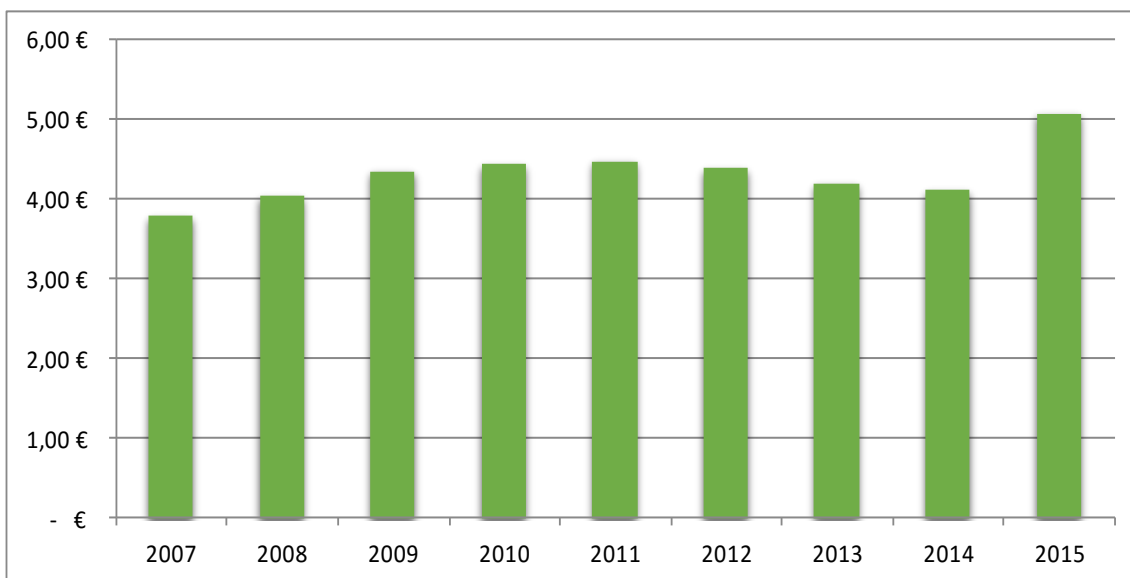
**Gráfico 10 - Evolução dos medicamentos com maiores quantidades vendidas no período 2007 a 2015**



Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

Uma das principais preocupações em relação aos medicamentos órfãos é o seu elevado custo. De facto, os medicamentos órfãos apresentam custos bastante superiores aos outros medicamentos. Nos Gráficos 11 e 12 é possível constatar tal facto. Através do número de embalagens dispensadas e da despesa total para cada, foi calculado o preço médio para o mercado hospitalar e para os medicamentos órfãos.

**Gráfico 11 – Preço médio dos medicamentos em mercado hospitalar**

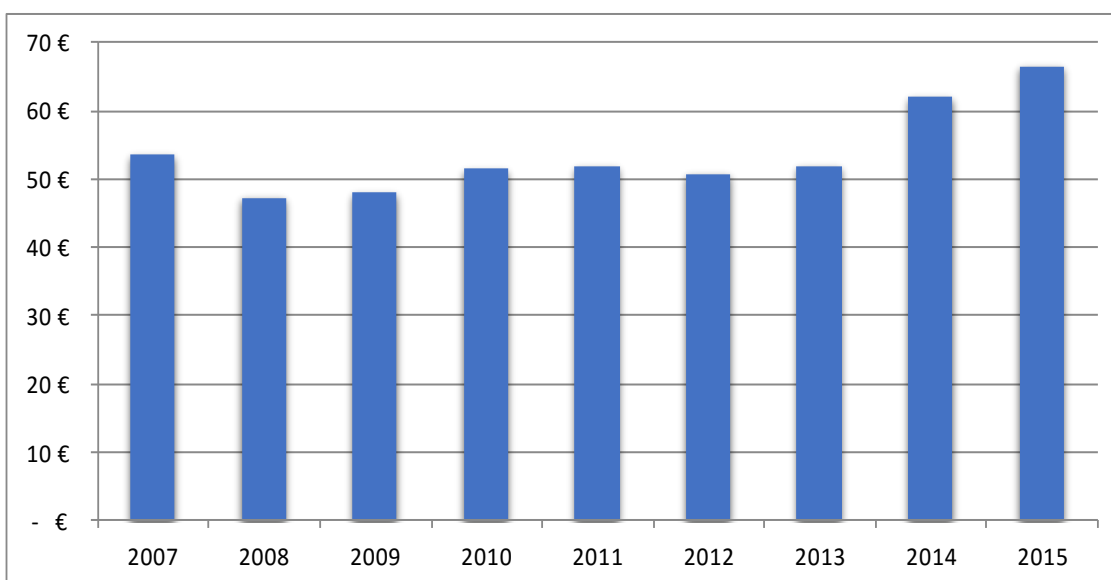


Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

O preço médio dos medicamentos no mercado hospitalar atinge um máximo de 5,08 € no ano de 2015, e um mínimo de 3,79 € no ano de 2007.

Em relação aos medicamentos órfãos, os preços médios são bem diferentes dos apresentados no Gráfico acima. De facto, estes medicamentos apresentaram um preço médio máximo de 66,6 € no ano de 2015.

**Gráfico 12 – Preço médio dos medicamentos órfãos**

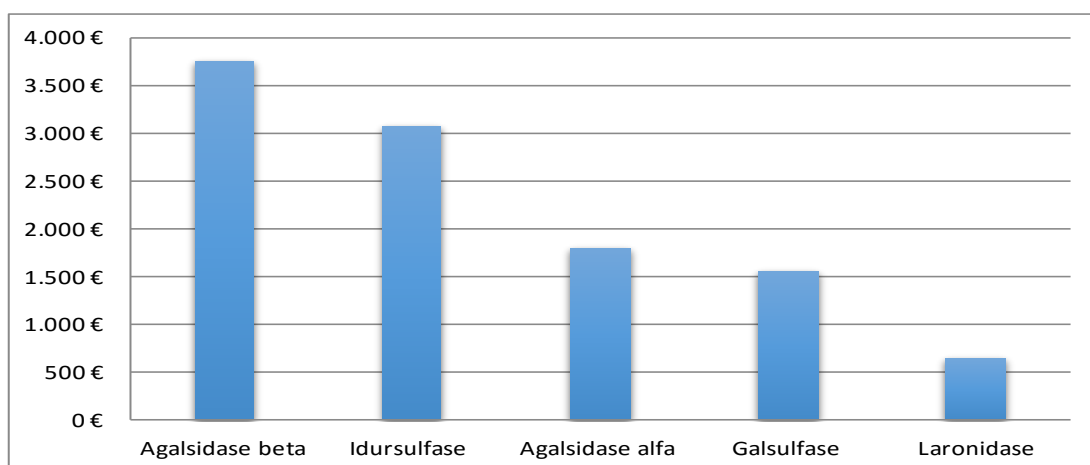


Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

Perante os resultados apresentados no Gráfico anterior, procedeu-se à análise de quais os medicamentos órfãos que tinham o preço mais elevado durante o período em estudo. Assim, calculou-se para todos os anos os preços médios de todos os medicamentos órfãos disponíveis nesse respetivo ano em Portugal.

No Gráfico 13 são apresentados os 5 medicamentos que apresentaram o preço médio mais alto no ano de 2007.

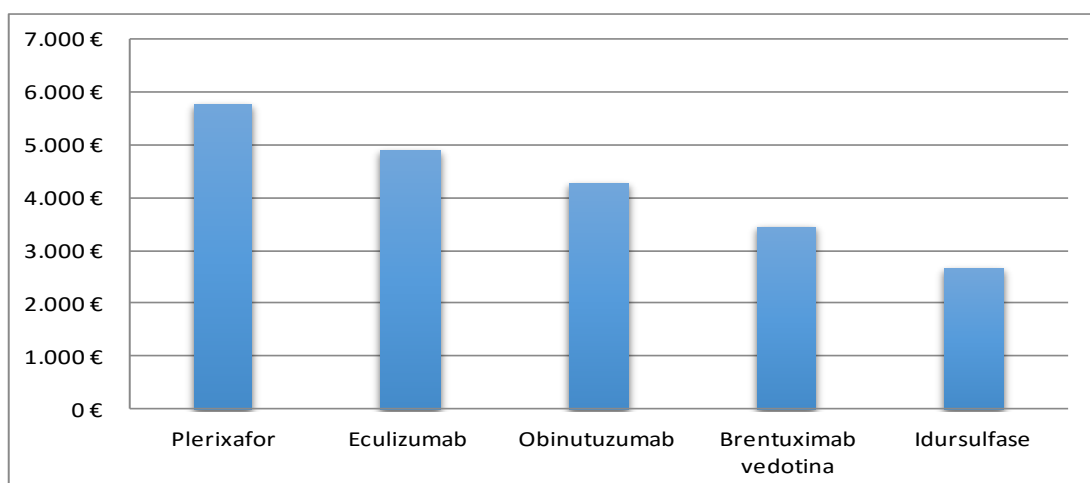
**Gráfico 13 - DCIs com os preços médios mais elevados no ano de 2007**



Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

No Gráfico 14 são apresentados os medicamentos que apresentaram o preço médio mais elevado para o ano de 2015. No Anexo II são apresentadas as Tabelas com o preço médio de cada uma das DCI's para cada um dos anos em estudo.

