

Análise crítica da versão 3.0 da “Metodologia de avaliação farmacoterapêutica” publicada a 13-07-2020 pela CATS para consulta

Equipa responsável pela elaboração deste relatório:

ISBE

Helder Mota Filipe (Coordenação)

Alice Ramos

João Ataíde

Margarida Rosa

Maria Jourdan

AIBILI

Francisco Batel Marques (Coordenação)

Ana Penedones

Carlos Alves

Diogo Mendes

Nota introdutória

O INFARMED, I.P, libertou para consulta a versão 3.0 da “Metodologia de avaliação farmacoterapêutica” datada de 13 de julho de 2020, da autoria da Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS) do INFARMED. O presente relatório resulta da análise crítica e construtiva do referido documento. Para além dos comentários que resultam dessa análise foi ainda efetuada uma compilação das práticas de algumas das agências internacionais de avaliação de tecnologias da saúde (HTA), criteriosamente escolhidas, no que respeita às metodologias utilizadas para avaliação farmacoterapêutica.

Este trabalho resulta da colaboração do ISBE - Instituto de Saúde Baseada na Evidência com o AIBILI – Associação para a Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem e teve como objetivo comparar as normas e os princípios propostos no documento em análise com o estado da arte e as melhores práticas baseadas na evidência.

Embora resulte de um projeto financiado pela APIFARMA – Associação da Indústria Farmacêutica, em nenhum momento lhes foram impostas condições ou limitações à liberdade académica aos investigadores que desenvolveram o trabalho

É, portanto, um relatório que resulta de um exercício académico, de revisão por pares, que apenas permite que dúvidas científicas, técnicas ou metodológicas possam ser esclarecidas e aponta para aquilo que, na opinião dos autores, podem ser consideradas oportunidades de melhorias.

Em nenhum momento este relatório foi pensado como uma proposta alternativa de metodologias de avaliação farmacoterapêutica, mas sempre como um contributo para tornar o documento final mais robusto e mais útil para todas as partes interessadas em ter um sistema nacional de avaliação de tecnologias ainda mais objetivo, consistente e transparente.

Os autores

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	5
SUMÁRIO EXECUTIVO	7
1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVO	9
3. ANÁLISE CRÍTICA DA VERSÃO 3 DA “METODOLOGIA DE AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA”	10
3.1. CONTEXTO	10
3.2. ANÁLISE ESPECÍFICA E ASPETOS PARTICULARES	10
3.3. ANÁLISE GERAL	25
4. COMPARAÇÃO DAS METODOLOGIAS DE AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA EM PRÁTICA NAS AGÊNCIAS DE HTA INTERNACIONAIS	28
5. ANÁLISE COMPARATIVA	30
5.1. Epidemiologia	32
5.2. Estudo de subgrupos.....	32
5.3. Tipo de tecnologia.....	32
5.4. Grau de inovação.....	33
5.5. Seleção de comparadores	33
5.6. Hierarquização de evidência	34
5.7. Eficácia e segurança.....	35
5.8. <i>Patient-reported outcomes</i> (PROs)	35
5.9. Avaliação da qualidade de evidência	36
5.10. Incerteza.....	36
5.11. Benefício clínico.....	37
5.12. Valor terapêutico acrescentado.....	37
5.13. Evidência em contexto real (<i>Real-world evidence, RWE</i>).....	38
5.14. Fontes aceites.....	38
5.15. Estratégia terapêutica.....	39

5.16.	Restrições.....	39
5.17.	Comissões avaliadoras.....	39
5.18.	Aspetos processuais.....	39
5.19.	Consistência e transparência na decisão.....	40
5.20.	Iniciativas de apoio à submissão e divulgação de evidência.....	41
5.21.	PICO/ Matriz de avaliação.....	41
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
7.	ANEXOS.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS

AAZ	Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare	FDA	Food and Drug Administration
ACROBAT-NRSI	Cochrane risk of bias assessment tool: for non-randomized studies of Interventions	FE	Farmacoeconómica
AETSA	Andalusian Agency for Health Technology Assessment	FIMEA	Finnish Medicines Agency
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality	FNM	Formulário Nacional de Medicamentos
AIFA	The Italian Medicines Agency	FT	Farmacoterapêutica
AIM	Autorização de Introdução no Mercado	GAE	Grupo de Avaliação de Evidência
AMSTAR	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews	GBA	Federal Joint Committee
ASMR	Relative Improvement in Medical Benefit	GÖG	Austrian Public Health Institute
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products	HAS	French National Authority for Health
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group	HIQA	Health Information and Quality Authority
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	HSE	Health Service Executive
CATS	Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde	HST	Highly specialised technology
CCTR	Cochrane Controlled Trials Register	HTA	Health Technology Assessment
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	HTAC	Health Technology Assessment Committee
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature	ICER	Institute for Clinical and Economic Review
DACEHTA	Danish Centre for Health Technology Assessment	INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects	INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux du Québec
DUSC	Drug Utilisation Sub-Committee	INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
NHS - EED	NHS Economic Evaluation Database	IQWIG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
EMA	European Medicines Agency	ISBE	Instituto de Saúde Baseada na Evidência
EPAR	European Public Assessment Reports	ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
ERG	Evidence review group	KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
ERIC	Education Resources Information Center	MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparisons
ESC	Economic Sub Committee	MAP	Medicines Access Program
EUA	Estados Unidos da América	MCDA	Multiple-Criteria Decision Analysis
EUDRACT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials	MCID	Minimal Important Difference
EUPATI	European Patients' Academy on Therapeutic Innovation	MOOSE	Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology
		MTC	Mixed Treatment Comparison
		NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
		NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NNT	Número necessário a tratar	SPICE	Setting, Population, Intervention, Comparison, Evaluation
NOMA	Norwegian Medicines Agency	SPIDER	Sample, Phenomenon of Interest, Design, Evaluation, Research type
PACE	Patient and Clinician Engagement	STE	Surrogate Threshold Effect
PAES	Post-Authorization Efficacy Studies	TLV	The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency
PASS	Post-Authorization Safety Studies	VTA	Valor Terapêutico Acrescentado
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee	ZIN	National Health Care Institute
PIC	Population, phenomenon of interest, context		
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome		
PICOS	Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design		
PICOST	Population, Intervention, Control, Outcomes, Study design, Timeframe		
PICOTS	Population, Intervention, Comparison, Outcomes, Timing, Setting		
PIRO	Patient spectrum, Index test, Reference test, Outcome		
PPICO	Population, Prior Tests, Intervention, Comparison, Outcome		
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses		
PRO	Patient-Reported outcomes		
QALY	Quality-adjusted life year		
QOL	Quality of Life		
RCM	Resumo das Características do Medicamento		
RCT	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado		
REA	Relative Effectiveness Assessment		
RON	Registo Oncológico Nacional		
RR	Risco Relativo		
RWE	Real World Evidence		
SBU	Swedish Council on Health Technology Assessment		
SF	Short Form Survey		
SiNATS	Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde		
SMC	Scottish Medicines Consortium		
SMR	Medical Benefit		
SNS	Serviço Nacional de Saúde		

SUMÁRIO EXECUTIVO

Na sequência da publicação pelo INFARMED, I.P., para consulta, da versão 3.0 da “Metodologia de avaliação farmacoterapêutica” datada de 13 de julho de 2020, da autoria da Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS), foi proposto às instituições a que os autores pertencem, pela APIFARMA – Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica, uma revisão crítica da proposta publicada no sentido de avaliar o seu conteúdo e, se fosse o caso, identificar oportunidades de melhoria.

Para dar corpo ao solicitado, o consórcio académico constituído pelo ISBE - Instituto de Saúde Baseada na Evidência e o AIBILI – Associação para a Investigação Biomédica e Inovação em Luz aceitaram realizar uma análise crítica e construtiva do referido documento, sem pré-condições e com respeito integral pela liberdade académica dos autores.

O presente relatório resulta de um exercício académico de revisão por pares, fundamental em documentos de índole técnica e científica, como é o caso desta proposta de metodologia de avaliação farmacoterapêutica, permitindo que dúvidas científicas, técnicas ou metodológicas possam ser esclarecidas.

O objetivo deste exercício é contribuir para que o documento em análise possa constituir-se como uma ferramenta útil para todas as partes envolvidas e interessadas em ter um sistema nacional de avaliação de tecnologias ainda mais objetivo, consistente e transparente.

Para além dos comentários que resultam dessa análise foi ainda efetuada uma compilação das práticas de algumas das agências internacionais da avaliação de tecnologias da saúde (HTA), criteriosamente escolhidas, no que respeita às metodologias utilizadas para avaliação farmacoterapêutica.

Os comentários, dúvidas e lacunas identificadas, divididos em aspetos específicos e gerais, estão descritas ao longo deste relatório, no entanto são de realçar apenas alguns aspetos, pelo seu impacto na robustez, consistência ou transparência do documento:

- Os destinatários destas normas serem apenas os avaliadores da CATS.
- A identificação de várias situações em que o rigor ou a precisão nas definições de conceitos técnico-científicos devem ser significativamente melhorados.
- Aspetos fundamentais na seleção de comparadores que devem ser tidos em consideração ou clarificados.
- Enfoque excessivo em aspetos estatísticos e potenciais limitações metodológicas em detrimento de aspetos de índole clínica e terapêutica.
- Ausência total de recomendações metodológicas para a condução do processo de reavaliação pós-comercialização ou para a avaliação de determinadas tecnologias associadas a altos graus de incerteza.
- Pouca consideração pela importância e utilidade da evidência observacional (“RWE”), de outcomes humanísticos (p.e. PROMs e perspetiva do cuidador) e dos instrumentos usados para a colheita deste tipo de evidência.

- Ausência de recurso a mecanismos de consulta pública, favorecendo a discussão e a transparência.

Na opinião dos autores, os pontos identificados no relatório são um contributo para que o documento em apreço possa melhor cumprir para o objetivo de “maior consistência e transparência no processo e metodologia”.

É ainda de salientar que, à data, se desenvolve o processo de harmonização de HTA europeu, prevendo-se para breve a publicação, pela EUnetHTA, das orientações de avaliação farmacoterapêutica. Seria oportuno um maior alinhamento das normas portuguesas com estas orientações.

A versão agora proposta beneficiaria, na opinião dos autores, de uma extensa revisão formal, técnico científica e de alinhamento com o SiNATS.

1. INTRODUÇÃO

A versão 3.0 da “Metodologia de avaliação farmacoterapêutica” datada de 13 de julho de 2020 da autoria da Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS) do INFARMED, I.P. (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.) tem como objetivo, conforme consta do documento, “orientar a avaliação farmacoterapêutica de medicamentos realizado pela CATS, de modo a clarificar os desafios metodológicos encontrados, descrevendo também o processo de avaliação”, tendo em vista “maior consistência e transparência no processo e metodologia utilizados” (CATS, 2020).

Este trabalho foi realizado com o único propósito de avaliar, de uma forma construtiva e através de uma análise crítica de revisão por pares, a extensão na qual é cumprido o objetivo a que se propõe o referido documento da CATS, agora colocado à apreciação pública. Contempla uma análise específica referente a cada uma das secções da publicação, em que foram identificados aspetos dignos de comentários, e uma análise geral.

O trabalho não tem como finalidade produzir recomendações metodológicas alternativas para avaliação farmacoterapêutica, mas antes identificar oportunidades de melhoria, bem como sinalizar aspetos menos claros e incoerências na redação que podem levar a interpretações subjetivas por parte das partes interessadas e, conseqüentemente, contribuir para reduzir a consistência, reprodutibilidade e transparência dos processos de avaliação farmacoterapêutica.

O desenvolvimento do presente relatório envolveu duas linhas de trabalho:

- Análise crítica da versão 3.0 da “Metodologia de avaliação farmacoterapêutica” de 13-07-2020, colocada em consulta pública;
- Análise das orientações e abordagens metodológicas praticadas por agência de avaliação de tecnologias de saúde europeias e outras entidades de referência.

2. OBJETIVO

Este exercício académico teve como propósito avaliar, de uma forma construtiva e através de uma análise crítica, a extensão na qual é cumprido o objetivo a que se propõe o referido documento da CATS e, ao mesmo tempo, identificar oportunidades de melhoria, bem como sinalizar aspetos menos claros e incoerências na redação, que possam levar a interpretações subjetivas por parte das partes interessadas e, conseqüentemente, contribuir para reduzir a consistência, reprodutibilidade e transparência dos processos de avaliação farmacoterapêutica.

3. ANÁLISE CRÍTICA DA VERSÃO 3 DA “METODOLOGIA DE AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA”

3.1. CONTEXTO

Tendo em consideração que o objetivo da versão 3 da “Metodologia de avaliação farmacoterapêutica”, agora em análise, é “orientar a avaliação farmacoterapêutica de medicamentos realizada pela Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS), de modo a clarificar os desafios metodológicos encontrados, descrevendo também o processo de avaliação”, tendo em vista “maior consistência e transparência no processo e metodologia utilizados” (CATS, 2020), este relatório pretende avaliar a extensão da concretização daquele objetivo, através de uma análise crítica e construtiva da publicação referida.

Este exercício contempla uma análise específica e aspetos particulares referentes a cada uma das secções do documento e uma análise geral, sinalizando aspetos menos claros na redação que possam levar a interpretações subjetivas pelas diversas partes interessadas, contribuindo para reduzir a consistência, reprodutibilidade e transparência dos processos de avaliação farmacoterapêutica.

3.2. ANÁLISE ESPECÍFICA E ASPETOS PARTICULARES

Neste subcapítulo é feita uma análise crítica de cada uma das secções da publicação “Metodologia de avaliação farmacoterapêutica” (versão 3.0, de 13 de julho de 2020), em que se considera haver aspetos a clarificar ou a modificar.

Na Secção “1. Introdução”

A nova metodologia de avaliação farmacoterapêutica não deve destinar-se exclusivamente aos avaliadores da CATS (secção 1.1.). Estas normas deverão constituir uma orientação clara para a condução do processo de avaliação farmacoterapêutica de medicamentos (ou dispositivos médicos) que possa ser comum a todas as partes interessadas no processo: requerentes, avaliadores da CATS, decisores em saúde, representantes dos doentes, investigadores e demais interessados.

Os destinatários da nova metodologia de avaliação farmacoterapêutica não podem ser diferentes dos destinatários das “Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Tecnologias de Saúde”, desenvolvidas pelo INFARMED, I.P. e aprovadas na Portaria n.º 391/2019, de 30 de outubro de 2019, uma vez que ambos os processos de avaliação, farmacoterapêutico e económico, têm como objetivo apoiar a decisão de financiamento de tecnologias em saúde pelo Serviço Nacional de Saúde à luz da melhor evidência científica e a presente proposta (versão 3) pretende substituir a versão anterior, presentemente em vigor. Assim, todos os intervenientes, as diversas partes interessadas, devem orientar a sua intervenção por uma norma que deverá ser objetiva, transparente, clara e plural, e não apenas os avaliadores da CATS.

O objetivo do documento (secção 1.2) deveria estabelecer claramente normas cientificamente válidas e validadas, reproduzíveis e objetivas para a avaliação farmacoterapêutica mas, na nossa opinião, tal não se verifica.

Na proposta de normas em apreço, a avaliação farmacoterapêutica não é devidamente enquadrada no Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS, Decreto-Lei n.º 97/2015), (secção 1.3), sendo este referido apenas de forma breve no final da secção.

No capítulo sobre o financiamento (secção 1.3) é referido que “apenas poderão ser financiados aqueles (medicamentos) que obtiveram a respetiva autorização de introdução no mercado (AIM)”. Esta afirmação é contrariada na secção 2 referente à seleção de comparadores, que contempla a eleição de “medicamentos sem AIM para a indicação” como comparadores.

Adicionalmente, a secção 1.3. deverá assinalar a diferença entre o “processo de comparticipação” e o “processo de avaliação prévia” de medicamentos e dispositivos médicos, tal como descrito no Decreto-Lei n.º 115/2017 de 7 de setembro, que altera o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho.

Por outro lado, é referida a diferença entre agência reguladora e agência avaliadora, embora no caso de Portugal seja a mesma.

Na linha 40 (secção 1.3) pode ler-se que “...as agências de HTA efetuam uma recomendação quanto ao financiamento do medicamento, tendo em conta, nomeadamente a existência de outras alternativas terapêuticas já financiadas e em utilização, através de uma análise comparativa de eficácia/efetividade”. É referido na publicação que os dois termos são usados de forma indistinta, o que não é tecnicamente correto. Acresce ainda que, tomando por exemplo este caso em particular, esta afirmação pode induzir em erro, isto é, pode levar a uma escolha conveniente dos dados.

Na linha 55 (secção 1.3) pode ler-se que “Conforme acima referido, a avaliação de tecnologias de saúde tem como objetivo apoiar a decisão de utilização...”. Ora, a decisão de utilização não é do âmbito de HTA. Esta decisão cabe, por exemplo, às comissões de farmácia e terapêutica, comissões hospitalares e direção geral da saúde e pode ser refletida, por exemplo, através de formulários hospitalares e normas de orientação clínica.

Na linha 60 (secção 1.3) é referido que a avaliação de tecnologias de saúde pode ser dividida em “...avaliação farmacoterapêutica, avaliação farmacoeconómica, negociação e decisão.”. No entanto, a negociação e a decisão são fases que têm um cariz político e que decorrem de forma independente e posterior à HTA (avaliação farmacoterapêutica e avaliação farmacoeconómica), apesar de dever ter em conta as conclusões que dela resultam. Por exemplo, um medicamento pode ter um rácio custo efetividade incremental desfavorável e, ainda assim, o decisor político decidir, legitimamente, pelo financiamento da tecnologia.

A HTA depara-se frequentemente com um paradoxo em que a informação disponível não é suficiente e a informação necessária não está disponível. Esta possibilidade não é abordada na publicação. No entanto, é cada vez mais frequente a aprovação de medicamentos com AIM condicionada e/ou sujeitos a planos de gestão de risco que obrigam à condução de

estudos PASS (*post-authorization safety studies*) e/ou estudos PAES (*post-authorization efficacy studies*), bem como outros tipos de estudos, incluindo estudos de utilização de medicamentos, que têm como objetivo produzir informação que visa colmatar as incertezas que decorrem dos resultados desenvolvidos na fase de pré-comercialização. Fica por esclarecer de que forma é que esta evidência pode ser incorporada na HTA, particularmente na avaliação ex-post do valor terapêutico de medicamentos.

A nova proposta de metodologia de avaliação farmacoterapêutica não contempla a avaliação de formulações de doses fixas para substituição de componentes isolados já financiados nas mesmas doses e respetivas indicações terapêuticas. As vacinas profiláticas e os medicamentos derivados do plasma humano ou as suas versões recombinantes ou modificadas também não são contemplados. Não ficam, portanto, descritos os métodos através dos quais estes medicamentos são avaliados. Assim, o processo de avaliação para efeitos de solicitação de financiamento deve ser esclarecido no documento.

Para além disso, num contexto em que existem cada vez mais medicamentos órfãos e terapias avançadas (como a terapia génica ou produtos desenvolvidos à base de tecidos) a obterem AIM, muitas vezes com base em estudos clínicos que não têm o delineamento clássico (ex.: estudos sem aleatorização, estudos sem grupo controlo), seria uma mais-valia existirem orientações para a avaliação farmacoterapêutica nestas situações, em que a evidência disponível pode ser limitada e a robustez da natureza de prova pode ser inferior.

“Diferença entre Autorização de Introdução no Mercado e Financiamento”

É expectável, e também desejável, que os intervenientes no processo de avaliação de tecnologias de saúde conheçam as diferenças entre a avaliação que tem lugar para efeitos de atribuição de uma AIM e de aprovação dos dispositivos médicos e a avaliação que é realizada no âmbito da decisão de financiamento das tecnologias de saúde. Essas diferenças estão explicadas com detalhe no documento intitulado “Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde para Portugal (SiNATS) – Criar o futuro” (INFARMED, I.P., 2014). Não sendo profunda, nem acrescentado mais àquilo que está descrito no documento do SiNATS, não parece relevante e adequado incluir esta diferença na nova metodologia de avaliação farmacoterapêutica.

Adicionalmente, não parece adequado que no âmbito da avaliação farmacoterapêutica de tecnologias de saúde os termos “eficácia” e “efetividade” possam ser utilizados de forma indistinta. Acresce que os autores da nova metodologia de avaliação farmacoterapêutica conhecem, obviamente, as diferenças entre ambos conforme consta da lista de definições. A avaliação da eficácia e da efetividade são dois processos distintos, uma vez que o contexto e as fontes de informação que os caracterizam são diferentes, designadamente os marcadores de resultado (marcadores substitutivos ou sub-rogados vs. marcadores definitivos) e fontes de evidência diferentes (ensaios clínicos fase 2/3 vs. estudos de efetividade (ensaios clínicos fase 4, estudos observacionais)). A utilização indistinta destes dois termos, volta a sublinhar a ausência de orientação para a condução do processo de reavaliação farmacoterapêutica (avaliação *ex-post*), tal como consta do SiNATS.

Na secção “2. Operacionalização da avaliação”

“2.1. Introdução”

Na linha 99 (secção 2.1) propõe-se “pesquisa” ao invés de “busca”.

Relativamente à secção 2.1 (estratégias de pesquisa) deveria ser esclarecido que a estratégia PICO é utilizada quando se avaliam *outcomes* clínicos. Para outro tipo de *outcomes*, nomeadamente os que são avaliados através de métodos qualitativos (tais como questionários) existem outras estratégias. PIC (*Population, phenomenon of interest, context*) e SPIDER (*Sample, Phenomenon of interest, Design, Evaluation, Research Type*). Por exemplo, a estratégia mais adequada para avaliar *outcomes* humanísticos seria a PIC.

“Definição da população”

Na linha 105 (secção 2.2) é referido que “a população deve ser definida tendo por base a indicação em avaliação”. Parece mais adequado afirmar que a população deveria ser definida pelas características clínicas e diagnósticas dos doentes candidatos à intervenção em estudo.

A desagregação de uma dada população em subgrupos pode ser, por vezes, necessária, mas é importante notar que essa divisão pode impossibilitar a avaliação do efeito da tecnologia de saúde, particularmente quando a evidência disponível provém de um único estudo, sem poder estatístico para demonstrar diferenças em sub-grupos de doentes não previstos inicialmente. De igual modo, a existir demonstração de efeito na população total, este não deveria ser desconsiderado.

“Intervenção”

A definição de intervenção não parece ser a mais apropriada (linhas 110-112, secção 2.2), podendo ser ilustrado com um exemplo: indivíduos que são simultaneamente diabéticos e hipertensos devem receber terapêutica antiagregante; ora esta variável tem de ser tida em consideração na equação de comparação entre a intervenção a avaliar e os comparadores selecionados. Ou seja, a intervenção deve incluir o medicamento em avaliação nas características definidas para a população (neste caso com terapêutica antiagregante na linha de base).

