



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Daniel Santos Campolargo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Financiamento Público de Medicamentos Órfãos em Portugal” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Sara Bento, do Mestre Diogo Santos Teixeira e do Professor Doutor Carlos Alves e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Daniel Santos Campolargo

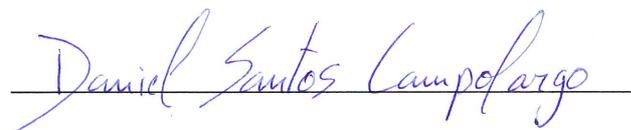
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Financiamento Público de Medicamentos Órfãos em Portugal” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Sara Bento, do Mestre Diogo Santos Teixeira e do Professor Doutor Carlos Alves e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021

*Eu, Daniel Santos Campolargo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas com o n.º 2016219729, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Financiamento Público de Medicamentos Órfãos em Portugal” 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 critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.*

Coimbra, 30 de setembro de 2021



(Daniel Santos Campolargo)

## **Agradecimentos**

*No fim da minha jornada académica e no início da minha vida profissional, chega a altura de agradecer aos que me acompanharam nesta caminhada.*

*Aos meus avós paternos, Aristides e Célia, por serem um exemplo de vida e dedicação que trago sempre no coração e nos meus pensamentos.*

*Aos meus avós maternos, Flávio e Lurdes, esta vitória também é para vocês aí em cima.*

*Ao meu pai e à minha mãe, Vítor e Elena, por serem os pilares da minha vida, pelo amor incondicional, apoio e paciência desde o meu primeiro segundo de vida.*

*Ao meu irmão, Diogo, por me acompanhar sempre e para sempre.*

*À Bruna, por todo o amor e apoio incondicional em todas as decisões da minha vida.*

*Aos meus amigos, André, Diogo, Rúben, Pedro, Rafael e Ana, por toda a amizade e momentos partilhados.*

*Aos Cabides, Tiago, Miguel, Gonçalo, Ricardo e Bruno, pelas confidências, pelas noitadas, pela amizade e por tudo o que levo de Coimbra.*

*À Imperial TAFFUC, por me ter possibilitado viver e sentir Coimbra.*

*À Comissão Organizadora da Queima das Fitas, pelo companheirismo e sentido de missão.*

*À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por me ter proporcionado uma grande formação académica e pessoal.*

*À Dra. Sara Bento e à equipa da Farmácia Tavares de Castro, por me mostrarem a profissão de uma forma tão apaixonada.*

*Ao Mestre Diogo Santos Teixeira, pela orientação, pelas conversas e pela amizade que fica.*

*Ao Professor Doutor Carlos Alves, pela orientação e disponibilidade para a elaboração deste trabalho.*

*As palavras aqui escritas nunca irão demonstrar todo o sentimento e lembranças que me passavam pelo coração, enquanto escrevi estes agradecimentos.*

*Obrigado a Coimbra, a cidade da eterna Saudade.*

**“A vida é breve,  
mas cabe nela muito mais do que somos capazes de viver”**

*José Saramago, em Deste Mundo e do Outro*

# Índice

## Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas .....	9
1. Introdução.....	10
2. Análise SWOT .....	11
2.1. <i>Strengths</i> (Pontos Fortes).....	11
2.1.1. Planeamento das Fases do Estágio .....	11
2.1.2. Localização .....	11
2.1.3. Avaliação e Medição de parâmetros bioquímicos, fisiológicos e físicos .....	12
2.1.4. Testagem à Covid-19.....	12
2.2. <i>Weaknesses</i> (Pontos Fracos).....	13
2.2.1. Pouca segurança no aconselhamento farmacêutico de alguns produtos .....	13
2.2.2. Balcão de atendimento e espaço da farmácia condicionado .....	13
2.3. <i>Opportunities</i> (Oportunidades).....	14
2.3.1. Preparação de manipulados.....	14
2.3.2. Formações.....	15
2.4. <i>Threats</i> (Ameaças) .....	16
2.4.1. Prescrição por Nome Comercial.....	16
2.4.2. Medicamentos esgotados e troca de laboratório.....	16
2.4.3. Testes de antigénios à Covid-19 participados.....	17
3. Apreciações Finais .....	18
4. Bibliografia.....	19
5. Anexos .....	20
Anexo I – Caso prático de queimadura solar .....	20
Anexo II – Caso prático de congestão nasal e odinofagia.....	20
Anexo III – Caso prático de antibióticos com probióticos.....	21

## Parte II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas .....	23
1. Introdução.....	24
2. Análise SWOT .....	26
2.1. <i>Strengths</i> (Pontos Fortes).....	26
2.1.1. Metodologia <i>Kaizen</i> .....	26
2.1.2. Condições para estagiar .....	26
2.1.3. Formação interna.....	27
2.2. <i>Weaknesses</i> (Pontos Fracos).....	28
2.2.1. Curto período de estágio .....	28
2.2.2. Teletrabalho .....	28
2.3. <i>Opportunities</i> (Oportunidades).....	29
2.3.1. Contacto com outras empresas.....	29
2.3.2. Evolução em Microsoft Office Excel® .....	29
2.3.3. Proximidade com os Assuntos Regulamentares.....	30
2.4. <i>Threats</i> (Ameaças) .....	30
2.4.1. Competitividade com profissionais com outra formação académica.....	30

3.	Considerações Finais .....	31
4.	Bibliografia.....	32
<b>Parte III - "Financiamento Público de Medicamentos Órfãos em Portugal"</b>		
	Lista de Abreviaturas .....	34
	Resumo .....	35
	Abstract.....	36
1.	Introdução.....	37
2.	Doença rara.....	39
3.	Medicamentos Órfãos .....	40
3.1.	Regulamento n.º 141/2000 (16 de dezembro de 1999).....	41
3.1.1.	Processo de Obtenção da Designação de Medicamento Órfão (artigo 5º do Regulamento n.º 141/2000).....	42
3.1.2.	Incentivos às empresas por parte da UE.....	44
4.	Fase pré-clínica e clínica do desenvolvimento de medicamentos órfãos.....	45
4.1.	Fases pré-clínicas e clínicas .....	46
4.2.	Desafios na fase clínica de medicamentos órfãos .....	46
5.	Obtenção da Autorização de Introdução no Mercado.....	48
5.1.	Pré-submissão do pedido de AIM.....	49
5.2.	Avaliação primária.....	49
5.3.	Avaliação secundária.....	50
5.4.	Outro tipo de pedidos de AIM .....	51
5.4.1.	Autorização por procedimento acelerado.....	51
5.4.2.	Autorização condicional de introdução no mercado .....	51
5.4.3.	Autorização em circunstâncias excecionais .....	52
6.	Financiamento .....	52
6.1.	Pedido de financiamento.....	53
6.2.	Técnicas de avaliação económicas.....	55
6.2.1.	Avaliações parciais .....	56
6.2.2.	Avaliações completas .....	58
6.3.	EQ-5D-5L.....	61
7.	Métodos.....	63
8.	Resultados e Análise .....	63
9.	Conclusões.....	68
10.	Bibliografia.....	70
11.	Anexos.....	76
	Anexo I – Redução ou isenção no pagamento de taxas regulamentares .....	76
	Anexo II – Fase Clínica dos medicamentos .....	77
	Anexo III – Resumo do processo de obtenção da AIM.....	78
	Anexo IV – Diferentes tipos de autorização utilizados por medicamentos órfãos no período de junho de 2013 a junho de 2020 .....	79
	Anexo V – Formulário para PICO após parecer positivo do CHMP (pré-AIM) .....	80
	Anexo VI – Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Tecnologias de Saúde.....	81
	Anexo VII – Questionário EQ-5D-5L.....	83

Anexo VIII – Termómetro EQ-VAS.....	84
Anexo IX – Gráfico circular das áreas de indicação dos medicamentos órfãos financiados em Portugal no período analisado .....	84
Anexo X – Evolução da percentagem de despesa total em medicamentos órfãos no período analisado.....	85
Anexo XI – Evolução do valor total de despesa anual em medicamentos órfãos no período analisado.....	85
Anexo XII – Volume total da despesa em medicamentos órfãos a nível mensal no período analisado.....	86
Anexo XIII – Relatórios mensais do consumo de medicamentos em meio hospitalar .....	87
Anexo XIV – Relatórios públicos de avaliação prévia do medicamento em meio hospitalar .....	92

***Parte I***  
**Relatório de Estágio em Farmácia**  
**Comunitária**  
Farmácia Tavares de Castro

Sob orientação da Dra. Sara Bento

## **Lista de Abreviaturas**

**FGP** – Formulário Galénico Português A.II.I

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

**SPMS** – Serviços Partilhados do Ministério da Saúde

**SWOT** – *Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats*

## I. Introdução

Tive a possibilidade de estagiar em farmácia comunitária na Farmácia Tavares de Castro, sob orientação da Dra. Sara Bento, de 5 de abril a 19 de julho de 2021. O facto de ter feito um estágio de verão nesta farmácia em 2019, facilitou o processo de entrosamento com a equipa e o conhecimento do espaço da farmácia.

No estágio em farmácia comunitária tencionava colocar em prática muitos dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso, como a validação da medicação, da sua posologia e do seu modo de utilização, a verificação de possíveis efeitos adversos à medicação, o aconselhamento de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e de outros produtos como suplementos e produtos de dermocosmética e aprofundar o conhecimento em Sifarma. Este último é normalmente abordado de forma prática numa unidade curricular do plano de estudos do curso, no entanto, com a pandemia, teve apenas uma abordagem teórica, sendo por isso uma “novidade” no estágio em farmácia comunitária. Além disso, pretendia executar alguns serviços farmacêuticos, como a medição de parâmetros bioquímicos ou a preparação de medicamentos manipulados.

Devido à pandemia, com as compras de produtos *online* a crescerem e o aumento da importância de um bom *marketing online*, seria importante perceber como é que as farmácias se adaptaram a esta situação, a nível de ações de *marketing* dos seus produtos, à promoção dos seus serviços farmacêuticos e ao facto de os utentes estarem cada vez mais informados e preocupados com a sua saúde, levando a que o grau de exigência e preparação de um farmacêutico seja cada vez mais elevado.

Um farmacêutico deve ser um profissional próximo dos utentes, com o objetivo de promover a saúde na população em que se encontra inserido. É muitas vezes o profissional de saúde ao qual os utentes recorrem em primeira instância para resolver situações de doença pouco grave, devido à confiança que depositam no farmacêutico, mas também, na minha opinião, devido ao facto de o aconselhamento farmacêutico ser um serviço de saúde gratuito.

Este relatório será exposto com recurso a uma análise SWOT do estágio. Este tipo de análise está dividido numa parte interna, em que são analisadas as Pontos Fortes (S – *Strengths*) e Pontos Fracos (W – *Weaknesses*) e numa parte externa em que são analisadas Oportunidades (O – *Opportunities*) e Ameaças (T – *Threats*). Serão ainda expostos três casos práticos experienciados durante o estágio na farmácia (Anexo I, II e III).

## **2. Análise SWOT**

### **2.1. Strengths (Pontos Fortes)**

#### **2.1.1. Planeamento das Fases do Estágio**

A primeira fase, passava por trabalho de *backoffice*, ou seja, rececionar encomendas, realizar devoluções, arrumar os medicamentos no local correto, organizar alguns expositores e conhecer melhor o Sifarma 2000® e o novo Sifarma. Na Farmácia Tavares de Castro apenas o atendimento e as encomendas instantâneas eram feitos no novo Sifarma, enquanto que, tudo o resto era feito no Sifarma 2000®.

Esta primeira fase, também foi importante para me familiarizar com as marcas que a farmácia tinha disponíveis, associá-las à substância ativa e aumentar a minha prática no sistema operativo da farmácia. Foram-me ainda facultados alguns fluxogramas para estudar, com o intuito de facilitar o meu aconselhamento em algumas situações.

Numa segunda fase, comecei por fazer alguns atendimentos na companhia de uma colega mais experiente. Com o avançar do estágio, já realizava atendimentos sozinho, no entanto, sempre que existia alguma dúvida, tinha a possibilidade de a esclarecer com uma colega. Nesta fase, tive também a possibilidade de conferir as validades dos produtos da farmácia e verificar as receitas médicas manuais para as enviar aos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS) para que depois de analisadas, a farmácia pudesse receber a comparticipação dos medicamentos comparticipados presentes na receita manual.

Com o aumento gradual de responsabilidades e autonomia, foi possível ir evoluindo ao longo do estágio, possibilitando a consolidação do conhecimento adquirido.

#### **2.1.2. Localização**

A Farmácia Tavares de Castro encontra-se muito bem localizada na cidade de Oliveira do Bairro, estando ao lado do posto de correios da cidade, perto da câmara municipal e a zona onde se localiza apresenta muito comércio, sendo assim possível ter um bom fluxo de utentes. Estas características permitiram que, durante o meu estágio, tenha sido confrontado com várias situações patológicas que enriqueceram ainda mais a minha formação e me capacitaram para resolver problemas no futuro, caso deseje seguir por esta vertente profissional.

### **2.1.3. Avaliação e Medição de parâmetros bioquímicos, fisiológicos e físicos**

A Farmácia Tavares de Castro dispõe de dispositivos que permitem medir parâmetros bioquímicos, fisiológicos e físicos como glicémia, colesterol total, triglicéridos, pressão arterial, peso e altura. Com estes serviços farmacêuticos conseguimos monitorizar o estado de saúde dos utentes da farmácia ao longo do tempo, permitindo avaliar os efeitos da medicação e a evolução de algumas patologias.

Este tipo de serviços permite ao farmacêutico interagir com uma maior proximidade ao utente e obter mais informações, para poder realizar um melhor aconselhamento, principalmente na área da *Diabetes mellitus*, hipertensão arterial e hipercolesterolemia.

### **2.1.4. Testagem à Covid-19**

A pandemia ao longo do último ano assumiu uma grande volatilidade, sendo que quase semanalmente eram adotadas medidas de combate a esta. Num determinado período, o Estado Português decidiu que deveria existir uma testagem superior à já existente e, para isso, permitiu que fossem vendidos testes de antígeno à Covid-19 nas farmácias [1] e, mais tarde, que se realizassem testes nas farmácias que quisessem ser aderentes a esta testagem.

A Farmácia Tavares de Castro foi uma das farmácias que aderiu a este programa de testagem, tendo alguns dos seus colaboradores recebido formação para poderem realizar os testes. Aderir a esta iniciativa do Governo, permitiu que a farmácia aumentasse a sua visibilidade no município, visto que era a única que realizava testes neste.

O Estado procurava estimular ainda mais a testagem e seguiu para a comparticipação total dos testes [2], na altura em que este começou a ser exigido para muitas atividades sociais e a pandemia piorava. Neste momento, as farmácias podiam decidir se queriam ser aderentes à comparticipação, sendo que a Farmácia Tavares de Castro aderiu. Com isso viu aumentar, ainda mais, a procura da farmácia para a realização de testes, pois muito poucas farmácias aderiram aos testes comparticipados inicialmente. Este aumento provocou a alocação de um colaborador de manhã e outro à tarde para a realização dos testes.

Foi muito enriquecedor estar numa farmácia que aderiu a este sistema de testagem, pois permitiu perceber todos os gastos inerentes aos testes, como se desenrola o processo de registo dos testes e a gestão necessária para responder às necessidades da população.

## **2.2. Weaknesses (Pontos Fracos)**

### **2.2.1. Pouca segurança no aconselhamento farmacêutico de alguns produtos**

Muitas vezes, os utentes procuram um aconselhamento farmacêutico em áreas como a cosmética, a proteção solar, dermatologia, oftalmologia, ortopedia, material de proteção, dispositivos de suporte e produtos veterinários. Por isso, o farmacêutico deve estar preparado e atualizado para conseguir aconselhar da melhor maneira, consoante a situação.

No início do estágio, sentia muito pouca segurança no aconselhamento de muitos dos produtos das áreas acima referidas, que levava a que muitas vezes recorresse às minhas colegas mais experientes, para que o utente tivesse o melhor atendimento e visse o seu problema resolvido.

Alguma desta insegurança e dificuldade em aconselhar devia-se ao facto da pouca experiência natural, devido ao facto de estas áreas serem muito variáveis de farmácia para farmácia, visto que as marcas que cada farmácia tem ao seu dispor para estas áreas da saúde variam um pouco, mas também devido a existir uma escassa abordagem no plano de estudos do MICF sobre o aconselhamento destas inúmeras áreas.

Com o avançar do estágio, fui-me sentindo cada vez mais confiante nestas áreas, devido a formações que recebi na farmácia, a troca de ideias com as minhas colegas, a aconselhamentos que assisti e também por conhecer, cada vez melhor, os produtos que a farmácia tem para cada área terapêutica.

A área em que senti maior dificuldade no aconselhamento foi a área da cosmética, proteção solar e dermatologia, devido ao grande leque de opções que a farmácia dispunha e, ao facto de, muitas vezes, os utentes deslocarem-se à farmácia à procura de um determinado produto, e nesse momento a farmácia não ter o produto em *stock* ou não trabalhar com essa marca e eu ter dificuldade em sugerir outra opção equivalente, de outra marca que tivéssemos em *stock*, que iria resolver o problema do utente.

### **2.2.2. Balcão de atendimento e espaço da farmácia condicionado**

Antes de vivermos numa situação pandémica, a Farmácia Tavares de Castro dispunha de quatro balcões de atendimento e um gabinete de atendimento personalizado, possibilitando atender cinco utentes em simultâneo. Com as restrições de lotação impostas pelo Governo, apenas era permitido estarem três utentes na farmácia, levando a que os tempos de espera fossem muito maiores e que em horas de maior afluência, o atendimento tivesse que ser mais

rápido. Devido às restrições de lotação da farmácia, por vezes os utentes não tinham a perceção de que podiam entrar na farmácia e ficavam à espera fora da farmácia, aumentando o seu tempo de espera, tendo que ser o farmacêutico a ir chamar o utente para que este entrasse.

Nos balcões tiveram que ser aplicados acrílicos para que existisse uma barreira física entre o utente e o farmacêutico e foram retirados alguns lineares dispostos na farmácia, tendo por isso diminuído, significativamente, as compras por impulso por parte dos utentes, pois no balcão costumavam estar muitos produtos que os utentes podiam tocar e ler no momento em que estavam a ser atendidos, que facilitava a compra destes.

## **2.3. Opportunities (Oportunidades)**

### **2.3.1. Preparação de manipulados**

Atualmente, já não é habitual formularem-se medicamentos manipulados, visto que apenas é necessário quando não existem opções no mercado com a concentração/dosagem prescrita pelo médico. Nesse sentido, na Farmácia Tavares de Castro existem duas opções quando o utente necessita deste tipo de medicamento, podendo este ser formulado na própria farmácia ou ser feita uma encomenda à Farmácia Vitália que procede à formulação do medicamento pedido pelo utente.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de preparar a Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação a 70%, segundo o Formulário Galénico Português A.II.I. (FGP). Seguindo o protocolo do FGP, coloquei numa proveta rolhada cerca de 75 mL de álcool 70% (V/V). Pesei 5,0 g de ácido bórico e adicionei-o, aos poucos, ao álcool a 70%, agitando fortemente após cada adição, durante 20 segundos. Depois de adicionar todo o ácido bórico, completei o volume (100 mL) com álcool a 70% (V/V) e agitei durante 20 segundos. Deixei em repouso durante 1 hora, agitando a proveta durante 20 segundos, de 15 em 15 minutos. No fim, filtrei a solução saturada obtida para um frasco de vidro âmbar, com recurso a um funil com um filtro de pregas. Tive que verificar se as características organolépticas estavam concordantes com o FGP, colocar a solução na embalagem indicada pelo FGP e proceder à rotulagem descrita no FGP.

Segundo o FGP, devido ao ácido bórico ter atividade bacteriostática e fungistática, a indicação terapêutica da Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação a 70% é para o

tratamento tópico de otites externas, podendo também usar-se, em certos casos, nas otites médias crônicas e no ouvido já operado.

### **2.3.2. Formações**

A área da saúde está em constante mudança, tendo-se verificado ainda mais com o desenrolar da pandemia. Estando os farmacêuticos inseridos nesta área, é importante que estes estejam constantemente atualizados quanto a novos medicamentos, a novos dispositivos médicos e até a novas plataformas e *softwares*, para que os cuidados de saúde prestados ao utente sejam os melhores.

Durante o meu estágio, tive a possibilidade de receber formação em diversas áreas de aconselhamento, podendo destacar três formações de três marcas, a Prim<sup>®</sup>, a Tilman<sup>®</sup> e a Baush + Lomb<sup>®</sup>.

A Prim<sup>®</sup> é uma empresa espanhola com mais de 150 anos, que se foca em produtos de ortopedia. A formação foi lecionada por um fisioterapeuta, que explicou de forma sucinta e muito acessível como é que cada produto atuava no corpo humano, como iria melhorar a condição da pessoa que o estava a utilizar, qual tecido aconselhar para determinadas situações e como utilizar da melhor forma cada produto. Isto foi muito importante para colmatar algumas lacunas que tinha em produtos de ortopedia.

A Tilman<sup>®</sup> é uma empresa belga, focada em produtos fitoterapêuticos. A formação foi dada por uma farmacêutica que apresentou várias opções terapêuticas para alguns problemas de saúde *minor*, que podem ser resolvidos com recurso a produtos fitoterapêuticos, que apresentam menos reações adversas e têm cada vez mais procura por parte dos utentes, por serem à base de plantas e produtos naturais.

Por último, a Baush + Lomb<sup>®</sup> é uma empresa canadiana, focada em produtos oftálmicos. A formadora abordou vários temas como olhos cansados, olhos irritados, olhos secos e conjuntivite, que são as queixas oftálmicas com maior prevalência nas farmácias. Foram apresentadas quais as melhores soluções para cada uma das situações supracitadas, tendo sido muito importante para conseguir fazer um melhor aconselhamento na área dos oftálmicos.

## 2.4. Threats (Ameaças)

### 2.4.1. Prescrição por nome comercial

Aconteceu por vezes, os utentes chegarem à farmácia com receitas médicas em que eram prescritos medicamentos por nome comercial ou por laboratório, existindo opções genéricas mais baratas para o utente. Muitas vezes os utentes queriam a opção mais barata, mas o Sifarma não permitia fazer a comparticipação, pois estava prescrito uma determinada marca. Estas situações, levavam a que muitas vezes os utentes ficassem descontentes, porque acabavam por pagar mais pelo medicamento.

