EGAS MONIZ SCHOOL of HEALTH & SCIENCE | INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ACESSO A MEDICAMENTOS EM PORTUGAL ATRAVÉS DE PROGRAMAS DE ACESSO PRECOCE E AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO EXCECIONAL

Trabalho submetido por
Ana Margarida Lima da Silva
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2024

EGAS MONIZ SCHOOL of HEALTH & SCIENCE | INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ACESSO A MEDICAMENTOS EM PORTUGAL ATRAVÉS DE PROGRMAS DE ACESSO PRECOCE E AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO EXCECIONAL

Trabalho submetido por
Ana Margarida Lima da Silva
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Mestre Jorge Félix

novembro de 2024

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de expressar a minha profunda gratidão aos meus pais, pelo apoio incondicional e constante, não só nos últimos 5 anos, mas ao longo de toda a minha vida. Foram sempre a minha motivação, o meu porto de abrigo, e a razão pela qual nunca desisti. Obrigada por tudo o que fizeram e continuam a fazer por mim.

Aos meus avós, que, mesmo não estando fisicamente presentes, estão sempre no meu coração.

Ao meu irmão, o meu parceiro de sempre, por ser o meu companheiro dos jogos do nosso Benfica e em tantos outros momentos.

Ao meu cão, Zack, que foi uma companhia constante e uma fonte de conforto. Obrigada por saberes quando preciso de uma pausa da escrita desta tese e do restante percurso académico para espairecer e levar-te à rua.

Às minhas tias, tios, primas e primos, por estarem comigo desde sempre e por terem contribuído para pessoa que sou hoje. Apesar de o tempo nem sempre nos permitir estar juntos como gostaria, tenho um enorme carinho por todos vocês.

Ao meu orientador, Professor Jorge Félix, agradeço toda a ajuda, o tempo e a paciência despendidos à realização desta tese.

Aos restantes docentes, agradeço sinceramente todos os conhecimentos transmitidos ao longo do curso.

Aos meus amigos, por me mostrarem o verdadeiro significado de amizade e camaradagem.

À minha amiga Tânia, a minha companheira deste desafio, obrigada por todas as horas de estudo e pelos trabalhos de grupo contigo. Que venham mais Interrails contigo!

À Susana, por ter sempre acreditado em mim e pelo apoio incondicional. Sem a tua ajuda, seria difícil ter chegado até aqui.

Ao Hospital de Santa Cruz, pela experiência gratificante de estagiar no Serviço Nacional de Saúde e pelo conhecimento valioso que me foi transmitido.

Ao LEF - Laboratório de Estudos Farmacêuticos e à Drª Alexandra Reis, agradeço a oportunidade de conhecer melhor o mundo da indústria farmacêutica. Um obrigada do fundo do meu coração à Andreia, à Diana e ao Francisco pelos ensinamentos e conselhos.

Ao projeto Jovens em Movimento, do qual faço parte há 8 anos e por qual nutro um enorme carinho. Agradeço a todos os meus jovens pelo espírito de equipa e por

todos os ensinamentos, aprendo muito com todos vocês. Agradeço também a todos os monitores pela partilha de experiências e apoio. Um especial obrigado ao Hélio e à Teresa, por todos os conselhos e ajuda e também pelo voto de confiança no meu trabalho e na minha pessoa.

Por fim, à Academia DoArtes e aos meus professores de canto e de guitarra, agradeço por me ajudarem a desanuviar dos estudos e por me permitirem seguir um dos meus sonhos

Resumo

Introdução: O acesso a medicamentos representa um desafio significativo de saúde pública, particularmente no contexto de doenças graves e/ou crónicas em que não existem alternativas terapêuticas. Em Portugal, os Programas de Acesso Precoce (PAP) e as Autorizações de Utilização Excecional (AUE) constituem mecanismos que possibilitam o acesso a medicamentos antes de uma decisão de financiamento público, desde que seja demonstrada a inexistência de alternativa terapêutica em que o doente corra o risco imediato de vida ou de sofrer complicações graves.

Objetivos: O objetivo principal deste estudo é caracterizar o acesso a medicamentos em Portugal através de PAPs, entre 1 de janeiro de 2015 e 20 de julho de 2024. Adicionalmente, o estudo pretende descrever os procedimentos e a legislação atualmente em vigor dos PAPs e AUEs, realizar uma análise qualitativa e quantitativa dos medicamentos aprovados por procedimento centralizado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA).

Metodologia: Foi realizado um estudo qualitativo descritivo, com recurso a dados secundários provenientes de bases de dados da EMA, do INFARMED I.P e da base de dados de medicamentos de uso humano - INFOMED. As variáveis avaliadas incluíram os medicamentos autorizados pela EMA, os medicamentos com apresentações registadas em Portugal, bem como todos os PAPs ativos ou indeferidos durante o período de estudo. Os dados permitiram analisar o acesso e padrões de aprovação de medicamentos em Portugal através de PAPs.

Resultados: No que diz respeito à legislação e procedimentos de PAPs e AUEs, identificou-se uma reformulação relevante da legislação sobre AUEs com a Deliberação nº 840/2023. Esta Deliberação simplificou e clarificou os procedimentos relativos à AUE, dividindo-os em dois grandes grupos: as AUE relativas a grandes grupos populacionais e as AUE relativas a doentes específicos.

Discussão: O estudo, através de uma análise qualitativa e quantitativa, analisou os medicamentos autorizados no âmbito dos Programas de Acesso Precoce (PAP),

englobando todos os PAPs deferidos e os indeferidos, registados no site do INFARMED, I.P. a 20 de julho de 2024. A análise incluiu dados desde janeiro de 2015, com particular atenção às patologias abrangidas e aos medicamentos disponibilizados. Este enfoque permitiu avaliar o impacto dos PAPs no acesso a tratamentos para diversas condições clínicas, fornecendo assim uma visão abrangente dos medicamentos disponíveis e das áreas terapêuticas prioritárias.

Conclusões: Este estudo reforça a importância dos PAPs como mecanismo fundamental para assegurar um acesso acelerado aos medicamentos aprovados pela EMA, desde janeiro de 2015. Esta análise demonstra que os PAPs aumentam temporariamente o acesso, permitindo a utilização precoce de medicamentos inovadores durante os processos de avaliação de financiamento público.

Palavras-chave: Acesso a medicamentos; Financiamento público, Utilização excecional

Abstract

Access to medicines represents a significant public health challenge, particularly in the context of serious and/or chronic diseases where there are no therapeutic alternatives. In Portugal, Early Access Programmes (PAPs) and Exceptional Use Authorizations (AUEs) are mechanisms that allow access to medicines before a public financing decision is made, as long as it can be demonstrated that there is no therapeutic alternative where the patient is at immediate risk of death or serious complications (*Decreto-Lei n. º 115/2017*, 2017).

The main objective of this study is to characterize access to medicines in Portugal through PAPs, between 1 January 2015 and 20 July 2024. In addition, the study also aims to describe the procedures and legislation currently in force for PAPs and AUEs, carry out a qualitative and quantitative analysis of the medicines authorised under the PAP and assess the impact of PAPs on access to medicines approved by the European Medicines Agency (EMA).

A descriptive qualitative study was developed using secondary data from the EMA, INFARMED I.P and INFOMED databases. Variables under assessment included medicines authorized by the EMA, medicines with marketing authorization in Portugal, as well as all active or rejected PAPs during the study period. The data made it possible to analyze access and approval patterns for medicines in Portugal through PAPs.

With regard to the legislation and procedures for PAPs and AUEs, a significant reformulation of the legislation on AUEs was identified with Resolution n. º 840/2023. This Deliberation simplified and clarified the procedures for AUEs, dividing them into two large groups: AUEs for large population groups and AUEs for specific patients. (*Deliberação nº 840/2023*, 2023).

The study, through a qualitative and quantitative analysis, analyzed the medicines authorized under the Early Access Programmes (PAP), encompassing all PAPs granted and those rejected, registered on the INFARMED, I.P. website on 20 July 2024. The analysis included data from January 2015, with particular attention to the pathologies covered and the medicines available. This approach made it possible to

assess the impact of the PAPs on access to treatments for various clinical conditions, thus providing a comprehensive overview of the medicines available and the priority therapeutic areas.

This study reinforces the importance of PAPs as a key mechanism for ensuring accelerated access to medicines approved by the EMA since January 2015. This analysis demonstrates that PAPs temporarily increase access by enabling the early utilization of innovative medicines during public funding evaluation processes in Portugal.

Keywords: Access to medicines; Public funding; Exceptional use

Índice

Resumo 1

Abstract 4

Índice de figuras 11

Índice de Tabelas 14

Lista de Abreviaturas 16

1. Introdução 19

1.1 O papel das Autoridades Reguladoras na Inovação Farmacoterapêutica 19

1.2 Mecanismos de Acesso Precoce a Medicamentos 19

1.3 Acesso, Acessibilidade, Disponibilidade e Equidade 20

1.4 Autorização de Utilização Excecional e Programa de Acesso Precoce 22

2. Objetivos 25

3. Metodologia 27

3.1 Identificação do problema de investigação e hipóteses 27

3.2 Amostra 27

3.3 Tipo de Estudo 27

3.4 Descrição de variáveis 27

3.5 Descrição do Material e Métodos para Avaliação das Variáveis 29

3.5.1 Processo de Recolha de Dados 29

3.5.2 Processo de Validação dos Dados 29

3.6 Considerações éticas 30

3.7 Análise Estatística 30

3.8 Resultados Esperados 31

4. Resultados 32

4.1 Autorização de Utilização Excecional 32

4.1.1 Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, na sua atual redação 32
4.1.2 Tipos de AUE 33
4.1.3 Condições gerais relativas à concessão de AUE 37
4.1.4 Dever de comunicação ao INFARMED, I. P. 38
4.2 Programa de Acesso Precoce 40
4.2.1 Tipos de PAP 40
4.2.2 Vigência da autorização 45
4.2.3 Farmacovigilância 45
4.2.4 Dever de Transparência 46
4.3 Análise qualitativa e quantitativa dos medicamentos autorizados no âmbito dos PAPs 48
4.3.1 Análise Qualitativa 48
4.3.2 Análise Quantitativa 53
4.4 Impacto da implementação dos PAPs no acesso aos medicamentos aprovados pela EMA 56
4.4.1 Análise da Disponibilidade 56
4.4.2 Equidade Vertical e Horizontal 56
4.4.3 Tempo de autorização de medicamentos pela EMA e o acesso aos mesmos através de PAP 62
5. Discussão 64
5.1 Análise qualitativa 64
5.2 Análise Quantitativa 66
5.3 Impacto da implementação dos PAPs no acesso aos medicamentos aprovados pela EMA 69
5.3.1 Análise da Disponibilidade 69
5.3.2 Análise da equidade no acesso 70
5.3.3 Tempo de autorização de medicamentos pela EMA e o acesso aos mesmos através de PAP 76
5.4 Principais resultados 78
5.5 Principais limitações do estudo 79
6. Conclusões 80

7. Bibliografia 82

Índice de figuras

Figura 1 - Legislação em vigor das Autorizações de Utilização Excecional 23
Figura 2 - Legislação em vigor dos Programas de Acesso Precoce 24
Figura 3 - Número de PAP deferidos e indeferidos 48
Figura 4 - Distribuição dos Programas de Acesso Precoce (PAP) deferidos por classe farmacoterapêutica..... 49
Figura 5 - Número de deferimentos e indeferimentos de PAPs para a classe farmacoterapêutica 1.3.2 - Outros antivíricos 50
Figura 6 - Número de deferimentos e indeferimentos de PAPs para a classe farmacoterapêutica 11.4.2 – Enzimas..... 50
Figura 7 - Número de deferimentos e indeferimentos de PAPs para a classe farmacoterapêutica 16.1.8 - Inibidores das tirosinacinases 51
Figura 8 - Número de deferimentos e indeferimentos de PAPs para a classe farmacoterapêutica 16.1.9 – Outros citotóxicos 51
Figura 9 - Número de deferimentos e indeferimentos de PAPs para a classe farmacoterapêutica 16.3 – Imunomoduladores 52
Figura 10 - Distribuição de número de PAP por medicamentos oncológicos e não oncológicos..... 52
Figura 11 - Distribuição trimestral das decisões de Programas de Acesso Precoce entre 2017 e 2024 53
Figura 12 - Distribuição de PAPs por PAPs ativos com custos e sem custos 54
Figura 13 - Taxa de deferimento e de indeferimento dos PAP por ano 54
Figura 14 - Evolução da taxa de deferimento e de indeferimento dos PAP por ano..... 55
Figura 15 - Número de medicamentos autorizados, disponíveis e acessíveis no período entre 1 de janeiro de 2015 e 20 de julho de 2024 56
Figura 16 - Número de doentes incluídos na classe farmacoterapêutica "Outros antivíricos"..... 57
Figura 17 - Número de doentes incluídos na classe farmacoterapêutica "Enzimas"..... 58
Figura 18 - Número de doentes incluídos para o tratamento com inibidores das tirosinacinases..... 59
Figura 19 - Número de doentes incluídos para o tratamento com outros citotóxicos ... 60

Figura 20 - Número de doentes incluídos para o tratamento com imunomoduladores. 61
Figura 21 - Distribuição de doentes tratados com Medicamentos órfãos vs não órfãos no âmbito de PAP 62

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Compilação dos detalhes inerentes aos diferentes tipos de autorizações de utilização excecionais, segundo a Deliberação n.º 1546/2015, de 18 de junho de 2015 e a Deliberação n.º840/2023, de 31 de agosto de 2023 (Tabela Adaptada de "O papel das autorizações de utilização excecional no acesso precoce a medicamentos inovadores de uso humano em Portugal – enquadramento legal e regulamentar e contexto atual") (M.Guerreiro, O papel das autorizações de utilização excecional no acesso precoce a medicamentos inovadores de uso humano em Portugal – enquadramento legal e regulamentar e contexto atual, 2021) 39

Tabela 2 - Compilação dos detalhes inerentes aos diferentes tipos de programas de acesso precoce, segundo a Deliberação n.º 80/CD/2017 de 24 de outubro de 2017 (Tabela Adaptada de "O papel das autorizações de utilização excecional no acesso precoce a medicamentos inovadores de uso humano em Portugal – enquadramento legal e regulamentar e contexto atual") (M.Guerreiro, O papel das autorizações de utilização excecional no acesso precoce a medicamentos inovadores de uso humano em Portugal – enquadramento legal e regulamentar e contexto atual, 2021) 46

Lista de Abreviaturas

ACT EU - *Accelerating Clinical Trials in the EU*

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

AUE - Autorização de Utilização Excecional

BPDCN - Neoplasia blástica das células dendríticas plasmocitóides (*Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm*)

CLN2 - Ceroidolipofuscinose neuronal tipo 2

CMV - Citomegalovírus

CNFT - Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica

CPNPC - Cancro do pulmão de não-pequenas células

CPRCm - Cancro da próstata resistente à castração metastático

CPS - Pontuação positiva combinada (*Combined positive score*)

DCI – Denominação Comum Internacional

EEE - Espaço Económico Europeu

EM – Estado Membro

EMA – Agência Europeia do Medicamento *(European Medicines Agency)*

EPAR - *European public assessment report*

EU-IN - *EU-Innovation Network*

FI - Folheto Informativo

INFARMED, I.P - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

ITF - *Innovation Task Force*

LCBAG - Linfoma de células B de alto grau

LDGCB - Linfoma difuso de grandes células B

MRA - Acordo de Reconhecimento Mútuo (*Mutual recognition agreements*)

PAP – Programa de Acesso Precoce

PME - Pequenas e médias e empresas

PRIME - *Priority Medicine*

RCM - Resumo das Características do Medicamento

SIATS - Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde

SNS - Serviço Nacional de Saúde

TAIM - Titular de autorização de introdução no mercado

TNBC - Cancro da mama triplo negativo (*Triple-negative breast cancer*)

VHB - Vírus da hepatite delta

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

1. Introdução

1.1 O papel das Autoridades Reguladoras na Inovação Farmacoterapêutica

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em conjunto com as Autoridades Competentes de cada país, deve garantir o acesso a medicamentos seguros e eficazes, facilitando assim o tratamento adequado a cada doente.

Tendo em conta o emergente crescimento da inovação farmacoterapêutica, há uma necessidade crescente de desenvolvimento de procedimentos que visam apoiar a aceleração da aprovação dos medicamentos inovadores.

1.2 Mecanismos de Acesso Precoce a Medicamentos

A EMA tem desenvolvido métodos específicos para acelerar a introdução no mercado de novos medicamentos promissores, de forma a encurtar o longo período de tempo que alguns doentes esperam para ter acesso aos medicamentos mais inovadores e eficazes.

Destes mecanismos destacam-se o uso compassivo *(compassionate use)*, as autorizações condicionais de introdução no mercado, aprovações sobre circunstâncias excecionais, a *Innovation Task Force* (ITF), a *EU-Innovation Network* (EU-IN), *Accelerating Clinical Trials in the EU* (ACT EU) e o programa *Priority Medicine* (PRIME). (Leyens, L., & Brand, A., 2016; Agência Europeia do Medicamento, 2024).

