



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Daniel Gomes Rolo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Relação entre o Processo de Autorização de Introdução no Mercado e a Obtenção de Financiamento do Medicamento” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, do Dr. César Pinho, da Dra. Joaquina Sanganha e do Professor Doutor Carlos Alves apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2019

Daniel Gomes Rolo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Relação entre o Processo de Autorização de Introdução no Mercado e a Obtenção de Financiamento do Medicamento” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, do Dr. César Pinho, da Dra. Joaquina Sanganha e do Professor Doutor Carlos Alves apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Eu, Daniel Gomes Rolo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014227248, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A relação entre o processo de autorização de introdução no mercado e a obtenção de financiamento do medicamento” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 12 de julho de 2019

Assinatura



(Daniel Gomes Rolo)

Agradecimentos

Findos estes cinco anos, eternizo alguns agradecimentos, em especial:

Aos meus pais, Fernando e Maria, por todos os sacrifícios que fizeram.

Às minhas irmãs, Paula e Marisa, igualmente fundamentais na concretização deste sonho.

Aos meus sobrinhos, Inês, Tomás, Mariana, André e Dinis, verdadeiros tesouros.

Ao Dionísio, Adélia, Mélanie, Bernardo e Carolina, por todo o carinho e preocupação.

À Doutora Joaquina Sanganha e demais farmacêuticos, pelo acolhimento, mas também pelos conhecimentos e valores transmitidos.

Ao Doutor César Pinho e restantes colegas, pela sabedoria, simpatia e confiança depositada.

Ao Professor Doutor Carlos Alves, pela orientação da monografia, exemplar.

À Solange, em quem sempre depus toda a minha confiança.

À Gabriela e ao Luís, com os quais tive a honra de viver, naquele que sempre será o nosso apartamento, o T4 da Mari' Fernanda.

À Daniela e Rita, responsáveis por muitas gargalhadas.

À Carolina, Cátia, Inês e Margarida, que nunca se esqueceram de mim.

À Catarina e à Melany, com as quais partilhei as melhores experiências académicas. Coimbra foi só o início desta grande amizade!

À Cristina, Graça e Raquel, pela amizade, pura.

Às Divinas, pelos jantares e outros momentos inesquecíveis. Coimbra teve outro encanto!

Às professoras Ana Matos, Fernanda Gil e Irene Mendes, fontes de inspiração.

À Paulinha, que me ajudou a alcançar grandes objetivos através do seu fabuloso trabalho.

À Patrícia, Sofia e Teresa, pelos bons momentos vividos às Sextas-feiras à tarde.

Aos meus colegas de casa leirienses; Diogo, Henrique, Moura e Rodrigo, pela hospitalidade, companheirismo e alegrias, naqueles que foram os meus últimos dias desta vida académica.

À Maria, grande amiga com quem pude partilhar o estágio em Farmácia Hospitalar.

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

| | |
|--|----|
| Lista de Acrónimos e Siglas | 2 |
| 1.Introdução..... | 3 |
| 2.Farmácia Pinho | 3 |
| 3. Análise SWOT | 4 |
| 3.1. Pontos Fortes | 4 |
| 3.1.1. Dispensa de Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário | 4 |
| 3.1.2. Heterogeneidade de Utentes | 4 |
| 3.1.3. Integração na Equipa e Autonomia..... | 5 |
| 3.1.4. Preparação de Medicamentos Manipulados | 6 |
| 3.2. Pontos Fracos | 6 |
| 3.2.1. Baixa Realização de Testes Bioquímicos | 6 |
| 3.2.2. Reduzido sortido nas áreas de dermocosmética, puericultura, nutrição infantil e produtos à base de plantas..... | 7 |
| 3.3. Oportunidades | 7 |
| 3.3.1. Aquisição e cimentação de conhecimentos..... | 7 |
| 3.3.2. Participação na gestão do sortido e <i>stock</i> | 8 |
| 3.4. Ameaças..... | 9 |
| 3.4.1. Acesso a MSRM Sem Prescrição..... | 9 |
| 3.4.2. Concorrência dos Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (LVMNSRM) | 9 |
| 3.4.3. Desvalorização do medicamento genérico..... | 10 |
| 4. Conclusão | 10 |
| 5. Referências Bibliográficas..... | 12 |
| 6. Anexos..... | 13 |

Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

| | |
|-----------------------------------|----|
| Lista de Acrónimos e Siglas | 15 |
| 1. Introdução..... | 16 |

| | |
|--|----|
| 2. Serviço Farmacêutico do Centro Hospitalar de Leiria, EPE..... | 16 |
| 3. Análise SWOT | 17 |
| 3.1. Pontos Fortes | 17 |
| 3.1.1. Plano de estágio | 17 |
| 3.1.2. Contacto com medicamentos de uso exclusivo em meio hospitalar | 18 |
| 3.1.3. Execução de Trabalhos de Divulgação Interna..... | 19 |
| 3.2. Pontos Fracos | 20 |
| 3.2.1. Farmácia Clínica..... | 20 |
| 3.2.2. Nutrição parentérica | 21 |
| 3.3. Oportunidades | 21 |
| 3.3.1. Política de Gestão da Qualidade e Segurança..... | 21 |
| 3.3.2. Ensaio clínicos..... | 22 |
| 3.3.3. Ida aos Serviços..... | 22 |
| 3.4. Ameaças..... | 23 |
| 3.4.1. Carreira de Farmacêutico Hospitalar | 23 |
| 4. Conclusão | 23 |
| 5. Referências Bibliográficas..... | 25 |
| 6. Anexos..... | 27 |
| Parte III – Monografia | |
| Lista de Acrónimos e Siglas | 33 |
| Resumo | 35 |
| Abstract | 36 |
| 1. Introdução..... | 37 |
| 2. Autorização de Introdução no Mercado | 38 |
| 2.1. Procedimentos de Registo..... | 38 |
| 2.1.1. Procedimento Nacional | 39 |
| 2.1.2. Procedimento de Reconhecimento Mútuo | 39 |
| 2.1.3. Procedimento Descentralizado..... | 39 |

| | |
|--|----|
| 2.1.4. Procedimento Centralizado..... | 39 |
| 3. Avaliação de Tecnologias de Saúde..... | 40 |
| 4. Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde | 42 |
| 4.1. Âmbito e objetivos..... | 42 |
| 4.2. Modelo | 44 |
| 4.2.1. Comissão de Avaliação das Tecnologias de Saúde | 46 |
| 4.2.2. Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde..... | 46 |
| 5. Avaliação Terapêutica e Económica..... | 47 |
| 5.1. Submissão do Pedido de Financiamento..... | 47 |
| 5.2. Proposta Inicial de Avaliação..... | 48 |
| 5.3. Avaliação Farmacoterapêutica | 48 |
| 5.4. Avaliação Farmacoeconómica | 49 |
| 5.5. Negociação..... | 49 |
| 5.6. Decisão..... | 50 |
| 6. Comparticipação de Medicamentos..... | 50 |
| 6.1. Regime Geral das Comparticipações | 50 |
| 6.2. Regimes Excepcionais de Comparticipação | 51 |
| 7. A Autorização de Introdução no Mercado e a Obtenção de Financiamento Público..... | 52 |
| 7.1. Objetivos | 52 |
| 7.2. Métodos..... | 52 |
| 7.3. Resultados | 52 |
| 7.3.1. Medicamentos Aprovados em 2016 por Procedimento Centralizado | 52 |
| 7.3.2. Análise dos Pedidos de Financiamento pelo INFARMED, I.P..... | 53 |
| 7.4. Razões para o atraso na decisão de financiamento público | 58 |
| 8. Conclusão | 59 |
| 9. Anexos..... | 72 |
| 10. Referências Bibliográficas | 62 |

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Pinho

Lista de Acrónimos e Siglas

| | |
|----------------|--|
| LVMNSRM | Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica |
| MICF | Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas |
| MNSRM | Medicamento Não Sujeito a Receita Médica |
| MSRM | Medicamento Sujeito a Receita Médica |
| PCHC | Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal |
| SWOT | Do inglês, <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i> |

I. Introdução

A realização do estágio curricular em farmácia comunitária, inserido no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), teve como objetivo a consolidação de conceitos teórico-práticos previamente adquiridos, bem como o ganho de experiência profissional, fundamentais a quem entrará no mercado de trabalho.

Uma vez que a farmácia comunitária é a área de intervenção farmacêutica com maior expressão em Portugal¹, este estágio reveste-se de especial importância na formação de profissionais de saúde e do medicamento.

A escolha da Farmácia Pinho como local de estágio teve por base a sua proximidade à área de residência e ao facto de ter realizado estágio extracurricular no mesmo local nos anos de 2017 e 2018, permitindo a continuação do trabalho previamente desenvolvido no âmbito da farmácia comunitária.

O presente relatório de estágio, sob a forma de análise SWOT, reflete os pontos fortes e fracos, bem como as oportunidades e ameaças, respetivamente, associados ao estágio realizado entre janeiro e abril de 2019, orientado pelo Dr. César Pinho.

2. Farmácia Pinho

A Farmácia Pinho, situada no centro da Vila da Guia, concelho de Pombal, foi fundada nos meados da década de 20 do século passado, contabilizando quase 100 anos ao serviço da população. A direção técnica é assegurada pelo Dr. César Pinho, que chefia uma equipa composta por mais 3 farmacêuticas e 4 técnicos auxiliares de farmácia.

Em relação às instalações, a farmácia dispõe de todas as divisões obrigatórias conforme o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto², bem como três outras, facultativas, duas das quais dedicadas à direção técnica e uma ao economato.

Por fim, no que tange aos serviços farmacêuticos, a Farmácia Pinho avalia parâmetros bioquímicos e fisiológicos, não dispondo do serviço de administração de injetáveis. Ademais, no gabinete de atendimento personalizado decorrem, esporadicamente, rastreios auditivos.

3. Análise SWOT

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Dispensa de Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário

Conforme o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, as farmácias podem fornecer à comunidade medicamentos e produtos de uso veterinário². Dado que mais de 63,1% das habitações portuguesas tinham, em 2016, pelo menos um animal de estimação³, a farmácia reveste-se de especial importância na dispensa destes produtos.

Pese embora a maioria das farmácias disponham de um sortido veterinário mais direcionado aos animais de estimação, a Farmácia Pinho diferencia-se pelo facto de disponibilizar medicamentos dedicados a outras espécies, destacando-se, nomeadamente, os destinados à profilaxia da mixomatose e da doença hemorrágica viral em coelhos e à desparasitação e tratamento de infeções em espécies avícolas, bovinas, caprinas, equinas e suínas.

Tendo em conta o descrito, o estágio na Farmácia Pinho permitiu um conhecimento mais profundo da realidade veterinária, a nível de produtos, indicações terapêuticas, posologias e contra-indicações. A nível do atendimento, apraz-me salientar o caso dos antibióticos destinados a animais cuja carne e/ou derivados se destinam ao consumo humano, salientado a importância do cumprimento do intervalo de segurança de modo a evitar a presença destes resíduos na cadeia alimentar. Por fim, mas não menos importante, foi-me incutida a necessidade de balizar até onde vai a intervenção do farmacêutico na saúde e bem-estar animal, evitando o atraso no diagnóstico de possíveis patologias causadoras de sofrimento.

3.1.2. Heterogeneidade de Utentes

A Vila da Guia e as localidades circundantes caracterizam-se por ter uma população heterogénea do ponto de vista etário e socioeconómico.

No que diz respeito à população idosa, esta normalmente requer atenção redobrada, uma vez que a maioria é polimedicada e apresenta variados graus de confusão e/ou esquecimento, aumentando a probabilidade de uso irracional do medicamento. Em termos socioeconómicos, estes indivíduos inserem-se maioritariamente na classe média-baixa, dado o valor baixo das pensões, adquirindo na maioria das situações apenas os medicamentos necessários à manutenção da sua saúde, geralmente medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM).

Tendo em conta estas especificidades, foi imperativo o uso de linguagem simples e objetiva, a inscrição de posologia nas caixas, escrita ou desenhada, consoante o nível de alfabetismo do utente e a recapitulação de algumas informações-chave.

Contrariamente às classes mais velhas, os jovens adultos, mais saudáveis⁴ e escolarizados⁵, dirigem-se à farmácia para adquirirem medicação familiar, mas também suplementos alimentares e produtos cosméticos e de higiene corporal (PCHC), demonstrando um maior poder de compra. A solicitação destes produtos e a maior literacia dos utentes implica um aconselhamento mais complexo do ponto de vista científico, em virtude da maior vontade em participar nas decisões sobre a sua saúde e bem-estar, tendo sido frequente a comparação de produtos quanto às suas características e benefícios, com o objetivo de se encontrar a solução que mais se adequa às suas necessidades e/ou desejos.

Em suma, a heterogeneidade destes dois grandes grupos de utentes permitiu o desenvolvimento de um aconselhamento adaptado à idade e literacia do utente, numa linguagem clara, que promova o uso racional dos medicamentos e de outros produtos.

3.1.3. Integração na Equipa e Autonomia

A equipa da Farmácia Pinho caracteriza-se pela sua proatividade, profissionalismo, responsabilidade e simpatia. Estas qualidades estão diariamente espelhadas nos vários serviços que são prestados, demonstrando o papel fundamental da farmácia e dos seus colaboradores na saúde e bem-estar da comunidade.

Dada a minha presença enquanto estagiário nos verões de 2017 e 2018, a integração na equipa foi célere, o que se revelou importante no início do estágio, momento no qual a insegurança está mais presente.

Relativamente à distribuição de tarefas, a maioria encontra-se atribuída de forma específica aos vários colaboradores, tais como a gestão de *stocks*, o envio dos contentores da VALORMED, o controlo de validades, temperatura e humidade, o fecho do mês, a realização de testes bioquímicos, entre outras. Este método de repartição de tarefas permitiu aprofundar conhecimentos e esclarecer dúvidas de forma mais eficaz. Além disso, o contato mais próximo com cada colaborador permitiu estreitar laços profissionais e pessoais, relevantes para o desenvolvimento de competências interpessoais, tais como a comunicação assertiva, a escuta-ativa, o espírito crítico e a resolução de conflitos.

Quanto à atribuição de tarefas a executar, esta foi gradual, resultando numa melhor aprendizagem, visto que a maioria implicava a utilização do SIFARMA 2000[®], um *software* pouco

intuitivo. Mais tarde, a maioria das tarefas foram realizadas de forma espontânea e autónoma, promovendo o meu sentido de responsabilidade, importante em qualquer ramo profissional.

3.1.4. Preparação de Medicamentos Manipulados

Os medicamentos manipulados, preparados e dispensados sob a responsabilidade do farmacêutico⁶ têm sofrido, ao longo dos anos, um decréscimo na sua preparação, a nível da farmácia comunitária⁷.

No que diz respeito à Farmácia Pinho, esta continua a preparar alguns dos medicamentos manipulados mais comuns, tais como a pomada de ácido salicílico, clobetasol e vaselina, a solução de ácido bórico à saturação, a vaselina e o álcool salicilados e o dinitrato de isossorbido em vaselina. Os restantes manipulados, por incluírem matérias-primas e/ou princípios ativos dispendiosos e/ou cuja probabilidade de serem novamente usados é reduzida são, por decisão do Diretor Técnico, encomendados à Farmácia Couto, situada em Vila Nova de Gaia.

Durante o período de estágio, tive oportunidade de elaborar uma pomada de ácido salicílico, clobetasol e vaselina. Adicionalmente, foi-me incumbido o controlo de qualidade mínimo (verificação dos caracteres organolépticos) e o preenchimento da ficha do manipulado, no qual se inclui o cálculo do preço de venda ao público. Para tal, foram fundamentais os conhecimentos transmitidos sobre Formulário Galénico Português e a Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho.

Em síntese, o contacto com esta realidade permitiu a aplicação de conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares de Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica, uma mais-valia, reforçada pelo facto do *faça segundo a arte* estar cada vez mais centralizado.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Baixa Realização de Testes Bioquímicos

De acordo com o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, o ato farmacêutico inclui atividades como a determinação de parâmetros bioquímicos, alguns deles realizados nas farmácias, tais como os testes de colesterolemia, glicemia e trigliceridemia.⁸

Pese embora a farmácia dispense diariamente um grande número de fármacos que promovem a diminuição dos parâmetros supra mencionados, durante o estágio foi perceptível a fraca solicitação dos respetivos testes. Este desinteresse teve um impacte negativo no meu

estágio, visto ser uma excelente oportunidade para conhecer o historial clínico e farmacológico do utente, bem como o seu estilo de vida. Estas informações, cruzadas com os resultados das determinações bioquímicas, permitiriam um aconselhamento mais adaptado ao utente, não só promotor da adesão à terapêutica, quando existente, mas também fomentador do cumprimento de medidas não farmacológicas, num ambiente privado e sossegado, sinónimo de maior atenção.

Posto isto, a reduzida procura dos testes bioquímicos não só comprometeu o ganho de experiência na realização destes, mas também dificultou a minha intervenção no que diz respeito à promoção de hábitos de vida mais saudáveis, ficando esta cingida ao atendimento, momento mais difícil, dadas as características do espaço.

3.2.2. Reduzido sortido nas áreas de dermocosmética, puericultura, nutrição infantil e produtos à base de plantas

Atualmente, os espaços farmácia diferem entre si no que diz respeito ao sortido que detêm nas áreas dos dispositivos médicos, dermocosmética, puericultura, nutrição infantil, suplementos alimentares, entre outros. A razão desta discrepância deve-se a vários fatores, tais como o espaço disponível, os recursos financeiros, mas também as características da população, aos quais a farmácia disponibiliza os seus produtos e serviços. Assim, como forma de manter a sustentabilidade financeira, o sortido deve estar ajustado às necessidades e aspirações dos seus utentes, assegurando a rotatividade dos produtos adquiridos.