### 2.4.2. Medicamentos esgotados e troca de laboratório

Foi uma situação com que me deparei algumas vezes durante o meu estágio na Farmácia Tavares de Castro. Era muitas vezes problemático para o utente quando um medicamento estava esgotado, pois via-se privado de obter a sua medicação e assim ter a sua patologia controlada. No entanto, quando existia a opção de mudar o laboratório mantendo a molécula, a dosagem e a forma farmacêutica, o utente, maior parte das vezes, não se sentia muito confiante em fazê-lo, apesar da explicação dada pelos profissionais de saúde, acabando muitas vezes por preferir ficar sem medicação até que a medicação que toma normalmente, ficasse novamente disponível.

A problemática dos medicamentos esgotados pode ter várias causas, sendo uma delas o fenómeno *parallel trade*, ao qual assisti quando estive no mês de agosto de 2021 a estagiar numa farmácia comunitária no Reino Unido. Quando estava a preparar a medicação de um utente, deparei-me com uma caixa em português e fui questionar a farmacêutica o porquê da literatura daquela caixa estar em português. A farmacêutica explicou-me que estes medicamentos, no Reino Unido, ficam mais baratos para as farmácias quando comparados aos que têm a literatura em inglês.

Basicamente, o *parallel trade* é feito por armazenistas que compram medicamentos num país em que o preço praticado pelo fabricante desse medicamento é inferior (ex: Portugal) e vão vendê-lo a um país onde o preço desse medicamento é superior (ex: Reino Unido), conseguindo vender esse medicamento mais barato do que o preço normalmente praticado nesse país, tornando-se mais competitivos [3]. Este fenómeno leva a que os medicamentos que deviam vir ou ficar em Portugal, sejam vendidos para o mercado do Reino Unido, pois

existe um maior poder de compra neste país, resultando, por vezes, na falta de alguns medicamentos em Portugal.

### **2.4.3. Testes de antígenos à Covid-19 participados**

Com o avançar da pandemia e a necessidade de a controlar e mitigar, o Estado Português pretendia que existisse uma maior testagem da população para conseguir localizar os focos de contágio. Uma das medidas encontradas, foi avançar para a participação total dos testes de antígenos realizados nas farmácias. Para que o utente pudesse aceder aos testes participados, este não podia ter o esquema vacinal completo, tinha que ter mais de 12 anos, não ter estado infetado com o vírus SARS-CoV-2 há menos de 6 meses e só podia ser testado até 4 vezes por mês [2].

O problema desta medida foi logístico, visto que quando entrou em vigor, as farmácias que aderiram aos testes participados, não tinham uma plataforma preparada para registarem os testes como participados, acabando por ter que arquivá-los e esperar que a plataforma estivesse operacional para os registar. As farmácias, com estes problemas, sentiram-se algo desamparadas no processo de participação. Mais tarde, surgiu no Sifarma a forma de registar os testes participados, no entanto, deveria ter estado tudo operacional quando começou a participação dos testes aos utentes.

### 3. Apreciações Finais

Depois dos meses de estágio na Farmácia Tavares de Castro, considero que fiquei mais consciente da importância que um farmacêutico tem para a sua população local, visto que muitas vezes somos o primeiro profissional de saúde ao qual as pessoas recorrem em muitas situações de doença pouco grave. Por isso, um farmacêutico deve ser um profissional organizado, com capacidade de comunicação e muito paciente para com os seus utentes, porque muitas vezes as pessoas vão à farmácia em situações complicadas da sua vida.

É importante referir que, um farmacêutico deve estar preparado para tomar decisões no campo da gestão, visto que deve decidir quais as melhores opções para a farmácia a nível económico na compra de medicamentos, na escolha dos fornecedores que lhe dão melhores condições, na gestão dos *stocks* da farmácia e dos serviços prestados pela farmácia. Uma farmácia, apesar de ser um estabelecimento ao serviço da comunidade, tem que ser rentável e para isso é necessário existir uma boa gestão da mesma.

Penso ter sido uma experiência diferente em relação a quase todos os anos anteriores do MICEF, visto que estagiei durante uma pandemia, em que nas farmácias eram vendidos e feitos testes à Covid-19, tendo a possibilidade de perceber como todo o processo se desenrolava. Foi ainda possível, acompanhar as preocupações e tirar dúvidas aos utentes quanto ao processo de vacinação, que foi decorrendo nos centros de vacinação, sendo que muito dos utentes procuravam a farmácia para receber algum aconselhamento em relação à vacina.

Finalizo o meu estágio curricular na Farmácia Tavares de Castro uma pessoa mais capacitada para no futuro desempenhar funções numa farmácia comunitária, com a consciência de que ainda há muito para aprender sobre uma profissão muito nobre e que está em constante evolução.

Resta-me agradecer à equipa da Farmácia Tavares de Castro liderada pela Dra. Sara Bento, que tudo fizeram para que pudesse evoluir e aprender o máximo no pouco tempo que estive na farmácia.

## 4. Bibliografia

- [1] INFARMED I.P. - **Portaria n.º 56 2021 - Regime Excecional no âmbito da Covid-19**, (2021) <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Overview-rapid-test-situation-for-COVID-19-diagnosis-EU-EEA.pdf>.
- [2] Ministério da Saúde - **Portaria n.º 138-B/2021**, (2021).
- [3] T.N. Bart - **Parallel trade of pharmaceuticals: A review of legal, economic, and political aspects**, *Value Heal.* 11 (2008). p. 996–1005.
- [4] INFARMED I.P. - **Resumo das Características do Medicamento, Strepfen Sem Açúcar**, (2021).
- [5] INFARMED I.P. - **Resumo das Características do Medicamento, Sinutab II**, (2017).
- [6] INFARMED I.P. - **Resumo das Características do Medicamento, Prolif**, (2021).

## 5. Anexos

### Anexo I – Caso prático de queimadura solar

Um senhor com 60 anos dirigiu-se à farmácia queixando-se de uma queimadura solar nas costas que contraiu durante o seu horário laboral. Comecei por questionar quando tinha ocorrido a exposição solar, tendo sido referido que tinha sido no dia anterior. Em seguida, o senhor pediu para que eu verificasse o estado das costas. Estas apresentavam vermelhidão e inflamação, tendo depois perguntado ao senhor se tinha dor ou prurido, sendo que este me respondeu que não.

Dada a informação obtida, comecei por perguntar se este era alérgico a corticosteroides e dado que este não era, aconselhei o uso do creme Pandermil® duas vezes por dia num máximo de sete dias de tratamento e nunca colocar o creme em zonas em que a pele não estivesse íntegra. Este creme tem como substância ativa a hidrocortisona na dosagem de 10mg/g, que é um corticosteroide de baixa potência, que vai diminuir a inflamação existente nos locais das queimaduras solares.

Aconselhei ao utente o Bepanthene® Creme, no entanto este referiu que já o tinha em casa e que até já o tinha aplicado no dia em que chegou com a queimadura. Recomendei ao utente continuar a aplicar o Bepanthene® Creme, visto que tem dexpanthenol que é um bom adjuvante da cicatrização, mas para ter algum intervalo de aplicação entre os dois cremes para serem ambos bem absorvidos pela pele. No caso de ter dores aconselhei o utente a tomar um Paracetamol 500mg de 8 em 8h. Se não se verificassem melhorias em três dias, foi referido que deveria ir ao médico.

Dado que o seu trabalho tem muita exposição solar, recomendei ainda que protegesse muito bem a zona afetada e que utilizasse proteção solar 50+ durante o seu horário de trabalho para que a situação não se voltasse a repetir.

### Anexo II – Caso prático de congestão nasal e odinofagia

Um senhor de 50 anos chegou à farmácia queixando-se de dor de garganta (odinofagia), congestão nasal e alguma dor de cabeça. Em primeira instância perguntei há quanto tempo tinha os sintomas referidos e este referiu que já estava assim há dois dias e em seguida perguntei se tinha alguma patologia como *Diabetes mellitus*, hiperplasia benigna da próstata, hipertensão ou asma.

O utente referiu que era diabético, mas não sofria de mais nenhuma patologia. Por isso, para a dor de garganta, aconselhei a toma de pastilhas Strepfen® sem açúcar, que tem como substância ativa o flurbiprofeno, que é um AINE, que vai ter uma ação analgésica e anti-inflamatória local. Aconselhei-o a tomar uma pastilha de 6 em 6h sem o uso concomitante de ibuprofeno [4].

Para a congestão nasal recomendei o Sinutab®II, pois tem na sua composição paracetamol que é um analgésico que irá atuar na dor de cabeça referida, que talvez tenha sido desencadeada pela congestão nasal, e tem ainda a pseudoefedrina que é um vasoconstritor que vai ajudar a aliviar a pressão causada pela congestão nasal sentida. A constrição dos vasos sanguíneos permite que menos fluído entre no nariz, que vai resultar na diminuição da inflamação das membranas nasais e da produção de muco [5]. Aconselhei o utente a tomar um a dois comprimidos a cada 6h, sem nunca ultrapassar os seis comprimidos por dia. Caso a situação não melhorasse em três dias aconselhei-o a procurar um médico ou a ligar para a Saúde 24.

### **Anexo III – Caso prático de antibióticos com probióticos**

Chegou à farmácia uma senhora de 67 anos, com uma receita médica para o tratamento de uma possível infeção. Foi prescrito amoxicilina 1000 mg, de 12 em 12h, durante oito dias. No entanto, a utente refere que quando toma alguns antibióticos, existem dias durante o tratamento em que tem episódios de diarreia.

Devido a esta queixa por parte da utente, aconselhei-a a tomar o Prolif®, que são cápsulas com um liofilizado de *Saccharomyces boulardii* que é uma levedura, por isso não é suscetível à ação antibacteriana do antibiótico, conseguindo assim ter uma ação de reposição da flora intestinal, tratar diarreias agudas e prevenir diarreias associadas a antibióticos [6]. Visto que o antibiótico é tomado duas vezes por dia, o Prolif® deve ser tomado ao mesmo tempo que o antibiótico, ou seja, uma cápsula de doze em doze horas. A utente foi ainda aconselhada a beber muita água, evitar alimentos com gorduras e bebidas alcoólicas. Se, durante o tratamento, tivesse diarreia mais de 3 dias seguidos, fezes com sangue ou muco, foi aconselhado que a utente procurasse um médico ou ligasse para a Saúde 24.

***Parte II***  
**Relatório de Estágio em Indústria**  
**Farmacêutica**  
Bluepharma Genéricos – Comércio de  
Medicamentos S.A.

Sob orientação do Mestre Diogo Santos Teixeira

## **Lista de Abreviaturas**

**AR** – Assuntos Regulamentares

**BLGN** – Bluepharma Genéricos – Comércio de Medicamentos S.A.

**FFUC** – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MOQ** – Quantidades Mínimas de Encomenda

**SIATS** – Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde

## I. Introdução

Devido à enorme amplitude de conteúdos que o nosso Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) nos oferece, temos a capacidade de trabalhar em múltiplas áreas como farmácia comunitária, farmácia hospitalar, Indústria Farmacêutica, distribuição, análises clínicas, investigação, entre outras. Devido a esta variedade de saídas profissionais, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) tem inúmeros protocolos com diversas entidades, para que os seus alunos possam, no quinto ano do MICF, estagiar na área que lhes despertou maior interesse e onde o farmacêutico tem um papel preponderante.

Com o avançar do curso, comecei a sentir que pretendia complementar o meu percurso académico com um estágio em Indústria Farmacêutica, além do estágio em farmácia comunitária, devido à possibilidade de conhecer uma nova realidade, de lidar com rotinas de trabalho completamente diferentes às de farmácia comunitária e de aproveitar ao máximo as oportunidades de estágios curriculares facultados pela FFUC.

Decidi por isso, candidatar-me a uma vaga no Grupo Bluepharma. Esta empresa tem um processo de entrevistas, que também acaba por nos preparar ainda melhor para o mundo profissional. Acabou por me ser dada a oportunidade de estagiar na Bluepharma Genéricos – Comércio de Medicamentos S.A. (BLGN), de 11 de janeiro a 2 de abril de 2021, no Setor de Licenciamentos do Departamento Comercial ficando sob orientação do Mestre Diogo Santos Teixeira.

A Bluepharma é uma empresa farmacêutica portuguesa sediada em Coimbra que iniciou a sua atividade em fevereiro de 2001, quando um grupo de profissionais ligados à Indústria Farmacêutica comprou uma unidade fabril sediada em São Martinho do Bispo (Coimbra), à Bayer AG [7]. O grupo Bluepharma, atualmente, conta com 20 empresas e emprega mais de 700 pessoas, estando nestas 20 empresas incluída a BLGN [8].

A BLGN iniciou as suas atividades no dia 28 de fevereiro de 2002, estando focada na distribuição de medicamentos genéricos principalmente em Portugal, Angola e Moçambique. Tem um portfólio de mais de 100 medicamentos que abrangem as principais áreas terapêuticas de ambulatório [9].

Desde o início das atividades da BLGN, esta tem-se mostrado uma aposta ganha, devido ao crescimento que tem tido nos últimos 20 anos, como se pode comprovar por algumas metas alcançadas durante esse período. Em 2003, a BLGN tinha apenas quatro medicamentos genéricos no seu portfólio, sendo que no ano de 2010 já tinha um total de quarenta e cinco

medicamentos genéricos no mercado, sendo que atualmente conta com 282 apresentações, 10 áreas terapêuticas e 109 produtos farmacêuticos. Em 2011, começou a exportar diretamente para o mercado sul-americano e em 2012 entrou no mercado de Moçambique e Angola. Já no ano de 2014, a BLGN atingiu a importante marca de três milhões de caixas vendidas e em 2018 valorizou ainda mais a sua marca com o lançamento da *Bluepharma App* [9].

Algumas destas metas alcançadas, ao longo dos anos, estão ligadas ao sucesso nas atividades de licenciamento da BLGN, sendo no setor dos licenciamentos onde é feita a recolha e o estudo de possibilidades de negócio de moléculas que não estão presentes no portfólio e também das que já estão presentes, são identificadas oportunidades de *in-licensing* das moléculas-alvo da empresa, é feita a análise da rentabilidade das moléculas através de *business cases*, procede-se à análise intensiva de contratos de licenciamento, são realizados pedidos de preço e comparticipação dos medicamentos depois de estes serem adquiridos e ainda é preparado o lançamento do medicamento no mercado.

Para analisar o meu período de estágio na BLGN foi feita uma análise SWOT que visa expor os Pontos Fortes (S – *Strengths*), os Pontos Fracos (W – *Weaknesses*), as Oportunidades (O – *Opportunities*) e as Ameaças (T – *Threats*) sentidas no estágio.

## **2. Análise SWOT**

### **2.1. Strengths (Pontos Fortes)**

#### **2.1.1. Metodologia Kaizen**

Com o intuito de melhorar os processos de funcionamento da sua instituição, a Bluepharma tem vindo a instituir ao longo dos últimos anos a metodologia *Kaizen*. A palavra *Kaizen* é de origem japonesa e significa “melhoria”, sendo que o objetivo desta metodologia aplicada numa empresa é procurar que exista uma melhoria contínua dos processos da empresa, estando toda a equipa integrada nessa melhoria [10].

Na BLGN foi possível ver a aplicação da metodologia *Kaizen*, principalmente através das reuniões diárias de equipa. As reuniões tinham como base uma agenda de trabalho, em que existiam tarefas atribuídas a uma ou a várias pessoas da equipa e dentro dessa tarefa existiam *checkpoints* que iam sendo desenvolvidos e superados ao longo do tempo, até que a tarefa estivesse concluída. Nas reuniões de *Kaizen*, os responsáveis pelas tarefas davam um *update* a toda a equipa da evolução desta e havia ainda espaço para uma troca de ideias sobre o assunto, sendo daí que surgiam os próximos *checkpoints* que necessitavam de ser executados dentro da tarefa. No fim da exposição e discussão do assunto, era atribuída uma data para que esta tarefa fosse novamente analisada em reunião *Kaizen*.

Esta análise diária das tarefas nas reuniões de *Kaizen* permitiu-me ter uma visão global do trabalho desempenhado pela equipa da BLGN. Depois destes meses na BLGN, considero que a metodologia *Kaizen* é fulcral para uma boa coordenação e organização entre equipas de trabalho, para ter todos os colaboradores informados em relação às tarefas que estão a ser desempenhadas e para que exista uma discussão sobre os assuntos da empresa resultando num crescimento diário e sustentado desta.

#### **2.1.2. Condições para estagiar**

O meu estágio na BLGN iniciou-se a 11 de janeiro de 2021. Neste período, o país começava a registar números demasiado elevados de infeções e mortes por SARS-CoV-2, por isso sentia-me um pouco receoso quanto à viabilidade do meu estágio.

Dada a situação, fui informado que o meu estágio seria todo em regime de teletrabalho, mas que o dia de “acolhimento” seria presencial para conhecer as instalações da Bluepharma.

Para que tivesse condições para estagiar através de casa, a Bluepharma facultou-me todos os dispositivos eletrónicos (computador, segundo ecrã, auscultadores e um rato) necessários para desempenhar as tarefas que tivesse durante o meu período de estágio. Estas condições deixaram-me ainda mais motivado para o estágio, visto que a empresa dava muito boas condições aos novos estagiários curriculares que recebeu. Uma empresa tendo esta estrutura montada, permite que os seus colaboradores, durante o período laboral, tenham todas as condições para trabalhar através de casa, sendo isto fulcral em tempos de pandemia.

### **2.1.3. Formação interna**

No primeiro dia, foi dada uma formação com o intuito de integrar os novos estagiários, que incidia na exposição da história da Bluepharma, como estava organizado o Grupo Bluepharma e que empresas integravam o grupo, algumas das iniciativas que a Bluepharma desenvolve ao longo do ano para os seus colaboradores, algumas estatísticas importantes do grupo e algumas informações importantes para que os estagiários fossem integrados da melhor forma.

Ao longo das primeiras semanas de estágio, foram-nos atribuídas formações para realizar na plataforma de formações da Bluepharma. Estas formações visavam instruir os novos colaboradores em relação a matérias como segurança e saúde no trabalho, meios informáticos utilizados pelos trabalhadores da Bluepharma, explicação da metodologia *Kaizen*, controlo de resíduos e cuidado ambiental e ainda assuntos regulamentares. Estas formações permitiram conhecer alguns departamentos da Bluepharma Indústria S.A, o *modus operandi* e as regras que existem na empresa, que se apresentam fulcrais para o seu bom funcionamento.

Recebi também uma formação contínua mais específica, por parte do meu orientador, para que fosse capaz de desempenhar as tarefas que me foram sendo atribuídas ao longo do estágio. Todos os momentos de formação foram fulcrais para que pudesse evoluir e aprender todos os dias, acabando por contribuir para que tivesse bases para desempenhar as tarefas que me foram delegadas, mas também para que ficasse mais preparado para o mundo do trabalho na área de Indústria Farmacêutica.

## **2.2. Weaknesses (Pontos Fracos)**

### **2.2.1. Curto período de estágio**

O plano curricular para o MICF dá a possibilidade aos alunos de estagiar em Indústria Farmacêutica, além do estágio em Farmácia Comunitária. No entanto, o tempo que temos disponível para estagiar em Indústria Farmacêutica é pouco, devido à complexidade das funções exigidas a um farmacêutico nesta área, à natural pouca experiência que um aluno do MICF de quinto ano apresenta nestas áreas de trabalho e à necessidade que existe de entrar nas rotinas de trabalho da equipa e da empresa para poder ser uma mais-valia.

Este curto espaço de tempo em que estamos na empresa também condicionou os planos de estágio do próprio orientador. As tarefas que este me atribuiu tiveram um universo temporal reduzido para que pudessem ser concluídas, sendo que muitas das tarefas que o departamento em que estagiei tem, apresentam universos temporais alargados, tendo sido apenas possível fazer parte de pequenas partes de alguns processos de licenciamento, ou então criar bases de dados que irão dar suporte a futuros licenciamentos.

### **2.2.2. Teletrabalho**

Era obrigatório trabalhar em regime de teletrabalho dado o contexto pandémico em que estávamos inseridos na altura em que comecei o meu estágio, sendo que mesmo depois desta pandemia o teletrabalho será sempre uma opção viável para alguns departamentos de uma Indústria Farmacêutica, visto que muitos departamentos conseguem ser eficientes e desempenhar as suas funções tanto a partir de casa como nos escritórios da empresa.

Apesar da grande receção que tive por parte da equipa da BLGN e de toda a disponibilidade que tiveram para me ajudar nas dificuldades que fui tendo ao longo do meu estágio, penso que se tivesse tido a oportunidade de estagiar em regime presencial teria sido ainda mais proveitoso a nível de desenvolvimento de relações interpessoais e de aprendizagem, porque com o teletrabalho acabava sempre por existir uma pequena distância, que em regime presencial não existiria.

## 2.3. *Opportunities* (Oportunidades)

### 2.3.1. Contacto com outras empresas

Uma das funções do setor de licenciamentos da BLGN como já foi referido, é definir moléculas alvo para integrarem o portfólio da empresa avaliando parâmetros financeiros intrínsecos a essa molécula e depois procurar empresas dispostas a negociar o *dossier* dessas moléculas. Ou seja, para podermos proceder ao *in-licensing*, é importante procurarmos empresas que se foquem no *out-licensing*.

Tive a oportunidade de estar em reuniões de apresentação, em que o foco passava por conhecer a história da empresa com quem existia a possibilidade de trabalhar e darmos a conhecer a nossa empresa, para que fosse criada alguma confiança entre as partes. Era também discutido que moléculas eram interessantes para a BLGN, que estavam presentes no portfólio da outra empresa, e algumas condições que a empresa podia garantir à BLGN (ex: MOQ, preço de compra).

Este contacto ajudou a perceber que um bom discurso, capacidade de negociação e um bom entrosamento entre ambas as partes é fulcral, para que seja possível chegar a um acordo. Foi também importante para conhecer e contactar com empresas de várias partes do globo, visto que tive a oportunidade de reunir com empresas da Índia, Espanha e Países Baixos.