Os programas de *compassionate use* são uma opção de acesso precoce a medicamentos e estão ao abrigo do artigo 83º do Regulamento (CE) n° 726/2004, sendo implementados pelos Estados Membros. Estes programas disponibilizam medicamentos, que estão sujeitos a ensaios clínicos ou a um pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), a doentes que sofram de uma doença crónica ou gravemente debilitante ou de uma doença considerada potencialmente mortal e que não possam ser adequadamente tratados com medicamentos autorizados e que não cumpram com os critérios de elegibilidade dos ensaios clínicos. Em Portugal, o *compassionate*

use é regulado pela Lei n.º 21/2014 de 16 de abril, também conhecida por Lei da Investigação Clínica, tendo sido alterada pela Lei n.º 73/2015, de 27 de julho, e dois anos mais tarde, pela Lei n.º 49/2018, de 14 de agosto. Neste sentido, no que à realidade nacional diz respeito, o uso compassivo é exclusivamente aplicado no âmbito de ensaios clínicos. (*Regulamento (CE) n.° 726/2004*, 2004; Agência Europeia do Medicamento, 2024; Borysowski & Górski, 2019; *Lei n.º 21/2014*, 2014)

As autorizações condicionais de introdução no mercado são concedidas pela EMA a medicamentos que respondem a necessidades médicas não preenchidas, em que o benefício da disponibilização imediata supera os riscos associados à escassez de dados científicos necessários. Os medicamentos que cumprem com os critérios de elegibilidade são destinados a doenças gravemente debilitantes ou potencialmente fatais, incluindo medicamentos órfãos. A base legal é o Regulamento (CE) n.° 726/2004, e as disposições relativas à concessão de uma autorização condicional de introdução no mercado estão presentes no Regulamento (CE) n.º 507/2006. (*Regulamento (CE) n.° 726/2004*, 2004; Agência Europeia do Medicamento, 2024; *Regulamento (CE) n.º 507/2006*, 2006).

O programa PRIME *(Priority Medicine)* foi implementado pela EMA com o objetivo de fornecer maior apoio ao desenvolvimento de medicamentos que preenchem necessidades médicas não preenchidas. Este esquema voluntário proporciona uma interação aprimorada e diálogo antecipado com empresas que desenvolvem medicamentos promissores, para otimizar os planos de desenvolvimento e acelerar as avaliações, permitindo que esses medicamentos cheguem mais cedo aos doentes. Segundo a análise dos primeiros cinco anos do PRIME, foi identificada uma redução consistente da duração do *clock stop* (tempo necessário para o requerente submeter nova documentação solicitada pela EMA) para medicamentos que beneficiaram do PRIME, em comparação com submissões equivalentes que não estavam ao abrigo do PRIME. Esta redução foi mais acentuada para as PME (pequenas e médias e empresas) (Agência Europeia do Medicamento, 2022).

1.3 Acesso, Acessibilidade, Disponibilidade e Equidade

Para compreender o acesso a medicamentos em Portugal através de Programas de Acesso Precoce (PAP) e Autorização de Utilização Excecional (AUE), é essencial definir e diferenciar claramente os conceitos de acesso, acessibilidade, disponibilidade e equidade.

A disponibilidade refere-se à razão entre a quantidade de um produto ou serviço necessária e a quantidade que pode ser fornecida. No contexto do estudo, a disponibilidade pode ser definida como a existência de medicamentos com AIM, medicamentos comercializados ou medicamentos com financiamento público. Por conseguinte, todos os medicamentos que não têm AIM em Portugal podem ser considerados indisponíveis (Chapman, S. et al., 2023; Balasubramanian, G. et al., 2016).

Por outro lado, a acessibilidade diz respeito à capacidade de aquisição de medicamentos, que pode ser condicionada por fatores geográficos, económicos e culturais. Em geral, a acessibilidade está associada à criação de condições que garantam o acesso a medicamentos com AIM em Portugal. Isto pode ser conseguido através de decisões sobre o financiamento público de medicamentos ou através da utilização de PAPs ou AUEs (Chapman, S. et al., 2023).

O acesso aos medicamentos não só abrange a disponibilidade e a acessibilidade, mas também a aceitabilidade, o que garante uma seleção racional, uso apropriado e qualidade dos medicamentos. No contexto do presente estudo, um medicamento considera-se acessível se, após a sua aprovação pela EMA e registo em Portugal, o seu acesso for garantido através de um programa de acesso precoce ou através de financiamento público. Os processos de avaliação de medicamentos para efeito de financiamento público, tanto para dispensa na farmácia comunitária (comparticipação) como na farmácia hospitalar (avaliação prévia hospitalar), são morosos. Consequentemente, pode ser necessário utilizar o medicamento antes da conclusão do processo de avaliação, o que antecipa o acesso. É através dos mecanismos de PAP e AUE que o acesso é antecipado. O acesso engloba também a capacidade de um médico prescrever medicamentos adequados, os quais são posteriormente administrados ao doente para tratamento ou gestão de condições médicas específicas. (Chapman, S. et al., 2023).

A equidade é baseada na distribuição justa de recursos, oportunidades e condições para que todos os indivíduos alcancem o seu maior potencial de saúde, independentemente de qualquer fator social, demográfico e económico. É definida pela ausência de disparidades sistemáticas em saúde, particularmente associadas a desvantagens sociais. Para alcançar a equidade, é necessário criar condições que assegurem que toda a população tenha saúde. Para atingir esse objetivo, é necessário criar políticas e programas que abordam determinantes sociais que afetam a saúde, além do SNS (Serviço Nacional de Saúde), para reduzir e, em última instância, eliminar as disparidades no acesso a cuidados de saúde. O conceito de equidade pode ser distinguido em dois: equidade horizontal e equidade vertical. A equidade horizontal é igualdade de tratamento para necessidades iguais. Por exemplo, no contexto deste estudo, os medicamentos da mesma classe farmacoterapêutica terem igual quantidade de PAP aprovadas, pode denotar maior equidade horizontal. A equidade vertical associa-se ao tratamento diferente para os diferentes, por exemplo, neste estudo, haver maior número de PAP para medicamentos órfãos do que para medicamentos não órfãos. (Pedro Pita Barros, 2009; Raine et al., 2016; Folland et al., 2016)

1.4 Autorização de Utilização Excecional e Programa de Acesso Precoce

Em Portugal, desde o Decreto-Lei n.º 115/2017, há a obrigação de disponibilização de medicamentos sob AUE através de PAP desde a data de AIM, até à avaliação prévia. O objetivo desta medida é satisfazer as necessidades urgentes dos doentes, especialmente aqueles que estão em risco de vida ou de enfrentar complicações graves, enquanto aguardam a conclusão do processo de regulamentação. (*Decreto-Lei n.º 115/2017*, 2017)

A Autorização de Utilização Excecional (AUE) é uma autorização concedida pelo INFARMED, I.P., que permite o uso de medicamentos que não têm AIM em Portugal ou que, possuindo AIM, não estão efetivamente comercializados. A AUE pode ser concedida quando os medicamentos são considerados essenciais para a prevenção, diagnóstico ou tratamento de patologias específicas sem alternativas terapêuticas disponíveis, quando são necessários para impedir a propagação de agentes nocivos, ou em casos excecionais para doentes específicos. Se os medicamentos estiverem em

ensaios clínicos para a mesma indicação terapêutica ou se a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica emitir parecer desfavorável, a AUE não pode ser concedida. (*Decreto-Lei Nº 176/2006*, 2006; *Circular Informativa Nº 157/CD/100.20.200 24/08/2015*, 2015; *Decreto-Lei N.º 97/2015*, 2015; *Deliberação N.º 1546/2015*, 2015; *Circular Informativa N.º 126/CD/550.20.001*, 2018; *Circular Informativa Nº 174/CD/100.20.200*, 2018; *Deliberação n.º 840/2023*, 2023)

Figura 1 - Legislação em vigor das Autorizações de Utilização Excecional

O Programa de Acesso Precoce (PAP) permite a disponibilização de medicamentos objeto de AUE desde a aprovação da AIM e durante o prazo para o procedimento de avaliação prévia. Em Portugal, os medicamentos com AIM que ainda não possuem uma decisão de avaliação prévia estão sujeitos a este programa. Para solicitar um PAP, o titular da AIM deve apresentar um pedido ao INFARMED, I.P. contendo informações detalhadas sobre o medicamento, sua utilização, a população-alvo e justificação. (*Deliberação n.º 139/CD/2014,* 2014; *Circular Informativa n.º 132/CD/100.20.200*, 2017; *Deliberação n.º 80/CD/2017*, 2017)

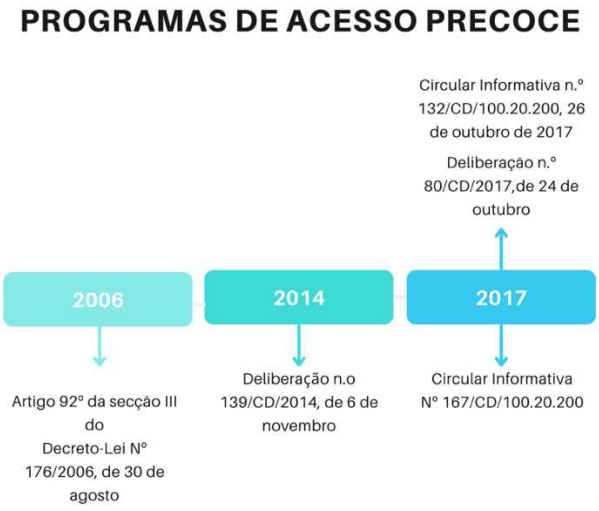

Figura 2 - Legislação em vigor dos Programas de Acesso Precoce

No âmbito regulamentar em Portugal, há uma interseção complexa entre a urgência de acesso a tratamentos inovadores e a necessidade de garantir a segurança e eficácia dos medicamentos disponíveis. Isso levanta uma série de questões pertinentes que necessitam de uma análise detalhada, que abrange os procedimentos cruciais à aprovação de Programas de Acesso Precoce (PAP) e Autorizações de Utilização Excecional (AUE), os critérios de elegibilidade do doente, o impacto económico das políticas em questão e as considerações éticas subjacentes.

2. Objetivos

O objetivo principal deste estudo é caracterizar o acesso a medicamentos em Portugal através dos PAPs, com os seguintes objetivos específicos:

a) Investigar e descrever a legislação e procedimentos relacionados com os PAPs e AUEs, incluindo as mudanças introduzidas pela Deliberação n.º 840/2023, de 31 de agosto;

b) Analisar qualitativa e a quantitativamente os medicamentos autorizados no âmbito dos PAPs (todos os PAP's ativos ou indeferidos registados no site do INFARMED, I.P. no dia 20 de julho de 2024), desde janeiro de 2015, com foco nas patologias abrangidas e nos medicamentos disponibilizados;

c) Avaliar o impacto da implementação dos PAPs no acesso aos medicamentos aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) desde janeiro de 2015, considerando aspetos como a disponibilidade e equidade no acesso.

3. Metodologia

3.1 Identificação do problema de investigação e hipóteses

Este estudo visa caracterizar o acesso a medicamentos em Portugal através de PAPs, entre 1 de janeiro de 2015 e 20 de julho de 2024.

Uma análise comparativa dos medicamentos que obtiveram acesso através de PAPs, face aos aprovados pela EMA e aos que possuem AIM em Portugal, poderá revelar lacunas no acesso a novas terapêuticas em Portugal.

3.2 Amostra

A amostra utilizada neste estudo inclui três categorias: os medicamentos aprovados pela EMA, os medicamentos que obtiveram AIM e se encontram registados em Portugal e os medicamentos ao abrigo de PAP, no período de 1 de janeiro de 2015 e 20 de julho de 2024. Consideraram-se como critérios de inclusão os seguintes: medicamentos para uso humano autorizados pela EMA, medicamentos com AIM em Portugal, bem como medicamentos abrangidos por um PAP, com ou sem decisão de deferimento. Foram excluídos todos os medicamentos genéricos, biossimilares e não sujeitos a receita médica.

3.3 Tipo de Estudo

Foi realizado um estudo misto (análise qualitativa e análise quantitativa), com utilização de dados secundários e dados numéricos. Este trabalho é um estudo misto porque compara padrões de aprovação e acesso a medicamentos em Portugal num período específico, através da análise de dados secundários e dados numéricos.

3.4 Descrição de variáveis

Todos os dados que permitem operacionalizar as variáveis de interesse foram extraídas de fontes oficiais da EMA, o EPAR (*European public assessment report*) e do INFARMED, o INFOMED[1] e a Lista dos PAPs.

[1] Site da base de dados INFOMED: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml

As variáveis consideradas no EPAR foram a categoria do medicamento (veterinário ou humano; apenas foram analisados os medicamentos de uso humano), o nome do medicamento, a substância ativa, o estado do medicamento (apenas foram incluídos os medicamentos autorizados), medicamento biossimilar (apenas foram incluídos os medicamentos não biossimilares), os medicamentos genéricos ou híbridos (apenas foram incluídos os medicamentos que não são genéricos nem híbridos), os medicamentos órfãos (foram incluídos medicamentos órfãos e não órfãos) e a data de autorização de introdução no mercado (apenas foram considerados os medicamentos com data de autorização de introdução no mercado entre 1 de janeiro de 2015 e 20 de julho de 2024).

As variáveis recolhidas a partir da base de dados do INFOMED foram a substância ativa/DCI (Denominação Comum Internacional), o nome do medicamento, medicamento genérico (foram excluídos os medicamentos genéricos, à semelhança das variáveis do EPAR), o estado de AIM (apenas foram incluídos medicamentos autorizados) e o estado da comercialização (foram incluídos medicamentos comercializados e não comercializados).

Por último, as variáveis extraídas da lista dos PAPs foram o nome do medicamento, a DCI, a decisão sobre o PAP (deferido ou indeferido), a data de decisão, a população alvo/indicação terapêutica, o nº de doentes incluídos e as condições/observações (PAP ativo com custos ou PAP ativo sem custos). De forma a potenciar a análise, foram incorporadas à base de dados criada variáveis adicionais. As variáveis em causa são: classe farmacoterapêutica, data de aprovação pela EMA, medicamento órfão e medicamento oncológico.

Serão também analisados o número total de medicamentos aprovados pela EMA, o número total de medicamentos com AIM registados no INFOMED, o número total de PAPs, o número de medicamentos com financiamento público e, por fim, o índice de disponibilidade. O índice de disponibilidade é calculado através do quociente entre o número de medicamentos registados em Portugal e o número de medicamentos aprovados pela EMA.

3.5 Descrição do Material e Métodos para Avaliação das Variáveis

3.5.1 Processo de Recolha de Dados

Os dados foram recolhidos através da consulta da base de dados EPAR da EMA, em que foram apenas incluídos os medicamentos inovadores aprovados no período especificado, excluindo genéricos e biossimilares.

Na base de dados do INFOMED foram selecionados todos os medicamentos com AIM e não genéricos durante o mesmo período. Posteriormente, foi efetuada uma verificação manual para garantir que apenas os medicamentos não genéricos e sujeitos a receita médica fossem incluídos na análise.

Os dados relativos aos PAPs foram extraídos diretamente da lista de PAPs do INFARMED no dia 20 de julho de 2024[2].

Para obter dados relativos a Programas de Acesso Precoce (PAPs) e Autorizações de Utilização Excecional (AUEs), consultou-se o site do INFARMED, onde apenas estavam disponíveis os PAPs ativos ou indeferidos à data de 20 julho de 2024. No entanto, para obter uma análise mais abrangente, foi enviado um pedido formal ao INFARMED, I.P., por correio eletrónico, a 13 de março de 2024, solicitando dados sobre PAPs que já não estão ativos e AUEs. Foi obtida uma resposta da entidade, indicando que se devia aguardar uma decisão. Até ao dia de hoje, essa resposta não foi recebida. Como resultado, não foi possível incluir dados sobre PAPs já finalizados e AUEs, o que representa uma limitação na abrangência dos resultados.

3.5.2 Processo de Validação dos Dados

A validação dos dados envolveu verificação cruzada entre as bases de dados, eliminação de duplicados e validação temporal.

Foi efetuado um cruzamento entre os medicamentos aprovados pela EMA e os constantes da base de dados do INFOMED, garantindo que apenas os aprovados pela EMA fossem validados na base de dados do INFOMED.

[2] https://www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/programa-de-acesso-precoce-a-medicamentos

Para garantir a integridade da base de dados final, foram eliminados todos os medicamentos que se repetiam na mesma base de dados. Esta verificação foi particularmente crucial na base de dados do INFOMED, uma vez que foram identificadas múltiplas pesquisas para o mesmo medicamento, mas com dosagens ou formas farmacêuticas diferentes.

Na base de dados final, os medicamentos incluídos foram analisados de forma a verificar se estavam de facto aprovados ou submetidos a PAP durante o período do estudo (1 de janeiro de 2015 a 20 de julho de 2024), através de criação de filtros no Excel.

3.6 Considerações éticas

Dado que o estudo se baseia em dados secundários já disponíveis publicamente, não foi necessário a obtenção de autorização à comissão de ética da Egas Moniz School of Health and Science. Apesar disso, o tratamento dos dados utilizados foi efetuado de forma a preservar a sua integridade, garantindo que nenhuma informação fosse distorcida.

3.7 Análise Estatística

A análise dos dados foi realizada de forma descritiva, com base nas variáveis recolhidas sobre os medicamentos aprovados pela EMA, os medicamentos detentores de AIM em Portugal e os medicamentos abrangidos por PAPs, no período entre 1 de janeiro de 2015 e 20 de julho de 2024. Para estas variáveis nominais e categóricas foram utilizadas medidas de frequência relativa.

