

PROPOSTA DE
“ORIENTAÇÕES METODOLÓGICAS PARA ESTUDOS DE
AVALIAÇÃO ECONÓMICA DE MEDICAMENTOS”

COMENTÁRIOS DA
APIFARMA – ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA

1. PREÂMBULO

O presente documento consubstancia a apreciação da APIFARMA sobre a proposta de revisão das Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos (OM-EAEM).

A presente análise é a possível face à limitação temporal exigida pelo INFARMED em sede de consulta pública, pelo que volta a sublinhar-se que a actualização das OM-EAEM é um processo demasiado importante e estruturante, merecendo uma maturação e análise aprofundada das alterações que se pretendem introduzir.

A natureza técnica deste documento estruturante de uma das fases mais importantes da Avaliação das Tecnologias de Saúde (ATS), bem como as suas implicações no relacionamento entre as Empresas e o Estado no que concerne à avaliação da inovação terapêutica e seus resultados em Saúde beneficiariam de um envolvimento institucional mais alargado.

Creemos que é vontade comum entender esta medida como mais um contributo para modernizar o sistema de ATS, em que Portugal foi pioneiro.

Face à complexidade das alterações que se pretendem introduzir nas actuais OM-EAEM pressupõe-se que é consensual que um processo de revisão deste tipo (documento com 21 anos de existência), carece de uma ponderação aprofundada, consciente, reflectida e equilibrada. De facto, desejavelmente, as OM-EAEM devem ser o resultado de um consenso integrado por todas as partes interessadas.

Apesar dos constrangimentos impostos pela condução do processo de consulta, reconhece-se, mesmo assim, o esforço desenvolvido pelo INFARMED na elaboração da proposta de actualização das OM-EAEM.

Não obstante, e sem prejuízo do que, no desenvolvimento do Parecer, iremos explicitar, temos de *a priori* salientar a complexificação dos requisitos de demonstração de evidencia, com uma clara desproporção entre os meios propostos para atingir os fins que as OM-EAEM prosseguem.

De facto, pretende-se um tal aumento das exigências a nível da produção de evidência, com forte pendor financeiro (que não económico), que, ao invés, levam à criação de custos de contexto desproporcionados face à realidade. A proposta aumenta a carga de análises necessárias para qualquer processo, não existindo uma análise global do procedimento, dos recursos disponíveis para a avaliação e da exequibilidade de uma avaliação deste nível nos tempos de avaliação definidos legalmente.

O mais provável prolongamento do tempo de avaliação poderá acarretar um mais difícil acesso dos doentes às terapêuticas, colocando em causa o custo-oportunidade da própria avaliação.

Igualmente, o documento em análise potencia também alguma desarticulação entre as diferentes fases do processo de avaliação do medicamento, e.g. o não alinhamento entre as OM-EAEM e a Metodologia de Avaliação Farmacoterapêutica.

Precedentemente à análise específica, é forçoso realçar, desde já, que a proposta de OM-EAEM incorpora também várias alterações que merecem veemente oposição:

- A perspectiva da Sociedade é a mais abrangente e não pode ser desconsiderada, pelo que não se entende a restrição à perspectiva redutora do Serviço Nacional de Saúde (SNS), que ignora o impacto para o Doente e para a Sociedade. Esta perspectiva é contraditória com o impacto dos medicamentos em Portugal (*vide* Perspectiva Holística sobre o Valor dos Medicamentos em Portugal, McKinsey & Company, 2018) e com o movimento actualmente em curso de inclusão da perspectiva dos doentes e cuidadores (*Value Based Healthcare*).
- Complexificação e desproporcionalidade dos mecanismos geradores de evidência propostos face à necessidade efectiva para efeitos de avaliação económica de medicamentos.
- Taxas de desconto muito elevadas.
- Não consignação das especificidades de medicamentos órfãos ou disruptivos.

2. COMENTÁRIOS ESPECÍFICOS

INCERTEZA E (RE)AVALIAÇÃO

Na proposta de OM-EAEM, o avaliador dá destaque ao papel da avaliação da incerteza clínica e económica (onde inclui factores tais como preços, unidades e recursos consumidos) no processo de decisão e à necessidade da sua reavaliação “num contexto dinâmico”.

Este processo comporta uma multiplicidade de factores de incerteza que poderão criar um quadro muito instável na valoração do medicamento e na necessidade de produção de evidência após a comercialização.

Também aqui se deverá ter em conta o contexto nacional e a pouca exequibilidade da produção de evidência clínica comparativa, com condução de ensaios clínicos específicos para o nosso País (cujo custo ou tempo de implementação seriam incompatíveis com os tempos e os processos de decisão ou reavaliação).

Mais consensual e em linha com o preconizado no Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS), a recomendação de geração de evidência pós-comercialização pode ser aceitável.

