

Documento de Posição

Avaliação e Financiamento de Terapias Avançadas, Medicina de Precisão e Novos Antibióticos

Outubro 2022

Participantes:

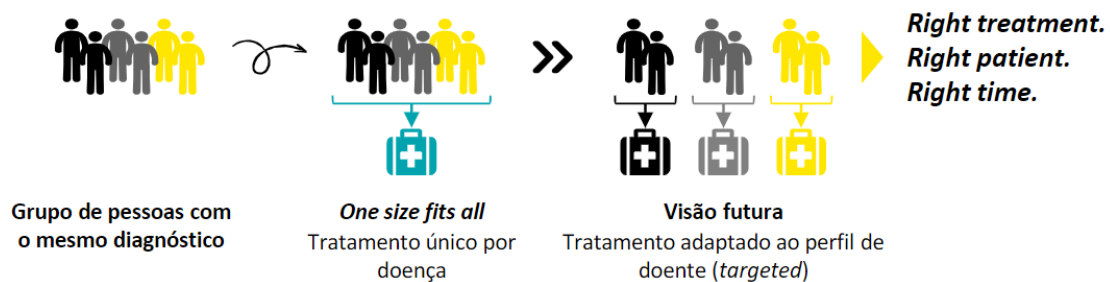
Andreia Café (Roche), Catarina Marcelino (Pfizer), Francisca Charrua (Leo Pharma), Mécia Fonseca (Novartis), Nuno Silvério (Merck), Vanessa Jacinto (Boehringer Ingelheim), Vasco Conde (Novo Nordisk) e apoio de Duarte Pinto (APIFARMA)

Nota Introdutória:

Terapias Avançadas e Medicina de Precisão

Nos últimos anos existiu uma evolução significativa nas terapêuticas e na medicina de precisão, de modo a responder às necessidades médicas existentes. As diferenças relativamente à I&D, produção e exigências regulamentares destas novas terapias, em comparação com as restantes novas tecnologias, trazem desafios relativamente à sua adequada avaliação e financiamento no sistema de saúde português.

As terapêuticas de precisão consideram a variabilidade genética, ambiental e o estilo de vida de cada pessoa no tratamento e prevenção da doença. A EFPIA define medicina de precisão como “abordagem de cuidados de saúde que utiliza informação molecular (genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica) e dados fenotípicos e de saúde dos indivíduos para gerar *insights* que contribuem para prevenir ou tratar doenças com melhoria dos resultados em saúde.”



Fonte: Kohler, Stefan. "Precision medicine—moving away from one-size-fits-all." Quest 14.3 (2018): 12-15

As terapias avançadas assumem-se como uma nova prática transformacional no exercício da medicina, passível de alterar de forma permanente o perfil do risco de uma determinada patologia, sendo que os seus benefícios têm que ser necessariamente equacionados a um horizonte de longo prazo, sob pena de não se capturar devidamente o valor da mesma para o doente, bem como para todos que o rodeiam. Ao alterarem de forma inequívoca uma determinada patologia, podendo em alguns casos constituir mesmo cura clínica, as terapias avançadas têm o potencial de vir a introduzir elevados ganhos em saúde, bem como elevadas poupanças nos sistemas de saúde a longo prazo, através da eliminação da doença e dos custos associados à mesma.ⁱ

As terapias avançadas pressupõem um elevado custo de investigação e desenvolvimento (I&D) e de produção. Devido ao seu mecanismo de ação e produção, à especificidade das populações a que se destinam e custos adicionais de diagnóstico e de infra-estrutura para a sua efetividade, muitas destas terapêuticas estão associadas a custos iniciais elevados (muitas vezes dose única), mas com eficácia de longa duração.

A medicina de precisão ou as terapias avançadas exigem que se encontrem soluções adequadas de forma a garantir simultaneamente a qualidade dos serviços prestados, o financiamento com base em resultados, o acesso aos diagnósticos e tratamentos inovadores, e a sustentabilidade do sistema de Saúde.