Os dados foram organizados de forma a permitir uma análise detalhada dos PAPs. Esta análise inclui uma avaliação da evolução das taxas de deferimento e indeferimento ao longo dos anos, o número de doentes incluídos para classes farmacoterapêuticas relevantes, o número de deferimentos por classes farmacoterapêuticas relevantes, o número total de decisões por ano, o número de PAPs com custos e sem custos, bem como uma comparação entre medicamentos órfãos e não

órfãos, e oncológicos e não oncológicos. Adicionalmente, caracterizou-se o número de medicamentos autorizados, disponíveis e acessíveis, de forma a calcular o índice de disponibilidade, que reflete a proporção entre os medicamentos com AIM em Portugal e os medicamentos aprovados pela EMA.

A análise foi efetuada com recurso ao programa Excel, com a criação de gráficos de colunas e de barras, bem como tabelas dinâmicas.

3.8 Resultados Esperados

Prevê-se que este trabalho venha a identificar uma discrepância temporal entre a aprovação de medicamentos pela EMA e o acesso aos mesmos em Portugal. Adicionalmente, prevê-se que um número significativo de medicamentos se tornem acessíveis através do PAP, embora o programa possa apresentar limitações devido a barreiras burocráticas e/ou financeiras. É também esperado que medicamentos órfãos e oncológicos apresentem uma maior probabilidade de obter uma decisão de deferimento ao abrigo de PAP, refletindo a urgência de garantir o acesso rápido a tratamentos em áreas críticas.

4. Resultados

Nas secções 4.1e 4.2 apresentam-se os resultados da investigação e descrição da legislação e procedimentos relacionados com os PAPs e AUEs, incluindo as mudanças introduzidas pela Deliberação n.º 840/2023, de 31 de agosto.

4.1 Autorização de Utilização Excecional

A Autorização de Utilização Excecional é uma autorização que permite a utilização de medicamentos que não tenham uma Autorização de Introdução no Mercado, válida em Portugal ou que, apesar de terem AIM, não estão efetivamente comercializados no país. Este mecanismo serve para garantir o acesso a medicamentos considerados imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinadas patologias, desde que seja demonstrada a inexistência de alternativas terapêuticas. (*Decreto-Lei Nº 176/2006*, 2006)

4.1.1 Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, na sua atual redação

O Decreto-Lei n. º176/2006, de 30 de agosto, estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano em Portugal. Abrange várias áreas do setor do medicamento, nomeadamente o fabrico, controlo da qualidade, segurança e eficácia, introdução no mercado e comercialização dos medicamentos. A Secção II do referido decreto-lei refere-se às Autorizações Especiais, sendo que os artigos 92.º e 93.º constituem elementos fundamentais da regulamentação das AUEs. (*Decreto-Lei Nº 176/2006*, 2006)

4.1.1.1 Artigo 92.º - Autorização de utilização excecional

O artigo 92.º do Decreto-Lei n.º 176/2006 define as condições em que o INFARMED I.P. pode conceder uma AUE para um medicamento que não possua AIM em Portugal ou que, possuindo, não esteja comercializado. Deve verificar-se uma das seguintes condições:

a) Mediante justificação clínica, sejam considerados imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinadas patologias, desde

que seja demonstrada a inexistência de alternativa no conjunto de medicamentos com autorização de introdução no mercado;

b) Sejam necessários para impedir ou limitar a propagação, atual ou potencial, de agentes patogénicos, toxinas, agentes químicos, ou de radiação nuclear, suscetíveis de causar efeitos nocivos;

c) Em casos excecionais, sejam adquiridos por serviço farmacêutico ou farmácia de oficina e dispensados a um doente específico.

É importante referir que esta autorização não pode ser concedida a medicamentos experimentais que estejam envolvidos em ensaios clínicos para a indicação terapêutica para a qual são solicitados ou caso a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT), tendo sido consultada pelo INFARMED, I.P., emita parecer desfavorável à utilização do medicamento conforme descrito na alínea c). (*Decreto-Lei Nº 176/2006*, 2006)

4.1.1.2 Artigo 93.º: Autorização de comercialização de medicamentos sem autorização ou registo válidos em Portugal

Para além do artigo 92.º, o artigo 93.º do Decreto-Lei permite que o INFARMED, I.P. autorize, por razões fundamentadas de saúde pública, ainda que abrangidas pelo disposto no artigo 92.º, a comercialização de medicamentos sem autorização ou registos válidos em Portugal ou que não tenham sido objeto de um pedido de autorização ou registo válido (*Decreto-Lei Nº 176/2006*, 2006).

4.1.2 Tipos de AUE

Ao abrigo da Deliberação n.º 840/2023, de 31 de agosto, as AUEs estão sujeitas a procedimentos e condições de atribuição e podem ser classificadas da seguinte forma: (Deliberação n.º 840/2023, de 31 de agosto 2023)

a) AUE destinada a doente específico
    1. Pedido de AUE por entidades com autorização de aquisição direta
    2. AUE por farmácia de oficina

b) AUE destinada a grupos de doentes ou grupos populacionais

Com o objetivo de agilizar e simplificar o processo inerente aos pedidos de utilização excecional, foram publicadas a CI n.º 157/CD/100.20.200, de 24 de agosto de 2015, a CI n.º 107/CD/100.20.200, de 29 de agosto de 2017, a CI N.º 126/CD/550.20.001 de 04 de setembro de 2018, a CI n.º 174/CD/100.20.200 de 17 de dezembro de 2018, a CI N.º 107/CD/100.20.200, de 30 de setembro de 2021, CI N.º 108/CD/100.20.200, de 30 de setembro de 2021, a CI n.º 015/CD/100.20.200, de 14 de fevereiro de 2022, CI n.º 036/CD/100.20.200, de 20 de abril de 2022, CI n.º 069/CD/100.20.200, de 24 de junho de 2022, CI 067/CD/100.20.200 de 23 de junho de 2022. O Regulamento n.º 1546/2015, de 18 de junho, foi revisto através da Deliberação n.º 91/CD/2018 de 14 de dezembro, da Deliberação n.º 086/CD/2021, de 9 de setembro, da Deliberação n.º 1079/2021, de 21 de outubro, e por fim, da Deliberação n.º 840/2023, de 31 de agosto.

Neste sentido, de acordo com o previsto no quadro regulamentar e legal atual, é importante definir e caracterizar os diferentes tipos de autorizações de utilização excecionais.

4.1.2.1 AUE destinada a doente específico

A AUE destinada a doente específico pode ser concedida às entidades com autorização de aquisição direta de medicamentos, com comprovação da imprescindibilidade do medicamento face às alternativas terapêuticas, mediante justificação clínica individualizada. A AUE destinada a doente específico pode também ser utilizada pela farmácia de oficina para adquirir medicamentos, que se consideram automaticamente abrangidos por autorização excecional, desde que observadas as condições necessárias. (*Deliberação n. º 840/2023*, 2023).

4.1.2.1.1 Pedido de AUE por entidades com autorização de aquisição direta

1 - As entidades com autorização de aquisição direta de medicamentos podem requerer AUE para doente específico para:

a) Medicamentos que não possuam autorização de introdução no mercado (AIM) em Portugal, incluindo os que disponham de provas experimentais preliminares,

nomeadamente resultados de ensaios clínicos iniciais, que façam pressupor a atividade de um medicamento na indicação clínica em causa.

a) Os medicamentos que tenham AIM em Portugal, mas para os quais não tenha sido celebrado contrato de avaliação prévia e desde que não exista decisão de indeferimento do procedimento de avaliação prévia para a indicação terapêutica em causa, de acordo com os termos, critérios e condições previstos no Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua atual redação.

2 - O pedido de AUE destinado a doente específico é submetido na plataforma SIATS (Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde) que inclui, designadamente, informação relativa a:

i) Caracterização do Doente

ii) Caracterização do(s) Medicamento(s)

iii) Descrição do tratamento

iv) Descrição dos medicamentos associados (se aplicável)

v) Documentação do pedido

3 - Os termos e elementos da instrução do pedido e respetiva tramitação observam o disposto nas normas de utilização do SIATS publicitados no manual de utilizador disponível na página eletrónica do INFARMED, I. P.

4 - Nas situações a que se refere a alínea b) do n.º 1, e no caso de medicamento com AIM ou nova indicação terapêutica que tenham sido autorizados após 08/09/2017, deve ser ainda considerada a necessidade de enquadramento em Programa de Acesso Precoce (PAP), nos termos previstos no n.º 13 do artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua atual redação, assim como o

disposto na Deliberação n.º 80/CD/2017, de 24 de outubro de 2017, que estabelece o Regulamento relativo aos Programas de Acesso Precoce.

5 - Para os medicamentos referidos no presente artigo, poderá o INFARMED, I. P., em casos excecionais e devidamente justificados, nomeadamente para efeitos de constituição de stock de urgência em hospitais, permitir que a caracterização dos doentes, prevista no n.º 3 do presente artigo, ocorra numa fase posterior à concessão da AUE. (*Deliberação n. º 840/2023*, 2023).

4.1.2.1.2 AUE por farmácia de oficina

Por estar fora do âmbito deste trabalho, a AUE por farmácia de oficina não vai ser abordada.

4.1.2.2 AUE destinada a grupos de doentes ou grupos populacionais

1 - A AUE destinada a grupos de doentes ou grupos populacionais pode ser concedida a pedido das seguintes entidades autorizadas pelo INFARMED, I. P.:

a) Detentor de autorização de aquisição direta de medicamentos;
b) Titulares de autorização de introdução no mercado;
c) Distribuidores por grosso de medicamentos de uso humano;
d) Titulares de autorização de fabrico de medicamentos de uso humano.

2 - As AUE referidas no número anterior podem, após avaliação, ser concedidas a:

a) Medicamentos que não possuam AIM em Portugal;
b) Medicamentos que possuam AIM em Portugal, mas não se encontrem efetivamente comercializados;
c) Lotes de medicamentos estritamente necessários a colmatar ruturas de fornecimento quando, comprovadamente, não houver alternativa terapêutica, ainda que rotulados em língua diferente da aprovada em sede de AIM;

3 - O pedido de AUE referido no n.º 1 é apresentado em formulário próprio, disponibilizado na página eletrónica do INFARMED, I. P., no qual devem constar, nomeadamente, os seguintes elementos:

a) Identificação do medicamento objeto de AUE, incluindo:
i) Comprovativo de autorização de introdução no mercado do medicamento no país de origem, se aplicável;
ii) Identificação do lote e respetivo certificado de análise do lote a distribuir, se aplicável;
iii) Resumo das Características do Medicamento (RCM), Folheto Informativo (FI) e rotulagem aprovados no país de origem do medicamento, se aplicável;
b) Entidade requerente;
c) Justificação da imprescindibilidade do medicamento, exceto nas situações identificadas pelo INFARMED, I.P.;
d) Quantidade do medicamento a importar;
e) Estimativa do número de doentes a tratar, se aplicável;
f) Identificação das entidades que vão adquirir o medicamento, se aplicável;
g) Preço a praticar, preço de aquisição e preço autorizado no país de origem, se aplicável.

4 - As entidades mencionadas nas alíneas c) e d) do n.º 1 devem, no caso dos medicamentos previstos nas alíneas a) e b) do n.º 2, comunicar ao INFARMED, I. P. a data de receção do medicamento em armazém e respetivas quantidades, bem como as quantidades de medicamentos que tenham fornecido, indicando as entidades em causa e a respetiva data. (*Deliberação n. º 840/2023*, 2023).

4.1.3 Condições gerais relativas à concessão de AUE

4.1.3.1 Conteúdo e vigência da autorização

1 - Na autorização concedida ao abrigo do presente regulamento vem estabelecida a sua vigência, o número de unidades e as respetivas condições da autorização.

2 - Sem prejuízo do disposto no número anterior, para as AUE relativas a doente específico solicitada pelas entidades detentoras de autorização de aquisição direta, a autorização é concedida podendo o medicamento ser fornecido enquanto as condições do tratamento se mantiverem, não ficando limitada às quantidades inicialmente aprovadas.

3 - A AUE concedida é sempre de natureza excecional e temporária, podendo ser suspensa ou revogada, pelo INFARMED, I. P., por razões de saúde pública ou sempre que o medicamento em causa seja suscetível de apresentar risco para a saúde.

4 - A decisão referida no presente artigo é de natureza urgente, ficando dispensada a realização de audiência dos interessados nos termos e para os efeitos previstos no Código do Procedimento Administrativo.

5 - Caso o pedido de AUE seja para medicamento contendo estupefacientes ou substâncias psicotrópicas, deve ainda obedecer às condições especiais estabelecidas no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, na sua redação atual e no Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro, na sua redação atual. (*Deliberação n. º 840/2023*, 2023).

4.1.4 Dever de comunicação ao INFARMED, I. P.

1 - As entidades com autorização de aquisição direta devem comunicar mensalmente todos os dados de consumo dos medicamentos cuja utilização excecional foi autorizada.

2 - As farmácias de oficina devem comunicar, até ao dia 15 do 1.º mês de cada semestre civil, os medicamentos adquiridos e dispensados ao abrigo do presente Regulamento.

3 - Além dos elementos previstos no n.º 5 do artigo 5.º, os titulares de autorização de introdução no mercado, distribuidores por grosso de medicamentos de uso humano e os titulares de autorização de fabrico de medicamentos de uso humano devem comunicar mensalmente os dados de colocação no mercado, de acordo com as orientações a emitir pelo INFARMED.

Tabela 1 - *Compilação dos detalhes inerentes aos diferentes tipos de autorizações de utilização excecionais, segundo a Deliberação n.º 1546/2015, de 18 de junho de 2015 e a Deliberação n.º840/2023, de 31 de agosto de 2023 (Tabela Adaptada de "O papel das autorizações de utilização excecional no acesso precoce a medicamentos inovadores de uso humano em Portugal – enquadramento legal e regulamentar e contexto atual") (M.Guerreiro, O papel das autorizações de utilização excecional no acesso precoce a medicamentos inovadores de uso humano em Portugal – enquadramento legal e regulamentar e contexto atual, 2021)*

Critérios	**AUE destinada a doente específico por entidades com autorização de aquisição direta**	**AUE destinada a grupos de doentes ou grupos populacionais**
Legislação e normas em vigor	Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto Deliberação n.º 1546/2015, de 6 de agosto CI n.º 157/CD/100.20.200, de 24 de agosto de 2015 CI n.º 126/CD/550.20.001 de 27 de setembro de 2017 Deliberação n.º 91/CD/2018 de 14 de dezembro CI n.º 174/CD/100.20.200 de 17 de dezembro de 2018 Deliberação n.º 086/CD/2021, de 9 de setembro CI n.º 107/CD/100.20.200, de 30 de setembro de 2021 CI n.º 108/CD/100.20.200, de 30 de setembro de 2021 Deliberação n.º 1079/2021, de 21 de outubro CI n.º 015/CD/100.20.200, de 14 de fevereiro de 2022 CI n.º 036/CD/100.20.200, de 20 de abril de 2022 CI n.ª 067/CD/100.20.200 de 23 de junho de 2022 CI n.º 069/CD/100.20.200, de 24 de junho de 2022 Deliberação n.º 840/2023, de 31 de agosto.	
Quem inicia e a quem é direcionado o pedido?	Entidade com autorização de aquisição direta. Os pedidos são submetidos ao INFARMED I.P por doentes específico, via SIATS.	Entidade com autorização de aquisição direta/ Titulares de autorização de introdução no mercado/ Distribuidores por grosso de medicamentos de uso humano/ Titulares de autorização de fabrico de medicamentos de uso humano. Os pedidos são apresentados em formulário próprio, disponibilizado na página eletrónica do INFARMED, I. P.
Quem pode beneficiar?	Doentes que necessitam de medicamentos considerados imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinadas patologias, para as quais não existam alternativas terapêuticas.	
Quem autoriza/avalia?	INFARMED, I.P.	
Validade	A AUE concedida é sempre de natureza excecional e temporária, podendo ser suspensa ou revogada, pelo INFARMED, I. P., por razões de saúde pública ou sempre que o medicamento em causa seja suscetível de apresentar risco para a saúde	
Tempos de aprovação	Não definidos	

Exclusões	- Medicamentos destinados a ensaios clínicos; - Utilização de medicamentos em indicação terapêutica diferente da autorizada em sede de autorização de introdução no mercado em Portugal, quando esta exista; - Medicamentos manipulados; - Medicamentos homeopáticos com AIM ou de registo simplificado; - Medicamentos tradicionais à base de plantas.
Isentos de encargos?	Não

4.2 Programa de Acesso Precoce

Os programas de acesso precoce proporcionam uma via de acesso a medicamentos sem AIM em Portugal ou com AIM em Portugal, mas sem decisão de avaliação prévia no SNS, para o tratamento de determinadas patologias, desde que seja demonstrada a inexistência de alternativa terapêutica. Desde a data de concessão de AIM e durante o prazo legalmente previsto para o procedimento de avaliação prévia, a cedência dos medicamentos objeto da autorização de utilização excecional, é efetuada ao abrigo de Programa de Acesso Precoce a medicamentos. (*Deliberação n.º 80/CD/2017*, 2017).