Contudo, o regulador transfere para o titular de AIM toda a responsabilidade da produção de nova evidência, criando custos de contexto desproporcionados e porventura inoportunos, demitindo-se ele próprio de participar numa estratégia nacional de recolha de evidência.

Particularmente preocupante, a proposta prevê uma imposição ao titular de AIM de restituição financeira ao Estado, caso a nova evidência solicitada em sede reavaliação não seja considerada suficiente ou de insuficiente qualidade.

A ausência de critérios explícitos para estas exigências bem com a sua valoração não está clarificada e dificultará a conclusão dos processos de negociação entre as partes.

Assim, a APIFARMA entende que:

- **A avaliação da incerteza deverá centrar-se nos parâmetros que mais influenciam os resultados de custo-efectividade.**
- **Deverá ser excluída a recomendação de produção de evidência clínica comparativa “de raiz” (e.g. ensaio clínico nacional), por manifestamente impraticável.**
- **Não havendo conhecimento *a priori* sobre os focos de incerteza que podem ser mitigados com estudos adicionais, a solicitação de geração de evidência clínica ou económica na fase pós-comercialização deverá ser parcimoniosa e atender à necessidade de esclarecimento do principal factor de incerteza.**
- **As partes deverão pré-acordar contratualmente a evidência a recolher, os critérios da sua avaliação e valoração no processo de reavaliação, garantindo que o pedido de evidência a recolher não acarreta tempos de avaliação adicionais ,que prejudiquem o acesso dos doentes aos medicamentos.**
- **O INFARMED deverá participar activamente, promovendo o acesso a fontes de dados oficiais (e.g. dados administrativos) bem como na criação de infraestruturas de produção de evidência (e.g. registos clínicos de âmbito nacional).**

POPULAÇÕES E COMPARADORES

A população é definida inicialmente, aquando da definição de PICO [P - Patient, Problem or Population; I - Intervention; C - Comparison, Controlo ou Comparator; O - outcome(s)], definido pela Comissão Executiva da Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS).

A proposta de OM-EAEM encontra-se desarticulada do actual processo de Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS), em particular o previsto nas fases prévias à avaliação económica, nomeadamente a definição do PICO e a fase de avaliação farmacoterapêutica.

A solicitação de evidência prevista na nova proposta não tem em conta as naturais limitações impostas pelo processo de desenvolvimento clínico bem como a impossibilidade prática de produção de evidência comparativa com todas as tecnologias disponíveis e em todos os subgrupos.

O estabelecimento de diversos comparadores irá naturalmente conduzir à produção de diferentes rácios de custo-efectividade e diferentes graus de incerteza que, na ausência de definição dos comparadores principais e sua integração no processo de avaliação, tornará o processo de decisão permeável à discricionariedade e conflitualidade, contrários a uma metodologia que se pretende objectiva.

O nível de desagregação de dados (subgrupos populacionais) e requisitos de evidência que seriam permissíveis em qualquer fase do processo de avaliação, introduziriam um nível de complexidade, de incerteza (baixo poder estatístico) e mesmo de baixa ou ausência de evidência de qualidade, ao sufragar a comparação com tecnologias *off-label*, a sequenciação terapêutica e esquemas posológicos não validados por estudos clínicos adequados nem considerados pela Autoridade Reguladora Europeia.

Os critérios de “uso bem estabelecido” para legitimar uma escolha de comparador também não são definidos adequadamente.

A solicitação de evidência adicional (subgrupos e comparadores) em sede de avaliação económica pode comprometer o investimento e trabalho de modelização realizado, conduzindo a processos de avaliação inutilmente prolongados e aumentando o atraso no acesso à inovação.

Assim, a APIFARMA entende que:

- **O pedido de evidência em subgrupos populacionais deverá manter-se em sede de definição do PICO e avaliação farmacoterapêutica. Isto é, a selecção de comparadores deve ser feita em sede de definição PICO e avaliação farmacoterapêutica.**
- **A existir este pedido deve sempre ser precedido de aconselhamento por parte da CATS para definição dos sub-grupos que demonstrarão correctamente o custo-efectividade.**
- **Para efeitos de avaliação económica deve eleger-se um comparador de referência, com base em critérios explícitos (e.g. o mais utilizado ou o mais eficaz para a indicação ou subpopulação escolhida).**
- **Devem ser excluídos comparadores em uso *off-label* (sempre que haja terapêutica aprovada), bem como as tecnologias participáveis, mas ainda sem financiamento aprovado.**
- **Independentemente da prática clínica, deverão ser excluídos da avaliação os regimes terapêuticos ou esquemas posológicos não aprovados pela autoridade regulamentar e não incluídos no Resumo das Características do Medicamento (RCM).**
- **A medição do efeito terapêutico entre comparadores/subgrupos (e.g. meta-análises de comparação indirecta) enquadra-se no âmbito da avaliação farmacoterapêutica.**

PRODUÇÃO DE EVIDÊNCIA

Com a preocupação de obter a validação externa dos dados clínicos, a proposta de OM-EAEM trata de forma igual diferentes tecnologias e graus de evidência apresentados, que importa distinguir.