Devido à moderada-baixa procura de produtos de dermocosmética, puericultura, nutrição infantil e produtos à base de plantas, a Farmácia Pinho dispõe de um sortido reduzido nestas áreas, o que dificultou não só o conhecimento de novas marcas e/ou produtos, potenciado pela inexistência de quaisquer formações internas ou externas durante o período de estágio, mas também a aplicação de alguns conhecimentos previamente adquiridos em contexto académico.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Aquisição e cimentação de conhecimentos

Aquando do estágio, foi possível o contacto com vários medicamentos, sujeitos ou não a receita médica, dispositivos médicos, entre outros produtos, alguns dos quais desconhecidos até à data. Assim sendo, procurei de forma proactiva conhecer o sortido existente na farmácia, sobretudo nas áreas de dermocosmética, ginecologia, higiene oral, medicação familiar,

oftalmologia, puericultura, suplementação, entre outras. Tão importante como ter conhecido o sortido, a oportunidade de adquirir e cimentar conhecimentos a nível de indicações, posologias, modos de funcionamento dos dispositivos médicos e precauções demonstraram-se uma mais-valia, uma vez que o farmacêutico os pode sugerir durante o atendimento e, para isso, deve conhecê-los razoavelmente para um bom esclarecimento dos utentes.

3.3.2. Participação na gestão do sortido e stock

A gestão de uma farmácia recai, fundamentalmente, na gestão dos recursos financeiros, humanos e materiais.⁹

No que diz respeito à gestão dos recursos materiais, saliento a gestão do sortido e *stock*, importante para que a farmácia consiga satisfazer as necessidades dos utentes.

O sortido, maioritariamente com prazos de validade associados, necessita de uma gestão que minimize as perdas económicas quando este não é escoado até ao término da validade. Posto isto, numa tentativa de redução de perdas económicas por este motivo, tive a oportunidade de sugerir e implementar a atribuição de diferentes descontos a suplementos alimentares, dermocosmética, entre outros, dependendo do tempo que resta até ao fim do prazo de validade, do preço de venda ao público sem desconto e da facilidade de venda destes. Mais se acrescenta que nenhum medicamento ou dispositivo médico foi incluído nesta ação, uma vez que não seria ético, nem tampouco promotor do seu uso responsável. Para que tudo isto fosse possível, foram criadas etiquetas de descontos (Anexo I) e realizado um inventário onde constam todos os produtos com desconto, ordenados por prazo de validade, de maneira a facilmente serem retirados quando este termina dentro de um mês.

A par desta novidade, foi também possível, no *front office*, o reposicionamento de produtos nos expositores dedicados à dermocosmética e puericultura por marca ou indicação, tornando a disposição dos produtos mais coerente e atrativa.

Em suma, o estágio possibilitou a aplicação de conhecimentos adquiridos em unidades curriculares relacionadas com a gestão da farmácia, outra valência dos farmacêuticos e que geralmente é da competência da gestão de topo.

3.4. Ameaças

3.4.1. Acesso a MSRM Sem Prescrição

Uma das principais ameaças experienciadas durante o estágio foi a solicitação de MSRM sem prescrição médica. Este fenómeno, vivido diariamente nas farmácias, tem por base dois grandes motivos - o baixo preço do medicamento que, segundo os utentes, não justifica o dispêndio de tempo e dinheiro para ir à consulta médica e a inexistência de comparticipação estatal.

Perante este comportamento, procurei sensibilizar os utentes para a importância da consulta médica, já que não são raras as situações em que são necessários ajustes de dose e/ou posologia, mas também adição, remoção ou substituição de fármacos, como forma de ajustar a terapêutica farmacológica à situação clínica atual.

Apesar dos esforços por mim realizados, a recetividade da população nem sempre foi a desejada, pelo que é necessário reforçar a ideia de que o utente tem o dever de apresentar a prescrição médica. Para além disso, considero também necessária a implementação de políticas governamentais mais penalizadoras para o utente e/ou farmácia perante a dispensa de um MSRM sem receita médica e justificação plausível, na tentativa de reprimir cenários desta natureza.

3.4.2. Concorrência dos Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (LVMNSRM)

Com a entrada em vigor do Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de Agosto, as farmácias perderam a exclusividade de dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM).¹⁰ Esta medida, baseada na necessidade de melhorar a acessibilidade e o preço destes medicamentos, despoletou o surgimento de inúmeros LVMNSRM, concorrentes do canal farmácia.

Relativamente aos LVMNSRM, merecem destaque os associados a grupos económicos que, dado o volume de vendas, têm um poder negocial superior à maioria das farmácias, traduzindo-se num preço de venda ao público mais competitivo. Para além deste aspeto de natureza económica, a localização privilegiada, a compra *online* e a entrega ao domicílio são fatores cada vez mais relevantes na hora de escolher o local de aquisição dos MNSRM e outros produtos.

Apesar de se tratarem de MNSRM, deve-se salientar que estes continuam a ser medicamentos pelo que o farmacêutico, profissional desvalorizado no Decreto-Lei supra

mencionado, é o único com capacidade de antever ou informar os riscos inerentes à toma do MNSRM aquando da sua dispensa, contrariamente aos LVMNSRM, onde o aconselhamento e o historial medicamentoso geralmente não é tido em conta, resultando várias vezes num uso irracional do medicamento.

3.4.3. Desvalorização do medicamento genérico

Aquando da dispensa de MSRSM o utente, através do código de direito de opção, tem a possibilidade de optar pelo medicamento de marca ou genérico, quando aplicável. Durante os atendimentos por mim realizados, foi dada a possibilidade de escolha, pelo que pude constatar, por diversas vezes, a reticência na aquisição de medicamentos genéricos. Esta aversão, segundo os próprios utentes, é justificada pelo preço reduzido, experiência malsucedida ou opinião desfavorável do médico prescritor, sendo as duas últimas as mais comumente relatadas.

Tendo em conta o período de estágio, maioritariamente realizado no período invernos, a desvalorização do medicamento genérico registou-se de forma mais acentuada a nível dos anti-infecciosos, nomeadamente os antibióticos. Os indivíduos, receosos que a infeção persistisse ou se agravasse, mantiveram, na maioria das situações, a preferência pelos medicamentos de marca, mesmo após um breve esclarecimento quanto à qualidade, eficácia e segurança dos genéricos.

Perante esta situação, e apesar do crescimento da quota de mercado dos medicamentos genéricos¹¹, continua a ser fundamental um maior empenho do farmacêutico e das autoridades competentes na desmistificação deste, quer na população, quer junto da comunidade médica, de maneira a que o utente possa, de forma informada, exercer verdadeiramente o seu direito de opção.

4. Conclusão

Após o término do estágio, é inegável a importância desta experiência. Os conhecimentos previamente adquiridos em ambiente académico, em conjunto com os obtidos pela prática, permitiram o desenvolvimento de competências profissionais e pessoais, aplicáveis a qualquer atividade profissional futura.

Relativamente ao papel do farmacêutico na farmácia de oficina, continua a ser imperativa a necessidade de valorização deste profissional de saúde, um desafio difícil, dadas as políticas governamentais tomadas nas últimas duas décadas, nomeadamente a venda de MNSRM fora das farmácias, que a título pessoal considero aumentarem consideravelmente o risco de uso irracional do medicamento. Ademais, a dificuldade do exercício do controlo da terapêutica e de parâmetros bioquímicos durante o estágio impediram uma intervenção mais ativa na comunidade, sobretudo junto da população idosa, naturalmente mais propensa à doença e, conseqüentemente, à polimedicação.

Não obstante as dificuldades e ameaças sentidas, o período de estágio permitiu reforçar a ideia de que o farmacêutico vai mais além do simples ato de dispensa de medicamentos. A validação da prescrição, a demonstração do funcionamento dos dispositivos médicos, a promoção para a *compliance* e para o cumprimento das medidas não farmacológicas, bem como a referência às precauções a ter aquando da utilização dos medicamentos e a realização de serviços diferenciados são igualmente competências do farmacêutico, impossíveis de serem atribuídas a outros profissionais de saúde.

Por fim, agradeço ao Dr. César Pinho e restantes colaboradores pela forma exemplar com que me acolheram, transmitindo os melhores valores e ensinamentos, não só com o objetivo de me dotarem de mais e melhores competências profissionais, mas também pessoais, as quais colocarei em prática, diariamente.

5. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Estudo da empregabilidade: do ensino à profissão farmacêutica**. 2019. [Consult. 15 mar. 2019]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/apresentacao_estudo_empregabilidade_2018_final_843526595c62c7c8db888.pdf
2. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto. Diário da República, 1.ª série – N.º 168. Ministério da Saúde. Lisboa.
3. GRUPO MARKTEST – **Cães e gatos a aumentar nos lares portugueses**. Grupo Marktest. [Em linha]. [Consult. 17 de mar. 2019]. Disponível na Internet: <https://www.marktest.com/wap/a/n/id~220d.aspx>
4. BELSKY, D. et al. – **Quantification of biological aging in young adults**. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 112 (2015) 4104-4110.
5. PORDATA – **População residente com 15 a 64 anos e 65 e mais anos: por nível de escolaridade completo mais elevado**. [Em linha]. [Consult. 3 abr. 2019]. Disponível na Internet: <https://www.pordata.pt/Portugal/Popula%C3%A7%C3%A3o+residente+com+15+a+64+anos+e+65+e+mais+anos+por+n%C3%ADvel+de+escolaridade+c+ompleto+mais+elevado-332>
6. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril. Diário da República, série I-A. Ministério da Saúde. Lisboa.
7. MACEDO, M. – **Estudo da produção de manipulados nas farmácias comunitárias – Uma panorâmica atual**. Universidade da Beira Interior, 2012.
8. Decreto-Lei n.º 131/2015, de 9 de Abril. Diário da República, série I. Assembleia da República. Lisboa.
9. AGUIAR, H - *Gerir a farmácia do próximo milénio : aumentar a competitividade*. 2.ª Edição. Lisboa: AJE, 2001. 972-8482-05-1
10. Decreto-lei n.º 134/2005, de 16 de Agosto. Diário da República, série I-A. Ministério da Saúde. Lisboa.
11. INFARMED, I.P. – **Quota de genéricos atinge 48.2% em 2018**. 2018. [Consult. 22 de jun. 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1879176/Quota+de+gen%C3%A9ricos+atinge+48%2C2%25+em+2018/9a75b32a-d627-4e29-8644-de8834830528>

6. Anexo

Anexo I – Etiquetas de descontos



Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Centro Hospitalar de Leiria, EPE

Lista de Acrónimos e Siglas

| | |
|-----------------|---|
| ACCP | Do inglês, <i>American College of Clinical Pharmacy</i> |
| AO | Assistente Operacional |
| CA | Conselho de Administração |
| CHL, EPE | Centro Hospitalar de Leiria, Entidade Pública Empresarial |
| CIM | Centro de Informação do Medicamento |
| CRC | Do inglês, <i>Clinical Research Coordinator</i> |
| DS | Diretora do Serviço |
| HABLO | Hospital de Alcobaça Bernardino Lopes de Oliveira |
| HDP | Hospital Distrital de Pombal |
| HSA | Hospital de Santo André |
| JCI | Do inglês, <i>Joint Commission International</i> |
| OF | Ordem dos Farmacêuticos |
| SF | Serviço Farmacêutico |
| SNS | Serviço Nacional de Saúde |
| TSDT | Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica |

I. Introdução

De acordo com o Decreto-Lei n.º 44204, de 2 de Fevereiro de 1962, a farmácia hospitalar define-se como o conjunto de atividades farmacêuticas realizadas em instituições hospitalares ou em serviços a eles associados, com o objetivo de assegurar o fornecimento de medicamentos aos doentes; de se integrar nas equipas de cuidados de saúde e de incentivar a investigação científica e o ensino. As atividades farmacêuticas decorrem essencialmente no Serviço Farmacêutico (SF), departamento com autonomia técnica e científica, porém sujeitos às orientações provenientes dos órgãos administrativos do hospital, aos quais respondem pelos resultados da sua atividade.¹

Dado que a farmácia hospitalar é a segunda área de intervenção farmacêutica com maior expressão a nível nacional², este estágio curricular é considerado importante na formação dos futuros profissionais de saúde e do medicamento, permitindo a cimentação e aquisição de novos conhecimentos quanto à dinâmica do Serviço Farmacêutico (SF), mas também quanto à terapêutica farmacológica, visto que os hospitais são os locais onde preferencialmente a inovação terapêutica chega, pelos mais variados motivos.

A escolha do SF do Centro Hospitalar de Leiria, Entidade Pública Empresarial (CHL, EPE) como local preferencial de estágio teve por base a sua integração no Serviço Nacional de Saúde (SNS), a sua dimensão, considerada ideal de acordo com preferências pessoais, a idade das instalações, a sua localização numa área em franca expansão e a sua acreditação pela *Joint Commission International* (JCI), assegurando cuidados de saúde que cumprem os padrões internacionais de qualidade e segurança.

O presente relatório de estágio, sob a forma de análise SWOT, enuncia os pontos fortes e fracos, assim como as oportunidades e ameaças, respetivamente, associados ao estágio curricular realizado entre os meses de maio e junho de 2019, orientado pela Dra. Joaquina Sanganha.

2. Serviço Farmacêutico do Centro Hospitalar de Leiria, EPE

O CHL, EPE, situado na localidade de Pousos, a aproximadamente 4 km do centro da cidade de Leiria, é um centro hospitalar pertencente ao SNS, resultado da fusão do Hospital de Santo André (HSA) com o Hospitalar Distrital de Pombal (HDP), em 2011, e o Hospital de

Alcobaça Bernardino Lopes de Oliveira (HABLO), em 2013. Por consequência da fusão destas unidades hospitalares, o SF foi alvo de um processo de centralização, atualmente sediado em Leiria.^{3,4}

Atualmente, estima-se que este centro hospitalar sirva aproximadamente 400.000 habitantes, com tendência crescente, potenciado pelo desenvolvimento socioeconómico e pelo fenómeno da imigração observados na região.⁵

No que tange aos recursos humanos, o SF, sob a direção da Dra. Joaquina Sanganha, é constituído por 10 farmacêuticos, 12 técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT), 7 assistentes operacionais (AO) e 1 assistente técnica.

Relativamente às instalações, o SF é constituído pelas áreas comumente presentes em outros SF de centros hospitalares nacionais, conforme o «*Manual da Farmácia Hospitalar*»⁶, à exceção das instalações e equipamentos destinados à preparação de água e controlo de matérias-primas, materiais de embalagem e fecho, medicamentos e produtos de saúde. Quanto às duas salas dedicadas às preparações estéreis, apenas uma se encontra em funcionamento, onde são preparados os citostáticos.

3. Análise SWOT

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Plano de estágio

Segundo o Decreto-Lei n.º 131/2015, de 4 de Setembro, no qual consta o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos (OF), os farmacêuticos devem colaborar nas ações de formação, pós-graduação e valorização socioprofissional, nas quais o SF do CHL, EPE participa ativamente, com o aval do Conselho de Administração (CA).⁷

Dada a disponibilidade e o interesse dos intervenientes na formação completa dos estagiários dentro das normais limitações temporais, foi definido um plano de estágio no qual é possível o contacto com todos os setores que constituem o SF deste centro hospitalar, de modo a entender o papel do farmacêutico e a dinâmica do serviço.

Assim sendo, o estágio curricular foi dividido em 4 módulos: gestão e organização do SF; distribuição; produção e controlo; informação e atividades de farmácia clínica.

No primeiro módulo, foi-me possível, durante 2 semanas, acompanhar a gestão de existências, os processos de aquisição de medicamentos, alguns dispositivos médicos e outros produtos de saúde, de acordo com a legislação vigente; a receção e conferência dos produtos adquiridos, bem como o seu armazenamento nos respetivos armazéns, segundo as condições de temperatura e humidade exigidas.

No segundo módulo, com a duração de 2 semanas, observei o processo de reposição de medicamentos nos armazéns periféricos, comumente designados de *ekambans*; a interpretação e validação das prescrições médicas e consequente dispensa dos medicamentos, alguns sujeitos a autorização da Diretora do Serviço (DS) e CA; a dispensa de estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados, cumprindo os respetivos decretos-lei; a distribuição de fármacos em regime de ambulatório e respetiva consulta farmacêutica; e a assistência às reuniões de apresentação de ensaios clínicos.

No terceiro módulo, durante 2 semanas, tive a oportunidade de acompanhar a validação das prescrições de misturas endovenosas (cistostáticos e imunomoduladores), assim como a sua preparação, reembalagem e registo e a preparação de formas farmacêuticas não estéreis, ambas em conformidade com os protocolos internos, manuais de boas práticas e decretos-lei.

No quarto e último módulo, que decorreu na última semana de estágio, centrado na temática dos Centros de informação dos Medicamentos (CIM), foi possível preparar a respetiva apresentação PowerPoint® e reestruturar a disposição das fontes bibliográficas disponíveis na biblioteca do SF, agilizando o acesso à informação pretendida.

Em suma, o plano de estágio, lógico e sequencial, permitiu conhecer as funções do farmacêutico no serviço, o esclarecimento de possíveis dúvidas, assim como o debate e a partilha de ideias subordinadas à área da saúde. Não obstante, o contacto com os TSDT e AO demonstrou-se igualmente importante no entendimento da dinâmica do SF.

3.1.2. Contacto com medicamentos de uso exclusivo em meio hospitalar

Tendo em conta o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, existem medicamentos cuja dispensa ou administração só se realiza em meio hospitalar devido, por exemplo, às suas propriedades farmacológicas, à sua inovação, ao seu elevado custo, às questões de saúde pública, mas também por poderem causar efeitos adversos muito graves, sendo necessária uma vigilância especial por parte dos utentes e dos profissionais de saúde durante todo o período de tratamento.⁸ Dentro deste grupo, incluem-se alguns fármacos estupefacientes e

psicotrópicos, usados em analgesia e sedação, conforme o Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro⁹; hemoderivados utilizados, por exemplo, na prevenção da doença hemolítica perinatal e em situações de hipoalbuminémia, segundo o Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro¹⁰; e destinados a patologias abrangidas por decretos-lei, despachos ou portarias que determinam a inclusão destes nos regimes excepcionais de comparticipação, a serem dispensados aos doentes ou respetivos cuidadores em regime de ambulatório, como por exemplo os fármacos usados na artrite reumatoide, doença de Chron, esclerose múltipla, hepatites B e C, mas também outros da área oncológica, sobretudo os destinados ao cancro da mama, próstata, pulmão e cólon.¹¹ Dada a inexistência do serviço de infeciologia no CHL, EPE, os fármacos antiretrovíricos indicados para o controlo da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) são dispensados no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Posto isto, o estágio não só permitiu a familiarização com os fármacos apresentados nas unidades curriculares de Farmacologia, Farmacoterapia, Farmácia Hospitalar e Virologia, mas também conhecer novas substâncias ativas, mecanismos de ação e indicações terapêuticas. Ademais, dado o tema da monografia, intitulada «*A Relação entre o Processo de Autorização de Introdução no Mercado e a Obtenção de Financiamento do Medicamento*», foi possível contactar com alguns dos fármacos atualmente financiados, observando a aplicabilidade das decisões tomadas pelo Ministério da Saúde na melhoria da qualidade de vida dos utentes.