Antibióticos

Como resposta à crescente resistência aos antibióticos em utilização, a sociedade tem requerido o desenvolvimento de novos antibióticos, que possibilitem resolver os casos de infeções multi-resistentes.

Os novos antibióticos apresentam desafios ao *status quo* de avaliação e financiamento de novas terapêuticas: são classificados e geralmente reservados para últimas linhas de tratamento (reduzido número de unidades utilizadas), o que vai impactar negativamente a sua viabilidade comercial, apesar dos esforços contínuos para incentivar, a longo prazo, a pesquisa e desenvolvimento dos mesmos. Apresentam uma curta duração de tratamento, e apenas devem ser utilizadas em doentes com infeções resistentes. Todos estes pressupostos criam também desafios na geração de evidência no mundo real, sobre a sua eficácia e segurança.

Para os novos antibióticos, para além dos incentivos de I&D, são necessários novos modelos de financiamento, para garantir um retorno minimamente atraente em termos de comercialização e criar uma dinâmica de mercado mais sustentável.

Mesmo que muitas destas novas opções venham colmatar lacunas terapêuticas, verifica-se que muitas vezes a mais valia terapêutica não é reconhecida em Portugal, e os prazos de avaliação destas tecnologias é muito superior ao definido legalmente.

Por outro lado, não estão definidos, a nível nacional, mecanismos de financiamento adaptados à excecionalidade destas terapêuticas, que permitam lidar com os diferentes níveis de incerteza associados a estas terapêuticas avançadas e personalizadas, nem monitorizar os resultados esperados com uma eficácia que se espera ser de longa duração. Estas limitações poderão, tornar Portugal num país menos atrativo à IF para comercialização das mesmas, limitando conseqüentemente o acesso dos doentes portugueses a estas inovações.

Tem de haver vontade para a mudança e implementar novos modelos de financiamento, pelo que as autoridades e as empresas devem, por isso, trabalhar em conjunto para desenvolver e antecipar novas soluções e aprender com os exemplos passados e com alguns exemplos recentes, de sucesso. Assim, será possível que os doentes acedam a diagnóstico e tratamento com estes novos medicamentos e ao mesmo tempo, garantir a geração de dados em saúde e o estabelecimento de modelos inovadores de financiamento.^{ii iii}

Importa contribuir para uma rápida mudança de atitude do Estado no que respeita ao valor destes novos medicamentos, para deixar de os encarar como catalisadores de despesa pública e reconhecer o valor

aportado pelos seus benefícios clínicos e económicos, e as oportunidades geradas em termos de desenvolvimento da sociedade.

Por último, recomenda-se que sejam acauteladas soluções de acesso no texto do próximo Protocolo de Estabilidade, a ser celebrado entre a APIFARMA, Ministérios da Saúde, da Economia e das Finanças, colocando a alteração destes processos de avaliação e financiamento como pontos críticos e concretos a rever nos próximos anos.

Em seguida são apresentadas propostas para discussão a nível da avaliação, contratualização e financiamento de terapias avançadas, medicina personalizada e novos antibióticos.

Âmbito:

- Negociação de alteração/revisão da legislação de avaliação e/ou financiamento de novas tecnologias de saúde, incluindo a relativa aos termos dos contratos em sede de atribuição do financiamento inicial;
- Negociação de contratos de financiamento destas novas tecnologias por cada empresa;
- Incluir menção no Protocolo a acordar entre a APIFARMA, Ministérios da Saúde, da Economia e das Finanças.