“Seleção de comparadores”

A versão 2.0., atualmente em vigor, elenca, no ponto 1.3., da secção I, do Capítulo I, um conjunto de critérios para eleição do(s) comparador(es) a utilizar na avaliação. Na versão agora proposta pela CATS, a 3.0., o único critério para eleição de comparadores é a sua utilização na prática clínica em Portugal. No entanto, ao não considerar critérios objetivos que fundamentem a seleção de comparadores para a avaliação, a nova metodologia de avaliação farmacoterapêutica irá aumentar significativamente as dificuldades de

operacionalização das avaliações. Portanto, existem algumas considerações que merecem a devida revisão, designadamente:

- Não é referido qual será o método a utilizar para determinar quais os tratamentos que constituem a prática clínica em Portugal. Fica, portanto, a ideia de que os tratamentos que constituem a prática clínica em Portugal serão eleitos de forma subjetiva, ao critério do(s) perito(s) avaliador(es), o que poderá não ser representativa da realidade. Desta forma, deveria ser clarificada a metodologia para identificação da prática terapêutica a nível nacional. Refere-se de seguida alguns pontos específicos que deveriam ser esclarecidos:

- Quais são os critérios para identificar a prática clínica em Portugal?
- Qual a extensão (ou a proporção) de utilização que permite considerar uma terapêutica como prática clínica?
- O que se deve medir e como medir para que se possa determinar o que constitui a prática clínica?
- Como se valida a medição?

Em relação à definição de comparadores, com o “objetivo de aferir se o medicamento novo apresenta benefício adicional e é custo-efetivo” (linha 116, secção 2.2), deve notar-se que o “benefício” adicional não tem de materializar-se necessariamente em ganhos de eficácia, podendo, por exemplo, o medicamento novo apresentar ganhos em termos de segurança, com eficácia sobreponível à do comparador.

Outro aspeto importante é esclarecer qual o nível de evidência exigido para os comparadores.

Nas linhas 117-121 (secção 2.2) é referido que “nos casos em que existem múltiplos comparadores de interesse, alternativas terapêuticas que não são comparadores de interesse podem ser incluídas na rede de evidência de modo a estabelecer os contrastes relevantes ou aumentar a precisão das estimativas”. Os critérios que determinam a necessidade de incluir múltiplos comparadores não são definidos. É referido que “a sua inclusão deve ser justificada e validada clinicamente”, ficando por esclarecer como se faz essa validação.

A metodologia de avaliação farmacoterapêutica estatui a possibilidade de se utilizarem como comparadores “medicamentos sem AIM para a indicação, mas que são utilizados na prática clínica portuguesa para a indicação”. A ausência de AIM na indicação em causa pode significar ausência de evidência para essa indicação ou existência de evidência que o titular da respetiva AIM não incorporou no processo regulamentar de modo a alargar a utilização do medicamento a essa indicação. Em ambos os casos tratar-se-á de uma indicação *off-label*, sendo que no primeiro, a situação ainda se torna mais complexa dada a manifesta ausência de informação. Para além do mais, a ausência de estudos na população em causa potencia o aumento de viés no momento da comparação para determinação do valor terapêutico. Este raciocínio deve aplicar-se tanto a medicamentos como a dispositivos médicos, como a opções inativas, como a opções ativas não farmacoterapêuticas e como a seqüências terapêuticas.

Se medicamentos sem AIM para a indicação podem ser comparadores (utilização *off-label*), teoricamente, qualquer medicamento pode ser comparador mesmo que usado sem a respetiva utilização aprovada para a indicação. Este critério gera incertezas e cria dificuldades na operacionalização da avaliação farmacoterapêutica, para além de como já referido poder ser uma fonte de viés, ficando por esclarecer as seguintes questões:

- Qual é a evidência a utilizar para determinar o valor terapêutico do comparador na indicação para a qual o mesmo não se encontra aprovado?
- Qual é, na fase seguinte (avaliação farmacoeconómica), o preço do comparador a considerar para efeitos de comparação com o medicamento novo? Teoricamente, aquele preço terá sido estabelecido com base nos resultados que o medicamento demonstrou numa outra indicação que não aquela que se encontra em avaliação.

Este critério poderá legitimar outra questão não esclarecida: se um comparador não tem de ter AIM na indicação em avaliação, um novo medicamento também pode requerer financiamento numa indicação para a qual não tem AIM. A nova metodologia de avaliação farmacoterapêutica deveria, assim, oferecer orientação clara sobre esta matéria.

De notar ainda que no início da publicação, o enquadramento (secção 1.3) se refere a medicamentos com AIM e inclusivamente estabelece que “as recomendações sobre o financiamento e o preço de um medicamento” são feitas “no seguimento desta AIM”.

Dos critérios de seleção do(s) comparador(es) também está ausente o critério que determina a necessidade do medicamento ter decisão de financiamento, estar comercializado e ter consumos reportados, que fazia parte da versão anterior da mesma norma de orientação (versão 2.0.). A possibilidade de se considerarem comparadores que não estejam financiados pelo SNS levantará, certamente, dúvidas na determinação do valor terapêutico da alternativa em avaliação, e também na avaliação da sua custo-efetividade.

A justificação de que qualquer alternativa terapêutica pode ser considerada relevante e, conseqüentemente, selecionada como comparador para a avaliação não se encontra bem fundamentada e chega a contradizer algumas das recomendações que constam da metodologia proposta.

É referido, por exemplo, que “se o Titular de AIM só apresentar evidência do medicamento sob avaliação em relação ao comparador menos eficaz, a sua eficácia comparativa e o seu valor acrescentado serão maiores do que se o medicamento sob avaliação for avaliado em relação ao melhor comparador”. Esta afirmação é contraditada na mesma secção quando é referido que “a seleção de uma dada intervenção para comparador não se traduz num julgamento sobre a sua eficácia, sendo o único critério de inclusão o seu uso habitual na prática clínica em Portugal” (pág. 11). Mais à frente volta a ser referido que “a seleção de uma dada intervenção para comparador não se traduz num julgamento sobre a sua eficácia” (pág. 14). Não fica claro qual o critério (i.e., eficácia ou prática clínica) que prevalecerá no momento da seleção do comparador.

Se é difícil escolher apenas um comparador porque não é “indisputavelmente melhor em todas as medidas” do que os outros comparadores possíveis (linha 148, secção 2.2), isto

pode significar que também não será necessário fazer comparações com todos os comparadores, porque podem não existir diferenças significativas entre eles e as comparações serão, na prática, desnecessárias e não acrescentam informação que aumente a robustez da decisão. Poderá, até, aliás, ser contraproducente.

Outro ponto que parece merecer revisão é a utilização de critérios de ordem económica para eleição de comparadores, como em “Mesmo se o medicamento sob avaliação fosse avaliado em relação ao comparador melhor, este comparador poderá não ser o mais custo-efetivo. Isto é porque o comparador melhor poderá ser mais dispendioso que os outros comparadores, seja no seu preço ou nos custos dos cuidados de saúde, pelo que os seus benefícios adicionais poderão não justificar os custos. Se este comparador “melhor, mas não custo-efetivo” for usado como o comparador para a avaliação de custo-efetividade, o medicamento sob avaliação poderá parecer mais custo-efetivo do que é na realidade. Consequentemente, poderá ser participado a um preço mais elevado do que os seus benefícios adicionais justificam e levando ao desperdício dos recursos do SNS.” A seleção de um comparador não pode ser enviesada por critérios económicos quando cabe ao INFARMED, I.P., de acordo com a legislação do SiNATS, realizar reavaliações periódicas do valor terapêutico e económico das tecnologias de saúde financiadas. Assim, utilização do critério do preço para afastar tecnologias de saúde como opções de comparador, sem ter em consideração o seu valor terapêutico, enviesa as conclusões da avaliação.

Em resumo, fica a dúvida sobre será o principal critério de seleção do comparador: a prática clínica?; O "comparador melhor" (subentende-se com melhor relação benefício-risco)?; O mais custo-efetivo?. É natural que o comparador “melhor” possa ser o mais dispendioso, precisamente porque se lhe foi reconhecido um valor terapêutico superior ao das demais alternativas consequentemente, teve rácios custo-efetividade que suportaram o seu financiamento e fundamentaram um preço mais elevado.

A justificação para a eleição de opções inativas/ativas não farmacoterapêuticas, antecipando um eventual benefício acrescido da intervenção em avaliação face a um comparador que seria o “nada fazer” não parece ser válida. Uma vez que a nova norma de orientação metodológica permite selecionar, como comparadores, opções inativas ou ativas não farmacológicas, então também deverá constar o requisito que as mesmas tenham sido avaliadas em estudos, com validade interna e externa, que permitam, assim, conduzir comparações.

Aliás, ainda sobre a “justificação para a inclusão de opções terapêuticas inativas” (linha 167 a 175, secção 2.2), há a referir o seguinte: na ausência de intervenção comparadora, não existirão eventos adversos, nem custos que não decorrem da progressão da doença base. O argumento da sobrestimação do benefício não parece fazer sentido neste cenário. Uma AIM por si só significa que os benefícios do medicamento superam os riscos e, portanto, existirá vantagem terapêutica na ausência de alternativas.

Sobre a “justificação para a consideração de sequências terapêuticas” (linha 182 a 189, secção 2.2) é dito que “as sequências terapêuticas são relevantes quando os doentes podem ser tratados com uma das opções terapêuticas pré-existentes em primeira linha, estando o medicamento novo reservado se o tratamento de primeira linha não for efetivo”; “nos casos em que a eficácia do medicamento novo em segunda linha é elevada, e as opções terapêuticas pré-existentes têm alguma eficácia, elevada segurança e a duração do

tratamento é curta, a sequência terapêutica poderá ter eficácia semelhante ao medicamento novo”. De facto, o novo medicamento não tem de ser, necessariamente, reservado para a segunda linha. Se ele demonstrar valor terapêutico acrescentado na primeira linha e na segunda linha e se a AIM não o restringe a uma determinada linha terapêutica, ele pode ser objeto de três análises:

- Intervenção em avaliação vs. comparador existente na população total (1ª e 2ª combinadas);
- Intervenção em avaliação vs. comparador em 1ª linha;
- Intervenção em avaliação vs. comparador em 2ª linha, sendo que a relação benefício/risco do medicamento só pode ser medida a partir do momento em que a 1ª linha com o comparador deixou de ser eficaz e, portanto, o comparador nesta linha seria o "nada fazer".
- Nota: desagregar a avaliação do novo medicamento por linha terapêutica deve estar, necessariamente, condicionada à evidência disponível. O valor terapêutico global do novo medicamento não pode deixar de ser determinado quando não é possível desagregar a informação por linha terapêutica.

A descrição “sequências terapêuticas em que o medicamento sob avaliação é utilizado em segunda linha ou outra linha subsequente, se aplicável à indicação e se permitido na sua AIM” não está clara. De notar que o valor terapêutico do novo medicamento deve ser avaliado a partir do momento em que o mesmo é introduzido na terapêutica e comparado ao valor terapêutico do comparador a partir desse mesmo momento. Para além disso, esta definição contradiz o ponto 2 (“medicamentos sem AIM para a indicação”), uma vez que só podem ser consideradas “sequências terapêuticas” permitidas na AIM.

A ausência de critérios objetivos para a seleção de comparadores criará, inclusivamente, dificuldades acrescidas de ordem técnica na realização de comparações indiretas ajustadas. Por exemplo, é referido na página 34 que “só devem ser realizadas meta-análises em rede (incluindo comparações indiretas) quando os estudos disponíveis forem comparáveis (isto é suficientemente homogêneos), de modo que os resultados obtidos possam ser confiáveis”. Para cumprir este requisito, é necessário que existam critérios de seleção de comparadores que permitam enquadrar a avaliação num cenário de homogeneidade em termos de indicação terapêutica, população sujeita ao tratamento e opções terapêuticas a utilizar. De outro modo, embora possam ser estabelecidas, as comparações não permitirão retirar conclusões robustas devido a enviesamento metodológico.

“Definição das medidas de eficácia e segurança e classificação da sua importância”

O texto começa por abordar “um conjunto de medidas de resultado, relacionadas com a eficácia e segurança da intervenção” (i.e., *outcomes*). De notar que os *outcomes* podem ser clínicos, humanísticos ou económicos. No entanto, não existe qualquer referência a esta divisão. É mencionada a avaliação da qualidade de vida, mas são esquecidos outros *outcomes* humanísticos que incluem “*patient-reported outcomes measures*” (PROMs) e a

perspetiva do cuidador. Relativamente à avaliação da qualidade de vida não são esclarecidos os seguintes aspetos:

- Qual o critério de seleção do questionário para avaliar a qualidade de vida.
- Como se deve proceder quando as escalas de avaliação da qualidade de vida diferem entre estudos (medicamento vs. comparador).

No parágrafo seguinte é referido que “as medidas de eficácia terapêutica e de segurança devem ser consideradas críticas quando, na perspetiva do avaliador, podem influenciar o sentido da avaliação”. No entanto, esta avaliação deveria estar definida à partida pela matriz de avaliação (que respeita o PICO) e não depender da perspetiva do avaliador. Seria de esperar que fosse levada em consideração a perspetiva de todas as partes interessadas no processo de avaliação farmacoterapêutica. É de notar, por exemplo, no âmbito do Projeto INCLUIR, que “é convicção do Infarmed que o conhecimento, perspetivas e experiências únicas das pessoas que convivem com a doença podem contribuir para acrescentar valor ao processo de tomada de decisão”, sendo que é na “fase do processo, designada de PICO, que o Infarmed deseja envolver mais diretamente as pessoas portadoras de doença, através das associações de doentes”.

No último parágrafo é referido o sistema de classificação e pontuação das medidas de efeito. Seria importante clarificar qual a pontuação atribuída quando não existe evidência para determinadas medidas (por exemplo, indicadores que não foram avaliados nos ensaios clínicos, mas que a CATS considera importantes/críticos) e como isto se reflete na pontuação final.

Na Secção “3. Metodologia Geral”

“3.1. A relevância da certeza de resultados”

Na linha 227 (secção 3.1), dever-se-ia ler “rigor” ao invés de “confiança”.

No segundo parágrafo é descrita a avaliação de benefício a partir de duas formas. No entanto, deve notar-se que “benefício” pode ser demonstrado de três formas: quando a intervenção aumenta a probabilidade de resultado benéfico; quando a intervenção reduz a probabilidade de um resultado não benéfico; ou ambas em simultâneo.

No quarto parágrafo (linhas 239 e 240, secção 3.1) é mencionado o seguinte: “A CATS baseia as suas avaliações do valor terapêutico adicional de intervenções utilizando apenas estudos com suficiente certeza de resultados”. Não está claro o que é considerado como “suficiente certeza”.

“3.2. A ligação entre a certeza dos resultados e a proximidade às condições do dia a dia”

No ponto 3.2. é referido que os estudos “muitas vezes apresentam uma elevada validade interna, mas muitas vezes não representam os cuidados utilizados na prática corrente” (linhas 250 e 251, secção 3.2). De referir que existem estudos experimentais (estudos

geralmente com elevada validade interna) que apresentam uma boa validade externa (ex. estudos pragmáticos, *large-sample trials*).

Adicionalmente, este ponto parece desvalorizar os estudos experimentais (por apresentarem baixa validade externa) e valorizar outros estudos, que designa por “estudos adicionais” (linha 259, secção 3.2) a fim de aumentar a validade externa. No entanto, no restante corpo do documento, os estudos observacionais, ou outros que apresentam elevada validade externa são desvalorizados comparativamente aos ensaios clínicos.

Deste modo, é fundamental definir de forma clara quais as fontes de informação que devem ser privilegiadas e em que situações devem ser utilizadas, isto é, hierarquizar a informação a robustez da natureza de prova da relação causa efeito.

“3.3. Medidas de resultado”

A definição de biomarcador deve ser homogénea ao longo de todo o texto, o que não acontece.

O documento assume que um marcador sub-rogado nunca pode ser um marcador crítico. Tal é questionável, até porque o próprio documento também assume que um marcador sub-rogado pode ser utilizado, se devidamente validada a sua correlação com um marcador definitivo. No caso dos marcadores sub-rogados estarem devidamente validados como preditores dos marcadores definitivos, a valorização da evidência deveria contemplá-los no momento da atribuição classificação e não a limitar a, no máximo, “importante, mas não crítica”.

No ponto 3.3.3.3., nas linhas 345 e 346 é mencionado que os procedimentos de validação de marcadores sub-rogados, “requerem geralmente a realização de meta-análises de estudos aleatorizados”. Esta afirmação contém uma contradição insanável. Se os ensaios clínicos utilizaram marcadores sub-rogados e não utilizaram marcadores definitivos, qual a vantagem de se conduzir uma meta-análise com estes estudos para evidenciar resultados de outros marcadores que não os sub-rogados? Não será útil nestes casos utilizar resultados de estudos observacionais, ou estudos de seguimento de doentes que participaram em ensaios clínicos?

“3.4. Revisão sistemática”

Este ponto do documento aborda sucintamente as definições gerais do que é uma revisão sistemática, não estando adaptado para a avaliação farmacoterapêutica. Acresce que este ponto não refere em que situações deve ser elaborada e reportada uma revisão sistemática da literatura. Da mesma forma, uma estrutura comum, que sirva de modelo para a elaboração de uma revisão sistemática, não é apresentada.

No ponto 3.4.1. é referido nas linhas 486 a 488 que os ensaios clínicos aleatorizados são o “padrão mais elevado de evidência”. Neste caso, esta atribuição parece resultar da avaliação da validade interna, uma vez que esta determina a certeza dos resultados (ponto 3.2), excluindo, no entanto, a validade externa. De notar ainda que é referido que estes estudos devem ser os preferidos aquando o estudo da efetividade comparativa. De acordo com a

definição que consta da ‘Lista de Definições’, efetividade “refere-se ao perfil benefício-prejuízo em condições de mundo-real, isto é, correspondente às circunstâncias da prática clínica”.

Existem dois pontos 3.4.1. designados “Introdução” e “Protocolo de pesquisa”.

No ponto “Protocolo de pesquisa”, refere-se que o processo deve ser conduzido de acordo com os melhores padrões internacionalmente estabelecidos, referindo especificamente os consensos PRISMA e MOOSE. A PRISMA é uma recomendação específica para reportar os resultados de revisões sistemáticas e meta-análises, pelo que se propõe que onde se lê “realização” (linha 494, secção 3.4.1), dever-se-ia ler “reporte”. O mesmo em relação à MOOSE, uma recomendação específica para reportar os resultados da meta-análise de estudos observacionais (notar que é apenas meta-análise). Uma vez que a PRISMA é genérica, isto é, permite a inclusão de vários tipos de dados (estudos experimentais e estudos observacionais), não parece existir mais valia em adicionar a recomendação MOOSE neste documento em específico. Por outro lado, existem várias recomendações para elaborar e reportar uma revisão sistemática (e meta-análise). A recomendação proposta pela EUnetHTA tem como objetivo orientar a pesquisa e selecionar fontes de informação adequadas aquando a condução de uma revisão sistemática durante o processo de avaliação de tecnologias de saúde. Esta recomendação aborda e preconiza a inclusão de vários tipos de estudos e várias bases de dados.

Na linha 499 (secção 3.4.1) é mencionado o desenvolvimento de um protocolo sempre que é necessária a realização de uma revisão sistemática. Como abordado anteriormente, parece ser muito importante delinear uma estrutura/modelo do que deverá ser uma revisão sistemática em contexto da avaliação farmacoterapêutica, definir claramente quais os pontos que devem ser mencionados e quando deve ser realizada. Por exemplo, das linhas 535 a 536 é referida a necessidade de identificar potenciais fatores que possam influenciar ou ter impacto nas estimativas de efeito. Estes pontos, que são bastante importantes para a interpretação dos resultados da revisão sistemática, “devem ser identificados antes da análise dos dados, através da extensa revisão do tema e discussão com peritos da disciplina clínica em questão”, assim, deveriam estar mencionados no início deste ponto dedicado à revisão sistemática e não apenas no fim. Como exemplo prático da estrutura da revisão sistemática (para reportar/ apresentar os seus resultados), poder-se-ia assumir a matriz de tarefas da PRISMA.

No ponto 3.4.2. não são definidas quais as bases de dados que podem ser utilizadas, nem qual o tipo de informação que pode ser utilizada para suportar a avaliação (por exemplo, pode-se pesquisar na literatura cinzenta? Os resultados de estudos não publicados podem ser incluídos? Os resultados de estudos apresentados sob a forma de comunicações podem ser incluídos?).

No ponto 3.4.3., na linha 519, a palavra linguagem significa “idioma”? Não é claro o significado desta palavra.

Na secção 3.4.4., é referido que a “revisão deve revelar a melhor e mais atualizada evidência” (linha 521), mas o documento não é claro relativamente a qual é a “melhor” e de que forma é definida “melhor”.

No mesmo parágrafo (linha 525) é referido “deve ainda ser considerada a validade externa dos resultados”. Mas como inicialmente se preconiza a identificação e seleção de estudos primários, tais como ensaios clínicos, com “o padrão mais elevado de evidência” não fica claro de que forma deve ser considerada a validade externa dos resultados.

Novamente, na linha 528, é dada prioridade aos dados dos estudos “com melhor qualidade”. Torna-se, portanto, imprescindível definir quais os critérios a aplicar para a avaliação da qualidade metodológica dos estudos.

No parágrafo das linhas 532 a 537 é referida a “estimativa global de efeito”. Uma vez que a análise das revisões sistemáticas é qualitativa, será importante clarificar se este parágrafo terá em conta as revisões sistemáticas que incluem a meta-análise (análise quantitativa).

Seria ainda útil a identificação valores limites aceitáveis para heterogeneidade ou outros critérios de validação de qualidade metodológica. Parece ficar ao critério de cada perito a decisão sobre quais os valores limites aceitáveis.

Na secção “5. Análise de subgrupos”

“5.3. Regras a utilizar na análise de subgrupos – perspectiva do titular de AIM”

Nesta secção, a CATS lista um conjunto de considerações que contribuem para aumentar ou diminuir a confiança nas análises de subgrupos e que têm como destinatário o titular de AIM. Não estando em causa a validade das considerações feitas, há um desfasamento entre aquilo que é o momento de fazer recomendações quanto à análise de subgrupos e o momento em que é realizada a avaliação farmacoterapêutica.

Na grande maioria das situações (se não em todas), os estudos clínicos que fornecem a evidência necessária à avaliação farmacoterapêutica já se encontram concluídos (ou mesmo que ainda não tenham sido concluídos, têm um protocolo de estudo e de análise de subgrupos, caso ela tenha sido prevista, que se encontra em execução e que não é suscetível de ser alterado) no momento dessa avaliação. Ou seja, as recomendações que a CATS direciona aos titulares da AIM dificilmente poderão ser aplicadas na prática.

Na Secção “9. Avaliação da qualidade da evidência”

Relativamente a este capítulo do documento, a “avaliação da qualidade da evidência” refere-se apenas à avaliação do risco de viés (validade interna do estudo). Em nenhum dos pontos aqui referidos é referida a avaliação da validade externa do estudo.