### 2.3.2. Evolução em Microsoft Office Excel®

Para desempenhar muitas das tarefas que me foram atribuídas, como o desenvolvimento de bases de dados de contratos, de portfólios e de compras, necessitava de ter algumas bases no programa Excel®.

Essas bases que tinha no programa, por vezes, não eram suficientes, pois havia bases de dados que necessitavam de estar munidas de fórmulas com as quais nunca tinha trabalhado antes. Esta necessidade de trabalhar com novas fórmulas e funcionalidades do Excel®, fez com que estivesse muitas vezes fora da minha área de conforto e tivesse que pedir ajuda ao meu orientador, a outros colegas ou então simplesmente pesquisar na *internet* como as utilizar.

Estas tarefas permitiram-me aumentar o nível de conhecimento deste programa, que tem vindo a apresentar-se como uma ferramenta muito importante nesta área de trabalho, sentindo-me por isso, muito mais capacitado a nível profissional depois desta aprendizagem contínua ao longo do estágio.

### **2.3.3. Proximidade com os Assuntos Regulamentares**

As reuniões entre o departamento de Assuntos Regulamentares (AR) e alguns colaboradores da BLGN acontecem todas as semanas. É nestas reuniões que é feito o ponto de situação regulamentar dos produtos que estão sinalizados e são discutidos os próximos passos que serão dados em relação a cada produto. Estas reuniões são fulcrais, para que a equipa de AR da Bluepharma e a equipa da BLGN estejam em concordância e informadas em relação aos dossiês que estão a ser analisados nesse momento.

Uma das funções do setor de licenciamentos da BLGN é tratar dos pedidos de preço e comparticipação de um produto que já tenha a sua AIM aprovada, sendo que esse pedido é feito ao INFARMED I.P. na plataforma SIATS. O estudo de legislação sobre degradação de preços de medicamentos genéricos e o pedido de preço e comparticipação para um produto foram tarefas que desempenhei durante o estágio que me permitiram perceber como é calculado o preço de um medicamento genérico quando este entra no mercado e a comparticipação que este terá.

## **2.4. Threats (Ameaças)**

### **2.4.1. Competitividade com profissionais com outra formação académica**

A Indústria Farmacêutica representa uma grande oportunidade de trabalho para os farmacêuticos, no entanto, verifiquei que acaba por ser uma área de trabalho apeteçada por outras áreas de formação académica.

Na BLGN existem colaboradores com formações distintas desde ciências farmacêuticas, gestão, farmácia biomédica, *design*, entre outras, sendo a demonstração de que a Indústria Farmacêutica é uma área multidisciplinar e que necessita da contribuição de colaboradores de diferentes áreas para que a empresa esteja mais bem preparada para os desafios do quotidiano. Isto demonstra ser uma ameaça, visto que não são apenas farmacêuticos que concorrem para postos de trabalho na Indústria Farmacêutica, levando a um ambiente ainda mais competitivo na altura da procura de emprego.

### 3. Considerações Finais

O estágio na BLGN foi sem dúvida dos estágios mais enriquecedores e desafiantes que tive ao longo do meu período académico. Acabou por ser um estágio que me permitiu vivenciar um pouco as dinâmicas e rotinas de trabalho intrínsecas à Indústria Farmacêutica e permitiu concretizar um objetivo de estagiar neste setor antes de concluir o MICF.

O estágio no setor dos licenciamentos da BLGN permitiu-me ter uma visão importante dos processos negociais e regulamentares que um medicamento genérico tem que percorrer, quando já está na sua forma acabada, para chegar ao armazém e posteriormente ser libertado no mercado. Desde a avaliação económica da molécula através de *business cases*, a aquisição da AIM, a discussão e análise de todas as condições do produto em contrato (prazo de validade, *incoterms*, *MOQ*, *pooling*, preço, condições de pagamento, penalizações, entre outras), os pedidos de preço e participação, a avaliação de *artworks*, ao planeamento do lançamento do produto.

Foi fulcral para ter noções mais práticas de como as empresas farmacêuticas colocam um medicamento genérico no mercado, da degradação de preço que este sofre sempre que existe um medicamento genérico em que o pedido de preço é submetido primeiro e ainda da importância de estruturar um contrato que seja viável para ambas as partes.

Apesar da experiência enriquecedora deste estágio, penso que é importante procurar mais estágios além dos curriculares de 5º ano, para que possamos ter uma visão ainda mais abrangente e enriquecida em relação à profissão de farmacêutico, tanto a nível nacional como a nível internacional, para que antes do término do curso do MICF tenhamos uma noção mais prática da maioria das possibilidades profissionais que temos a explorar.

Resta-me agradecer à BLGN e a toda a equipa que trabalha todos os dias com um sorriso na cara e boa disposição, pela oportunidade de aprender, pela vossa disponibilidade, por criarem condições para que colocasse em prática alguns conhecimentos que aprendi durante a minha formação académica e ainda por me fazerem sentir um de vocês.

Por último, um sincero e sentido obrigado à Jéssica Sobreira pelas explicações, motivação para a leitura de legislação, conversas e risos e ao Diogo Teixeira pelas inúmeras horas de ajuda, pela grande orientação, motivação e amizade. Contribuíram para a minha evolução pessoal e profissional, tendo representado um marco importante no meu percurso formativo.

## 4. Bibliografia

- [7] **Quem somos | Bluepharma**, <https://www.bluepharma.pt/about-us.php> (Acedido a 27 de maio de 2021).
- [8] **Grupo Bluepharma | Bluepharma**, <https://www.bluepharma.pt/about-bluepharmagroup.php> (Acedido a 27 de maio de 2021).
- [9] **Bluepharma Genéricos | Empresa**, <https://www.bluepharmagenericos.pt/Empresa> (Acedido a 1 de junho de 2021).
- [10] **What is KAIZEN™**, [https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen.html#definition\\_kaizen](https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen.html#definition_kaizen) (Acedido a 3 de junho de 2021).

***Parte III***  
**“Financiamento Público de  
Medicamentos Órfãos em Portugal”**

Sob orientação do Prof. Dr. Carlos Alves

## **Lista de Abreviaturas**

**AIM** – Autorização de Introdução no Mercado

**CAGR** – *Compound Annual Growth Rate*

**CATS** – Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde

**CFT** – Comissão de Farmácia e Terapêutica

**CHMP** – Comité de Medicamentos para Uso Humano

**COMP** – Comité de Medicamentos Órfãos

**DDD** – Dose Diária Definida

**EM** – Estados-Membros

**EMA** – *European Medicines Agency*

**EPAR** – Relatório Público Europeu de Avaliação

**ERICA** – *European Rare disease research Coordination and support Action*

**FEDRA** – Federação das Doenças Raras em Portugal

**PIB** – Produto Interno Bruto

**PME** – Pequenas e Médias Empresas

**QALY** – *Quality Adjusted Life Year*

**QRVS** – Qualidade de vida relacionada com a saúde

**RCEI** – Rácio custo-efetividade incremental

**RCM** – Resumo das Características do Medicamento

**SIATS** – Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde

**SiNATS** – Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde

**SNS** – Serviço Nacional de Saúde

**UE** – União Europeia

## Resumo

As doenças raras são patologias com uma prevalência muito baixa. Existem poucas terapêuticas para estas doenças, sendo que quando existem são denominadas por medicamentos órfãos. Devido à baixa prevalência das doenças raras, à dificuldade em obter informação clínica sobre doenças raras e à baixa rentabilidade dos medicamentos órfãos, o acesso a estes medicamentos é mais complicado, quando comparado o acesso a medicamentos para patologias com maior prevalência. Com o intuito de facilitar esse acesso, a União Europeia (UE) criou um regulamento, no início do século XXI, que define o estatuto de medicamento órfão e estimula a Indústria Farmacêutica a investir neste tipo de medicamentos.

Todo o processo de obtenção do estatuto de medicamento órfão e obtenção de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) estão sob alçada da Agência Europeia do Medicamento (EMA), no entanto, os pedidos de financiamento são submetidos numa plataforma do INFARMED I.P..

Nesta monografia é abordado todo o processo de designação órfã, o processo de obtenção de AIM e de financiamento de um medicamento órfão, os tipos de análises económicas que são feitas, qual o investimento feito por Portugal de 2013 a 2020 em medicamentos órfãos e quantos pedidos de financiamento foram feitos e aceites em Portugal para este tipo de medicamentos.

**Palavras-chave:** Análise económica; Designação órfã; Doenças raras; Financiamento; Medicamentos órfãos.

## **Abstract**

Rare diseases are defined as pathologies presenting a very low prevalence. There is only a small number of drugs targeting treatment of rare diseases, which are called orphan drugs. Due to the low prevalence of these diseases, the difficulty in obtaining clinical information about them and the low profitability of orphan drugs, the access to these drugs is more complicated when compared to the access to therapeutics of more common diseases. In order to ease the access to orphan drugs, the European Union created a regulation, at the beginning of the 21st century, which defines the status of orphan drug and encourages the pharmaceutical industry to invest in it.

The entire process of obtaining an orphan drug status and the application of a Marketing Authorization (MA) is under the responsibility of the EMA. However, the funding requests are submitted through an INFARMED I.P. platform, where a pharmacotherapeutic evaluation of the orphan drug is made for the purpose of understanding if this medicine possesses any therapeutic or economic advantage.

In this document is explained the full process of orphan designation, how to obtain a MA and financing for an orphan drug, the types of economic analysis that are carried out, Portugal's investment in orphan drugs made between 2013 and 2020 and the number of funding requests made and accepted in Portugal for these drugs.

**Keywords:** Economic analysis; Financing; Orphan drugs; Orphan designation; Rare disease.

## I. Introdução

Ao longo das últimas décadas, temos assistido ao desenvolvimento de inúmeras áreas da saúde. Com esta evolução têm surgido cada vez mais armas terapêuticas, traduzindo-se em cuidados de saúde cada vez melhores, que resultam num aumento da esperança média de vida e no aumento do conhecimento em relação a doenças mais raras. Com o referido aumento da esperança média de vida, existem pessoas cada vez mais idosas e o número de pessoas nessa faixa etária também aumenta, levando a que surja a necessidade de mais e melhores cuidados de saúde. Esta situação sugere que a despesa em saúde tem tendência a aumentar ao longo dos anos.

A necessidade de mais e melhores cuidados de saúde leva a que exista uma preocupação política, ao nível da organização e gestão de recursos de saúde. O planeamento dos gastos e o modo de como são utilizadas e escolhidas as armas terapêuticas ganhou ainda mais ênfase, a nível nacional e internacional, devido à atual pandemia. Este panorama pandémico levou a uma sobrecarga do Serviço Nacional de Saúde (SNS), sendo por isso fulcral a referida gestão de gastos e a correta alocação de esforços clínicos, para que possamos retirar o maior benefício possível em saúde para os doentes, a partir do investimento em saúde que é feito.

O investimento feito no SNS por parte do Estado Português é uma quantia extremamente avultada, tendo sido analisado o Orçamento de Estado de 2019 e verificou-se que nesse ano o Estado Português investiu na saúde 9,5% do PIB [11], que nesse ano rondou os 203.470.100.000 € [12].

Uma grande parte deste valor é aplicado em medicamentos de uso hospitalar, sendo que a despesa do Estado em medicamentos em meio hospitalar tem aumentado nos últimos anos, visto que no fim do ano de 2013 a despesa anual foi de 974.824.353 € [13] e no fim do ano de 2020 a despesa já ascendia a 1.345.695.939 € [14], tendo uma CAGR de 4,71%.

Este investimento em medicamentos usados em hospitais do SNS é aplicado em inúmeras áreas da saúde, sendo uma dessas áreas as doenças raras. Com o aumento da investigação e o desenvolvimento da tecnologia, começaram a surgir novas terapêuticas para doenças com baixa prevalência, para as quais não havia qualquer terapêutica eficaz. Em muitas ocasiões, quando essa terapêutica existe, tem um valor muito avultado ou então os benefícios que esta traz ao utente são muito escassos. O objetivo da investigação de terapêuticas para doenças raras será procurar opções terapêuticas para patologias que não as têm e encontrar opções terapêuticamente e/ou economicamente mais viáveis, para as doenças raras que já têm algumas opções de tratamento.

Estas doenças com baixa prevalência desafiam o próprio SNS, visto que são tratadas, retardadas ou atenuadas por medicamentos órfãos, que são medicamentos com um valor monetário associado elevado, quando comparados à maioria dos medicamentos que são usados para o tratamento de patologias com maior prevalência. Além disso, têm como alvo muito poucas pessoas, levando a que estes sejam pouco rentáveis. Esta população-alvo de baixa prevalência associada ao elevado preço do medicamento leva a que o acesso a esta medicação seja mais complicado para o utente [15].

Um medicamento é considerado órfão quando este se destina a indicações terapêuticas com uma prevalência na Comunidade Europeia igual ou superior a 5 em cada 10 mil pessoas [16], confirmando-se o problema de se apresentar como um mercado extremamente pequeno para ser apetecível às indústrias farmacêuticas. Para que se possam investigar, criar e melhorar armas terapêuticas para combater as doenças raras, a União Europeia (UE) deve criar incentivos monetários e logísticos para que as indústrias se sintam estimuladas a desenvolver e a investir neste tipo de medicamentos.

Os medicamentos órfãos são financiados pelo Estado Português. No entanto, antes do financiamento pelo SNS, é importante haver uma avaliação farmacoeconómica para decidir se o fármaco analisado deve ser financiado, sendo avaliado, em primeira instância, a nível farmacoterapêutico, para haver a perceção se o fármaco que está a ser avaliado apresenta um valor terapêutico acrescentado em relação ao qual está a ser comparado, quando este existe. Em segunda instância, procura-se perceber se este é financeiramente viável em relação ao seu comparador, quando este existe [17].

Para concluir o que foi referido anteriormente, penso que será importante clarificar a forma como é adquirido este estatuto de medicamento órfão, que passos regulamentares são necessários para que este esteja disponível, como é a reflexão quanto ao financiamento destes medicamentos por parte do INFARMED I.P., quais os estímulos que a UE criou para as indústrias farmacêuticas investigarem e produzirem estes medicamentos, como tem crescido este mercado em Portugal e que peso têm estes medicamentos para o Estado Português. Será um tema atual de abordar devido às circunstâncias em que vivemos, em que todo o investimento feito em saúde deve ser ainda mais bem gerido.

## 2. Doença Rara

Uma doença rara é definida na generalidade por ser uma patologia com uma baixa prevalência, sendo que o valor da prevalência dessa doença, para que esta seja considerada rara, varia nas várias zonas do globo. Nos Estados Unidos, a doença é considerada rara quando esta afeta menos de 200.000 americanos [18], enquanto que, para as autoridades de saúde japonesas é considerada doença rara quando esta afeta menos de 50.000 japoneses [18]. Sendo este estudo focado em Portugal, é tida em conta a definição da UE, que define que uma determinada doença é rara quando a sua prevalência é igual ou menor a 5 pessoas a cada 10.000. Calcula-se que possam existir entre 6.000 a 8.000 doenças raras, estimando-se que 80% dessas doenças tenham origem em alterações genéticas [19]. Na UE, é estimado que as doenças raras afetem entre 27 a 36 milhões de pessoas [20], sendo considerada uma área de saúde fulcral de intervenção e desenvolvimento por parte dos órgãos máximos da UE. Em Portugal, segundo a FEDRA, estima-se que existam entre 600.000-800.000 pessoas com uma doença rara.

No campo das doenças raras a UE tem vários projetos em curso para ajudar a desenvolver a temática, como por exemplo o:

- **European Joint Programme on Rare Diseases** - O objetivo deste projeto é criar um ecossistema que permita a partilha de informação, o debate, a procura de financiamento e o aumento de investigações no ramo das doenças raras [21].

- **ERICA (European Rare disease research Coordination and support Action)** - O objetivo deste projeto é promover a pesquisa no campo das doenças raras, criar plataformas de partilha de informação e historial clínico e aumentar a qualidade dos ensaios clínicos. Com este esforço em conjunto de vários centros de pesquisa europeus, será mais fácil, para os doentes com este tipo de doenças, terem acesso a terapêuticas mais seguras, mais acessíveis e mais eficientes [22].

É importante haver este tipo de programas para estimular a investigação nestas áreas terapêuticas menos vantajosas a nível económico, visto que das doenças raras conhecidas, apenas 5% apresentam pelo menos uma opção farmacoterapêutica aprovada [23], significando que a maioria de doentes com patologias raras vêm-se privados de obter um diagnóstico, tratamento ou cura. Isto demonstra que é um mercado pouco explorado e que oferece oportunidades para a indústria farmacêutica. No entanto, as indústrias ficam algo retraídas quando avaliam a possibilidade de investir e desenvolver um medicamento órfão para o

diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma doença rara devido ao reduzido número de pessoas afetadas por este tipo de patologias, pela falta de conhecimento em relação a muitas destas doenças, ao elevado investimento que tem que ser feito e à baixa rentabilidade que os medicamentos órfãos na sua maioria apresentam [24].

### 3. Medicamentos Órfãos

Quanto à designação de medicamentos órfãos e à legislação deste tipo de medicação, os Estados Unidos da América foram os primeiros com a *Orphan Drug Act*, no ano de 1983 [25].

Já no final de 1991, em Singapura, foi estabelecida legislação em relação aos medicamentos órfãos nesse país [25].

Mais tarde, no Japão, em 1993, foi definida legislação para este tipo de medicamentos, sendo importante referir que, em 1972, este país foi pioneiro na formulação de um programa de pesquisa de doenças raras [25].

Em 1997, aparece pela primeira vez na Austrália legislação relativa a medicamentos órfãos [25].

Pela Europa, alguns Estados Membros (EM) foram implementando algumas medidas pontuais, como por exemplo, em 1990, a Suécia criou os primeiros centros especializados em doenças raras e, posteriormente, centros de informação em 1999. Já a Dinamarca, em 1990, criou centros de informação de doenças raras. Em 1997, é criado o *Orphanet*, um portal de informação sobre patologias raras, tendo sido idealizado em França [25].

No dia 16 de dezembro de 1999 é criado pela Comissão Europeia (CE) o Regulamento n.º 141/2000, entrando em vigor no dia 28 de abril de 2000. Esta legislação define que critérios devem respeitar um medicamento para ser considerado órfão, que incentivos são dados a indústrias que invistam no desenvolvimento e introdução no mercado destes medicamentos e define um Comité alocado e focado aos medicamentos órfãos, sendo denominado por Comité de Medicamentos Órfãos (COMP). No entanto, este regulamento necessitou de alguns ajustes e por isso a CE implementou no dia 27 de abril de 2000 o Regulamento n.º 847/2000 e depois disso, 3 anos mais tarde, a CE reescreveu as diretrizes de alguns dos artigos do regulamento.

### 3.1. Regulamento n.º 141/2000 (16 de dezembro de 1999)

Este regulamento foi elaborado com o intuito de estimular a indústria farmacêutica a desenvolver medicamentos que se apresentem menos apetecíveis do ponto de vista económico, devido à sua possível indicação terapêutica ter uma baixa prevalência e oferecer possibilidade aos doentes com doenças raras de terem medicamentos com as mesmas condições de qualidade, segurança e eficácia que são oferecidas a pessoas com patologias com uma maior prevalência. Foi também redigido para se conseguir filtrar os medicamentos órfãos que realmente trazem mais benefícios ao doente e ao serviço de saúde, definir os critérios necessários para se obter e manter uma designação de órfão, definir os incentivos dados às empresas que desenvolvam medicamentos com designação órfã e ainda instituir um Comité para avaliar os pedidos de designação órfã.

No **artigo 3º** deste Regulamento é definido que um medicamento é designado como órfão se respeitar os seguintes critérios [26]:

- A prevalência da patologia para a qual este tem indicação deve ser menor ou igual a 5 por cada 10.000 pessoas;
- O medicamento deve estar indicado para o diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma doença que ponha a vida em perigo, seja gravemente debilitante, grave ou crónica;
- Existir plausibilidade médica da indicação que é proposta no pedido de designação órfã, sendo que o promotor deve apresentar justificações e evidências científicas que demonstrem algum valor terapêutico do medicamento que visa obter a designação órfã;
- O medicamento apresente baixa rentabilidade para o promotor, ou seja, que sem os incentivos que a designação órfã confere este não iria gerar receitas suficientes que justificassem o investimento que teria de ser feito;
- Não exista qualquer método satisfatório de diagnóstico, prevenção ou tratamento dessa patologia com autorização na Comunidade Europeia. Ou se existir, o medicamento para o qual é pedido a designação deve oferecer mais benefícios do que aqueles que são utilizados.

Para avaliar se os pedidos de designação órfã são submetidos respeitando os critérios supracitados, foi criado, no seio da Agência Europeia do Medicamento (EMA), o Comité dos Medicamentos Órfãos (COMP), sendo que este apresenta outras funções além da referida, como aconselhar a CE na elaboração de políticas de desenvolvimento de medicamentos

órfãos, apoiar a CE na elaboração de normas de orientação, no apoio à CE nas mesas de discussão internacionais de medicamentos órfãos e ainda no contacto com os grupos de apoio a doentes com doenças raras [26].

No n.º 1 do artigo 5º deste regulamento é definido que o pedido de designação pode ser feito seja qual for a fase de desenvolvimento do medicamento, no entanto, esta designação tem que ser pedida antes da requisição da AIM [26].

### **3.1.1. Processo de Obtenção da Designação de Medicamento Órfão (artigo 5º do Regulamento n.º 141/2000)**

0) Antes de se iniciar realmente o processo a EMA propõe ao promotor uma reunião de pré-submissão, sendo esta facultativa. Estas reuniões servem para solidificar e preparar da melhor forma o pedido de designação órfã.

1) O promotor apresenta à EMA o pedido, que pode ser feito em qualquer fase do desenvolvimento do medicamento, antes de submeter o pedido de AIM. Este pedido deve vir acompanhado pelo nome ou razão social e endereço permanente do patrocinador, princípio(s) ativo(s) do medicamento, indicação terapêutica órfã pretendida e comprovação de que os critérios para obter essa designação estão a ser cumpridos. Se o pedido de designação for para o tratamento e prevenção de uma determinada patologia, o promotor terá de submeter dois pedidos de designação órfã, neste caso. Caso o medicamento já tenha obtido uma designação órfã para uma determinada indicação e o promotor pretenda obter uma nova indicação e esta obedeça aos critérios para que o medicamento seja considerado órfão, o promotor terá de fazer um novo pedido de designação.