Objetivo:

- Rever legislação e critérios de avaliação de novas tecnologias de saúde, nomeadamente para terapias avançadas, medicina personalizada e novos antibióticos
- Propor novas formas de avaliação, contratualização e financiamento de terapias avançadas, medicina personalizada e novos antibióticos

Propostas:

Terapias avançadas e medicina de precisão:

- Reconhecimento por todas as partes das limitações à robustez dos dados clínicos disponíveis nas terapias avançadas à data da sua avaliação inicial (e foco na avaliação conjunta prevista no âmbito do REGULAMENTO (UE) 2021/2282 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 15 de dezembro de 2021 (Joint Clinical Assessment HTA))^{iv}.
- Criação de reuniões de discussão prévia, tendencialmente vinculativa, para os principais *stakeholders* poderem debater:
 - Dados esperados e antecipação de gaps existentes, avaliando desde o início aqueles que são passíveis de resolução e aqueles que só poderão ser preenchidos pelo decorrer do tempo após a aprovação;
 - Desafios associados à geração de evidência e valor da recolha de dados de vida real;
 - Potenciais estratégias e metodologias para dar resposta à incerteza resultante da evidência existente;

- Integração da perspectiva dos clínicos nas vertentes de diagnóstico e tratamento, doentes e seus cuidadores sobre a natureza da doença, necessidade médica não satisfeita e *endpoints* clínicos relevantes.
- Aceitação de metodologias de comparação indireta (Meta-análises em rede, MAICs, e outras) como uma realidade normal no âmbito da avaliação de medicamentos destinados a doenças raras, para os quais muitas vezes não existem comparadores adequados.
- Aceitação pelos diversos *stakeholders* da necessidade de proceder à avaliação destas novas terapias de uma forma mais holística, tendo em conta outros elementos de valor, para além dos tradicionais longevidade e qualidade de vida, incluindo não somente outras dimensões de valor para o doente como também dimensões de valor para todos os que com o doente interagem (cuidadores formais e informais, familiares, etc).^v
- Definir uma estratégia centralizada para a recolha e avaliação de dados de vida real, a qual deve incluir a forma como serão utilizados os dados para a tomada de decisão, a metodologia para a recolha de dados e as responsabilidades de cada uma das entidades intervenientes.
 - Esta estratégia deve incluir a criação de bases de dados que permitam o acompanhamento claro e transparente da evolução do doente ao longo do tempo, permitindo capturar não só as principais dimensões de valor (resultados clínicos em saúde) como também os custos associados ao tratamento do mesmo ao longo do tempo.
 - Este modelo tem de garantir a partilha de informação entre os stakeholders relevantes, incluindo a Indústria Farmacêutica, pelo que será necessário promover a correta e adequada partilha e utilização de dados entre diferentes entidades.
- Aceitação pelos diversos *stakeholders* da necessidade de modelos de verdadeiras partilhas de risco, devidamente repartido em função dos resultados alcançados, mediante acordo prévio entre as partes quanto as consequências financeiras decorrentes dos resultados alcançados.
- Construção de um modelo geral de medição de resultados por área terapêutica para uniformização das avaliações dos *outcomes*, ficando o financiamento do medicamento condicionado à sua efectividade e aos resultados observados no mundo real.
 - Dever-se-á investir na caracterização molecular focada em subgrupos da população. Selecionar estrategicamente determinados tipos de patologias chave ou de subpopulações relevantes para as quais é considerado útil e vantajoso estabelecer biobancos e bases de dados integradas com informação molecular, para promover a investigação científica e a aplicação clínica de tecnologias inovadoras.
- Investir na utilização de ferramentas de processamento de dados de saúde, fazendo uso das já disponíveis técnicas de *data mining* e inteligência artificial, de forma a possibilitar a criação de métodos de análises e obtenção de resultados que apoiem os profissionais de saúde no processo de tomada de decisão clínica.

Adicionalmente, propõe-se duas ações específicas para as Terapias Avançadas:

- Criação e aceitação pelos diversos *stakeholders* de novos modelos de financiamento por parte do Estado, que permitam o financiamento de terapias avançadas de forma faseada e em função dos resultados alcançados. Neste ponto será importante a existência de modelos de financiamento que permitam, por exemplo, o financiamento de terapias num formato de prestação de serviço (pagamento enquanto a terapia funcionar) ou, em alternativa, através de *milestones* pré-acordadas para determinados momentos no tempo.
- Necessidade de centralização do financiamento de terapias avançadas numa única entidade com capacidade financeira para tal, removendo dos hospitais o risco financeiro decorrente do uso deste tipo de terapias. Ao momento, julga-se que a entidade provavelmente mais correta para desempenhar esta função será a ACSS.

