



Comparação de metodologias de avaliação de novas tecnologias

Implementação em Portugal do regulamento europeu sobre Avaliação das Tecnologias de Saúde (ATS)

Março 2024

Participantes:

Bernardo Rodrigues (MSD), Catarina Marcelino (Pfizer), Catarina Rio Carvalho (Astellas), Fatima Bragança (BMS), Filipa Pragana (Sobi), Francisca Charrua (Leo Pharma), João Malhadeiro (Novartis), João Paulo Vaz (Roche), Marta Rodrigues (Ipsen), Nuno Silvério (Merck), Sofia André (Bayer), Sofia Cochado (Takeda), Vasco Conde (Novo Nordisk) e apoio de Duarte Pinto (APIFARMA)

Nota Introdutória:

O novo regulamento europeu de ATS será implementado a partir de janeiro de 2025 nos vários países europeus. Este regulamento define um quadro para a cooperação conjunta para a avaliação clínica de novas tecnologias de saúde.

Esta implementação será gradual: iniciar-se-á com a implementação para os medicamentos da área de oncologia e terapias avançadas (ATMP), sendo expandido para a inclusão de medicamentos órfãos em janeiro de 2028 e apenas em janeiro de 2030 todos os medicamentos estarão abrangidos.

A Comissão Europeia, através deste regulamento, definiu um *Coordination Group* composto por representantes dos vários países europeus com as principais tarefas de coordenar e adotar o trabalho conjunto de ATS realizado pelos seus subgrupos no âmbito do presente regulamento e adotar documentos de orientação metodológica e processual para o trabalho conjunto. ⁱ

Um destes subgrupos irá definir documentos de orientação metodológica para a ATS conjunta europeia, com base no trabalho realizado pela European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) ao longo dos últimos anos. ⁱⁱ

O INFARMED tem orientações metodológicas nacionais para a Avaliação farmacoterapêutica de novas tecnologias de saúde. ⁱⁱⁱ Este documento tem por objetivo orientar a avaliação e reavaliação farmacoterapêutica de medicamentos e outras tecnologias de saúde realizado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS), de modo a clarificar os desafios metodológicos encontrados, descrevendo também o processo de avaliação. O objetivo geral foi obter maior consistência e transparência no processo e metodologia utilizados na avaliação de novas tecnologias de saúde.

Uma vez que as orientações nacionais e as orientações metodológicas do *Coordination Group* vão co-existir no período entre 2025 e 2030 será importante avaliar se existem diferenças entre as orientações e, caso existam, propor a melhor forma de harmonização das orientações nacionais.

Âmbito:

- Discussão da implementação em Portugal do regulamento europeu de ATS
- Revisão da legislação e orientações metodológicas da ATS em 2024

Objetivo:

- Apresentar as diferenças entre as orientações metodológicas para ATS do INFARMED/CATS e a proposta pela Comissão Europeia para a implementação do regulamento europeu ATS
- Propor a melhor forma de resolução das principais diferenças entre as orientações metodológicas para o período transitório entre 2025-2030

Propostas:

Ao analisar as propostas da EUnetHTA para a definição das orientações metodológicas do *Coordination Group* da Comissão Europeia para a ATS conjunta e ao cruzar com as orientações metodológicas nacionais para a Avaliação farmacoterapêutica do INFARMED, verifica-se que Portugal terá das orientações mais próximas das propostas em discussão.

Todavia, existem diferenças relevantes que importa mitigar, nomeadamente:

- Existência de um template para o dossier
- Revisão da literatura
- Utilização de dados observacionais e Real World Data na ATS
- Utilização de comparações indiretas com evidência não aleatorizada
- Avaliação de risco de viés
- Como estimar diferença mínima relevante em qualidade de vida relacionada com a saúde

Abordando cada um dos pontos:

- A EUnetHTA propõe a existência de um **template de dossier de submissão**.^{iv} Esta proposta é muito útil para tornar mais eficiente a preparação e a análise de todos os processos de avaliação de novas tecnologias de saúde. Esta proposta poderá reduzir o tempo de avaliação de todos os processos de avaliação. Por isso, **propomos a sua implementação generalizada em Portugal**;
- O INFARMED/CATS não define apenas regras básicas para a revisão da literatura a incluir nos processos a submeter, nomeadamente usar PRISMA e incluir base de dados de registos clínicos na análise.ⁱⁱⁱ Contudo, na prática, são solicitadas revisões sistemáticas da literatura para a maioria dos processos de avaliação. A proposta para avaliação conjunta europeia não obriga à submissão de revisões sistemáticas da literatura. No entanto, **define regras específicas para a realização destas revisões da literatura**.^{iv} Esta proposta parece-nos mais adequada e transparente para os criadores de Tecnologias da Saúde (CTS), uma vez que pode gerar uma preparação dos dossiers mais ágil e também está associada a menores custos de execução;
- A **utilização de estudos observacionais** não é recomendada pelo INFARMED/CATS para a demonstração de eficácia comparativa uma vez que estes dados não apresentam aleatorização.ⁱⁱⁱ Apenas podem gerar análises exploratórias. A proposta da EUnetHTA **permite a utilização destes dados desde que se tenha acesso completo aos dados individuais dos doentes para aplicar métodos que possam ajustar adequadamente a fatores de confundimento**. Esta possibilidade faz todo o sentido porque permite a utilização de evidência que poderá ser útil. Permite recolher informação sobre exposições mais prolongadas e a maior número de indivíduos;
- Quando não exista evidência de estudos aleatorizados, a utilização de métodos de comparações indiretas ajustadas ancoradas por correspondência (*matching adjusted indirect comparisons*, **MAIC**) e comparações de tratamentos simulados (*simulated treatment comparisons*, **STC**) para comparações indiretas ajustadas não devem ser utilizadas, **exceto em doenças raras, definidas por uma**

prevalência inferior a cinco em 10.000 pessoas, incluindo doenças ultra-raras, definidas como uma doença com uma prevalência ≤ 1 doente por 100.000 pessoas (considera-se aceitável como demonstração de prova de benefício adicional de estudos só com um braço). Esta tomada de posição está mais em consonância com a proposta da EUnetHTA que define que "cabe ao avaliador decidir se estas provas são suficientes para estimar adequadamente a eficácia relativa do tratamento",^{v, vi}

- A proposta da EUnetHTA define como obrigatória a **avaliação do risco de viés** para todas as medidas de avaliação de toda a evidência submetida (aleatorizada ou não aleatorizada).^{ivii} Esta avaliação será também realizada pelos avaliadores tendo por base a informação submetida pelos CTSs. Propomos que em Portugal, esta avaliação **continue como o INFARMED/CATS estão a realizar atualmente**, uma vez que esta avaliação generalizada não trará valor adicional à tomada de decisão e classificação de valor terapêutico acrescentado e o INFARMED/CATS não define esta questão como prioritária;
- O INFARMED/CATS requer muitas vezes dados sobre a **diferença mínima clinicamente (MID) relevante nos dados de qualidade de vida relacionada com a saúde** mas nada refere sobre este assunto nas suas orientações de avaliação. Assim, vimos propor que **sejam definidos os mesmos métodos para estimar a MID**, como acontece na proposta da EUnetHTA, porque torna mais transparente e eficiente para o criador de tecnologia de saúde perceber se terá de gerar mais evidência sobre este assunto.^{viii}

Em conclusão, vimos **propor uma atualização do documento Metodologias de avaliação farmacoterapêutica e a definição de outros documentos complementares que permitam a harmonização da avaliação conjunta europeia com a avaliação de novas tecnologias em Portugal**, evitando assim perdas de recursos para adaptações nacionais ou iniquidades na avaliação de novas tecnologias para diferentes áreas terapêuticas no período transitório de 2025-2030.