2) Em diálogo com os EM, a EMA e as partes interessadas, a CE irá elaborar as normas orientadoras pormenorizadas sobre a forma de apresentação dos pedidos de designação e do respetivo conteúdo;

3) A EMA deve verificar a validade do pedido e elaborar um relatório destinado ao COMP. Se este se encontrar adequado, pode ainda existir uma requisição feita ao promotor de mais dados e documentos para acompanhar o pedido;

4) O COMP deve emitir um parecer no prazo de 90 dias após a receção de um pedido válido, sendo este *timing* assegurado pela EMA.

5) O COMP, ao elaborar o parecer, deve tentar chegar a um consenso, sendo que se isso não for possível entre os seus membros, o parecer será aprovado se existir um parecer positivo de pelo menos dois terços dos membros do COMP.

6) Se, no seu parecer, o COMP considerar que o pedido não preenche os critérios para obter a designação de medicamento órfão, a EMA deve informar prontamente o promotor. O promotor terá um prazo de 90 dias, após receber o parecer, de apresentar uma reclamação fundamentada, que a EMA irá transmitir ao COMP.

7) A EMA vai transmitir de imediato o parecer definitivo do COMP à CE, que terá de tomar uma decisão no prazo de 30 dias após a receção do parecer. Se a decisão da CE não for conforme com o parecer do COMP, a CE terá de submeter uma proposta ao Conselho das Comunidades Europeias relativamente às medidas a tomar, sendo que o Conselho irá deliberar por maioria qualificada. Se a decisão do Conselho se alargar mais de 3 meses desde que a CE submeteu a proposta, a CE poderá adotar as suas propostas, salvo se o Conselho se pronunciar por maioria contra as medidas propostas pela CE.

8) A decisão é notificada ao promotor e comunicada à EMA e às autoridades competentes dos EM, que no caso de Portugal é o INFARMED I.P..

9) O medicamento designado é inscrito no Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos.

10) O promotor terá de apresentar anualmente à EMA um relatório sobre o estado de desenvolvimento do medicamento designado órfão.

No caso de o titular de uma designação pretender **transferir essa mesma designação de medicamento órfão para outro promotor**, deve apresentar um pedido à EMA. A CE irá elaborar normas orientadoras pormenorizadas sobre a forma de apresentação do pedido de transferência, do seu conteúdo e de todas as informações necessárias relativas ao novo promotor, com a ajuda dos EM, da EMA e das partes interessadas. O Citrato de Sildenafil a 18 de outubro de 2018 sofreu uma transferência de designação de medicamento órfão para outro promotor [27].

Um medicamento órfão pode acabar **por perder a designação**, sendo retirado do Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos, se o promotor solicitar, se antes da obtenção de AIM os critérios de designação órfã deixarem de estar preenchidos ou no fim do período de exclusividade de mercado (10 anos) [26].

### 3.1.2. Incentivos às empresas por parte da UE

Foi referido, que para estimular as indústrias farmacêuticas a investir e investigar na área das doenças raras de modo a sintetizar medicamentos órfãos para diagnosticar, prevenir ou tratar este tipo de doenças, a UE procurou criar incentivos para que este mercado se tornasse mais apetecível, como por exemplo:

- **Ter acesso direto ao procedimento centralizado para avaliação do pedido de AIM** - obrigatório para medicamentos órfãos [28], sendo que quando é aceite, o medicamento fica imediatamente aprovado em 29 países (27 EM, Noruega e Islândia) [25].

- **Acesso a assistência protocolar e no plano de desenvolvimento científico por parte da EMA** - o promotor pode solicitar uma opinião à EMA sobre a evidência científica e conteúdo regulamentar apresentado, antes de submeter um pedido de AIM [25].

- **Redução ou isenção no pagamento de taxas regulamentares** - as isenções são aplicadas em momentos específicos do processo regulamentar e estas estão dependentes do poderio económico do promotor [25]. Mais de metade dos medicamentos que recebem a designação de órfão, são desenvolvidos por Pequenas e Médias Empresas (PME) [29]. É importante referir que as PME estão isentas de qualquer taxa nos processos regulamentares, quando investem no desenvolvimento de medicamentos órfãos (Anexo I). Por exemplo, segundo o número I do artigo 3º do Regulamento (CE) n.º 297/95 do Conselho de 10/02/1995 tendo sido alterado pelo Regulamento (CE) n.º 2018/471 da CE de 21/03/2018 a taxa base para um pedido de AIM, de uma única dosagem associada a uma forma farmacêutica e uma apresentação é de 286.900€ [30].

- **Garantir exclusividade de mercado na Comunidade Europeia** - o período dessa exclusividade é de 10 anos, após ser obtida a AIM na CE. É importante frisar que esta exclusividade será apenas para a indicação terapêutica para a qual a designação de medicamento órfão foi atribuída. Isto garante que nesses 10 anos, para essa determinada doença rara, não poderá entrar no mercado nenhum medicamento similar<sup>1</sup> com a mesma indicação terapêutica [25]. Este período pode ser reduzir para 6 anos, se no fim do seu quinto ano, o medicamento já não cumprir os critérios estabelecidos para obtenção da designação de órfão, nomeadamente quando é demonstrado que este medicamento é rentável e não

---

<sup>1</sup> Definido pela alínea b) do nº3 do artigo 3º do Regulamento CE n.º 847/2000

necessita da exclusividade do mercado. Nesta altura o EM deve informar a EMA, de forma fundamentada, para que seja retirada a designação e, por consequência, a exclusividade de mercado no período que resta [26]. Se aparecer um requerente que comprove que o seu medicamento, que apesar de ser análogo ao órfão autorizado, é mais seguro, eficaz ou clinicamente superior a este, pode ser concedida uma AIM com a mesma indicação terapêutica, incitando assim a melhoria contínua das terapêuticas [26]. Pode ainda ser concedida uma AIM a um medicamento similar, antes dos 10 anos findarem, se o titular da AIM do medicamento órfão não tiver capacidade industrial suficiente para satisfazer a procura do mesmo, ou se o titular da AIM do medicamento órfão der o consentimento para que um medicamento similar possa ser aprovado [26];

- **Acesso a apoios financeiros à investigação no âmbito dos programas comunitários específicos** - como por exemplo, o programa *Horizon 2020*, do qual faz parte o ERICA, que estimula a inovação tecnológica com investimento monetário da Comunidade Europeia. Outro apoio promovido pela EU à investigação destes medicamentos foi a criação da IMI (*Innovative Medicines Initiative*), que estimula a investigação farmacêutica através de financiamento a partir de fundos europeus, mas também da própria indústria farmacêutica [31]. Atualmente apresenta já uma despesa acumulada em investigação de 5.300.000.000 €. Tendo o medicamento a designação de órfão, o acesso a este tipo de financiamento é facilitado.

#### **4. Fase pré-clínica e clínica do desenvolvimento de medicamentos órfãos**

O medicamento órfão, antes de seguir para a etapa de pedido de AIM, necessita de apresentar algumas informações de teor clínico para conseguir essa autorização. Já verificámos que para os medicamentos órfãos, essa informação pode ser mais escassa quando comparamos com medicamentos para doenças com maior prevalência, sendo que nestes casos existe a possibilidade de obter essa informação a partir de estudo clínicos pós-aprovação [32].

Em primeira instância, o medicamento passa por testes pré-clínicos, que são testes *in vitro* e em animais. O objetivo destes testes é avaliar os riscos que o ser humano e o meio ambiente incorrem quando um ser humano toma o medicamento em teste, na posologia e via de administração que estão propostos [33].

## 4.1. Fases pré-clínicas e clínicas

A **fase de testes pré-clínicos** está dividida em 3 tipos de estudos:

- **Farmacológicos** - São os primeiros ensaios a ser feitos, sendo estes testes que geram as primeiras informações farmacológicas quanto ao mecanismo de ação, ao potencial terapêutico, a alguns efeitos secundários, a alguns efeitos adversos em sistemas importantes do nosso organismo e algumas interações com medicamentos a nível de ação farmacológica [33].

- **Farmacocinéticos** - Testes que geram informação de absorção, distribuição, metabolismo, excreção, inibição ou indução enzimática e ainda interação farmacocinética com outros medicamentos [33].

- **Toxicológicos** - Nestes testes avalia-se a toxicidade aguda e crónica, a mutagenicidade, a carcinogenicidade, a toxicidade no sistema reprodutor, a teratogenicidade, havendo ainda a possibilidade de realizar outros testes necessários para demonstrar a segurança do medicamento [33].

A evidência gerada na fase pré-clínica é fundamental para perceber a farmacodinâmica, a farmacocinética e segurança do medicamento em estudo nas doses equivalentes ou aproximadas às quais vão estar expostos os doentes [34].

Depois de ser gerada e validada esta informação pré-clínica do medicamento, o medicamento irá seguir para a fase clínica, sendo esta composta pela **fase I, fase II, fase III e fase IV** (Anexo II).

## 4.2. Desafios na fase clínica de medicamentos órfãos

A fase clínica deste tipo de medicamentos apresenta grandes desafios que os medicamentos para patologias com elevada prevalência não têm. Uma das dificuldades sentidas pelos promotores é na própria **execução e planeamento do ensaio clínico** devido a:

- Pouco historial clínico da indicação do medicamento a ser desenvolvido;
- Desconhecimento da progressão da doença a longo prazo;
- População muito heterogénea com fenótipos variáveis;

- Dificuldade em definir e validar *endpoints* do ensaio clínico devido à pouca informação;
- Pouca prevalência destas doenças, em que muitas vezes os doentes encontram-se dispersos pelo globo;
- Falta de historial de como foram feitos ensaios clínicos para doenças raras no passado, não sendo possível estabelecer um padrão de execução [35].

Outro obstáculo encontrado pelos promotores de medicamentos órfãos, na fase de ensaios clínicos, é no **recrutamento de pacientes** para as fases II e III, que necessitam normalmente de 100 - 600 doentes e 1.000 - 5.000 doentes, respetivamente, devido ao/à:

- Reduzido número de doentes, que leva a que a heterogeneidade dos doentes disponíveis para o ensaio seja grande, tendo um impacto nos dados recolhidos ao longo do ensaio, podendo influenciar as conclusões retiradas deste;
- Pouca consciencialização para a existência dessa determinada doença;
- Dispersão geográfica das pessoas que têm características para entrar no ensaio clínico, sendo um obstáculo para a seleção de candidatos, acabando por ser importante seleccionar um país ou área geográfica onde exista uma maior prevalência da patologia em questão [35].

Por último, existe um desafio que acresce ainda mais dificuldade à já existente nos ensaios clínicos de medicamentos órfãos, que ocorre quando esse **medicamento visa uma população pediátrica**. A complexidade dos ensaios clínicos do medicamento em questão aumenta, tanto a nível de aceitabilidade por parte das autoridades regulamentares como a nível ético. Além disso, nestes casos, devemos ter em conta a evolução biológica que uma criança experiencia ao longo do tempo, tanto a nível físico, psicológico e intelectual, como a nível de *compliance* e cooperação [35].

Com o intuito de resolver muitos dos problemas inerentes aos ensaios clínicos de medicamentos com indicações para doenças raras, a EMA, a 1 de fevereiro de 2007, colocou em vigor a *Guideline on Clinical Trials in Small Populations*. Nesta *guideline* é descrito como fundamentar a informação clínica, adaptar os ensaios clínicos de modo a fundamentar a informação farmacológica, como devem ser definidos os *endpoints* e a escolha dos grupos de controlo, bem como desenhar os ensaios clínicos e o tipo de análise estatística a conduzir [36], de forma a que toda a informação obtida seja considerada válida.

## 5. Obtenção da Autorização de Introdução no Mercado

Depois da obtenção da designação de medicamento órfão e de uma base clínica robusta, o promotor terá como objetivo comercializar o medicamento órfão. Para isso terá que obter uma AIM, podendo usar os benefícios concedidos aos medicamentos órfãos.

Para a obtenção da AIM existe o processo nacional, o processo de reconhecimento mútuo, o processo centralizado e o processo descentralizado, sendo que a sua escolha depende sempre das características regulamentares que o seu medicamento apresenta e do mercado onde se pretende comercializar esse medicamento.

O processo centralizado é o procedimento de registo que, segundo o Regulamento CE n.º 141/2000, é obrigatório para medicamentos órfãos [37]. Esta obrigatoriedade tem o intuito de facilitar e harmonizar o acesso a novas moléculas para o diagnóstico, tratamento ou prevenção de doenças raras, no mercado Europeu. Neste tipo de procedimento, o pedido de AIM é submetido diretamente à EMA, sendo avaliado pelo CHMP. Quando o pedido é diferido pela CE, o medicamento em questão fica acessível em qualquer um dos 27 EM, Islândia e Noruega [38].

O procedimento de obtenção de AIM de um medicamento órfão a nível regulamentar é similar ao procedimento de um medicamento para uma patologia com elevada prevalência. As únicas diferenças são o envolvimento do COMP na avaliação do *benefício significativo*<sup>2</sup>, apresentado pelo promotor, e a existência de *guidelines* específicas (ex: “*Guideline for clinical trials in small populations*”), que são utilizadas para avaliar e validar a evidência clínica apresentada.

É importante referir que não se pode obter em simultâneo uma autorização para uma indicação órfã e outra não-órfã. Se o quiser fazer em simultâneo, o requerente terá de submeter o medicamento com nomes comerciais diferentes [38]. Por exemplo, a molécula sildenafil tem uma AIM como medicamento não-órfão com indicação aprovada para o tratamento da disfunção erétil [39], com o nome comercial Viagra<sup>®</sup>, e outra AIM como medicamento órfão para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar da classe funcional II e III [40], tendo este medicamento o nome comercial Revatio<sup>®</sup> [24].

O procedimento de pedido de AIM apresenta 3 principais fases, sendo estas a **pré-submissão do pedido de AIM**, a **avaliação primária** e a **avaliação secundária**.

---

<sup>2</sup> Definido pelo n.º 2 do artigo 3º do Regulamento CE n.º 847/2000

## **5.1. Pré-submissão do pedido de AIM**

Antes de qualquer pedido o promotor deverá analisar os requisitos presentes no EMA/339324/2007 [41], que é o documento de orientação de pré-submissão. Este documento irá dar ao requerente uma previsão das possíveis questões que serão colocadas nas reuniões de pré-submissão com o CHMP. Estas reuniões devem ser agendadas, pelo menos, 7 meses antes da data prevista da submissão válida do pedido de AIM, para que a EMA possa aconselhar o requerente a nível procedimental, regulamentar e legal [37].

O promotor irá enviar uma carta de intenções ao CHMP em conjunto com o pagamento de uma taxa para a avaliação. O CHMP irá avaliar o pedido de AIM, verificando a informação e os documentos apresentados, podendo fazer uma solicitação de teste do medicamento e uma requisição de mais informações ao promotor, sendo estabelecido um prazo para que estas informações adicionais serem entregues [38].

Depois desta troca de informações entre o promotor e o CHMP, o promotor deverá ter recursos e informação suficiente para que a submissão do pedido de AIM cumpra com os requisitos regulamentares e legais de modo a que o processo seja mais célere possível [38].

Nesta altura de trocas de informação os requerentes poderão também conhecer os colaboradores da EMA que estarão envolvidos no seu processo, visto que durante o processo de pré-submissão decorre o processo de nomeação do relator e co-relator, cada um com uma equipa, que irão avaliar o pedido de AIM de forma independente. Dentro da própria EMA é ainda designado um gestor de produto e a sua equipa que irão preparar os documentos do CHMP, sendo o elo de comunicação entre o requerente e o CHMP [38].

## **5.2. Avaliação primária**

No dia 80, sendo que o dia 1 é a partir do momento em que há uma submissão de um pedido válido, os relatores (relator e co-relator) irão entregar, cada um, um relatório de avaliação ao CHMP. Nesses relatórios está explanada a visão detalhada dos dados de qualidade, não-clínicos e clínicos do medicamento. Nesses relatórios serão ainda colocadas algumas questões de esclarecimento ao promotor, se for necessário [38].

Estes relatórios são revistos pelo gestor de produto da EMA, para haver garantias de que têm um nível de detalhe aceitável. Depois de analisados, são enviados aos membros do CHMP para comentários, sendo também enviados ao requerente para seu conhecimento [38].

Antes do dia 120, o CHMP deve chegar a um consenso em relação às questões que quer ver esclarecidas pelo requerente, para que no dia 120 do processo essas questões sejam enviadas ao requerente [38].

### **5.3. Avaliação secundária**

Depois do requerente responder às questões do CHMP, o relator em conjunto com o co-relator irão redigir um *Joint Assessment Report*. Este relatório será enviado ao CHMP no dia 150 para ser avaliado, sendo que desta avaliação irá resultar uma lista de questões que o CHMP quer ver esclarecidas. Esta lista será enviada ao requerente no dia 180 [38].

Depois do relator e co-relator receberem as respostas do requerente, estes irão elaborar um segundo *Joint Assessment Report* que será enviado à CHMP [38].

Todos os relatórios de avaliação e as listas de questões feitas ao requerente serão a base do relatório de avaliação final do CHMP. Neste relatório será analisado o risco-benefício do medicamento [38].

No balanço do risco-benefício do medicamento há uma análise dos efeitos terapêuticos do medicamento face aos riscos que este apresenta. Estes riscos estão relacionados com a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento para os doentes e/ou para a saúde pública, e ainda com efeitos que este pode trazer para o meio ambiente [38].

O relatório de avaliação final é enviado à CE, que irá tomar a decisão final. Se a sua decisão for distinta à do relatório de avaliação final do CHMP, os Estados Membros serão notificados. O requerente é informado em caso de unanimidade ou divergência [38].

Com alguma da informação presente no relatório de avaliação final do CHMP, será redigido o Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR), que ficará disponível para consulta no site da EMA [38]. A EMA deve publicar a informação de como foi avaliado o medicamento em questão, para que possa existir uma informação útil, detalhada e transparente sobre o processo de avaliação deste, estando essa informação presente no EPAR. Para uma mais fácil consulta do EPAR, a informação está dividida em quatro secções: visão geral, detalhes da autorização, informação do produto e historial da avaliação [42].

O pedido de AIM por processo centralizado demora 210 dias. No entanto, durante esses 210 dias podem existir *clock stops*, que ocorrem quando é solicitado aos requerentes informações adicionais sobre o medicamento em avaliação [43]. Esses *clock stops* provocam uma extensão do processo, levando a um período de avaliação superior a 210 dias. Todo o processo encontra-se resumido no Anexo III.

## **5.4. Outro tipo de pedidos de AIM**

### **5.4.1. Autorização por procedimento acelerado**

O requerente deve pedir uma reunião de pré-submissão 6 a 7 meses antes de solicitar a autorização por procedimento acelerado, sendo que nesta reunião será indicada a informação que o requerente deverá submeter quando fizer o pedido de autorização por procedimento acelerado. A solicitação de uma autorização por procedimento acelerado deve ser feita pelo menos 2 a 3 meses antes de submeter o pedido de AIM. Com o programa *PRIME*<sup>3</sup>, é possível que os requerentes recebam a confirmação de que o seu medicamento tem potencial para receber uma autorização por procedimento acelerado, durante a fase clínica de desenvolvimento do medicamento. Para justificar o pedido, o requerente terá que provar que o seu medicamento é uma inovação terapêutica e que prevê que este trará benefícios à saúde pública. Se o pedido for aprovado, o tempo do processo de obtenção de AIM é reduzido para 150 dias [43].

### **5.4.2. Autorização condicional de introdução no mercado**

Apesar dos dados clínicos de segurança e eficácia serem insuficientes, o medicamento para obter este tipo de autorização deve ter uma relação risco-benefício positiva<sup>4</sup>, o requerente tem que estar numa posição de no futuro fornecer dados clínicos completos, deve demonstrar que todas as necessidades médicas não satisfeitas sê-lo-ão e os benefícios para a saúde pública da autorização imediata do medicamento superam o risco inerente à existência de poucos dados em relação a este [44].

Os medicamentos com este tipo de autorização têm obrigações específicas em relação à recolha de dados de farmacovigilância. A validade deste tipo de autorização é de 1 ano e pode ser renovada anualmente, sendo que o seu pedido de renovação deve ser feito 6 meses antes de expirar a autorização condicional de introdução no mercado. Este pedido de renovação

---

<sup>3</sup> Programa lançado pela EMA para apoiar o desenvolvimento de medicamentos que respondem a necessidades médicas sem opções terapêuticas [76].

<sup>4</sup> Definido no ponto 28-A do artigo 1º da Directiva n.º 2001/83/CE

deve ser acompanhado por um relatório que demonstre que as regras impostas a medicamentos com este tipo de autorização estão a ser cumpridas. Quando existirem dados suficientes, o promotor poderá receber uma autorização definitiva [44].

### **5.4.3. Autorização em circunstâncias excecionais**

Quando o requerente submete o pedido para este tipo de autorização, significa que é incapaz de fornecer dados completos de eficácia e segurança do fármaco. Isto deve-se à impossibilidade de recolher informação clínica sem incumprimento dos princípios de ética médica, à impossibilidade de fornecer informação mais detalhada a partir do conhecimento atual, ou devido à informação recolhida não ser suficiente para gerar evidência científica válida. Este tipo de autorização possui uma validade de 5 anos, podendo ser renovada. No entanto, esta autorização é revista anualmente, sendo avaliada a razão risco-benefício com base na monitorização dos doentes e na informação clínica obtida ao longo dos anos [41].

No universo temporal analisado (junho de 2013 a junho de 2020), 85 medicamentos órfãos obtiveram AIM, tendo alguns utilizado um dos tipos de autorização acima descritos, sendo que 16 utilizaram a autorização por procedimento acelerado, 13 a autorização condicional de introdução no mercado e 11 a autorização em circunstâncias excecionais [57], estando essa informação descrita na Tabela no Anexo IV.

## **6. Financiamento**

O processo de obtenção da designação de medicamento órfão e o de obtenção de AIM por processo centralizado é feito a nível europeu (EMA), enquanto que, o processo de financiamento é regido por uma entidade nacional responsável, que em Portugal é o INFARMED I.P. [45].