**Gráfico 14 – DCI's com os preços médios mais elevados no ano de 2015**



Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)



Foi também realizada uma análise a nível distrital. Para tal, foram calculadas as despesas totais e as quantidades totais de medicamentos órfãos dispensados, para cada ano. Através desta análise foi possível estabelecer quais os distritos com maior e menor despesa, e quais os distritos que consumiram maiores quantidades destes medicamentos, em cada ano.

Na Tabela 3 são apresentados os valores de despesa total para cada distrito no ano de 2007. O distrito do Porto é que o apresenta maior percentagem de despesa (38,77%). Por sua vez o distrito da Guarda apenas consome 0,01% da despesa total no ano de 2007. Os distritos do Porto, Lisboa, Coimbra e Setúbal são os que apresentam despesa mais elevada, sendo responsáveis por 87,13% da despesa total com medicamentos órfãos no ano de 2007.

**Tabela 3 - Valor de despesa com medicamentos órfãos por distrito, no ano 2007**

Ranking	Distrito	Valor	% Valor
1	Porto	14.969.430,16 €	38,77%
2	Lisboa	10.930.115,34 €	28,31%
3	Coimbra	5.904.646,28 €	15,29%
4	Setúbal	1.838.881,36 €	4,76%
5	Braga	1.076.842,81 €	2,79%
6	Portalegre	585.834,03 €	1,52%
7	Faro	481.652,37 €	1,25%
8	Santarém	469.937,35 €	1,22%
9	Viseu	444.615,36 €	1,15%
10	Vila Real	403.968,31 €	1,05%
11	Aveiro	344.659,20 €	0,89%
12	Évora	321.378,67 €	0,83%
13	Castelo Branco	320.691,96 €	0,83%
14	Leiria	247.139,41 €	0,64%
15	Viana do Castelo	141.027,85 €	0,37%
16	Bragança	65.211,45 €	0,17%
17	Beja	60.749,88 €	0,16%
18	Guarda	5.108,96 €	0,01%

**Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)**

Na Tabela 4 são apresentadas as quantidades totais dispensadas dos diversos medicamentos, para cada distrito, no ano 2007. Apesar do distrito do Porto ter sido o que apresentou a maior despesa neste mesmo ano, foi o distrito de Lisboa que dispensou mais unidades de medicamentos órfãos.

**Tabela 4 - Valor de quantidade de medicamentos órfãos por distrito, no ano 2007**

Ranking	Distrito	Quantidade	% Quantidade
1	Lisboa	260.352	36,13%
2	Porto	169.651	23,54%
3	Coimbra	137.649	19,10%
4	Setúbal	45.229	6,28%
5	Braga	17.487	2,43%
6	Castelo Branco	16.173	2,24%
7	Évora	15.190	2,11%
8	Faro	13.502	1,87%
9	Santarém	9.793	1,36%
10	Viseu	7.357	1,02%
11	Leiria	6.277	0,87%
12	Vila Real	5.331	0,74%
13	Portalegre	4.979	0,69%
14	Viana do Castelo	4.170	0,58%
15	Aveiro	3.722	0,52%
16	Bragança	2.180	0,30%
17	Guarda	830	0,12%
18	Beja	780	0,11%

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

A Tabela 5 ilustra, para cada distrito, o respetivo preço médio no ano de 2007. Os preços variam bastante de distrito para distrito, e no ano de 2007 o distrito de Portalegre apresentou o preço médio para os medicamentos órfãos mais elevado (117,66€), enquanto que o distrito da Guarda apresentou o menor preço médio (6,16€). Neste distrito, no ano de 2007, apenas o medicamento Anagrelida apresentou consumos.

**Tabela 5 - Preços médios por distrito, no ano 2007**

Distrito	Preços médios
Portalegre	117,66 €
Aveiro	92,60 €
Porto	88,24 €
Beja	77,88 €
Vila Real	75,78 €
Braga	61,58 €
Viseu	60,43 €
Santarém	47,99 €
Coimbra	42,90 €
Lisboa	41,98 €
Setúbal	40,66 €
Leiria	39,37 €
Faro	35,67 €
Viana do Castelo	33,82 €
Bragança	29,91 €
Évora	21,16 €
Castelo Branco	19,83 €
Guarda	6,16 €

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

A Tabela 6 apresenta os valores de despesa total para cada distrito no ano de 2015. O distrito do Porto, tal como no ano de 2007, foi o que apresentou maior percentagem de despesa, 40,97%. O distrito da Guarda foi novamente o que apresentou a menor despesa no ano de 2015. Os distritos do Porto, Lisboa, Coimbra e Setúbal continuam a ser os que apresentam despesa mais elevada, sendo responsáveis por 90,69% da despesa total com medicamentos órfãos no ano de 2015.

**Tabela 6 - Valor de despesa com medicamentos órfãos por distrito, no ano 2015**

Ranking	Distrito	Valor	% Valor
1	Porto	33.925.351,91 €	40,97%
2	Lisboa	28.321.425,46 €	34,20%
3	Coimbra	11.103.950,80 €	13,41%
4	Setúbal	1.749.164,69 €	2,11%
5	Faro	1.302.926,95 €	1,57%
6	Vila Real	1.247.508,75 €	1,51%
7	Aveiro	1.118.464,00 €	1,35%
8	Viseu	906.301,81 €	1,09%
9	Castelo Branco	685.425,29 €	0,83%
10	Beja	668.985,95 €	0,81%
11	Évora	636.634,05 €	0,77%
12	Braga	559.376,35 €	0,68%
13	Santarém	233.508,79 €	0,28%
14	Leiria	89.666,23 €	0,11%
15	Viana do Castelo	81.209,38 €	0,10%
16	Bragança	79.878,43 €	0,10%
17	Portalegre	50.277,38 €	0,06%
18	Guarda	42.601,82 €	0,05%

**Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)**

Na Tabela 7 são apresentadas as quantidades totais dispensadas dos diversos medicamentos, para cada distrito, no ano 2015. Neste ano o distrito do Porto foi o que apresentou o maior número de quantidades dispensadas, enquanto que Bragança foi o distrito em que este valor foi menor.

**Tabela 7 - Valor de quantidade de medicamentos órfãos por distrito, no ano 2015**

Ranking	Distrito	Quantidade	% Quantidade
1	Porto	448.665,00	36,07%
2	Lisboa	442.898,63	35,61%
3	Coimbra	161.036,00	12,95%
4	Setúbal	35.249,00	2,83%
5	Faro	25.968,00	2,09%
6	Aveiro	21.998,00	1,77%
7	Vila Real	20.852,00	1,68%
8	Viseu	19.964,00	1,60%
9	Castelo Branco	16.136,00	1,30%
10	Évora	11.420,00	0,92%
11	Beja	9.702,00	0,78%
12	Braga	8.865,00	0,71%
14	Santarém	5.848,00	0,47%
13	Guarda	5.829,00	0,47%
15	Leiria	3.938,00	0,32%
16	Portalegre	3.211,00	0,26%
17	Viana do Castelo	1.279,00	0,10%
18	Bragança	1.008,00	0,08%

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

No Anexo III são apresentadas as Tabelas com o valor da despesa total e os valores totais das quantidades dispensadas para cada distrito, para os restantes anos em estudo.

Na Tabela 8 estão apresentados os preços médios para cada distrito no ano de 2015. No ano de 2015 o distrito de Bragança foi o que apresentou o preço médio para os medicamentos órfãos mais elevado (79,24€), enquanto que o distrito da Guarda foi, tal como em 2007, o distrito que apresentou o menor preço médio (7,31€).