3.1.3. Execução de Trabalhos de Divulgação Interna

No decorrer do estágio, foi perceptível a necessidade de serem consultadas variadas fontes de informação com vista ao esclarecimento de dúvidas levantadas aquando da aquisição, prescrição, validação, preparação e administração dos medicamentos. Face às questões, na tentativa de prestar informação útil e fidedigna aos profissionais de saúde, foi solicitado pelos farmacêuticos dos vários setores a redação dos seguintes documentos, a serem divulgados quando oportuno:

- «*Washout de Medicamentos Biológicos*» (Anexo I) – documento realizado nas semanas afetas ao módulo distribuição, direcionado aos farmacêuticos responsáveis pela dispensa de medicamentos a doentes de ambulatório, bem como médicos, no qual constam os períodos de interrupção recomendados em caso de gravidez ou cirurgia programada, *switch* farmacológico e amamentação para vários agentes biológicos;

- «*Breves Considerações sobre o Colistimetato de Sódio*» (Anexo 2) – documento redigido nas semanas dedicadas à gestão e organização do SF, no qual constam todas as formulações de colistimetato de sódio disponíveis no mercado, as vias de administração, posologia em crianças e adultos e como proceder à reconstituição das ampolas, com o objetivo de auxiliar a prescrição médica e a preparação e administração pelos enfermeiros;
- «*Terlipressina, acetato 1 mg solução injetável*» (Anexo 3) – documento também escrito no módulo alusivo à gestão e organização do SF, destinado a médicos, com o intuito de demonstrar as semelhanças entre as formulações de terlipressina comercializadas, auxiliando os médicos aquando da prescrição;
- «*O papel do Centro de Informação de Medicamentos no Serviço Farmacêutico*» – apresentação PowerPoint® solicitada pela Dra. Joaquina Sanganha e apresentada ao SF no final do período de estágio, na qual estão indicadas as funções e características destes centros, os recursos necessários para o seu correto funcionamento, o papel do farmacêutico, as perspetivas futuras na área da informação de medicamentos e a realidade do SF do CHL, EPE neste âmbito, incluindo sugestões de melhoria.

Em suma, a redação dos documentos citados em epígrafe demonstrou-se uma oportunidade de participação mais ativa no SF, apoiando os profissionais de saúde na prestação de melhores cuidados de saúde. Ademais, a divulgação destes documentos comprova o papel relevante do farmacêutico no esclarecimento das questões alusivas a medicamentos, dispositivos médicos e produtos de saúde.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Farmácia Clínica

Segundo o *American College of Clinical Pharmacy (ACCP)*, a farmácia clínica é definida como o conjunto de atividades e serviços praticados pelo farmacêutico clínico com o objetivo de desenvolver e promover o uso racional dos medicamentos, através da otimização da terapêutica farmacológica, promoção da saúde e prevenção de doenças. Assim, o farmacêutico deve estar profundamente envolvido com os médicos e enfermeiros nos cuidados prestados ao doente.^{12,13}

Uma vez que o SF não dispõe dos recursos humanos suficientes, a farmácia clínica não é atualmente uma prática frequente, sendo considerado um dos pontos fracos do estágio, visto que é a farmácia clínica que aproxima o farmacêutico ao doente, o nosso principal foco.

Pese embora não seja uma prática recorrente, é realizada a validação da prescrição nos dias úteis, durante a qual é pontualmente consultado o processo clínico e, conseqüentemente, são enviadas notificações que apelam à revisão da prescrição, devido doses mal calculadas, frequências de administração desadequadas, condições de toma em SOS não definidas, entre outras, com vista a diminuir iatrogenias. Para além das notificações eletrónicas, o farmacêutico também pode contactar o médico ou o enfermeiro com vista a esclarecer ou ser esclarecido acerca da terapêutica farmacológica do doente.

Por fim, saliento a ambição do SF em retomar a atividade de farmácia clínica, nomeadamente a ida aos serviços, onde poderão acompanhar em pleno a evolução do doente, avaliar a pertinência e a efetividade da terapêutica prescrita, identificar problemas de saúde ainda não tratados, aconselhar o doente, realizar a monitorização farmacocinética de antibióticos, entre outras atividades.

3.2.2. Nutrição parentérica

A nutrição parentérica baseia-se no fornecimento via endovenosa de macronutrientes e eletrólitos em quantidades adequadas, com o objetivo de evitar ou compensar as alterações metabólicas indesejadas.¹⁴

Quanto ao papel do farmacêutico na preparação de nutrição parentérica, este deve validar a prescrição médica, comprovar a concentração final da mistura, a sua estabilidade, incompatibilidade, posologia e volume, tendo em consideração as características e necessidades do doente.⁶

Atualmente, o SF do CHL, EPE não aditiva bolsas de nutrição parentérica, o que implica a administração de oligoelementos e vitaminas hidro e lipossolúveis à parte.

Em suma, a não aditivação das bolsas de nutrição parentérica revelou-se um ponto fraco do estágio, na medida em que não foi possível ver na prática o papel do farmacêutico nas etapas prévias e posteriores à preparação das bolsas. Não obstante, como forma de mitigar a lacuna, foi-me dado a conhecer as diferentes bolsas, os oligoelementos e vitaminas passíveis de serem adicionados às primeiras.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Política de Gestão da Qualidade e Segurança

A qualidade na área da saúde define-se como o conjunto de propriedades e qualidades de um serviço de saúde, que atesta a competência na satisfação das necessidades dos doentes,

quer implícitas, quer explícitas.⁶ Conforme anteriormente citado, o CHL, EPE encontra-se acreditado pela JCI, um organismo norte-americano que identifica, mede e partilha as boas práticas em qualidade e segurança na área da saúde.

Implementado o sistema de garantia da qualidade, o SF segue as políticas e procedimentos aplicáveis às suas atividades, nos quais destaco os relacionados com a gestão de medicamentos, produtos de saúde e dispositivos médicos; utilização de antibióticos em profilaxia ou terapêutica nas diversas infeções, tais como na infeção intra-abdominal/pancreatite, pneumonias no adulto, trato urinário e em intervenções cirúrgicas, úteis na validação das prescrições; preparação de estéreis e limpeza das áreas; preparação de não estéreis; gestão do medicamento experimental; entre outros.

Posto isto, a política de gestão de qualidade e segurança implementada no CHL, EPE proporcionou-me o contacto com as diversas políticas e procedimentos em vigor no hospital, os quais pretendem a boa utilização dos recursos, a segurança das instalações e dos seus funcionários, bem como a excelência na prática clínica.

3.3.2. Ensaios clínicos

O CHL, EPE tem a decorrer vários ensaios clínicos, nos quais o farmacêutico tem a responsabilidade de rececionar, armazenar, preparar, dispensar, recolher e devolver ou destruir os medicamentos experimentais, processos estritamente controlados através de registos *online* e em papel, conforme a Lei n.º 21/2014, de 16 de Abril.¹⁵

No decorrer do estágio, foi possível acompanhar o circuito do medicamento experimental desde a receção à sua dispensa, esclarecer questões com a *Clinical Research Coordinator* (CRC) e assistir à apresentação de dois ensaios clínicos a decorrer futuramente no CHL, EPE, uma oportunidade para conhecer a dinâmica dos ensaios clínicos no SF.

3.3.3. Ida aos Serviços

A ida do farmacêutico aos serviços foi uma das atividades possíveis de executar durante o período de estágio. Pese embora estas deslocações não tenham sido feitas no âmbito da farmácia clínica, estas demonstraram-se uma oportunidade para observar como a comunicação (não) verbal com médicos e enfermeiros se deve efetuar, respeitando os conhecimentos que cada profissional detém na sua área de intervenção, assim como o tipo de informação transmitida pelo farmacêutico, geralmente alusivos ao ato de prescrição, preparação ou administração e ao processo de autorização para a aquisição de fármacos. Por consequência, a ida aos serviços constituiu igualmente uma oportunidade de os conhecer de forma sucinta,

particularmente a hematologia, o hospital de dia, a pediatria, a pneumologia e a urgência ginecológica/obstétrica.

3.4. Ameaças

3.4.1. Carreira de Farmacêutico Hospitalar

A carreira farmacêutica no SNS, conforme descrito no Decreto-Lei 108/2017, de 30 de agosto, é somente aplicável a farmacêuticos especialistas nos ramos de farmácia hospitalar, análises clínicas ou genética humana. Quanto aos restantes farmacêuticos i.e., sem especialidade, mantêm-se na carreira dos técnicos superiores, num nível remuneratório inferior.¹⁶

A falta de recursos financeiros e o longo período entre a constituição da reserva de recrutamento e a contratação de farmacêutico penaliza os candidatos que pretendam enveredar pela área hospitalar, mas também o SF, o qual não dispõe dos recursos humanos necessários para a realização de todas as atividades preconizadas no «*Manual da Farmácia Hospitalar*», exigindo a alocação dos recursos para as atividades prioritárias e com maior impacto no doente.

4. Conclusão

Findo o período de estágio, infelizmente reduzido, é possível concluir que esta experiência foi benéfica na minha formação profissional e pessoal, apesar dos pontos fracos e ameaças referidos em epígrafe.

O contacto com a segunda maior área de intervenção farmacêutica permitiu a consolidação de conteúdos previamente lecionados em unidades curriculares como a Farmácia Hospitalar, Farmacologia, Farmacoterapia, Fisiopatologia Humana, Gestão e Garantia da Qualidade, Microbiologia, Virologia, entre outras, bem como a aprendizagem de novos conceitos, complementares aos já adquiridos, por exemplo, no âmbito da Farmácia Comunitária.

Através do estágio em farmácia hospitalar foi possível perceber que é através do meio hospitalar que a maioria da inovação terapêutica chega, sob a forma de medicamentos de uso

exclusivo em meio hospitalar, o que implica uma constante atualização técnica e científica, importante para o farmacêutico, que posteriormente os aplicará no esclarecimento dos restantes profissionais de saúde e com os doentes.

Quanto a algumas atividades do farmacêutico hospitalar, destaco a sua importância nos cuidados de saúde através, por exemplo, da validação da prescrição, na qual o farmacêutico tem acesso ao processo clínico e à reconciliação da terapêutica, podendo fazer um juízo crítico acerca dos medicamentos, vias de administração, posologias e frequências prescritas, com o intuito de diminuir iatrogenias medicamentosas; a sua importância na validação das preparações (não) estéreis e na dispensa de medicamentos hemoderivados, estupefacientes, psicotrópicos e experimentais, atividades da responsabilidade exclusiva do farmacêutico. Não menos importante, sublinho também o papel crucial do farmacêutico na aquisição de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos, com o objetivo de assegurar os melhores cuidados de saúde de forma ininterrupta e aos melhores preços, salvaguardando o interesse público.

Posto isto, reconhece-se o papel chave do SF, dos farmacêuticos e restantes colaboradores na manutenção do normal funcionamento de um centro hospitalar, agradecendo à Dra. Joaquina Sanganha e a todos os colaboradores, em especial aos demais farmacêuticos, pelo acolhimento, conhecimentos e princípios comigo partilhados, relevantes e atuais, os quais pretendo implementar e partilhar no meu dia-a-dia.

5. Referências Bibliográficas

1. Decreto-Lei n.º 44204, de 2 de Fevereiro de 1962. Diário da República, série I. Ministério da Saúde e Assistência – Direção-Geral dos Hospitais. Lisboa.
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Estudo da empregabilidade: do ensino à profissão farmacêutica**. 2019. [Consult. 11 jun. 2019]. Disponível na Internet:https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/apresentacao_estudo_empr_egabilidade_2018_final_843526595c62c7c8db888.pdf
3. Decreto-Lei n.º 30/2011, de 2 de Março. Diário da República, 1.ª série – N.º 43. Ministério da Saúde. Lisboa.
4. Decreto-Lei n.º 116/2013, de 9 de Agosto. Diário da República, 1.ª série – N.º 153. Ministério da Saúde. Lisboa.
5. CHL, EPE – **Plano de Atividades e Orçamento 2016**. 2015. [Consult. 11 jun. 2019]. Disponível na Internet:<https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2016/10/plano-de-atividades-e-orcamento-2016-2.pdf>
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Manual da Farmácia Hospitalar**. 2005. [Consult. 11 jun. 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
7. Decreto-Lei n.º 131/2015, de 4 de Setembro. Diário da República, série I. Assembleia da República. Lisboa.
8. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Diário da República, série I. Ministério da Saúde. Lisboa.
9. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro. Diário da República, série I-B. Ministério da Justiça. Lisboa.
10. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro. Diário da República, 2.ª série. Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde. Lisboa.
11. INFARMED, I.P. – **Regimes excecionais de participação**. [Em linha]. [Consult. 11 jun. 2019]. Disponível na Internet:<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-competicacao>

12. AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY – **Definition of Clinical Pharmacy**. [Em linha]. [Consult. 12 jun 2019]. Disponível na Internet: <https://www.accp.com/stunet/compass/definition.aspx>
13. BRODIE, D. – **Drug utilization – public health problem**. Drug Intelligence & Clinical Pharmacy, (1970) 4:203.
14. SOUSA, A., MARTINS, C., FREITAS, O., LOURENÇO, O. – Manual de Nutrição artificial. [Em linha]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_nutricao_artificial_10899468435b8ff97899d4e.pdf
15. Lei n.º 21/2004, de 16 de Abril. Diário da República, série I. Assembleia da República. Lisboa.
16. Decreto-Lei n.º 108/2017, de 30 de Agosto. Diário da República, 1.ª série, N.º 167. Saúde. Lisboa.

6. Anexos

Anexo I – «Washout de Medicamentos Biológicos»



Serviço Farmacêutico

Períodos de *washout* durante o tratamento com agentes biológicos

Tabela 1

| Fármaco | Tempo de semi-vida | Washout | | | Ref. |
|--------------|---|--------------------------------|------------------------|------------------------------|------------|
| | | Switch | Procedimento cirúrgico | Gravidez programada | |
| Adalimumab | ± 2 semanas | 5 t _{1/2} (≈70 dias) | 4 semanas | 8 semanas | 1, 2 |
| Certolizumab | 14 dias | ≈70 dias | 2 semanas | 20 semanas | 2, 3 |
| Etanercept | 70h (até 300h) | 5 t _{1/2} (≈15 dias) | 2 semanas | 3 semanas | 2, 4 |
| Infliximab | 8 – 9.5 dias | 5 t _{1/2} (≈45 dias) | 4 semanas | 8 semanas | 2, 5 |
| Ixecizumab | 13 dias | 5 t _{1/2} (≈65 dias) | 3 a 5 t _{1/2} | Aguarda resposta (Eli Lilly) | 6, 7 |
| Secucinumab | 27 dias (18-46 dias, se IV) | 5 t _{1/2} (≈135 dias) | 3 a 5 t _{1/2} | 5 meses | 7, 8, 9 |
| Tocilizumab | 13 dias, se 4 mg/kg 4 semanas, se 8mg/kg Até 23 dias, se PJIA | ≈70 dias | 4 semanas | 12 semanas | 2, 10, 11 |
| Ustecinumab | 3 semanas | 5 t _{1/2} (≈105 dias) | 3 a 5 t _{1/2} | 15 semanas | 12, 13, 14 |

PJIA – Do inglês, *Polyarticular juvenile Idiopathic Arthritis*

Na tabela 1, encontram-se as recomendações relativas à utilização dos agentes biológicos e imunossuppressores nos períodos de pré-conceção, gravidez e lactação.

Tabela 1 – Substâncias e respectivas recomendações acerca do uso de imunossupressores e agentes biológicos durante a pré-concepção, gravidez e lactação e níveis de evidência e graus de recomendação (referentes à gravidez). Recomendações: **verde**, pode ser administrado; **amarelo**, dados insuficientes para recomendar a administração; **vermelho**, não deve ser administrado. **GR**, grau de recomendação; **NE**, nível de evidência. *Demonstração de teratogenicidade em modelos animais, dados insuficientes ou indisponíveis em humanos.

| | Substância | Pré-concepção | Gravidez | Lactação | NE | GR |
|---------------------------|-------------------------------|---------------|----------|----------|----|----|
| Imunossupressores | Antimaláricos | | | | 2 | B |
| | Apremilast | | | | 5 | D |
| | Azatioprina/ 6-mercaptopurina | | | | 2 | B |
| | Ciclofosfamida | 3 meses | | | 2 | C |
| | Ciclosporina A | | | | 2 | B |
| | Leflunomida | 24 meses* | | | 2 | C |
| | Metotrexato | 3 meses | | | 2 | B |
| | Micofenolato | 1.5 meses | | | 2 | B |
| | Sulfassalazina | | | | 2 | B |
| | Tacrolimus | | | | 2 | B |
| | Tofacitinib | 1.5 meses* | | | 4 | C |
| Agentes biológicos | Adalimumab | | | | 2 | B |
| | Certolizumab | | | | 2 | B |
| | Etanercept | | | | 2 | B |
| | Golimumab | | | | 4 | C |
| | Infliximab | | | | 2 | B |
| | Abatacept | | | | 4 | D |
| | Anakinra | | | | 4 | D |
| | Belimumab | | | | 4 | D |
| | Rituximab | | | | 4 | D |
| | Secukinumab | | | | 5 | D |
| | Tocilizumab | | | | 4 | D |
| | Ustekinumab | | | | 4 | D |
| | Vedolizumab | | | | 4 | C |

Adaptado de PUCHNER, A. [et al.] – **Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation**. Wien Klin Wochenschr (2019), 131: 29-44.