A farmacoeconomia tem ganho relevo devido à necessidade de tornar cada vez mais metódicos e racionais os processos de avaliação de produtos farmacêuticos quanto ao seu valor tanto a nível farmacoterapêutico como económico comparando-os com outras alternativas já existentes no mercado, quando estas existem. Na farmacoeconomia são utilizados modelos de avaliação económica, sendo estes aplicados às tecnologias de saúde em análise, com o objetivo de maximizar os ganhos em saúde e minimizar os custos [46].

Com o intuito de obter estes ganhos em saúde, harmonizar-se com outros sistemas de saúde europeus com a mesma meta e melhorar o funcionamento do SNS, foi redigido o Decreto-Lei n.º 97/2015 que visa a criação do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias

de Saúde (SiNATS) [47]. A criação deste sistema, segundo o Decreto-Lei n.º 97/2015 [48] tem como principais objetivos:

- Maximizar os ganhos em saúde e a qualidade de vida dos cidadãos;
- Contribuir para a sustentabilidade do SNS;
- Garantir a utilização eficiente dos recursos públicos em saúde;
- Monitorizar a utilização e efetividade das tecnologias de saúde;
- Reduzir desperdícios e ineficiências;
- Promover o desenvolvimento de inovação relevante;
- Promover o acesso equitativo às tecnologias de saúde.

No SiNATS é onde se procede à avaliação da qualidade, eficácia, eficiência, efetividade e custo das tecnologias de saúde, de modo a perceber se o(s) medicamento(s) em análise são uma mais-valia para o SNS. Os órgãos técnicos afetos ao SiNATS irão validar os dados sobre os parâmetros referidos, para que se proceda ou se mantenha a aquisição da tecnologia de saúde [48].

Os medicamentos órfãos são medicamentos de receita médica restrita, sendo destinados à aquisição por parte de instituições do Estado afetas à área da saúde. Para que essa aquisição seja feita é necessário um pedido de financiamento por parte do requerente, sendo esse processo denominado de avaliação prévia. Tendo sido aprovado, é celebrado um contrato pelo INFARMED I.P., em que nesse contrato estão presentes as condições e indicações para as quais podem ser adquiridos estes medicamentos pelas instituições de saúde do Estado Português [48].

Em primeira instância é avaliado se existe inovação terapêutica e depois é avaliada a vantagem económica do medicamento. A informação para a avaliação é submetida e é da responsabilidade do titular da AIM do medicamento.

## **6.1. Pedido de financiamento**

O pedido de financiamento de indicações terapêuticas de medicamentos órfãos presentes no seu RCM ou de novas substâncias ativas, pode ser iniciado após o parecer positivo do CHMP, começando pelo pedido de definição de proposta inicial de avaliação (PICO) através da submissão de um formulário<sup>5</sup> [49], por parte do requerente. Esta proposta inicial de

---

<sup>5</sup> Deve estar preenchido de acordo com a Circular Informativa n.º 064/CD/100.20.200 de 27/03/2019. Formulário no Anexo V.

avaliação será elaborada pela Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS), com o intuito de estabelecer alguns parâmetros de avaliação do pedido de financiamento, como a população em estudo, a intervenção, o comparador utilizado e os *outcomes* de avaliação, tendo estes que se apresentar segundo a Metodologia para Avaliação Farmacoterapêutica da CATS [50].

O pedido de financiamento é feito na plataforma do Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde (SIATS), no entanto, a avaliação farmacoterapêutica inicial apenas pode prosseguir quando for garantida a AIM, ou seja, quando existir uma decisão final por parte da CE. Enquanto não existe essa decisão, nesta fase, a proposta inicial de avaliação é revista [50].

Quando é obtida a AIM e a proposta inicial de avaliação estiver bem estabelecida, o pedido de financiamento para a indicação terapêutica presente no RCM do medicamento órfão pode ser submetido na plataforma SIATS. É nesta fase que é submetida toda a informação clínica relevante para a avaliação farmacoterapêutica do processo de financiamento, tendo o requerente 30 dias para submeter essa informação em relação ao valor terapêutico do medicamento [50].

A informação que é submetida é avaliada por peritos do CATS, que irão elaborar uma recomendação na qual estará presente a conclusão da avaliação farmacoterapêutica. Se o parecer for positivo, ou seja, concluiu-se que existe um valor terapêutico acrescentado (VTA) pelo medicamento órfão em análise, parte-se para a avaliação da terapêutica a nível económico, com recurso a técnicas de avaliação económica [50].

Os estudos de avaliação económica devem ser completos, sendo que os benefícios devem ser expressos em *quality adjusted life year* (QALY), para que o pedido de financiamento possa ser validado. Apesar de nos medicamentos órfãos a informação e a amostra em análise, como já foi referido, ser escassa, é possível apresentar estudos com períodos temporais inferiores à vida dos doentes e com parâmetros fundamentados em opiniões de críticos ou em literatura, desde que sejam corretamente justificados [50].

A decisão, por parte do SiNATS, sobre o pedido de avaliação prévia, deve ser tomada num prazo de 75 dias ou de 180 dias, segundo a alínea c) do n.º 1 do Artigo 11º da Portaria n.º 270/2017 [51], sendo essa decisão publicada nas Comissões de Farmácia e Terapêutica (CFT) dos hospitais e no *site* do INFARMED I.P.. Depois do deferimento do pedido de avaliação prévia, o medicamento apenas poderá entrar no mercado hospitalar quando existir

um contrato entre o requerente e o INFARMED I.P. que defina as condições de fornecimento, para que indicação pode ser utilizado e como será a monitorização do mesmo [52].

Quando não existe uma alternativa terapêutica e, que na ausência do medicamento órfão, a patologia leve a que o doente corra risco de vida ou sofra graves complicações, o medicamento pode ser adquirido sem que tenha sido celebrado o contrato de avaliação prévia [47]. Estes pedidos são feitos pelos hospitais, depois da avaliação por parte da CFT do próprio hospital. O pedido é feito individualmente, tendo que ser apresentada informação sobre o histórico clínico do doente e explicar a razão pela qual a terapêutica em causa é imprescindível para este doente. O pedido é submetido na plataforma SIATS no módulo de “Autorização para doente específico” [50].

Para medicamentos inovadores, onde se inserem os medicamentos órfãos, o INFARMED I.P. reformulou as normas orientadoras para avaliação económica destas tecnologias, que tinham sido redigidas pela primeira vez em novembro de 1998. A justificação para esta substituição encontra-se na Portaria n.º 391/2019 [53]. Estas atualizações das normas foram publicadas no dia 12 de dezembro de 2019, estando estas orientações metodológicas divididas em 20 pontos indicados no quadro no Anexo VI.

## **6.2. Técnicas de avaliação económica**

Nos métodos de avaliação económica existem os parciais e os completos, sendo que as técnicas de avaliação completas conseguem identificar, medir, valorizar e comparar as alternativas terapêuticas tanto a nível de custos como de consequências. Já os estudos de avaliação económica parciais, embora utilizem métodos de avaliação económica, não obedecem a todas as condições supracitadas. Estes estudos de avaliação económica parciais conseguem fornecer informação intermediária de grande relevância em relação a custos e resultados terapêuticos, no entanto não respondem a questões de eficiência [46].

## **6.2.1. Avaliações parciais**

### **6.2.1.1. Análise sobre custos de doença**

Apenas analisa o custo da própria doença, mas pode ser um complemento à informação epidemiológica, pois permite quantificar o custo de oportunidade<sup>6</sup> proveniente da experiência e tratamento das patologias, sendo também importante para estabelecer prioridades no campo da investigação e para tomadas de decisão no setor da saúde onde se deve intervir em relação a custos diretos (utilização de serviços de saúde) [46].

Estes estudos podem ser baseados na prevalência de uma doença ou na sua incidência, sendo que quando são baseados na prevalência, é medida a quantia monetária associada a essa doença e verificado o custo ao longo de um período de tempo limitado, enquanto que se o estudo for baseado na incidência é medida a quantia monetária incorrida com uma patologia ao longo do ciclo da vida, após o diagnóstico. São mais comuns na literatura os estudos baseados na prevalência [46].

### **6.2.1.2. Estudos de impacto orçamental**

Neste tipo de estudos, o objetivo é estimar o impacto financeiro de uma possível participação de novos medicamentos num contexto de despesa, podendo usar como exemplo de contexto de despesa, o orçamento do SNS. O importante neste tipo de estudos é a sustentabilidade financeira, podendo verificar-se muitas vezes que podem existir estudos em que a nova opção é mais eficiente que a outra, no entanto não é sustentável a nível financeiro [46].

Há uma avaliação do impacto económico que terá uma possível mudança no arsenal terapêutico contra uma doença em relação à despesa total atual com o tratamento dessa patologia, num horizonte temporal curto de 1 a 5 anos [46].

### **6.2.1.3. Análise de custos**

Este tipo de análise apenas permite comparar terapêuticas quanto aos seus custos, assumindo-se que as terapêuticas que estão a ser comparadas, apresentam consequências terapêuticas similares, correndo-se o risco de estas não serem similares. Neste tipo de estudo devem ser incluídos todos os custos, sejam eles fixos, variáveis, diretos, indiretos (associados

---

<sup>6</sup> Custo de oportunidade – O custo de oportunidade de alguma coisa é o valor de qualquer coisa que se tenha sacrificado para se obter essa coisa. (Stockman, Alan C. (1999). *Introduction to economics* 2<sup>nd</sup> ed ed. Fort Worth: Dryden Press. OCLC 41164220)

a perdas de produtividade ou morte prematura) e inatingíveis, das alternativas terapêuticas relevantes para a análise [46].

No entanto, pode acabar por ser uma análise enganadora, visto que muitas vezes é analisado apenas o valor gasto na aquisição de uma determinada terapêutica com o auxílio da dose diária definida (DDD), mas não são analisados os gastos que podem surgir da toma desse medicamento, como o tratamento de efeitos adversos, necessidade de hospitalização, ou se são necessários outros meios de diagnóstico para que o doente possa tomar o medicamento [46].

Este tipo de análise tem um foco enorme na parte financeira, o que poderá levar a poupanças que agradam ao pagador, no entanto tem pouco foco na saúde, acabando por limitar a análise de possíveis ganhos em saúde.

#### **6.2.1.4. Análise custo-consequência**

Neste tipo de análise já existe uma integração de dados de saúde, mas mesmo assim é considerado um método de avaliação parcial. A apresentação dos custos e consequências, neste método, é feita de forma desagregada, podendo esta forma de divulgação dos resultados ser útil quando uma única medida de efeito não consegue demonstrar todas as consequências terapêuticas desencadeadas ou então quando é difícil juntar várias consequências de uma terapêutica numa medida composta [46].

#### **6.2.1.5. Análise de minimização de custos**

Este estudo é utilizado quando duas ou mais terapêuticas se apresentam similares em termos de consequências terapêuticas. Caso esta equivalência entre estas terapêuticas se confirme, parte-se para uma comparação dos custos das várias alternativas terapêuticas consideradas para o estudo, sendo que, a que tiver menor custo será considerada a terapêutica mais eficiente [46].

Este tipo de avaliação é muito utilizado na comparação de medicamentos genéricos ao seu inovador e na comparação de medicamentos com o mesmo princípio ativo, mas com vias de administração diferentes. Antes, alguns autores consideravam esta técnica de avaliação económica completa, no entanto, atualmente, esta técnica apenas é considerada completa se existir evidência que prove que a efetividade terapêutica das terapêuticas em avaliação é idêntica, ou seja, tem que sempre partir de informação já existente sobre efetividade [46].

## 6.2.2. Avaliações completas

### 6.2.2.1. Análise custo-benefício

Neste tipo de estudo de análise económica, os custos e os benefícios são medidos de forma monetária, sendo que o objetivo é avaliar de forma sistemática a globalidade dos custos que são intrínsecos às várias alternativas terapêuticas, com o intuito de identificar qual/quais a(s) alternativa(s) que vai/vão exponenciar a diferença entre o benefício e o custo. Para considerar uma terapêutica eficiente o valor atual líquido (VAL) tem que ser positivo e quanto maior for esse valor mais benéfica será essa alternativa. Para calcular esse valor é utilizada a seguinte fórmula:

$$VAL = \frac{\sum_{t=1}^N B_t - C_t}{(1+r)^{t-1}}$$

$B_t$  - Benefícios no período  $t$ ;  
 $C_t$  - Custos no período  $t$ ;  
 $r$  - Taxa de atualização (4% segundo as orientações do INFARMED I.P.).

No entanto, este tipo de avaliação demonstra algumas fragilidades, quando utilizado na área da saúde para comparar alternativas terapêuticas, devido à inexistente abordagem de assuntos de natureza ético-social. Com este tipo de análise, por exemplo, existe apenas a atribuição de um valor monetário à melhoria de uma vida e não é tido em conta a necessidade que um doente tem em aceder a uma determinada terapêutica, sendo por isso pouco utilizada na área da saúde. Isto em Portugal é incompatível, pois o SNS procura prestar serviços de saúde consoante a necessidade dos seus doentes e não em função da sua capacidade de pagar [46].

### 6.2.2.2. Análise de custo-efetividade

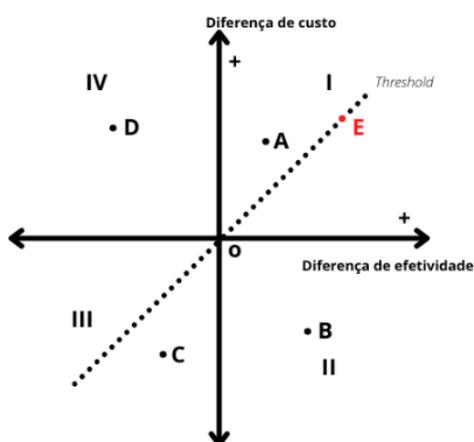
Os estudos económicos deste tipo comparam os custos das várias alternativas terapêuticas, tendo em conta um efeito comum que irá apenas diferir na sua magnitude. A forma de cálculo da efetividade é feita em unidades naturais, como por exemplo, o número total de doentes com essa patologia, os anos de vida ganhos, o número de mortes que foram evitadas com a terapêutica, os dias que o doente esteve sem eventos clínicos, entre outras [46]. O importante é que esta medida utilizada seja comum e apropriada às terapêuticas que estão a ser comparadas.

A exposição dos resultados deste tipo de análise é feita com o cálculo do rácio custo-efetividade incremental (RCEI), sendo este calculado da seguinte forma:

$$RCEI = \frac{C_1 - C_2}{E_1 - E_2}$$

$C_1$  - Custo da terapêutica em estudo;  
 $E_1$  - Efetividade da terapêutica em estudo;  
 $C_2$  - Custo do comparador;  
 $E_2$  - Efetividade do comparador.

A terapêutica é classificada por um diagrama que apresenta um eixo horizontal que é representativo da diferença de efetividade de duas terapêuticas ( $E_1 - E_2$ ) e um eixo vertical que espelha a diferença de custos de duas terapêuticas ( $C_1 - C_2$ ) [54]. Esta divisão forma quatro quadrantes, que vão permitir classificar a terapêutica quanto ao custo e efetividade comparativamente à terapêutica usada como comparador. O valor de RCEI máximo é o declive da reta tracejada [54] que vai do ponto O (centro do diagrama) ao ponto E, na Figura I.



**Figura I** – Diagrama para Análise Custo-Efetividade. (Adaptado de J. Pereira, Farmacoeconomia: Princípios e Métodos., Wolters KI, 2009)

**I** – Quando a nova terapêutica se situa neste quadrante quer dizer que é mais efetiva, mas também mais dispendiosa. A escolha de financiamento de uma determinada terapêutica depende que valor de RCEI máximo (*threshold* na Figura I) o decisor aceita, sendo que se ultrapassar o limite, tendo como exemplo o ponto **A**, o decisor não irá financiar a terapêutica apesar de se mostrar mais efetiva, no entanto é muito dispendiosa.

**II** – Estando neste quadrante a nova terapêutica (**B**) é mais efetiva e menos dispendiosa do que o comparador, tendo as condições para ser financiada.

**III** – A terapêutica (**C**) neste caso é menos efetiva, mas também é menos dispendiosa. A escolha de financiamento de uma determinada terapêutica depende que valor de RCEI máximo (*threshold* na Figura I) o decisor aceita, sendo que se ultrapassar o limite o decisor não irá prosseguir para o financiamento desta terapêutica, apesar de esta ser mais barata do que o comparador.

**IV** – Neste caso a nova terapêutica (**D**) é mais cara e menos efetiva do que o comparador, ou seja, não tem fundamento para ser financiada.

Desta forma, é possível posicionar a nova terapêutica de modo a perceber se os custos a ela intrínsecos, em conjunto com os benefícios que traz ao doente, são mais vantajosos do que uma terapêutica já existente e financiada.

Uma das dificuldades deste tipo de análises aparece quando as consequências terapêuticas das várias alternativas são medidas de forma diferente [46].

### **6.2.2.3. Análise custo-utilidade**

Neste tipo de análise há uma visão ampla da tomada de decisão quanto à alocação de recursos de saúde, sendo que o objetivo principal é a maximização da esperança de vida e a qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS). O termo QVRS demonstra a importância da saúde no bem-estar global de uma pessoa. Aos efeitos terapêuticos causados pelas alternativas terapêuticas, é atribuído um valor consoante a sua utilidade, refletindo numericamente a qualidade de vida relacionada com a saúde, sendo demonstrados sob a forma de QALY [46]. Este tipo de análise é visto como uma forma de análise custo-efetividade em que a efetividade é demonstrada em QALY [55].

O QALY consiste na medição das consequências de forma genérica, podendo assim existir a comparação de custos e consequências de diferentes alternativas terapêuticas, sendo que 1 QALY equivale a um ano num estado de saúde perfeito. Este tipo de medida permite avaliar as alterações produzidas por uma determinada terapêutica na mortalidade ou morbidade, sendo por isso amplamente usada na área da saúde [46].

A avaliação das alternativas terapêuticas é feita, tendo por base, a razão incremental de custo por QALY, sendo a medida “custo por QALY” cada vez mais usada para comparar alternativas terapêuticas que competem pelo mesmo financiamento, visto que é fulcral para a tomada de decisão, que os efeitos terapêuticos sejam comparáveis, sendo possível com esta unidade de medida única [46].

O resultado da análise de custo-utilidade é dado pela seguinte fórmula:

$$RCEI_Q = \frac{C_1 - C_2}{QALY_1 - QALY_2}$$

**QALY<sub>1</sub>** - *Quality adjusted life year* da nova alternativa terapêutica;  
**QALY<sub>2</sub>** - *Quality adjusted life year* do comparador;  
**C<sub>1</sub>** - Custo da nova alternativa terapêutica;  
**C<sub>2</sub>** - Custo do comparador.

Neste tipo de análise, quando existe uma terapêutica que apresenta um maior benefício, mas a este vem associado um maior custo, é importante perceber se os QALY's ganhos superam os custos. Nestes casos, deve-se adotar um valor de RCEI<sub>Q</sub> como limite, sendo que quando este é ultrapassado a terapêutica deixa de ser custo-efetiva. Este limite, em Portugal, tem um valor entre 10.000 € e 100.000 € por QALY [56], sendo que este limiar deve ser debatido de forma a ser rigoroso e transparente, para que o custo adicional que vai ser pago por mais benefícios seja o mais ajustado. Este limite de custo por QALY varia de país para país, sendo que no Reino Unido é de 20.000 £ a 30.000 £ por QALY e nos Estados Unidos da América é de 50.000 \$ por QALY [57].

Os casos em que essa terapêutica é a única alternativa e os casos de tratamentos inovadores para a melhoria do bem-estar no fim da vida, são as exceções aos limites, podendo situar-se acima desses limites, se os decisores assim o entenderem [46].

O QALY é a medida mais utilizada para expressar as consequências terapêuticas na análise custo-utilidade visto que, incorpora sistematicamente a qualidade de vida relacionada com a saúde (QRVS), tem em conta as preferências do doente e da sociedade (parte ético-social) e é muito utilizado por agências do medicamento nacionais, permitindo uma harmonização da informação. Têm surgido outras opções de medida como o HYE's (*Healthy-years equivalent*), o SAVE's (*Saved-young-life equivalent*) ou o DALY's (*Disability-adjusted life years*).

Estes valores de utilidade expressos em QALY podem ser obtidos por juízos de valor, métodos diretos (Equivalência temporal, escala visual analógica) e métodos indiretos (EQ-5D, SF-6D, AQOL, entre outros questionários).

### 6.3. EQ-5D-5L

Este é o instrumento genérico de autopreenchimento, recomendado pelo INFARMED I.P., para medir o QRVS, permitindo avaliar o estado de saúde de um determinado indivíduo associado a uma patologia [58]. Este sistema descreve a saúde de um indivíduo em cinco

parâmetros, sendo eles a mobilidade (M), os cuidados pessoais (C), as atividades habituais (A), a dor/mal-estar (D) e a ansiedade/depressão (AD) [59]. Cada um destes parâmetros têm 5 níveis de gravidade em que o indivíduo inquirido se vai inserir, permitindo assim classificar  $5^5 = 3125$  estados de saúde possíveis e distintos. O 11111 indica um estado de saúde perfeito e 55555 o pior estado de saúde [60]. Para chegar ao estado de saúde do utente, este terá que preencher o questionário presente no Anexo VII.

Os níveis de gravidade são divididos em:

**Nível 1** – Sem problemas;

**Nível 2** – Problemas ligeiros;

**Nível 3** – Problemas moderados;

**Nível 4** – Problemas graves;

**Nível 5** – Problemas extremos.

A cada nível de cada parâmetro corresponde um valor calculado a partir de modelação matemática [60], sendo estes valores utilizados no cálculo de um índice (V), que vai caracterizar um determinado estado de saúde, associado a uma patologia. A fórmula para calcular o índice é a seguinte:

$$V = 1 - \alpha - M - C - A - D - AD - N5$$

$\alpha$  - Termo constante a qualquer estado de saúde diferente de um estado de saúde perfeita (todos os parâmetros no nível 1);

**N5** - Identificador de um nível mais grave (nível 5) em qualquer dimensão.

Depois de responder ao questionário e obter o índice, é utilizado um termómetro EQ-VAS (Anexo VIII), sendo solicitado ao utente que assinale com um “X” o valor do termómetro ao qual corresponde o seu estado de saúde atual, sendo que 0 é o pior estado de saúde imaginável e o 100 é o melhor estado de saúde imaginável [58]. Este tipo de instrumento é uma técnica de medição direta por escala visual analógica.