“9.1. Avaliação do risco de viés por estudo”

Neste ponto, é proposta a utilização de uma escala para avaliar o risco de viés que se encontra obsoleta (versão 5.0 de 2012). Propõe-se que esta informação seja atualizada, uma vez que existem várias versões mais recentes (22-08-2019), adaptadas ao tipo de estudo (experimental, coorte, casos-controlos) da *Cochrane Collaboration*. De notar ainda que para além das ferramentas propostas pela *Cochrane Collaboration* para avaliar o risco

de viés, também a recomendação desta organização para elaborar e reportar uma revisão sistemática foi atualizada em 2019 (versão 6.0).

“9.2. Avaliação da qualidade da evidência na meta-análise convencional”

“9.2.1. Classificação global da qualidade da evidência”

Nesta secção é referido, nas linhas 1609-1610, que na “avaliação final, em geral, a classificação atribuída à qualidade da evidência global é a mesma que foi atribuída à medida de resultado crítico que fornece a confiança mais baixa”.

Dado que no contexto de uma avaliação farmacoterapêutica poderão existir várias medidas de resultado críticas, utilizar o critério referido em cima para classificar a qualidade da evidência global pode ser desadequado. Por exemplo, se existirem 5 medidas de resultado críticas, das quais 4 têm um nível alto de qualidade e 1 tem qualidade moderada, a avaliação global seria moderada apesar de apenas 1 em 5 ter esse nível de qualidade.

Seria mais adequado que a classificação global da qualidade da evidência fosse avaliada com base numa análise ponderada que tivesse em conta cada medida de resultado, uma vez que a avaliação global pode ser prejudicada pela ausência de evidência ou por só existir evidência de baixa qualidade (por exemplo, quando apenas são possíveis comparações indiretas com dados, do comparador, de baixa qualidade) para uma medida crítica, apesar de a evidência ser de alta qualidade para as restantes medidas.

“9.2.2. Classificação da qualidade da evidência: risco de viés”

Nas linhas 1640-1642 (secção 9.2.2) é referido que um dos problemas metodológicos que pode introduzir viés prende-se com a “interrupção precoce do estudo por benefício” ou com o “uso de medidas de resultado sub-rogadas não validadas”. Na mesma secção é afirmado, ainda, que existe “evidência empírica” que “sugere que os estudos interrompidos precocemente por benefício sobrestimam o efeito do tratamento”.

Apesar de estas situações poderem acarretar um risco de viés, a interrupção precoce de estudos por demonstração de benefício não deve ser vista, à partida e por defeito, como um critério de desvalorização da qualidade da evidência. Aliás, a interrupção de um estudo por decisão dos comités que o supervisionam (ex.: *Research Ethics Committee, Data and Safety Monitoring Board*) pela razão referida, deverá significar que a evidência disponível à data da interrupção é indicativa de vantagem terapêutica do medicamento em avaliação face ao comparador utilizado. Estas situações podem, por exemplo, originar processos acelerados de aprovação de um medicamento, pelo facto de o mesmo colmatar uma necessidade médica não atendida.

Na Secção “10. Valor Terapêutico Acrescentado”

Esta secção debruça-se sobre a “avaliação do valor terapêutico acrescentado”, no entanto não existe, previamente, a definição de valor terapêutico absoluto. Para determinar

vantagem terapêutica é necessário estabelecer previamente a linha de base que deve ser tida como referência de comparação, bem como um nível (*threshold*) a partir do qual se pode reconhecer valor terapêutico acrescentado.

“10.2 Critérios de demonstração do valor terapêutico acrescentado”

No que se refere à “determinação de existência ou não de superioridade” “para cada comparação” é dito que “no caso de existirem várias medidas de resultado com a mesma pontuação, deverá ser utilizada a estimativa de efeito de tratamento cujo resultado seja mais confiável, de entre as medidas com a maior pontuação”. No entanto, a expressão “mais confiável” não é definida.

Ainda nesta secção é referido que “uma medida de efeito sub-rogada inicialmente classificada como importante, mas não crítica” poderá ser “considerada determinante para o sentido da avaliação” e, subseqüentemente, “reclassificada, sendo-lhe atribuída pontuação e grau de importância adequados”. Fica por esclarecer em que fase do processo de avaliação poderá ocorrer esta reclassificação.

“10.4. Critérios para determinação de “equivalência terapêutica””

No início desta secção está o seguinte parágrafo: “Da avaliação descrita anteriormente pode resultar o seguinte cenário: para cada comparação, o efeito global de tratamento mostra que o tratamento em avaliação não é superior ao comparador, mas a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que, utilizando apenas este critério, recomendaria o seu financiamento. Nestes casos é considerado que existe equivalência terapêutica para termos de fixação de preços”.

Em primeiro lugar, deveriam ser esclarecidos quais os critérios que fazem variar a “confiança” da CATS nos resultados de cada um destes estudos.

Em segundo lugar, não é possível perceber qual o tipo de estudo (i.e., superioridade, equivalência ou não-inferioridade) sobre o qual a CATS se baseia para determinar que o tratamento em avaliação não é superior, mas apenas equivalente ao comparador. Este ponto é importante e deve ser esclarecido, porque a interpretação dos resultados varia, necessariamente, em função do tipo de estudo e não é líquido poder concluir que é equivalente aquilo que não demonstrou ser superior.

Para além disso, podem existir situações em que são selecionados vários comparadores para a avaliação farmacoterapêutica do novo medicamento. Pode acontecer, por exemplo, que o novo medicamento tem valor terapêutico acrescentado face aos comparadores A e B, mas tem equivalência terapêutica face ao comparador C. Importa clarificar qual será a conclusão farmacoterapêutica num cenário deste tipo e qual a influência da mesma nas fases subseqüentes, designadamente na fase de avaliação económica.

“10.6. Classificação da magnitude do valor terapêutico acrescentado”

Na legenda (em rodapé) da Tabela 4 deveria ser (...) a redução do risco relativo de morte em relação ao comparador apropriado deve estar incluída num intervalo a 95% cujo valor superior é igual ou superior (em vez de inferior) a 16%. Não é fornecida qualquer base racional para a seleção deste “cut-off” pela CATS.

Também não está clara a situação de quando existem vários comparadores. Os limites superiores do intervalo de confiança têm de ser inferiores aos valores indicados na Tabela 4 para quantas comparações?

Na ‘Lista de Definições’ são referidas medidas de efeito absolutas, como o número necessário a tratar (NNT), mas as mesmas não são consideradas para quantificação de valor terapêutico. De notar que para o exemplo apresentado na Tabela 4, um $RR=0,85$ pode resultar, por exemplo, de uma comparação entre um risco de morte igual a 20% ou 2% para o comparador versus 17% ou 1,7% para o medicamento, sendo que o NNT seria (aproximadamente) 34 ou 334, respetivamente. Portanto, a relevância clínica de um mesmo valor de RR varia em função da taxa do evento na linha de base. Para além disso, é necessário contextualizar a avaliação em função de diversos fatores, como por exemplo a severidade da doença. Assumir um valor de RR para classificar a magnitude do valor terapêutico acrescentado de forma universal é redutor e não serve para expressar a relevância clínica de diferentes intervenções em diferentes áreas de patologia.

3.3. ANÁLISE GERAL

O documento em análise, “Metodologia de avaliação farmacoterapêutica” (versão 3.0, de 13 de julho de 2020), parte, de um pressuposto que não está em linha com aquilo que deve ser, tendencialmente, uma avaliação farmacoterapêutica, isto é, sem vieses, isenta de perspectivas pessoais e análises subjetivas, transparente, plural e compreensiva e auditável.

Ao contrário do proposto pelos autores, este documento deveria destinar-se, com prioridades iguais, a todas as partes interessadas no processo de avaliação farmacoterapêutica e utilização de tecnologias de saúde, orientando a avaliação farmacoterapêutica por um conjunto de normas cientificamente válidas e validadas, reprodutíveis e objetivas, tendo em vista diminuir a subjetividade dos processos. No entanto, este princípio será difícil de alcançar à luz desta versão do documento.

O texto da versão não é esclarecedor e contém várias contradições (presentes ao longo do documento, mas mais evidentes no capítulo 2 e mais especificamente na secção referente à seleção de comparadores). É notório que a versão agora proposta beneficiaria de um trabalho de coordenação que harmonizasse o conteúdo e a forma do texto ao longo do documento, conforme revelam as contradições identificadas. Também se observa falta de rigor e de precisão na definição de conceitos técnico-científicos, como por exemplo a sobreposição entre eficácia e efetividade. Os conceitos de eficácia e efetividade são tratados de forma indistinta ao longo do texto. Este facto pode originar problemas importantes e graves, como por exemplo, comparações inadequadas entre resultados de eficácia de um novo medicamento e resultados de efetividade já disponíveis para um comparador. Outra incoerência é a menção das medidas de efeito absoluto na lista de definições (e pelo NNT) como sendo “cl clinicamente mais úteis em decisões terapêuticas” e a ulterior ausência de uma recomendação sobre a sua utilização ao longo do documento. O mesmo se verifica no que se refere às “medidas de segurança”.

Acresce um outro aspeto fundamental: a “Metodologia de avaliação farmacoterapêutica” proposta não se encontra devidamente enquadrada na legislação que define o SiNATS.

A publicação foca aspetos estatísticos e potenciais limitações metodológicas de cada tipo de análise e negligencia questões de índole clínica e terapêutica. Não são abordadas questões relacionadas com a robustez da natureza de prova nem com as fontes de informação a privilegiar. O documento beneficiaria de uma clarificação destes aspetos.

O texto compila uma série de argumentos que podem ser utilizados para justificar a desvalorização da evidência clínica disponível para os medicamentos em avaliação seja ela qual for. Apenas alguns exemplos:

- um ensaio clínico aleatorizado e controlado (RCT) traduz evidência de elevada qualidade, mas não permite avaliar subpopulações ou não reflete a população candidata ao medicamento em condições reais;

- uma meta-análise pode ser útil quando não existem RCTs controlados com os comparadores selecionados, mas os resultados da meta-análise são afetados pelas diferenças demográficas e metodológicas entre os estudos;

- a CATS pode requerer análises de subgrupos (para corresponder às subpopulações que a própria definiu na matriz de avaliação), mas estas análises podem ter limitações importantes, não apresentarem poder estatístico, podendo, portanto, levar a resultados erróneos.

Também aceitação de marcadores sub-rogados e em que condições deve ser clarificada no documento.

A secção referente à seleção de comparadores é opaca, não define nem hierarquiza critérios objetivos a utilizar para selecionar comparadores e contém inúmeras contradições, conforme ilustrado neste relatório. O único critério para eleição de comparadores que consta da agora proposta metodologia de avaliação farmacoterapêutica é a sua utilização na prática clínica em Portugal. Desta forma, antecipa-se que o processo de eleição de comparadores seja subjetivo, conduzindo, muitas vezes, à necessidade de realizar comparações indiretas ajustadas (meta-análise em rede), o que tornará a avaliação morosa e, quiçá, impossível de concretizar. Nem todos os processos de avaliação farmacoterapêutica necessitam de ser informados pelos resultados de comparações indiretas ajustadas. Se a seleção de comparadores depender de uma avaliação prévia da exequibilidade de construção de redes de evidência, estará, por essa via, a ser introduzido um viés no processo.

A importância e a utilidade da evidência observacional (tal como *RWE*) é negligenciada nesta proposta de metodologia de avaliação farmacoterapêutica. Num contexto em que existem cada vez mais ensaios clínicos sem grupo controlo que servem para obtenção de AIM de novos medicamentos (ex.: terapias avançadas, oncologia, doenças raras), poderá ser necessário recorrer a dados observacionais (ex.: registos clínicos de doentes, dados de prescrição e dispensa) que se constituem como “comparadores históricos” que podem servir para avaliar o valor terapêutico dos novos medicamentos. Esta questão não é abordada. Num contexto de constrangimento financeiro cada vez mais premente e tendo em conta as posições das próprias agências de medicamentos, o recurso a *RWE* para auxiliar no delineamento dos estudos clínicos pré-comercialização, para demonstrar efetividade e segurança de medicamentos recentemente aprovados e para reavaliar o valor terapêutico *ex-post* de medicamentos é uma necessidade.

Não é apresentada a escala de hierarquização da evidência científica a adotar, o que constitui uma lacuna grave.

Não está clara a existência de esforço de alinhamento com o processo de harmonização de HTA europeu, patrocinado pela EUnetHTA, das orientações de avaliação farmacoterapêutica. Esta proposta não deveria estar desalinhada do esforço que se vem sendo desenvolvido a nível das autoridades europeias.

Constitui uma lacuna bastante relevante na versão em apreço a ausência de recomendações metodológicas para a condução do processo de reavaliação pós-comercialização, conforme descrito na legislação vigente do SINATS (Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro). Não é claro se os estudos conduzidos com dados recolhidos no âmbito da prática clínica (i.e., real-world data) são considerados quer no processo de reavaliação das tecnologias de saúde, quer no processo de reavaliação de contratos de avaliação prévia. Assim, fica por esclarecer quando, como e porquê se podem utilizar dados de *RWE* em processos de avaliação farmacoterapêutica.

A metodologia proposta carece ainda de incluir uma fase de consulta pública, que poderia enriquecer os processos de avaliação farmacoterapêutica ao integrar a contribuição de todas as partes interessadas na avaliação e utilização de medicamentos, incluindo, para além de avaliadores e requerentes, médicos, investigadores, doentes e sociedade em geral.

4. COMPARAÇÃO DAS METODOLOGIAS DE AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA EM PRÁTICA NAS AGÊNCIAS DE HTA INTERNACIONAIS

De modo a verificar quais as metodologias para avaliação farmacoterapêutica utilizadas por outras agências de HTA internacionais, nomeadamente as europeias, foi feito um levantamento e análise das orientações e abordagens metodológicas praticadas por entidades de referência identificadas.

Foi efetuada uma pré-seleção destas entidades com base nos seguintes critérios:

- Agência que execute avaliações farmacoterapêuticas e farmacoeconómicas;
- Agência com experiência (estabelecidas há pelo menos 10 anos), cujas orientações sejam de acesso público;
- Agência pertencente a país europeu com um sistema de saúde universal e gratuito (fator preferencial).

Este exercício resultou na identificação de um conjunto de 24 agências, às quais foi aplicado um segundo nível de critérios, sendo agora fatores de exclusão, pela sua antiguidade, ausência de foco na avaliação farmacoterapêutica, falta de abrangência ou dificuldade de acesso:

- Orientações não datadas ou anteriores a 2013;
- Processo estruturalmente diferente do português (p.e. enfoque na componente farmacoeconómica);
- Orientações com limitações de acesso ao seu conteúdo (p.e. impossibilidade de tradução ou partes essenciais das orientações não disponíveis);
- Limitadas a abordagem de aspetos limitados, parciais da avaliação farmacoterapêutica.

Como resultado da aplicação dos critérios anteriores foram selecionadas 12 entidades, sobre as quais incidiu o processo de análise comparativa das orientações farmacoterapêuticas, cujo resultado se encontra sumariado na Tabela 1.

Para além da informação obtida pelo exercício de comparação das orientações metodológicas das entidades referidas, foi ainda efetuada pesquisa suplementar sobre a existência de informação relevante, através de consulta a fontes bibliográficas, sujeitas a revisão por pares, em inglês com data de publicação posterior a 2017, e de relatórios provenientes de grupos de trabalho da ISPOR.

Tabela 1: Entidades e respetivas normas de avaliação farmacoterapêutica consideradas.

País / Entidade	Agência	Data de guidelines	Incluído / Excluído	Justificação para exclusão
Alemanha	IQWiG GBA	2019, 2020	Incluído	-
Austrália	PBAC	2016	Incluído	
Escócia	SMC	2017, 2020	Incluído	-
EUA	ICER	2018-2020	Incluído	-
EunetHTA	-	-	Incluído	-
França	HAS	2018	Incluído	-
Inglaterra	NICE	2013	Incluído	-
Irlanda	NCPE	2019	Incluído	-
ISPOR	-	-	Incluído	-
Noruega	NOMA	2009, 2020	Incluído	-
Polónia	AOTMiT	2016	Incluído	-
Suécia	SBU TLV	2018	Incluído	-
Áustria	GÖG	2012	Excluído	Aparenta pouco acrescentar às normas farmacoterapêuticas portuguesas. Orientação datada
Bélgica	KCE	2015	Excluído	Processo estruturalmente diferente
Canadá	INESSS, CADTH, pCODR	2017 - 2020	Excluído	Aparenta pouco acrescentar às normas farmacoterapêuticas portuguesas
Croácia	AAZ	2011	Excluído	Orientação datada
Dinamarca	DACEHTA	2012	Excluído	Processo estruturalmente diferente Orientação datada
Espanha	AETS AETSA MICINN	1999, 2009, 2016, 2020	Excluído	Pouca Transparência
Finlândia	FIMEA	2019	Excluído	Processo estruturalmente diferente
Holanda	ZIN	2015	Excluído	Impossibilidade tradução
Hungria	HTAC	2017	Excluído	Processo estruturalmente diferente
INAHTA	-	-	Excluído	Pouca Transparência
Itália	AIFA	2007, 2016, 2019	Excluído	Aparenta pouco acrescentar às normas farmacoterapêuticas portuguesas
País de Gales	AWMSG	2016	Excluído	Processo estruturalmente diferente

Como já referido, o relatório não tem como finalidade produzir recomendações metodológicas alternativas às propostas na versão 3.0 da “Metodologia de avaliação

farmacoterapêutica”, no entanto o resultado do exercício apresentado neste capítulo e nas Tabelas do Anexo 1 poderá contribuir com informação relevante para a reformulação desta versão das normas metodológicas, se assim for considerado pelos seus autores.

5. ANÁLISE COMPARATIVA

Com vista a procurar identificar diferentes perspetivas e as melhores práticas de HTA que pudessem informar e responder às limitações encontradas na proposta de metodologia portuguesa, foi feita a seguinte comparação com orientações de agências internacionais de referência identificadas na Tabela 1. A investigação debruçou-se, de uma forma integrada, nos principais campos que dizem respeito a HTA, apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Aspetos considerados na avaliação comparativa entre metodologias de referência

<u>Campo</u>	<u>Aspetos considerados</u>
Epidemiologia	Como são aplicados os dados epidemiológicos na avaliação? Quais os parâmetros e a granularidade da evidência?
Estudo de subgrupos	Qual o racional utilizado pelas as agências de HTA para aferir as populações ou subpopulação com relevância clínica para a qual devem ser apresentados dados clínicos específicos?
Tipo de tecnologia	Quais as metodologias específicas ou ajustadas a aplicar na avaliação de tecnologias distintas (p.e medicamentos órfãos, ATMPs. <i>tumour-agnostic</i> .)
Grau de inovação	De que modo a inovação (p.e. <i>first-in-class</i> , maior conveniência ou melhoria na administração) é valorizada/reconhecida no processo de avaliação.
Seleção de comparadores	Quais os critérios para a escolha de um comparador relevante? De que modo podem ser incluídos comparadores off-label ou com autorizações provisórias?
Hierarquização de evidência	Qual a metodologia utilizada para estabelecer uma hierarquia de evidência que torne transparente os critérios de seleção e preferência.
Eficácia e segurança	Quais as medidas de efeito usadas para a avaliação de tecnologias? De que forma é estabelecida uma medida crítica ou é feita uma hierarquização destas medidas tendo em conta a sua natureza (p.e. medida sub-rogada) e relevância clínica?
Patient-reported outcomes	Como é feita a seleção de outcomes importantes para os doentes e cuidadores e quais os questionários de referência? Em que condições poderão ser requeridos ou aceites?
Avaliação da qualidade de evidência	Que métodos e práticas são utilizadas para avaliar a qualidade da evidência nos vários parâmetros que a compõem?
Incerteza	Como é caracterizada? Que opções para lidar com a incerteza (p.e. protocolos e programas de geração de evidência pós-comercialização)?
Benefício clínico	Como é conjugado o benefício e risco da tecnologia e de que forma é diferenciada a relevância estatística da relevância clínica?
Valor terapêutico acrescentado	Qual é a análise realizada para se averiguar o valor global da tecnologia de saúde em avaliação?

Evidência em contexto real (Real-world evidence, RWE)	Quais as condições e critérios para a recolha de evidência em mundo real?
Fontes aceites	Quais fontes de evidência são aceites ou referenciadas, incluindo base de dados específicas?
Estratégia Terapêutica	De que forma as condições de aprovação estão refletidas no posicionamento terapêutico?
Recurso a restrições	Quais os tipos de restrições existentes (p.e. restrições duração do tratamento ou população-alvo) e em que condições é usada?
Consistência e transparência na decisão	Quais as medidas tomadas pelas agências para garantir a consistência e transparência das decisões?
Comissões avaliadoras	Que competências das comissões avaliadoras e tipo de profissionais e partes interessadas que as compõem?
Aspetos processuais	Quais as fases e mecanismos do processo de avaliação? Como são accionadas: avaliação, feedback, decisão e recurso, reavaliação, actualização de dados?
Iniciativas de apoio à submissão e divulgação de evidência	Que domínios são valorizados/úteis? Quais os mecanismos de incentivo à divulgação de informação e colheita de evidência?
PICO/ Matriz de avaliação	Que processos relevantes compõem a formulação do PICO?

Os pontos que se seguem pretende realçar alguns pontos relevantes em cada um dos aspetos analisados, mas uma análise mais circunstanciada pode ser encontrada nas tabelas do anexo 1.

5.1. Epidemiologia

As várias normas seguem um mesmo racional no sentido de obter a evidência epidemiológica relevante, que deve ser recolhida para a população-alvo, de preferência a nível nacional. Esta análise pode eventualmente ser objeto de ajustamentos e modelação.

Na sua generalidade, os dados epidemiológicos são relevantes para demonstração e confirmação da designação de doença-indicação órfã, avaliação da carga de doença ou para avaliações farmacoeconómicas no que respeita à evolução do impacto orçamental a médio-longo prazo.

A maioria das normas avaliadas estabelece que é o titular a apresentar a evidência epidemiológica, estando esta sujeita à análise crítica por parte da agência avaliadora de HTA.

Nesta análise, as orientações propostas no documento em apreço encontram-se alinhadas com as restantes normas internacionais.

5.2. Estudo de subgrupos

As diversas normas exigem, regra geral, a divisão da análise por subgrupos sempre que o efeito do tratamento varie consoante determinadas características dos doentes ou da doença de uma forma clinicamente significativa. As normas portuguesas acrescentam que esta poderá acontecer quando existem comparadores diferentes para diferentes subpopulações.

É salientado nas várias normas o facto de a análise por subgrupo dever ser preferencialmente estabelecida *a priori*, sendo também sublinhada a potencial perda de poder estatístico com prejuízo para a qualidade da evidência.