Referências Bibliográficas



- 1 – **Resumo das Características do Medicamento – Humira (Adalimumab)**. Disponível em WWW:<https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pt.pdf>;
- 2 – **Norma DGS 065/2011 – Tratamento da Psoríase com Agentes Biológicos no Doente Adulto**. Disponível em WWW: <<https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0652011-de-30122011-jpg.aspx>>;
- 3 – **Resumo das Características do Medicamento – Cimzia (Certolizumab)**. Disponível em WWW:<https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pt.pdf>;
- 4 – **Resumo das Características do Medicamento – Enbrel (Etanercept)**. Disponível em WWW:<https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pt.pdf>;
- 5 – **Resumo das Características do Medicamento – Remicade (Infliximab)**. Disponível em WWW:<https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/remicade-epar-product-information_pt.pdf>;
- 6 – **Resumo das Características do Medicamento – Taltz (Ixekizumab)**. Disponível em WWW:<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170907138842/anx_138842_pt.pdf>;
- 7 – SMITH, C., et al. – **British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017**. British Journal of Dermatology (2017), 177(3);
- 8 – **Resumo das Características do Medicamento – Cosentyx (Secukinumab)**. Disponível em WWW:<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/anx_130444_pt.pdf>;
- 9 – BRUIN, G.; LOESCHE, C.; NYIRADY, J.; SANDER, O. – **Population Pharmacokinetic Modeling of Secukinumab in Patients With Moderate to Severe Psoriasis**. Journal of Clinical Pharmacology (2017), 57(7): 876-885;
- 10 – **Resumo das Características do Medicamento – RoActemra (Tocilizumab)**. Disponível em WWW:<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138889/anx_138889_pt.pdf>;
- 11 – KAREN, D – **Guideline for rheumatology patients on biologic therapy – Patient Information Leaflet**. NHS Group. Disponível em WWW:< <http://www.dgft.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/07/Guidelines-for-rheumatology-patients-on-biologic-therapy-V1.pdf>>;
- 12 – **Resumo das Características do Medicamento – Stelara (Ustekinumab)**. Disponível em WWW:<https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pt.pdf>;
- 13 – KERDEL, F.; ZAIAC, M. – **Na evolution in switching therapy for psoriasis patients who fail to meet treatment goals**. Dermatologic Therapy (2015), 28(6);
- 14 – SMITH, C. et al – **British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017**. British Journal of Dermatology (2017), 177(3);

Trabalho elaborado por Daniel Rolo, no âmbito do estágio curricular em Farmácia Hospitalar, orientado pela Dra. Sandra Almeida.

Leiria, Junho 2019

Anexo 2 – «Breves Considerações sobre o Colistimetato de Sódio»



Serviço Farmacêutico

Breves considerações sobre o Colistimetato de Sódio
Administração por nebulização

FORMULAÇÕES DISPONÍVEIS

Tabela 1

| DCI | Nome do Medicamento | Forma Farmacêutica | Dosagem |
|------------------------|------------------------------|---|--|
| Colistimetato de Sódio | Colistimetato Accord | Pó para solução injetável ou para solução para inalação por nebulização | 1000000 U.I. (1 M.U.I.) 2000000 U.I. (2 M.U.I.) |
| | Colistimetato de Sódio Hikma | | 1 M.U.I. |
| | Colistina Generis | | 1 M.U.I. |
| | Colixin | | 1 M.U.I. 2 M.U.I. |
| | Colomycin IP | | 1 M.U.I. |
| | Promixin | Pó para solução para inalação por nebulização | 1 M.U.I. |
| | Colobreathe | Pó para inalação, CÁPSULA | 1662500 U.I. |
| | Colistimetato Xellia | NÃO PODE SER UTILIZADO VIA INALATÓRIA | |
| | Colomycin | | |

RECOMENDAÇÕES POSOLÓGICAS:

Tabela 2

| | |
|-------------------|--|
| Crianças < 2 anos | 0.5 – 1 M.U.I., 2 vezes por dia, máximo 2 M.U.I. por dia |
| Crianças ≥ 2 anos | 1 - 2 M.U.I., 2 a 3 vezes por dia, máximo 6 M.U.I. por dia |
| Adolescentes | |
| Adultos | |

Dada a via de administração em causa, o ajuste posológico não é considerado necessário em idosos, Insuficientes renais e/ou hepáticos.

RECONSTITUIÇÃO:

Tabela 3

| Osmolaridade da Solução | Para volume final = 2cc |
|-------------------------|---|
| Solução hipotónica | Água para injectáveis (PPI) |
| Solução isotónica | 50:50 Água para injectáveis (PPI) + 0.9% NaCl |
| Solução hipertónica | 0.9% NaCl |

NOTA: Aquando da reconstituição, evitar a formação de espuma

TEMPO DE INALAÇÃO: ± 20 minutos

Trabalho elaborado por Daniel Rolo, no âmbito do estágio curricular em Farmácia Hospitalar, orientado pela Dra. Ana Filipa Fernandes.

Terlipressina, acetato 1 mg solução injetável

| Nome Comercial | Forma farmacêutica | Volume | Concentração expressa em ACETATO de terlipressina | Dosagem expressa em terlipressina | Observações |
|----------------------|--------------------|--------|---|-----------------------------------|--|
| Glypressine | Pó e solvente | 5 mL | 0.2 mg/mL | 0.85 mg | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Conservar à temperatura ambiente (T≤25°C), ao abrigo da luz ▪ Após reconstituição, o prazo de utilização é de 12 horas ▪ Apenas para administração IV ▪ Conservar no frigorífico (2-8°C), ao abrigo da luz ▪ Apenas para administração IV ▪ Utilização única – eliminar qualquer solução não utilizada ▪ Conservar no frigorífico (2-8°C), ao abrigo da luz ▪ INCOMPATIBILIDADE com sol. alcalinas ou c/ açúcares redutores (ex: glicose) ▪ Apenas para administração IV ▪ Utilização única – eliminar qualquer solução não utilizada ▪ Conservar à temperatura ambiente (T≤25°C), ao abrigo da luz ▪ Após reconstituição, usar imediatamente ▪ É possível uma diluição posterior para 10 mL com uma solução injetável de NaCl 0.9% estéril ▪ Apenas para administração IV ▪ Utilização única – eliminar qualquer solução não utilizada ▪ Conservar no frigorífico (2-8°C), ao abrigo da luz ▪ Apenas para administração IV ▪ Utilização única – eliminar qualquer solução não utilizada |
| | Solução pronta | 8.5 mL | 0.1 mg/mL | | |
| Terlipressina G.E.S. | Solução pronta | 8.5 mL | 0.1 mg/mL | | |
| | Pó e solvente | 5 mL | 0.2 mg/mL | | |
| Variquel | Solução pronta | 5 mL | 0.2 mg/mL | | |

1 mg de ACETATO de terlipressina equivale a 0.85 mg de terlipressina

Independentemente da marca e forma farmacêutica escolhidas, TODAS contêm 1 mg de ACETATO de terlipressina, o equivalente a 0.85mg de terlipressina, no volume de 5 ou 8.5 mL, diferindo apenas na concentração de substância ativa por cada 1 mL de solução.

Trabalho elaborado por Daniel Rolo, no âmbito do estágio curricular em Farmácia Hospitalar, orientado pela Dra. Áurea Bravo.

Parte III – Monografia

A Relação entre o Processo de Autorização de Introdução no Mercado e a Obtenção de Financiamento do Medicamento

Lista de Acrónimos e Siglas

| | |
|-------------|---|
| ACB | Análise custo-benefício |
| ACE | Análise custo-efetividade |
| ACU | Análise Custo-utilidade |
| AIM | Autorização de Introdução no Mercado |
| AMC | Análise de Minimização de Custos |
| APH | Avaliação Prévia Hospitalar |
| AR | Autoridade Regulamentar |
| ATC | Do inglês, <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i> |
| ATS | Avaliação de Tecnologias de Saúde |
| AUE | Autorização de Utilização Especial |
| CATS | Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde |
| CE | Comissão Europeia |
| CHMP | Do inglês, <i>Committe for Medicinal Products for Human Use</i> |
| CNFT | Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica |
| CTD | Do inglês, <i>Common Technical Document</i> |
| DATS | Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde |
| DCI | Denominação Comum Internacional |
| EEE | Espaço Económico Europeu |
| EFTA | Do inglês, <i>European Free Trade Association</i> |
| EM | Estado-membro |
| EMA | Do inglês, <i>European Medicines Agency</i> |
| EME | Estados-membro envolvidos |
| EMR | Estado-membro de Referência |
| EPAR | Do inglês, <i>European Public Assessment Report</i> |

| | |
|-----------------------|---|
| GRADE | Do inglês, <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> |
| HRQoL | Do inglês, <i>Health-related Quality of Life</i> |
| HTAN | Do inglês, <i>Health Technology Assessment Network</i> |
| ICH | Do inglês, <i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i> |
| INFARMED, I.P. | Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PVP | Preço de Venda ao Público |
| QALY | Do inglês, <i>Quality-Adjusted Life Years</i> |
| RCM | Resumo das Características do Medicamento |
| RPA | Relatório Público de Avaliação |
| SIDA | Síndrome da Imunodeficiência Adquirida |
| SiNATS | Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde |
| SNS | Serviço Nacional de Saúde |
| UE | União Europeia |
| VTA | Valor Terapêutico Acrescentado |

Resumo

A autorização de introdução no mercado de um novo medicamento constitui uma vitória para a indústria farmacêutica porém, o acesso ao mercado e a negociação de preços e de reembolsos pode constituir-se uma tarefa difícil, uma vez que é necessário demonstrar valor terapêutico acrescentado a um preço adequado, num momento em que a robustez da evidência clínica e dos estudos económicos poderá não ser suficiente.

Em Portugal, o Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde, em permanente evolução e harmonizado com os demais sistemas europeus de avaliação, auxilia nas decisões sobre o preço, a comparticipação, a aquisição ou a instalação das tecnologias de saúde no SNS, baseadas em avaliações técnicas, terapêuticas e económicas, as quais seguem as *guidelines* em vigor, garantindo a transparência de todo este processo, a correta alocação dos recursos e melhorias na prática clínica, benéficas quer para o cidadão, quer para a sociedade.

Foram caracterizados os medicamentos aprovados em 2016 por procedimento centralizado e avaliados pelo INFARMED, I.P. até março de 2019 inclusive. Também se encontram caracterizados os respetivos processos de avaliação e identificados alguns dos fatores que tornam a avaliação das tecnologias de saúde morosa comparativamente à média europeia, não só com impacte nos doentes, que têm o acesso tardio e desigual ao medicamento, mas também na indústria farmacêutica, que vê reduzidos os seus períodos de exclusividade de mercado e respetivos ganhos, dada a posterior comercialização de medicamentos genéricos, biossimilares ou demais alternativas terapêuticas.

Palavras-chave: Autorização de Introdução no Mercado, Avaliação de Tecnologias de Saúde, Comparticipação, Avaliação Prévia Hospitalar, SiNATS.

Abstract

The granting of a marketing authorisation to a new drug is a victory for the pharmaceutical industry. Despite this, the market access which includes negotiation of prices and reimbursements can be a difficult task because it is necessary to demonstrate added therapeutic value at an appropriate price, at a time when the robustness of clinical evidence and economic studies may not be sufficient.

In Portugal, the National Health Technology Assessment System, in constant evolution and harmonized with other European evaluation systems, helps in decisions on the price, reimbursement, acquisition or installation of health technologies in the National Health System, based on technical, therapeutic and economic evaluations, in accordance with specific guidelines, guaranteeing the transparency of the process, the correct allocation of resources and improvements in clinical practice, beneficial to the citizen and society.

The drugs approved in 2016 by centralized procedure were characterized and evaluated until March 2019 inclusive by INFARMED, I.P.. Moreover, the respective health technologies assessment processes were characterized and some factors that make it more time-consuming than European average were identified. This delay not only has impact on the patients, who have delayed and unequal access to the medicine, but also in the pharmaceutical industry, which has a reduced period of market exclusivity and a lower financial return due to generics, biosimilars or other therapeutic alternatives.

Keywords: Drug Financing, Health Technology Assessment, Marketing Authorisation, Medicines Reimbursement, SiNATS.

I. Introdução

O Serviço Nacional de Saúde (SNS) é uma estrutura constituída por um conjunto de órgãos e serviços que prestam cuidados globais de saúde, independentemente da condição económica e social dos cidadãos, sem excluir estrangeiros, apátridas e refugiados políticos que habitem ou momentaneamente se encontrem em Portugal. Criado pela Lei 56/79, de 15 de Setembro, o SNS assegura o direito à proteção da saúde, de forma gratuita, sem prejuízo das possíveis taxas moderadoras e impostos cobrados, importantes para o financiamento deste serviço.^{1,2}

Dada a crescente despesa total do SNS desde a sua criação em 1979, conjugada com a situação económica nacional observada por vários anos e a possível existência de tecnologias alternativas para a mesma indicação terapêutica, obrigaram à implementação da avaliação de tecnologias de saúde (ATS), com vista à alocação de recursos da forma mais eficiente possível e, conseqüentemente, à garantia da sustentabilidade deste serviço público.^{3,4}

Após a atribuição da autorização de introdução no mercado (AIM), o titular de AIM ou seu representante legal poderá solicitar um pedido de comparticipação ou avaliação prévia hospitalar (APH), que será avaliada pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED, I.P.), responsável pela emissão de um parecer (des)favorável quanto ao financiamento do medicamento no SNS.^{5,6}

O processo de avaliação, baseado em *guidelines* e Decretos-Lei específicos, constitui-se um desafio importante para a indústria farmacêutica, que pretende ver os seus medicamentos financiados; mas também para o pagador, uma vez que este apenas pretende financiar medicamentos com os melhores *outcomes*, sem comprometer a sustentabilidade económica de todo um sistema.^{4,6}

Em 2015, ocorreu uma profunda alteração do paradigma de utilização da ATS, tendo-se instaurado um instrumento único capaz de melhorar o sistema de saúde nacional, consonante com as práticas europeias no que diz respeito à utilização de medicamentos e outras tecnologias de saúde.⁴

2. Autorização de Introdução no Mercado

A capacidade de interferência do medicamento no organismo humano e a inexistência de legislação adequada do mercado farmacêutico estiveram na origem de acontecimentos graves, nomeadamente o da talidomida na década de 60.⁷ Cientes das consequências resultantes da fraca regulamentação, uma das estratégias adotadas a nível europeu com o objetivo de salvaguardar a saúde pública foi a criação da Directiva 65/65/CE do Conselho, de 26 de Janeiro de 1965, que proibia a entrada de um medicamento no mercado sem a respetiva AIM, concedida pelas autoridades competentes de um estado-membro (EM).⁸ Mais tarde, por uma questão de lógica e clareza, foram reunidas e colocadas num único texto as diretivas relativas aos medicamentos de uso humano, surgindo assim a Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro.⁹

Atualmente, para que seja atribuída uma AIM, o requerente deve estar sediado no Espaço Económico Europeu (EEE) e apresentar documentos e outras informações técnico-científicas que demonstrem o trinómio qualidade, eficácia e segurança, cruciais na atestação da superioridade dos benefícios face aos potenciais riscos.⁹

De acordo com a Directiva 2001/83/CE do Conselho, de 6 de Novembro, estão excluídas desta obrigação as fórmulas magistrais e oficinais, os medicamentos destinados à investigação e desenvolvimento, os produtos intermédios, os radionuclídeos e o sangue total ou seus derivados, regendo-se por *guidelines* específicas.⁹

2.1. Procedimentos de Registo

O sistema europeu compreende quatro procedimentos para concessão de AIM de um medicamento – o procedimento nacional, o de reconhecimento mútuo, o descentralizado e o centralizado.¹⁰

Independentemente do processo escolhido, a aprovação de medicamentos é pautada por normas e procedimentos complexos, exigentes e harmonizados a nível europeu. Dessarte, em 2003, no âmbito da *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), foi introduzido o Documento Técnico Comum (em inglês, *Common Technical Document*, CTD), um *dossier* de pedido de AIM, no qual devem constar, no caso dos processos completos, cinco módulos referentes a dados administrativos, de qualidade e de estudos (não) clínicos. A adoção desta medida permitiu

obter uma organização e apresentação homogéneas, eliminando atrasos e duplicações de estudos e gastos associados, em prol de uma disponibilização mais célere dos medicamentos.¹¹

2.1.1. Procedimento Nacional

O registo nacional trata-se de um procedimento adequado aos requerentes que pretendam a aprovação de um medicamento apenas num único EM ou para o qual se queira obter uma AIM para uma futura submissão via reconhecimento mútuo. Conforme o nome sugere, este processo não implica decisões centrais por parte da União Europeia (EU). Em Portugal, a autoridade regulamentar (AR) responsável pela avaliação do pedido de AIM e respetiva autorização é o INFARMED, I.P.¹⁰

2.1.2. Procedimento de Reconhecimento Mútuo

O reconhecimento mútuo é o processo de registo comumente utilizado quando se pretende comercializar um medicamento em dois ou mais EM. A primeira etapa deste processo é a obtenção de AIM a nível nacional num EM, doravante designado estado-membro de referência (EMR). Esta autorização nacional servirá de apoio ao pedido de submissão num ou mais EM, dada a harmonização europeia no que tange aos processos de introdução de medicamentos no mercado. O Relatório de Avaliação, solicitado pelo requerente, é enviado pelo EMR aos demais estados-membros envolvidos (EME), culminando na atribuição de nova(s) AIM após aprovação da documentação enviada.^{9,10,12}

2.1.3. Procedimento Descentralizado

O procedimento descentralizado é caracterizado pela inexistência de uma AIM em qualquer EM, contrariamente ao procedimento de reconhecimento mútuo. Neste processo, o requerente seleciona um dos EM onde pretende ver aprovado o medicamento como EMR, responsável pela elaboração de um Relatório de Avaliação, posteriormente comentado pelos EME. Por fim, atingido o consenso, são atribuídas AIM nacionais.^{10,13}

2.1.4. Procedimento Centralizado

O procedimento centralizado permite a atribuição de uma AIM válida para todos os EM da UE, incluindo os EM da Associação Europeia de Livre Comércio (em inglês, *European Free Trade Association*, EFTA) Islândia, Liechtenstein e Noruega. Na Agência Europeia do Medicamento (EMA), a quem cabe a gestão do processo, funciona o Comité dos Medicamentos de Uso Humano (em inglês, *Committee for Medicinal Products for Human Use*,

CHMP), responsável pela aprovação do Relatório de Avaliação independente, importante para que a Comissão Europeia (CE) tome uma posição quanto à atribuição da AIM.¹⁴

O processo centralizado é obrigatório para medicamentos biotecnológicos, órfãos ou que contenham uma substância ativa nova para indicações como a Síndrome da Imunodeficiência adquirida (SIDA), neoplasias, doenças neurodegenerativas, diabetes, doenças autoimunes e outras disfunções imunitárias e infeções ou doenças virais, salvaguardando o direito à igualdade no acesso aos medicamentos, sobretudo nas áreas terapêuticas mais delicadas.^{14,15}