Os PAPs são regulamentados pela Deliberação n.º 139/CD/2014, de 6 de novembro, posteriormente alterada pela Deliberação n.º 80/CD/2017, de 24 de outubro. No entanto, a versão integral do Regulamento aprovado pela Deliberação n.º 139/CD/2014, de 6 de novembro, mantém-se aplicável aos PAPs autorizados ao abrigo do mesmo. Acresce que os PAPs são complementarmente regulamentos pela CI n.º 132/CD/100.20.200, de 26 de outubro de 2017 e a CI n.º 167/CD/100.20.200, de 21 de dezembro de 2017. Adicionalmente, os PAPs estão ao abrigo do artigo 92º do Decreto-Lei nº 176/2006, que autoriza a utilização de medicamentos para uso humano sem AIM em Portugal ou com AIM em Portugal, mas sem decisão de avaliação prévia no Serviço Nacional de Saúde. Estes documentos definem as condições e os procedimentos a serem seguidos no âmbito de um PAP. (*Deliberação n.º 139/CD/2014*, 2014; *Deliberação n.º 80/CD/2017*, 2017; *CI n.º 132/CD/100.20.200*, 2017; *CI n.º 167/CD/100.20.200*, 2017; *Decreto-Lei n.º 176/2006*, 2006).

4.2.1 Tipos de PAP

Devido à existência de condições e procedimentos díspares, os PAP podem ser classificados em duas categorias:

a) Medicamentos para uso humano sem AIM em Portugal
b) Medicamentos com AIM sem decisão de avaliação prévia (Deliberação n.º 80/CD/2017, de 24 de outubro, 2017)

4.2.1.1 Medicamentos para uso humano sem AIM em Portugal

A autorização de programa para a utilização precoce do medicamento fica condicionada à verificação de que o medicamento, sem AIM em Portugal, tenha a sua eficácia e segurança de emprego demonstradas com base em resultados de ensaios clínicos precedentes, nomeadamente os realizados com vista a um pedido de AIM e desde que se possa presumir um benefício-risco favorável na utilização do medicamento.

4.2.1.1.1 Requerimento

A utilização de medicamentos destinados ao tratamento, prevenção e diagnóstico de doenças raras ou graves ou extremamente debilitantes e que sejam imprescindíveis por não existirem alternativas terapêuticas satisfatórias autorizadas e a incluir em programa de utilização deve ser requerida ao Conselho Diretivo do INFARMED pelo titular dos direitos sobre o medicamento estabelecidos num Estado membro do Espaço Económico Europeu (EEE).

O requerimento deve ser dirigido ao Presidente do Conselho Diretivo do INFARMED, I.P. e dele devem constar:

i. Nome ou firma e domicílio ou sede do requerente;
ii. Número de identificação atribuído pelo Registo Nacional de Pessoas Coletivas ou número fiscal de contribuinte, caso o requerente tenha a sua sede, domicílio ou estabelecimento principal em Portugal;
iii. Nome proposto para o medicamento, no caso de existir, INN, ou código identificador;
iv. Forma farmacêutica e composição quantitativa e qualitativa de todos os componentes do medicamento, designadamente substâncias ativas e

excipientes, acompanhada, no caso de existir, da denominação comum, ou, na sua falta, da menção da denominação química;

v. Indicação dos EMs em que tenha sido apresentado pedido de AIM para o medicamento em questão, se aplicável;

vi. Caso o pedido de AIM não tenha sido ainda submetido, deverá ser indicada a data previsível de submissão do pedido de AIM;

vii. Informação relativa ao estatuto regulamentar do medicamento, incluindo a utilização a título excecional e precoce do medicamento noutros Estados-membros da União Europeia;

viii. Número máximo de doentes elegíveis para tratamento com o medicamento e devida justificação.

O requerimento deve ser acompanhado dos seguintes elementos e documentos:

a) Dossiê de medicamento ou dossiê de pedido de AIM, caso ainda não tenha sido apresentado ao INFARMED, I.P. ou à Agência Europeia do Medicamento (EMA);

b) Caso o medicamento não seja fabricado em Portugal, autorização de fabrico do medicamento por parte do fabricante, no respetivo país ou certificado de Boas Práticas de Fabrico emitidas por Estado Membro da União Europeia ou com acordo de Reconhecimento Mútuo (MRA);

c) Se aplicável, cópia de designação órfã, de acordo com o Regulamento (CE) n.º 141/2000, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 1999;

d) Informação do medicamento para os profissionais de saúde ou, se disponível, o resumo das características do medicamento;

e) Informação do medicamento para os doentes ou, se disponível, folheto informativo;

f) Se aplicável, cópia dos aconselhamentos científicos que tenham sido prestados pelo INFARMED, I.P., pela EMA ou por outra autoridade competente de um Estado membro do EEE;

g) Condições de utilização terapêutica e condições de recolha de informação e que deverão incluir, pelo menos, os seguintes elementos:

1) Âmbito do pedido:

- Objetivo e fundamentação da utilização do medicamento no âmbito da autorização para acesso precoce;
- Indicações terapêuticas;
- População-alvo, incluindo os critérios de exclusão e inclusão;
- Quantidade do medicamento a utilizar, incluindo a dose diária;
- Número previsto de doentes a tratar e devida justificação.

2) Resumo da segurança e eficácia do medicamento;
3) Os procedimentos de recolha de informação, nomeadamente em matéria de:

   - Quantidades utilizadas do medicamento;
   - Efetividade do medicamento.

4) Medidas de minimização de risco;
5) Cuidados em populações especiais;
6) Precauções com a administração concomitante com outros medicamentos e restrições;
7) Condições para a utilização do medicamento, nomeadamente quanto ao seu manuseamento, dispensa e destruição.

h) Consentimento informado em termos idênticos aos estabelecidos na Lei n.º 21/2014, de 16 abril, com as necessárias adaptações e devidamente aprovado pela Comissão de Ética Competente.

O INFARMED, I.P. tem um prazo de 5 dias para aprovar o Programa de Acesso Precoce ou solicitar esclarecimentos aos requerentes relativos à eficácia, segurança e fabrico do medicamento. Caso haja um pedido de esclarecimentos, os requerentes devem responder no prazo de 5 dias, sendo que o INFARMED, I.P. tem um prazo de 5 dias para proceder à decisão após receção das referidas respostas. (*Deliberação n.º 80/CD/2017*, 2017)

4.2.1.2 Medicamentos com AIM sem decisão de avaliação prévia

De acordo com o disposto no n.º 13 do artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na redação que lhe foi dada pelo Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro, desde a data de concessão de autorização de introdução no mercado e durante

o prazo legalmente previsto para o procedimento de avaliação prévia, a cedência dos medicamentos objeto da autorização de utilização excecional é efetuada ao abrigo de Programa de Acesso Precoce a Medicamentos. (*Deliberação n.º 80/CD/2017*, 2017).

O prazo de isenção de encargos com a aquisição do medicamento pela entidade hospitalar não pode ultrapassar o limite máximo de 105 e 210 dias de calendário, respetivamente, para os casos previstos nas alíneas b) e c) do n.º 1 do artigo 11.º da Portaria n.º 195-A/2015, de 30 de junho de 2015, na redação que lhe foi conferida pela Portaria n.º 270/2017, de 12 de setembro. O decurso dos prazos previstos determina automaticamente o fim da isenção de encargos com a aquisição do medicamento pela entidade hospitalar, independentemente da obrigação de manutenção do PAP até à conclusão do procedimento de avaliação prévia, sendo as condições de aquisição e fornecimento acordadas entre o INFARMED, I.P. e os requerentes. (*Deliberação n.º 80/CD/2017*, 2017).

4.2.1.2.1 Requerimento

O requerimento a estes PAPs deve ser apresentado pelo titular da autorização de introdução no mercado ao Presidente do Conselho Diretivo do INFARMED, I.P. Deve incluir os seguintes elementos:

i. Nome ou firma e domicílio ou sede do requerente;
ii. Número de identificação atribuído pelo Registo Nacional de Pessoas Coletivas ou número fiscal de contribuinte, caso o requerente tenha a sua sede, domicílio ou estabelecimento principal em Portugal;
iii. Nome do medicamento;
iv. Número de registo do medicamento;
v. Fundamento da utilização do medicamento no âmbito do programa de acesso precoce;
vi. População–alvo;
vii. Número máximo de doentes a tratar e devida justificação;
viii. Prazo do programa de acesso precoce.

De acordo com o estabelecido, o INFARMED, I.P deve aprovar o PAP dentro de um prazo de cinco dias. Em caso de pedido de informação adicional por parte do INFARMED, I.P, os requerentes devem responder no prazo de cinco dias. Após a

receção das respostas, o INFARMED, I.P dispõe de cinco dias para tomar uma decisão. Nos casos em que seja identificado um risco iminente de vida, os prazos acima referidos são reduzidos para 24 horas. (*Deliberação n.º 80/CD/2017*, 2017).

4.2.2 Vigência da autorização

Qualquer autorização concedida para um programa de acesso precoce, em conformidade com o disposto na Deliberação n.º 80/CD/2017, de 24 de outubro, caduca:

a) Para os medicamentos sem AIM, no prazo de 6 meses ou caso o número de doentes incluídos seja alcançado;
b) Para os medicamentos com AIM, decorridos os prazos para o procedimento de avaliação prévia previstos no artigo 11.º da Portaria n.º 195-A/2015, de 30 de junho de 2015, na redação que lhe foi conferida pela Portaria n.º 270/2017, de 12 de setembro;
c) Caso seja proposto pelo requerente prazo de maior duração, no final do prazo proposto e autorizado pelo INFARMED;
d) Caso o número máximo de doentes previsto no instrumento de autorização de programa de acesso precoce a medicamento seja atingido;
e) Para os medicamentos com AIM quando exista uma decisão final de financiamento no âmbito do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, com as alterações introduzidas pelo Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro. (*Deliberação n.º 80/CD/2017*, 2017).

4.2.3 Farmacovigilância

O INFARMED, I.P. deve suspender por um prazo de 90 dias, ou revogar autorização para acesso precoce a medicamento, sempre que o medicamento seja suscetível de apresentar risco para a saúde pública, nomeadamente na emergência de novos dados ou da interpretação dos mesmos, na sequência da avaliação de dados de farmacovigilância, ou quando esteja desconforme com as condições da respetiva autorização.

4.2.4 Dever de Transparência

O INFARMED deve publicitar mensalmente no seu sítio na internet os dados referentes aos Programas de acesso precoce aprovados com referência ao medicamento, população alvo e número de doentes incluídos.

Tabela 2 - *Compilação dos detalhes inerentes aos diferentes tipos de programas de acesso precoce, segundo a Deliberação n.º 80/CD/2017 de 24 de outubro de 2017 (Tabela Adaptada de "O papel das autorizações de utilização excecional no acesso precoce a medicamentos inovadores de uso humano em Portugal – enquadramento legal e regulamentar e contexto atual") (M.Guerreiro, O papel das autorizações de utilização excecional no acesso precoce a medicamentos inovadores de uso humano em Portugal – enquadramento legal e regulamentar e contexto atual, 2021)*

Critérios	**PAP para medicamentos de uso humano sem AIM em Portugal**	**PAP para medicamentos de uso humano com AIM em Portugal sem decisão de avaliação prévia**
Legislação e normas em vigor	Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto Deliberação n.º 139/CD/2014, de 6 de novembro Deliberação n.º 80/CD/2017, de 24 de outubro CI n.º 132/CD/100.20.200, de 26 de outubro de 2017 CI n.º 167/CD/100.20.200, de 21 de dezembro de 2017, 2017	
Quem inicia e a quem é direcionado o pedido?	Titular dos direitos sobre o medicamento estabelecido num Estado membro do Espaço Económico Europeu (EEE). O requerimento deve ser dirigido ao Presidente do Conselho Diretivo do INFARMED, I.P.	Titular de autorização de introdução no mercado. O requerimento deve ser dirigido ao Presidente do Conselho Diretivo do INFARMED, I.P
Quem pode beneficiar?	Doentes com doenças raras ou graves ou extremamente debilitantes em que seja imprescindível a utilização de medicamentos sem AIM ou com AIM, mas sem decisão de avaliação prévia, por não existirem alternativas terapêuticas satisfatórias autorizadas	
Quem autoriza/avalia?	INFARMED, I.P	
Validade	- 6 meses – Até que o número de doentes incluídos no PAP seja alcançado	- Até terminar o prazo para o procedimento de avaliação prévia previsto no artigo 11º da Portaria n.º 195-A/2015, de 30 de junho de 2015 (75 dias para avaliação prévia de medicamentos) - Até que o número de doentes incluídos no PAP seja alcançado – Até à decisão final de financiamento público
Tempos de aprovação	O INFARMED, I.P. tem 5 dias para aprovar ou solicitar esclarecimentos aos requerentes	

Exclusões	- Medicamentos experimentais abrangidos pela Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, conforme estipulado no n.º 2 do artigo 92.º do decreto-lei n.º 176/2006, de 30 agosto, republicado pelo decreto-lei n.º 128/2013; - Medicamentos manipulados; - Medicamentos homeopáticos; - Medicamentos tradicionais à base de plantas; - Medicamentos derivados do plasma humano selecionados ao abrigo dos concursos da Administração Central do Sistema de Saúde, I.P.
Isentos de encargos?	Sim, exceto quando o prazo de isenção de encargos é ultrapassado (75 dias para os medicamentos não genéricos cuja denominação comum internacional ou indicação terapêutica já se encontre comparticipada ou com autorização de utilização ou 180 dias para os medicamentos cuja denominação comum internacional ou indicação terapêutica ainda não esteja comparticipada ou sem autorização de utilização).

4.3 Análise qualitativa e quantitativa dos medicamentos autorizados no âmbito dos PAPs

A análise qualitativa incide em três áreas fundamentais: em primeiro lugar, o número de PAPs que foram deferidos e indeferidos; em segundo lugar, a distribuição dos PAPs deferidos por classe farmacoterapêutica; e em terceiro lugar, o número de deferimentos e indeferimentos por classe farmacoterapêutica.

4.3.1 Análise Qualitativa

De seguida são apresentados os resultados relativos à análise qualitativa, começando com uma figura que ilustra o número de PAP deferidos e indeferidos.

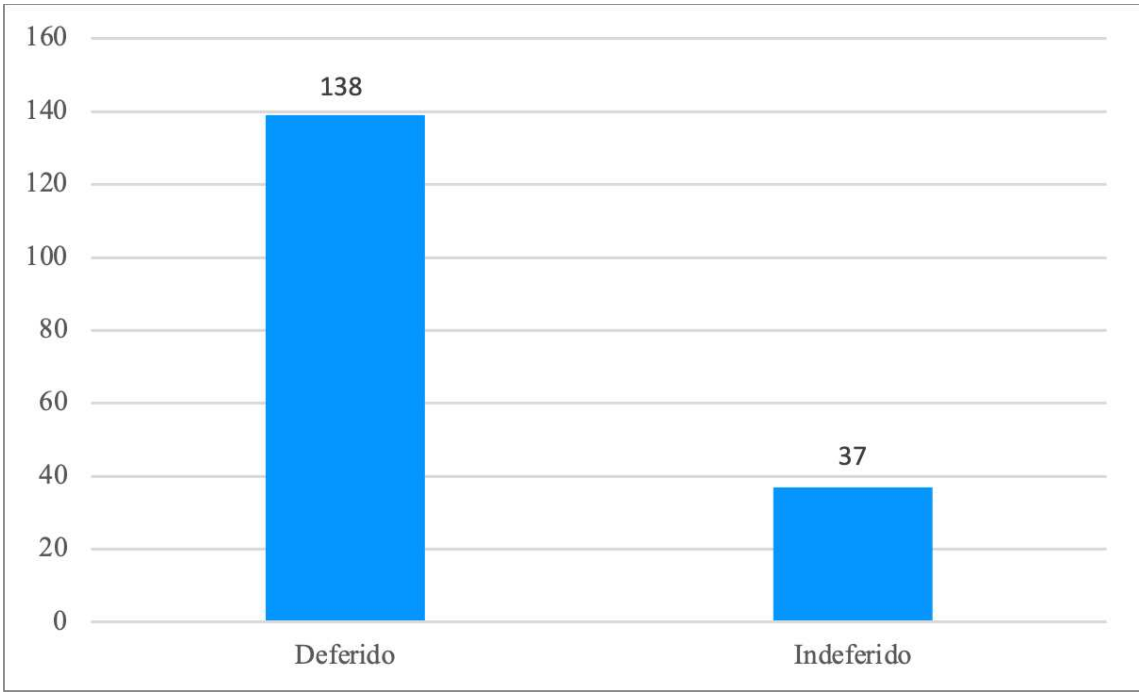

Figura 3 - *Número de PAP deferidos e indeferidos*

Das 176 decisões de PAP analisadas, 138 correspondem a deferimentos (78%) e 37 a indeferimentos (22%). (ver figura 3).