Novos antibióticos:

- São necessários novos modelos de avaliação, que reflitam melhor o valor real dos novos antibióticos. A avaliação de novas tecnologias deve ter em conta novos elementos de valor, que não são reconhecidos tradicionalmente, tais como:
 - Valor de transmissão - benefícios de evitar a propagação de infeções
 - Valor do espectro - antibióticos de espectro mais estreito, originando uma redução da resistência a antibióticos, devido à sua seletividade e falta de impacto em vários patógenos.
- Apenas considerar como comparadores destas tecnologias outros antibióticos aprovados e comparticipados/financiados para o tratamento de infeções em doentes com opções de tratamento limitadas e multi-resistentes;
- Diferenciar as novas terapêuticas pela sua maior valia no tratamento de infeções por diferentes organismos resistentes, mesmo que essa diferenciação não seja explícita na indicação terapêutica aprovada;
- Considerar novas formas de contratualização do acesso a estas terapêuticas não associadas ao seu volume de utilização, nomeadamente através de contratos de subscrição, que permitam incentivar a contínua investigação nesta área terapêutica;
 - *Como exemplo, o Reino Unido, através do NICE e o NHS England, anunciou um programa para testar uma nova subscrição ou modelo dissociado de pagamento para o reembolso de antibióticos, com base em novos métodos que avaliam o valor dos antibióticos. O sucesso deste programa também inclui a avaliação de um conjunto mais amplo de programas educacionais a serem implementadas pelas empresas, que demonstrem o compromisso no combate à resistência aos antibióticos e a sua utilização racional;*^{vi}
- Centralizar o financiamento dos contratos de subscrição, de modo a não penalizar os centros de referência diferenciados, que recebem doentes com opções de tratamento limitadas;
- Definir um processo de notificação prévia à utilização, associado ao financiamento, para controlar e monitorizar o processo de utilização, sem penalizar ou beneficiar os centros de referência;
- Manter registo de casos de utilização: através da análise de notificações de utilização destas novas tecnologias, e sua comparação temporal e geográfica a nível europeu. Realizado pelo Instituto Nacional Saúde Ricardo Jorge (INSA) com apoio dos stakeholders associados ao controlo de infeções resistentes em Portugal.

É urgente uma combinação de incentivos complementares, de forma a aumentar substancialmente a pesquisa e desenvolvimento de vacinas e antibióticos com foco na ameaça da resistência antimicrobiana, necessários para reabastecer o pipeline de forma significativa e sustentável.

ⁱ REGULAMENTO (CE) N.º 1394/2007 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO, de 13 de Novembro de 2007 relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004.

ⁱⁱ Laurien J Zeverijn et al. Harmonising patient-access programs: the Dutch DRUG Access Protocol platform. *The Lancet Oncology*. 2022 23(2), 198-201

ⁱⁱⁱ van der Velden DL, Hoes LR, van der Wijngaart H, van Berge Henegouwen JM, van Werkhoven E, Roepman P, Schilsky RL, de Leng WWJ, Huitema AD, Nuijen B, Nederlof PM, van Herpen CML, de Groot DJA, Devriese LA, Hoeben A, de Jonge MJA, Chalabi M, Smit EF, de Langen AJ, Mehra N, Labots M, Kapiteijn E, Sleijfer S, Cuppen E, Verheul HMW, Gelderblom H, Voest EE. The drug rediscovery protocol facilitates the expanded use of existing anticancer drugs. *Nature*. 2019;574(7776):127–131

^{iv} REGULAMENTO (UE) 2021/2282 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 15 de dezembro de 2021

^v Lakdawalla, D.N., Doshi, J.A., et al. Defining Elements of Value in Health Care—A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [3]. *Value in Health* 2018;21(2):131–139

^{vi} [Development of new antibiotics encouraged with new pharmaceutical payment system – gov.uk \(www.gov.uk\)](https://www.gov.uk)

VERSÃO FINAL