Pese embora se trate de uma autorização centralizada, cada EM pode impedir a comercialização de produtos que violem conceitos de ordem ou moral pública.¹⁵

3. Avaliação de Tecnologias de Saúde

A política do medicamento é vital na garantia da equidade no acesso à terapêutica nomeadamente no SNS, garantindo que todos os cidadãos têm acesso a medicamentos de forma eficiente e racional.¹⁶

A avaliação das tecnologias de saúde surgiu em Portugal em 1999, sob responsabilidade do INFARMED, I.P.. Exclusiva para medicamentos, esta avaliação habitualmente farmacoterapêutica incorporou nesse mesmo ano, pelo Decreto-Lei n.º 305/98, de 7 de Outubro, a eventual necessidade da realização de um estudo de avaliação farmacoeconómica se pertinente, com vista à atribuição da comparticipação.^{4,17,18}

Na entrada do novo milénio, no Despacho n.º 22651/2000, de 28 de Setembro, a avaliação económica torna-se inevitável sempre que se revele necessária para a avaliação da comparticipação. Ainda no mesmo ano, o Decreto-Lei n.º 205/2000, de 1 de Setembro, estipulou a obrigatoriedade da avaliação de carácter económico na reavaliação sistemática dos medicamentos comparticipados.^{4,19,20}

Dados os benefícios da implementação da farmacoeconomia na racionalização do uso dos medicamentos e, conseqüentemente, na estabilidade financeira do SNS, em 2006 é publicado o Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro, que alargou a avaliação económica a medicamentos reservados exclusivamente a tratamentos em ambiente hospitalar, bem como aos sujeitos a receita médica restrita, para efeito da sua aquisição pelos hospitais do SNS.^{4,21}

Mais tarde, em 2010, com a entrada em vigor do Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de Maio, não só é aprovado o regime geral de comparticipações do Estado no preço dos medicamentos, mas também são alteradas as regras a que a APH de medicamentos a adquirir pelos hospitais do SNS devia obedecer, constantes no Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro.^{4,22}

Pese embora as naturais diferenças entre a avaliação da comparticipação e a APH, nomeadamente no que diz respeito aos medicamentos abrangidos e aos destinatários da decisão, ambos os regimes definem que o financiamento estatal depende da demonstração de igualdade ou superioridade da sua eficácia/efetividade face às alternativas terapêuticas, sem olvidar as questões económicas, como o menor desembolso ou o maior equilíbrio da razão custo-benefício.²²

Tendo em conta o papel cada vez mais relevante da ATS como apoio à decisão na alocação de recursos, a Diretiva n.º 2011/24/EU do Parlamento Europeu e do Conselho, de 9 de Março de 2011, estabeleceu a criação de uma rede europeia voluntária de ATS (em inglês, *Health Technology Assessment Network*, HTAN), composta pelas autoridades ou organismos nacionais responsáveis por estes processos. Esta rede tem como objetivos aumentar a cooperação entre as entidades envolvidas, apoiar o intercâmbio efetivo de informações sobre a eficácia das tecnologias de saúde, auxiliar na análise da natureza e do tipo de informações partilhadas entre os EM, culminando na criação de uma base de conhecimentos que permite otimizar a utilização das novas tecnologias, evitando repetição de esforços.^{4,23-25}

A ATS difere do ponto de vista metodológico em alguns países europeus. Relativamente ao momento em que se realiza a avaliação de tecnologias, esta poderá ser efetuada antes da entrada da tecnologia no mercado (avaliação *ex-ante*) ou após a entrada no mercado (avaliação *ex-post*), sendo a primeira a mais comum, tendo um papel relevante nas decisões futuras.^{4,26} De acordo com o relatório «*A comparative analysis of the role and impact of Health Technology Assessment*», na maioria dos países analisados, incluindo Portugal, a ATS integra o processo de decisão do preço e do financiamento, com influência direta na decisão de acesso ao mercado e do preço para efeitos de financiamento. Mais ainda, constatou-se que a avaliação na maioria das situações teve como objetivo averiguar o valor terapêutico acrescentado (VTA) e o custo-efetividade das tecnologias, onde novamente Portugal se inclui.²⁷ Assim, neste âmbito, quando são reconhecidas as mais-valias de determinada tecnologia, o financiador, estatal, demonstra disponibilidade em aprovar custos de tratamento

mesmo que estes sejam superiores, desde que compensem o valor incremental reconhecido.^{4,26,27}

Em síntese, a ATS é uma ferramenta crucial na decisão de uso e financiamento das tecnologias de saúde no SNS. Para além do habitual trinómio qualidade, eficácia e segurança, a decisão de financiamento é também suportada em critérios de eficiência e efetividade, essenciais para a correta alocação de recursos, normalmente escassos. Tendo em conta as inúmeras tecnologias concorrentes para a mesma indicação ou procedimento, a ATS reveste-se de especial importância, uma vez permite o esclarecimento dos prestadores relativamente aos custos e consequências de cada tecnologia, influenciando positivamente a prática clínica. Por último, este processo deve incorporar de forma contínua as práticas e os princípios estabelecidos internacionalmente, garantindo uma avaliação que cumpra os objetivos do sistema – o acesso sustentável às tecnologias de saúde com o melhor perfil custo-efetividade.^{4,18,26}

4. Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde

4.1. Âmbito e objetivos

Portugal, a par de outros países europeus, implementou a ATS com a finalidade de auxiliar na decisão do financiamento dos medicamentos previamente à sua disponibilização pelos sistemas de saúde.^{4,18} Após vários anos com recurso à metodologia, e considerando todos os avanços e experiências a níveis nacional e internacional nesta matéria procedeu-se, em 2015, a uma mudança de paradigma no que tange ao modo de utilização e aquisição de tecnologias de saúde, tendo-se introduzido melhorias no modelo português que acompanham as atuais práticas europeias, designadamente⁴:

1 – Extensão da avaliação a todas as outras tecnologias de saúde para além dos medicamentos, tais como os dispositivos médicos;

2 – Implementação da avaliação *ex-post*, tendo em consideração dados de efetividade em contexto real, possibilitando uma avaliação ao longo do ciclo de vida das tecnologias;

3 – Instituição de um sistema de supervisão do desempenho das tecnologias;

4 – Maior participação no modelo europeu de avaliação, estreitando a confiança entre entidades nacionais e internacionais, com o intuito de avaliar conjuntamente as diversas tecnologias de saúde, reduzindo o desperdício de tempo e de recursos;

5 – Aplicação dos resultados das avaliações na génese de recomendações e conhecimento útil não só nas decisões de financiamento, mas igualmente nas decisões de uso mais eficiente dos recursos públicos.

Criado pelo Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, o Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde, comumente designado pelo acrónimo SiNATS, surgiu com o objetivo de promover o acesso às tecnologias de saúde de forma eficiente e igualitária, sem desperdícios ou ineficiências através da monitorização da utilização e da efetividade das tecnologias empregues. Ademais, o sistema pretende igualmente estimular e premiar o desenvolvimento de inovação relevante no âmbito da saúde.^{4,28}

Gerido pelo INFARMED, I.P., o SiNATS procede à avaliação técnica, de diagnóstico e/ou terapêutica e económica das tecnologias, sustentado por um sistema de informação baseado em registos próprios ou provenientes de outros sistemas públicos/privados, disponibilizando-a a todas as entidades responsáveis pela tomada de decisões sobre a economia, eficácia e eficiência da utilização das diversas tecnologias de saúde.^{4,28,29}

Desta análise é gerada informação que constitui fundamento para:

- 1 - Autorizar, renovar ou revogar o uso das tecnologias nos casos legalmente previstos;
- 2 – Determinar preços, comparticipações, aquisições ou instalações das tecnologias;
- 3 – Emitir recomendações ou decisões acerca do uso das tecnologias, em estreita cooperação com outras entidades sob a alçada do Ministério da Saúde;
- 4 – Determinar, com base na avaliação prévia da tecnologia de saúde, a continuidade da comparticipação ou aquisição, via contrato ou ato administrativo.²⁸

Dado que a informação obtida serve de apoio a decisões de carácter público, o SiNATS apoia-se em valores que suportam o seu desenvolvimento e adaptação, designadamente o rigor, a transparência, a independência científica, a discussão inter pares, a gestão baseada no risco, a eficiência de recursos, a distinção entre avaliação e decisão e a reavaliação contínua.⁴

Em suma, este instrumento único, em permanente evolução e harmonizado com os outros sistemas europeus de avaliação, pretende maximizar os ganhos em saúde, mas também

de qualidade de vida, sem por em causa a sustentabilidade económica do SNS, através de uma avaliação transparente e rigorosa ao longo do ciclo de vida das tecnologias.^{4,26,28}

4.2. Modelo

O SiNATS foi desenvolvido tendo em consideração o passado da avaliação das tecnologias de saúde em Portugal, sem esquecer a necessidade de harmonizar os contextos regulamentar, técnico e científico nacionais aos europeus, dada a participação na HTAN.⁴

De acordo com a legislação atualmente em vigor, os medicamentos e os dispositivos médicos necessitam de uma AIM ou registo, respetivamente, por parte das autoridades competentes, nomeadamente o INFARMED, I.P. ou a EMA. A atribuição da respetiva autorização de comercialização requer o cumprimento de vários requisitos. Enquanto os medicamentos devem demonstrar qualidade, eficácia e segurança, os dispositivos médicos devem demonstrar qualidade, segurança e desempenho.^{4,30,31}

Segundo o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, a existência de uma AIM não é condição suficiente para justificar o financiamento da tecnologia de saúde pelo SNS, pelo que se exige uma avaliação mais complexa e detalhada, onde constam os controlos da eficiência e efetividade das tecnologias, importantes para garantir a correta alocação dos recursos públicos no que tange à prestação de cuidados de saúde que demonstram mais-valias relevantes. Assim, foi um propósito deste regime o estabelecimento de mecanismos adequados para realizar esse controlo.^{4,28}

No SiNATS, a avaliação *ex-ante* é composta por 6 etapas, divididas em duas fases. Na primeira fase, é realizada a ATS, metodologicamente adequada e pautada pela independência científica (etapas 1 a 4). Resultado da avaliação feita na primeira fase, é na segunda que se procede à negociação/contratualização de preços e condições para efeitos de financiamento (etapas 5 e 6).

Posto isto, são etapas do processo de avaliação *ex-ante* ao mercado⁴:

- 1 – Avaliação técnica;
- 2 – Avaliação terapêutica;
- 3 – Avaliação económica;

4 – Discussão interpares no plenário da Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS);

5 – Deliberação de financiamento, utilização e/ou preço;

6 – Proposta de acordo/contrato entre titular da tecnologia de saúde e o INFARMED, I.P., caso haja decisão positiva para o financiamento.

Após a ATS, quando a decisão é favorável, o titular poderá ficar obrigado ao cumprimento de várias cláusulas⁴:

1 – Preço máximo praticável, incluindo possíveis descontos;

2 – Limites de encargos para o Estado, incluindo mecanismos de *payback*;

3 – Partilha/assunção de riscos quando não se obtêm os resultados esperados;

4 – Condições de uso, nomeadamente indicações, população-alvo, formas de utilização, entre outras;

5 – Monitorização adicional a ser efetuada ou garantida pelo titular da tecnologia, como por exemplo a realização de estudo observacionais;

6 – Lista com ponderações para concursos públicos, com base na efetividade relativa observada.

Nas situações em que a decisão é desfavorável, i.e., negativa, poder-se-á observar a não inclusão da tecnologia de saúde em listas de financiamento ou o impedimento de participação em concursos públicos.^{4,28}

Com a implementação do SiNATS, alterou-se o paradigma de utilização da ATS antes da tecnologia estar disponível no mercado (avaliação *ex-ante*), momento em que a incerteza sobre o comportamento e impacto desta no contexto de uso real é maior. Assim, a avaliação passou a ser efetuada ao longo do ciclo de vida das tecnologias (avaliação *ex-post*). A reavaliação, possível graças à recolha e análise da informação sobre o seu real impacto, permite criar recomendações sobre a sua utilização/aquisição, mas também analisar a pertinência do financiamento, disponibilizando aos cidadãos apenas as tecnologias com melhor perfil custo-efetividade e de forma sustentável.⁴

4.2.1. Comissão de Avaliação das Tecnologias de Saúde

Conforme descrito anteriormente, a independência científica é crucial no processo de avaliação de uma tecnologia de saúde. Esta característica é escrupulosamente garantida através da Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS), composta por peritos externos ao INFARMED, I. P. responsáveis pela emissão de pareceres científicos. Para além desta tarefa, a CATS poderá ser convocada para pronunciar-se sobre outras fases dos processos, auxiliando os órgãos de decisão a fazê-lo de forma mais adequada. Por outro lado, a existência desta comissão permite a discussão interpares e a salvaguarda do rigor e transparência das avaliações realizadas.⁴

A avaliação científica das tecnologias de saúde pela CATS auxilia as decisões sobre recomendações de utilização e/ou financiamento, evidenciando a clara separação entre os dois atos. Estas decisões poderão ainda ter em conta outras dimensões, como por exemplo as alternativas disponíveis no mercado, o acesso aos cidadãos, a alocação de recursos, questões orçamentais, prioridades na área da saúde, entre outras.⁴

4.2.2. Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde

O SiNATS é apoiado por um Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde (SiATS). Este sistema, da responsabilidade do INFARMED, I.P., permite monitorizar o desempenho das tecnologias em contexto real de uso, mas também servir de suporte ao estudo e promoção de conhecimento nesta área.^{4,28}

O SiATS abarca toda a informação essencial para uma correta avaliação das tecnologias de saúde, crucial nas reavaliações do custo-efetividade aquando das decisões de financiamento estatal, assim como na emissão de recomendações promotoras do uso eficiente de recursos e tecnologias de saúde.⁴

A informação essencial ao SiATS é obtida de várias fontes, nomeadamente dos titulares das tecnologias de saúde conforme estabelecido contratualmente, de registos nacionais de doentes, da informação produzida pelos prestadores, de bases de dados nacionais e internacionais, públicas ou privadas, e de entidades que colaboram na área da avaliação das tecnologias a nível europeu.^{4,28}

De acordo com o «*Relatório de Atividades do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS)*», datado de 2015, foram definidas áreas prioritárias para a implementação do SiATS, de acordo com a realidade nacional, nomeadamente a oncologia, o VIH/SIDA, as doenças raras e os dispositivos médicos. A escolha destas áreas deve-se não só à sua relevância

na sociedade, mas também pelo impacto que têm no financiamento pelo SNS, demonstrando-se a importância da monitorização dos tratamentos autorizados, por forma a assegurar o acesso à verdadeira inovação terapêutica, sem esquecer a necessidade de aplicar conscientemente os recursos financeiros públicos.²⁶

Em suma, o SiATS é crucial no cumprimento dos objetivos de monitorização da efetividade das tecnologias de saúde, no âmbito dos esquemas de partilha de risco ou da reavaliação oficiosa, responsabilidade do INFARMED, I.P..^{26,28}

5. Avaliação Terapêutica e Económica

O titular de AIM ou o seu representante legal pode requerer a APH ou a comparticipação para um determinado medicamento, tenha ou não preço máximo de venda ao público definido. Independentemente da decisão tomada, o procedimento é comum, i.e., harmonizado do ponto de vista administrativo e não disperso do ponto de vista normativo. A avaliação, da competência do INFARMED, I.P., é constituída por várias etapas, regulamentadas pela Portaria n.º 195-A/2015, de 30 de junho, descritas adiante.^{5,6}

5.1. Submissão do Pedido de Financiamento

A primeira etapa que despoleta o início da avaliação é a submissão do pedido de financiamento, enviado eletronicamente para o portal SiATS. Neste pedido, deve constar de forma objetiva não só informação técnico-científica que demonstre eficácia, segurança e efetividade para as indicações terapêuticas que se pretendem ver financiadas, mas também informação acerca da respetiva patologia.^{5,6}

Nas situações em que ainda não existe uma AIM atribuída, a submissão do pedido de financiamento poderá ser realizada após opinião positiva do CHMP, mediante o preenchimento e envio de um formulário específico para a Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde (DATS). Esta metodologia permite agilizar o acesso a novos medicamentos ou indicações terapêuticas.^{5,6}

5.2. Proposta Inicial de Avaliação

Depois da submissão do pedido e antes da análise da evidência submetida, a CATS elabora uma proposta inicial de avaliação, na qual estão descritos os seus pressupostos, nomeadamente a população, o comparador, a intervenção e as medidas de avaliação.^{5,6}

Ainda nesta etapa, o titular de AIM ou o seu representante legal poderá igualmente enviar o estudo de avaliação farmacoeconómica, caso não o tenha enviado aquando da submissão do pedido de financiamento.^{5,6}

Nos casos em que se submeteu o pedido de avaliação depois parecer positivo do CHMP, após definição da proposta inicial de avaliação, o pedido de financiamento deve ser formalmente submetido via SiATS assim que seja atribuída a AIM, caso contrário não será realizada a devida avaliação.^{5,6}

5.3. Avaliação Farmacoterapêutica

A avaliação farmacoterapêutica da evidência submetida pelo titular de AIM é da responsabilidade do Grupo de Avaliação da Evidência da CATS, quando se tratam de medicamentos cuja DCI ou indicação terapêutica ainda não são alvos de participação ou não possuem autorização de utilização nas instituições e serviços tutelados pelo governo.⁵

Norteada pela *guideline* da CATS denominada «*Metodologia para Avaliação Farmacoterapêutica*», de 2016, esta avaliação baseia-se na utilização de várias medidas de eficácia e segurança consideradas relevantes para os doentes.³² Das medidas de eficácia destacam-se, a título de exemplo, a mortalidade, morbilidade e efeito clínico, a expectativa de vida, a qualidade de vida relacionada com a saúde (em inglês, *Health-Related Quality of Life*, HRQoL) e a duração média da doença, enquanto como medidas de segurança destacam-se os efeitos adversos graves e a interrupção originada pelos mesmos. Nesta análise são também tidas em consideração outras medidas, tais como as hospitalizações. Dada a necessidade de se conduzir uma avaliação fidedigna, para cada medida é avaliada a qualidade da evidência, conforme a metodologia GRADE.^{6,32}

Após a avaliação, a Comissão Executiva da CATS emite uma recomendação com as conclusões, posteriormente transmitida à Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) para seu conhecimento, bem como ao requerente, o qual pode contestar a decisão.^{5,33}