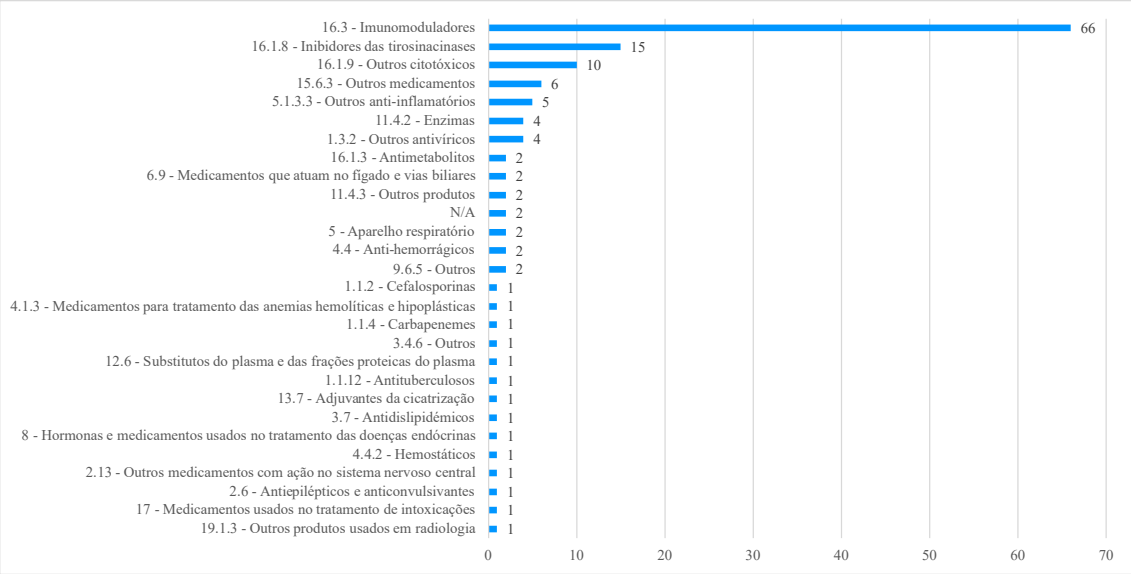

Figura 4 - *Distribuição dos Programas de Acesso Precoce (PAP) deferidos por classe farmacoterapêutica*

A classe dos imunomoduladores apresenta 66 deferimentos, representando o maior número entre as classes analisadas (ver figura 4). Outras classes com número expressivo de deferimentos incluem os outros citotóxicos (10 deferimentos) e os inibidores das tirosinacinases (15 deferimentos). Diversas classes farmacoterapêuticas registaram apenas um medicamento deferido.

Após a análise da distribuição dos PAPs deferidos por classe farmacoterapêutica e do número total de PAPs deferidos e indeferidos, será feita uma análise detalhada do número de PAPs deferidos e indeferidos por classe farmacoterapêutica.

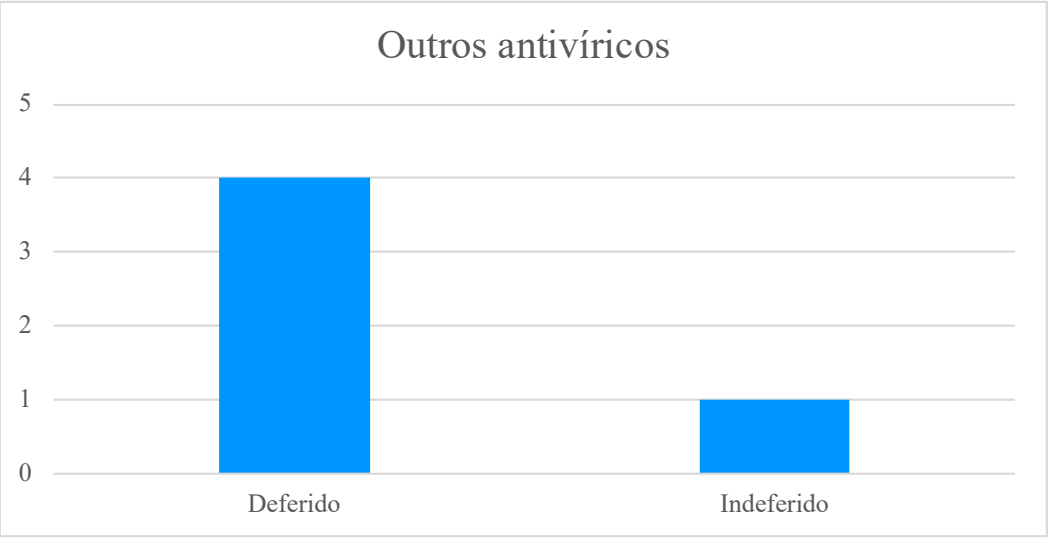

Figura 5 - *Número de deferimentos e indeferimentos de PAPs para a classe farmacoterapêutica 1.3.2 - Outros antivíricos*

Existem quatro decisões de deferimento e uma de indeferimento nesta classe farmacoterapêutica, correspondendo a uma percentagem de deferimento de 80% (ver figura 5). Esta classe tem um peso relativamente pequeno no conjunto de todos os pedidos.

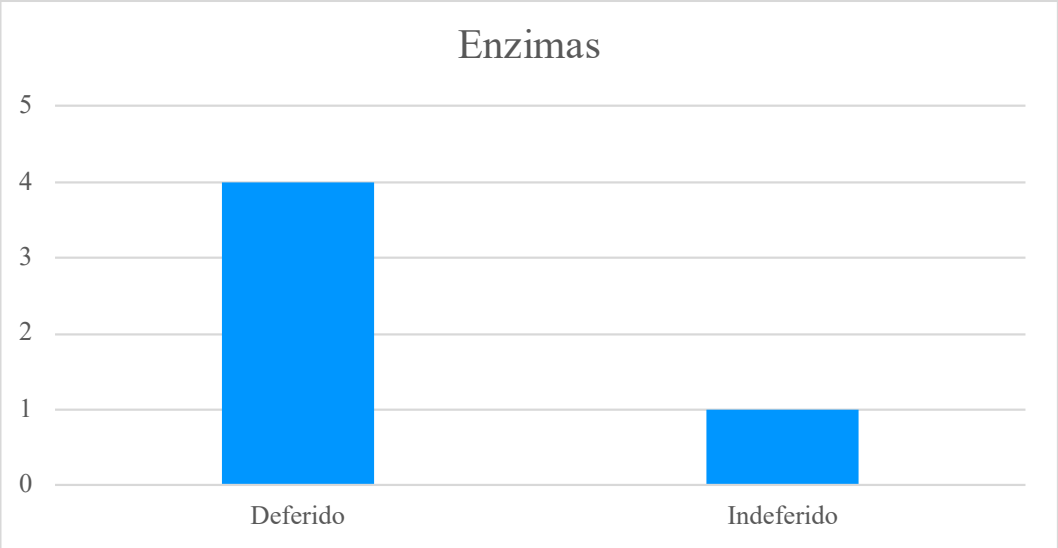

Figura 6 - *Número de deferimentos e indeferimentos de PAPs para a classe farmacoterapêutica 11.4.2 – Enzimas*

Nos medicamentos enzimáticos, registam-se quatro deferimentos e um indeferimento, correspondendo a uma percentagem de deferimento de 80% (ver figura 6).

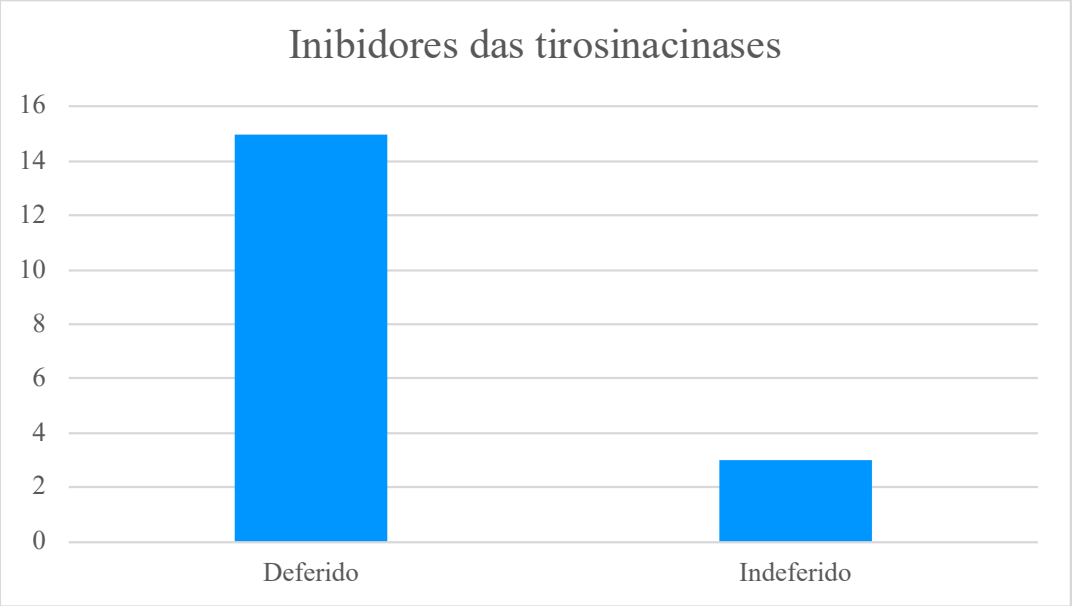

Figura 7 - *Número de deferimentos e indeferimentos de PAPs para a classe farmacoterapêutica 16.1.8 - Inibidores das tirosinacinases*

Os inibidores das tirosinacinases registaram 15 deferimentos e 3 indeferimentos, correspondendo a uma percentagem de deferimento de 83,3% (ver figura 7).

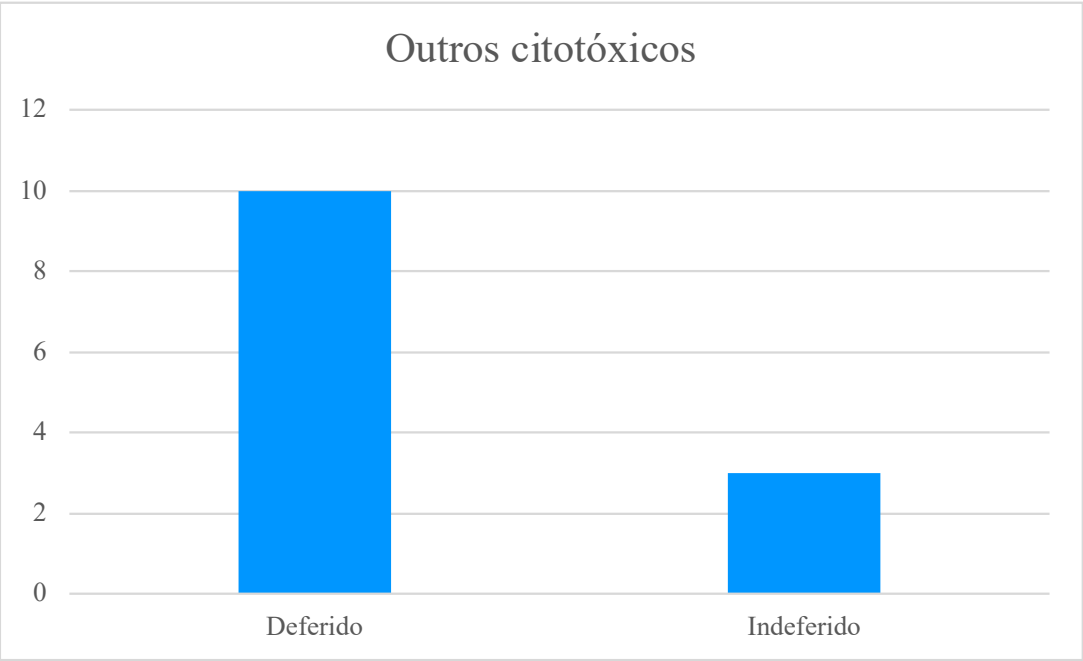

Figura 8 - *Número de deferimentos e indeferimentos de PAPs para a classe farmacoterapêutica 16.1.9 – Outros citotóxicos*

Os outros citotóxicos registaram 10 pedidos deferidos e 3 indeferidos, resultando numa percentagem de deferimento de 76,9%, a mais baixa entre as classes terapêuticas analisadas (ver figura 8).

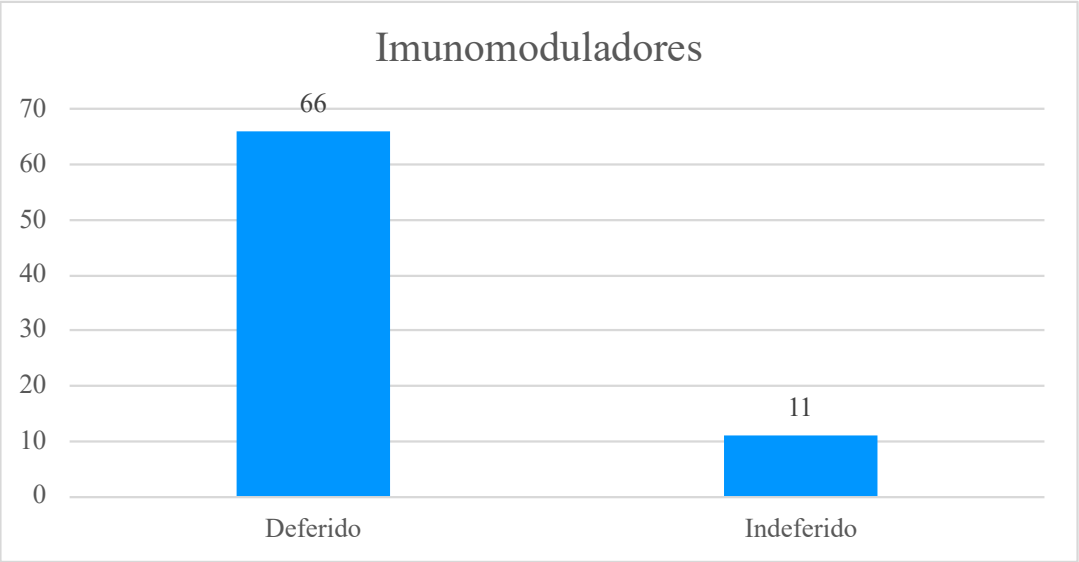

Figura 9 - *Número de deferimentos e indeferimentos de PAPs para a classe farmacoterapêutica 16.3 – Imunomoduladores*

Durante o período em estudo, registaram-se 66 deferimentos e 11 indeferimentos na classe dos imunomoduladores, resultando numa percentagem de deferimento de 85,7% (ver figura 9).

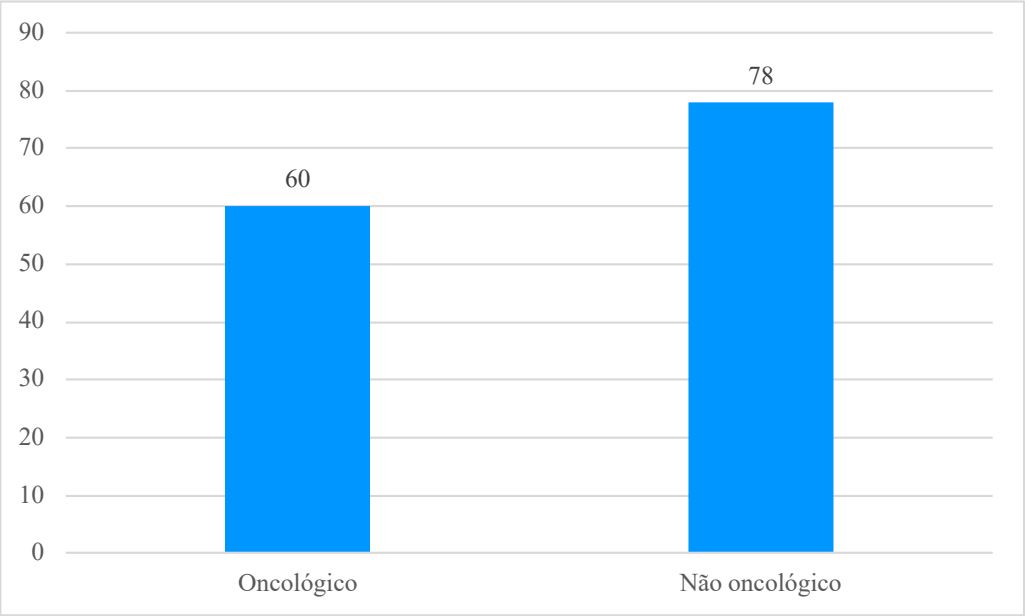

Figura 10 - *Distribuição de número de PAP por medicamentos oncológicos e não oncológicos*

A figura 8 compara os medicamentos oncológicos e não oncológicos, mostrando que 60 PAPs foram deferidos para medicamentos oncológicos e 78 para medicamentos destinados ao tratamento de outras doenças.

4.3.2 Análise Quantitativa

A análise quantitativa incide sobre o número de PAPs por ano entre 2017 e 2024, na distribuição dos PAPs por PAPs ativos com custos e PAPs ativos sem custos e a taxa de deferimento e de indeferimento dos PAP por ano e a sua evolução.

De seguida são apresentados os resultados relativos à análise quantitativa, começando com uma figura que ilustra a distribuição anual dos PAP entre 2017 e 2024. Apesar de o período de análise começar em 2015, só há dados de PAPs a partir de 2017.