**Tabela 8 - Preços médios por distrito, no ano 2015**

Distrito	Preços médios
Bragança	79,24 €
Porto	75,61 €
Beja	68,95 €
Coimbra	68,95 €
Lisboa	63,95 €
Viana do Castelo	63,49 €
Braga	63,10 €
Vila Real	59,83 €
Évora	55,75 €
Aveiro	50,84 €
Faro	50,17 €
Setúbal	49,62 €
Viseu	45,40 €
Castelo Branco	42,48 €
Santarém	39,93 €
Leiria	22,77 €
Portalegre	15,66 €
Guarda	7,31 €

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

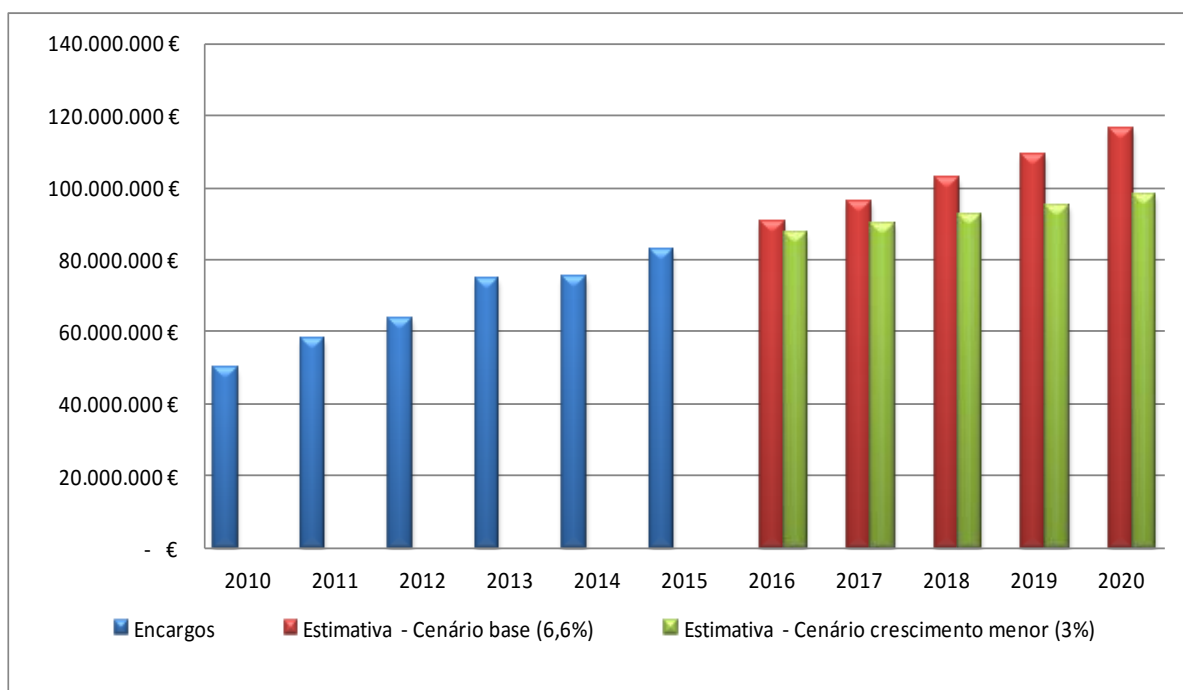
Para estimar o impacto orçamental para os anos 2016 a 2020, procedemos a uma análise exploratória, usando como referência o artigo de (Schey, et al., 2011). Este estudo estimou o impacto orçamental de medicamentos órfãos na Europa no período 2010-2020. De acordo com os resultados do modelo, a percentagem da despesa com medicamentos órfãos na despesa total com medicamentos deveria aumentar de 0% em 2000 para 3,3% em 2010. De 2010 a 2016 estimou-se que este crescimento continuaria até atingir uma percentagem de 4,6% em 2016. Este crescimento entre 2010 e 2016 traduz-se numa taxa de crescimento de 39%.

Estes valores foram comparados aos valores apresentados em Portugal. Uma vez que, como já foi referido anteriormente, o medicamento Imatinib teve um grande impacto na despesa com medicamentos órfãos até 2012, e uma vez que, neste ano este foi retirado do Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos, a análise realizada não utilizou os valores deste medicamento. Sem estes valores, os medicamentos órfãos apresentavam uma percentagem de 4,98% da despesa total em 2010 e 6,79% em 2015, ao qual corresponde uma taxa de crescimento de 36% entre 2010 e 2015.

Usando a taxa de crescimento de 39% entre 2010 e 2016, os medicamentos órfãos atingiriam em 2016, um peso de 6,94%, em Portugal. Considerando este peso também para os restantes anos até 2020, foram realizadas duas análises: a primeira, considerando uma taxa de crescimento da despesa total com medicamentos de 6,6% (cenário base), e a segunda considerando uma taxa mais baixa de crescimento da despesa total com medicamentos (3,3%), tal como adotado no artigo em questão.

Assim, no cenário base a despesa total com medicamentos órfãos estimada para 2020 é €116.436.737€ e no cenário com a taxa de crescimento mais baixa, a despesa total com medicamentos órfãos é €98.059.602 €. Estes resultados estão ilustrados no Gráfico 15.

**Gráfico 15 - Estimativa da despesa com medicamentos órfãos no período 2016 a 2020**



**Fonte:** Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016) e com base no artigo de (Schey, et al., 2011)

## 6. Discussão e conclusão

A despesa com medicamentos órfãos tem vindo a aumentar em toda a União Europeia desde a entrada em vigor do Regulamento (CE) nº141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho que veio encorajar as empresas farmacêuticas a investir e desenvolver novos e eficazes medicamentos para as patologias órfãs, através de vários incentivos. Deste modo, o impacto orçamental dos medicamentos órfãos tem vindo a suscitar interesse e preocupação crescentes entre investigadores e decisores políticos. No entanto, com base na evidência entretanto gerada, estas preocupações parecem infundadas, pois a tendência observada é a estabilização da percentagem da despesa destes medicamentos em relação à despesa total com medicamentos. Também os dois estudos que tentaram estimar o impacto orçamental futuro dos medicamentos órfãos chegaram a esta conclusão (Hutchings, et al., 2014) e (Schey, et al., 2011).

Estes artigos referem várias razões para a estabilização do impacto orçamental dos medicamentos órfãos. Uma delas é a poupança resultante de medicamentos que já perderam ou vão perder a exclusividade de mercado. Além disso, estes podem ainda vir a ser substituídos por genéricos. Outra razão é a baixa taxa de aprovação de medicamentos órfãos. A taxa de sucesso inicial na Europa foi inflacionada pelas empresas de medicamentos órfãos que já estavam disponíveis nos Estados Unidos da América, que aproveitaram a legislação que tinha sido recentemente publicada na União Europeia para obter aprovações na Europa. De facto, como constatado através dos resultados deste estudo, apesar do elevado crescimento dos medicamentos designados órfãos, o número de aprovações de AIMs por ano, continua a ser relativamente baixo.

Assim, apesar do crescimento do impacto orçamental nos últimos anos, observado tanto em Portugal como em outros países da Europa, prevê-se que este vá permanecer estável até 2020. Uma vez que tanto os pedidos de designação para um medicamento órfão, como as AIMs são decisões centralizadas ao nível europeu, e os dois artigos que estimaram o impacto orçamental até ao ano 2020 concluíram que apesar do aumento do número de designações que houve nos últimos anos, a taxa de aprovações de AIM não vai sofrer grandes alterações e uma vez que esta componente não depende das autoridades portuguesas, esperam-se resultados idênticos para Portugal.

Através da análise por distrito realizada neste estudo, concluiu-se que os distritos de Lisboa, Porto e Coimbra registam mais de 80% da despesa com medicamentos órfãos, sugerindo que existe alguma preocupação em termos de desigualdade de acesso aos medicamentos, pois há medicamentos que só estão disponíveis nestes distritos.

Existem algumas preocupações também a nível global, tal como foi referenciado em (Drummond & Towse, 2014). Estes autores consideram que se não houver alterações nas políticas atuais, as empresas farmacêuticas vão acabar por deixar de responder aos incentivos propostos pelo Regulamento para o desenvolvimento de medicamentos órfãos, pois não há certezas que estes medicamentos venham a ser financiados pelos Estados. No entanto, a ferramenta TVF tem como objetivo solucionar este problema, tal como foi referido durante este estudo.



## Referências Bibliográficas

Alves da Silva, E. et al., 1998. *Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos*. Novembro

Denis, A. et al., 2010. Budget impact analysis of orphan drugs in Belgium: estimates from 2008 to 2013. *Journal of Medical Economics*, 13(2), pp. 295-301.

Douglas, C. M., Wilcox, E., Burgess, M. & Lynd, L. D., 2015. Why orphan drug coverage reimbursement decision-making needs patient and public involvement. *Health Policy*, Volume 119, pp. 588 - 596.