5.3. Tipo de tecnologia

Várias agências de HTA dispõem de complementos metodológicos e/ou processuais para determinados tipos específicos de tecnologias, nomeadamente os que têm indicação para doenças raras e graves, prolongamento de final de vida e ATMPs (nalguns casos as orientações estão ainda em desenvolvimento), de modo a contemplar na avaliação, de forma mais direcionada, o seu valor e as incertezas que lhes estão associadas.

No caso de antibióticos para infeções multiresistentes, a possibilidade de recurso a estas normas adaptadas, como no caso da Alemanha, é visto como um incentivo ao seu desenvolvimento.

Os complementos às normas para estas tecnologias assenta sobre os seguintes aspetos:

- Inclusão de formas de monitorização de *outcomes* pós-comercialização, face às incertezas associadas a estas tecnologias. No caso de ATMPs, em particular, estão a ser estudados mecanismos próprios para uma recolha mais robusta e exigente de evidência em mundo real;

- Revisão dos requisitos mínimos aceites (p.e. métodos de análise indireta e valores estatísticos de certeza), de modo a que o acesso a estas tecnologias seja decidido em tempo útil;
- Avaliação das principais medidas de valor inerentes a estas tecnologias que possam não estar devidamente capturadas nas normas ‘padrão’ (p.e. natureza da doença, qualidade de vida dos cuidadores, impactos na prestação de serviços)
- Revisão de modelos farmacoeconómicos e de financiamento, através de *patient access schemes*, assim como a criação de incentivos ao desenvolvimento destas tecnologias

Embora não suficientes ou em fase embrionária destacam-se ainda as seguintes iniciativas de ajustamento das normas:

- O NICE (Inglaterra) tem-se demonstrado um esforço significativo na adequação das metodologias de avaliação às especificidades das tecnologias (doenças orfãs, prolongamento de vida, antibióticos, ATMPs).;
- O ICER desenvolveu um quadro específico que tenta responder a uma das questões mais debatidas na comunidade científica - a quantificação do valor de uma cura. Os ajustes, contudo, dizem principalmente respeito à adaptação do modelo económico e inclusão de diferentes cenários;
- O NICE e o GBA ajustaram parâmetros específicos de valor e concederam o estatuto de medicamento orfão, respetivamente, a alguns antibióticos. A medida é acompanhada com outros incentivos financeiros na fase de investigação e novos modelos de pagamento, no caso do NICE.

5.4. Grau de inovação

Em geral, o grau de inovação não é necessariamente avaliado enquanto uma medida de valor por si só. Na maioria dos países, os benefícios de uma inovação são capturados indiretamente no conjunto de *endpoints* selecionados.

Em França, por exemplo, a inovação tecnológica é sobretudo caracterizada por um novo mecanismo de ação e por corresponder a uma necessidade não preenchida. Constitui, assim, um dos fatores que contribuem para a avaliação global de valor terapêutico acrescentado.

No caso da Inglaterra, a natureza inovadora de uma tecnologia pode ser suficiente para a aceitação de um rácio de custo efetividade incremental acima do padrão.

5.5. Seleção de comparadores

A seleção de comparadores tem abordagens diversificadas pelas diversas agências.

No caso escocês, por exemplo, para além de outros comparadores, devem ser também considerados medicamentos em avaliação ou avaliados nos últimos 6 meses.

No que respeita à adesão à prática clínica, a maior parte dos países acrescenta como critério de adequabilidade a capacidade de completamente ou parcialmente substituir o comparador

na prática clínica. A adesão à prática clínica pode ser avaliada pela aceitação pela comunidade médica e evidência de registros ou *endpoints* comprovados na prática clínica (p.e. EUA, Alemanha), normas nacionais/internacionais (e.g. Noruega, EUnetHTA) e número de doentes/ consumos (p.e. Noruega).

Algumas orientações especificam ainda que os comparadores devem estar alinhados com o medicamento em avaliação no que toca à linha terapêutica e abrangência de população (p.e. França), classe terapêutica (p.e. Alemanha) ou intuito terapêutico (p.e. Polónia).

Outros critérios restritivos podem ser instituídos como o custo-efetividade e benefício terapêutico (p.e. Inglaterra, Escócia, Noruega), o facto de terem sido anteriormente avaliados pela agência (p.e. Alemanha) ou exclusão de combinação de alternativas, como em braços de controlo de '*investigator's choice*' (p.e. Noruega).

Salvo a Alemanha que estabelece que as terapêuticas não farmacológicas usadas como comparadores devem ser comparticipadas, poucas normas tecem considerações quanto ao financiamento depreendendo-se, contudo, que os comparadores devem estar financiados, na maioria das normas analisadas.

A seleção de comparadores por critérios de custo-efetividade, por exemplo, pode estar intimamente ligado ao processo de avaliação do país. No caso português, as avaliações farmacoterapêuticas e farmacoeconómicas são processos sequenciais e estanques pelo que uma abordagem deste tipo estará dificultada.

Algumas normas especificam a preferência pela escolha de apenas um comparador apropriado (p.e. Alemanha, Suécia e Austrália), a preferência por comparadores ativos (p.e. EUA) ou de menor custo e consistentes com os comparadores económicos (p.e. Polónia).

Para a aceitação de medicamentos *off-label*, não autorizados (p.e. Inglaterra) ou de acesso precoce (p.e. França) como comparadores, em certos países, a sua utilização terá que ser recomendada por publicações internacionais ou por um alto nível de evidência (p.e. França) ou serão sujeitos a uma avaliação da incerteza e qualidade da evidência, particularmente quanto à segurança e eficácia.

5.6. Hierarquização de evidência

As abordagens são concordantes em todos os países analisados, estabelecendo a utilização de RCTs como *gold standard* e a restante evidência a ser considerada mediante justificação. Para além disso, é entendido como requisito a escolha de estudos que estejam de acordo e respondam à definição do PICO.

O recurso a tabelas e diagramas hierárquicos (ver Figuras 1-3 no anexo 2) é um instrumento prático na hierarquização e seleção de evidência. A Polónia tem as tabelas mais completas, começando por um algoritmo para a seleção e inclusão de estudos consoante a evidência disponível e passando depois para uma tabela que classifica os tipos de estudo de forma hierárquica.

A Alemanha possui um sistema de classificação dos tipos de estudo semelhante ao da Polónia. Enquanto que a Polónia faz uma separação em termos de categorização entre

revisão sistemática de RCTs com e sem meta-análise, a Alemanha categoriza toda a revisão sistemática de RCTs como evidência 'la'.

5.7. Eficácia e segurança

Existe concordância entre as várias normas sobre a utilização preferencial de *endpoints* diretos relacionados com medidas de saúde, segurança e com a qualidade de vida do doente e, possivelmente, do cuidador como primários, e a utilização de *endpoints* sub-rogados quando não existe evidência disponível no primeiro caso, sempre com uma necessidade acrescida de validação. Esta validação é comprovada pela demonstração da relação entre o *outcome* sub-rogado e o *outcome* primário. As várias normas acrescentam ainda que medidas de compósito apenas devem ser utilizadas quando uma medida individual não é apropriada como *endpoint* primário (p.e. alguns eventos numa determinada doença poderão ser de igual importância clínica).

É de referir que certas normas, como as escocesas, referem que escolha dos *outcomes* deve depender das características da doença e população-alvo e, idealmente, os doentes devem ser consultados para aferir quais os *outcomes* mais relevantes.

Outra abordagem para escolha das medidas de efeito, referida nas normas irlandesas, tem por base a finalidade da terapia. Se, por exemplo, o propósito principal da tecnologia for a melhoria da sobrevivência, então a mortalidade será um *endpoint* relevante. Se a intervenção tiver como objetivo a melhoria da morbilidade, então a capacidade do doente de realizar tarefas diárias poderá ser o *endpoint* mais apropriado.

As normas alemãs destacam-se por avaliarem os *outcomes* relevantes para o doente em termos de mortalidade, morbilidade e qualidade de vida. São também aquelas que claramente estabelecem uma hierarquia entre *outcomes*, agrupando-os segundo a gravidade da doença de acordo com o seguinte ranking: 1) Todas as causas de mortalidade. 2) Sintomas (ou complicações tardias) graves, efeitos adversos graves e qualidade de vida. 3) Sintomas (ou complicações tardias) não graves, efeitos adversos não graves.

5.8. Patient-reported outcomes (PROs)

Muitas das orientações analisadas ou não fazem menção da utilização dos PROs ou quando os mesmos são referenciados fazem-no de uma forma bastante vaga, não existindo uma definição clara de como devem ser recolhidos, em que fase da avaliação devem ser considerados e qual o peso que devem ter no processo de avaliação final.

Segundo o grupo de trabalho da ISPOR (*Rothman et al. 2009*) são identificadas quatro limitações quanto à validade do conteúdo dos PROs: 1) uma correspondência não clara entre o instrumento de PRO e o critério a ser estudado. 2) falta de *input* directo por parte do doente 3) inexistência de evidência que confirme que o item mais relevante e importante está contido no instrumento de PRO 4) falta de documentação que suporte a modificação do instrumento de PRO.

O ICER e a FDA são as entidades que mais exploram este tópico, com uma posição assumida sobre a importância dos PROs no processo de avaliação e a sua inclusão e apreciação desde o início, no grupo inicial de discussão e a sua incorporação para a definição da matriz do PICO. Estas orientações estão descritas no documento: *Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims (2009)*

5.9. Avaliação da qualidade de evidência

Existe concordância neste tópico entre as metodologias dos países analisados para a avaliação da qualidade de estudos e outcomes, havendo apenas alguma disparidade no grau de desenvolvimento do tópico e nas ferramentas descritas.

Neste último ponto destacam-se os seguintes aspetos que são abordados pelas agências como importantes: consistência (p.e. Alemanha, EUA, Polónia), aplicabilidade (p.e. Polónia, Inglaterra), associação dose-resposta (p.e. Suécia), viés de publicação (p.e. Alemanha, Suécia, Austrália, Irlanda) e fatores de confundimento (p.e. Suécia, Austrália).

A EUnetHTA também referencia várias ferramentas que devem ser utilizadas consoante o tipo de evidência.

As normas suecas sobressaem por dispor de *checklists* estruturadas e específicas que avaliam a qualidade dos RCTs, estudos observacionais, estudos de diagnóstico, revisões sistemáticas, limitações metodológicas na síntese de qualidade de evidência, assim como orientações para a investigação de qualidade.

5.10. Incerteza

A abordagem relativa ao tópico da incerteza está desenvolvida em várias das orientações analisadas, existindo a referência à análise de sensibilidade dos dados para quantificação da mesma.

As agências que apresentam uma estratégia clara para estas situações é, geralmente, estabelecido como condição para o acesso a medicamentos com incerteza de evidência elevada, a reavaliação do medicamento após a maturação ou finda a colheita de dados em mundo real por um determinado período. Para o efeito existem protocolos estabelecidos de colheita de dados clínicos pós-comercialização, nomeadamente, para o caso de doenças oncológicas (p.e. Inglaterra), de tecnologias que constituam significativas necessidades não preenchidas (p.e. Austrália, França). Estes protocolos e orientações pretendem definir os seguintes elementos:

- Se a tecnologia em avaliação é elegível para este tipo de processo, como são, por exemplo, medicamentos com um elevado unmet need ou oncológicos;
- Quais as fontes de incerteza encontradas;
- Qual a evidência a disponibilizar e em que prazos;
- Outras questões relacionadas com o risco partilhado e financiamento durante o período de recolha de dados até à reavaliação da tecnologia.

O NICE através do Cancer Drug Fund propõe metodologias inovadoras para aprovação precoce e condicionada de tecnologias de saúde com acordos para geração e apresentação de evidência adicional aquando da presença de incerteza por um período de dois anos.

As recomendações da agência francesa (HAS), também enfatizam a necessidade do medicamento ser reavaliado, caso tenha sido recomendado o seu financiamento, assim que os estudos de eficácia e segurança pós-comercialização, requisitados por agências regulamentares, estejam concluídos ou a evidência esteja madura.

5.11. Benefício clínico

A interpretação da evidência de efetividade é feita através de estudos de superioridade, não inferioridade, ou de equivalência. Estes têm por base o estabelecimento de uma margem e a leitura de intervalos de confiança e do valor de p .

Para certos casos, como nos estudos de superioridade, em que pode haver necessidade de demonstrar a significância do efeito clínico, as abordagens variam uma vez que não existe uma abordagem universal.

Nas normas internacionais analisadas a abordagem pode passar pelo estabelecimento de um limiar de 'irrelevância' (e.g. Inglaterra e Austrália).

A agência alemã aceita uma flexibilização estatística do valor de p e leitura de hipóteses unilaterais, desde que devidamente justificada. Nas normas é estabelecida uma hierarquia de abordagens para a avaliação da significância clínica tendo em conta características específicas à escala ou indicações terapêuticas.

5.12. Valor terapêutico acrescentado

A avaliação do valor terapêutico acrescentado varia significativamente entre as várias normas analisadas. Países como Portugal, Alemanha e França fazem uma avaliação global de benefícios com recurso a um sistema de classificação. Portugal e Alemanha distinguem-se por fazerem a avaliação global da evidência com recurso a tabelas para a classificação da certeza de resultados e a magnitude de efeito, o que os torna modelos idênticos.

Os restantes países analisados optam por uma metodologia que combina os efeitos de benefício e risco numa única medida não monetária (QALY), com implicações no modelo económico.

A ICER matrix, proposta pelo ICER, propões uma abordagem inovadora, permitindo uma maior flexibilidade de abordagens para avaliação do valor global de um medicamento.

A avaliação do valor terapêutico com base no *endpoint* de maior importância poderá ser redutor na avaliação do valor do medicamento. O modelo Alemão propõe uma avaliação global de todos os *endpoints* considerados, e mais recentemente, investigadores (Baltussen et al 2019) e grupos de trabalho da ISPOR (*ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force-2016*) têm estudado a adoção de um modelo de *Multiple-criteria decision analysis*

(MCDA), que considere a importância relativa e a performance da tecnologia em avaliação para os vários atributos/ endpoints.

5.13. Evidência em contexto real (*Real-world evidence, RWE*)

O uso de RWE é aceite transversalmente pelos países analisados. Esta informação pode ser complementar aos ensaios clínicos apresentados e como forma de aumentar a validação externa.

Apesar dos estudos serem feitos em larga escala populacional e temporal, o facto de não serem controlados e terem múltiplas fontes de viés impede que sejam considerados como principal fonte para conclusões, salvo algumas exceções. Estas exceções verificam-se quando há incerteza na avaliação de certo tipo de medicamentos. No caso particular das normas norueguesas, é apontado o recurso a RWE para quando não há dados clínicos relevantes do comparador. De igual forma, está prevista a sua utilização para casos excepcionais como doenças raras, nas normas suecas, e também, no caso das normas alemãs, para medicamentos com autorização de introdução no mercado em circunstâncias excepcionais.

O tipo de informação recolhida pode ser variada: eficácia e segurança, dados epidemiológicos, recursos e custos associados. O recurso a registos é recomendada por algumas agências (p.e. Irlanda, França) como forma de poupança de custos e de tempo.

As seguintes iniciativas também foram observadas no que diz respeito à análise de evidência em contexto real:

- O NICE tem explorado a análise de bases de dados suportada utilização de tecnologias de informação, em colaboração com os titulares de AIM.
- O TLV desenvolveu estudos-piloto com o objetivo de avaliar que fontes de informação a nível local poderiam ser usadas para efeitos de RWE e como esta informação poderia ser automaticamente incorporada nos registos centrais.

5.14. Fontes aceites

São aceites múltiplos tipos de fontes pela agências analisadas, podendo as orientações quanto às fontes ser mais ou menos descritivas.

De todas as orientações, as da EUnetHTA para a “avaliação rápida de efetividade relativa” (REA) e as da Alemanha são as que descrevem mais exaustivamente as fontes passíveis de ser utilizadas de acordo com o tipo de evidência procurado.

É de destacar a crescente aceitação de estudos observacionais de registos clínicos e de bases de dados, assim como a utilização de evidência não publicada, incluindo ensaios clínicos incompletos.

É também de assinalar o facto de que o NICE pretende tratar informação com recurso a *data analytics* de fontes como registos, questionários, tendências nacionais, etc.

5.15. Estratégia terapêutica

O posicionamento terapêutico de um medicamento, incluindo a linha terapêutica, não é um aspeto considerado durante a HTA pela maior parte dos países analisados.

No entanto, em alguns países, como França ou a Austrália, o posicionamento é estabelecido pela apresentação do algoritmo terapêutico, incluindo os medicamentos ou procedimentos médicos que seriam substituídos com a introdução da nova tecnologia. Esta análise pode-se estender a considerações organizacionais (p.e. Austrália). Após a inclusão do medicamento no formulário nacional, a agência de HTA monitoriza a utilização do medicamento em conformidade com o posicionamento terapêutico estabelecido.

5.16. Restrições

A maioria dos países aplica critérios restritivos nas suas recomendações de acordo com a incerteza ou benefício encontrado para certas populações e respetiva resposta ao tratamento.

5.17. Comissões avaliadoras

A maioria das agências possui uma comissão específica responsável pela avaliação da evidência e tomada de decisão, apoiada por um grupo de trabalho que incide sobre a seleção e avaliação técnica da evidência.

Este grupo de trabalho pode sub-dividir-se em áreas e especialidades, geralmente entre a área farmacoterapêutica e farmacoeconómica.

Muitas das agências incluem nos seus grupos de decisão representantes de grupos de doentes (p.e. Polónia, Austrália) ou até um representante da indústria farmacêutica (p.e. Escócia).

A EUnetHTA sublinha a importância da existência de um grupo de revisores dedicados e independentes que apreciem os relatórios produzidos (preliminares e finais) pelo grupo avaliador.

5.18. Aspetos processuais

A maioria dos procedimentos estabelecidos pelas agências analisadas, são caracterizados por uma avaliação preliminar da evidência por parte de um grupo técnico, que resulta num relatório provisório a ser analisado pela entidade responsável pela tomada de decisão e disponibilização do relatório final.

A incorporação de outros *inputs* ao longo do processo de avaliação varia de acordo com as agências. A maioria dos países ou convoca, quando necessário, peritos e representantes de doentes (p.e. Austrália, Irlanda, França, Inglaterra), ou organiza, mais formalmente, reuniões com grande impacto na decisão (p.e. PACE na Escócia).

A regularidade de reuniões e oportunidade para comentários por parte do titular também é variável. Antes de uma decisão final, os titulares podem comentar o relatório provisório (p.e. Polónia, Escócia, Austrália), ou comentar quer o relatório provisório quer o final não publicado (p.e. Alemanha, EUA). Aquando de uma decisão final vinculativa, a maioria dos países dispõe de um mecanismo de recurso assistido por um formulário para a resubmissão da candidatura, quando nova evidência está disponível, ou para avaliação por um grupo independente, quando a decisão não é considerada razoável (p.e. Inglaterra, Escócia, Austrália). Existem ainda mecanismos de recurso com um âmbito mais legal para quando o procedimento não é cumprido (p.e. Inglaterra) ou como única forma de recurso (p.e. Noruega).

A priorização de dossiers é feita pela maioria dos países, com base em exercícios de *horizon scanning* (p.e. Noruega), aspetos relacionados com a doença, custos e avaliações passadas (p.e. Alemanha), todos os aspetos anteriores mais o impacto do contributo da agência de HTA (p.e. Inglaterra), todos os aspetos anteriores mais a complexidade da avaliação (p.e. EUA) ou critérios pouco transparentes como, por exemplo, a priorização de certos processos como sejam os de medicamentos em acesso precoce (p.e. França).

Os procedimentos podem diferir quanto aos tempos e fases do processo. Muitos países avaliam de uma forma mais rápida tecnologias inovadoras (p.e. França) ou reduzem etapas no processo e na avaliação para dossiers com uma evidência robusta, reavaliações e baixo impacto orçamental (p.e. Irlanda, Inglaterra). Para além disso, muitas agências, geralmente para a reavaliação de medicamentos, fazem análises aprofundadas de HTA por classe terapêutica, também designado de Multi-HTA (p.e. França).

A reavaliação costuma ocorrer entre 3-5 anos após nova evidência ou findo o processo de recolha de dados em mundo real.

5.19. Consistência e transparência na decisão

Várias agências de HTA têm reunido esforços no sentido de aumentar a consistência e a transparência das suas decisões com a disponibilização de formulários de submissão mais detalhados (p.e. França), transcrições de reuniões, tornando-as acessíveis ao público através de consultas públicas (p.e. Inglaterra), planeamento anual de avaliações e estabelecimento de prazos para a publicação (p.e. França, Alemanha, Inglaterra).

Outra oportunidade de melhoria tem sido a aplicação do *HTA Core Model*, desenvolvido pela EUnetHTA, com elevados índices de aceitação global, permitindo uma captura consistente de aspetos de valor na formulação da matriz de avaliação com base num questionário padrão.

Outros modelos de avaliação explorados por algumas agências (p.e. Inglaterra) tem sido a MCDA, que permite uma análise mais consistente e um claro *ranking* de medicamentos de acordo com o seu valor.

5.20. Iniciativas de apoio à submissão e divulgação de evidência

A generalidade das agências oferecem serviços de apoio técnico e aconselhamento não vinculativo para a submissão do processo de HTA, através de reuniões preliminares, de preferência durante a fase crítica de geração de evidência.

Estas reuniões são geralmente exclusivas a terapias com grande impacto, de complexa avaliação ou cujos titulares possuam pouca experiência submissão de evidência. As candidaturas são acompanhadas de formulários com tópicos a preparar e a ser discutidos, assim como a evidência relevante até à data.

É também de destacar o crescente número de iniciativas de várias agências nacionais para a formação de redes de doentes, registos nacionais de doenças raras centralizados e parcerias para *horizon scanning* e geração de RWE.

Tem também sido fomentada uma maior colaboração com entidades regulamentares para a avaliação em paralelo, especialmente em áreas em que a evidência é limitada, como as doenças raras.

5.21. PICO/ Matriz de avaliação

Na comparação das descrições do domínio do PICO, nota-se alguma discrepância na definição de “intervenção”. Por exemplo, na definição das normas inglesas, a “intervenção” consiste na “designação da tecnologia e descrição se esta deve ser administrada em monoterapia ou em combinação com outros tratamentos”, ao passo que outras normas parecem excluir terapias em combinação da equação.

As definições de vários aspetos relevantes encontram-se mais elaboradas no PICO apresentado pela EUnetHTA.

A maioria dos países analisados estrutura as perguntas investigacionais de acordo com o PICO, durante a fase de candidatura ou no âmbito do processo de avaliação. Adaptações do PICO como o PICOSTS (p.e. EUA), PICOS (p.e. Alemanha) ou PPICO (p.e. Noruega) poderão ser referências interessantes. De igual forma, poderá haver preferência pelo SPICE (p.e. Inglaterra, EUnetHTA) ou PIRO (p.e. Noruega) se a evidência for maioritariamente qualitativa ou se se tratar de um método de diagnóstico, respetivamente. Outros aspetos contextuais como questões de natureza ética, organizacional, social e legal ou farmacoeconómica poderão acompanhar as perguntas investigacionais.