ANEXO: QUADRO-RESUMO DAS PRINCIPAIS DIFERENÇAS

Tópico	Metodologia de avaliação farmacoterapêutica INFARME/CATS	Propostas da EUnetHTA
Geral	Não faz sentido existir uma metodologia com critérios diferentes dos definidos a nível europeu porque não ajudará na avaliação local. Temos de harmonizar as metodologias de avaliação ou ter a certeza que o INFARME terá acesso à informação que precisa para tomar uma decisão.	
Classificação da evidência	Não se define utilização do GRADE de forma sistemática (não definido nas orientações metodológicas)	Utilização do GRADE de forma sistemática e em todas as avaliações
avaliação do risco de viés	Análise qualitativa sem recorrer a metodologia específica	Mandatária utilização de RoB2 para todos as medidas de avaliação de todos os ensaios clínicos avaliados
Dados observacionais Inclusão na análise de dados comparativos	Não recomendado - apenas análise exploratória Em situações excecionais pode ser necessário, por falta de estudos aleatorizados, considerar evidência não aleatorizada, ou em "contexto real". De notar que este tipo de evidência sofre de elevado risco de viés. No entanto, estudos não aleatorizados poderão ser aceites para informar parâmetros específicos (por exemplo, segurança a longo prazo), desde que baseada no tipo de estudo mais adequado para o objetivo e que minimize o risco de viés do resultado. Este tipo de evidência pode ser usado para definir a história clínica do doente na ausência de tratamento, para comparar dados de segurança e para informar parâmetros de eficácia em casos em que estudos aleatorizados sejam manifestamente impossíveis de realizar, por exemplo no caso de doenças raras ou ultra-raras.	Possível utilização - para dados observacionais (tal como ensaios de braço único ou redes de evidência desconetadas) é necessário um acesso completo aos dados individuais dos doentes para aplicar métodos que possam ajustar adequadamente a fatores de confundimento.
Dados observacionais	Nada referido	Crítérios que permitem a sua utilização de acordo com o design do estudo
Medidas de avaliação	Regras para validação de medidas de avaliação sub-rogadas	Não existe qualquer definição de regras para a demonstração de validação de medidas de avaliação
Diferença mínima relevante QoL (MID)	Nada referido	Definidos métodos para estimar MID
Medidas de avaliação Apresentação gráfica	Nada referido	Representação gráfica, para cada grupo de tratamento, da alteração da pontuação utilizando uma função de distribuição cumulativa
Comparações baseadas em evidência não aleatorizada	A utilização de métodos de comparações indiretas ajustadas ancoradas por correspondência (<i>matching adjusted indirect comparisons</i> , MAIC) e comparações de tratamentos simulados (<i>simulated treatment comparisons</i> , STC) será apresentada em conjunto (se possível) e deverá apresentar resultados semelhantes. Quando não exista evidência de estudos aleatorizados, estas metodologias para comparações indiretas ajustadas não devem ser utilizadas, exceto para as seguintes situações excecionais (considera-se aceitável como demonstração de prova de benefício adicional, de estudos só com um braço): • doenças raras, definidas por uma prevalência inferior a cinco em 10.000 pessoas, em que não existem alternativas terapêuticas, ou em que o efeito dessas alternativas não está comprovado ou é incerto, ou em que o tratamento inclui medicamentos com uso bem estabelecido. • doenças ultra-raras, definidas como uma doença com uma prevalência ≤ um doente por 100.000 pessoas.	O MAIC poderá ser o único método, mas terá de ser aplicado aos dados corretos (os mesmos pressupostos que o CATS). Não há restrições claras à utilização das comparações indiretas, referindo que "cabe ao avaliador decidir se estas provas são suficientes para estimar adequadamente a eficácia relativa do tratamento".
Template dossier	Não definido - apenas despacho com os documentos base a incluir	Definição de template de dossier de submissão
Evidência não publicada ou on-going	Nada referido	Mandatário incluir - devem ser disponibilizadas todas as informações disponíveis sobre estudos em curso ou interrompidos apoiados pela empresa com a tecnologia de saúde em avaliação. Devem também ser fornecidas informações correspondentes sobre estudos efectuados por terceiros, se disponíveis.
Data da evidência submetida	Nada referido - mas na prática, na maioria dos processos, são solicitadas revisões sistemáticas da literatura recentemente realizadas	A informação fornecida sobre o estado do estudo para a lista de estudos apoiados pela empresa não deve ter mais de três meses no momento em que o dossier é apresentado.
Revisão da literatura	Nada referido - mas na prática são solicitadas revisões sistemáticas da literatura para os processos em avaliação	Para identificar todos os estudos pertinentes a incluir na avaliação clínica conjunta de acordo com o âmbito da avaliação, deve ser efectuada uma pesquisa em bases de dados bibliográficas. As pesquisas devem ser realizadas para estudos com a tecnologia em avaliação e para estudos com comparadores (se necessário para comparações indirectas), conforme adequado. Deve ser fornecida uma lista das bases de dados bibliográficas que foram pesquisadas e a data de cada pesquisa deve ser documentada nesta secção. As estratégias de pesquisa devem ser adaptadas à respectiva base de dados. Se tiverem sido feitas restrições (por exemplo, filtro por língua, ano ou tipo de estudo), estas devem ser descritas e justificadas. Todas as estratégias de pesquisa, separadas por base de dados, devem ser documentadas na íntegra no apêndice D.2. A pesquisa em bases de dados bibliográficas deve ser efectuada, pelo menos, na MEDLINE (incluindo "in-process & other non-indexed citations") e na base de dados "Cochrane Central Registry of Controlled Trials". Além disso, pode ser efectuada uma pesquisa noutras bases de dados específicas (por exemplo, Embase, CINAHL, PsycINFO, etc.). A data-limite para as pesquisas deve ser, no máximo, 3 meses antes da apresentação do dossier.
Apresentação de PROMs	Nada referido - mas na prática e na maioria dos processos, solicita-se o esclarecimento da diferença mínima clinicamente significativa	Se, para a avaliação dos resultados, forem utilizados instrumentos de medição de resultados, como as medidas de resultados comunicadas pelos doentes (PROMs) ou pelos médicos, deve ser fornecido um quadro que descreva as suas características (objetivo e estrutura do instrumento, características da(s) escala(s), limites, unidade de medida, se for caso disso, direção da interpretação). Devem ser disponibilizadas referências que permitam o acesso aos estudos que avaliam as propriedades de medição (e que descrevem o modelo de medição) desses instrumentos de medição de resultados. Se tiver sido utilizada uma definição de resposta (como a diferença mínima relevante) para interpretar os resultados, a sua definição e método de definição devem ser descritos e justificados (com referências adequadas à literatura que justifica a utilização dessa definição de resposta).
Missing data	Nada referido	Os métodos para lidar com <i>missing data</i> devem ser descritos na íntegra (com especificação e justificação do mecanismo de geração assumido (por exemplo, <i>missing completely at random</i> , <i>missing not at random</i>).
Outras avaliação de outras agências	Nada referido	Incluir as avaliações realizadas Austrália, Canada, US, UK (HTA assessments)