Drummond, M. F. et al., 2007. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, pp. 36-42.

Drummond, M. & Towse, A., 2014. Orphan drugs policies: a suitable case for treatment. *The European Journal of Health Economics*, Maio, Volume 15, pp. 335-340.

Dunoyer, M., 2011. Accelerating access to treatments for rare diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*, Julho, Volume 10, pp. 475-476.

EMA, 2015. *Orphan medicinal product designation*. [Online]

Available at:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Brochure/2011/03/WC500104234.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2011/03/WC500104234.pdf)

[Acedido em Fevereiro 2016].

EMA, 2016. *Orphan Medicines Figures 2000 - 2015*. [Online]

Available at:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2015/04/WC500185766.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/04/WC500185766.pdf)

[Acedido em Julho 2016].

European Commission, 2016. *Community Register of orphan medicinal products*. [Online]

Available at: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm)

[Acedido em Julho 2016].

Europeu, P., 1999. *Regulamento (CE) n°141/2000 do Parlamento Europeu e do Concelho de 16 de Dezembro de 1999*

Hutchings, A. et al., 2014. Estimating the budget impact of orphan drugs in Sweden and France 2013–2020. *Orphanet Journal of Rare Diseases*.

INFARMED, I.P., 2015. *Ciclo de Vida dos Medicamentos*. [Online]

[Acedido em Março 2016].

INFARMED, I.P., 2016a. *INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.*. [Online]

Available at:

[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE\\_O\\_INFARMED/APRESENTACAO](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE_O_INFARMED/APRESENTACAO)

[Acedido em Março 2016].

INFARMED, I.P., 2016b. *INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.*. [Online]

Available at:

[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/AUTORIZACAO\\_DE\\_INTRODUCAO\\_NO\\_MERCADO/PROCEDIMENTOS\\_DE\\_AIM](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AUTORIZACAO_DE_INTRODUCAO_NO_MERCADO/PROCEDIMENTOS_DE_AIM)

[Acedido em Março 2016].

INFARMED, I.P., 2016c. *Fórum de discussão - Avaliação de Medicamentos Órfãos*. [Online]

Available at:

[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/SINATS/FdD/GT7/Tab1](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/SINATS/FdD/GT7/Tab1)

[Acedido em Junho 2016].

INFARMED, I.P., 2016d. *INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.*. [Online]

Available at:

[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/PRESCRICAO\\_DISPENSA\\_E\\_UTILIZACAO/CODIGO\\_HOSPITALAR\\_NACIONAL\\_MEDICAMENTO](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRESCRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/CODIGO_HOSPITALAR_NACIONAL_MEDICAMENTO)

[Acedido em Maio 2016].

Kanters, T. A., Steenhoek, A. & Hakkaart, L., 2014. Orphan drugs expenditure in the Netherlands in the period 2006–2012. *Orphanet Journal of Rare Diseases*.

Logviss, K., Krievins, D. & Purvina, S., 2016. Impact of Orphan Drugs on Latvian Budget. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 11 (2016): 59..

Lourenço, Ó. & Silva, V., 2008. Avaliação económica de programas de saúde - Essencial sobre conceitos, metodologia, dificuldades e oportunidades. *Rev Port Clin Geral* 2008;24:729-52, Volume 24, pp. 729 - 752.

Martins, J. et al., 2014. *Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde para Portugal (SiNATS) – Criar o futuro*

Ministério da Saúde, 2016. *SNS - Serviço Nacional de Saúde*. [Online]

Available at: <https://www.sns.gov.pt/sns/servico-nacional-de-saude/>

[Acedido em Abril 2016].

Orofino, J., Soto, J., Casado, M. A. & Oyagüez, I., 2010. Global spending on orphan drugs in France, Germany, the UK, Italy and Spain during 2007. *Applied Health Economics and Health Policy*, Setembro, 8(5), pp. 301-315.

Pereira, J. & Barbosa, C., 2009. Avaliação económica aplicada aos medicamentos. Em: J. Pereira, ed. *Farmacoeconomia: Princípios e Métodos*, pp. 7-20.

Picavet, E. et al., 2012. Market uptake of orphan drugs - A European analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Junho, Volume 37, p. 664-667.

PORDATA, 2016. *PORDATA, Base de Dados de Portugal Contemporâneo*. [Online] Available at: <http://www.pordata.pt/Portugal/Despesa+corrente+em+cuidados+de+sa%c3%bade+em+percentagem+do+PIB-610> [Acedido em Julho 2016].

Raríssimas - Associação Nacional de Deficiências Mentais e Raras, 2016. *Raríssimas - Associação Nacional de Deficiências Mentais e Raras*. [Online] Available at: [http://lr.rarissimas.pt/pt/doencas\\_raras/760/polineuropatia-amiloidotica-familiar](http://lr.rarissimas.pt/pt/doencas_raras/760/polineuropatia-amiloidotica-familiar) [Acedido em Maio 2016].

Schey, C., Milanova, T. & Hutchings, A., 2011. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 - 2020. *Orphanet Journal of Rare Diseases*.

Tovar, I., 2016. Infarmed estuda consumo de medicamentos órfãos em Portugal. *Infarmed Notícias*, Fevereiro.

## Anexo I

### Lista de medicamentos

**Tabela 9 - Lista de medicamentos com designação de órfãos ativa e com AIM na União Europeia**

DCI	Nome do medicamento	DCI	Nome do medicamento
Ácido 5-aminolevulínico	Gliolan	Histamina (histamine dihydrochloride)	Ceplene
Ácido carglúmico	Carbaglu	Ibrutinib	Imbruvica
Ácido cólico	Kolbam	Icatibant	Firazyr
Ácido cólico	Orphacol	Idebenona	Raxone
Ácido para-aminossilicólico	Granupas	Idursulfase	Elaprase
Afamelanotido	Scenesse	Isavuconazol	Cresemba
Albutrepenonacog alfa	Idelvion	Ivacaftor	Kalydeco
Alipogene tiparvovec	Glybera	Lenalidomida	Revlimid
Ambrisentano	Volibris	Lenvatinib	Lenvima
Amifampridina	Firdapse	Macitentan	Opsumit
Anagrelida	Xagrid	Manitol	Bronchitol
Asfotase alfa	Strensiq	Mecassermina	Increlex
Atalureno	Translarna	Mercaptamina	Procsybi
Azacitidina	Vidaza	Mercaptopurina	Xaluprine
Aztreonam	Cayston	Mifamurtida	Mepact
Bedaquilina	Sirturo	Migalastate	GalaFold
Betaina	Cystadane	Miglustate	Zavesca
Blinatumomab	Blinicyto	Nelarabina	Atriance
Bosutinib	Bosulif	Nilotinib	Tasigna
Brentuximab vedotina	Adcetris	Nintedanib	Ofev
Bromelaína	NexoBrid	Obinutuzumab	Gazyvaro
Cabozantinib	Cometriq	Ofatumumab	Arzerra
Cafeína	Peyona	Olaparib	Lynparza
Carfilzomib	Kyprolis	Panobinostat	Farydak
Células epiteliais autólogas de córnea humana expandidas ex vivo contendo células estaminais	Holoclax	Pasireotido	Signifor
Células T alogénicas geneticamente modificadas com retrovírus com receptor truncado para NGF e HSV-TK	Zalmoxis	Pirfenidona	Esbriet
Cetoconazol	Ketoconazole HRA	Pitolisant	Wakix
Daratumumab	Darzalex	Plerixafor	Mozobil
Dasatinib	Sprycel	Pomalidomida	Imnovid
Decitabina	Dacogen	Ponatinib	Iclusig
deferasirox	Exjade	Riociguat	Adempas
Defibrotido	Defitelio	Romiplostim	Nplate
Delamanid	Deltyba	Rufinamida	Inovelon
Dexrazoxano	Savene	Sapropterina	Kuvan
Dinutuximab	Unituxin	Sebelipase alfa	Kanuma
Eculizumab	Soliris	Siltuximab	Sylvant
Eftrenonacog alfa	Alprolix	Sorafenib	Nexavar
Eliglustato	Cerdelga	Tafamidis	Vyndaqel
Elosulfase alfa	Vimizim	Talidomida	Thalidomide Celgene
Estiripentol	Diacomit	Tasimelteom	Hetlioz
Everolimus	Votubia	Teduglutido	Revestive
Factor X da coagulação humana	Coagadex	Temsirolimus	Torisel
Fenilbutirato de glicerol	Ravicti	Tiotepa	Tepadina
Fração celular CD34+ autóloga transduzida por vetor retroviral com cDNA de ADA humana	Strimvelis	Tobramicina	Tobi Podhaler
Hidrocortisona	Plenadren	Trabectedina	Yondelis
Hidroxicarbamida	Siklos	Velaglucerase alfa	Vpriv