A inclusão da experiência de doentes no estabelecimento do PICO é formalmente regulada nos EUA, Escócia e Inglaterra.

É também de destacar o facto do processo de REA da EUnetHTA disponibilizar várias perguntas genéricas para cada domínio, de acordo com o HTA Core Model. Dentro destas o titular deve, dependendo da tecnologia em avaliação, converter as perguntas genéricas consideradas ‘obrigatórias’ em perguntas de investigação aplicáveis à avaliação, apresentando conjuntamente a evidência, e justificar aquelas para o qual não seja possível uma resposta. No caso Sueco, destaca-se a disponibilização de *checklists* que conferem a adesão dos estudos selecionados ao PICO, e a qualidade do tipo de estudos e revisões

sistemáticas (mencionados noutros campos deste relatório) que permitem um maior alinhamento e consistência na evidência apresentada.

Como referido anteriormente, para análise mais detalhada dos aspetos específicos de cada uma das agências analisadas devem ser consultados o anexo 1 e 2, assim como as referências bibliográficas.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Normas e orientações oficiais

Alemanha

- Rules of procedure (*Verfahrensordnung Stand*). Federal Joint Committee (GBA) [Janeiro 2020]
- General Methods Version 6.0 (*Allgemeine Methoden*). Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) [Dezembro 2019]
- Act for Greater Safety in the Pharmaceutical Supply System. (GSAV -- Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung, Drucksache 19/8753). German Federal Ministry of Health [Março 2019]
- Mutual participation in consultations with the Federal Joint Committee and the Federal Institute for Drugs and Medical Devices or the Paul Ehrlich Institute (*Wechselseitige Beteiligung an Beratungsgesprächen beim Gemeinsamen Bundesausschuss und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte bzw. Paul-Ehrlich- Institut*). Federal Joint Committee (GBA) [Julho 2017]

Austrália

- Procedure guidance for medicines funded through the Life Saving Drugs Program (LSDP). Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [Julho 2018]
- Guidelines for preparing a submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee version 5.0. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). [Setembro 2016]
- Pre-submission meetings. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/procedure-guidance/4-presubmission-requirements/4-5-presubmission-meetings>, data de consulta a Agosto 2020

Escócia

- Guidance to submitting companies for completion of New Product Assessment Form (NPAF). Scottish Medicines Consortium (SMC) [Fevereiro 2020]
- New Product Assessment Form. Scottish Medicines Consortium (SMC) [Fevereiro 2020]
- Guidance to Submitting Companies for Completion of New Product Assessment Form – Supplement for medicines for extremely rare conditions (ultra-orphan medicines). Scottish Medicines Consortium (SMC) [Outubro 2019]
- Working with SMC – A Guide for Manufacturers. Scottish Medicines Consortium (SMC) [Agosto 2017]
- Early engagement with companies. Scottish Medicines Consortium (SMC). Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/making-a-submission/companies/early-engagement-with-companies/>, data de consulta a Agosto 2020

EUA

- 2020-2023 Value Assessment Framework. Institute for Clinical and Economic Review (ICER) [Janeiro 2020]
- ICER Evidence Rating Matrix: A User's Guide. Institute for Clinical and Economic Review (ICER) [Janeiro 2020]
- Manufacturer Engagement Guide. Institute for Clinical and Economic Review (ICER) [Janeiro 2020]
- Adapted Methods for Single and Short-Term Therapies (SSTs). Institute for Clinical and Economic Review (ICER) [Novembro 2019]
- ICER Evidence Rating Matrix: A User's Guide. Institute for Clinical and Economic Review (ICER) [Janeiro 2020]
- Modifications to the ICER value assessment framework for treatments for ultra-rare diseases. Institute for Clinical and Economic Review (ICER) [Novembro 2017]
- Parceria entre o ICER e a Aetion para o desenvolvimento de RWE. Disponível em: <https://icer-review.org/announcements/icer-and-aetion-rwe/>, data de consulta a Agosto 2020

EUnetHTA

- Criteria for the choice of the most appropriate comparator(s) Summary of current policies and best practice recommendations [Novembro 2015]
- Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment: Clinical Endpoints [Novembro 2015]
- Endpoints used in Relative Effectiveness Assessment: Surrogate Endpoints [Novembro 2015]
- HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness [Novembro 2015]
- Procedure Manual for rapid REAs of pharmaceuticals [Dezembro 2015]
- Framework for patient involvement in HTA. European Patients' Academy on Therapeutic Innovation (EUPATI)
- EVIDENT Database. Disponível em: <https://eunetha.eu/evident-database/>, data de consulta a Agosto 2020
- Early Dialogues. Disponível em: <https://eunetha.eu/services/early-dialogues/>, data de consulta a Agosto 2020
- Methods for health economic evaluations - A guideline based on current practices in Europe [Maio 2015]

França

- Principles of medicinal products assessment and appraisal for reimbursement purposes. High Authority of Health (HAS) [Setembro 2018]
- Guidance for national early dialogues on medicinal products. High Authority of Health (HAS) [Abril 2020]
- Innovative medicines assessment action plan. High Authority of Health (HAS) [Janeiro 2020]
- Dossier for the evaluation of a medicine by the transparency committee - template (*Dossier Type Pour L'évaluation D'un Médicament Par La Commission De La Transparence*). Transparency Committee (TC) [Janeiro 2020]
- Transparency Committee framework (*Règlement intérieur de la commission de la transparence*). Transparency Committee (TC) [Novembro 2018]
- Fast-tracking procedure (Procédures D'évaluation Anticipée « Fast-Tracking ») Transparency Committee (TC) [Fevereiro 2018]
- Post-inclusion studies for health technologies (*Les études post-inscription sur les technologies de santé - médicaments, dispositifs médicaux et actes*) High Authority of Health (HAS) [Novembro 2011]
- Bank for Rare Diseases (Banque Nationale de Données Maladies Rares). Disponível em: <http://www.bndmr.fr/exploiter/donnees-bndmr/>, data de consulta a Agosto 2020

Inglaterra

- Widening the evidence base: the use of broader data and applied analytics in NICE's work. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). [Março 2020]
- Guide to the processes of technology appraisal. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Abril 2018]
- Interim Process and Methods of the Highly Specialised Technologies Programme. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Abril 2017]
- Guide to the methods of technology appraisal. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Setembro 2014]
- Appraising life-extending, end of life treatments. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Julho 2009]
- Cancer Drug Fund. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/cancer-drugs-fund>, data de consulta a Agosto 2020

Irlanda

- Guidelines for Evaluating the Clinical Effectiveness of Health Technologies in Ireland. Health Information and Quality Authority (HIQA) [Abril 2018]
- NCPE Recommendations. National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Disponível em: <http://www.ncpe.ie/submission-process/public-consultation-2/>, data de consulta a Agosto 2020
- Process Flowchart. National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Disponível em: <http://www.ncpe.ie/submission-process/process-flochart/>, data de consulta a Agosto 2020
- Pre-Submission Meetings. National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Disponível em: <http://www.ncpe.ie/submission-process/pre-submission-meetings/>, data de consulta a Agosto 2020

Noruega

- Template for submission is to be used together with the guidelines. Norwegian Medicines Agency (NoMA) [Outubro 2018]
- Guidelines for the submission of documentation for single technology assessment (STA) of pharmaceuticals. Norwegian Medicines Agency (NoMA) [Janeiro 2018]
- Arrangements for single technology assessment of pharmaceuticals for very small patient groups with extremely severe conditions. Norwegian Medicines Agency (NoMA) [Janeiro 2018]
- The National system for the introduction of new health technologies within the specialist health service. Norwegian Medicines Agency (NoMA) [Janeiro 2014]
- Guidelines for pre-meetings in connection with single technology assessments (STAs). Norwegian Medicines Agency (NoMA). Disponível em: <https://legemiddelverket.no/english/public-funding-and-pricing/documentation-for-sta/guidelines-for-pre-meetings-in-connection-with-single-technology-assessments-stas>, data de consulta a Agosto 2020

Polónia

- Health Technology Assessment Guidelines Version 3.0. Agency for Health Technology Assessment and Tariff System (AOTMiT) [August 2016]

Portugal

- Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS) da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED IP). Metodologia de avaliação farmacoterapêutica. [Julho 2020]
- Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS) da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED IP). Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Tecnologias de Saúde [Dezembro 2019]

- Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS), segundo o Decreto-Lei nº115/2017 [Setembro 2017]
- Documento enquadrador do Projeto INCLUIR da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED IP) Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2304493/Projeto%2bINCLUIR/14ee5af7-743a-4f99-b463-ee78efd0a775> , data de consulta a Agosto 2020

Suécia

- Follow-up of cancer drugs and other drugs via alternative data sources (*Uppföljning av cancerläkemedel och andra läkemedel via alternativa datakällor*). The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV) [Outubro 2020]
- Assessment of methods in health care and social services. A handbook. Preliminary version. Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU) [April 2018]

Artigos e estudos científicos

Baltussen, Rob, et al. "Multicriteria decision analysis to support health technology assessment agencies: benefits, limitations, and the way forward." *Value in Health* 22.11 (2019): 1283-1288.

Thokala, Praveen, et al. "Multiple criteria decision analysis for health care decision making—an introduction: report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force." *Value in health* 19.1 (2016): 1-13.

Marsh, Kevin, et al. "Multiple criteria decision analysis for health care decision making—emerging good practices: report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force." *Value in health* 19.2 (2016): 125-137.

Rothman, Margaret, et al. "Use of existing patient-reported outcome (PRO) instruments and their modification: the ISPOR Good Research Practices for Evaluating and Documenting Content Validity for the Use of Existing Instruments and Their Modification PRO Task Force Report." *Value in Health* 12.8 (2009): 1075-1083.

7. ANEXOS

ANEXO 1

Epidemiologia

<u>PAÍS</u>	<u>ANÁLISE</u>
Alemanha	<ul style="list-style-type: none">– É requerida a prevalência, incidência e uma estimativa do nº anual de doentes. São fatores relevantes para quantificar a carga da doença, o impacto orçamental e para ilustrar a mortalidade– Evidência deve ser específica para a população-alvo
Austrália	<ul style="list-style-type: none">– Cálculo da incidência, prevalência, nº de doentes e nº de doentes elegíveis
Escócia	<ul style="list-style-type: none">– Cálculo do nº de doentes elegíveis para o tratamento
EUA	<ul style="list-style-type: none">– População deve ser elegível para o estudo em causa– Consoante as indicações/diretrizes já existentes aprovadas pela FDA para a indicação terapêutica em causa
EunetHTA	N/A
França	<ul style="list-style-type: none">– Estudo epidemiológico é reservado à população-alvo para a qual se verifica algum benefício clínico– A determinação do número de doentes alvo é feita com data epidemiológica ou consumos terapêuticos (registos, observatórios, bases de dados hospitalares e segurança social, estudos científicos) ou, em alternativa, por exclusão/inclusão de camadas populacionais até formar a população-alvo estimada.– A escolha entre prevalência ou incidência depende do tipo de terapêutica e das características da doença
Inglaterra	N/A
Irlanda	N/A
Noruega	<ul style="list-style-type: none">– Cálculo do nº de doentes elegíveis para o tratamento
Polónia	<ul style="list-style-type: none">– Data epidemiológica, incluindo incidência e morbidade– A potencial dimensão da população, incluindo intervalo de incerteza, deve ser apresentada juntamente com o método usado para o seu cálculo. É importante usar dados polacos sempre que disponíveis.
Suécia	Apenas refere como uma informação relevante para o processo de avaliação

Estudo de subgrupos

<u>PAÍS</u>	<u>ANÁLISE</u>
Alemanha	<ul style="list-style-type: none">– É avaliado se os resultados de um ou vários estudos diferem para as subpopulações incluídas nos estudos. Esta diferença qualitativa por reversão do efeito (i.e. o tratamento é benéfico para um subgrupo e prejudicial para outro) ou quantitativa (apresentação de diferenças na medida de efeito).– A análise por subgrupo pode ser usadas para definição da população-alvo, otimização do tratamento e restrição da indicação para aquelas onde se observam maior benefício.– A interpretação da análise de modificação de efeito é feita através de testes de heterogeneidade ou interação (cada subgrupo deve conter ≥ 10 pessoas ou ≥ 10 eventos num dos subgrupos [no caso de medidas binárias]).– A avaliação de subgrupos por idade, sexo e 'circunstâncias de vida' está prevista na lei. <p>Problemáticas observadas:</p> <ul style="list-style-type: none">– Poder da análise, multiplicação de testes, comparabilidade de resultados e análise de diferenças de medida de efeito para mais de uma característica;– É aconselhado que esta análise não seja feita post-hoc.
Austrália	<p>O titular deve considerar subgrupos onde o curso da doença ou opções de tratamento sejam diferentes dos da população geral. Se o titular submeter a candidatura de um subgrupo de um ensaio clínico aleatório deve demonstrar:</p> <ul style="list-style-type: none">– Plausibilidade da variação de efeito para os subgrupos– Se o subgrupo foi predefinido e se a aleatorização foi estratificada para o subgrupo– O nº original de análises de cada subgrupo e os ajustamentos de múltiplas comparações
Escócia	<p>Apenas é referido que o titular deve mencionar os resultados dos subgrupos relevantes.</p>
EUA	<p>É avaliada a existência de subpopulações para as quais possa variar a eficácia relativa ou segurança da intervenção, ou se existe um risco inerente à mesma que possa afetar/fazer variar os benefícios e riscos avaliados para a intervenção em causa.</p>
EunethTA	<p>É estabelecido, de acordo com as guidelines da EMA para a investigação de subgrupos, que quanto mais heterogénea é a população, mais importante é a análise por subgrupos para conferir se o mesmo efeito é aplicável a toda a população e para suportar uma avaliação de risco-benefício transversal a toda a população em estudo.</p> <p>A análise clínica de subgrupos pode não corresponder necessariamente ao subgrupo em análise para a avaliação farmacoeconómica.</p>
França	<ul style="list-style-type: none">– Sem grandes considerações, exceto o facto de que a população em estudo deve ser apropriada para o(s) ensaio(s) clínico(s).
Inglaterra	<ul style="list-style-type: none">– No caso de várias tecnologias, a capacidade de beneficiar de um tratamento pode diferir em grupos com diferentes características. As características dos doentes em cada subgrupo devem estar claramente definidas e devem, preferencialmente, ser identificadas com base em diferenças exetáveis em termos de eficácia e custo-efetividade devido mecanismos biológicos, características sociais ou outros fatores justificáveis.– Os potenciais subgrupos relevantes devem preferencialmente ser identificados na fase inicial do scoping.– A identificação de diferenças de efeito deve ser feita pela análise das interações entre a efetividade da tecnologia e as características do doente. Preferencialmente, os subgrupos devem estar especificados no protocolo da investigação juntamente com um racional para possíveis diferenças de eficácia e antevisão da direção do efeito do tratamento. Deve ser tida em conta a plausibilidade clínica e robustez da evidência.

- Não deve ser feita uma análise por subgrupos unicamente com base em diferenças de custos.

Irlanda	Os subgrupos devem ser definidos <i>a priori</i> e pré-especificados no protocolo do estudo, juntamente com um plano de análise estatístico e razões plausíveis para esperar diferenças no tratamento.
Noruega	Devem ser apresentadas as razões ou evidência para subgrupos onde a intervenção tenha diferentes resultados de eficácia ou segurança comparativamente com a população geral.
Polónia	O titular deve descrever a população-alvo da indicação avaliada e justificar a sua restrição ou expansão comparativamente com o RCM.
Suécia	Apenas são tecidas considerações sobre a apresentação da evidência para a população de interesse.

Tipo de tecnologia

<u>PAÍS</u>	<u>ANÁLISE</u>
Alemanha	<ul style="list-style-type: none"> – Doenças raras: dada a evidência limitada, é aceite um maior nível de incerteza (10% valor de p), aceitação de medidas sub-rogadas (incluindo medidas não validadas) e estudos não comparativos como principal fontes de evidência. O fato de se tratar de uma doença rara ou uma ‘constelação’ de doenças muito específica deve ser evidenciado no relatório. – O medicamento órfão é avaliado segundo o framework ‘standard’ quando excede os 50 milhões € de vendas anuais. – Antibióticos de reserva usados no tratamento de infeções bacterianas multi-resistentes (critérios serão concretizados no início de 2021) passaram a ter um estatuto similar aos medicamentos órfãos. – ATMPs passaram a ser avaliados pelo processo normal de avaliação do benefício de medicamentos.
Austrália	Life saving drug Program - doenças raras: medicamentos poderão ser aprovados mediante a identificação de limitações e incerteza de dados e formulação de um plano para a sua recolha no espaço de 24 meses, com posterior reavaliação.
Escócia	Doenças ultra-órfãs: avaliação de aspetos adicionais (e.g. natureza da doença, impactos na prestação de serviços), descontos obrigatórios reduzidos e aumento do limite para o rácio de custo efetividade incremental.
EUA	<ul style="list-style-type: none"> – Doenças ultra-raras: é dado contexto específico quanto aos potenciais desafios na geração de evidência (e.g. condução de RCTs, validação de pontos sub-surrogados, obtenção de dados de segurança a longo prazo, ...) – Single and Short-Term Therapies (SSTs) - terapias de curta duração potencialmente curativas: é utilizada uma análise de proporção de cura, podendo também ser utilizados outros modelos de sobrevivência
EunethTA	Está em desenvolvimento uma iniciativa de cooperação com a EMA para um melhor entendimento conjunto da avaliação de medicamentos órfãos e terapias personalizadas
França	As orientações são gerais para todas a tecnologias avaliadas, exceto para exames de diagnóstico de terapia direcionada (e.g. imunooncologia)

Inglaterra	<ul style="list-style-type: none"> – Tratamentos de prolongamento da vida no final da vida': pode ser ultrapassado o limite de ICER até 50,000 £. Estes medicamentos não são considerados comparadores ideais para outras avaliações. – Highly Specialised Technologies Programme (HST) - doenças raras: avaliação de aspetos adicionais (e.g. natureza da doença, impactos na prestação de serviços), descontos obrigatórios reduzidos e aumento do limite de ICER. – ATMP: Embora adaptações metodológicas ainda esteja em discussão, a principal proposta passa pela recolha de RWE. Para tal, o plano de ação incide na obtenção de registos de alta qualidade ou mecanismos similares. – Antibióticos (infecções bacterianas multi-resistentes): Valorização de aspetos específicos (e.g. diversidade terapêutica, transmissão, 'desbloqueamento' terapêutico, espectro de ação e segurança pública).
Irlanda	As normas atuais são gerais para todas a tecnologias avaliadas.
Noruega	Doenças graves e raras: são aceites resultados com um grau de incerteza maior do que o habitual e os medicamentos estão sujeitos a uma monitorização de medidas clínicas ou à submissão de nova evidência por parte do titular.
Polónia	<ul style="list-style-type: none"> – Doenças raras ou de carácter ético: Aceitação de estudos menos 'apropriados' (estudos de um braço e RWE). – Doenças ultra-raras: é recomendado a justificação do preço na análise farmacoeconómica.
Suécia	Flexibilização da avaliação de custo eficácia para terapias com um reduzido nº de doentes, impacto orçamental limitado e elevado unmet need.

Grau de inovação

<u>PAÍS</u>	<u>ANÁLISE</u>
Alemanha	<ul style="list-style-type: none"> – Não é considerado na análise da evidência da tecnologia. – O grau de inovação que inclui a novidade tecnológica, conveniência de uso e natureza do tratamento é avaliado indiretamente pelos outcomes selecionados.
Austrália	<ul style="list-style-type: none"> – O grau de inovação que inclui a novidade tecnológica, conveniência de uso e natureza do tratamento é avaliado indiretamente pelos outcomes selecionados. – A conveniência da administração do tratamento pode ser explorada nas análise de custos associados à terapia.
Escócia	<ul style="list-style-type: none"> – O grau de inovação que inclui a novidade tecnológica, conveniência de uso e natureza do tratamento é avaliado indiretamente pelos outcomes selecionados. – A natureza inovadora de uma tecnologia se demonstrar um distinto benefício pode resultar na aceitação de um ICER acima do padrão, caso este fator não seja adequadamente capturado por QALYs.
EUA	O grau de inovação que inclui a novidade tecnológica, conveniência de uso e natureza do tratamento é avaliado indiretamente pelos outcomes selecionados.
EunetHTA	N/A

França	<ul style="list-style-type: none"> – Inovação é um dos fatores usados na classificação do ASMR. – Novo mecanismo de ação e preenchimento de um unmet need. – Outros fatores como uma nova dosagem, administração e posologia podem ser considerados se resultarem numa melhoria nas condições terapêuticas através da redução do nº de hospitalizações, melhoria da compliance, etc.
Inglaterra	<ul style="list-style-type: none"> – O grau de inovação que inclui a novidade tecnológica, conveniência de uso e natureza do tratamento é avaliado indiretamente pelos outcomes selecionados. – A natureza inovadora de uma tecnologia se demonstrar um distinto benefício pode resultar na aceitação de um ICER acima do padrão, caso este fator não seja adequadamente capturado por QALYs.
Irlanda	<ul style="list-style-type: none"> – O grau de inovação que inclui a novidade tecnológica, conveniência de uso e natureza do tratamento é avaliado indiretamente pelos outcomes selecionados.
Noruega	<ul style="list-style-type: none"> – O grau de inovação que inclui a novidade tecnológica, conveniência de uso e natureza do tratamento é avaliado indiretamente pelos outcomes selecionados.
Polónia	<ul style="list-style-type: none"> – O grau de inovação que inclui a novidade tecnológica, conveniência de uso e natureza do tratamento é avaliado indiretamente pelos outcomes selecionados.
Suécia	<ul style="list-style-type: none"> – O grau de inovação que inclui a novidade tecnológica, conveniência de uso e natureza do tratamento é avaliado indiretamente pelos outcomes selecionados.

Seleção de comparadores

<u>PAÍS</u>	<u>ANÁLISE</u>
Alemanha	<ul style="list-style-type: none"> – Selecionado de acordo com métodos de medicina baseada na evidência. – Terapia usada como comparadora deve ser aceite pela comunidade médica. – Adequado para a intervenção em análise. – Resultados clínicos e endpoints comprovados na prática clínica. – Aprovado para a indicação em questão. – Se o comparador for uma intervenção não farmacológica, esta deve ser compartilhada. – O benefício do comparador deve ter sido avaliado previamente. – Deve pertencer à classe do medicamento em avaliação. – Off-label usada como comparador em casos específicos se devidamente justificados. – Preferência por um único comparador adequado.
Austrália	<ul style="list-style-type: none"> – Alternativa(s) que irá(ão) mais provavelmente ser completamente ou parcialmente substituída(s) aquando da aprovação da intervenção. – Preferência por um único comparador.