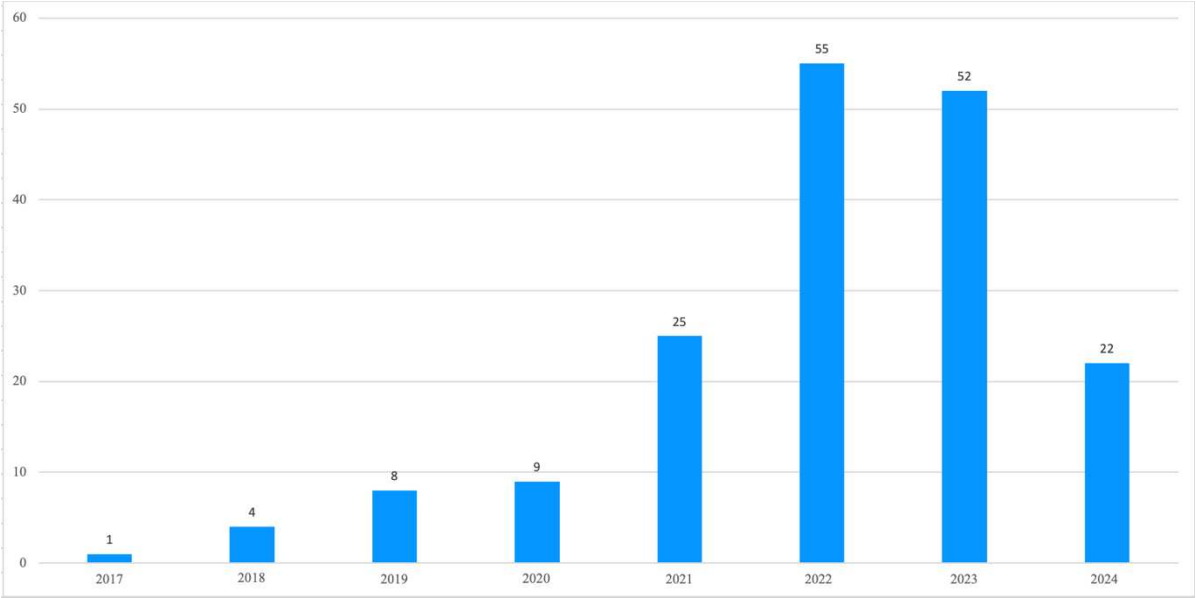

Figura 11 - *Distribuição anual das decisões de Programas de Acesso Precoce entre 2017 e 2024*

A evolução do número de decisões de PAPs entre 2017 e 2024 está representada na figura 9. O número de decisões é relativamente baixo de 2017 a 2020 (2017 – n=1; 2018 – n=4; 2019 – n=8; 2020 – n=9), com um aumento notável a partir de 2021 (n=25). Em 2022 e 2023, o número de decisões continuou a crescer (2022 – n=55; 2023 – n=52). Até 20 de julho de 2024, foram registadas 22 decisões.

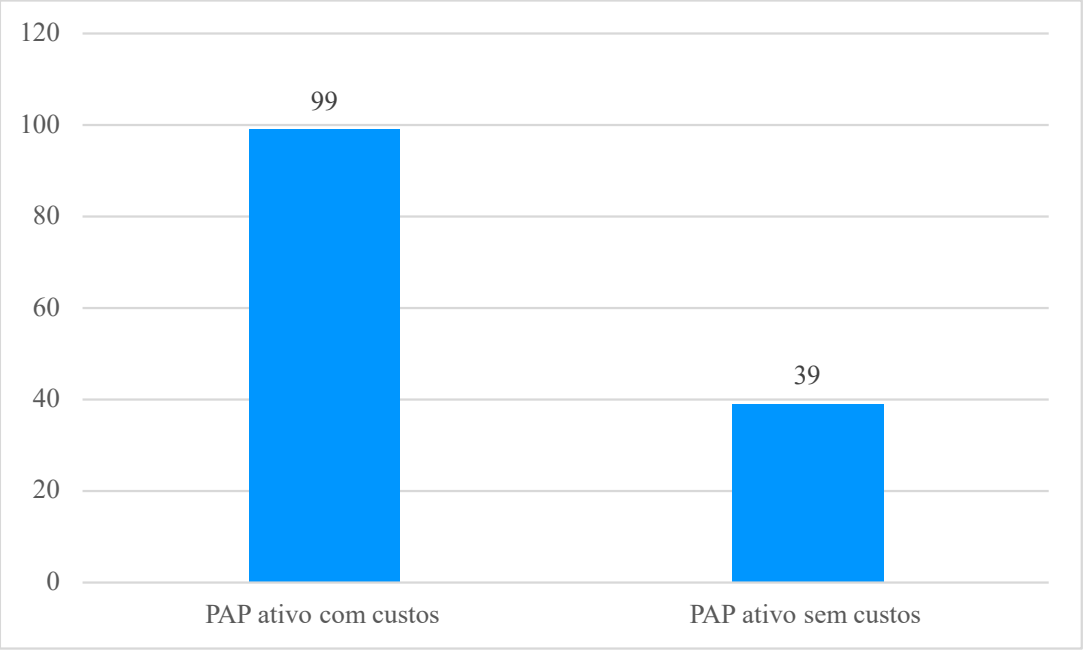

Figura 12 - *Distribuição de PAPs por PAPs ativos com custos e sem custos*

A figura 12 apresenta a situação dos Programas de Acesso Precoce (PAP) ativos, com 99 PAPs que implicam custos para o SNS e 39 isentos de custos. Inicialmente, o SNS beneficia de uma isenção de encargos que varia entre 75 dias, para medicamentos não genéricos comparticipados, e 180 dias, para medicamentos ainda não comparticipados ou sem autorização de utilização.

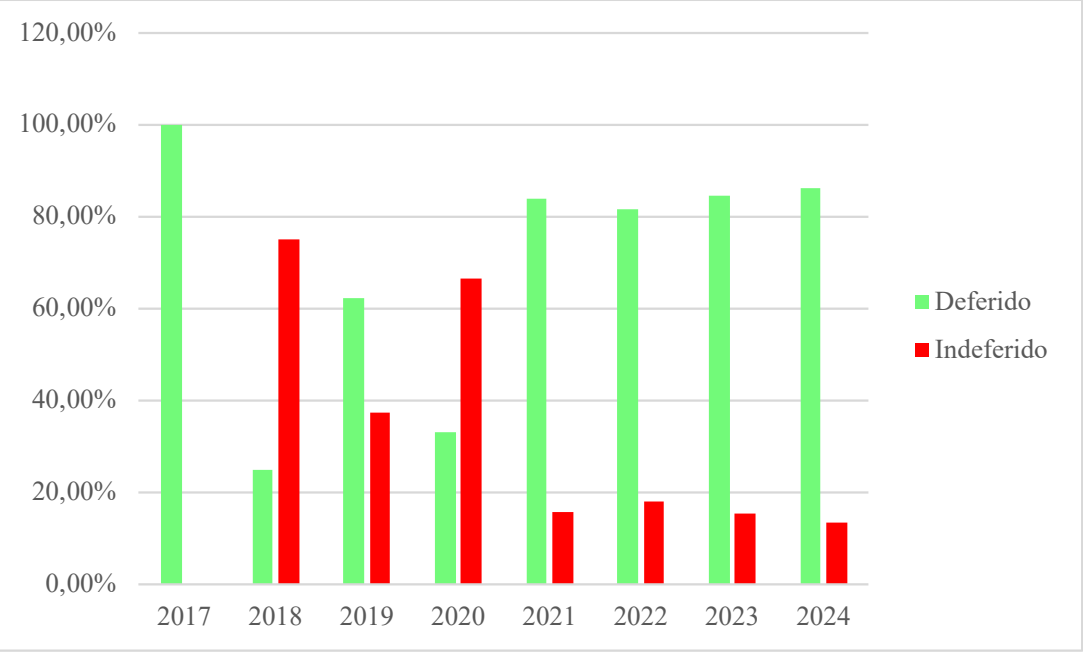

Figura 13 - *Taxa de deferimento e de indeferimento dos PAP por ano*

A figura 13 apresenta as distribuições percentuais de deferimentos e indeferimentos de PAPs entre 2017 e 2024. Em 2017, registou-se apenas um deferimento, correspondente a uma taxa de 100%. Em 2018, a taxa de indeferimento aumentou significativamente, atingindo cerca de 80%, com apenas cerca de 20% de deferimentos. Em 2019, mais de 60% dos PAPs foram deferidos, mas em 2020 verificou-se uma inversão, com mais de 60% dos PAPs a serem indeferidos. Entre 2021 e 2024, a maioria dos PAPs foi deferida (80-90%), enquanto os indeferimentos representaram apenas 10-20%. Estes dados mostram uma tendência de diminuição na taxa de indeferimento nos últimos anos (2021-2024), com um aumento na frequência de deferimentos. Nos anos iniciais (2017-2020), observam-se maiores variações, destacando-se 2018 e 2020 com uma predominância de indeferimentos.

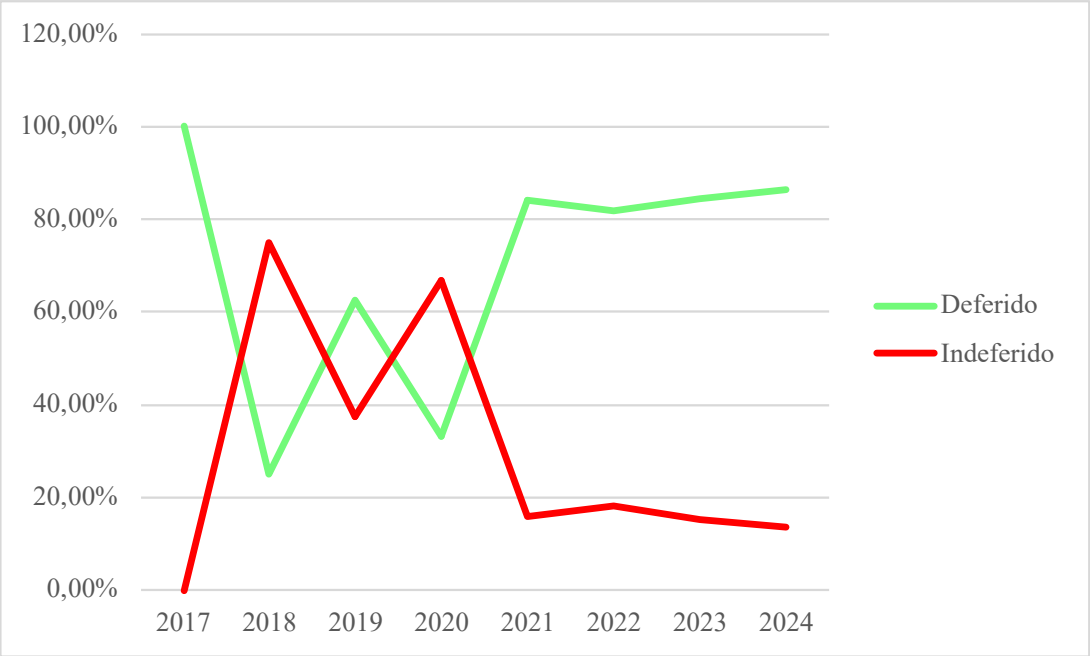

Figura 14 - *Evolução da taxa de deferimento e de indeferimento dos PAP por ano*

Entre 2017 e 2018, os deferimentos diminuíram e os indeferimentos aumentaram. Em 2019, os deferimentos superaram os indeferimentos, mas, em 2020, a tendência inverteu-se. A partir de 2021, a taxa de deferimento estabilizou entre 80-90%, enquanto os indeferimentos diminuíram gradualmente. Assim, observa-se uma variação significativa nas decisões nos primeiros anos e uma estabilização com predominância de deferimentos a partir de 2021 (ver figura 14).

4.4 Impacto da implementação dos PAPs no acesso aos medicamentos aprovados pela EMA

4.4.1 Análise da Disponibilidade

A análise do acesso aos medicamentos em Portugal entre 2015 e 2024 inclui a avaliação do número de medicamentos registados, dos que possuem financiamento público e daqueles acessíveis por meio de Programas de Acesso Precoce (PAPs). Este gráfico ilustra a distribuição dos medicamentos em cada uma destas categorias, destacando o papel dos PAPs como mecanismo de acesso temporário a medicamentos inovadores enquanto se aguarda a decisão de financiamento público.

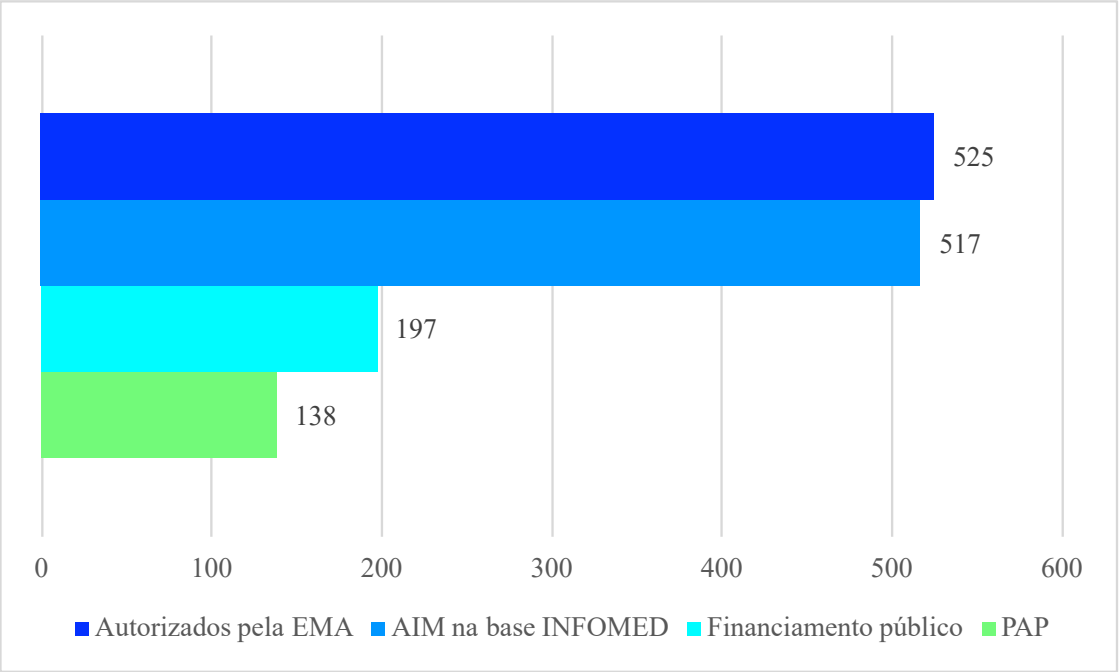

Figura 15 - *Número de medicamentos autorizados, disponíveis e acessíveis no período entre 1 de janeiro de 2015 e 20 de julho de 2024*

Dos 517 medicamentos registados em Portugal, 197 possuem financiamento público, e existem 138 PAPs. Estes dados indicam que uma parte significativa dos medicamentos com AIM depende de mecanismos temporários para acesso. A existência de 138 PAPs evidencia o número de medicamentos que estão acessíveis antes da conclusão dos processos de financiamento público.

4.4.2 Equidade Vertical e Horizontal

O conceito da equidade horizontal pode ser definido como o princípio da igualdade de tratamento para indivíduos com necessidades iguais. No caso dos PAPs, isto implica que medicamentos pertencentes à mesma classe farmacoterapêutica devem ter número igual de doentes incluídos.

De seguida, é analisado a equidade horizontal em cinco classes farmacoterapêuticas consideradas relevantes: 1.3.2 – Outros antivíricos; 11.4.2 – Enzimas; 16.1.8 - Inibidores das tirosinacinases; 16.1.9 - Outros citotóxicos e 16.3 – Imunomoduladores.

1.3.2 – Outros Antivíricos

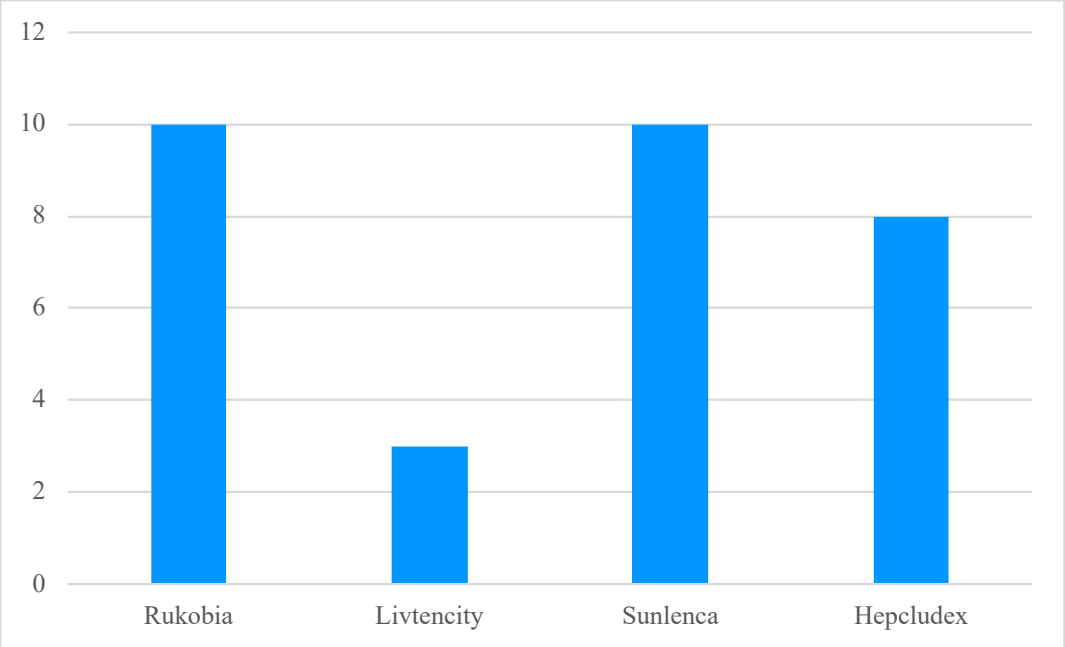

Figura 16 - *Número de doentes incluídos na classe farmacoterapêutica "Outros antivíricos"*

A análise do número de doentes incluídos nos Programas de Acesso Precoce (PAP) para medicamentos antivíricos revela os seguintes dados:

- Os medicamentos Rukobia e Sunlenca, indicados para adultos com infeção por VIH-1 multirresistente a fármacos, incluíram 10 doentes cada um.
- O Livtencity destinado a doentes com infeção e/ou doença por citomegalovírus (CMV) refratários ou com contraindicações à terapêutica disponível, incluiu 3 doentes.