Fonte: Elaboração própria com base nos dados do Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos (2016)

**Tabela 10 - Lista de medicamentos com designação de órfãos ativa com consumos em Portugal no período 2007- 2015**

DCI	Nome do medicamento	DCI	Nome do medicamento
Ácido 5-aminolevulínico	Gliolan	Mercaptopurina	Xaluprine
Ácido carglúmico	Carbaglu	Miglustate	Zavesca
Alglucosidase alfa	Myozyme	Nelarabina	Atriance
Ambrisentano	Volibris	Nilotinib	Tasigna
Amifampridina	Firdapse	Nintedanib	Ofev
Anagrelida	Xagrid	Nitisinona	Orfadin
Azacitidina	Vidaza	Obinutuzumab	Gazyvaro
Aztreonam	Cayston	Ofatumumab	Arzerra
Bedaquilina	Sirturo	Pirfenidona	Esbriet
Betaina	Cystadane	Plerixafor	Mozobil
Bosutinib	Bosulif	Pomalidomida	Imnovid
Brentuximab vedotina	Adcetris	Ponatinib	Iclusig
Clofarabina	Evoltra	Riociguat	Adempas
Dasatinib	Sprycel	Romiplostim	Nplate
deferasirox	Exjade	Rufinamida	Inovelon
Eculizumab	Soliris	Ruxolitinib	Jakavi
Elosulfase alfa	Vimizim	Sapropterina	Kuvan
Estiripentol	Diacomit	Sildenafil	Revatio
Everolímus	Votubia	Sorafenib	Nexavar
Galsulfase	Naglazyme	Tafamidis	Vyndaqel
Hidroxicarbamida	Siklos	Talidomida	Thalidomide Celgene
ibrutinib	Imbruvica	Temsirolimus	Torisel
Icatibant	Firazyr	Tiotepa	Tepadina
Idursulfase	Elaprase	Tobramicina	Tobi Podhaler
Lenalidomida	Revlimid	Trabectedina	Yondelis
Levodopa + Carbidopa	Duodopa	Velaglucerase alfa	Vpriv
Macitentano	Opsumit	Ziconotida	Prialt
Mecassermina	Increlex		

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

**Tabela 11 - Lista de medicamentos que já não são considerados órfãos na União Europeia**

DCI	Nome do medicamento
Acetato de zinco	Wilzin
Agalsidase alfa	Replagal
Agalsidase beta	Fabrazyme
Alglucosidase alfa	Myozyme
Bosentano	Tracleer
Bussulfano	Busilvex
Canacinumab	Ilaris
Cladribina	Litak
Clofarabina	Evoltra
Eltrombopag	Revolade
Everolímus	Afinitor
Galsulfase	Naglazyme
Ibuprofeno	Pedea
Iloprost	Ventavis
Imatinib	Glivec
Laronidase	Aldurazyme
Mitotano	Lysodren
Nitisinona	Orfadin
Oxibato de sódio	Xyrem
Pegvisomant	Somavert
Ramucirumab	Cyramza
Ruxolitínib	Jakavi
Sildenafil	Revatio
Sunitinib	Sutent
Trióxido de arsénio	Trisenox
Ziconotida	Prialt

Fonte: Elaboração própria com base nos dados do Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos (2016)

**Tabela 12 - Lista de medicamentos órfãos revogados na EU**

DCI	Nome do medicamento
Celecoxib	Onsenal
Porfímero sódico	PhotoBarr
Riloncept	Riloncept Regeneron
Sitaxentano	Thelin

Fonte: Elaboração própria com base nos dados do Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos (2016)

**Tabela 13 - Lista de medicamentos órfãos revogados que tinham consumos em Portugal**

DCI	Nome do medicamento
Porfímero sódico	PhotoBarr
Sitaxentano	Thelin

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

## Anexo II

### Preços médios por DCI

Tabela 14 - Preços médios por DCI no ano de 2007

DCI	Preço Médio
Acetato de zinco	1,41 €
Agalsidase alfa	1.782,20 €
Agalsidase beta	3.751,50 €
Alglucosidase alfa	541,67 €
Anagrelida	6,13 €
Bosentano	49,34 €
Bussulfano	298,46 €
Cladribina	418,98 €
Dasatinib	61,89 €
Estiripentol	1,30 €
Galsulfase	1.545,15 €
Ibuprofeno	102,88 €
Idursulfase	3.064,68 €
Iloprost	21,93 €
Imatinib	47,03 €
Laronidase	630,00 €
Lenalidomida	275,30 €
Miglustate	78,53 €
Mitotano	6,57 €
Nilotinib	35,75 €
Nitisona	32,59 €
Pegvisomant	84,80 €
Sildenafil	5,83 €
Sorafenib	31,27 €
Sunitinib	152,47 €
Trióxido de arsénio	400,33 €

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)



**Tabela 15 - Preços médios por DCI no ano de 2008**

DCI	Preço Médio
Acetato de zinco	1,35 €
Agalsidase alfa	1.777,55 €
Agalsidase beta	3.670,65 €
Alglucosidase alfa	551,24 €
Anagrelida	6,13 €
Azacitidina	400,05 €
Betaína	2,68 €
Bosentano	48,90 €
Bussulfano	285,17 €
Cladribina	418,98 €
Clofarabina	1.771,88 €
Dasatinib	66,54 €
Desferrasiroxi	23,05 €
Estiripentol	3,54 €
Galsulfase	1.551,17 €
Ibuprofeno	105,52 €
Idursulfase	3.021,88 €
Iloprost	26,12 €
Imatinib	48,69 €
Laronidase	630,00 €
Lenalidomida	302,51 €
Mecassermina	619,50 €
Miglustate	78,53 €
Mitotano	6,07 €
Nelarabina	364,95 €
Nilotinib	35,75 €
Nitisona	29,30 €
Pegvisomant	88,03 €
Sildenafil	5,86 €
Sitaxentano	81,55 €
Sorafenib	33,43 €
Sunitinib	132,15 €
Talidomida	11,91 €
Temsirolimus	840,00 €
Trabectedina	1.994,00 €
Trióxido de arsénio	388,74 €

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

**Tabela 16 - Preços médios por DCI no ano de 2009**

DCI	Preço Médio	DCI	Preço Médio
Acetato de zinco	1,44 €	Miglustate	78,53 €
Ácido carginólico	80,00 €	Mitotano	6,13 €
Agalsidase alfa	1.710,96 €	Nelarabina	347,55 €
Agalsidase beta	3.513,56 €	Nilotinib	35,75 €
Alglucosidase alfa	551,25 €	Nitisona	31,04 €
Ambrisentano	94,50 €	Oxibato de sódio	381,15 €
Anagrelida	5,90 €	Pegvisomant	89,46 €
Azacitidina	400,05 €	Plerixafor	4.830,11 €
Betaína	4,07 €	Porfímero sódico	1.280,00 €
Bosentano	48,86 €	Romiplostim	644,44 €
Bussulfano	283,80 €	Sapropterina	25,48 €
Clofarabina	1.771,87 €	Sildenafil	5,88 €
Dasatinib	69,39 €	Sitaxentano	99,11 €
Desferasirox	21,65 €	Sorafenib	33,52 €
Estiripentol	4,26 €	Talidomida	12,02 €
Galsulfase	1.564,42 €	Temsirólímus	818,90 €
Ibuprofeno	96,98 €	Trabectedina	1.263,87 €
Icatibant	1.695,00 €	Trióxido de arsénio	391,21 €
Idursulfase	2.954,17 €	Ziconotida	1.376,92 €
Iloprost	26,21 €		
Imatinib	53,10 €		
Laronidase	630,00 €		
Lenalidomida	272,37 €		
Levodopa 20 mg/ml + Carbidopa 5 mg/ml	103,15 €		
Mecasermina	619,50 €		