5.4. Avaliação Farmacoeconómica

Após uma avaliação farmacoterapêutica que conclua equivalência ou inovação terapêutica para as indicações submetidas, procede-se à avaliação farmacoeconómica.⁵ Tal como observado na avaliação precedente, esta segue a *guideline* intitulada «*Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos*», de 1998. Segundo esta orientação, a avaliação farmacoeconómica deve basear-se na perspetiva da sociedade, na qual são tidas em conta as consequências e os respetivos custos para o doente e familiares, mas também para terceiros, ou seja, pagadores públicos e privados, pelo que os resultados desta análise são relevantes na hierarquização das alternativas.³⁴

Atualmente, a avaliação económica pode ser de vários tipos, dependendo de um conjunto de fatores. Quando o impacto terapêutico (efetividade) é equivalente entre todas as alternativas, pondera-se a realização de uma análise de minimização de custos (AMC), onde apenas se comparam os custos das diversas terapêuticas. Nas situações em que existam diferentes alternativas para a mesma indicação terapêutica, dever-se-á realizar uma avaliação custo-efetividade (ACE), na qual se analisam os custos e consequências do tratamento, sendo vulgarmente o resultado expresso em custo por ano de vida ganho. Nos casos em que se utilizam medidas de qualidade de vida, é preferível optar pela análise de custo-utilidade (ACU), um tipo de ACE na qual os dados de efetividade são convertidos em anos de vida ajustados à qualidade (em inglês, *Quality-Adjusted Life Years*, QALY), uma unidade de medida que indica o custo anual das intervenções responsáveis por manterem o indivíduo saudável e com qualidade de vida. Para além das descritas, existem outros tipos de análise, como por exemplo a de custo-benefício, pouco relevante na avaliação farmacoeconómica.³⁴⁻³⁶

Feitos os estudos de avaliação económica, os mesmos são analisados pela CATS, comissão responsável pela emissão das respetivas recomendações, comunicadas posteriormente à CNFT, tal como observado para os pareceres farmacoterapêuticos.^{5,6,37}

5.5. Negociação

Emitidas as recomendações anteriores, o INFARMED, I.P. pode propor a celebração de um contrato com o titular de AIM ou o seu representante legal. Neste contrato estarão definidas as condições de utilização, as indicações terapêuticas, entre outros aspetos.^{5,6,37}

5.6. Decisão

Após a proposta de celebração de contrato, da responsabilidade do INFARMED, I.P., a mesma é alvo de apreciação por parte do Ministério da Saúde, que pode deferir, indeferir ou solicitar reapreciação da proposta.^{5,6,37}

Em caso de deferimento, dá-se a assinatura do contrato entre o INFARMED, I.P. e o titular da AIM ou representante legal. Nas situações de indeferimento, o pedido apenas poderá ser novamente submetido após 6 meses, salvo se os motivos que levaram a esta decisão tenham sido a não demonstração de benefício económico e/ou comportabilidade financeira.⁵

Independentemente da decisão tomada, a mesma é comunicada ao requerente e publicada num relatório público, onde estão resumidas as conclusões principais da avaliação.⁵

6. Participação de Medicamentos

A participação de medicamentos é um sistema que promove o acesso igualitário, consciente e eficiente dos medicamentos a todos os cidadãos, assente no princípio de que os fármacos cujas patologias mais incapacitantes ou crónicas são objeto de maior participação estatal.³⁸

Atualmente, a legislação portuguesa prevê dois regimes de participação, geral e excecional, nos quais o estado financia total ou parcialmente os custos da medicação dos beneficiários do SNS e de outros subsistemas públicos de saúde, dependendo de um conjunto de condições estabelecidas.^{39,40}

6.1. Regime Geral das Participações

Aplicável a alguns medicamentos dispensados em farmácia de oficina mediante a apresentação de prescrição médica válida, o regime geral das participações, de acordo com o Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 13 de maio, é constituído por 4 escalões³⁹:

1 – Escalão A, que participa 90% do preço de venda ao público (PVP) dos medicamentos;

2 – Escalão B, que participa 69% do PVP dos medicamentos;

3 – Escalão C, que comparticipa 37% do PVP dos medicamentos;

4 – Escalão D, que comparticipa 15% do PVP dos medicamentos.

Para a atribuição do escalão de comparticipação, são fatores decisivos as indicações terapêuticas e a utilização do medicamento, as entidades prescritoras e o consumo acrescido para doentes diagnosticados com doenças específicas.⁴¹

6.2. Regimes Excepcionais de Comparticipação

Os regimes excepcionais de comparticipação, anteriormente denominados regimes especiais, aplicam-se aos medicamentos dispensados quer em farmácia de oficina, quer nos serviços farmacêuticos de uma entidade hospitalar do SNS. A introdução de um medicamento num regime excepcional implica um requerimento prévio do titular de AIM ou do seu representante legal, competindo ao governo decidir a criação de um regime especial, posteriormente publicado em decreto-lei, despacho ou portaria relacionado com a patologia na qual é utilizado.⁴⁰

Quando se tratam de medicamentos dispensados em farmácia comunitária, o regime excepcional prevê a majoração do escalão de comparticipação tendo em consideração a classificação farmacoterapêutica do medicamento. São exemplos de patologias abrangidas por regimes excepcionais cujos medicamentos são dispensados em farmácia comunitária as artrites reumatoide, idiopática juvenil e psoriática, a ictiose, a psoríase, a doença inflamatória intestinal, a hemofilia, o lúpus, entre outras.⁴⁰

Relativamente aos medicamentos dispensados em farmácia hospitalar, estes são financiados na sua totalidade aos doentes não internados. A cedência da medicação é feita mediante condições específicas quanto à prescrição, nomeadamente a patologia ou grupo de doentes, a inclusão de menções a regulamentação dos regimes excepcionais, entre outras. São exemplos de patologias abrangidas as artrites reumatoide, psoriática e idiopática juvenil poliarticular, a hidradenite supurativa, a hepatite C, as escleroses múltipla e lateral amiotrófica, a doença de Chron, a SIDA, entre outras.⁴⁰

7. A Autorização de Introdução no Mercado e a Obtenção de Financiamento Público

7.1. Objetivos

A pesquisa efetuada teve como objetivo a caracterização dos medicamentos aprovados em 2016 por procedimento centralizado alvo de avaliação pelo INFARMED, I.P. com vista à comparticipação ou APH. Ademais, foram também caracterizados os respetivos processos de avaliação e identificados possíveis fatores que influenciam o tempo de decisão.

7.2. Métodos

Foram incluídos no estudo medicamentos de uso humano, com AIM obtida por procedimento centralizado entre os dias 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2016. Constituíram critérios de exclusão medicamentos cuja AIM foi revogada até 31 de março de 2019, genéricos, biossimilares, cópias e a vacina da gripe.

Para os medicamentos que cumpriram os requisitos previamente definidos, averiguaram-se quais dispunham Relatório Público de Avaliação (RPA) no sítio eletrónico do INFARMED, I.P. até ao dia 31 de março de 2019 (*cut-off*).

Posteriormente, foi recolhida informação acerca do estatuto de nova substância ativa e/ou medicamento órfão, o tipo de AIM concedida, a classificação ATC, as indicações terapêuticas, o mecanismo de ação, a diferença temporal entre a atribuição da AIM e a emissão do RPA, bem como detalhes do último, comparados com o Relatório Europeu Público de Avaliação (do inglês, *European Public Assessment Report*, EPAR), particularmente as indicações terapêuticas para as quais foi solicitado financiamento e os estudos (não) clínicos utilizados.

7.3. Resultados

7.3.1. Medicamentos Aprovados em 2016 por Procedimento Centralizado

De acordo com o sítio eletrónico da EMA, em 2016, foram aprovados 80 medicamentos. Destes, 3 medicamentos encontram-se retirados do mercado. Relativamente aos 77 atualmente aprovados, 22 medicamentos são genéricos, 4 são biossimilares, 1 é uma cópia e outro uma vacina da gripe. Assim, dos 49 medicamentos suscetíveis à avaliação

farmacoterapêutica e económica, cuja caracterização detalhada se encontra no anexo I, 19 detêm RPA publicado pelo INFARMED, I.P. até 31 de março de 2019, doravante analisados.^{42,43}

7.3.2. Análise dos Pedidos de Financiamento pelo INFARMED, I.P.

7.3.2.1. Distribuição por Classificação Anatómica Terapêutica Química

Conforme citado anteriormente, o titular de AIM ou o seu representante legal pode requerer ao INFARMED, I.P. a avaliação terapêutica e económica para um medicamento específico, com o objetivo de este ser financiado pelo estado, incluindo-o no regime geral de comparticipações ou autorizando a sua utilização em meio hospitalar.⁶

Tendo em consideração os 19 medicamentos em avaliação, o gráfico I apresenta a classificação ATC até ao segundo nível.

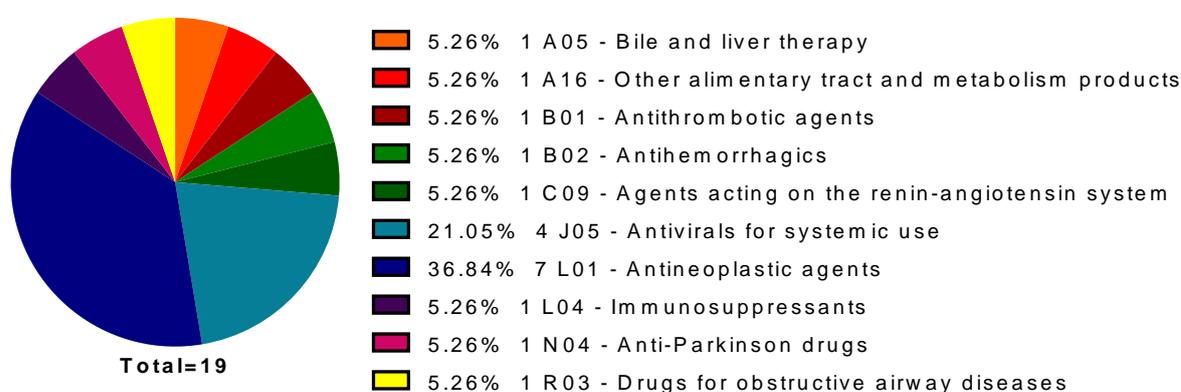


Gráfico I – Classificação ATC dos fármacos aprovados em 2016 por procedimento centralizado e avaliados pelo INFARMED, I.P. até 31 de março de 2019.⁴³⁻⁶²

De acordo com o gráfico I, destacam-se pelo maior número de medicamentos avaliados 4 grupos, pertencentes aos grupos principais A (*Alimentary tract and metabolism*: 2 medicamentos), B (*Blood and blood forming organs*: 2 medicamentos), J (*Antiinfectives for systemic use*: 4 medicamentos) e L (*Antineoplastic and immunomodulating agents*: 8 medicamentos).

7.3.2.2. Submissão do Pedido de Financiamento

A Portaria n.º 195-A/2015, de 30 de junho, que aprova o procedimento comum de comparticipação e de avaliação prévia de medicamentos, prevê a legitimidade do titular de AIM ou o seu representante legal na requisição da APH ou da comparticipação de um determinado medicamento para uma ou mais indicações terapêuticas.⁵

Dos 19 RPA emitidos, a maioria (n=17) tinha solicitado financiamento para todas as indicações terapêuticas constantes no Resumo das Características do Medicamento (RCM).

Quanto aos restantes, 1 pedido apenas solicitou parte das indicações terapêuticas constantes no RCM e outro apresentou uma indicação terapêutica à qual foi adicionada uma restrição.⁶³⁻⁸¹

7.3.2.3. Avaliação Farmacoterapêutica

A decisão de financiamento de um medicamento tem por base os resultados das avaliações farmacoterapêutica e farmacoeconómica, a última apenas realizada quando a avaliação farmacoterapêutica conclui a equivalência ou superioridade terapêutica (VTA) relativamente ao(s) comparador(es).⁵

Assim como para a atribuição de uma AIM são necessários estudos sobre a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, nas avaliações levadas a cabo pelo INFARMED, I.P. foram também utilizados estudos que suportam as decisões tomadas, nomeadamente meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos, estudos com os mais altos níveis de evidência de acordo com o sistema GRADE.⁸²

Com o objetivo de averiguar se os estudos utilizados pelo INFARMED, I.P. nos RPA coincidem quantitativa e qualitativamente com os descritos nos EPAR, foi feito um levantamento destes, resumidamente apresentado no Gráfico 2 e de forma pormenorizada no Anexo 2.



Gráfico 2 – Análise do número e semelhanças da evidência utilizada nos EPAR e RPA.⁴³⁻⁸¹

Tendo em conta os resultados do Gráfico 2, a maioria (>50%) das conclusões dos RPA basearam-se num menor número de estudos comparativamente ao EPAR e apenas 2 medicamentos financiados tiveram as suas avaliações fundamentadas por mais estudos relativamente ao EPAR, indicados no tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite C e profilaxia e tratamento de hemorragias em indivíduos com hemofilia A.⁴³⁻⁸¹

Uma vez que a avaliação farmacoterapêutica foi realizada após a atribuição das AIM, averiguou-se igualmente a utilização de evidência pós-AIM, pertinente na avaliação da efetividade em contexto real. Assim, conclui-se que 5 medicamentos (26%) foram financiados com base em bibliografia publicada após atribuição da AIM, para patologias como a hepatite C, hemofilia A, doença de Parkinson, hipertensão arterial pulmonar, psoríase em placas e artrite psoriática. Destes 5 relatórios nacionais, 2 conclusões sustentaram-se num maior número de estudos face ao EPAR.⁶³⁻⁸¹

7.3.2.4. Avaliação Farmacoeconómica

Realizada a avaliação farmacoterapêutica e tendo esta concluído a equivalência ou superioridade terapêutica do medicamento face aos comparadores, é iniciada avaliação farmacoeconómica, nos trâmites já enunciados.^{5,37}

Tendo em conta os 19 medicamentos alvos de avaliação por parte do INFARMED, I.P., 2 não demonstraram valor terapêutico acrescentado, não reunindo as condições necessárias para ser efetuada a avaliação económica.^{50,64} Posto isto, o Gráfico 3 apresenta a distribuição dos restantes 17 medicamentos pelos tipos de análise económica efetuadas.

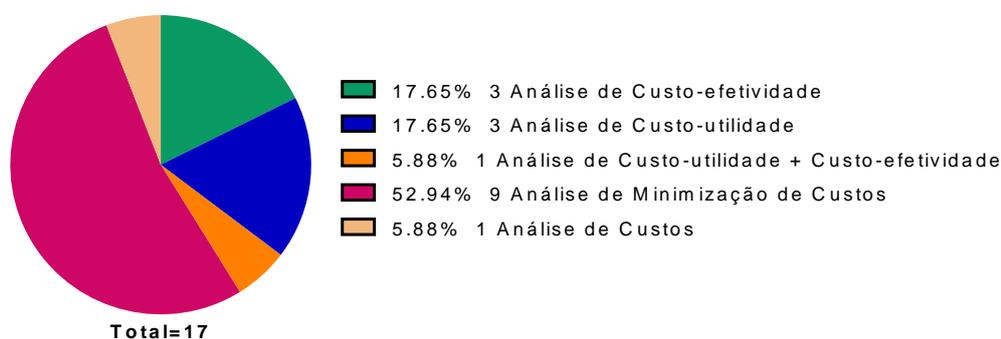


Gráfico 3 – Classificação dos medicamentos quanto ao tipo de avaliação farmacoeconómica descrita nos Relatórios de Avaliação do INFARMED, I.P..⁶³⁻⁸¹

7.3.2.4. Decisão

Findas as avaliações farmacoterapêutica e económica, o INFARMED, I.P. propõe ao Ministério da Saúde a celebração ou não do contrato que define as condições do financiamento estatal.^{5,37}

Quando se reconhece o valor terapêutico acrescentado e/ou menor impacte orçamental, o medicamento é financiado pelo estado, ficando abrangido pelo regime geral ou

excepcional de participações para as indicações terapêuticas definidas em sede de avaliação, as quais poderão ser iguais às submetidas ou serem alvo de restrições.^{5,37}

Dos 19 pedidos de submissão de financiamento enviados através do Portal SiATS, 16 foram diferidos, a maioria (n=14) alvo de APH, no qual o estado assume a totalidade dos encargos económicos associados, conforme contratualizado. No que diz respeito aos outros 2 medicamentos, estes encontram-se incluídos no regime geral de participações, 1 no escalão A e outro no escalão B, pertencendo de acordo com a classificação ATC aos grupos N04 (*Anti-Parkinson drugs*) e C09 (*Agents acting on the Renin-Angiotensin system*), respetivamente.⁶³⁻⁸¹

Posto isto, tendo em consideração os 16 medicamentos cuja decisão foi favorável, 50% (n=8) foram financiados para as indicações terapêuticas solicitadas sem quaisquer restrições, i.e., conforme descritas no RCM. Quanto aos restantes 8, foram adicionadas restrições às indicações terapêuticas submetidas, resultando na limitação do financiamento face ao desejado pelo titular de AIM. São exemplos a restrição aos doentes *naïve* aos fármacos utilizados para a mesma indicação terapêutica, a administração apenas nas situações em que foram detetadas reações alérgicas ou progressão da doença após outras terapêuticas (não) farmacológicas e o estabelecimento de critérios inerentes à patologia, os quais o doente deve cumprir.⁶³⁻⁸¹

Quanto ao estatuto de nova substância ativa, 11 medicamentos do universo dos deferidos possuem este estatuto, dos quais 2 são também considerados medicamentos órfãos, com indicações terapêuticas na doença de Fabry e colangite biliar.⁶³⁻⁸¹

A respeito dos medicamentos indeferidos, os 3 pertenciam, segundo a classificação ATC ao grupo L01 (agentes antineoplásicos). As razões que justificam o indeferimento são a não demonstração de valor terapêutico (n=2) e o não cumprimento das condições em termos de preço.^{64,77,78}

7.3.2.5. Tempo entre a submissão do pedido e a decisão de financiamento

De acordo a Portaria n.º 195-A/2015, de 30 de junho, estão definidos prazos para as diferentes etapas do processo de avaliação, passível de ser suspenso sempre que são solicitados esclarecimentos adicionais ou sejam feitas negociações entre o titular de AIM ou o seu representante e o INFARMED, I.P..⁵ O tempo decorrido entre a atribuição da AIM e data de decisão é importante, nomeadamente para os fármacos patenteados ou com exclusividade de dados, os quais usufruirão de um menor período de exclusividade de mercado e, conseqüentemente, um menor retorno financeiro.⁸³

Após levantamento dos tempos decorridos entre a atribuição da AIM e a data de decisão, seja esta favorável ou não, conclui-se que a média da diferença de datas é de 611 dias, o equivalente a aproximadamente 20 meses. A menor diferença observada é de 178 dias (≈ 6 meses), relativa a um medicamento usado no tratamento da hepatite C, enquanto a maior é de 925 dias (≈ 31 meses), para um medicamento utilizado em combinação na leucemia linfoblástica aguda em crianças e adultos. A mediana é 612 dias (≈ 20 meses).⁶³⁻⁸¹

Na tentativa de se averiguar o impacto da evidência utilizada no tempo decorrido entre a atribuição da AIM e a decisão de financiamento, calcularam-se várias médias para posterior comparação com a média geral, i.e., 611 dias.