Em particular, não distingue os medicamentos órfãos ou as indicações específicas onde não é possível cumprir a exigência de produção de evidência com base em ensaios clínicos em dupla ocultação.

Em sentido inverso, parece tratar de igual forma os casos em que a evidência apresentada pelo titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) é robusta, dispensando ou limitando a necessidade de validar a sua efectividade real.

O objectivo de documentar e robustecer o processo de recolha de evidência por painéis de peritos é estatuído de forma tão excessiva que limita a sua aplicabilidade. Nomeadamente, o preconizado para a selecção de peritos quando à diversidade de prática e escolas médicas é demasiado restritivo e inexequível em áreas onde a perícia seja limitada (de notar que nem a actual constituição da CATS cumpriria este preceito).

De modo idêntico, as metodologias de elicitación e quantificação de incerteza são complexas, morosas e limitativas.

Ainda a definição, parâmetro a parâmetro, da distribuição de respostas e grau de incerteza atribuído por cada perito, adicionará complexidade ao processo de modelização.

Assim, a APIFARMA entende que:

- **A evidência validada deve ser revista e alinhada com a avaliação farmacoterapêutica, nomeadamente os estudos clínicos aleatorizados, *single arm*, estudos de vida real previamente existentes, ou outros, classificados de acordo com a sua qualidade (critérios GRADE).**
- **O INFARMED deverá constituir-se como parceiro e interlocutor junto do SNS na facilitação do acesso a fontes de dados oficiais (e.g. dados administrativos) ou mesmo na criação de infraestruturas de produção de evidência (e.g. registos clínicos de âmbito nacional).**
- **Deverá ser simplificada a selecção e o processo de recolha de evidência por meio de painéis de peritos e, embora apontando metodologias de elicitación (como a apresentada técnica de *chips and bins*), não inviabilizando o desenvolvimento de alternativas metodológicas bem fundamentadas.**
- **A identificação de fontes de incerteza deverá ter em conta o princípio da parcimónia previsto nas OM-EAEM, propondo critérios para a sua selecção e mantendo foco nos parâmetros fundamentais.**

PERSPECTIVA DE ANÁLISE

A proposta de OM-EAEM considera que a avaliação económica deve considerar exclusivamente a perspectiva do SNS, remetendo outras perspectivas para uma secção de “Outros argumentos de apoio à negociação dos preços”, sem, contudo, assumir qualquer compromisso na sua apreciação.

A opção política seleccionada exclui os custos para a sociedade (e.g. serviços sociais) e os custos indirectos (e.g. produtividade).

De facto, esta opção metodológica teria um impacto negativo muito significativo na valoração de algumas tecnologias de saúde, por excluir a valorização e mensuração de parte importante dos seus benefícios sociais e económicos (e.g. redução do absentismo, redução de incapacidade laboral ou reforma precoce e aumento da produtividade), bem como o seu impacto positivo noutras rubricas orçamentais do Estado (e.g. Segurança Social).

Representaria uma viragem na forma como o Estado olha para a despesa com medicamentos, assumindo-a como um custo e não como um investimento multidimensional com resultados em várias áreas da sociedade.

Ainda, considera como custo os preços de bens e serviços onerados de impostos (e.g. IVA) que constituem receita do próprio Estado, bem como a contribuição extraordinária que incide sobre a indústria farmacêutica e que constitui receita específica do SNS.

Igualmente, esta perspectiva beneficiaria a avaliação de medicamentos que transferem custos para os utentes, princípio inaceitável uma vez que Portugal já hoje um dos países europeus com maior nível de co-pagamento por parte dos cidadãos.

A metodologia de valoração de custos introduz uma distorção de mercado, ao considerar apenas a parcela comparticipada nos preços dos medicamentos (e não o seu total valor). Medicamentos de preço igual e um mesmo resultado medido em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), irão produzir rácios de custo-efectividade diferentes consoante o seu regime de comparticipação, favorecendo a decisão de financiamento de medicamentos com escalões mais baixos de comparticipação e maior encargo para o doente (escalões C e D) comparativamente com medicamentos de maior comparticipação (medicamentos hospitalares e escalões A e B).

Esta perspectiva contraria as anteriores orientações metodológicas Portuguesas, bem como as mais recentes recomendações dos fóruns de Economia da Saúde da *Internacional Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*¹, que incluem dimensões adicionais de valor (gravidade e raridade da doença, incerteza, equidade) numa perspectiva mais alargada do processo de ATS, conduzindo a iniquidades no acesso aos medicamentos.