Depois de obter o valor no termómetro EQ-VAS, é calculado o QALY, sendo utilizado o número de anos que a pessoa imagina ficar naquele estado, a multiplicar pelo valor obtido no termómetro EQ-VAS [61]. Por exemplo, um utente com doença de Fabry que atribui ao seu estado de saúde 21124 um valor no termómetro EQ-VAS um valor de 65, tendo imaginado passar 3 anos naquele estado, o valor de QALY neste cenário será:

$$QALY = 3 \text{ anos} \times 0,65 = 1,95 \text{ QALY's}$$

Este tipo de instrumentos permitem fazer uma avaliação quantitativa e qualitativa do estado de saúde de uma pessoa associado a uma patologia, mas também comparar esse estado de saúde com o estado de saúde sentido há 1 ano atrás [58], permitindo perceber se existiu alguma evolução na qualidade de vida do utente.

## **7. Métodos**

Depois da exposição do processo de obtenção da designação de medicamento órfão, do processo de obtenção de AIM, do processo de financiamento e instrumentos de como se procede à avaliação dos medicamentos órfãos, foi feita uma pesquisa da quantidade de medicamentos órfãos que foram aprovados no período de junho de 2013 a junho de 2020, quanto tempo passou desde a aprovação da EMA até à aprovação de financiamento por parte do INFARMED I.P., do peso dos medicamentos órfãos para o SNS e a sua evolução ao longo do período anual de 2013 a 2020. Para a elaboração das tabelas e gráficos que serão apresentados nos resultados, foi utilizada a base de dados da EMA quanto aos medicamentos órfãos que foram aprovados por processo centralizado [62], os relatórios públicos de avaliação prévia dos medicamentos órfãos do INFARMED I.P. e os relatórios de consumo de medicamentos hospitalares fornecidos pelo INFARMED I.P. Toda a bibliografia dos relatórios analisados encontra-se no Anexo XIII e XIV.

## **8. Resultados e Análise**

A Tabela I representa a lista de medicamentos órfãos que foram submetidos para financiamento em Portugal, com AIM aprovada no período de junho de 2013 a junho de 2020.

Durante o período de junho de 2013 a junho de 2020, foram aprovados 85 medicamentos órfãos pela EMA, sendo que desse universo de medicamentos, foram submetidos pedidos de financiamento, por parte dos titulares de AIM, ao INFARMED I.P., de apenas 30. Na Tabela I aparecem algumas moléculas repetidas, porque, por vezes, existem algumas indicações terapêuticas descritas no RCM que são financiadas em diferentes períodos temporais, sendo processos de pedido de financiamento diferentes.

**Tabela I-** Medicamentos órfãos com AIM's aprovadas de junho de 2013 a junho de 2020, em que houve a submissão de um pedido de financiamento.

DCI	Nome comercial	Área da indicação	Classificação Farmacoterapêutica	Data de aprovação pela EMA	Financiamento aprovado pelo Infarmed I.P	Tempo até ao financiamento (meses)	Classificação quanto à dispensa
Patisiran	Onpattro®	Endocrinologia	Não atribuída	27/08/2018	✓	20	MSRM restrita - Alínea a)
Gemtuzumab ozogamicina	Mylotarg®	Oncologia	1.6.3 - Imunomoduladores	19/04/2018	✓	27	MSRM restrita - Alínea a)
Darvadstrocel	Alofisel®	Gastroenterologia	Não atribuída	23/03/2018	✓	28	MSRM restrita - Alínea a)
Letermovir	Prevymis®	Infecçologia	1.3.2 - Outros antivíricos	08/01/2018	✓	24	MSRM restrita - Alínea a)
Midostaurina	Rydapt®	Oncologia	1.6.1.8 - Inibidores das tirosinacinasas	18/09/2017	✓	24	MSRM restrita - Alínea a)
Inotuzumab ozogamicina	Besponsa®	Oncologia	1.6.3 - Imunomoduladores	28/07/2017	✓	36	MSRM restrita - Alínea a)
Nusinersen	Spinraza®	Neurologia	2.13.2 - Medicamentos utilizados no tratamento sintomático da doença do neurónio motor	30/05/2017	✓	19	MSRM restrita - Alínea a)
Hormona paratiroideia	Natpar®	Endocrinologia	9.6.4 - Hormonas e análogos	24/04/2017	✗	-	MSRM restrita - Alínea c)
Ácido obetólico	Ocaliva®	Hepatologia	6.9.2 - Medicamentos para tratamento da litíase biliar	12/12/2016	✓	12	MSRM restrita
Ixazomib	Ninlaro®	Oncologia	1.6.1.9 - Outros citotóxicos	21/11/2016	✓	32	MSRM restrita - Alínea a)
Irinotecano	Onivyde®	Oncologia	1.6.1.4 - Inibidores da topoisomerase I	14/10/2016	✗	-	MSRM restrita - Alínea a)
Migalastate	Galafold®	Endocrinologia	1.1.4.3 - Outros produtos	25/05/2016	✓	19	MSRM restrita - Alínea a)
Daratumumab	Darzalex®	Oncologia	1.6.3 - Imunomoduladores	20/05/2016	✓	31	MSRM restrita - Alínea a)
Daratumumab	Darzalex®	Oncologia	1.6.3 - Imunomoduladores	20/05/2016	✓	34	MSRM restrita - Alínea a)
Eftrenonacog alfa	Alprolix®	Hematologia	4.4.2 - Hemostáticos	12/05/2016	✓	39	MSRM restrita - Alínea b)
Albutrepenonacog alfa	Idelvion®	Hematologia	4.4.2 - Hemostáticos	11/05/2016	✓	38	MSRM restrita - Alínea b)
Blinatumomab	Blinicyto®	Oncologia	1.6.3 - Imunomoduladores	23/11/2015	✓	30	MSRM - restrita - Alínea a)
Carfilzomib	Kyprolis®	Oncologia	1.6.1.9 - Outros citotóxicos	19/11/2015	✓	35	MSRM restrita - Alínea a)
Carfilzomib	Kyprolis®	Oncologia	1.6.1.9 - Outros citotóxicos	19/11/2015	✓	56	MSRM restrita - Alínea a)
Isavuconazol	Cresemba®	Infecçologia	1.2 - Antifúngico	15/10/2015	✓	34	MSRM restrita - Alínea a)
Idebenona	Raxone®	Neurologia	2.8 - Estimulantes inespecíficos do sistema nervoso central	08/09/2015	✗	-	MSRM restrita - Alínea a)
Eliglustato	Cerdelga®	Endocrinologia	1.1.4.3 - Outros produtos	19/01/2015	✓	47	MSRM restrita - Alínea a)
Ibrutinib	Imbruvica®	Oncologia	1.6.1.8 - Inibidores das tirosinacinasas	21/10/2014	✓	21	MSRM restrita - Alínea a)
Ibrutinib	Imbruvica®	Oncologia	1.6.1.8 - Inibidores das tirosinacinasas	21/10/2014	✓	67	MSRM restrita - Alínea a)
Ataluren	Translarna®	Pediatria	Não atribuída	31/07/2014	✓	41	MSRM restrita - Alínea a)
Obinutuzumab	Gazyvaro®	Oncologia	1.6.3 - Imunomoduladores	23/07/2014	✓	27	MSRM restrita - Alínea a)
Obinutuzumab	Gazyvaro®	Oncologia	1.6.3 - Imunomoduladores	23/07/2014	✗	-	MSRM restrita - Alínea a)
Obinutuzumab	Gazyvaro®	Oncologia	1.6.3 - Imunomoduladores	23/07/2014	✓	51	MSRM restrita - Alínea a)
Siltuximab	Sylvant®	Oncologia	1.6.3 - Imunomoduladores	22/05/2014	✓	43	MSRM restrita - Alínea a)
Delamanid	Delyba®	Infecçologia	1.1.1.2 - Antituberculosos	27/04/2014	✗	-	MSRM restrita - Alínea c)
Riociguat	Adempas®	Pneumologia/ Cardiologia	3.4.6 - Outros	27/03/2014	✓	66	MSRM restrita - Alínea a)
Bedaquilina	Sirturo®	Infecçologia	1.1.1.2 - Antituberculosos	05/03/2014	✓	45	MSRM restrita - Alínea c)
Macitentan	Opsumit®	Pneumologia/ Cardiologia	3.4.6 - Outros	20/12/2013	✓	14	MSRM restrita - Alínea a)
Pomalidomida	Imnovid®	Oncologia	1.6.3 - Imunomoduladores	05/08/2013	✓	73	MSRM restrita - Alínea a)
Ponatinib	Iclusig®	Oncologia	1.6.1.8 - Inibidores das tirosinacinasas	01/07/2013	✓	41	MSRM restrita - Alínea a)

Por exemplo, o Kyprolis<sup>®</sup> está indicado para ser usado em combinação com daratumumab e dexametasona, com lenalidomida e dexametasona ou apenas com dexametasona, para o tratamento de adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos uma terapêutica prévia [63]. No entanto, o processo de financiamento deste medicamento para ser utilizado em combinação com lenalidomida e dexametasona [64] demorou 35 meses a ser deferido, enquanto que o diferimento pelo INFARMED I.P., quanto ao financiamento para o uso deste medicamento em combinação com apenas a dexametasona [65] demorou 56 meses.

No período temporal analisado, existiram 35 processos de pedido de financiamento, dos quais 30 foram diferidos/aprovados, podendo estes medicamentos órfãos ser utilizados pelos hospitais do SNS, sendo que os restantes 5 foram indeferidos.

Analisando os Relatórios Públicos de Avaliação Prévia, foi possível verificar que as avaliações económicas dos medicamentos órfãos com processos diferidos são feitas com recurso aos vários tipos de análise anteriormente referidos, sendo importante referir que por vezes foram utilizados mais do que um tipo de análise. A análise por minimização de custos foi utilizada em 7 avaliações, a análise custo-consequência em 1, a análise por impacto orçamental em 3, a análise custo-efetividade em 16, a análise custo-utilidade em 12 e a análise por comparação de preços em apenas 1 avaliação.

Os medicamentos que tiveram um pedido de financiamento indeferido, não avançaram para a avaliação económica, sendo estes o Natpar<sup>®</sup>, o Onivyde<sup>®</sup>, o Raxone<sup>®</sup>, o Gazyvaro<sup>®</sup> e o Delytba<sup>®</sup>. Nos relatórios públicos de avaliação prévia (Anexo XIV) de cada um, foram identificadas as razões do indeferimento:

- **Natpar<sup>®</sup>** - Sem evidência de benefício adicional ou de aumento da qualidade de vida para o doente, quando comparado com a terapêutica padrão [66].
- **Onivyde<sup>®</sup>** - A evidência que foi submetida pelo titular da AIM não permite realizar uma comparação correta para as subpopulações para as quais este medicamento está indicado. O comparador utilizado está apenas indicado para uma das subpopulações [67].
- **Raxone<sup>®</sup>** - Não houve demonstração de um valor terapêutico acrescentado para a indicação que consta no RCM, quando comparado com o tratamento padrão [68].
- **Gazyvaro<sup>®</sup>** - Quando comparado com a terapêutica padrão, não apresentava um valor terapêutico acrescentado para uma das indicações para a qual solicitou financiamento. Neste caso existiram outros processos de financiamento que foram diferidos para outras indicações terapêuticas descritas no RCM [69].

- **Deltyba®** - Não demonstrou valor terapêutico acrescentado quando comparado com o tratamento padrão [70].

A partir dos valores de “tempo até ao financiamento” da Tabela I, foi calculado o tempo médio de obtenção de financiamento, a partir do momento em que o medicamento órfão obtém a AIM, sendo que, em média, a demora é de 36 meses. Segundo a IQVIA<sup>7</sup>, a nível europeu, utilizando um espaço temporal mais curto (2015-2018), Portugal é o terceiro país com maior distância temporal entre o momento de autorização da AIM e a decisão da autoridade de saúde competente quanto ao financiamento [71].

Analisando a Tabela I podemos ainda verificar que dos 35 processos de pedido de financiamento, 18 são para indicações da área de oncologia, 4 de endocrinologia, 4 de infeciologia, 2 de hematologia, 2 de neurologia, 2 de pneumologia/cardiologia, 1 de gastroenterologia, 1 de hepatologia e 1 de pediatria.

Podemos então afirmar que pouco mais de metade dos medicamentos órfãos financiados em Portugal, são para a área da oncologia, cerca de 51% (Anexo IX). Notando-se deste modo um grande investimento nesta área, tanto por parte das indústrias farmacêuticas na investigação, como também por parte do Estado no financiamento e disponibilização destes medicamentos nos hospitais do SNS.

Existiu também uma análise do investimento público feito nos hospitais portugueses em medicamentos órfãos. Foi feita uma análise de quanto é que estes representam, a nível percentual, na despesa total de medicamentos dos hospitais portugueses, qual o valor total investido em medicamentos órfãos (Valor total na Tabela II) e como é que esse peso na despesa foi evoluindo no intervalo de 2013 a 2020. É importante referir que não foram fornecidos dados sobre medicamentos órfãos em relação ao ano de 2016.

**Tabela II** - Evolução do investimento em medicamentos órfãos de 2013-2020.

Ano	2013	2014	2015	2017	2018	2019	2020
Despesa Total Anual (%)	8,2%	8,2%	8,4%	8,4%	10,2%	12,7%	14,0%
Valor Total	74 887 906 €	79 608 713 €	82 798 502 €	102 196 099 €	124 092 357 €	164 736 863 €	193 606 530 €

Os valores apresentados na Tabela II demonstram que ao longo do período analisado tem existido um aumento substancial do peso dos medicamentos órfãos tanto em valor total como em percentagem da despesa total. No período analisado a CAGR do valor total investido em

<sup>7</sup> Empresa de análise de dados de saúde.

medicamentos órfãos foi de 14,53%, ou seja, em média, a cada ano, o investimento cresceu 14,53%.

$$CAGR = \left(\frac{V_f}{V_i}\right)^{\frac{1}{n}} - 1$$

$V_f$  - Valor final do investimento;  
 $V_i$  - Valor inicial do investimento;  
 $n$  - Número de períodos

A despesa total de medicamentos, em meio hospitalar, aumentou de 974,8 milhões de euros (2013) para 1.345,7 milhões de euros (2020), sendo que os medicamentos órfãos apresentaram um aumento tanto a nível de peso percentual na despesa total, como em valor total, quando comparamos o ano de 2020 ao ano de 2013 (Tabela II). Este aumento pode estar ligado aos incentivos dados pela CE, ao aparecimento de medicamentos genéricos e medicamentos biossimilares cada vez mais baratos, que diminuem os gastos do Estado nas terapêuticas com maior prevalência, sem que exista perda de qualidade no serviço de saúde prestado ao doente, tendo assim capacidade de investir mais em terapêuticas inovadoras mais caras [72] e devido ao aumento das possibilidades de diagnóstico, tratamento e conhecimento de doenças raras, que permitem o acesso a cuidados de saúde a mais doentes com doenças raras.

Analisando o gráfico presente no Anexo X, podemos verificar que existia uma tendência de manutenção quanto à percentagem de despesa em medicamentos órfãos, de 2013 a 2017, variando entre 8,2% e 8,4%. No entanto, em 2018 existiu um aumento dessa percentagem que continuou a um ritmo crescente até 2020. Quanto ao valor total, analisando o Anexo XI, este teve um crescimento mais sustentado e estável ao longo do período analisado.

O gráfico no Anexo XII demonstra que os declives das retas de cada ano vão aumentando ano após ano, permitindo perceber que ao longo do período estudado começou a existir um aumento no investimento mensal, continuado e crescente. Foi também possível verificar que a partir do mês de agosto de 2017 começou a existir uma maior diferença de investimento quando comparado com o mês homólogo.

Em março de 2020 foi registado o primeiro caso de Covid-19 em Portugal, no entanto, a partir desse mês, não se verificou qualquer quebra no investimento por parte do Estado neste tipo de terapêuticas, tendo-se verificado no ano de 2020 o maior valor de despesa total anual em medicamentos órfãos.

## 9. Conclusões

Em primeira instância é importante referir que, em relação a políticas e regulamentação de medicamentos órfãos, a UE mostrou alguma inércia quando comparada com países como o Japão ou os Estados Unidos da América, que acabaram por ser pioneiros neste tipo de legislação, demonstrando que as doenças raras, antes do início do presente século, não eram uma prioridade nas políticas de saúde da UE.

Com a publicação do Regulamento n.º 141/2000 a 16 de dezembro de 1999, verificou-se uma notória e palpável preocupação, por parte da UE, com a temática das doenças raras, pois este regulamento trouxe definição à condição de medicamento órfão e incentivos para a indústria farmacêutica nesta área da saúde. De 2000 a 2010 foram aprovadas 720 designações de medicamento órfão por parte da EMA, sendo que algumas delas foram para a mesma molécula, mas para indicações terapêuticas diferentes [45].

Este estímulo à indústria farmacêutica traduziu-se também num aumento de material científico gerado, visto que até ao ano de 2000 existiam 5.000 artigos científicos sobre doenças raras e em 2015 já existiam 15.000, e num aumento substancial em termos de AIM's aprovadas pela EMA, pois apenas 8 medicamentos tinham AIM aprovada na UE para o tratamento de doenças raras antes do ano de 2000, sendo que em 2015 já eram mais de 150 medicamentos órfãos com AIM aprovada [29] e nos 7 anos analisados (junho de 2013 a junho 2020) foram aprovadas AIM's de 85 medicamentos órfãos. Este fenómeno pode ser justificado pelo melhor apoio regulamentar dado pela EMA, mas também por haver processos regulamentares mais flexíveis para os medicamentos órfãos, atualmente. Podemos afirmar que a criação do Regulamento n.º 141/2000 teve o efeito desejado.

O medicamento obtém a designação de medicamento órfão e a AIM por via da EMA, no entanto necessita de se mostrar farmacoeconomicamente viável ao INFARMED I.P. para receber financiamento público, sendo necessária uma análise económica.

Os tipos de análise económica mais utilizados pelo INFARMED I.P., durante o período analisado, foram as análises custo-efetividade e as análises custo-utilidade, visto que são as avaliações económicas completas. No entanto, o INFARMED I.P. utilizou avaliações económicas parciais em algumas análises económicas. Estas foram utilizadas apenas em 3 circunstâncias: em concomitância com uma análise económica completa, quando uma molécula se mostrava equivalente a nível terapêutico em relação ao comparador e quando não existia qualquer alternativa terapêutica, apenas cuidados médicos de suporte.

Concluimos ainda que Portugal, no período avaliado, a nível de financiamento de medicamentos órfãos tem apresentado um crescimento sustentado, que demonstra que a temática das doenças raras faz parte das preocupações das entidades de saúde portuguesas. A problemática centra-se na demora que existe entre a aprovação da AIM por parte da EMA e a aprovação do financiamento por parte do INFARMED I.P.. A meu ver, 36 meses (3 anos) em média, para se obter o Relatório de Avaliação Prévia do Medicamento, é um período muito longo, sendo uma barreira muitas vezes no acesso ao medicamento órfão.

Os processos regulamentares, na parte do financiamento, deveriam ser repensados para que se pudesse reduzir a carga burocrática associada e se aumentasse a eficiência do processo. Isto é exequível e deve ser estudado, visto que existem países em que a demora é menor, tendo como exemplo, Espanha em que o processo dura em média 444 dias ou Itália que o processo demora em média 356 dias [71].

Verificou-se também que a área oncológica representa a grande fatia dos medicamentos órfãos que têm sido aprovados ultimamente, devido ao enorme investimento que existe nessa área a nível Europeu [73].

Apesar do contexto pandémico em que vivemos, o Estado Português não deixou de investir em medicamentos órfãos, sendo mesmo 2020 o ano em que os medicamentos órfãos representaram maior peso percentual em relação à despesa total anual em medicamentos nos hospitais, cerca de 14%. O valor total investido nestes medicamentos, no ano da pandemia, foi também o mais avultado no período estudado.

Apesar de todas as dificuldades regulamentares e baixa rentabilidade, penso que os medicamentos órfãos têm a tendência a ser um mercado cada vez mais apetecível e explorado devido à existência de mais e melhores programas sociais por parte dos Governos Europeus, mas também devido a estes estarem ligados a uma questão ético-política, de que toda gente deve ter a possibilidade de ter acesso a soluções terapêuticas para os seus problemas de saúde, independentemente do seu custo.

## 10. Bibliografia

- [11] Fundação Francisco Manuel dos Santos - **PORDATA, Despesa Corrente em cuidados de saúde, Uma Ética Para Quantos? XXXIII**, (2014) p. 81–87. <https://www.pordata.pt/Portugal/Despesa+corrente+em+cuidados+de+saúde+em+percentagem+do+PIB-610> (Acedido a 4 de maio de 2021).
- [12] **PORDATA, PIB e PIB per capita a preços constantes em Portugal**, (2014). [https://www.pordata.pt/Portugal/PIB+e+PIB+per+capita+a+preços+constant+\(base+2016\)-2953](https://www.pordata.pt/Portugal/PIB+e+PIB+per+capita+a+preços+constant+(base+2016)-2953) (Acedido a 4 de maio de 2021).
- [13] Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde - **INFARMED, Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal dezembro 2013**, Gab. Estud. E Proj. (2013) p. 1–17.
- [14] Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde - **INFARMED, Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Dezembro 2020**, (2020) p. 1–22.
- [15] A.Y.L. Chan, V.K.Y. Chan, S. Olsson, M. Fan, M. Jit, M. Gong, S. Zhang, M. Ge, S. Pathadka, C.C.Y. Chung, B.H.Y. Chung, C.S.L. Chui, E.W. Chan, G.H.Y. Wong, T.Y. Lum, I.C.K. Wong, P. Ip, X. Li - **Access and Unmet Needs of Orphan Drugs in 194 Countries and 6 Areas: A Global Policy Review With Content Analysis**, Value Heal. 23 (2020) p. 1580–1591.
- [16] EMA - **Orphan medicinal product designation**, (2013) p. 1–6.
- [17] N. Silverio - **Market Access in Portugal**, Pharm. Mark. Access Dev. Mark. (2018) p. 99–120.
- [18] M. Drummond, A. Towse - **Orphan drugs policies: A suitable case for treatment**, Eur. J. Heal. Econ. 15 (2014) p. 335–340.
- [19] M.L. Bouwman, J.J.S. Sousa, M.E.T. Pina - **Regulatory issues for orphan medicines: A review**, Heal. Policy Technol. 9 (2020) p. 115–121.
- [20] K.E. Young, I. Soussi, M. Hemels, M. Toumi - **A comparative study of orphan drug prices in Europe**, J. Mark. Access Heal. Policy. 5 (2017).