- O Hepcludex utilizado no tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite delta (VHB), incluiu 8 doentes.

11.4.2 – Enzimas

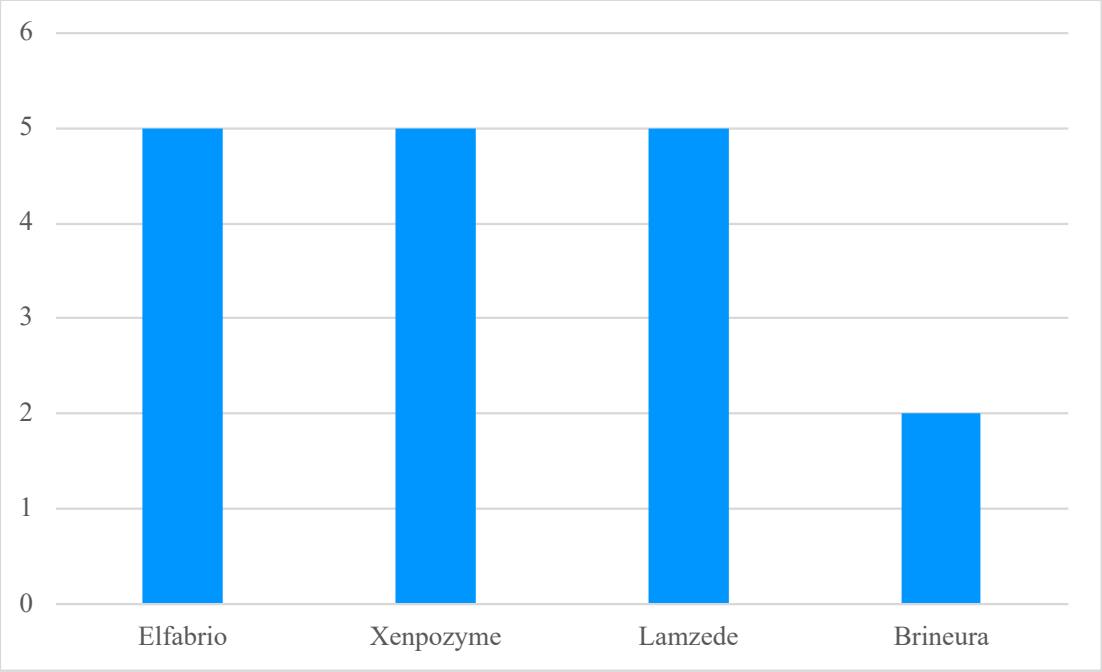

Figura 17 - *Número de doentes incluídos na classe farmacoterapêutica "Enzimas"*

Nos Programas de Acesso Precoce (PAP) para medicamentos enzimáticos, foram incluídos os seguintes doentes:

- Nos medicamentos Elfabrio, Xenpozyme e Lamzede utilizados no tratamento de condições metabólicas graves foram incluídos 5 doentes em cada um.
- No medicamento Brineura utilizado no tratamento da ceroidolipofuscinose neuronal tipo 2 (CLN2), foram incluídos 2 doentes.

16.1.8 - Inibidores das tirosinacinases

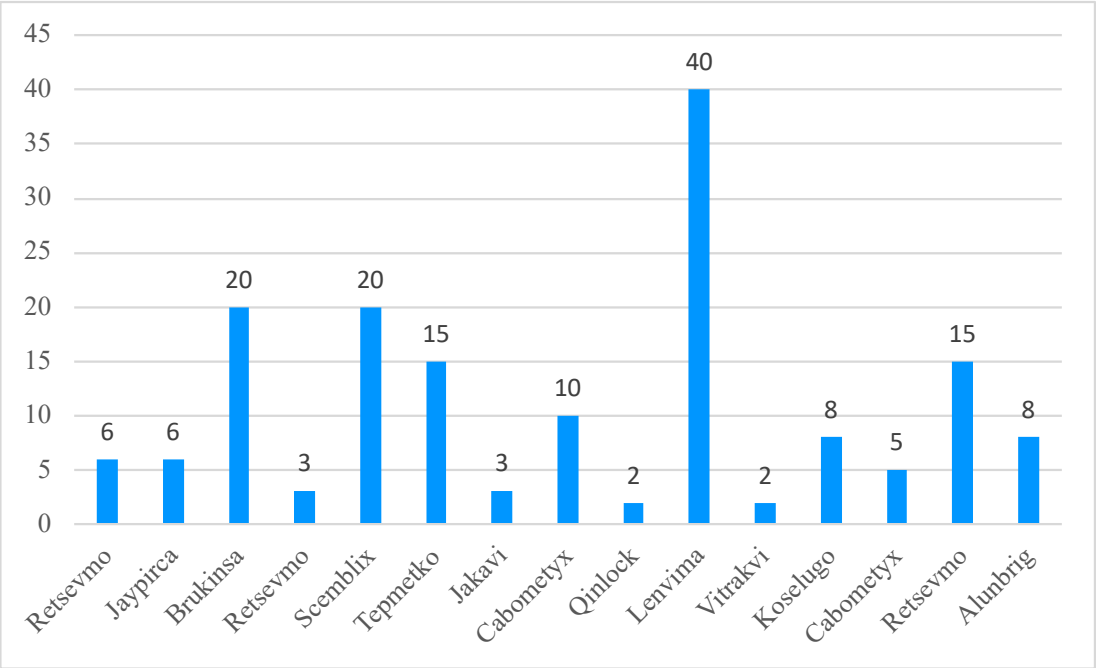

Figura 18 - *Número de doentes incluídos para o tratamento com inibidores das tirosinacinases*

Nos Programas de Acesso Precoce (PAP) para inibidores da tirosinacinase, foram incluídos os seguintes doentes:

- Retsevmo (tratamento do cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com fusão do gene RET positiva): 6 doentes.
- Tepmetko (tratamento do CPNPC avançado com alterações METex14): 15 doentes.
- Jaypirca (tratamento do linfoma de células do manto): 6 doentes.
- Brukinsa (tratamento da leucemia linfocítica crónica): 20 doentes.
- Lenvima (tratamento do carcinoma do endométrio em associação com pembrolizumab): 40 doentes.

16.1.9 - Outros citotóxicos

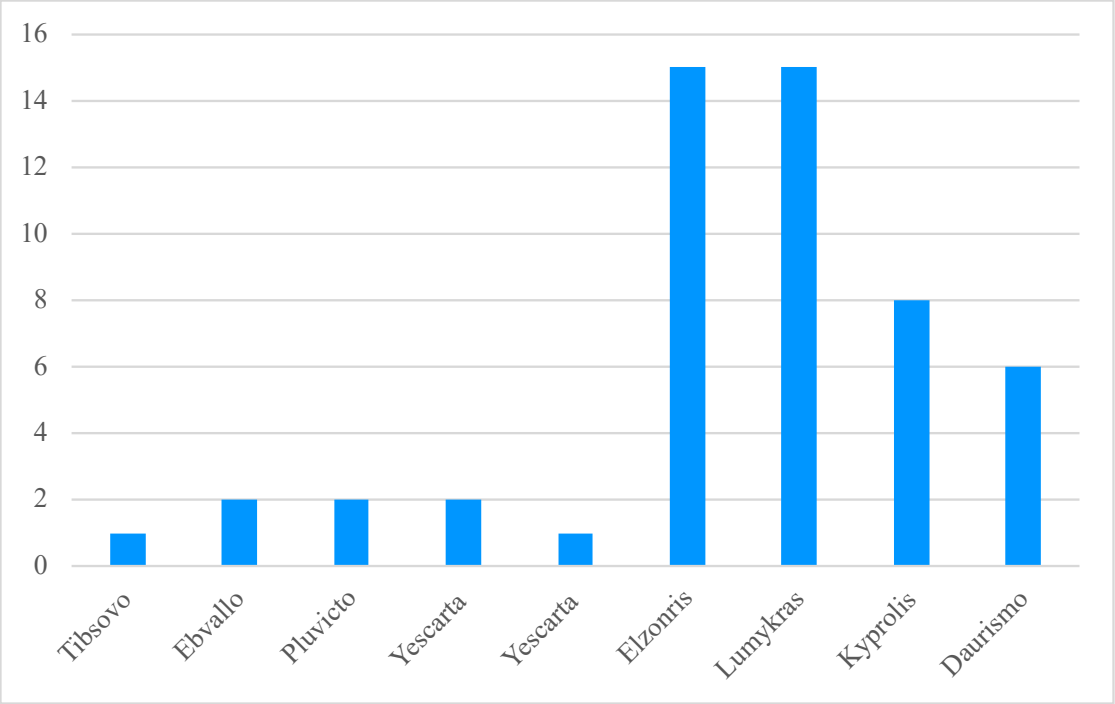

Figura 19 - *Número de doentes incluídos para o tratamento com outros citotóxicos*

Nos Programas de Acesso Precoce (PAP) para medicamentos citotóxicos, foram incluídos os seguintes doentes:

- Elzonris (tratamento de neoplasia blástica das células dendríticas plasmocitóides): 15 doentes.
- Lumycras (tratamento do cancro do pulmão de não pequenas células avançado com a mutação KRAS G12C): 15 doentes.
- Kyprolis (tratamento de mieloma múltiplo): 8 doentes.
- Yescarta (tratamento de linfoma difuso de grandes células B e linfoma de células B de alto grau): 2 doentes.
- Pluvicto (tratamento do cancro da próstata resistente à castração metastático positivo para PSMA): 2 doentes.
- Tibsovo (tratamento de colangiocarcinoma com mutação IDH1): 1 doente.

16.3 – Imunomoduladores

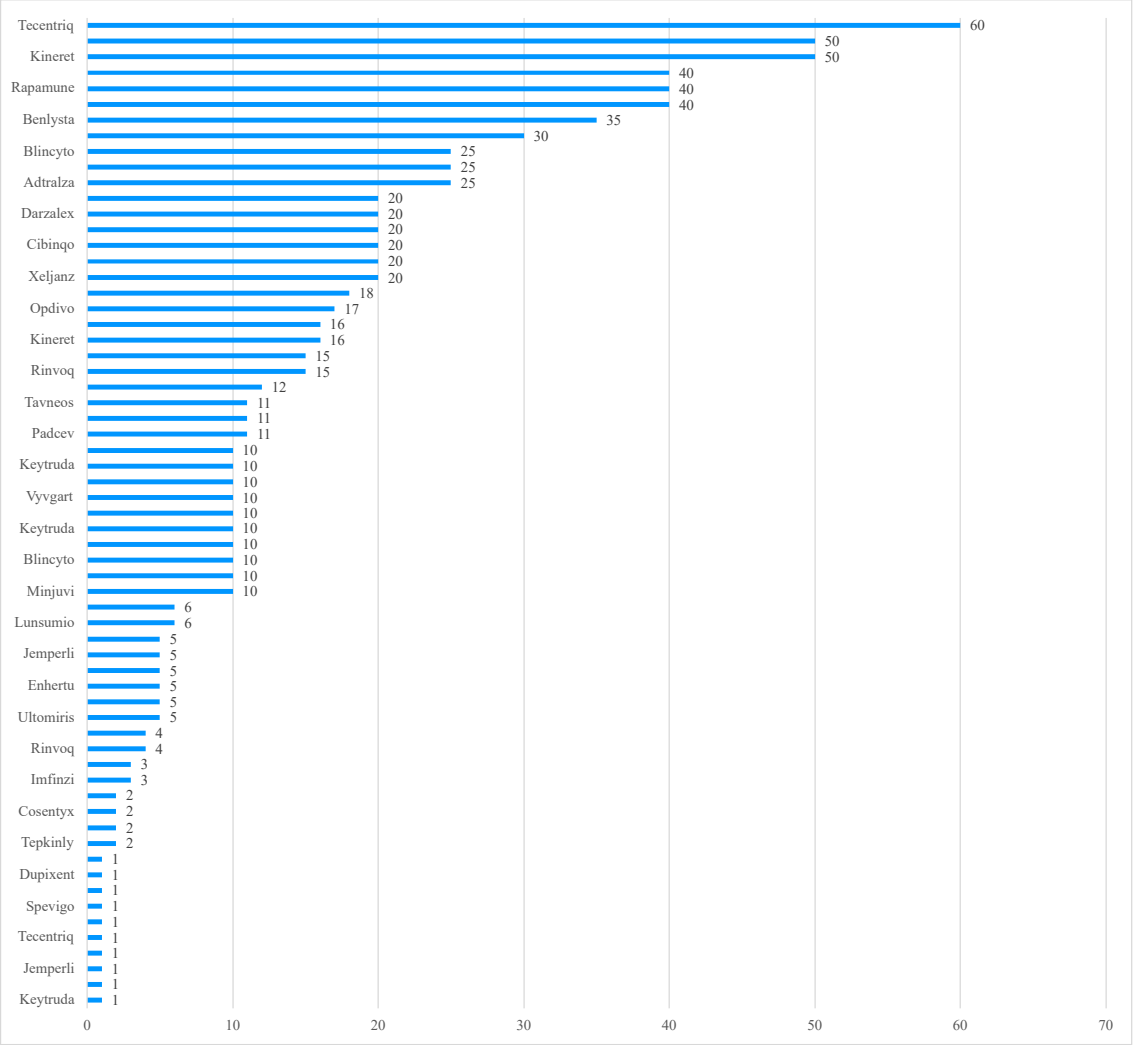

Figura 20 - *Número de doentes incluídos para o tratamento com imunomoduladores*

Nos Programas de Acesso Precoce (PAP), o número de doentes incluídos para os seguintes medicamentos foi o seguinte:

- Enhertu (cancro da mama com baixa expressão de HER2): 60 doentes.
- Imfinzi (carcinoma hepatocelular em primeira linha): 50 doentes.
- Imjudo (cancro das vias biliares em primeira linha): 40 doentes.
- Cibinqo e Adtralza (dermatite atópica moderada a grave): 25 doentes cada.
- Rinvoq (dermatite atópica grave em adultos): 25 doentes.
- Dupixent (dermatite atópica grave em crianças de 6 meses a 5 anos): 10 doentes.
- Darzalex (mieloma múltiplo): 2 doentes.

- Blincyto (leucemia linfoblástica aguda): 1 doente.

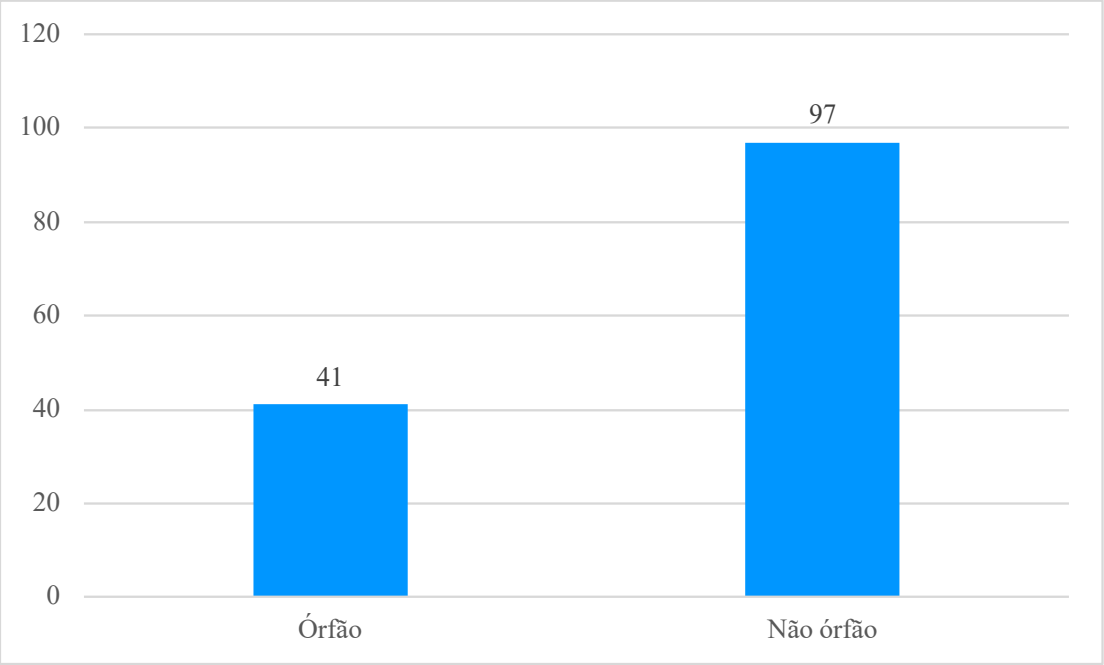

Figura 21 - *Distribuição de doentes tratados com Medicamentos órfãos vs não órfãos no âmbito de PAP*

A análise da figura 21 revela que 41 doentes foram tratados com medicamentos órfãos, enquanto 97 doentes beneficiaram de medicamentos não órfãos.

4.4.3 Tempo de autorização de medicamentos pela EMA e o acesso aos mesmos através de PAP

A discrepância média entre a aprovação pela EMA e o deferimento de PAP em Portugal foi de 1473 dias. O medicamento com maior atraso identificado foi o Kineret, com discrepâncias de 6277, 7265 e 7349 dias entre a aprovação pela EMA em março de 2002 e as datas de inclusão nos PAPs, respetivamente, em 15 de maio de 2019, 27 de janeiro de 2022 e 21 de abril de 2022. Por outro lado, Jaypirca apresentou a menor discrepância, com apenas 24 dias entre a aprovação pela EMA e a constituição de um PAP. Os PAPs reduziram o tempo de espera para certos medicamentos, permitindo o acesso antes da conclusão do processo de financiamento público.