Pretende-se que a Tecnologia consiga captar todo o valor possível para a sociedade e os custos em que incorre.

¹ *Defining Elements of Value in Health Care— A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report, Value in Health 21, (2018) 131–139*

Assim, a APIFARMA entende que:

- **As OM-EAEM devem manter a perspectiva da Sociedade para efeitos de cálculo dos rácios de custo-efectividade incremental (RCEI).**
- **A perspectiva do Pagador em Saúde (Estado + Doentes, incluindo Segurança Social), permitindo a mensuração dos benefícios sociais e económicos (e.g. redução do absentismo, redução de incapacidade laboral ou reforma precoce, melhoria de produtividade) é informação adicional a reportar separadamente.**
- **Os custos devem ser assumidos na sua totalidade, incluindo os pagamentos a cargo do estado e dos doentes, deduzidos de impostos, taxas ou outros encargos que sobre eles incidam e que possam ser considerados como receita do Estado ou do SNS.**
- **Deverá ser ampliado o papel da valoração de outras dimensões de valor no processo de decisão de financiamento, através de metodologias explícitas.**

MODELAÇÃO E PARAMETRIZAÇÃO

A proposta de OM-EAEM eleva a um nível de complexidade desproporcionado as exigências de validação dos modelos económicos apresentados pelos titulares de AIM, através de uma metodologia AdVISHE publicada recentemente (2018).

Importa referir que, na sua maioria, estes modelos são desenvolvidos pelas estruturas internacionais das empresas, adaptados (parametrizados) em cada país e geralmente bem aceites pelas autoridades avaliadoras, pelo que uma revalidação acarretará maior complexidade e morosidade na avaliação (considerando os limitados recursos nacionais neste domínio), sem que daí surja benefício evidente.

Embora o horizonte temporal proposto pelas OM-EAEM nos pareça adequado, contudo, a taxa de 5% proposta para actualização de custos e benefícios não está adequadamente fundamentada. É referenciada uma taxa de actualização utilizada em investimentos públicos datada de 2003, não se encontrando outra justificação para a elevada taxa proposta.

A utilização de taxas tão elevadas é fortemente penalizadora do valor das intervenções e tecnologias de saúde com maior investimento *ab initio* mas de retorno sustentado em períodos longos e ganhos futuros (e.g. terapias preventivas ou curativas).

Este aspecto dos estudos é habitualmente uma escolha política que o País adopta, sendo relevante uma reflexão sobre este aspecto de desvalorização temporal de custos e suas consequências para os doentes.

A quase imposição do recurso aos QALY (qualidade de vida relacionada com o estado de saúde) como medida de ganhos em saúde, embora muito recomendável, parece-nos excessiva e de difícil generalização a todos os casos, sendo até, em algumas circunstâncias, substituível por *endpoints* clínicos.

Deveriam ser debatidas as fragilidades do QALY enquanto medida, a ausência do QALY de muitas *guidelines* enquanto medida preferencial e as situações de custo-efectividade em que o QALY é perfeitamente desnecessário para a tomada de decisão, podendo-se recorrer a outras medidas de resultados.

Ainda, a utilização da escala EQ-5D-5L deve ser apenas recomendada como preferencial, uma vez que, sendo relativamente recente, alguns ensaios clínicos e alguns estudos dispõem apenas EQ-5D-3L.

A proposta das OM-EAEM é omissa quanto a limiares explícitos de aceitação (rácios de custo-efectividade) e sua modulação em função de outras dimensões de valor (e.g. doenças raras, oncologia, necessidades terapêuticas não satisfeitas), sendo de difícil cumprimento por parte dos titulares de AIM.

A utilização de tarifas de utilidade específicas para Portugal coloca questões operacionais quando à comparabilidade com estudos anteriores (com recurso a medidas de utilidade inglesas) e tem implicações no processo de decisão. É também omissa qual a contribuição da explicitação destes limiares no processo de decisão final.

Assim, a APIFARMA entende que:

- **Exceptuando os casos de modelos económicos locais, não validados em outros países, a validação de modelos internacionais deverá ser dispensada.**
- **Conforme preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), e a exemplo de outros países europeus, a taxa de actualização de custos deverá situar-se nos 3,0%.**
- **Recomenda-se uma actualização mais reduzida dos resultados, desvalorizando temporalmente menos os resultados em saúde obtidos pelos doentes (e.g. 1,5%).**
- **Embora aceitável a utilização de QALY como medida de ganhos em saúde, incluir a possibilidade de utilizar ambas as escalas EQ-5D.**
- **Acautelar a transição da utilização das tarifas inglesas para as portuguesas.**