-
- ⁱ European Commission https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-04/hta_htacg_tor_methodology_en.pdf
- ⁱⁱ European Commission https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-04/hta_htacg_tor_methodology_en.pdf
- ⁱⁱⁱ Vinhas J, Dias S, Gouveia AM, Correia A, Dias CV, Sousa D, Oliveira J, Perelman J, Azevedo L, Marques N, Saramago P, Faria R, Couto S, Torres S, (2021) Metodologia de avaliação farmacoterapêutica, Versão 3.0. Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde, INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., Lisboa
- ^{iv} European Network for Health Technology Assessment (EUnethTA). D5.1 Submission Dossier Template – Medicinal Products Jul2023. https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2023/09/EUnethTA-21-D5.1_Submission-Dossier-Template.pdf
- ^v European Network for Health Technology Assessment (EUnethTA). D4.3.1 Direct and indirect comparisons Feb2022. <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2022/12/EUnethTA-21-D4.3.1-Direct-and-indirect-comparisons-v1.0.pdf>
- ^{vi} European Network for Health Technology Assessment (EUnethTA). D4.3.2 Direct and indirect comparisons Jul2022. <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2022/08/EUnethTA-21-Deliverable-D4.3.2-Methodological-Guideline-on-Direct-and-indirect-comparisons-V1.0.pdf>
- ^{vii} European Network for Health Technology Assessment (EUnethTA). D4.6 Validity of clinical studies Dec2022. <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2022/12/EUnethTA-21-D4.6-Practical-Guideline-on-validity-of-clinical-studies-v1.0-1.pdf>
- ^{viii} European Network for Health Technology Assessment (EUnethTA). D4.4 Outcomes (Endpoints) Jan2023. <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2023/01/EUnethTA-21-D4.4-practical-guideline-on-Endpoints-v1.0.pdf>