- Poderão ser considerados comparadores diferentes para diferentes sub-populações.
- Escócia**
- Alternativa(s) que irá(ão) mais provavelmente ser completamente ou parcialmente substituída(s) aquando da aprovação da intervenção, as mais usadas na prática clínica ou consideradas best practice.
 - Podem ser consideradas opções off-label ou não aprovadas, desde que sejam usadas no uso clínico de rotina.
 - O comparador relevante pode ser diferente do comparador nos estudos clínicos (análise por comparação indireta, existindo preferência por opções que já demonstraram ser custo-efetivas).
 - O titular deve ter em consideração tecnologias que estão a ser avaliadas ou para as quais já foi emitido recentemente um parecer, quando essas considerações já foram publicadas há pelo menos 6 meses.
- EUA**
- Prioridade a comparadores ativos.
 - Escolhidos através de revisão da evidência disponível (especialmente os comparadores usados no registo) e consulta de peritos.
- EUnetHTA**
- Terapêutica de referência de acordo com as guidelines de prática clínica a nível europeu/internacional.
 - Qualidade de evidência de eficácia e segurança na literatura.
 - Com AIM para a indicação apropriada ou linha de tratamento.
- A prova de uso na rotina clínica deve ter as seguintes fontes, por ordem de preferência: medicamentos em formulário comparticipados, estatísticas de prescrição, inquéritos de mercado, especialistas médicos, registos, protocolos clínicos validados, pesquisa de literatura
- Deve estar suportado por evidência robusta.
 - Deve ser usado conforme as doses e regimes ideais.
 - Comparadores diferentes para diferentes sub-populações.
 - Identificados antes da avaliação.
 - Referência de preço para o sistema de saúde.
 - Deve ser de uma classe similar.
- França**
- Comparadores: Medicamentos, procedimentos médicos, terapia não-farmacológica ou métodos de diagnóstico.
 - Os comparadores deve ser usado clinicamente na mesma linha terapêutica e abranger a mesma população.
 - Medicamentos em acesso precoce/ATU, de uso off-label/RTU ou não aprovados podem ser considerados comparadores se a sua utilização estiver recomendada por publicações internacionais ou altos níveis de evidência.
 - Um comparador pode ser considerado relevante independentemente da sua eficácia ou da estimativa de consumos do medicamento em avaliação.
- Inglaterra** Aquando da seleção do comparador mais apropriado o comité considera o seguintes:
- Utilização prática clínica estabelecida
 - História natural da doença sem tratamento adequado
 - Orientação existente
 - Custo-eficácia.
 - Status de licenciamento do comparador

- Podem ser considerados comparadores off-label ou não autorizado se usados na prática clínica, contudo será avaliado quanto à extensão e qualidade da evidência, em particular eficácia e segurança para os não autorizados

NOTA: Quando a prática clínica não é consistente com o bom uso de recursos, o comparador será incluído após uma análise de custo-utilidade.

Irlanda	<ul style="list-style-type: none"> – De acordo com o prática clínica recomendada e aqueles de uso de rotina no meio clínico. – Poderão ser usados comparadores ainda não compartilhados mas deve ser esperado que sejam incluídos na prática clínica recomendada a curto-médio prazo.
Noruega	<ul style="list-style-type: none"> – Alternativa(s) que irá(ão) mais provavelmente ser completamente ou parcialmente substituída(s) aquando da aprovação da intervenção. – Segundo a prática clínica (de acordo com as guidelines nacionais) ou a mais utilizada (pelo nº de doentes). – Quando não existe uma alternativa única clara devem ser consideradas as alternativas mais comumente utilizadas. – Não consideram terapias combinadas de comparadores como em braços de '<i>investigator's choice</i>'. – Se a alternativa considerada não mostrou ser custo-efetiva ou a análise esta análise não foi realizada pela NOMA, deverão ser feitas análises adicionais (vs placebo, <i>best supportive care</i> ou outro comparador adequado).
Polónia	<ul style="list-style-type: none"> – Numa fase inicial, todas as potenciais intervenções para a indicação devem ser consideradas, especialmente as financiadas pelo SNS. – As escolhas devem ter em conta o intuito terapêutico (i.e. cura, melhoria da sobrevivência, retardamento da progressão da doença, prevenção e controlo sintomático, prevenção e controlo de efeitos secundários). – Preferência por terapias compartilhadas de menor custo ou a considerada a mais eficaz. – Consistência entre comparadores económicos e clínicos.
Suécia	N/A

Hierarquização de evidência

<u>PAÍS</u>	<u>ANÁLISE</u>
Alemanha	<ul style="list-style-type: none"> – Ia Revisão sistemática de estudos Ib – Ib RCTs – IIa Revisão sistemática de estudos IIb – IIb Estudos comparativos, prospetivos de cohort – III Estudos comparativos retrospectivos – IV Relatos clínicos e outros estudos não comparativos – V Observação de associações, considerações pato-fisiológicas, descrições representativas, relatos clínicos individuais, opinião de peritos não apoiadas por estudos, consensos científicos de conferências e relatórios de peritos

RCTs e revisão sistemática de RCTs providenciam o maior nível de evidência e certeza de resultados.

Outras observações:

- O uso de um grupo controlo é um dos requisitos preferenciais para a avaliação (excepção: doenças com um curso fatal como por exemplo coma diabético).
- Um design aleatorizado e com ocultação são critérios que aumentam a qualidade de um ensaio controlado.
- Ensaio clínico comumente aceites podem incluir o estudo grupos paralelos, cross-over e cluster de ensaios aleatorizados.
- Se uma análise intermediária for planeada, o uso de ensaios sequenciais deve ser considerado.
- O relato clínico pode ser importante para obter informação inicial sobre um tópico, embora a informação obtida não seja a mais fidedigna.
- Os estudos individuais podem também ser classificados consoante a certeza da evidência em 3 níveis que vão de 'alta' a 'baixa'. Estudos não-aleatorizados são subclassificados em 3 níveis ('baixa', 'muito baixa' e 'mínima').

Austrália Ver figura 1 do Anexo 2.

Escócia

- RCTs são preferíveis.
- Se não existirem dados de comparações diretas entre a intervenção em estudo e os comparadores selecionados, podem ser admitidas comparações indiretas.

EUA Matriz própria para avaliar evidência que avalia a eficácia clínica das intervenções - (ICER)'s Evidence Rating Matrix.

- Primeiro determinam os estudos que devem ser incluídos na análise, de acordo com o PICO definido inicialmente.
- RCTs e estudos observacionais
- Não existe hierarquização ou sugestão de preferência por um tipo de estudo em específico, devendo todos passar pela matriz de avaliação

EunetHTA Eficácia

- Na escolha de estudos para a avaliação da eficácia é recomendado que se siga a hierarquia de estudo em 'Guyatt G et al. Chest. 2006'. Para avaliar a sua adesão dos RCT à prática clínica é relevante que sejam distinguidos entre os de eficácia (explanatory) e os de efetividade (pragmáticos). Esta diferenciação deve ser feita de acordo com os critérios em Gartlehner G, et al. Rockville: AHRQ Technical reviews and Summaries; 2006.
- Os RCTs devem ser considerado, e idealmente vários RCTs devem ser analisados segundo uma metanálise. Dados clínicos dos benefícios relativos em meio clínico seriam preferidos, contudo raramente estão disponíveis à data da avaliação.
- Quando estudos *head-to-head* com boa qualidade estão disponíveis, a comparação direta é preferível. Se houver evidência indireta, esta pode ser usada para validar a evidência direta.
- Estudos não-aleatórios podem ser considerados sempre que os RCTs não forem possíveis, estiverem indisponíveis ou não publicados. Estes são preferidos quando a pergunta de investigação não pode ser respondida por um RCT por razões organizacionais (pe. Intervenções no SNS) ou epidemiológica (pe. Doenças raras); quando um grande efeito seja esperado; quando há uma urgência em obter uma resposta em alternativa a não ter dados clínicos alguns.

Segurança: evidência quanto a segurança pode ser proveniente de vários tipos de fontes e ser complementar entre si.

- França**
- Estudo (não inferioridade ou superioridade) de comparação direta relativamente um comparador clínico relevante, com um design duplo-cego e aleatório são as características de referência sempre que possível. Estudos RWE podem ser tidos em consideração, contudo não serão confrontados com um estudo comparativo.
 - Ver figura 2 no Anexo 2
- Inglaterra**
- RCTs são considerados o método mais apropriado para medidas do efeito relativo do tratamento.
 - Quaisquer que sejam as fontes de evidência disponíveis sobre uma determinada tecnologia e grupo de doentes, estas devem ser integradas numa revisão sistemática.
 - Os dados dos estudos incluídos podem ser sintetizados através de meta-análise.
 - Evidência não aleatorizada poderá ser usada nas seguintes situações:
 - Um efeito adverso é provável se a pessoa não for tratada (evidência: História clínica de doente);
 - O tratamento confere um benefício 'dramático' grande o suficiente para que o vies de resultadado seja limitado (evidência: historial de estudos controlados);
 - Os efeitos adversos são aceitáveis (evidência: *case series*);
 - Não exista alternativa terapêutica ou exista uma base patofisiológica conhecida para o tratamento.
- Irlanda**
- RCTs são preferíveis a outros tipos de estudos.
 - Se não existirem dados de comparações diretas entre a intervenção em estudo e os comparadores selecionados, podem ser admitidas comparações indiretas.
- Noruega**
- Dados de eficácia e segurança são preferidos de ensaios clínicos randomizados onde a intervenção é comparada head-to-head com comparadores relevantes. Se existir revisões sistemáticas relevantes, estas também podem ser usadas como parte da documentação.
 - A documentação dos dados de eficácia e segurança pode ser baseada em meta-análises ou meta-análises em rede se houver dados relevantes que usem endpoints comparáveis.
 - Se existirem comparações diretas e comparações indiretas, uma comparação de tratamento misto (MTC) pode ser realizada.
 - Nos casos em que não existe uma rede coerente de estudos que liguem os dois tratamentos juntos, a documentação da eficácia relativa deve ser baseada numa comparação da eficácia de estudos clínicos de braço único ou braços únicos de estudos. No entanto, os métodos estatísticos que fornecem uma melhor chance de avaliar a eficácia relativa, em vez de comparações indiretas não ajustadas devem ser preferidos.
 - Se os dados individuais do doente estiverem disponíveis (i.e. Individual Participant Data) para (pelo menos) um estudo, então, por exemplo, métodos como Comparações indiretas ajustadas de correspondência (MAIC) ou comparações de tratamento simulado (STC) podem ser usados se as condições relevantes para esses métodos forem atendidas.
- Polónia**
- De acordo com o definido no PICOS.
 - Algoritmo próprio para a seleção e inclusão de estudos no processo de avaliação (ver figura 3 no Anexo 2)
- Suécia**
- De acordo com o definido no PICO.
 - Definem um tipo de estudo preferencial para cada tipo de questão em avaliação.
 - Para classificar a relevância da inclusão dos estudos e a qualidade dos mesmos existem duas tabelas adicionais de classificação que devem ser preenchidas.

Observações: Se existirem múltiplos RCTs não se deve incluir outros designs na avaliação. Para questões relacionadas com efeitos adversos deve-se procurar estudos observacionais, prospectivos e controlados (pe. Estudos em Cohort). Designs menos confiáveis poderão ser aceites para novos métodos e a maioria do estudos de diagnóstico.

Eficácia e Segurança

PAÍS

ANÁLISE

Alemanha

- O efeito do medicamento é avaliado para as medidas relevantes para o doente. Os seguintes outcomes são usados para determinar a modificação do curso da doença e tratamento: mortalidade, morbidade, qualidade de vida relacionada com a saúde.
- As medidas são categorizadas, de forma a ilustrar um ranking e a considerar a severidade da doença, nos seguintes grupos de acordo com a sua relevância: 1) Todas as causas de mortalidade. 2) Sintomas (ou complicações tardias) graves, efeitos adversos graves, qualidade de vida relacionada com a saúde. 3) Sintomas (ou complicações tardias) não graves, efeitos adversos não graves.
- Os doentes deverão ser envolvidos na escolha dos outcomes que lhes são relevantes, especialmente no que diz respeito a efeitos adversos, através de PROs.
- Medidas sub-rogadas poderão ser apresentadas como evidência, sendo validadas com base em estudos aleatorizados que demonstrem a correlação entre a medida sub-rogada e uma medida relevante para o doente. Quando a análise é inconclusiva, poderá ser necessário aplicar o conceito de STE.
- Devem ser considerados os efeitos adversos que alterem completamente ou substancialmente o benefício da intervenção, variem substancialmente comparativamente com outras opções equivalentes de tratamento, tenham uma relação dose-efeito, sejam tidas como importantes pelo doente, sejam acompanhadas por alta morbidade e diminuição da qualidade de vida ou aumento da mortalidade.

Austrália

- Devem ser justificada a relevância dos outcomes apresentados nos estudos clínicos em relação ao benefício clínico, efeitos adversos e qualidade de vida e como estes poderão responder a áreas de unmet need.
- Os outcomes subrogados, que não sejam outcomes primários, devem ser apenas apresentados apenas quando são críticos para concluir quanto à terapêutica e avaliação económica.

Escócia

- Devem ser justificada a relevância dos outcomes apresentados nos estudos clínicos em relação ao benefício clínico, efeitos adversos e qualidade de vida e como estes poderão responder a áreas de unmet need.
- Deve ser detalhado se os outcomes (e.g. mortalidade, sobrevivência, incidência, morbidade, qualidade de vida) provêm de evidência direta e deve ser estabelecida a relação entre as medidas sub-rogadas e o benefício ou dano para o doente.

EUA

- Medidas sub-rogadas e outcomes intermediários são aceites quando justificados.
- Quando seja apropriado, procuram evidência para outcomes não-clínicos como utilização de recursos ou medidas de benefício social.
- Outcomes primários são priorizados.
- Outcomes intermediários relevantes também são especificados.

EunethA

- A escolha do endpoint dependerá da população-alvo e das principais características de uma doença, bem como no objetivo da terapia.

- Os endpoints finais normalmente medem a mortalidade ou sobrevivência, enquanto os endpoints não finais medem a morbidade e a funcionalidade.
- Dependendo do contexto, endpoints finais são preferidos, enquanto os endpoints não finais podem ser mais adequados para avaliar benefício do tratamento em outras situações (por exemplo, HRQoL em terapia paliativa ou sintomas em situações sem risco de vida doenças sintomáticas).
- Também pode haver uma hierarquia de endpoints: um endpoint não final pode adicionar informações importantes como um endpoint secundário (por exemplo, sintoma, função, HRQoL) para explicar melhor o significado observada no endpoint primário (por exemplo, sobrevivência).

França

- A magnitude do benefício clínico é considerada para parâmetros de morbidade, mortalidade, qualidade de vida e segurança.
- O outcome primário do estudo necessita de ser um endpoint clinicamente relevante.
- Medidas sub-rogadas e outcomes intermediários são aceites quando a sua definição demonstra adequadamente a morbidade ou mortalidade da população ou sempre que haja demonstração de um grau confiável de substituição (e.g. medida de efeito principal é imatura) ou correlação entre dois endpoints.

Inglaterra

- Endpoints clínicos que refletem como o doente se sente ou por quanto tempo sobrevive são considerados mais informativos do que os endpoints sub-rogados.
- Quando o uso de endpoints clínicos primários não é possível e endpoints sub-rogados são utilizados para inferir o efeito de um tratamento na mortalidade e qualidade de vida relacionada com a saúde, deve ser submetida evidência que suporte a relação entre o endpoint primário e o endpoint sub-rogado com uma explicação de como é que a relação é quantificada.

Irlanda

A escolha de endpoints usados num estudo ou comparação é influenciada pela finalidade da terapêutica. Por exemplo, se o propósito principal da tecnologia for a melhoria da sobrevivência, então a mortalidade será um endpoint relevante. Se a intervenção tiver como objectivo a melhoria da morbidade, então a capacidade do doente realizar tarefas diárias deve ser o endpoint mais apropriado.

Noruega

- Toda a informação relativa à eficácia, segurança e qualidade de vida deve ser apresentada independentemente do facto de ser ou não usada no modelo económico.
- Para a construção do modelo económico há preferência por endpoints primários ou *hard* endpoints. A utilização de outros endpoints em substituição destes deve ser justificada.
- Se dados clínicos estiverem apenas disponíveis para endpoint intermédios, devem ser reportados mudanças de efeito no modelo económico e deve ser documentada a relação causal entre endpoints intermédios e *hard* endpoints.

Polónia

- Endpoints que são incluídos dizem respeito à mortalidade, morbidade e qualidade de vida relacionada com a saúde.
- Medidas sub-rogadas têm que demonstrar correlação com o efeito clínico.
- Medidas de compósito apenas são analisadas caso estejam predefinidas no protocolo.

Suécia

- Os outcomes devem ser relevantes para o doente, por exemplo, mortalidade, morbidade, sofrimento, capacidade funcional e qualidade de vida.
- Caso não estejam disponíveis medidas diretas, pode optar-se por outcomes sub-rogados, mediante validação.
- Medidas compostas são comuns na pesquisa clínica. No entanto, devem ser usadas com cuidado, especialmente quando outcomes sub-rogados são incluídos.

Patient-reported outcomes (PROs)

<u>PAÍS</u>	<u>ANÁLISE</u>
Alemanha	<ul style="list-style-type: none">– Para além de produzirem evidência sobre aspetos relacionados com a qualidade de vida, os PROs poderão ser importantes no mapeamento de efeitos adversos relevantes para o doente e preferência pela forma do tratamento.– Preferência para dados provenientes de RCTs. O risco acrescentado de viés deve ser tido em conta aquando da avaliação da evidência.
Austrália	N/A
Escócia	N/A
EUA	<ul style="list-style-type: none">– Dado bastante destaque aos estudos de PROs, porque podem fornecer evidência geralmente não incluída nos ensaios clínicos. As informações obtidas através destes estudos são apresentadas no relatório do ICER antes da discussão da evidência, para que os leitores possam interpretar a nova evidência pela perspetiva do doente.– A FDA disponibiliza orientações para o uso e avaliação de PRO para fins regulamentares, contudo referidos pelo ICER.
EunethTA	<ul style="list-style-type: none">– Questionários preenchidos pelo próprio doente ou por entrevista.– Medidas mais simples (p.e. dor através de uma escala de Likert), mais complexas (p.e. atividades do quotidiano, escala WOMAC), ou medidas multidimensionais (p.e. qualidade de vida relacionada com a saúde) e perceção da satisfação com o tratamento.
França	<ul style="list-style-type: none">– Necessário para avaliar a qualidade de vida.– Não são um pré-requisito, contudo a não apresentação é penalizada na avaliação.
Inglaterra	<ul style="list-style-type: none">– Solicita-se inscrições de todos os grupos de pacientes e cuidadores envolvidos na avaliação.– São utilizados para identificar limitações na literatura publicada identificada por grupos de pacientes.
Irlanda	N/A
Noruega	N/A
Polónia	N/A
Suécia	N/A

Avaliação da qualidade de evidência

<u>PAÍS</u>	<u>ANÁLISE</u>
Alemanha	<ul style="list-style-type: none">– Heterogeneidade– Consistência– Publication bias

- Risco de viés
- Análise de dados dependentes

Austrália Uso de uma checklist para a avaliação da qualidade (validade interna) de estudos randomizados.

Escócia N/A

EUA A classificação da evidência reflete um julgamento conjunto de dois componentes críticos:

- A magnitude da diferença entre um agente terapêutico e o seu comparador em "benefício líquido para a saúde" - o equilíbrio entre benefícios e riscos e / ou efeitos adversos
- O nível de certeza na melhor estimativa pontual do benefício líquido para a saúde

EunetHTA Ferramentas tiradas da Cochrane collaboration de acordo com o tipo de evidência, por exemplo:

- Seleção e Performance
- Detecção
- Atrito
- Non-reporting

Para estudos com base em revisões sistemáticas poderá usar-se Oxman and Guyatt Index, AMSTAR, ACROBAT-NRSI ou RoBANS por exemplo.

França A qualidade da evidência é considerada apropriada quando:

- Dados de comparação estão disponíveis
- Um comparador clínico é identificado
- Os dados disponíveis permitem avaliar a contribuição clínica do medicamento em relação ao seu comparador

Inglaterra A relevância da evidência de RCT para a avaliação depende da validade interna e da validade externa de cada ensaio.

Irlanda N/A

Noruega N/A

Polónia

- Metodologia do estudo
- Risco de viés
- Consistência
- Aplicabilidade

Referências: Cochrane Handbook (risco de viés), Cochrane Collaboration tool (estudos aleatórios), questionário *Nature of Science* ou os padrões da NICE (para estudos retrospectivos ou não aleatórios, escala AMSTAR (revisões sistemáticas)).

Suécia

- Remete para o sistema Cochrane.
- Avaliação do risco de viés dos estudos em consideração na avaliação através de um preenchimento tabelar.

Incerteza

PAÍS

ANÁLISE

Alemanha	Em particular, a incerteza quanto ao risco baseline e quanto à mortalidade deve ser considerado adequadamente na análise de sensibilidade e nas distribuições.
Austrália	<ul style="list-style-type: none">– Identificar as fontes de incerteza– Em todos os passos identificar e distinguir os tipos e graus de incerteza na utilização e nas estimativas para a análise FE– Descrever o impacto da incerteza encontrada– Sugerir formas de redução da incerteza– Análises de sensibilidade e de cenário <p>Para situações de elevado unmet need, o sistema Australiano dispõe de um mecanismo (MAP) que admite a inclusão condicional de medicamentos de forma a resolver incertezas clínicas ou económicas de outro modo não aceites pelo PBAC.</p>
Escócia	N/A
EUA	N/A
EunetHTA	N/A
França	<ul style="list-style-type: none">– A incerteza dos dados clínicos pode ser reavaliada, mediante a coleção de mais dados, sempre que a exclusão do medicamento do formulário representa uma 'perda de oportunidade' para o doente.– A designação para este tipo de mecanismo é designada de 'estudos pós-registo'.
Inglaterra	<p>Incerteza sobre a adequação dos métodos usados no caso de referência pode ser tratada utilizando uma análise de sensibilidade. Estas análises devem ser apresentadas separadamente.</p> <p>O acesso a terapias oncológicas, com substancial incerteza na sua evidência, é garantido mediante protocolos de recolha de dados clínicos em mundo-real estabelecidos pelo <i>Cancer Drug Fund</i> e uma reavaliação da evidência pós-inclusão.</p>
Irlanda	Análise de sensibilidade (avaliação FE).
Noruega	N/A
Polónia	Análise de sensibilidade (avaliação FE).
Suécia	Análise de sensibilidade (avaliação FE).