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

**Tabela 17 - Preços médios por DCI no ano de 2010**

DCI	Preço Médio	DCI	Preço Médio
Acetato de zinco	1,51 €	Levodopa 20 mg/ml + Carbidopa 5 mg/ml	112,49 €
Ácido 5-aminolevulínico	1.034,41 €	Mecasermina	622,23 €
Ácido carginolítico	80,29 €	Miglustate	78,79 €
Agalsidase alfa	1.775,47 €	Mitotano	6,11 €
Agalsidase beta	1.951,19 €	Nilotinib	35,83 €
Alglucosidase alfa	553,62 €	Nitisona	31,76 €
Ambrisentano	93,29 €	Pegvisomant	87,99 €
Anagrelida	5,96 €	Plerixafor	7.217,11 €
Azacitidina	403,42 €	Porfímero sódico	1.280,00 €
Betaína	472,11 €	Romiplostim	674,30 €
Bosentano	49,05 €	Sapropterina	25,47 €
Bussulfano	285,08 €	Sildenafil	5,90 €
Clofarabina	1.772,41 €	Sitaxentano	96,63 €
Dasatinib	80,84 €	Sorafenib	33,42 €
Desferasirox	21,62 €	Talidomida	13,40 €
Estiripentol	4,79 €	Temsirólímus	841,75 €
Everólímus	119,02 €	Tiotepa	56,07 €
Galsulfase	1.571,20 €	Trabectedina	1.562,91 €
Ibuprofeno	107,89 €	Trióxido de arsénio	396,55 €
Icatibant	1.718,96 €	Velaglucerase alfa	1.792,82 €
Idursulfase	3.021,85 €	Ziconotida	1.883,84 €
Iloprost	26,34 €		
Imatinib	56,92 €		
Laronidase	632,64 €		
Lenalidomida	257,60 €		

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

**Tabela 18 - Preços médios por DCI no ano de 2011**

DCI	Preço Médio	DCI	Preço Médio
Acetato de zinco	1,43 €	Iloprost	25,69 €
Ácido 5-aminolevulínico	1.038,80 €	Imatinib	59,96 €
Ácido carginolítico	80,54 €	Laronidase	636,00 €
Agalsidase alfa	1.752,31 €	Lenalidomida	251,64 €
Agalsidase beta	1.506,68 €	Levodopa 20 mg/ml + Carbidopa 5 mg/ml	110,27 €
Alglucosidase alfa	556,50 €	Mecasermina	590,77 €
Ambrisentano	90,79 €	Miglustate	79,25 €
Amifampridina	24,22 €	Mitotano	6,08 €
Anagrelida	6,13 €	Nelarabina	331,02 €
Azacidina	376,62 €	Nilotinib	33,43 €
Aztreonam	37,45 €	Nitisona	29,51 €
Betaína	474,88 €	Pegvisomant	90,09 €
Bosentano	48,99 €	Plerixafor	5.950,31 €
Bussulfano	286,40 €	Romiplostim	644,29 €
Cladribina	371,00 €	Rufinamida	1,06 €
Clofarabina	1.759,24 €	Sildenafil	5,56 €
Dasatinib	92,80 €	Sorafenib	32,76 €
Desferasirox	21,27 €	Talidomida	13,62 €
Eculizumab	4.060,95 €	Temsirolimus	839,05 €
Estiripentol	4,99 €	Tiotepa	226,91 €
Everolimus	119,71 €	Trabectedina	1.583,46 €
Galsulfase	1.579,40 €	Trióxido de arsénio	397,73 €
Ibuprofeno	109,47 €	Velaglucerase alfa	1.791,59 €
Icatibant	1.595,01 €	Ziconotida	1.895,02 €
Idursulfase	3.098,65 €		

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

**Tabela 19 - Preços médios por DCI no ano de 2012**

DCI	Preço Médio	DCI	Preço Médio
Acetato de zinco	1,34 €	Lenalidomida	247,76 €
Ácido 5-aminolevulínico	1.013,66 €	Levodopa 20 mg/ml + Carbidopa 5 mg/ml	110,67 €
Ácido carginolítico	80,71 €	Mecasermina	568,79 €
Alglucosidase alfa	549,17 €	Miglustate	77,18 €
Ambrisentano	80,25 €	Mitotano	5,98 €
Amifampridina	24,37 €	Nelarabina	330,05 €
Anagrelida	6,18 €	Nilotinib	32,95 €
Azacitidina	365,45 €	Nitisona	27,18 €
Aztreonam	30,44 €	Ofatumumab	263,34 €
Betaína	476,94 €	Pegvisomant	96,34 €
Bosentano	45,88 €	Plerixafor	5.850,54 €
Bussulfano	286,46 €	Romiplostim	647,73 €
Cladribina	283,40 €	Rufinamida	0,82 €
Clofarabina	1.722,60 €	Ruxolitinib	72,08 €
Dasatinib	95,52 €	Sildenafil	5,81 €
Desferrioxol	21,17 €	Sorafenib	30,92 €
Eculizumab	5.565,00 €	Tafamidis	164,44 €
Estiripentol	4,48 €	Talidomida	13,62 €
Everolimus	115,77 €	Temsirolimus	836,14 €
Galsulfase	1.580,35 €	Tiotepa	607,55 €
Ibuprofeno	109,64 €	Tobramicina	11,79 €
Icatibant	1.680,75 €	Trabectedina	1.709,67 €
Idursulfase	3.108,47 €	Trióxido de arsénio	394,05 €
Iloprost	26,26 €	Velaglucerase alfa	1.789,44 €
Imatinib	59,27 €	Ziconotida	1.758,57 €
Laronidase	622,55 €		

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

**Tabela 20 - Preços médios por DCI no ano de 2013**

DCI	Preço Médio	DCI	Preço Médio
Acetato de zinco	1,44 €	Laronidase	632,07 €
Ácido 5-aminolevulínico	1.037,53 €	Lenalidomida	241,56 €
Ácido carginolítico	80,48 €	Levodopa 20 mg/ml + Carbidopa 5 mg/ml	110,62 €
Alglucosidase alfa	525,23 €	Mecasermina	623,49 €
Ambrisentano	69,39 €	Mercaptopurina	204,15 €
Amifampridina	24,38 €	Miglustate	77,89 €
Anagrelida	5,07 €	Mitotano	6,21 €
Azacitidina	365,36 €	Nilotinib	32,05 €
Aztreonam	28,42 €	Nitisona	34,10 €
Betaína	469,19 €	Plerixafor	5.864,00 €
Bosentano	39,38 €	Romiplostim	660,73 €
Brentuximab vedotina	3.532,98 €	Rufinamida	1,06 €
Bussulfano	286,46 €	Ruxolitinib	65,30 €
Cladribina 2	313,93 €	Sildenafil	5,44 €
Clofarabina	1.681,46 €	Sorafenib	30,44 €
Dasatinib	89,21 €	Tafamidis	179,27 €
Desferrioxol	19,42 €	Talidomida	13,43 €
Eculizumab	5.273,13 €	Temsirolimus	846,24 €
Estiripentol	4,95 €	Tiotepa	762,52 €
Everolimus	104,82 €	Tobramicina	12,15 €
Galsulfase	1.496,96 €	Trabectedina	1.649,62 €
Ibuprofeno	110,27 €	Velaglucerase alfa	1.673,32 €
Icatibant	1.668,56 €	Ziconotida	1.516,01 €
Idursulfase	3.052,98 €		
Iloprost	25,89 €		

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

**Tabela 21 - Preços médios por DCI no ano de 2014**

DCI	Preço Médio	DCI	Preço Médio
Acetato de zinco	1,46 €	Mecassermina	625,38 €
Ácido 5-aminolevulínico	971,39 €	Mercaptopurina	212,00 €
Ácido carginolítico	80,71 €	Miglustate	73,98 €
Alglucosidase alfa	504,65 €	Mitotano	6,23 €
Ambrisentano	59,65 €	Nelarabina	318,99 €
Amifampridina	24,38 €	Nilotinib	29,28 €
Anagrelida	4,44 €	Nitisona	35,14 €
Azacidina	333,35 €	Pirfenidona	9,90 €
Aztreonam	28,11 €	Plerixafor	5.848,87 €
Betaína	474,88 €	Pomalidomida	355,13 €
Bosentano	36,04 €	Ponatinib 45	238,60 €
Bosutinib	111,86 €	Riociguat	28,26 €
Brentuximab vedotina	3.445,83 €	Romiplostim	625,13 €
Cladribina	315,92 €	Rufinamida	1,37 €
Clofarabina	1.329,63 €	Ruxolitinib	54,41 €
Dasatinib	79,69 €	Sildenafil	5,08 €
Desferrioxol	20,24 €	Sorafenib	29,58 €
Eculizumab	5.325,30 €	Tafamidis	185,59 €
Estiripentol	5,07 €	Talidomida	13,38 €
Everolimus	91,40 €	Temsirolimus	798,68 €
Galsulfase	1.446,01 €	Tiotepa	891,85 €
Hidroxycarbamida	1,38 €	Tobramicina	12,11 €
Ibuprofeno	125,77 €	Trabectedina	1.806,49 €
Icatibant	1.668,77 €	Velaglucerase alfa	1.501,02 €
Idursulfase	2.897,75 €	Ziconotida	1.379,38 €
Lenalidomida	231,85 €		
Levodopa 20 mg/ml + Carbidopa 5 mg/ml	109,13 €		