- [21] **Project structure – EJP RD – European Joint Programme on Rare Diseases**, <https://www.ejprarediseases.org/what-is-ejprd/project-structure/> (Acedido a 27 de maio de 2021).
- [22] **European Rare disease research Coordination and support Action | ERICA Project | H2020 | CORDIS | European Commission**, <https://cordis.europa.eu/project/id/964908> (Acedido a 29 de maio de 2021).
- [23] O.A. Belousova, A.J. Groen, A.M. Ouendag - **Opportunities and barriers for innovation and entrepreneurship in orphan drug development**, Technol. Forecast. Soc. Change. p. 1-161 (2020).
- [24] A. Denis, L. Mergaert, C. Fostier, I. Cleemput, S. Simoens - **Issues surrounding orphan disease and orphan drug policies in Europe**, Appl. Health Econ. Health Policy. 8 (2010) p. 343–350.
- [25] P. Rodrigues - **Abordagem Regulamentar Europeia e a Acessibilidade em Portugal** (2011).
- [26] P. Europeu, C. da U. Europeia, - **Regulamento (CE) n.º 141/2000, de 16 de dezembro**, J. Of. Das Comunidades Eur. L (1999) p. 1–5.
- [27] Comissão Europeia - **Transferência da designação do medicamento citrato de sildenafil como medicamento órfão ao abrigo do Regulamento n.º 141/2000**, (2018) p. 1-3.
- [28] Comissão Europeia - **REGULAMENTO (CE) N° 726/2004 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 31 de Março de 2004**, J. Of. Da União Eur. 2002 (2005) 1–33.
- [29] PWC - **The economic and societal footprint of the pharmaceutical industry in Europe**, (2019).
- [30] Comissão Europeia - **REGULAMENTO (UE) 2018/471 DA COMISSÃO de 21 de março de 2018**, (2018) 1–4.
- [31] **IMI mission and objectives | IMI Innovative Medicines Initiative**, <https://www.imi.europa.eu/about-imi/mission-objectives> (Acedido a 11 de junho de 2021).
- [32] O. Blin, M.N. Lefebvre, O. Rascol, J. Micallef - **Orphan drug clinical development, Therapie**. (2020) p. 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.02.004>.

- [33] INFARMED, I.P. - **Avaliação Pré-Clínica**, [https://www.infarmed.pt/pt\\_PT/web/infarmed/institucional/documentacao\\_e\\_informacao/informacao-tematica?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&\\_101\\_struts\\_action=%252Fasset\\_publisher%252Fview\\_content&\\_101\\_returnToFullPageURL=https%253A%252F%252](https://www.infarmed.pt/pt_PT/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/informacao-tematica?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%252Fasset_publisher%252Fview_content&_101_returnToFullPageURL=https%253A%252F%252) (accessed August 6, 2021).
- [34] C.A. Umscheid, D.J. Margolis, C.E. Grossman - **Key concepts of clinical trials: A narrative review**, Postgrad. Med. 123 (2011) p. 194–204.
- [35] D.A. Fonseca, I. Amaral, A.C. Pinto, M.D. Cotrim - **Orphan drugs: major development challenges at the clinical stage**, Drug Discov. Today. 24 (2019) p. 867–872.
- [36] EMA, CHMP - **Guideline on Clinical Trial in Small Populations**, (2007) p. 1–10.
- [37] T. Veiga - **Índice Estratégia de Registo**, (2011) p. 17.
- [38] A. Gonçalves - **Regulamento Europeu Relativo aos Medicamentos Órfãos: 10 anos de experiência e perspectivas futuras**, O.F., (2011) p. 1–36.
- [39] INFARMED I.P. - **Resumo das Características do Medicamento, Viagra**, (2010) 1–80.
- [40] INFARMED I.P. - **Resumo das Características do Medicamento, Revatio**, (2010) 1–107.
- [41] European Medicines Agency - **European Medicines Agency pre-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure**, (2015) p. 1–144.
- [42] European Medicines Agency - **European public assessment reports: background and context**, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/what-we-publish-when/european-public-assessment-reports-background-context> (Acedido a 5 de maio de 2021).
- [43] European Medicines Agency - **Accelerated assessment**, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment> (Acedido a 25 de maio de 2021).
- [44] Comissão Europeia - **Regulamento CE 507/2006**, (2006) p. 6–9.
- [45] C. Schey, T. Milanova, A. Hutchings - **Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 - 2020**, Orphanet J. Rare Dis. 6 (2011) p. 1–10.

- [46] J. Pereira, C. Barbosa - **Avaliação económica aplicada aos medicamentos**, PharmacoEconomics - SRA Formação Contínua. (2015) p. 7–20.
- [47] Ministério da Saúde - **Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde**, Diário Da República. I.ª série (2015) 3453–3464.
- [48] Ministério da Saúde - **Decreto-Lei nº 97/2015**, (2015) p. 1–12.
- [49] INFARMED I.P. - **Formulário PICO após parecer positivo do CHMP (pré-AIM)**, (2019).
- [50] INFARMED, I.P. - **Avaliação terapêutica e económica**, [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos\\_uso\\_humano/avaliacao\\_economica\\_e\\_comparticipacao](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/avaliacao_economica_e_comparticipacao) (Acedido a 27 de junho de 2021).
- [51] Estado Português - **Portaria 270/2017**, (2017) 5688–5724.
- [52] INFARMED I.P. - **Avaliação Prévia de Medicamentos**, (2012). [https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA\\_MAI\\_S\\_SOBRE/SAIBA\\_MAI\\_ARQUIVO/44\\_Avalia??o\\_Previa.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA_MAI_S_SOBRE/SAIBA_MAI_ARQUIVO/44_Avalia??o_Previa.pdf). (Acedido a 27 de junho de 2021).
- [53] Ministério da Saúde - **Portaria n.º 391/2019 de 30 de outubro**, Diário Da República N° 2019/2019, Série I 2019-10-30. 209 (2019) p. 6–11.
- [54] J. Pereira, **Farmacoeconomia: Princípios e Métodos**, Wolters KI, (2009).
- [55] INFARMED I.P. - **Orientações metodológicas para estudos de avaliação económica de medicamentos**, (1998) p. 1–44. [http://www.ispor.org/pe/guidelines/source/orien\\_metodologicas\\_eaem.pdf](http://www.ispor.org/pe/guidelines/source/orien_metodologicas_eaem.pdf).
- [56] INFARMED I.P. - **Orientações Metodológicas Orientações Metodológicas**, (2019) 1–85.
- [57] B. Woods, P. Revill, M. Sculpher, K. Claxton - **Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research**, Value Heal. 19 (2016) p. 929–935.
- [58] P.L. Ferreira, L.N. Ferreira, L.N. Pereira - **Contributos para a validação da versão Portuguesa do EQ-5D**, Acta Med. Port. 26 (2013) p. 664–675.
- [59] M. Herdman, C. Gudex, A. Lloyd, M. Janssen, P. Kind, D. Parkin, G.onsel, X. Badia - **Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D**

**(EQ-5D-5L)**, Qual. Life Res. 20 (2011) p. 1727–1736.

- [60] J.M. Ramos-Goñi, J.L. Pinto-Prades, M. Oppe, J.M. Cabasés, P. Serrano-Aguilar, O. Rivero-Arias - **Valuation and Modeling of EQ-5D-5L Health States Using a Hybrid Approach**, Med. Care. 55 (2017).
- [61] L. de N. e Ferreira - **Utilidades, QALYs e medição da qualidade de vida**, Rev. Port. Saúde Pública. Vol. Temát (2003) p. 51–63.
- [62] EMA - **Orphan Medicines June 2013 - June 2020** [https://www.ema.europa.eu/en/search/search/field\\_ema\\_web\\_categories%253Aname\\_field/Human/search\\_api\\_aggregation\\_ema\\_medicine\\_types/ema\\_orphan\\_medicine/field\\_ema\\_med\\_status/authorised-36/ema\\_group\\_types/ema\\_medicine/field\\_ema\\_med\\_market\\_auth\\_date/%5B2013-0](https://www.ema.europa.eu/en/search/search/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/search_api_aggregation_ema_medicine_types/ema_orphan_medicine/field_ema_med_status/authorised-36/ema_group_types/ema_medicine/field_ema_med_market_auth_date/%5B2013-0) (Acedido a 12 de fevereiro de 2021).
- [63] INFARMED I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Kyprolis**, (2010) 1–29.
- [64] INFARMED I.P. - **RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Cerdelga**, (2018) 4–7.
- [65] INFARMED I.P. - **RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO - Kyprolis (2020)**, (2020) 1–14.
- [66] INFARMED I.P. - **RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Natpar**, (2019) 2–5.
- [67] INFARMED I.P. - **RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Onivyde**, (2019) 3–5.
- [68] INFARMED I.P. - **RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Raxone**, (2019) 3–6.
- [69] INFARMED I.P. - **RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Gazyvaro (2018)**, (2018) 2–4.
- [70] INFARMED I.P. - **RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Deltyba**, (2019) 2–4.
- [71] IQVIA - **Indicator 2019 Survey**, (2020), p. 1-57.
- [72] J. Mestre-Ferrandiz, C. Palaska, T. Kelly, A. Hutchings, A. Parnaby - **An analysis of orphan medicine expenditure in Europe: Is it sustainable?**, Orphanet J. Rare

Dis. 14 (2019) p. 1–15.

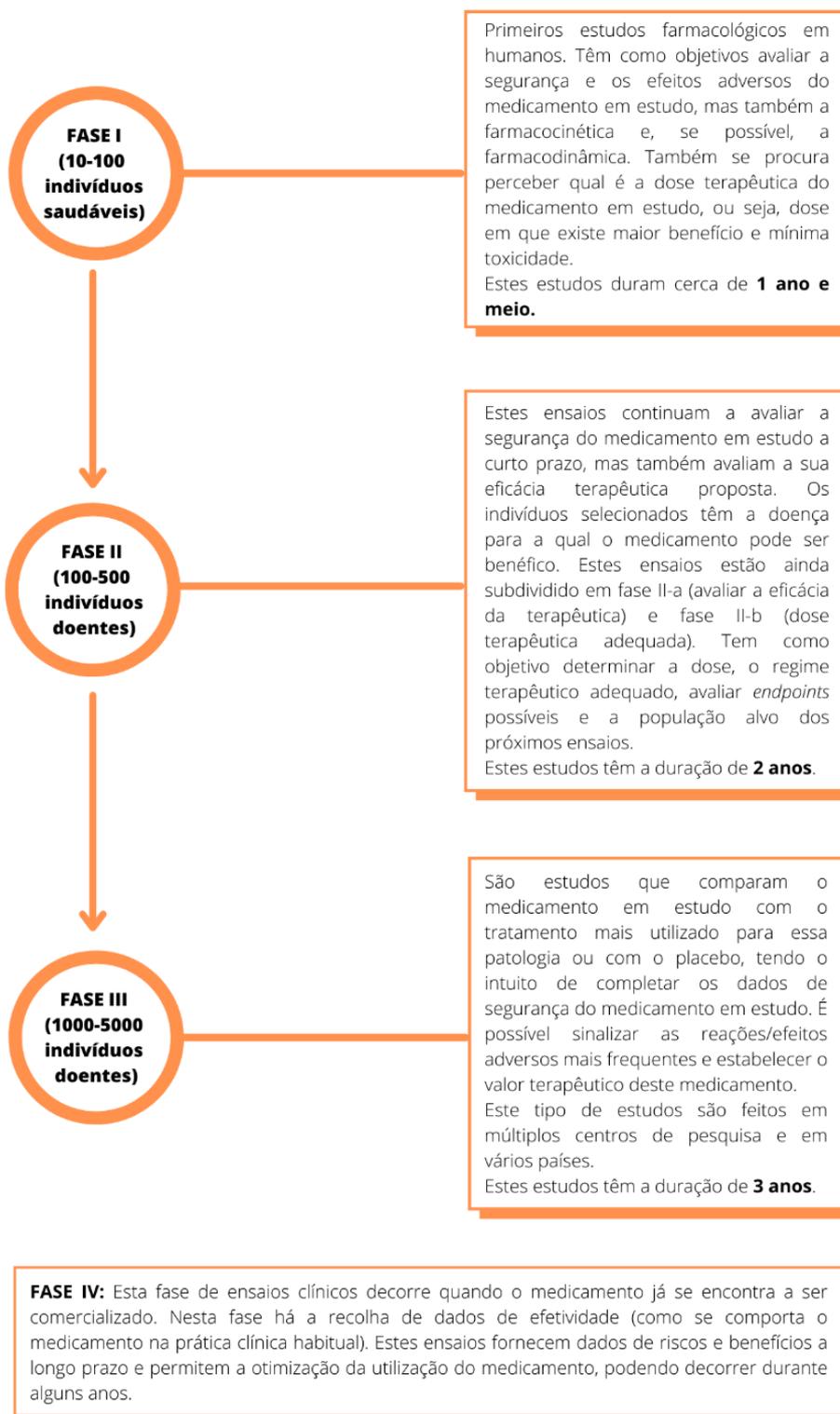
- [73] P. Kanavos, R. Sullivan, G. Lewison, W. Schurer, S. Eckhouse, Z. Vlachopioti - **The role of funding and policies on innovation in cancer drug development**, (2010) p. 1–139.
- [74] PwC - **Ensaio clínicos em Portugal, Apifarma**. (2013) p. 1–96.
- [75] F. Luz - **Ensaio Clínicos : Evolução Regulamentar**, (2016) p. 3–59.
- [76] European Medicines Agency - **PRIME: priority medicines**, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines> (Acedido a 22 de junho).

## II. Anexos

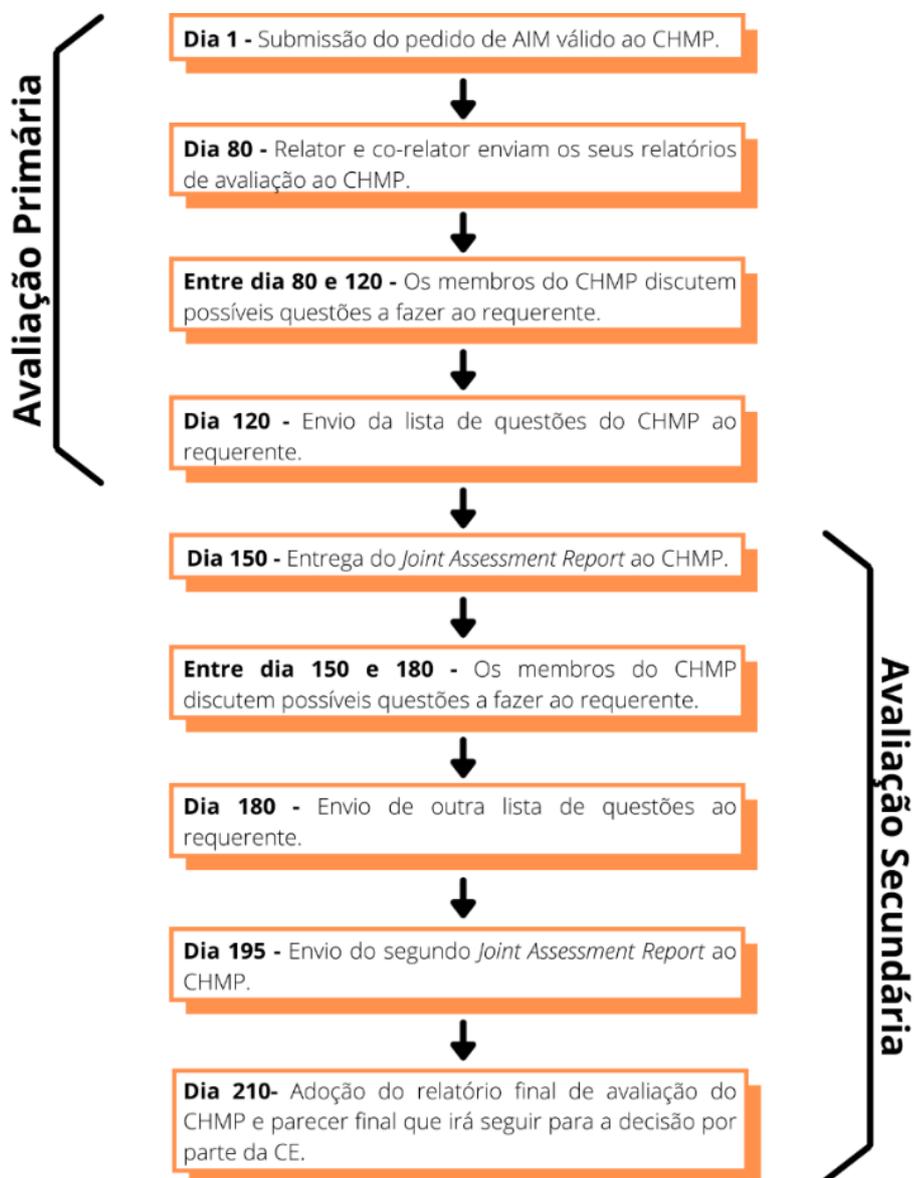
**Anexo I** – Redução ou isenção no pagamento de taxas regulamentares. (Adaptado de [25])

<b>Momento de aplicação de taxas</b>	<b>Tipo de promotor</b>	<b>Tipo de incentivo dado pela EMA</b>
<b>Assistência protocolar inicial e <i>follow up</i></b>	PME	Isenção
	Restantes promotores	Redução de 75%
<b>Inspeção pré-autorização</b>	Todos os promotores	Isenção
<b>Pedido de AIM</b>	PME	Isenção
	Restantes promotores	Redução de 10%
<b>Atividades regulamentares anuais, incluindo taxas anuais, no 1º ano após obtenção da AIM</b>	PME	Isenção

## Anexo II – Fase Clínica dos medicamentos. (Adaptado de [74] e [75])



### Anexo III – Resumo do processo de obtenção da AIM.



**Anexo IV –** Diferentes tipos de autorização utilizados por medicamentos órfãos no período de junho de 2013 a junho de 2020 [57].

<b>Tipo de autorização</b>	<b>Nome comercial</b>	<b>Total</b>
<b>Procedimento acelerado</b>	Zynteglo <sup>®</sup> , Takhzyro <sup>®</sup> , Onpattro <sup>®</sup> , Tegsedi <sup>®</sup> , Verkazia <sup>®</sup> , Jorveza <sup>®</sup> , Oxervate <sup>®</sup> , Brineura <sup>®</sup> , Spinraza <sup>®</sup> , Darzalex <sup>®</sup> , Coagadex <sup>®</sup> , Kyprolis <sup>®</sup> , Kanuma <sup>®</sup> , Ketoconazole HRA <sup>®</sup> , Sylvant <sup>®</sup> , Iclusig <sup>®</sup>	16
<b>Condiciona</b>	Zolgensma <sup>®</sup> , Polivy <sup>®</sup> , Zynteglo <sup>®</sup> , Waylivra <sup>®</sup> , Crysvida <sup>®</sup> , Natpar <sup>®</sup> , Ocaliva <sup>®</sup> , Ninlaro <sup>®</sup> , Holocar <sup>®</sup> , Translarna <sup>®</sup> , Deltyba <sup>®</sup> , Cometriq <sup>®</sup> , Sirturo <sup>®</sup>	13
<b>Excecional</b>	Mepsevii <sup>®</sup> , Myalepta <sup>®</sup> , Lamzede <sup>®</sup> , Brineura <sup>®</sup> , Qarziba <sup>®</sup> , Leadiant <sup>®</sup> , Raxone <sup>®</sup> , Strensiq <sup>®</sup> , Scenesse <sup>®</sup> , Defitelio <sup>®</sup> , Orphacol <sup>®</sup>	11

## Anexo V – Formulário para PICO após parecer positivo do CHMP (pré-AIM) [49].



Formulário para pedido de definição de proposta inicial de avaliação (PICO) após parecer positivo CHMP (pré-AIM)

Indique por favor o tipo de processo:

Avaliação Prévia Hospitalar	<input type="checkbox"/>
Comparticipação	<input type="checkbox"/>

Indique por favor o tipo de medicamento:

Nova DCI	<input type="checkbox"/>
Nova indicação terapêutica	<input type="checkbox"/>

Preencha por favor a seguinte tabela.

Nome do Medicamento	
DCI	
Requerente da AIM	
Dosagem	
Forma Farmacêutica	
ATC	
Indicações terapêuticas que deverão constar do RCM	<i>As indicações terapêuticas que deverão constar no RCM são as aprovadas de acordo com a avaliação do CHMP (Comité para Medicamentos de Uso Humano da Agência Europeia do Medicamento).</i>
Indicações terapêuticas para as quais é solicitada definição de Proposta Inicial de Avaliação (PICO)	

Após preenchido, o formulário deve ser datado, assinado e enviado para o email [dats@infarmed.pt](mailto:dats@infarmed.pt), com assunto "Pedido de financiamento após parecer do CHMP - <Nome do Medicamento>". O pedido deve ser instruído com documento explicativo do mecanismo de ação do medicamento para o qual é solicitado o pedido de definição de proposta inicial de avaliação (PICO).