Quando o RPA se fundamenta exatamente nos mesmos estudos descritos no EPAR, conforme se constatou em 4 relatórios, a média da diferença de datas é de 633, mais 12 dias. A média de 611 dias é igualmente ultrapassada em 32 dias nos 12 RPA que se fundamentaram num menor número de estudos face ao EPAR.⁶³⁻⁸¹

Em tendência contrária, ou seja, com média inferior à global, encontram-se os 2 relatórios que se basearam num maior número de estudos comparativamente ao EPAR, com 481 dias, menos 130 dias (≈ 4 meses), e todos aqueles cuja evidência incluía estudos pós-AIM, com menos 19 dias face aos 611. Foram também calculados os tempos médios necessários para obtenção da decisão de (não) financiamento de acordo com a via de síntese do fármaco, i.e., síntese química ou biotecnológica. Assim, para os medicamentos obtidos pela química tradicional, a média é de 555 dias (≈ 18 meses), menos 56 dias comparativamente à média geral. Quando se tratam de fármacos obtidos por biotecnologia, a média atinge os 722 dias (≈ 24 meses), ou seja, são necessários mais 111 dias para se obter a decisão de financiamento.⁶³⁻⁸¹

Após cálculo das diferentes médias, pretendeu-se igualmente comparar a realidade nacional à europeia. De acordo com «*EFPIA Patient W.A.I.T. Indicator Study 2018*», a média europeia (EU 29) do tempo decorrido entre a atribuição da AIM e a decisão de financiamento é de 369 dias (≈ 12 meses), menos 242 dias (≈ 8 meses) face à média nacional, fazendo de Portugal um dos países com maior atraso nas decisões de financiamento. O gráfico 4 apresenta o tempo médio necessário para a obtenção do financiamento em 29 países do continente europeu.⁸⁴

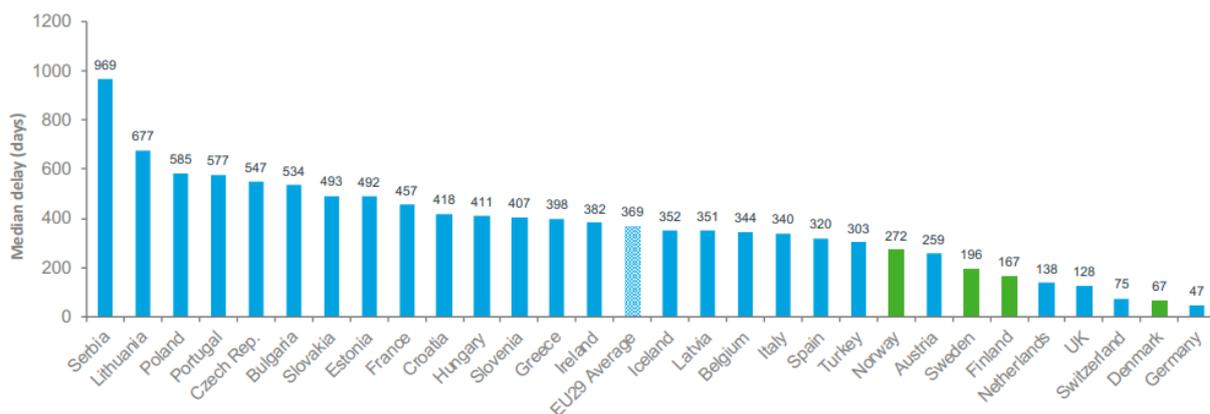


Gráfico 4 – Tempo médio entre a atribuição da AIM e a decisão do financiamento dos medicamentos em 29 países do continente europeu. (Adaptado de «*EFPIA Patient W.A.I.T. Indicator Study 2018*»).⁸⁴

7.4. Razões para o atraso na decisão de financiamento público

De acordo com o gráfico 4, Portugal apresenta um tempo médio entre a atribuição da AIM e a decisão de financiamento superior à média europeia, atrasando o acesso a medicamentos inovadores, alguns dos quais utilizados no tratamento de patologias sem qualquer terapêutica farmacológica disponível.

Pese embora a Portaria n.º 195-A/2015, de 30 de junho, defina os prazos para as várias etapas do processo avaliação, alguns posteriormente alargados pela Portaria n.º 270/2017, de 12 de setembro, estes foram ultrapassados para a maioria dos pedidos de financiamento, pelas mais diversas razões.^{5,33}

Um dos motivos responsável por este atraso são as políticas de contenção de despesa. Apesar do medicamento ter VTA reconhecido e ter cumprido os critérios de carácter económico que asseguram a correta alocação dos fundos investidos, o impacte orçamental continua a ser um fator preponderante aquando da tomada de decisão, com o objetivo de garantir a sustentabilidade do SNS, continuamente suborçamentado.⁸⁵⁻⁸⁷

Outra causa é a pouca disponibilidade da indústria farmacêutica em reduzir os preços dos medicamentos tendo em consideração o sistema de referenciação internacional, atrasando o lançamento de um medicamento num país onde os preços são geralmente inferiores, especialmente se se tratar de um país pequeno cujos países de referência são mercados maiores.⁸⁸

O atraso no financiamento poderá também advir da complexidade da tecnologia medicamento e da necessidade de distinguir as novidades das inovações terapêuticas, impondo um maior cuidado nas avaliações farmacoterapêutica e económica.^{4,89}

A adicionar às razões mencionadas, destaca-se também o facto da avaliação farmacoeconómica ser realizada para cada medicamento, e não doença a doença, onde seriam avaliadas e comparadas várias tecnologias em simultâneo.^{85,90}

8. Conclusão

A ATS não tem apenas impacte na decisão sobre preços e financiamento de medicamentos e dispositivos médicos porém, o impacte a este nível é crucial para assegurar que as decisões de financiamento de tecnologias de saúde são efetuadas com o objetivo de alocar os recursos de forma mais eficiente possível, com repercussões nos vários intervenientes.⁴

Um sistema de avaliação cujas decisões de financiamento se baseiam nas avaliações farmacoterapêutica e económica, considerando as eventuais alternativas, garante não só a transparência do processo e a correta alocação dos recursos, mas também melhorias na prática clínica, traduzindo-se em benefícios para o cidadão e para a sociedade.⁴

De outra forma, as empresas dedicadas à produção e comércio das tecnologias de saúde têm igualmente a necessidade de definir uma política que priorize o desenvolvimento de produtos inovadores, sob pena de não terem as suas tecnologias financiadas.⁴

Relativamente aos medicamentos aprovados por via centralizada em 2016 e que até 31 de março de 2019 tinham uma decisão quanto ao financiamento, a maioria dos medicamentos foi alvo de APH e encontra-se financiada, sendo administrados ou dispensados em exclusivo no meio hospitalar, não só como forma de salvaguardar o doente e a saúde pública, mas também para controlar os encargos financeiros que a inovação terapêutica traz consigo.^{4,31} Dentro da lista de fármacos financiados, destacam-se os antiinfeciosos de uso sistémico e os antineoplásicos e imunomoduladores, os quais pertencem a áreas terapêuticas que têm estado em expansão nos últimos anos.⁹¹

Pese embora a quase totalidade das submissões efetuadas e já avaliadas tivessem solicitado o financiamento de todas as indicações terapêuticas conforme descrito no RCM,

cerca de metade dos medicamentos têm restrições nas indicações submetidas, medida que permite a contenção de despesa.

Quanto à avaliação farmacoterapêutica, imprescindível na decisão de financiamento, menos de um terço das avaliações efetuadas basearam-se em estudos pós-AIM que poderiam ter dados de efetividade em contexto real, reduzindo incertezas e, conseqüentemente, auxiliando e agilizando todo o processo avaliativo, conforme observado. Nas situações em que a avaliação farmacoterapêutica fundamentou-se num maior número de estudos comparativamente aos descritos no EPAR, observou-se igualmente uma redução no tempo médio de avaliação, contrariamente ao assistido quando é o EPAR que descreve mais estudos.

No que tange à avaliação farmacoeconómica, mais de metade foram AMC, onde apenas se comparam custos entre tecnologias, dadas as efetividades semelhantes entre as alternativas. De forma menos expressiva, destacaram-se a ACE e ACU, as quais avaliam os custos e conseqüências do tratamento e o custo por ano de vida ganho, respetivamente. Posto isto, considera-se a avaliação económica imprescindível, na medida em que analisa o impacte do financiamento de determinada tecnologia de saúde na sociedade, retirando-se as devidas conclusões, nomeadamente a prioridade de financiamento desta.

No que diz respeito ao tempo de decisão, conclui-se que Portugal é um dos países europeus com maior atraso na decisão quanto ao financiamento dos medicamentos. Uma vez que o período de exclusividade de mercado para um medicamento de referência é de 10 anos após atribuição da autorização inicial, a indústria não só urge em obter receitas que permitam pagar todo o investimento inerente à descoberta de uma nova substância ativa, mas também recolher lucros, força motriz para novos investimentos.¹³ Destes 10 anos, é ainda subtraído o tempo despendido entre a atribuição da AIM e a decisão de financiamento, que dificulta ainda mais a rentabilidade económica desejada, ameaçada pelos medicamentos genéricos, biossimilares ou outras alternativas terapêuticas, devido a questões de eficácia e de preço.^{6,28,92}

O atraso na decisão de financiamento também tem impacte nos doentes. Apesar da possibilidade de se recorrer à Autorização de Utilização Especial (AUE) para se ter acesso a um determinado medicamento no SNS sem que este possua qualquer decisão de financiamento, a ativação deste mecanismo implica uma avaliação doente a doente, que não é garante de acesso, nem de equidade, pois depende do aval dos conselhos de administração hospitalar onde cada doente é acompanhado e do INFARMED, I.P..^{31,93}

Posto isto, para qualquer medicamento cujo titular de AIM ou seu representante legal pretenda ver financiado, seja através do regime geral ou excecional de participações, é

necessária uma avaliação farmacoterapêutica que distinga a novidade da inovação propriamente dita, bem como uma avaliação farmacoeconómica que avalie o impacto económico da utilização da tecnologia de saúde, num período temporal mais reduzido.

9. Referências Bibliográficas

1. Lei n.º 56/79, de 15 de Setembro. Diário da República, série I, N.º 214. Assembleia da República. Lisboa.
2. SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE - **Serviço Nacional de Saúde**. [Em linha]. [Consult. 3 julho 2019]. Disponível na Internet: <https://www.sns.gov.pt/sns/servico-nacional-de-saude/>
3. PORDATA - **SNS: despesa total e com pessoal ao serviço - Continente**. [Em linha]. [Consult. 3 julho 2019]. Disponível na Internet: <https://www.pordata.pt/Portugal/SNS+despesa+total+e+com+pessoal+ao+servi%C3%A7o+++Continente-330>
4. MARTINS, J. [et al.] - **SiNATS - Criar o Futuro**. 2014. [Consult. 16 abril 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1963929/SiNATS/4f9df178-482b-4f37-a15a-02041b4d3c48>
5. Portaria n.º 195-A/2015, de 30 de junho. Diário da República, 1.ª série, N.º 125. Ministério da Saúde. Lisboa.
6. INFARMED, I.P. - **Avaliação terapêutica e económica**. [Em linha]. [Consult. 16 abril 2019]. Disponível na Internet: www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica
7. RIDINGS, J. - **The Thalidomide Disaster, Lessons from the Past**. *Methods in Molecular Biology*, 947, (2013) 575-586.
8. Directiva 65/65/CEE do Conselho, de 26 de Janeiro. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*, 365L/0065.
9. Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*, L 31/67.
10. INFARMED, I.P. - **Procedimentos de autorização de introdução no mercado (AIM)** [em linha]. [Consult. 10 abril 2019]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos_de_aim
11. Directiva 2003/63/CE da Comissão, de 25 de Junho. *Jornal Oficial da União Europeia*, L 159/46.
12. COMISSÃO EUROPEIA - **Notice to Applicants: Procedures for marketing**

authorisation. 2A, Chapter 2. 2007. [Consult. 10 abril 2019]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap2_2007-02_en.pdf

13. Directiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004. Jornal Oficial da União Europeia, L 136/34.

14. AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS - **Authorisation of medicines.** [em linha]. [Consult. 10 abril 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>

15. Regulamento (CE) N.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março. Jornal Oficial da União Europeia, L 136/1.

16. Decreto-Lei n.º 124/2011, de 29 de Dezembro. Diário da República, 1.ª série, N.º 249. Ministério da Saúde. Lisboa.

17. Decreto-Lei n.º 305/98, de 7 de outubro. Diário da República, série I-A, N.º 231. Ministério da Saúde. Lisboa.

18. INFARMED, I.P. - **Avaliação de tecnologias de saúde** [em linha]. [Consult. 16 abril 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-tecnologias-de-saude>

19. Despacho n.º 22651/2000, de 9 de Novembro. Diário da República, série II, N.º 259. Ministério da Saúde. Lisboa.

20. Decreto-Lei n.º 205/2000, de 1 de Setembro. Diário da República, série I-A, N.º 202. Ministério da Saúde. Lisboa.

21. Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro. Diário da República, série I, N.º 191. Ministério da Saúde. Lisboa.

22. Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de Maio. Diário da República, série I, N.º 93. Ministério da Saúde. Lisboa.

23. Directiva 2011/24/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 9 de Março de 2011. Jornal Oficial da União Europeia, L 88/45.

24. COMISSÃO EUROPEIA - **Health technology assessment.** [em linha]. [Consult. 16 abril 2019]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/technology_assessment/overview_en.

25. HTA NETWORK - **Strategy for EU Cooperation on Health Technology Assessment**. 2014. [Consult. 16 abril 2019]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/technology_assessment/docs/2014_strategy_eu_cooperation_hta_en.pdf
26. INFARMED, I.P. - **Relatório de Atividades do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS)**. 2015. [Consult. 17 abril 2019]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1431404/Relatorio_Atividades_SiNATS_2015_Versao_Final.pdf/031f1f2b-3164-4f54-9b79-f8ec85d10e6b
27. WILSDON, T.; FIZ, E.; HADERI, A. - **A comparative analysis of the role and impact of Health Technology Assessment 2013 - Final report**. 2014. [Consult. 11 maio 2019]. Disponível na Internet: <https://www.efpia.eu/media/25706/a-comparative-analysis-of-the-role-and-impact-of-health-technology-assessment-2013.pdf>
28. Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho. Diário da República, 1.ª série, N.º 105. Ministério da Saúde. Lisboa.
29. Lei n.º 46/2012, de 29 de Agosto. Diário da República, 1.ª série, N.º 167. Assembleia da República. Lisboa.
30. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho. Diário da República, 1.ª série, N.º 115. Ministério da Saúde. Lisboa.
31. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Diário da República, 1.ª série, N.º 167. Ministério da Saúde. Lisboa.
32. INFARMED, I.P. - **Metodologia para Avaliação Farmacoterapêutica**. Versão 2.0, 2016. [Consult. 11 maio 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1963929/Metodologia+CATS/77f97467-01a9-4a82-8012-d6a608f420e1>
33. Portaria n.º 270/2017, de 12 de setembro. Diário da República, 1.ª série, N.º 176. Saúde. Lisboa.
34. INFARMED, I.P. - **Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos**. 1998. [Consult. 12 maio 2019]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1431404/Orien_Metodologicas_EAEM_98.pdf/97ecc641-7e57-4dd7-bf45-4f2e489b6917
35. DRUMMOND, M.; [et al.] - *Methods for the economic evaluation of health care programs*. 3.ª Edição. Oxford: Oxford University Press, 1997. ISBN 978-019-966-587-7.

36. HUNINK, M; [et. al.] - *Decision Making in Health and Medicine - Integrating Evidence and Values*. 2.ª Edição. Cambridge: Cambridge University Press, 2014. ISBN: 978-1-107-69047-9.
37. INFARMED, I.P. - **Avaliação tecnologias de saúde**. [Em linha]. [Consult. 11 maio 2019]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/en_GB/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica
38. SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE - **Medicamentos**. [Em linha]. [Consult. 12 maio]. Disponível na Internet: <https://www.sns.gov.pt/sns-saude-mais/medicamentos/>
39. Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de Outubro. Diário da República, 1.ª série, N.º 192. Ministério da Saúde. Lisboa.
40. INFARMED, I.P. - **Regimes excecionais de participação**. [Em linha]. [Consult. 13 maio 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-comparticipacao>
41. Portaria n.º 924-A/2010, de 17 de Setembro. Diário da República, 1.ª série, N.º 182. Ministério da Saúde. Lisboa.
42. INFARMED, I.P. - **Avaliação de tecnologias de saúde** [em linha]. [Consult. 23 dezembro 2018]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/en_GB/web/infarmed/relatorios-de-avaliacao
43. EMA - **Avaliação de tecnologias de saúde** [em linha]. [Consult. 22 dezembro 2018]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/field_ema_med_market_auth_date/%5B2015-12-31T23%3A00%3A00Z%20TO%202016-1231T22%3A59%3A59Z%5D/field_ema_med_status/authorised-36
44. EMA - **Assessment Report - Ibrance**. 2016. [Consult. 27 dezembro 2018]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ibrance-epar-public-assessment-report_en.pdf
45. EMA - **Assessment Report - Kisplyx**. 2016. [Consult. 27 dezembro 2018]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kisplyx-epar-public-assessment-report_en.pdf
46. EMA - **Assessment Report - Zepatier**. 2016. [Consult. 27 dezembro 2018]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zepatier-epar-public-assessment-report_en.pdf

47. EMA - **Assessment Report - Neparvis**. 2016. [Consult. 27 dezembro 2018]. Disponível na Internet:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/neparvis-epar-public-assessment-report_en.pdf
48. EMA - **Assessment Report - Uptravi**. 2016. [Consult. 27 dezembro 2018]. Disponível na Internet:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/uptravi-epar-public-assessment-report_en.pdf
49. EMA - **Assessment Report - Galafold**. 2016. [Consult. 27 dezembro 2018]. Disponível na Internet:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/galafold-epar-public-assessment-report_en.pdf
50. EMA - **Assessment Report - Kovaltry**. 2016. [Consult. 27 dezembro 2018]. Disponível na Internet:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kovaltry-epar-public-assessment-report_en.pdf
51. EMA - **Assessment Report - Ocaliva**. 2016. [Consult. 27 dezembro 2018]. Disponível na Internet:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ocaliva-epar-public-assessment-report_en.pdf
52. EMA - **Assessment Report - Cinqaero**. 2016. [Consult. 27 dezembro 2018]. Disponível na Internet:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cinqaero-epar-public-assessment-report_en.pdf
53. EMA - **Assessment Report - Ongentys**. 2016. [Consult. 27 dezembro 2018]. Disponível na Internet:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ongentys-epar-public-assessment-report_en.pdf
54. EMA - **Assessment Report - Taltz**. 2016. [Consult. 27 dezembro 2018]. Disponível na Internet:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/taltz-epar-public-assessment-report_en.pdf
55. EMA - **Assessment Report - Tagrisso**. 2015. [Consult. 27 dezembro 2018]. Disponível na Internet:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tagrisso-epar-public-assessment-report_en.pdf
56. EMA - **Assessment Report - Lonsurf**. 2016. [Consult. 27 dezembro 2018]. Disponível na Internet:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lonsurf-epar-public-assessment-report_en.pdf
57. EMA - **Assessment Report - Oncaspar**. 2015. [Consult. 27 dezembro 2018].