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

**Tabela 22 - Preços médios por DCI no ano de 2015**

DCI	Preço Médio	DCI	Preço Médio
Ácido 5-aminolevulínico	976,56 €	Mercaptopurina	212,00 €
Ácido carginólico	78,55 €	Miglustate	78,15 €
Alglucosidase alfa	511,98 €	Nelarabina	307,05 €
Ambrisentano	54,70 €	Nilotinib	27,21 €
Amifampridina	22,26 €	Nintedanib	21,72 €
Anagrelida	4,00 €	Nitisona	35,42 €
Azacitidina	342,23 €	Obinutuzumab	4.256,96 €
Aztreonam	25,45 €	Pirfenidona	8,73 €
Bedaquilina	97,99 €	Plerixafor	5.768,51 €
Betaína	476,18 €	Pomalidomida	461,82 €
Bosutinib	104,83 €	Ponatinib	233,88 €
Brentuximab vedotina	3.444,29 €	Riociguat	25,56 €
Clofarabina	1.339,05 €	Romiplostim	634,91 €
Dasatinib	82,63 €	Rufinamida	0,96 €
Desferrasiroxi	16,40 €	Ruxolitinib	58,38 €
Eculizumab	4.891,41 €	Sapropterina	20,02 €
Elosulfase alfa	898,79 €	Sildenafil	4,60 €
Estiripentol	5,11 €	Sorafenib	29,55 €
Everolimus	85,33 €	Tafamidis	164,12 €
Galsulfase	1.387,98 €	Talidomida	13,44 €
Hidroxicarbamida	1,38 €	Temsirolimus	814,90 €
Ibrutinib	66,45 €	Tiotepa	800,44 €
Icatibant	1.596,88 €	Tobramicina	10,33 €
Idursulfase	2.670,93 €	Trabectedina	1.765,01 €
Lenalidomida	238,96 €	Velaglucerase alfa	1.374,05 €
Levodopa 20 mg/ml + Carbidopa 5 mg/ml	108,90 €	Ziconotida	1.136,92 €
Macitentan	63,61 €		
Mecasermina	560,57 €		

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)



## Anexo III

### Despesa e quantidade de medicamentos órfãos por distrito

Tabela 23 - Valor de despesa com medicamentos órfãos por distrito, no ano 2008

Ranking	Distrito	Valor	% Valor
1	Lisboa	15.694.952,03 €	32,21%
2	Porto	15.663.566,13 €	32,15%
3	Coimbra	7.045.176,23 €	14,46%
4	Setúbal	2.633.315,11 €	5,40%
5	Braga	1.766.593,50 €	3,63%
6	Faro	1.051.975,17 €	2,16%
7	Vila Real	849.586,43 €	1,74%
8	Aveiro	631.778,93 €	1,30%
9	Viseu	630.947,75 €	1,29%
10	Santarém	619.554,22 €	1,27%
11	Portalegre	608.040,02 €	1,25%
12	Évora	480.132,84 €	0,99%
13	Castelo Branco	379.969,41 €	0,78%
14	Leiria	290.150,92 €	0,60%
15	Beja	174.274,79 €	0,36%
16	Viana do Castelo	136.706,75 €	0,28%
17	Bragança	42.084,60 €	0,09%
18	Guarda	24.342,81 €	0,05%

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

Tabela 24 - Valor de quantidade de medicamentos órfãos por distrito, no ano 2008

Ranking	Distrito	Quantidade	% Quantidade
1	Lisboa	406.615,50	39,54%
2	Porto	224.764,00	21,85%
3	Coimbra	148.585,00	14,45%
4	Setúbal	75.055,00	7,30%
5	Braga	45.039,00	4,38%
6	Castelo Branco	19.801,00	1,93%
7	Faro	17.713,00	1,72%
8	Vila Real	17.241,00	1,68%
9	Viseu	15.977,00	1,55%
10	Évora	15.181,00	1,48%
11	Santarém	12.537,00	1,22%
12	Leiria	7.515,00	0,73%
13	Aveiro	6.244,00	0,61%
14	Portalegre	5.854,00	0,57%
15	Viana do Castelo	5.336,00	0,52%
16	Beja	2.284,00	0,22%
17	Guarda	1.694,00	0,16%
18	Bragança	1.020,00	0,10%

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

**Tabela 25 - Valor de despesa com medicamentos órfãos por distrito, no ano 2009**

Ranking	Distrito	Valor	% Valor
1	Porto	20.842.794,31 €	33,54%
2	Lisboa	19.785.731,82 €	31,84%
3	Coimbra	9.060.088,44 €	14,58%
4	Setúbal	3.229.265,83 €	5,20%
5	Braga	2.167.808,94 €	3,49%
6	Faro	1.143.800,31 €	1,84%
7	Vila Real	937.410,92 €	1,51%
8	Viseu	899.674,17 €	1,45%
9	Aveiro	880.915,07 €	1,42%
10	Santarém	669.459,83 €	1,08%
11	Portalegre	664.992,32 €	1,07%
12	Castelo Branco	555.815,48 €	0,89%
13	Évora	531.536,44 €	0,86%
14	Leiria	324.844,44 €	0,52%
15	Beja	272.463,05 €	0,44%
16	Viana do Castelo	137.945,80 €	0,22%
17	Bragança	32.682,91 €	0,05%
18	Guarda	12.839,63 €	0,02%

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

**Tabela 26 - Valor de quantidade de medicamentos órfãos por distrito, no ano 2009**

Ranking	Distrito	Quantidade	% Quantidade
1	Lisboa	491.627,00	37,99%
2	Porto	339.344,00	26,22%
3	Coimbra	181.022,00	13,99%
4	Setúbal	84.367,25	6,52%
5	Braga	37.589,00	2,90%
6	Castelo Branco	25.653,00	1,98%
7	Viseu	21.601,00	1,67%
8	Vila Real	21.445,00	1,66%
9	Faro	19.494,00	1,51%
10	Aveiro	16.248,00	1,26%
11	Santarém	15.095,00	1,17%
12	Évora	14.020,00	1,08%
13	Leiria	10.689,00	0,83%
14	Portalegre	6.925,00	0,54%
15	Beja	4.069,00	0,31%
16	Viana do Castelo	3.545,00	0,27%
17	Bragança	739,00	0,06%
18	Guarda	701,00	0,05%

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

**Tabela 27 - Valor de despesa com medicamentos órfãos por distrito, no ano 2010**

Ranking	Distrito	Valor	% Valor
1	Lisboa	24.069.950,54 €	33,19%
2	Porto	22.528.260,22 €	31,06%
3	Coimbra	11.380.263,75 €	15,69%
4	Setúbal	3.758.114,21 €	5,18%
5	Braga	1.930.617,71 €	2,66%
6	Faro	1.195.375,46 €	1,65%
7	Vila Real	1.097.115,37 €	1,51%
8	Santarém	1.088.933,31 €	1,50%
9	Viseu	1.027.773,08 €	1,42%
10	Aveiro	983.089,00 €	1,36%
11	Portalegre	767.802,71 €	1,06%
12	Évora	737.825,88 €	1,02%
13	Castelo Branco	703.548,47 €	0,97%
14	Beja	650.021,47 €	0,90%
15	Leiria	399.268,73 €	0,55%
16	Viana do Castelo	155.896,89 €	0,21%
17	Guarda	35.736,60 €	0,05%
18	Bragança	17.570,56 €	0,02%

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

**Tabela 28 - Valor de quantidade de medicamentos órfãos por distrito, no ano 2010**

Ranking	Distrito	Quantidade	% Quantidade
1	Lisboa	543.907,80	38,60%
2	Porto	385.241,00	27,34%
3	Coimbra	194.176,00	13,78%
4	Setúbal	81.284,50	5,77%
5	Castelo Branco	28.828,00	2,05%
6	Vila Real	23.702,00	1,68%
7	Santarém	22.453,00	1,59%
8	Faro	20.345,00	1,44%
9	Viseu	20.287,00	1,44%
10	Aveiro	19.236,00	1,37%
11	Évora	18.571,00	1,32%
12	Braga	15.251,00	1,08%
13	Leiria	12.758,00	0,91%
14	Portalegre	9.461,50	0,67%
15	Beja	8.052,00	0,57%
16	Viana do Castelo	3.967,00	0,28%
17	Guarda	1.371,00	0,10%
18	Bragança	216,00	0,02%