Benefício clínico

PAÍS

ANÁLISE

Alemanha	<ul style="list-style-type: none">– Significância estatística: Por convenção, há significância estatística quando o p valor é inferior a 0.05.– Hierarquia de abordagens para a avaliação da significância clínica. Passa pelo estabelecimento de um limiar de irrelevância clínica responder analysis com base em critérios de irrelevância clínica (em escala) ou em último caso o recurso a uma medida estatística genérica sob a forma de diferenças médias padrão.– As normas incluem algumas orientações para a avaliação de outcomes subjetivos como PROs.
Austrália	<ul style="list-style-type: none">– Significância clínica: o MCID deve ser especificado para outcomes primários e para os principais PROs.– Para outcomes mais complexos com um componente temporal ou dicotômica deve haver um consenso de peritos na área terapêutica.– Para relações de não-inferioridade é referido a importância de estabelecer uma margem de não inferioridade quando uma abordagem estatística é inadequada. Torna-se um processo mais complexo de justificar quando é necessário justificar a margem post-hoc.
Escócia	N/A
EUA	<ul style="list-style-type: none">– A magnitude do benefício de outcomes individuais faz parte do processo de avaliação denominado de ICER matrix. As comparações de múltiplos estudos devem ser depois analisadas e resumidas.– As normas não se focam na avaliação quantitativa e estatística dos resultados, mas sim na atribuição de pesos de relativa importância aos outcomes de forma a obter um valor terapêutico acrescentado (i.e. net benefit).– Para medidas de segurança é recomendado o uso de comparações em termos absolutos.
EUNETHTA	<ul style="list-style-type: none">– É salientado que uma diferença estatisticamente significativa não implica relevância clínica. Deve portanto ser especificado as limitações associadas e explicada a relevância clínica da diferença encontrada.– É recomendado a comparação dos pontos dos ensaios expressos em números relativos, absolutos e em 'número necessário para tratar'.
França	<ul style="list-style-type: none">– Existem orientações específicas para a leitura do benefício clínico através de informação estatística.– A dimensão do efeito clínico e a sua relevância clínica considera, também, o perfil de segurança e o unmet need. O que significa que estes podem ser impactados negativamente ou positivamente consoante o unmet need das atuais alternativas terapêuticas e o perfil de segurança do product. Quando em dúvida os interesses do doente vêm em primeiro lugar.
Inglaterra	Aplicam-se conceitos como o o valor de p igual a 5% para a significância estatística e a <i>Minimal Clinically Important Difference</i> (MCID) para a avaliação da significância clínica.
Irlanda	Significância estatística: Por convenção, há significância estatística quando o p valor é inferior a 0.05.
Noruega	N/A
Polónia	Não tece considerações técnicas sobre a forma como o benefício é avaliado. As referências remetem para as guidelines da EUNETHTA sobre a avaliação da eficácia relativa.
Suécia	N/A

Valor terapêutico acrescentado

<u>PAÍS</u>	<u>ANÁLISE</u>
Alemanha	<ul style="list-style-type: none">– A avaliação decisiva do benefício terapêutico baseia-se nos endpoints mais relevantes para o doente: morbidade, mortalidade e qualidade de vida.– Cada endpoint é primariamente avaliado quanto à certeza de resultados/qualidade (prova, indicativo, sugestivo).– Aqueles com pelo menos qualidade 'indicativa' são classificados quanto à magnitude do valor terapêutico (maior, moderado, menor, não quantificável).– Por fim, uma classificação global é formada com base nos ratings de todos os outcomes. Esta classificação divide-se em: maior, moderado, menor, não quantificável, e sem benefício.
Austrália	Recurso a uma metodologia que combina os efeitos de benefício e risco numa única medida não monetária (QALY).
Escócia	Recurso a uma metodologia que combina os efeitos de benefício e risco numa única medida não monetária (QALY).
EUA	<ul style="list-style-type: none">– Recurso a um processo inovador denominado 'ICER rating'.– Os endpoints são classificados quanto à magnitude de efeito (4 níveis), e seguidamente são avaliados quanto à certeza de resultados (3 níveis). Por fim é feita a conjugação das duas classificações com base numa matriz.
EunetHTA	N/A
França	<ul style="list-style-type: none">– Classificação em 5 níveis (ASMR) que reflete o valor terapêutico acrescentado - Conjuga qualitativamente de uma forma pouco transparente os dados clínicos de morbidade e mortalidade, a qualidade de evidência e unmet need. Esta classificação tem implicações no estabelecimento do preço.– Classificação em 3 níveis (SMR) que reflete o benefício clínico – Conjuga, entre outros fatores, a severidade da doença e o potencial curativo do medicamento. Esta classificação tem implicações no estabelecimento do nível de comparticipação.
Inglaterra	Recurso a uma metodologia que combina os efeitos de benefício e risco numa única medida não monetária (QALY).
Irlanda	Recurso a uma metodologia que combina os efeitos de benefício e risco numa única medida não monetária (QALY).
Noruega	N/A
Polónia	N/A
Suécia	N/A

Evidência em contexto real (Real-world evidence, RWE)

<u>PAÍS</u>	<u>ANÁLISE</u>
Alemanha	<ul style="list-style-type: none">– Conclusões sobre os efeitos do tratamento com base em RWE podem ser usados de forma complementar quando a evidência por RCT é considerada insuficiente ou ausente quanto à eficácia.– Dados epidemiológicos (incidência e prevalência, recursos e custos) para fins de comparticipação.– A recolha de RWE poderá ser requisitada pelo GBA para medicamentos orfãos ou medicamentos com AIM condicional ou autorizada em circunstâncias excepcionais.– Para o efeito de RWE são permitidos estudos observacionais, estudos <i>case-control</i> e com base em registos.
Austrália	Pode ser aceite como principal fonte de evidência ao abrigo do Managed Access Program para colmatar incertezas a nível clínico e económico.
Escócia	N/A
EUA	Questionários a doentes. Validação interna e externa.
EUnetHTA	N/A
França	<ul style="list-style-type: none">– Tem geralmente por objetivo investigar um dos seguintes aspetos: modo de uso, eficácia e segurança.– Podem ser requeridos aquando da avaliação ou ser incluídos pelo titular no dossier sob a forma de uma proposta.– As normas abordam orientações metodológicas para a realização de estudos pós-registo com base em RWE. A informação recolhida varia em 7 categorias: condições de prescrição e uso, eficácia, impacto na morbilidade e mortalidade, impacto no sistema de saúde, qualidade de vida, observação de efeitos adversos e tolerância à terapia.
Inglaterra	<ul style="list-style-type: none">– Quando a evidência da eficácia clínica ou impacto de uma tecnologia noutros resultados de saúde estão ausentes, fracos ou incertos, recomenda-se que a tecnologia seja usada apenas no contexto de pesquisa ou enquanto a tecnologia é recomendada como opção, pesquisas adicionais terão de ser realizadas.– Dados epidemiológicos (incidência e prevalência, recursos e custos) para fins de comparticipação.
Irlanda	<ul style="list-style-type: none">– É reconhecido valor de estudos de RWE no fato de terem uma população de grande dimensão e períodos mais longos de follow-up, comparativamente com RCTs.– Informação relevante sobre efeitos raros ou outcomes de segurança.– É recomendado o uso de informação administrativa como forma de contrar os custos da colheita de dados.– Pelo elevado número de confounders há elevado número de fontes de viés.
Noruega	<ul style="list-style-type: none">– Cohort, estudos de fase IV e registos.– Apoio à evidência, p.e. em: epidemiologia, duração do tratamento, uso de recursos, sobrevivência ou adesão à terapêutica.– Usada caso não haja dados clínicos relevantes do comparador.
Polónia	<ul style="list-style-type: none">– Admitido uso de RWE da prática clínica desde que seja uma investigação credível.

- Usado em medicamentos órfãos e em casos que por razões éticas impossibilitam RCTs.
- Suécia**
- Conclusões sobre os efeitos do tratamento com base em RWE podem ser usados de forma complementar, desde que justificadas. Igualmente possível em situações excepcionais (p.e. doenças órfãs).
 - Estão a decorrer estudos piloto para a avaliar que fontes de informação a nível local poderiam ser usada para ser usada como RWE e como esta informação seria automaticamente incorporada nos registos centrais.

Fontes aceites

PAÍS

ANÁLISE

- Alemanha**
- Pesquisa sistemática de ensaios clínicos concluídos ou em curso relevantes (MEDLINE, EMBASE, ...)
 - Dados públicos
 - Dados da segurança social
 - Inquéritos de peritos
 - Guidelines nacionais

O IQWiG também disponibiliza uma tabelas com exemplos fontes específicos para cada tipo de evidência requerido para a avaliação.

- Austrália**
- MEDLINE (principal)
 - EMBASE
 - Cochrane Library
 - ClinicalTrials.gov
 - International Clinical Trials Registry Platform
 - Australian Clinical Trials Registry
 - Internal registries
 - Grey literature

Escócia N/A

- EUA**
- RCTs
 - Meta-análises
 - Estudos observacionais
 - PROs
 - RWE
 - Literatura cinzenta

EunethTA	Bases de dados bibliográficas e especializadas (p.e. administrativas, <i>incident reporting</i> , <i>de design de ensaios clínicos específicos</i> - DARE, NHS EED), registos de ensaios clínicos, <i>European public assessment reports</i> , outras fontes incluindo guidelines, opinião de peritos, inquéritos e investigações epidemiológicas.
França	<ul style="list-style-type: none"> - Estudos clínicos: Ensaios clínicos com metodologia robusta (aleatórios, metanálise, de comparação direta ou indireta), estudos de farmacovigilância - RWE: estudos observacionais de diferentes fontes (ATU-acesso precoce, registos clínicos, bases de dados nacionais, etc.) - Epidemiologia: literatura científica, registos clínicos, dados de observatórios, base de dados nacionais de prescrição e comparticipação, etc - Outros (p.e. Unmet need): guidelines clínicas, literatura científica
Inglaterra	<ul style="list-style-type: none"> - Ensaios clínicos, estudos de follow-up e evidências de bases de dados de registos de doenças - Podem também incluir estudos relevantes aos quais tenham acesso privilegiado e que não sejam de domínio público como ensaios clínicos em abstract, incompletos ou não publicados - Tratamento da informação com recurso a data analytics de fontes como registros, questionários, tendências nacionais, etc
Irlanda	N/A
Noruega	<p>Eficácia e segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cochrane Controlled Trials Register (CCTR) - Outras bases relevantes não abrangidas pelo CCTR (p.e MEDLINE/PubMed, EMBASE, PsychInfo, etc) <p>Qualidade de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MEDLINE/PubMed, EMBASE, ou outras específicas <p>Podem recorrer a grey literature ou outra informação não publicada que o titular tenha acesso.</p>
Polónia	<ul style="list-style-type: none"> - Estudos clínicos (clinicaltrials.gov e clinicaltrialsregister.eu) e variadas fontes (Cochrane Library, MEDLINE e EMBASE, jornais da especialidade, dossier de agências, consulta de peritos, etc.)
Suécia	<ul style="list-style-type: none"> - MEDLINE - EMBASE - Cochrane Library

Estratégia terapêutica

PAÍS ANÁLISE

Alemanha N/A

Austrália	O titular deve apresentar, preferencialmente um diagrama, que descreva o algoritmo terapêutico com e sem o medicamento em avaliação. Pode ser construído a partir da revisão da literatura, guidelines clínicas e opiniões ou questionário a peritos. Deve incluir: <ul style="list-style-type: none"> – Todos os testes diagnósticos – Características importantes dos doentes – Responsáveis pelos cuidados de saúde (prescrição e administração) – Todos os medicamentos, incluindo qualquer terapia anterior, co-administrada ou subsequente
Escócia	Sempre que possível o titular deve referir onde se insere o medicamento em relação aos medicamentos atualmente em uso.
EUA	N/A
EunethTA	<ul style="list-style-type: none"> – Base de dados bibliográficas (pe. Medline, Embase) – Base de dados especializadas (pe. CINAHL, ERIC) – Registros de ensaios clínicos (pe. Clinicaltrials.org) – Base de dados especializadas em designs clínicos (pe. DARE, NHS EED) – Outras fontes: Questionários, guidelines, opiniões de peritos – Informação publicada pela EPAR
França	<ul style="list-style-type: none"> – Descreve a via terapêutica da doença e especifica onde o medicamento em avaliação se insere – O posicionamento terapêutico é reconsiderado caso haja uma nova avaliação do medicamento ou reavaliação da classe terapêutica
Inglaterra	N/A
Irlanda	N/A
Noruega	O titular deve descrever onde se insere o medicamento no algoritmo terapêutico para a população em estudo. Deve também descrever e justificar quais os fármacos ou outros tratamentos que serão substituídos com a introdução do medicamento.
Polónia	N/A
Suécia	N/A

Restrições

PAÍS ANÁLISE

Alemanha	Se a análise de uma subpopulação não for viável ou se houver dúvidas sobre uma potencial modificação do efeito, poderá haver uma restrição da indicação em avaliação.
Austrália	– Prescrições apenas para uso terapêutico específico

- Limitações na elegibilidade para tratamento compartilhado para grupos específicos de pacientes nos quais o tratamento é custo-efetivo
- Existe um template próprio para submissão destas restrições

Escócia	N/A
EUA	N/A
EunetHTA	N/A
França	A comparticipação e uso do medicamento em avaliação está restringido a populações ou subpopulação para a qual a análise da evidência resulta num benefício clínico SMR de insuficiente
Inglaterra	N/A
Irlanda	Se a análise de uma subpopulação não for viável ou se houver dúvidas sobre uma potencial modificação do efeito, poderá haver uma restrição da indicação em avaliação.
Noruega	N/A
Polónia	N/A
Suécia	N/A

Comissões avaliadoras

<u>PAÍS</u>	<u>ANÁLISE</u>
Alemanha	<ul style="list-style-type: none"> – IQWIG: instituto privado responsável pela avaliação da evidência apresentada no dossier de valor – GBA: comité federal e principal stakeholder no que diz respeito ao financiamento de medicamentos e tecnologias. É constituído por médicos, dentistas e representantes de hospitais, doentes e segurança social. Cabe a este comité, juntamente com o a segurança social, a decisão final de comparticipação do medicamento e imposição de restrições ao seu uso.
Austrália	<ul style="list-style-type: none"> – PBAC: É um grupo independente de peritos (inclui médicos, outros profissionais de saúde, economista de saúde e representantes de doentes) pelo governo que se reúnem 3 vezes por ano. Dispõe de dois sub-comités: DUSC e ESC – Drug Utilisation Sub Committee (DUSC) – faz estimativas quanto à utilização do medicamento e custos financeiros. Este comité recolhe e analisa evidência quanto à utilização. – Economic Sub Committee (ESC) – faz a avaliação económica e clínica dos medicamentos.
Escócia	<ul style="list-style-type: none"> – SMC: produz os relatórios de HTA com base na comparação da eficácia clínica e custo-eficácia, e aconselha os grupos de saúde locais quanto à utilização de terapias e ao estatuto de comparticipação dos medicamentos. Constituído por 40 elementos com uma larga abrangência técnica, inclui gestores de cuidados de saúde, parceiros do sistema de saúde, médicos, farmacêuticos, técnico de economia de saúde e representantes da indústria farmacêutica.

- New Drugs Committee: grupo selecionado de 20 técnicos constituído por médicos, farmacêuticos e economistas de saúde. Tem como único propósito fazer a avaliação da evidência clínica e económica e informar o SMC

EUA	Três programas centrais reúnem-se para votar na eficácia clínica comparativa e no valor das intervenções. Cada programa contém um conselho consultivo e um painel de votação.
EunetHTA	<ul style="list-style-type: none"> – As avaliações são feitas por pelos menos 4 parceiros de países diferentes. Estes organizam-se em autores, co-autores. – Grupo revisores dedicados de instituições com experiência em revisão que acompanham todo o processo.
França	O Comité de Transparência é responsável por produzir a avaliação farmacoterapêutica e garantir o uso adequado do medicamento. Tem na sua composição (22 elementos) responsáveis técnicos, representantes de grupos de doentes e membros consultivos. O Comité de Transparência recorre a peritos técnicos externos para esclarecer sobre especificidades da doença, epidemiologia, etc.
Inglaterra	O Comité de Avaliação é um órgão consultivo independente (ERG)
Irlanda	<ul style="list-style-type: none"> – NCPE: facilita a tomada de decisão por parte do governo a respeito do financiamento de medicamentos. É responsável por todo o processo de produção de relatórios de HTA que inclui a avaliação da eficácia e custo-eficácia comparativa de tecnologias. É constituído por uma equipa multidisciplinar de cerca de 25 elementos com experiência nas áreas da farmácia e farmacoeconomia – HSE Corporate Pharmaceutical Unit (HSE-CPU): Trata-se de um grupo de apoio do NCPE, com responsabilidades acrescidas na avaliação farmacoeconómica dos medicamentos
Noruega	<ul style="list-style-type: none"> – NOMA: entidade responsável pela produção de relatórios de HTA com base em critérios farmacológicos, farmacoterapêuticos e farmacoeconómicos, e por emitir o seu parecer quanto à sua comparticipação – Secções regionais de saúde: Responsáveis pela decisão de introdução do medicamento a nível regional com base no relatório de HTA.
Polónia	O comité de transparência é responsável pela realização de todo o processo de HTA. Este é constituído por entidades académicas e técnicas, institucionais e representantes de doentes. A validação e emissão da decisão final cabe ao presidente do AOTMiT.
Suécia	A SBU é uma entidade multidisciplinar responsável pela produção de guidelines, relatórios e disseminação de informação relativa a HTA. As avaliações desta entidade não são vinculativas no que toca à decisão de financiamento. A TLV produz relatórios de HTA para informar a decisão de financiamento e utilização do medicamento, estes relatórios serão considerados pelas 18 autoridades locais individualmente.

Aspetos processuais

PAÍS ANÁLISE

Alemanha	1. O GBA encomenda ao IQWIG uma nova avaliação de benefício ou de custo-benefício de acordo com a SGB V, secção 35a. O IQWIG poderá usar os seus próprios critérios de priorização de acordo com a seu volume de trabalho
-----------------	---

2. O IQWIG forma um grupo de trabalho para definir outcomes a serem avaliados que considerem o estado de saúde, duração da doença, esperança de vida, efeitos secundários, qualidade de vida, etc.)
3. Um plano é preparado pelo IQWIG que inclui as perguntas da investigação, critérios para outcomes, critérios de inclusão e exclusão, métodos de pesquisa de literatura e de síntese de informação
4. Os titulares poderão comentar o plano de investigação até 4 semanas após a sua publicação
5. Um relatório preliminar é tornado público assim que esteja concluída a pesquisa de literatura e avaliação científica
6. Numa segunda audiência, os titulares e outros stakeholders são convidados a comentar o relatório final
7. Um relatório final é publicado, que inclui as conclusões da audiência
8. O GBA analisa o documento e toma uma decisão quanto ao seu financiamento. Um relatório por parte do GBA, justificando a decisão e evidência é também disponibilizado

Num processo acelerado, não haverá audiências nem será produzido um plano de investigação ou relatório preliminar.

Embora não seja muito transparente, a priorização de tópicos é feita com base em 5 perguntas:

- Quão grande é a população-alvo?
- Quão elevado é o disease burden ou a gravidade da doença?
- Quão compreensiva é a evidência apresentada para a questão da pesquisa?
- A investigação já foi realizada em algum relatório de HTA passado?
- Quais são os custos associados à intervenção?

Austrália O processo divide-se consoante o tipo de candidatura: Candidatura maiores (novos medicamentos ou vacinas, novas indicações ou para alterações substanciais a modelos farmacoeconómicos de candidatura passadas) e Candidaturas menores (novas formulações e concentrações).

O processo pode ser dividido nas seguintes fases:

1. Reunião pré-candidatura com o PBAC (passo opcional). Seguida de um documento técnico de aconselhamento por parte do PBAC
2. Submissão da candidatura com toda a evidência necessária para a avaliação
3. A candidatura é sujeita a uma avaliação prévia por parte de painel independente. Os comentários são incluídos no processo e o titular tem a oportunidade de incluir uma resposta a estes comentários no dossier.
4. Reunião com os subcomités (DUSC e ESC): Após a análise da evidência por parte dos subcomités, estes reúnem-se com o titular onde para além de comentários adicionais, são incluídas preocupações por parte dos doentes e requisição de documentação adicional
5. Audiência com o PBAC: Numa reunião presencial, o PBAC tem a oportunidade de expor a sua perspetiva quanto às limitações encontradas anteriormente.
6. Decisão do PBAC: a agência publica a sua decisão final quanto à recomendação ou não do medicamento para fins de financiamento. Mediante a necessidade de documentação ou análises adicionais, o PBAC pode optar por adiar a decisão até a nova documentação ser avaliada.

Recurso: O titular poderá recorrer da decisão através de resubmissão da candidatura ou através de uma 'revisão independente'

Escócia

O processo de avaliação segue-se pelas seguintes fases:

1. O titular deve completar o formulário 'New Product assessment' com a evidência relevante para a avaliação. O formulário também dispõe de uma checklist para identificar na evidência apresentada os pontos chave que constituem a avaliação farmacoeconómica. Os titulares são encorajados a aconselharem-se junto do SMC, antes de submeterem a sua candidatura
2. O New Drug Committee avalia a evidência e produz uma recomendação preliminar
3. Os titulares têm a oportunidade de rever o documento e apresentar os seus comentários
4. O SMC avalia toda a evidência e comentário e emite a sua recomendação final que é comunicada aos titulares e agência de saúde regionais antes de se tornar de acesso público.

PACE – esta reunião é um passo do processo para doenças de fim de vida ou doenças raras. Esta dá a oportunidade a doentes e médicos de terem um papel mais destacado na tomada de decisão por parte do SMC.

Recurso: O titular poderá recorrer da decisão através de resubmissão da candidatura ou através de uma 'revisão independente'

EUA

1. Stakeholders têm 15 dias úteis para comentar o draft scope
2. Posteriormente, o ICER pode pedir dados adicionais
3. Após a apresentação preliminar do modelo do relatório, os stakeholders poderão requisitar dados adicionais, a ser entregues pelo fabricante num prazo de 11 dias
4. Os stakeholders têm 20 dias para comentar o relatório de evidência
5. Após publicação do relatório, é apresentado aos comités de votação para serem discutidos numa public meeting posterior
6. Publicação do relatório de evidência final

Os medicamentos para avaliação são selecionados com base em recomendações de cidadãos e na lista de medicamentos emergentes em desenvolvimento.

O ICER uma vez por ano estabelece áreas prioritárias para avaliação com base em critérios como potencial benefício, impacto financeiro, e potencial para reformas de saúde e para levantar questões sobre a melhor práticas de avaliação.

EunethTA

O processo divide-se nas seguintes fase:

1. Seleção e priorização de medicamentos
2. Scoping phase (180 dias antes de uma opinião CHMP positiva) - o grupo avaliador formula de perguntas com base no PICO, escolhe metodologias e planea o projeto. O titular nesta fase produz o dossier, que é objecto de comentários pelo grupo avaliador e o titular finaliza o dossier
3. Fase de avaliação - resposta à perguntas de pesquisa para cada ponto do PICO (i.e. análise de resultados) e discussão. Sumarização da evidência e agregação de domínios do PICO investigados. Revisão por parte de revisores dedicados. Consulta com titular e outros stakeholders. Formulação de um documento final com base nos resultados da reunião de consulta.
4. Adaptação a submissões locais

Existem orientações para a inclusão de grupos de doentes no processo.