Disponível na Internet:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/oncaspar-epar-public-assessment-report_en.pdf

58. EMA - **Assessment Report - Spectrila**. 2015. [Consult. 27 dezembro 2018]. Disponível na Internet:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spectrila-epar-public-assessment-report_en.pdf

59. EMA - **Assessment Report - Portrazza**. 2015. [Consult. 27 dezembro 2018]. Disponível na Internet:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/portrazza-epar-public-assessment-report_en.pdf

60. EMA - **Assessment Report - Descovy**. 2016. [Consult. 27 dezembro 2018]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/descovy-epar-public-assessment-report_en.pdf

61. EMA - **Assessment Report - Epclusa**. 2016. [Consult. 27 dezembro 2018]. Disponível na Internet:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epclusa-epar-public-assessment-report_en.pdf

62. EMA - **Assessment Report - Odefsey**. 2016. [Consult. 27 dezembro 2018]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/odfsey-epar-public-assessment-report_en.pdf

63. INFARMED, I.P. - **Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Palbociclib**. 2019. [Consult. 10 março 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+p%C3%ABlico+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+lbrance+%28palbociclib%29+2019/8a80b456-686c-41ae-b1b5-aa9e9cded420>

64. INFARMED, I.P. - **Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Lenvatinib**. 2018. [Consult. 28 dezembro 2018]. Disponível na Internet:<http://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+p%C3%ABlico+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Kisplyx+2018/271b8d3b-964e-4e01-b765-5cdc913f782a?version=1.0>

65. INFARMED, I.P. - **Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Elbasvir + Grazoprevir**. 2017. [Consult. 28 dezembro 2018]. Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Zepatier+\(Elbasvir+%2B+Grazoprevir\)/d530d877-cff0-4502-a633-8ce00771edfe](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Zepatier+(Elbasvir+%2B+Grazoprevir)/d530d877-cff0-4502-a633-8ce00771edfe)

66. INFARMED, I.P. - **Relatório de Avaliação do Pedido de Participação de Medicamento para Uso Humano - Sacubitril + Valsartan**. 2017. [Consult. 28 dezembro 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1437513/Relat%C3%B3rio+P%C3%ABlico+Neparvis+%28sacubitril+%2B+valsartan%29+2018/745c9d4d-aa70-4dee-9f9d-310641dc2a9c>
67. INFARMED, I.P. - **Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Selexipag**. 2018. [Consult. 28 dezembro 2018]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o_Uptravi_Selexipag/35aa4a85-3bd8-4e34-bc74-ca4b5809b2b7
68. INFARMED, I.P. - **Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Migalastate**. 2018. [Consult. 28 dezembro 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Publica%C3%A7%C3%A3o+de+Parecer+net+-+Galafold/7ac16a9e-a703-48c1-934d-4bb2e6c96dd0>
69. INFARMED, I.P. - **Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Octocog alfa**. 2018. [Consult. 28 dezembro 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+p%C3%ABlico+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Kovaltry+%28octocog+alfa%29+2018/4c425b2e-3fc3-471e-a487-658ce6abb1a9>
70. INFARMED, I.P. - **Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Ácido obeticólico**. 2018. [Consult. 28 dezembro 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+p%C3%ABlico+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Ocaliva++%28%C3%8Icido+obetic%C3%B3lico%29+2018/28235510-af46-4e57-b323-ee74231a3154>
71. INFARMED, I.P. - **Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Reslizumab**. 2018. [Consult. 28 dezembro 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+p%C3%ABlico+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Cinquaero+%28Reslizumab%29+2018/298a1363-0941-4f8d-b2cf-f86f62476528>
72. INFARMED, I.P. - **Relatório de Avaliação do Pedido de Participação de Medicamento para Uso Humano - Opicapona**. 2018. [Consult. 28 dezembro 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1437513/Relat%C3%B3rio+p%C3%ABlico+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Ongentys+%28opicapona%29+2018/>

480e4495-bela-4ca1-8043-7d92dfd2cc59

73. INFARMED, I.P. - **Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Ixecizumab**. 2017. [Consult. 28 dezembro 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+p%C3%ABlico+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+-+Taltz+%28ixecizumab%29+2017/5a27c99b-0f94-4de3-b7d1-f4ff57825436>

74. INFARMED, I.P. - **Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Trifluridina + Tipiracilo**. 2018. [Consult. 28 dezembro 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+p%C3%ABlico+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Lonsurf+%28trifluridina+%2B+tipiracilo%29+2018/07bbab74-2956-4022-8fad-2e39145d414d>

75. INFARMED, I.P. - **Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Osimertinib**. 2017. [Consult. 28 dezembro 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Publica%C3%A7%C3%A3o+de+Parecer+net+-+Tagrisso/489f251a-eb14-407b-8381-951c63af692c>

76. INFARMED, I.P. - **Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Pegaspargase**. 2018. [Consult. 28 dezembro 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+de+Avalia%C3%A7%C3%A3o+Oncaspar+Pegaspargase/f5384c20-e846-4bff-9b9e-53af95916d8f>

77. INFARMED, I.P. - **Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Asparaginase**. 2018. [Consult. 28 dezembro 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+p%C3%ABlico+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Spectrila+%28Asparaginase%29+2018/dab39399-1a85-4c70-990d-f4f3524569c8>

78. INFARMED, I.P. - **Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Necitumumab**. 2017. [Consult. 28 dezembro 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+p%C3%ABlico+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+Portrazza+%28necitumumab%29+2018/c5b03f56-8513-4fc3-890c-3e9e0bee2a2c>

79. INFARMED, I.P. - **Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Emtricitabina + Tenofovir alafenamida**. 2018. [Consult. 28 dezembro 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/>

Publica%C3%A7%C3%A3o+de+Parecer+net+-+Descovy+2018/086a9b40-f9d5-4fec-b791-508736fe679d

80. INFARMED, I.P. - **Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Sofosbuvir + Velpatasvir**. 2017. [Consult. 28 dezembro 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1437513/Relat%C3%B3rio+P%C3%BAblico+de+Avalia%C3%A7%C3%A3o++Epclusa+%28Sofosbuvir+%2B+Velpat+asvir%29+2018/7d060124-6beb-4ef0-8f9f-e6fd6875018a>

81. INFARMED, I.P. - **Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Emtricitabina + Rilpivirina + Tenofovir alafenamida**. 2018. [Consult. 28 dezembro 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Publica%C3%A7%C3%A3o+de+Parecer+net+-+Odefsey+2018/09f8b999-f6a6-48db-bd36-2bc4fe202ec7>

82. KUSHNER, B.; [et al.] - **Desmoplastic small round-cell tumor: prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy**. Journal of Clinical Oncology, 14(5), (1996) 1526-1531.

83. EMA - **Data exclusivity, market protection, orphan and paediatric rewards**. 2018. [Consult. 4 julho 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-data-exclusivity-market-protection-orphan-paediatric-rewards-s-ribeiro_en.pdf

84. IQVIA - **EFPIA Patient W.A.I.T. Indicator 2018 Survey**. 2019. [Consult. 25 maio 2019]. Disponível na Internet: <https://www.efpia.eu/media/412747/efpia-patient-wait-indicator-study-2018-results-030419.pdf>

85. PINTO, C.; [et al.] - **Reuniões de Reflexão da Revista Portuguesa de Farmacoterapia**. Revista Portuguesa de Farmacoterapia, 7, (2015) 54-57.

86. COMISSÃO EUROPEIA - **Pharmaceutical Sector Inquiry - Preliminary Report**. 2008. [Consult. 5 junho 2019]. Disponível na Internet: http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/preliminary_report.pdf

87. CONSELHO ECONÓMICO E SOCIAL - **Parecer sobre a Proposta de Orçamento do Estado para 2018**. 2017. [Consult. 17 junho 2019]. Disponível na Internet: <http://www.ces.pt/storage/app/uploads/public/5a01e8/9c9/5a01e89c9a75f132008647.pdf>

88. COMISSÃO EUROPEIA - **External reference pricing of medicinal products:**

simulation-based considerations for cross-country coordination - Final Report. 2014. [Consult. 5 junho 2019]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/healthcare/docs/erp_reimbursement_medicinal_products_en.pdf

89. TRIBUNAL DE CONTAS - **Auditoria ao INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., e ao funcionamento do mercado do medicamento.** 2011. [Consult. 5 maio 2019]. Disponível na Internet: https://www.tcontas.pt/pt/actos/rel_auditoria/2011/2s/audit-dgtec-rel020-2011-2s-v1.pdf

90. OLIVEIRA, A.; BORGES, M.; MEDEIROS, P. – **O novo sistema de financiamento em oncologia – O papel do controlo de gestão.** Gestão Hospitalar. Janeiro 2014.

91. EVALUATEPHARMA – **World Previwe 2017, Outlook to 2022.** 2017. [Consult. 4 julho 2019]. Disponível na Internet: <https://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/WPI17.pdf>

92. COMISSÃO EUROPEIA - **O que precisa saber sobre medicamentos biossimilares.** 2013. [Consult. 4 julho 2019]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Documento+informativo+de+consenso+sobre+biossimilares_0.pdf/dc4a6def-bc69-444f-a597-2e1c5e6bb75f

93. EXIGO - **Financiamento Público dos Medicamentos em Portugal: Acessibilidade aos medicamentos com novas moléculas ou novas indicações terapêuticas.** 2010. [Consult. 4 julho 2019]. Disponível na Internet: <https://www.apifarma.pt/publicacoes/siteestudos/Documents/EstudoExigoPT.pdf>

10. Anexos

ANEXO I – Caracterização 49 medicamentos aprovados em 2016 por procedimento centralizado

Tabela I – Caracterização dos 49 medicamentos aprovados em 2016 por procedimento centralizado quanto à classificação ATC, estatuto de nova substância ativa, estatuto de medicamento órfão, tempo de avaliação e tipo de AIM.⁴³⁻⁶²

| | |
|---|--|
| Classificação ATC (nível principal) | <i>A – Alimentary tract and metabolism: 6 medicamentos (12,24%)</i> <i>B – Blood and blood forming organs: 6 medicamentos (12,24%)</i> <i>C – Cardiovascular system: 1 medicamento (2,04%)</i> <i>D – Dermatologicals: 1 medicamento (2,04%)</i> <i>G – Genito urinary system and sex hormones: 1 medicamento (2,04%)</i> <i>H – Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins: 2 medicamentos (4,08%)</i> <i>J – Antiinfectives for systemic use: 6 medicamentos (12,24%)</i> <i>L – Antineoplastic and immunomodulating agents: 17 medicamentos (34,69%)</i> <i>M – Musculo-skeletal system: 1 medicamento (2,04%)</i> <i>N – Nervous system: 3 medicamentos (6,12%)</i> <i>R – Respiratory system: 3 medicamentos (6,12%)</i> <i>V – Various: 2 medicamentos (4,08%)</i> |
| Estatuto de nova substância ativa | 18 Medicamentos, num total de 34 (fármacos obtidos por síntese química) |
| Estatuto de medicamento órfão | 15 Medicamentos, num total de 49, dos quais: • 8 Obtidos por síntese química • 7 Obtidos por via biotecnológica |
| Avaliação acelerada (<210 dias, salvo <i>clock stop</i>) | 8 Medicamentos (16%), num total de 49 |
| Tipos de AIM | <i>Standard: 43</i> medicamentos (88%) Condicional: 6 medicamentos (12%) Atribuída em circunstâncias excepcionais: 0 medicamentos |

Anexo 2 – Comparação dos estudos utilizados no EPAR versus Relatórios de Avaliação

Tabela 2 – Estudos utilizados no EPAR e no Relatório Público de Avaliação do INFARMED, I.P.. A negrito encontram-se os estudos mencionados em ambos os documentos.

| Substância Ativa (nome comercial) | Estudos EPAR | Estudos Relatórios de Avaliação | Observações | Ref. |
|---|---|---|--|-------|
| Palbociclib (Ibrance) | PALOMA-1 PALOMA-2 PALOMA-3 | PALOMA-1 PALOMA-2 PALOMA-3 | - | 44,63 |
| Lenvatinib (Kisplyx) | E7080-G000-2052 | E7080-G000-2052 | - | 45,64 |
| Trifluridina + Tipiracilo (Lonsurf) | RECOURSE J003-10040030 | RECOURSE | - | 56,65 |
| Osimertinib (Tagrisso) | AURA AURA 2 | AURA AURA 2 | - | 55,66 |
| Pegaspargase (Oncaspar) | CCG-1961 CCG-1962 DFCI-87-001 | DFCI-05-001 CCG-1952 Blood. 2014;123(13):2026-2033 Blood. 2007;109:2744-2750 | - | 57,67 |
| Asparaginase (Spectrila) | MC-ASP.4/ALL MC-ASP.5/ALL | Blood, 2008; 112:4832-4838 Haematologica 2013; 98(11) | - | 58,68 |
| Necitumumab (Portrazza) | SQUIRE I4X-MC-JFCK I4X-MC-JFCL I4X-IE-JFCB | SQUIRE | - | 59,69 |
| Emtricitabina + Tenofovir alafenamida (Descovy) | GS-US-292-0104 GS-US-292-0106 GS-US-292-109 GS-US-292-0111 GS-US-292-1249 GS-US-299-0102 GS-US-311-1089 | GS-US-311-1089 | - | 60,70 |
| Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa) | ASTRAL-1 ASTRAL-2 ASTRAL-3 ASTRAL-4 | ASTRAL-1 ASTRAL-2 ASTRAL-3 ASTRAL-4 ASTRAL-5 | O Relatório Público de Avaliação contém evidência publicada após a atribuição da AIM | 61,71 |
| Emtricitabina + Rilpivirina + Tenofovir alafenamida (Odefsey) | GS-US-264-0111 GS-US-292-0104 GS-US-292-0106 GS-US-292-0109 GS-US-292-0111 GS-US-292-0112 TMC278-C029 TMC278-C213 TMC278-C215 | Begley et al. 2015 | - | 62,72 |

| | | | | |
|-----------------------------------|--|--|--|-------|
| Elbasvir + Grazoprevir (Zepatier) | C-WORTHY C-SCAPE C-SALVAGE C-SWIFT C-SURFER C-EDGE C-EDGE CO-INFECTION C-EDGE – Treatment Experienced | C-SURFER C-EDGE C-SALVAGE C-EDGE CO-INFECTION | - | 46,65 |
| Sacubitril + Valsartan (Neparvis) | PARADIGM-HF | PARADIGM-HF | - | 47,66 |
| Selexipag (Uptravi) | GRIPHON AC-065A201 AC-065B201 AC-065B202 | GRIPHON NS-304/-02 Selexipag in comparison with Prostacyclin Analogues – Network meta-analysis | O Relatório Público de Avaliação contém evidência publicada após a atribuição da AIM | 48,67 |
| Migalastat (Galafold) | FACETS ATTRACT AT1001-041 AT1001-042 | FACETS ATTRACT | - | 49,68 |
| Octocog alfa (Kovaltry) | LEOPOLD I LEOPOLD II LEOPOLD KIDS | LEOPOLD I LEOPOLD II LEOPOLD KIDS A. J Blood Med. 2016;7:129-137 | O Relatório Público de Avaliação contém evidência publicada após a atribuição da AIM | 50,69 |
| Ácido obeticólico (Ocaliva) | POISE 747-205 747-201 LTSE (extension) 747-202 LTSE | POISE 747-201 747-202 Hepatology 2011;54(4):416A-417A | - | 51,70 |
| Reslizumab (Cinquaero) | 3081 3082 3083 3084 3085 | 3081 3082 3083 Am J Respir Crit Care Med 2011;184:1125-1132 | - | 52,71 |
| Opicapona (Ongentys) | BIPARK I BIPARK II Meta-análise BIPARK I-II BIA-91067-201 BIA-91067-202 | BIPARK I BIPARK II Opicapona no tratamento da doença de Parkinson. Revisão sistemática e meta-análise em rede. EXIGO 2017. | O Relatório Público de Avaliação contém evidência publicada após a atribuição da AIM | 53,72 |
| Ixecizumab (Taltz) | UNCOVER-I UNCOVER-2 UNCOVER-3 Análise integrada UNCOVER 1-3 UNCOVER-A UNCOVER-J | UNCOVER-I UNCOVER-2 UNCOVER-3 Hartz, S.; et al – Network meta-analysis to evaluate the clinical efficacy and safety of psoriasis treatments: consolidated report of the original and NMA update. Adelphi Values network partner. 18 July 2016, version 8.0 | O Relatório Público de Avaliação contém evidência publicada após a atribuição da AIM | 54,73 |