Data:

Assinatura do Representante do Requerente da AIM:

**Anexo VI – Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Tecnologias de Saúde [56].**

<b>Pontos</b>	<b>Explicação</b>
<b>Princípios de avaliação</b>	O objetivo destas orientações é guiar os estudos de análise económica e descortinar se a evidência apresentada é adequada, abrangente e de qualidade para que se possa avaliar se a vantagem económica apresentada é válida e assim poder ser tomada a melhor decisão.
<b>Comparadores usados</b>	A nova terapêutica em análise deve ser comparada a todas as terapêuticas já existentes e relevantes para a situação clínica em foco. Deve ser dado ênfase como comparador à terapêutica mais utilizada na população para qual o fármaco está indicado.
<b>População em estudo</b>	Deve ser a população-alvo para a qual está indicada a terapêutica em estudo e outros subgrupos relevantes, definidos na avaliação farmacoterapêutica.
<b>Avaliação do efeito terapêutico</b>	Avaliar, sempre que possível, a efetividade. Se não for possível é aceite o uso de dados de eficácia, sendo que os modelos usados para estimar a efetividade devem ser sujeitos a análise de sensibilidade e devem estar descritos.
<b>Horizonte temporal</b>	Tem que coincidir com a duração do tratamento e com as futuras consequências deste. Podem ser utilizados modelos, sendo que a sua utilização deve ser justificada.
<b>Técnicas de análise</b>	Como primeira abordagem são aceites análises de custo da doença e custo-consequência. Depois deve ser feita a análise com recurso a uma das seguintes técnicas: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Análise de minimização de custos;</li> <li>- Análise custo-efetividade;</li> <li>- Análise custo-utilidade (<b>Preferencial</b>);</li> <li>- Análise custo-benefício (Análise não recomendada porque exprime as consequências em termos monetários).</li> </ul>
<b>Perspetiva de análise</b>	Quanto aos custos a referência deve ser a do SNS. Quanto à perspetiva de consequências em saúde, esta deve considerar todos os efeitos em saúde para os doentes atuais.
<b>Identificação, medição e valoração dos custos</b>	Devem ser identificados todos os custos com relevância para a análise. Os dados devem ser facultados separados e pormenorizados, tendo por base a prática clínica nacional, sobre os recursos utilizados (unidades físicas) e que valor estes têm (custo unitário).
<b>Medição e valoração dos efeitos em saúde</b>	O instrumento preferido para avaliar a qualidade de vida relacionada com saúde, tendo em conta tarifas portuguesas é o EQ-5D-5L.
<b>Desenho de estudos e modelação</b>	Deve haver uma descrição de como o modelo utilizado demonstra a evolução natural da doença e o impacto que a terapêutica em estudo tem na doença, na saúde da pessoa e nos custos que acarreta. A abordagem para modelação tem que ser sempre justificada, sendo sempre mais vantajoso usar diferentes abordagens em vez de utilizar apenas uma, sempre que for possível.
<b>Evidência e pressupostos relacionados com outros aspetos do modelo</b>	A evidência subjacente aos parâmetros e pressupostos deve ser identificada por um processo sistemático e explícito, tendo em atenção a qualidade da fonte de evidência e a adequação dessa ao contexto de saúde português.
<b>Informação com base em opinião de peritos</b>	Deve-se pedir a opinião de um perito, quando a evidência empírica sobre o parâmetro a ser analisado for inexistente ou quando a sua representatividade no contexto da população-alvo for questionável.

<b>Análise quantitativa dos dados primários de apoio à medição</b>	Os parâmetros do modelo devem estar fundamentados por análises estatísticas. Se estas análises não estiverem publicadas na literatura com arbitragem científica, estas devem ser documentadas num anexo estatístico.
<b>Incerteza na decisão e identificação da necessidade de evidência adicional</b>	As incertezas quer sejam parametrizadas ou não parametrizadas, devem ser avaliadas de forma sistemática e caracterizadas de forma explícita, a partir de análises de sensibilidade e análises de cenários.
<b>Validação</b>	Todos os elementos de desenvolvimento do modelo devem ser validados e deve existir a elucidação de como foi transposta e generalizada as previsões do modelo para o contexto português.
<b>Taxa de atualização</b>	Todos os custos e consequências devem ser atualizados a uma taxa anual de 4%.
<b>Apresentação e resultados de custo-efetividade</b>	As intervenções devem ser avaliadas por um meio de uma análise incremental completa (análise da variação dos custos e consequências em relação à prática clínica recorrente, devendo ser também calculados os valores totais das terapêuticas, tanto a que está em análise como a prática clínica corrente).
<b>Incerteza e recolha de evidência adicional de apoio à tomada de decisão em aspetos para reavaliação</b>	Os dados recolhidos de análises de incerteza devem ser usados para construir uma lista de prioridades de necessidade de evidência adicional, fundamentando assim pedidos de recolha de nova evidência, que deve ser apresentada nas fases de reavaliação.
<b>Análise do impacto orçamental</b>	Esta análise tem que adotar a perspetiva do SNS considerando os custos intrínsecos ao(s) comparador(es) presentes na avaliação económica.
<b>Aspetos éticos e processuais</b>	Ao apresentar o estudo deve ser indicada a fonte de financiamento e a contribuição de cada um dos autores.

**MOBILIDADE**

- Não tenho problemas em andar
- Tenho problemas ligeiros em andar
- Tenho problemas moderados em andar
- Tenho problemas graves em andar
- Sou incapaz de andar

**CUIDADOS PESSOAIS**

- Não tenho problemas em me lavar ou vestir
- Tenho problemas ligeiros em me lavar ou vestir
- Tenho problemas moderados em me lavar ou vestir
- Tenho problemas graves em me lavar ou vestir
- Sou incapaz de me lavar ou vestir

**ATIVIDADES HABITUAIS** (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)

- Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- Tenho problemas ligeiros em desempenhar as minhas atividades habituais
- Tenho problemas moderados em desempenhar as minhas atividades habituais
- Tenho problemas graves em desempenhar as minhas atividades habituais
- Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais

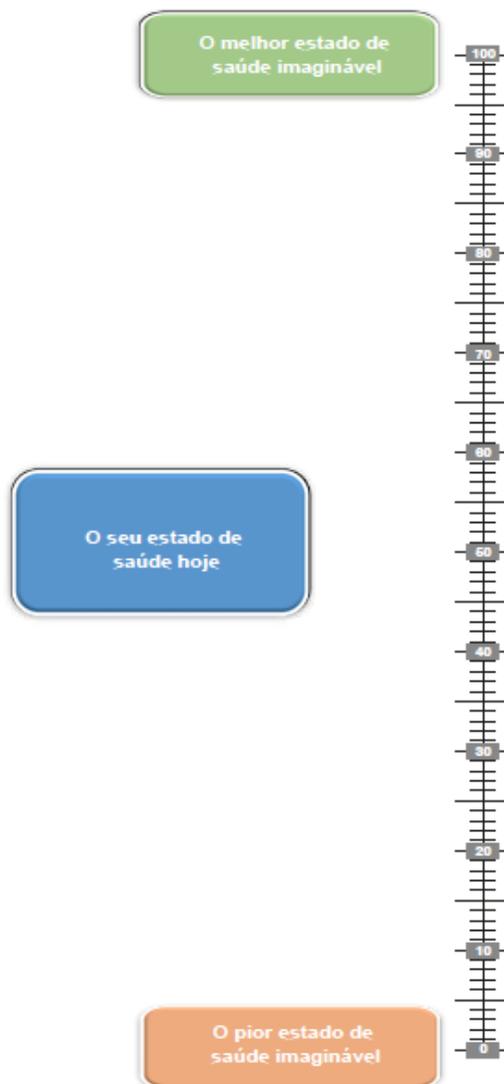
**DOR/MAL-ESTAR**

- Não tenho dores ou mal-estar
- Tenho dores ou mal-estar ligeiros
- Tenho dores ou mal-estar moderados
- Tenho dores ou mal-estar graves
- Tenho dores ou mal-estar extremos

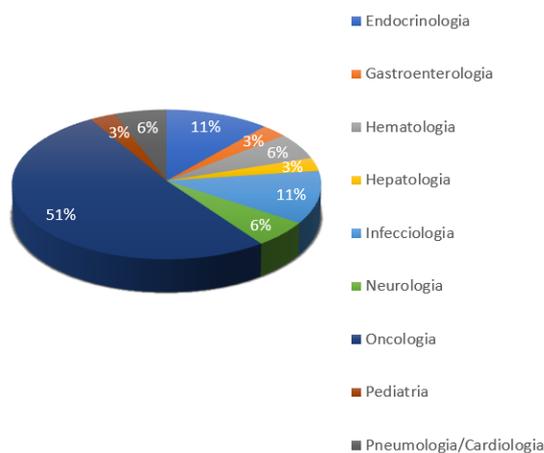
**ANSIEDADE/DEPRESSÃO**

- Não estou ansioso/a ou deprimido/a
- Estou ligeiramente ansioso/a ou deprimido/a
- Estou moderadamente ansioso/a ou deprimido/a
- Estou gravemente ansioso/a ou deprimido/a
- Estou extremamente ansioso/a ou deprimido/a

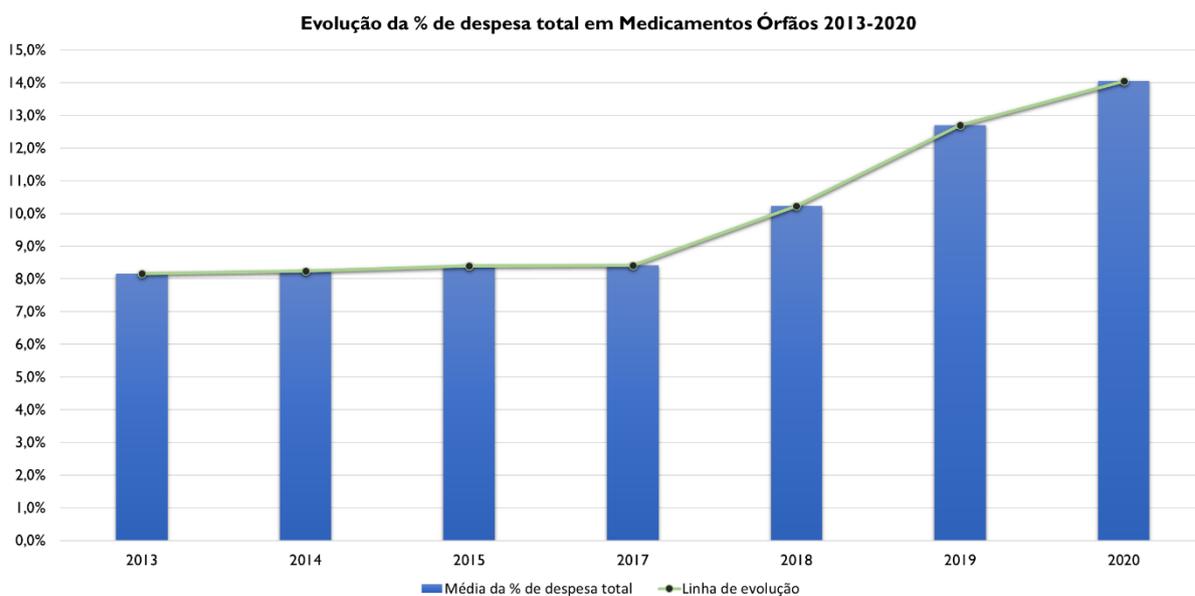
**Anexo VIII – Termómetro EQ-VAS [58].**



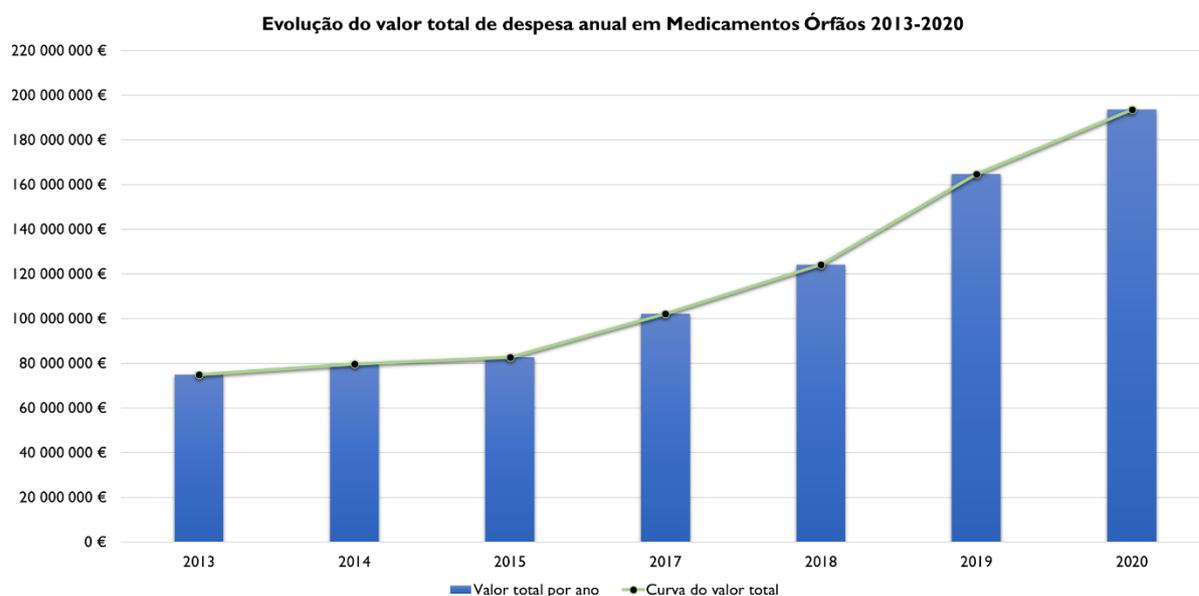
**Anexo IX – Gráfico circular das áreas de indicação dos medicamentos órfãos financiados em Portugal no período analisado.**



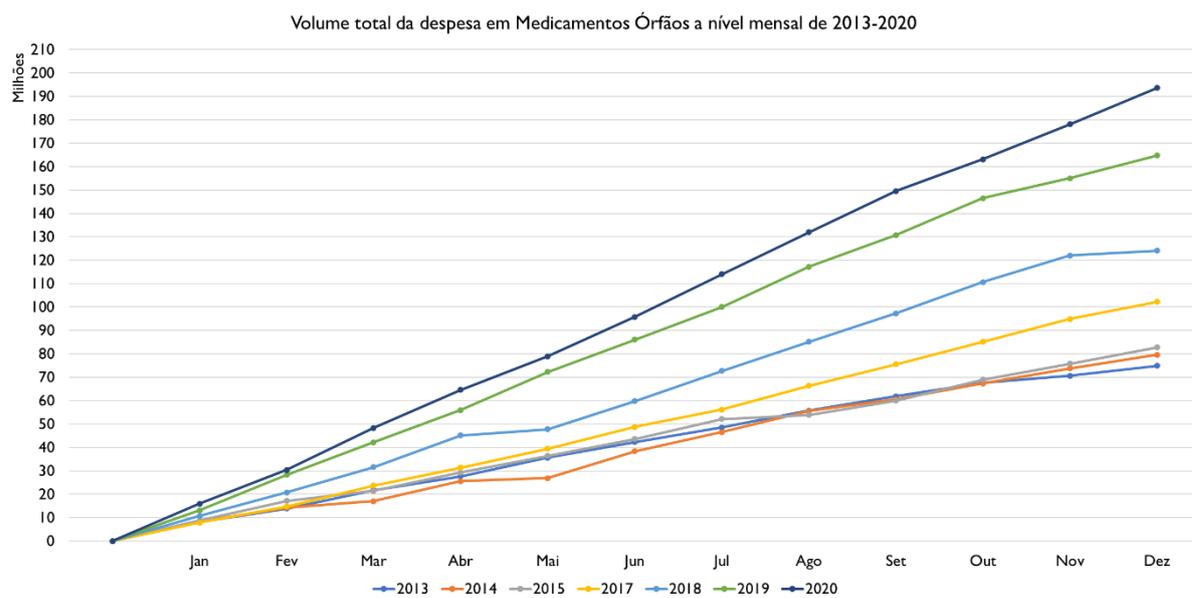
## Anexo X – Evolução da percentagem de despesa total em medicamentos órfãos no período analisado.



## Anexo XI – Evolução do valor total de despesa anual em medicamentos órfãos no período analisado.



## Anexo XII – Volume total da despesa em medicamentos órfãos a nível mensal no período analisado.



### **Anexo XIII – Relatórios mensais do consumo de medicamentos em meio hospitalar.**

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal janeiro 2013. Gabinete De Estudos E Projetos. 2013) 1–17.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal fevereiro 2013. Gabinete De Estudos E Projetos. 2013) 1–17.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal março 2013. Gabinete De Estudos E Projetos. 2013) 1–17.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal abril 2013. Gabinete De Estudos E Projetos. 2013) 1–17.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal maio 2013. Gabinete De Estudos E Projetos. 2013) 1–17.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal junho 2013. Gabinete De Estudos E Projetos. 2013) 1–17.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal julho 2013. Gabinete De Estudos E Projetos. 2013) 1–17.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal agosto 2013. 2013) 1–17.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal setembro 2013. 2013).

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal outubro 2013. Gabinete De Estudos E Projetos. 2013) 1–17.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal novembro 2013. Gabinete De Estudos E Projetos. 2013) 1–17.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal dezembro 2013. Gabinete De Estudos E Projetos. 2013) 1–17.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal janeiro 2014. Gabinete De Estudos E Projetos. 2014) 1–17.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal fevereiro 2014. Gabinete De Estudos E Projetos. 2014) 1–17.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal março 2014. Gabinete De Estudos E Projetos. 2014) 1–17.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal abril 2014. Gabinete De Estudos E Projetos. 2014) 1-17.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal maio 2014. 2014) 1-17.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal junho 2014. Gabinete De Estudos E Projetos. 2014) 1-17.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal julho 2014. Gabinete De Estudos E Projetos. 2014) 1-17.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal agosto 2014. Gabinete De Estudos E Projetos. 2014) 1-17.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal setembro 2014. Gabinete De Estudos E Projetos. 2014) 1-17.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal outubro 2014. Gabinete De Estudos E Projetos. 2014) 1-17.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal novembro 2014. Gabinete De Estudos E Projetos. 2014) 1-17.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Relatório mensal dezembro 2014. Gabinete De Estudos E Projetos. 2014) 1-17.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Janeiro 2015. Infarmed. 2015) 1-15.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Fevereiro 2015. Infarmed. 2015) 1-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos no ambulatório do SNS - Março 2015. Infarmed. 2015) 1-16.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Abril 2015. Infarmed. 2015) 1-14.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Janeiro 2017. Infarmed. 2017) 1-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Maio 2015. Infarmed. 2015) 1-14

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Junho 2015. Infarmed. 2015) 1-14

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Julho 2015. Infarmed. 2015) 1-13

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Agosto 2015. Infarmed. 2015) I-16

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Setembro 2015. Infarmed. 2015) I-16

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Outubro 2015. Infarmed. 2015) I-16

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Novembro 2015. Infarmed. 2015) I-16

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Dezembro 2015. Infarmed. 2015) I-16

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Janeiro 2017. Infarmed. 2017) I-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Fevereiro 2017. Infarmed. 2017) I-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Março 2017. Infarmed. 2017) I-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Abril 2017. Infarmed. 2017) I-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Maio 2017. Infarmed. 2017) I-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Junho 2017. Infarmed. 2017) I-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Julho 2017. Infarmed. 2017) I-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Agosto 2017. Infarmed. 2017) I-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Setembro 2017. Infarmed. 2017) I-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Outubro 2017. Infarmed. 2017) I-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Novembro 2017. Infarmed. 2017) I-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Dezembro 2017. Infarmed. 2017) 1-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Janeiro 2018. 2018) 1-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Fevereiro 2018. 2018) 1-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Março 2018. 2018) 1-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Abril 2018. 2018) 1-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Maio 2018. 2018) 1-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Junho 2018. 2018) 1-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Julho 2018. 2018) 1-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Agosto 2018. 2018) 1-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Setembro 2018. 2018) 1-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Outubro 2018. 2018) 1-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Novembro 2018. 2018) 1-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar do SNS - Dezembro 2018. 2018) 1-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Janeiro 2019. 2019) 1-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Fevereiro 2019. 2019) 1-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Março 2019. 2019) 1-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Abril 2019. 2019) 1-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Maio 2019. 2019) 1-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Junho 2019. 2019) 1-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Julho 2019. 2019) 1-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Agosto 2019. 2019) 1-22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Setembro 2019. 2019) 1–22.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Outubro 2019. 2019) 1–23.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Novembro 2019. 2019) 1–23.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Dezembro 2019. 2019) 1–23.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Janeiro 2020. 2020) 1–23.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Fevereiro 2020. 2020) 1–23.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Março 2020. 2020) 1–23.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Abril 2020. 2020) 1–23.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Maio 2020. 2020) 1–23.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Junho 2020. 2020) 1–23.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Julho 2020. 2020) 1–23.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Agosto 2020. 2020) 1–23.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Setembro 2020. 2020) 1–23.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Outubro 2020. 2020) 1–23.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Novembro 2020. 2020) 1–23.

OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED - Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar - Dezembro 2020. 2020) 1–23.

**Anexo XIV – Relatórios públicos de avaliação prévia do medicamento em meio hospitalar.**

- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Adempas. 2019) 2–4.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO - Alofisel. 2020) 1–14.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Alprolix. 2019) 2–5.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO - Besponsa. 2020) 1-40.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Blincyto. 2018) 3–5.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Cerdelga. 2018) 4–7.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Cresemba. 2018) 1–4.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Darzalex (Monoterapia). 2018) 1–4.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Darzalex. 2018) 2–5.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Darzalex. 2019) 1–5.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Deltyba. 2019) 2–4.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Galafold. 2017) 1–7.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Gazyvaro. 2016) 1–3.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Gazyvaro (2018). 2018) 2–4.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Gazyvaro (Dezembro). 2018) 1–13.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Iclusig. 2016) 1–3.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Idelvion. 2019) 2–4.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Imbruvica. 2016) 3–5.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Imbruvica. (2020) 1–6.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Imnovid. 2019) 3–5.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Kyprolis. 2018) 1–5.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO - Kyprolis (2020). 2020) 1–14.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO - Mylotarg. 2020) 1–20.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Natpar. 2019) 2–5.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Ninlaro. 2019) 3–5.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Ocaliva. 2018) 3–5.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Onivyde. 2019) 3–5.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO - Onpattro. 2020).
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Opsumit. 2015) 3–5.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Prevymis. 2019) 2–4.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Raxone. 2019) 3–6.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Rydapt. 2019) 1–5.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Sirturo. 2018) 1–5.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Spinraza. 2018) 3–5.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Sylvant. 2018) 3–5.
- INFARMED I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA - Translarna. 2018) 1–5.