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

**Tabela 29 - Valor de despesa com medicamentos órfãos por distrito, no ano 2011**

Ranking	Distrito	Valor	% Valor
1	Lisboa	28.567.986,25 €	34,39%
2	Porto	25.890.517,40 €	31,17%
3	Coimbra	12.163.292,31 €	14,64%
4	Setúbal	3.911.473,33 €	4,71%
5	Aveiro	1.652.566,00 €	1,99%
6	Braga	1.508.901,59 €	1,82%
7	Vila Real	1.416.466,30 €	1,71%
8	Santarém	1.399.515,12 €	1,68%
9	Faro	1.220.693,90 €	1,47%
10	Viseu	1.134.150,26 €	1,37%
11	Castelo Branco	1.106.160,64 €	1,33%
12	Portalegre	830.499,48 €	1,00%
13	Évora	802.189,81 €	0,97%
14	Beja	779.665,86 €	0,94%
15	Leiria	402.740,83 €	0,48%
16	Viana do Castelo	137.649,61 €	0,17%
17	Guarda	81.036,46 €	0,10%
18	Bragança	61.399,42 €	0,07%

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

**Tabela 30 - Valor de quantidade de medicamentos órfãos por distrito, no ano 2011**

Ranking	Distrito	Quantidade	% Quantidade
1	Lisboa	651.567,11	40,72%
2	Porto	423.971,50	26,49%
3	Coimbra	202.583,00	12,66%
4	Setúbal	83.783,50	5,24%
5	Castelo Branco	36.201,00	2,26%
6	Vila Real	26.309,00	1,64%
7	Santarém	26.244,00	1,64%
8	Faro	25.040,00	1,56%
9	Aveiro	24.191,00	1,51%
10	Viseu	23.081,00	1,44%
11	Évora	19.656,00	1,23%
12	Braga	14.815,00	0,93%
13	Leiria	14.529,00	0,91%
14	Portalegre	11.199,00	0,70%
15	Beja	9.993,00	0,62%
16	Viana do Castelo	3.456,00	0,22%
17	Guarda	2.895,00	0,18%
18	Bragança	786,00	0,05%

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

**Tabela 31 - Valor de despesa com medicamentos órfãos por distrito, no ano 2012**

Ranking	Distrito	Valor	% Valor
1	Lisboa	25.587.524,07 €	35,45%
2	Porto	23.526.623,76 €	32,59%
3	Coimbra	9.418.306,44 €	13,05%
4	Setúbal	2.757.547,12 €	3,82%
5	Faro	2.046.848,12 €	2,84%
6	Aveiro	1.402.660,00 €	1,94%
7	Vila Real	1.261.117,90 €	1,75%
8	Castelo Branco	1.191.255,33 €	1,65%
9	Santarém	1.018.057,32 €	1,41%
10	Portalegre	814.323,46 €	1,13%
11	Beja	739.953,14 €	1,03%
12	Viseu	676.583,89 €	0,94%
13	Braga	619.623,86 €	0,86%
14	Évora	610.722,80 €	0,85%
15	Leiria	351.265,16 €	0,49%
16	Viana do Castelo	69.853,65 €	0,10%
17	Bragança	58.894,48 €	0,08%
18	Guarda	32.934,07 €	0,05%

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

**Tabela 32 - Valor de quantidade de medicamentos órfãos por distrito, no ano 2012**

Ranking	Distrito	Quantidade	% Quantidade
1	Lisboa	580.581,52	40,85%
2	Porto	387.303,08	27,25%
3	Coimbra	174.490,65	12,28%
4	Setúbal	70.269,50	4,94%
5	Castelo Branco	39.902,00	2,81%
6	Faro	27.767,00	1,95%
7	Aveiro	24.006,00	1,69%
8	Vila Real	18.934,00	1,33%
9	Santarém	18.187,00	1,28%
10	Viseu	16.344,00	1,15%
11	Évora	15.230,00	1,07%
12	Leiria	15.140,00	1,07%
13	Portalegre	10.886,00	0,77%
14	Beja	8.905,00	0,63%
15	Braga	7.757,00	0,55%
16	Guarda	2.703,00	0,19%
17	Viana do Castelo	1.961,00	0,14%
18	Bragança	738,00	0,05%

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

**Tabela 33 - Valor de despesa com medicamentos órfãos por distrito, no ano 2013**

Ranking	Distrito	Valor	% Valor
1	Porto	27.640.698,33 €	37,09%
2	Lisboa	26.353.408,79 €	35,36%
3	Coimbra	9.465.204,70 €	12,70%
4	Setúbal	2.257.941,34 €	3,03%
5	Faro	2.173.070,90 €	2,92%
6	Aveiro	1.142.459,00 €	1,53%
7	Castelo Branco	911.183,17 €	1,22%
8	Portalegre	853.577,58 €	1,15%
9	Vila Real	769.826,13 €	1,03%
10	Évora	651.583,05 €	0,87%
11	Santarém	601.519,06 €	0,81%
12	Viseu	587.291,73 €	0,79%
13	Beja	518.829,98 €	0,70%
14	Braga	355.999,27 €	0,48%
15	Leiria	134.164,32 €	0,18%
16	Bragança	79.909,08 €	0,11%
17	Viana do Castelo	24.265,93 €	0,03%
18	Guarda	11.684,39 €	0,02%

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

**Tabela 34 - Valor de quantidade de medicamentos órfãos por distrito, no ano 2013**

Ranking	Distrito	Quantidade	% Quantidade
1	Lisboa	591.777,99	41,23%
2	Porto	426.183,00	29,69%
3	Coimbra	172.029,59	11,99%
4	Setúbal	59.090,50	4,12%
5	Faro	32.611,83	2,27%
6	Castelo Branco	29.720,00	2,07%
7	Aveiro	23.182,00	1,62%
8	Vila Real	19.037,00	1,33%
9	Viseu	15.055,00	1,05%
10	Évora	14.069,50	0,98%
11	Portalegre	12.737,00	0,89%
12	Leiria	10.907,00	0,76%
13	Santarém	10.891,00	0,76%
14	Braga	8.272,00	0,58%
15	Beja	6.284,00	0,44%
16	Guarda	1.427,00	0,10%
17	Viana do Castelo	1.078,00	0,08%
18	Bragança	1.008,00	0,07%

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

**Tabela 35 - Valor de despesa com medicamentos órfãos por distrito, no ano 2014**

Ranking	Distrito	Valor	% Valor
1	Porto	31.546.545,64 €	42,09%
2	Lisboa	23.946.462,93 €	31,95%
3	Coimbra	10.731.672,09 €	14,32%
4	Setúbal	1.651.081,38 €	2,20%
5	Faro	1.482.481,59 €	1,98%
6	Aveiro	1.111.711,00 €	1,48%
7	Castelo Branco	782.575,89 €	1,04%
8	Vila Real	701.366,43 €	0,94%
9	Évora	616.858,69 €	0,82%
10	Viseu	588.847,78 €	0,79%
11	Braga	568.881,29 €	0,76%
12	Beja	481.483,63 €	0,64%
13	Portalegre	219.732,60 €	0,29%
14	Santarém	216.976,41 €	0,29%
15	Leiria	111.125,14 €	0,15%
16	Viana do Castelo	90.031,76 €	0,12%
17	Bragança	66.590,90 €	0,09%
18	Guarda	27.612,66 €	0,04%

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

**Tabela 36 - Valor de quantidade de medicamentos órfãos por distrito, no ano 2014**

Ranking	Distrito	Quantidade	% Quantidade
1	Lisboa	462.489,00	38,27%
2	Porto	385.714,50	31,92%
3	Coimbra	157.758,50	13,05%
4	Setúbal	39.276,00	3,25%
5	Faro	24.728,17	2,05%
6	Aveiro	23.048,00	1,91%
7	Castelo Branco	21.500,00	1,78%
8	Vila Real	21.170,50	1,75%
9	Viseu	14.402,00	1,19%
10	Évora	13.490,00	1,12%
11	Braga	11.441,00	0,95%
12	Leiria	9.997,00	0,83%
13	Beja	7.500,00	0,62%
14	Santarém	5.399,00	0,45%
15	Portalegre	4.745,00	0,39%
16	Guarda	3.529,00	0,29%
17	Viana do Castelo	1.420,00	0,12%
18	Bragança	840,00	0,07%

Fonte: Elaboração própria com base nos dados fornecidos pelo INFARMED, I.P. (2016)