Priorização - A seleção é feita por Horizon scanning e via EMA e parceiros associados.

A sua priorização é feita com base nos seguintes critérios:

- Se o tópico é de interessa nacional ou subnacional
- Os consumos estimados
- Interesse por parte dos parceiros em avaliar o medicamentos
- Prazos estimados para a sua conclusão

França

- O Comité de Transparência emite o seu parecer e recomendação sobre o medicamento em análise no espaço de 180 dias (máximo).
- O Comité de Tranparência dispõe de um processo de avaliação completo, simplificado e fast-tracking (inovadores).
- A reavaliação de um medicamento ocorre a cada 5 anos e sempre que haja nova informação sobre a doença ou novos dados clínicos. Uma classe terapêutica pode ser reavaliada em simultâneo através de Multiple technology assessment.

O processo completo consiste nas seguintes fases:

1. Apresentação do dossier ao comité - Um documento preliminar e a evidência existente são apresentados à comissão
2. Discussão e votação - Depois da apresentação, o dossier é discutido e o presidente vota sobre as classificações de SMR e ASMR.
3. Adoção da recomendação - Depois de votado, a recomendação e análise são redigidos sob a forma de uma proposta de avaliação.
4. Recurso de decisão - O titular dispõe de 10 dias desde o dia da sua notificação para comentar por escrito e requerer uma reunião com o comité.
5. Audiência com o Comité - A audiência com o comité é feita num prazo de 45 dias.
6. Recomendação final - Se não houver uma audiência com o comité, a proposta de avaliação toma um carácter definitivo e torna-se a recomendação final.

Priorização de certos dossiês (e.g. medicamento sob ATU)

Inglaterra

- O Instituto possui 2 processos de avaliação: o processo de avaliação de múltiplas tecnologias (Multiple Technology Assessment) e o processo de avaliação de tecnologia única (STA).
- Fast track appraisal - para situações em que na candidatura o titular apresente um ICER dentro dos limites padrão, toda a evidência esteja disponível e as incertezas sejam fáceis de gerir.
- Mecanismos de recurso: revisão da avaliação por um grupo independente caso o titular sinta que o processo não foi cumprido ou a recomendação não tenha sido razoável.

Priorização

O NICE avalia medicamentos (exceto vacinas), dispositivos médicos, técnicas de diagnóstico, procedimentos médicos e outras tecnologias terapêutica, sistemas de cuidados de saúde e ferramentas de diagnóstico.

Os critérios para a priorização são os seguintes:

- A introdução da tecnologia irá resultar num impacto positivo significativo para o sistema de saúde, enquanto um todo, se for providenciado para os doentes para o qual está indicado?
- A introdução da tecnologia irá resultar num impacto significativo em termos de política de saúde?
- A tecnologia terá um impacto significativo nos recursos do sistema de saúde se for providenciado para os doentes para o qual está indicado?
- Existe alguma variação inapropriada do uso da tecnologia a nível nacional?
- A avaliação pela NICE irá gerar valor adicional? Por exemplo, se não for realizado uma avaliação pela NICE é provável que haja controvérsia sobre a interpretação ou significância da evidência clínica e de custo-eficácia?

Irlanda O processo de avaliação de HTA consiste nos seguintes passos:

1. O titular apresenta toda a evidência para a realização de uma 'Revisão Rápida' de acordo com as orientações e formulário
2. O NCPE revê a evidência apresentada assim como informação relevante sobre a segurança e eficácia proveniente de pesquisa bibliográfica interna (esta fase tem a duração de 4 semanas). Os critérios para a decisão incluem população elegível, robustez da evidência clínica, custo relativo a outras terapias e impacto orçamental
3. Consoante a apreciação da evidência o NCPE pode tomar as seguintes decisões quanto à necessidade de um processo de HTA completo:
 - HTA completo não é necessário: nestes casos o NCPE pode recomendar a participação, não recomendar a participação ou não recomendar participação ao preço sugerido (objeto de negociações quanto ao preço). Pode ainda não aceitar prosseguir com a avaliação até mais evidência estar disponível ou dar a oportunidade ao titular de realizar um HTA completo
 - HTA completo é necessário (ver passo seguinte) por uma das seguintes razões: não é claro o benefício comparativo ou o seu custo-benefício; o medicamento é eficaz mas o seu custo-benefício é incerto e o titular não concorda com uma redução de preço
4. O NCPE organiza uma reunião de pré-submissão para discutir como incluir a evidência de custo-eficácia e impacto orçamental. Grupos de doentes podem ser ouvidos nesta fase do processo
5. O NCPE avalia a evidência e envia para o titular o relatório para apreciação e comentários por parte do titular
6. Após receber os comentários, o NCPE pode decidir não recomendar o financiamento, recomendar o financiamento, recomendar o financiamento mediante uma redução de preço ou acordo de acesso.

Priorização da avaliação de medicamentos: Após a reunião de informação sobre o impacto do medicamento a nível clínico, económico, política de saúde e organizacional, é feito um ranking de acordo com estas quatro áreas de impacto.

Noruega O processo divide-se nas seguintes fases:

- Horizon scanning: identificação e notificação de novas tecnologias
- Preparação da proposta de HTA: O NOMA disponibiliza um formulário para apresentação da proposta de HTA. Esta pode ser proposta ser submetida pelo titular, grupos de doentes, a agência regulamentar nacional, provedores de serviços de saúde, entre outros
- Relevância da proposta: a agência regulamentar e o NOMA fazem uma análise rápida da proposta a respeito da sua relevância.
- Priorização: O comité das secções regionais de saúde tem como responsabilidade priorizar as tecnologias para avaliação (critérios não estão disponibilizados)
- De acordo com a lista de prioridade de avaliação o NOMA realiza a avaliação de HTA

A reavaliação de tecnologias ocorre quando há alguma experiência clínica na sua utilização ou quando são disponibilizados mais dados.

Podem ser produzidos também HTA completos (revisão sistemática e abrangente, geralmente para classes de medicamentos) e mini-HTA (encaminhado por Hospitais)

Polónia A produção de um relatório de HTA e respetivas recomendações dura em média 180 dias. O titular pode recorrer por escrito no espaço de 7 dias após a emissão dos relatórios. As tecnologias são reavaliadas a cada 3 anos.

Suécia O processo de avaliação por parte da SBU é mandatado pelo governo, contudo a colheita de evidência e a sua análise é da responsabilidade da própria entidade, não sendo obrigatório a apresentação de uma candidatura por parte do titular.

O processo de avaliação de uma tecnologia pela TLV pode iniciar-se antes da sua AIM, desde que a aprovação seja recebida 90 dias após a iniciação do processo de avaliação. A avaliação incide no princípio de igualdade de acesso, solidariedade (i.e. prioridade é dada onde haja maior necessidade médica) e custo-efetividade. O processo de avaliação decorre num sistema fechado em que apenas um sumário é tornado público e não estão previstos mecanismos de recurso. As recomendações da TLV não são vinculativas, sendo que dependem da sua apreciação pelo ministério da saúde para inclusão no formulário nacional. As recomendações poderão ainda ser objeto de avaliação adicional e de decisão de rejeição ou condicionamento do financiamento pelas entidades locais.

O TLV faz reavaliações sistemáticas de tecnologias incluídas no formulário nacional antes do estabelecimento da HTA em 2002.

Consistência e transparência na decisão

PAÍS ANÁLISE

Alemanha N/A

Austrália N/A

Escócia N/A

EUA N/A

EunethTA O HTA Core Model organiza informação relevantes de acordo com questões genéricas pré-definidas e agrupá-las em cinco domínios:

- Problema de saúde e utilização atual da tecnologia
- Descrição e características técnicas da tecnologia
- Segurança
- Efetividade clínica

Adicionalmente, capítulos referentes a revisões sistemáticas, efetividade clínica e segurança de estudos adicionais, ensaios a decorrer, custos e uma secção de comentários são adicionados.

França	<ul style="list-style-type: none"> – Existe algum alinhamento com metodologias da INAHTA e EUnetHTA – O processo é considerado transparente (todos os documentos produzidos, incluindo as avaliações, estudos pós-inclusão requisitados e transcrições das reuniões são publicados)
Inglaterra	N/A
Irlanda	N/A
Noruega	N/A
Polónia	N/A
Suécia	N/A

Iniciativas de apoio à submissão e divulgação de evidência

PAÍS ANÁLISE

Alemanha	Aconselhamento prévio - pode ser procurado sempre que o design do estudo ainda possa ser influenciado pelo feedback da agência. Para pedir o aconselhamento prévio o titular deve já ter um protocolo do estudo robusto em fase 3 ou 2 (doenças raras).
Austrália	<ul style="list-style-type: none"> – Reuniões prévias - prestação de serviços de consulta técnica se a candidatura preencher determinados critérios: medicamentos first-in-class; inclusão do medicamento prevê condições de utilização; a candidatura envolve a alteração material do actual formulário que implica a uma avaliação clínica e-ou economómica e-ou financeira; Re-candidatura que envolvem a reformulação da evidência ou revisão do modelo económico; A candidatura envolve um esquema de acesso ou mercado ou acordos complexos de Risk-sharing) – Avaliação em paralelo com a avaliação regulamentar de modo a agilizar o processo e fomentar a partilha de informação
Escócia	<p>Early Engagement Meetings - prestação de serviços de consulta técnica nas seguintes situações: 1) A candidatura de um medicamento com elevado '<i>patient need</i>' não está prevista por parte do titular. 2) O titular tem experiência limitada quanto aos processo. 3) O titular requisita a reunião para discutir numa fase precoce os aspetos determinantes na candidatura.</p> <p>As candidaturas geralmente selecionados para uma consulta prévia são, regra geral, candidaturas de acesso precoce, candidaturas medicamentos ultra-órfãos e ATMPs. A solicitação desta reunião deve ser acompanhada por um formulário com toda a evidência relevante até à data.</p>
EUA	<ul style="list-style-type: none"> – Patient engagement program - levantamento de grupos de doentes a nível nacional e colaboração para a melhoria da avaliação – Parcerias de RWE
EunetHTA	<ul style="list-style-type: none"> – Aconselhamento científico prévio – A EUnetHTA oferece aconselhamento científico em duas modalidades: Consultas em paralelo (integração de requisitos regulamentares com outros específicos a HTA) ou Multi-HTA (feedback de várias agência de HTA em simultâneo). Os medicamentos selecionados para aconselhamento científico prévio devem ter um novo mecanismo de acção, tratar doenças fatais ou cronicamente debilitantes e responder a um <i>unmet need</i>.

	<ul style="list-style-type: none"> - Redes de doentes - A EUPATI lançou orientações sobre as melhores práticas para o envolvimento de doentes no processo de HTA - EVIDENT database - recolha de RWE e evidência adicional no meio comunitário
França	<ul style="list-style-type: none"> - Reuniões preliminares com a indústria - Aumento dos tempos de resposta (modernização de meios tecnológicos, planificação e aumento do número de reuniões, sistemas de preenchimento eletrónico, etc.) - Registo nacional de doenças raras
Inglaterra	<ul style="list-style-type: none"> - Aconselhamento científico prévio - têm por base o preenchimento de um formulário que inclui contextualização do valor do medicamento - Parcerias de Horizon scanning – UKPharmScan
Irlanda	<ul style="list-style-type: none"> - Reunião prévia para que os titulares obtenham orientações sobre as melhores abordagens a adotar de modo a que não haja futuras alterações no decurso da avaliação do dossier. O NCPE dispõe de uma lista de pontos a ser preparados e discutidos durante a reunião. - Criação de redes de grupos de doentes – dispõem de uma base de dados onde os vários grupos de doentes se podem registar
Noruega	Reuniões prévias - consulta técnica de modo a preparar o a apresentação do dossier e discutir incertezas encontradas
Polónia	N/A
Suécia	<ul style="list-style-type: none"> - Diálogo contínuo e colaboração com representantes de doentes, incluindo na avaliação de medicamentos - Colaboração com outras entidades, como a autoridade reguladora, responsáveis da segurança social e membros da comunidade académica

PICO/ Matriz de avaliação

<u>PAÍS</u>	<u>ANÁLISE</u>
Alemanha	<ul style="list-style-type: none"> - PICOS - A estratégia de investigação inclui, sobretudo, a definição da indicação terapêutica, intervenção e tipo de estudo.
Austrália	<ul style="list-style-type: none"> - PPICO (population/problem, prior tests, investigation/index text, comparador, outcome). - No que diz respeito ao elemento 'Outcome' deve ser apresentada evidência clínica relevante para o doente assim como outcomes que avaliem a custo-eficácia, impacto nos recursos financeiros e custos totais para o sistema de saúde
Escócia	N/A
EUA	<ul style="list-style-type: none"> - PICOTS (população, intervenção, comparadores, outcomes, timing, setting) - A perspetiva do doente é um fator a considerar no início da discussão para a definição do PICO, em especial, dos outcomes mais importantes
EunetHTA	<ul style="list-style-type: none"> - A EUnetHTA para 'Rapid Relative Effectiveness Assessments' estabelece 4 domínios de avaliação: Descrição e características técnicas da tecnologia, Problema de saúde e tecnologia actual, eficácia clínica e segurança. A evidência para estes domínios é estruturada de acordo com o PICO, sendo que o 'Outcome' é o único elemento que varia consoante o domínio

- Poderão existir desvios quanto ao scope da avaliação caso haja subpopulações de especial interesse ou limitações de dados para a população selecionada
- O titular deve avaliar, para cada domínio, a lista de perguntas genéricas (i.e. 'problemas') e considerar se estes são relevantes ou irrelevantes. Um 'problema' relevante poderá ser 'considerado mais tarde' de modo a gerar flexibilidade durante o processo, ou evidenciada a falta de evidência para esse problema, de forma a identificar gap evidence e gerar recomendações quanto a estudos adicionais. Os problemas categorizados como relevantes desdobram-se em uma ou mais perguntas de investigação, também padronizadas
- A seleção da evidência, hierarquização, interpretação assim como a avaliação da sua qualidade são parte deste processo e são abordados ao detalhe nos restantes campos deste relatório
- Para além das considerações supramencionadas são também avaliadas, através de um formulário, questões de natureza ética, orgazinacional, organizacional, social e legal
- Critérios SPICE (setting, perspective, investion, comparison, evaluation), mais adequados para evidência qualitativa, poderão ser usados em alternativa ao PICO

França N/A

- Inglaterra**
- O scope é preparado por um grupo de trabalho próprio que estrutura a informação de acordo com critérios PICO, para além disso é fornecida informação adicional como subgrupos (para os quais a tecnologia é mais eficaz ou tem maior custo-benefício), problemas de igualdade de acesso e inovação
 - Para cada pergunta de investigação, o grupo deve ter em consideração fatores de confusão que poderão influenciar os outcomes ou efeciência da intervenção
 - A experiência dos doentes é incluída no processo de scoping, sendo que se devem pronunciar quanto a cada dimensão do PICO, excepto população
 - Critérios SPICE (setting, perspective, investion, comparison, evaluation), mais adequados para evidência qualitativa, poderão ser usados em alternativa ao PICO

Irlanda N/A

- Noruega**
- Aquando da submissão da candidatura, o titular deve apresentar a evidência de acordo com os critérios PICO. Juntamente, deve descrever o método usado para a análise económica
 - Podem ser apresentados objectivos secundários para o PICO desde que estejam de acordo com área terapêutica e população eligível

- Polónia**
- PICOS
 - A decisão problema/decision problem é organizada a partir do PICOS e deve ser apresentada como um documento à parte. Nela devem estar contidas as orientações e âmbito da análise assim como os métodos, o que inclui regras para a seleção de dados

- Suécia**
- PICO ou PIRO, no caso de testes de diagnóstico
 - As questões investigacionais resultantes devem ser especificadas através de critérios de inclusão e exclusão. Após a realização deste passo, o titular deve selecionar a evidência, avaliar os estudos, classificar a evidência e concluir sobre os resultados
 - Recurso a uma checklist que confere a adesão dos estudos selecionados ao PICO, assim como checklists que avaliam a qualidade do tipo de estudos e revisões sistemáticas

ANEXO 2

Exemplos ilustrativos de hierarquização de evidência

– Austrália

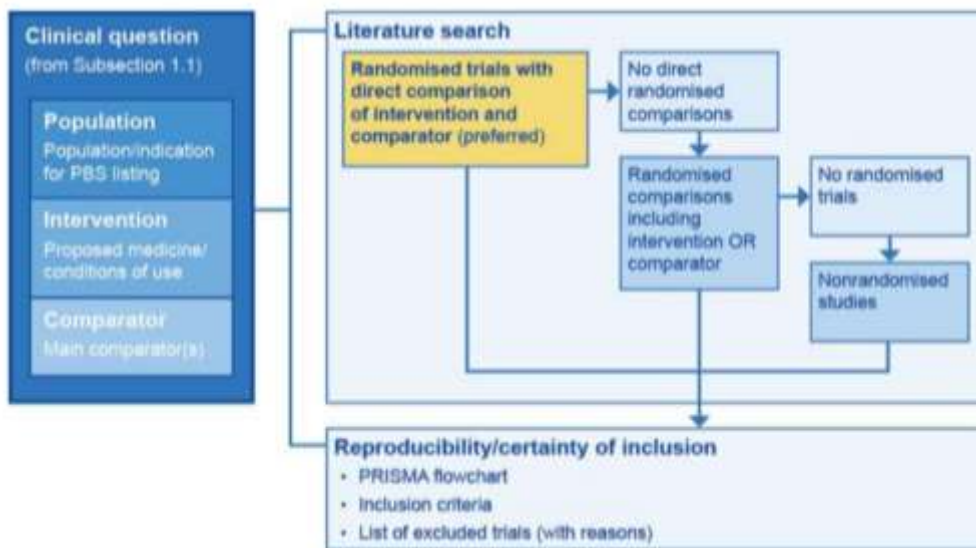


Figura 1 - Diagrama de seleção e inclusão de estudos

Fonte: Guidelines for preparing a submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee version 5.0. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). [Setembro 2016]

– França

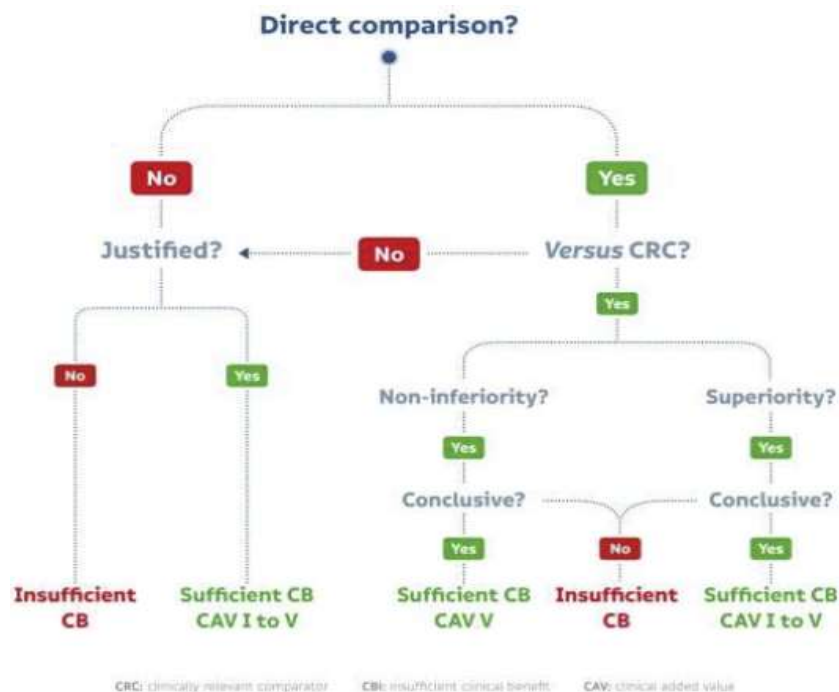
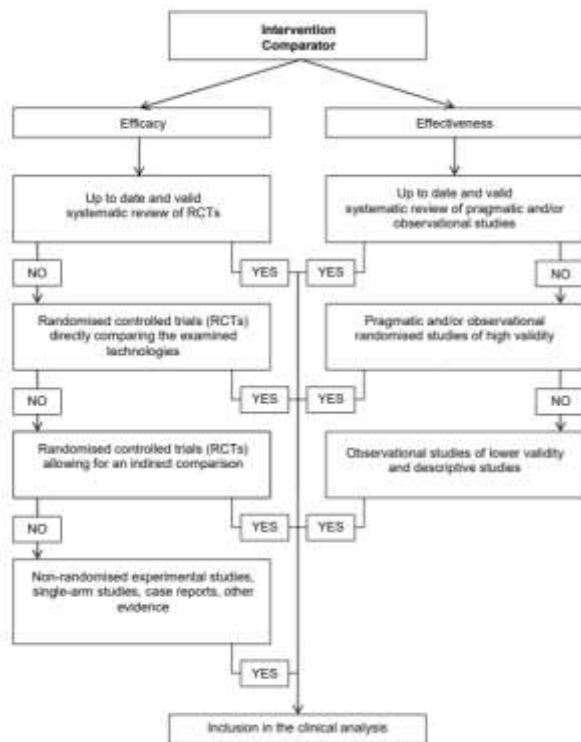


Figura 2 - Diagrama da seleção e inclusão de estudos e correlação com a classificação de ASMR.

Fonte: Principles of medicinal products assessment and appraisal for reimbursement purposes. High Authority of Health (HAS) [Setembro 2018]

– Polónia



Study type	Study category	Subtype description
Systematic review of RCTs	IA	Meta-analysis based on the results of a systematic review of RCTs
	IB	Systematic review of RCTs without a meta-analysis
Experimental study	IIA	Properly designed randomised controlled trial (RCT), including a pragmatic randomised controlled trial (pRCT)
	IIB	Properly designed pseudo-randomised controlled clinical trial (CCT)
	IIC	Properly designed non-randomized controlled clinical trial
	IID	Single-arm study
Controlled observational study	IIIA	Systematic review of observational studies
	IIIB	Properly designed prospective cohort study with a parallel control group
	IIIC	Properly designed prospective cohort study with a historical control group
	IIID	Properly designed retrospective cohort study with a parallel control group
	IIIE	Properly designed case-control study (retrospective)
Descriptive study	IVA	Case series – pretest/posttest study ⁴³
	IVB	Case series – posttest study ⁴⁴
	IVC	Other study in a group of patients
	IVD	Case report
Expert opinion	V	Experts' opinion based on clinical experience and reports of panels of experts

Figura 3 - Diagrama de seleção e inclusão de estudos (esquerda)
Classificação e hierarquização de estudos científicos (direita)

Fonte: Health Technology Assessment Guidelines Version 3.0. Agency for Health Technology Assessment and Tariff System (AOTMiT) [August 2016]