5. Discussão

5.1 Análise qualitativa

Das 176 decisões de PAPs existe uma notável discrepância entre o número de deferimentos (n=139) e de indeferimentos (n=37) que indica que a maioria (78%) dos pedidos submetidos a PAP são deferidos. Este facto pode ser indicativo de uma posição favorável adotada pelo INFARMED, I.P. no sentido de facilitar o acesso antecipado a medicamentos em circunstâncias em que não existem alternativas terapêuticas (ver figura 3).

A existência de 37 indeferimentos, embora em menor número, demonstra que algumas submissões não cumprem os critérios exigidos para o acesso precoce. A maioria dos indeferimentos estão relacionados com a existência de alternativa terapêutica e/ou inexistência de um risco imediato de vida ou de sofrer complicações graves.

O número de deferimentos demonstra a utilidade dos PAPs como forma de facilitar o acesso a medicamentos inovadores no SNS, antes de uma decisão de financiamento público.

A classe dos imunomoduladores destaca-se significativamente, com 66 deferimentos, o que indica uma elevada necessidade por medicamentos imunomoduladores inovadores no âmbito dos PAP. Esta prevalência pode ser atribuída ao papel essencial desta classe no tratamento de doenças autoimunes e do cancro, onde as opções terapêuticas financiadas não são suficientemente eficazes (ver figura 4).

Além disso, observou-se um número expressivo de deferimentos nas classes farmacoterapêuticas dos outros citotóxicos e dos inibidores das tirosinacinases, com 10 e 15 deferimentos, respetivamente. A inclusão de ambas as classes no âmbito dos PAPs é reforçada pelo facto de incluírem um conjunto de medicamentos que são amplamente utilizados no tratamento de doenças oncológicas. Isso reforça a importância dos PAP na antecipação do acesso a medicamentos inovadores para o tratamento de cancro.

Por outro lado, diversas classes farmacoterapêuticas têm apenas um medicamento deferido. Este facto pode indicar que estes medicamentos têm menor necessidade de acesso precoce, potencialmente devido à existência de alternativas terapêuticas estabelecidas para o tratamento destas doenças ou à frequência relativamente menor de desenvolvimentos de novos medicamentos nestas classes.

A diversidade de classes farmacoterapêuticas incluídas nos PAPs, desde imunomoduladores e citotóxicos a anti-hemorrágicos, demonstra o papel dos PAPs como forma de garantir o acesso a medicamentos inovadores a doentes que não têm outras alternativas terapêuticas.

Existem quatro decisões de deferimento e uma de indeferimento, com uma percentagem de deferimento de 80%. Esta classe farmacoterapêutica tem um peso relativamente pequeno no conjunto de todos os pedidos, sendo utilizada em situações em que os medicamentos de primeira linha se revelaram ineficazes ou estão contraindicadas para determinados doentes. A baixa quantidade de indeferimentos sugere que os pedidos são, na sua maioria, bem fundamentados (ver figura 5).

Relativamente aos medicamentos enzimáticos, observa-se o mesmo cenário, com quatro deferimentos e um indeferimento, o que resulta também numa percentagem de deferimento de 80%. Estes medicamentos reservados, na sua maioria, a doenças raras, em que as alternativas terapêuticas são limitadas, o que pode justificar a elevada percentagem de deferimentos (ver figura 6).

Os inibidores das tirosinacinases tiveram um desempenho ligeiramente superior, em comparação com os antivíricos e os medicamentos enzimáticos, com 15 deferimentos e 3 indeferimentos, o que resulta numa percentagem de deferimento de 83,3%. A importância destes medicamentos na área da oncologia justifica a sua elevada percentagem de diferimentos, uma vez que têm vindo a ocupar um lugar de destaque nos tratamentos oncológicos (ver figura 7).

No caso dos outros citotóxicos, foram 10 os pedidos deferidos e 3 os indeferidos, resultando numa percentagem de deferimento de 76,9%, a mais baixa entre as classes terapêuticas analisadas. Isto pode dever-se ao facto de os citotóxicos serem

medicamentos mais tradicionais, com uma ampla gama de medicamentos aprovados. Ao contrário de classes mais inovadoras, como os inibidores das tirosinacinases ou os imunomoduladores, que podem não ter tantas alternativas estabelecidas, os citotóxicos encontram mais obstáculos à aprovação. Este facto pode não estar associado a uma falta de eficácia, mas sim há provável existência de medicamentos já comparticipados pelo SNS (ver figura 8) (Li et al., 2023).

Durante o período em estudo verificaram-se 66 deferimentos e 11 indeferimentos, o que resulta numa percentagem de deferimento de 85,7%, sendo os imunomoduladores mais significativos em termos de volume. Estes medicamentos têm tido um papel crescente em várias áreas terapêuticas, incluindo as doenças autoimunes e o cancro, áreas em que existe uma escassez de alternativas eficazes. Os 11 indeferimentos (14,3%), número relativamente baixo de indeferimentos, estão associados a casos em que já existem alternativas terapêuticas financiadas pelo SNS, conforme justificado pelo INFARMED I,P. Este facto sugere um processo de avaliação rigoroso com o objetivo de evitar a duplicação de medicamentos já disponíveis (ver figura 9) (Strzelec et al., 2023).

A figura 8 compara os medicamentos oncológicos e não oncológicos e mostra que 60 PAPs foram deferidos para medicamentos oncológicos e 78 foram deferidos para o tratamento de outras doenças. Esta ligeira discrepância evidencia a diversidade de doenças não oncológicas que necessitam de acesso a estes medicamentos através destes programas, mas também sublinha a relevância dos tratamentos oncológicos no âmbito dos PAP. Ao analisar este resultado, é importante refletir sobre a elevada prioridade dada aos medicamentos oncológicos, dada a necessidade de soluções inovadoras no tratamento do cancro. No entanto, o maior número de PAPs para medicamentos não oncológicos revela a variedade de doenças raras e crónicas que também necessitam de medicamentos ainda não financiados pelo SNS.

5.2 Análise Quantitativa

A análise quantitativa foca-se no número de PAPs por ano no período entre 2017 e 2024, na distribuição entre PAPs ativos com custos e sem custos, bem como na taxa de deferimento e indeferimento dos PAPs por ano e na sua evolução ao longo do tempo.

A análise quantitativa é apresentada a seguir, começando com a análise da figura que representa a distribuição anual dos PAPs no intervalo de 2017 a 2024. Embora o período de análise tenha início em 2015, os dados sobre os PAPs estão disponíveis apenas a partir de 2017.

A evolução do número de decisões de PAPs está representada na figura 9 onde é possível verificar um incremento no número de decisões de PAP entre 2017 e 2024. De 2017 a 2020, o número de decisões é relativamente baixo (2017 – n=1; 2018 – n=4; 2019 – n=8; 2020- n=9). A partir de 2021, o gráfico demonstra um aumento notável (2021 – n=25), em que no 3º trimestre o número de decisões atinge os 9 PAPs. Este facto sugere um crescimento de submissões para avaliação de medicamentos pelo INFARMED, I.P. Em 2022 e 2023, o número de decisões aumentou ainda mais (2022 – n=55; 2023 – n=52), sugerindo uma procura crescente de acesso a medicamentos através de PAP. Até 20 de julho de 2024, já foram tomadas 22 decisões, sugerindo que a tendência de crescimento continua, mesmo que os dados para este ano ainda não estejam completos.

É igualmente importante salientar que a figura 9 não reflete a totalidade dos PAPs que já existiram. Alguns PAPs mais antigos, especialmente aqueles iniciados nos primeiros anos do período em análise, poderão já ter sido concluídos e, por conseguinte, removidos do site do INFARMED I, P. Esta limitação pode aumentar a perceção de uma atividade reduzida nos anos iniciais, dado que alguns destes programas mais antigos podem já não estão disponíveis para consulta no site do INFARMED, I.P.

A figura 12 ilustra a situação dos Programas de Acesso Precoce (PAP) ativos, distinguindo os que implicam custos dos que estão isentos. Atualmente, existem 99 PAPs ativos que implicam custos para o SNS e 39 que são gratuitos. É importante referir que, numa primeira instância, o SNS está isento de encargos associados a estes programas. Note-se, no entanto, que esta isenção não é permanente. No caso dos medicamentos não genéricos cuja denominação comum internacional ou indicação terapêutica esteja comparticipada ou com autorização de utilização, o período de isenção é de 75 dias. No caso dos medicamentos cuja denominação comum internacional ou indicação terapêutica ainda não esteja comparticipada ou sem autorização de utilização, o período de isenção estende-se a 180 dias.

Isto indica que muitos PAPs que atualmente implicam custos para o SNS passaram anteriormente por um período em que estiveram isentos de encargos.

Na figura 13 é ilustrado as distribuições percentuais dos deferimentos (representados a verde) e dos indeferimentos (representados a vermelho) de PAPs de 2017 a 2024. Em 2017, um único PAP foi deferido, o que significa que houve uma taxa de deferimento de 100%. Em 2018, a taxa de indeferimentos aumentou consideravelmente, atingindo aproximadamente 80%, com uma proporção relativamente pequena de deferimentos (~20%). Em 2019, mais de 60% dos PAPs foram deferidos, enquanto em 2020, esta tendência inverteu-se, com mais de 60% dos PAPs a serem indeferidos. De 2021 a 2024, a maioria dos PAP foi deferida (80-90%), com um número relativamente pequeno de indeferimentos (10-20%). Os dados sugerem uma tendência para uma diminuição da taxa de indeferimento nos últimos anos (2021-2024), indicando que os PAPs foram, em geral, aceites com maior frequência durante este período. Por outro lado, há uma variação considerável nos primeiros anos (2017-2020), durante os quais os indeferimentos constituíram maioria em 2018 e 2020.

É importante considerar que os PAPs, entretanto resolvidos são mais prováveis nos primeiros anos, o que pode contribuir para a elevada taxa de indeferimento observada.

De 2017 a 2018, houve uma diminuição acentuada dos deferimentos e um aumento significativo dos indeferimentos. No entanto, é de notar que apenas um PAP foi aprovado em 2017, sendo possível que tenham existido mais PAP que, entretanto, foram finalizados, o que afeta a interpretação dos dados. Entre 2019 e 2020, ambas as taxas oscilam significativamente, com os deferimentos a dominarem em 2019 e os indeferimentos a dominarem em 2020. A partir de 2021, a taxa de indeferimento diminui drasticamente e a taxa de deferimento estabiliza nos 80-90%. Em conclusão, no início há uma grande variação nas decisões de deferimento e indeferimento. A partir de 2021, verifica-se uma estabilização com uma forte predominância dos deferimentos e uma diminuição gradual dos indeferimentos (ver figura 14).

5.3 Impacto da implementação dos PAPs no acesso aos medicamentos aprovados pela EMA

5.3.1 Análise da Disponibilidade

Como referido anteriormente, a disponibilidade refere-se à razão entre a quantidade de um produto ou serviço necessária e a quantidade que pode ser fornecida. Aplicado ao contexto deste trabalho, a disponibilidade pode ser entendida como a proporção entre o número de medicamentos aprovados pela EMA e o número de medicamentos registados em Portugal.

Dos 517 medicamentos registados em Portugal, apenas 197 possuem financiamento público, enquanto 138 estão acessíveis através de PAPs. Estes números evidenciam a lacuna entre a obtenção de AIM e o acesso efetivo aos medicamentos, que depende do financiamento público ou de mecanismos temporários como os PAPs.

A existência de 138 PAPs demonstra o papel essencial desses programas no acesso precoce a medicamentos inovadores durante os processos de avaliação de financiamento público. Contudo, estes são soluções transitórias e refletem o impacto da morosidade do financiamento público na disponibilidade comercial dos medicamentos, mesmo quando já possuem AIM.

A discrepância entre os medicamentos aprovados pela EMA e os com financiamento ou PAPs em Portugal ressalta desafios significativos no acesso, agravados pelos longos processos de financiamento público no país.

O índice de disponibilidade é calculado através da razão entre os 517 medicamentos registados em Portugal (extraídos da base de dados INFOMED com AIM concedida entre 1 de janeiro de 2015 e 20 de julho de 2024) e os 525 medicamentos aprovados pela EMA (com *marketing authorisation date* concedida no mesmo período). O índice de disponibilidade é, portanto, 0,98, o que indica que Portugal tem uma disponibilidade ligeiramente inferior à da EMA.

Dos 517 medicamentos disponíveis em Portugal, 197 possuem financiamento público e existem 138 PAPs. Estes números refletem a diferença entre a obtenção de AIM e o acesso aos medicamentos, que depende do financiamento público ou de PAPs.

Trata-se de um número significativo de medicamentos que, de outra forma, permaneceriam inacessíveis até à conclusão da avaliação do financiamento público.

A existência de 138 PAPs indica que os PAPs aumentam temporariamente o acesso, permitindo a utilização precoce de medicamentos inovadores durante os processos de avaliação de financiamento público. A morosidade do processo de financiamento público tem impacto na disponibilidade dos medicamentos, uma vez que, mesmo com a AIM, estes podem não estar disponíveis comercialmente sem financiamento público. Os PAP e outros mecanismos de acesso precoce servem para colmatar esta lacuna, mas são apenas soluções temporárias.

A desproporção entre os medicamentos aprovados na EMA e os que têm financiamento ou PAPs em Portugal pode gerar desafios em termos de acesso, problemas de acesso, que podem ser potencialmente exacerbados pelo processo de financiamento público longo observado em Portugal.

5.3.2 Análise da equidade no acesso

Como já foi referido na introdução, o conceito de equidade no acesso implica a distribuição justa de tratamentos de saúde, garantindo assim que todos os indivíduos, independentemente de fatores socioeconómicos ou geográficos, tenham as mesmas oportunidades para obter os cuidados necessários. De acordo com a Lei de Bases da Saúde, um dos princípios fundamentais da Base 4 (Política de Saúde) é: "A igualdade e a não discriminação no acesso a cuidados de saúde de qualidade em tempo útil, a garantia da equidade na distribuição de recursos e na utilização de serviços e a adoção de medidas de diferenciação positiva de pessoas e grupos em situação de maior vulnerabilidade". Para além disso, a Base 20 (Serviço Nacional de Saúde) defende: "Equidade, promovendo a correção dos efeitos das desigualdades no acesso aos cuidados, dando particular atenção às necessidades dos grupos vulneráveis." (Lei Nº 95/2019, de 4 de Setembro, 2019)

No contexto dos PAP, o princípio fundamental de que todos os cidadãos devem ter a mesma oportunidade de acesso a medicamentos inovadores é confrontado com alguns desafios. Importa referir que, apesar de os PAP representarem um meio de

acesso a medicamentos antes de ser tomada uma decisão de financiamento público, a 20 de julho de 2024, cerca de 39,3% dos PAP eram gratuitos para o SNS. No entanto, no caso de o INFARMED, I.P. determinar que existem alternativas terapêuticas (que podem não ser tão eficazes) e que o doente não corra risco imediato de vida ou de sofrer complicações graves, o pedido será indeferido. (Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro, 2017).

5.3.2.1 Equidade vertical e equidade horizontal

A equidade horizontal baseia-se no princípio de que indivíduos com necessidades semelhantes devem receber tratamento igual. No contexto dos PAPs, isso traduz-se na expectativa de que medicamentos pertencentes à mesma classe farmacoterapêutica apresentem um número semelhante de doentes incluídos.

Neste subcapítulo, analisa-se a aplicação da equidade horizontal em cinco classes farmacoterapêuticas consideradas relevantes: 1.3.2 – Outros antivíricos, 11.4.2 – Enzimas, 16.1.8 – Inibidores das tirosinacinases, 16.1.9 – Outros citotóxicos e 16.3 – Imunomoduladores.

Uma comparação do número de doentes incluídos para cada um dos medicamentos antivíricos revela o seguinte:

- Os medicamentos Rukobia e Sunlenca são indicados para o tratamento de adultos com infeção por VIH-1 multirresistente a fármacos, uma condição que tem uma baixa prevalência dentro das infeções por VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana). A inclusão de 10 doentes em cada um dos medicamentos garante a equidade horizontal para este subgrupo de doentes. (Llibre et al., 2024)

- O Livtencity está indicado para doentes com infeção e/ou doença por citomegalovírus (CMV) que tenham sido submetidos a transplante em que o doente é refratário ou tem contraindicações à terapêutica disponível. A inclusão de apenas 3 doentes no PAP pode ser indicativa

da raridade da condição e da necessidade limitada de acesso a este medicamento. (Abou-Jaoudé et al., 2021)

- O Hepcludex está indicado para o tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite delta (VHB). Com oito doentes incluídos, o número parece consistente com o perfil da doença, o que sugere uma abordagem equitativa dentro das limitações impostas pela prevalência. (Beudeker et al., 2021).

No caso das enzimas, foram incluídos nos respetivos PAP os seguintes doentes:

- Elfabrio (n = 5), Xenpozyme (n = 5) e Lamzede (n = 5). Estes medicamentos estão indicados para o tratamento de condições metabólicas graves, ainda que a sua prevalência na população seja relativamente baixa. O número igual de doentes pode indicar que o acesso a estas terapias de substituição enzimática está a ser fornecido de forma justa e equitativa entre doentes com necessidades semelhantes. (Gilchrist et al., 2022; McGovern et al., 2021; Finocchiaro et al., 2018)

- A inclusão de apenas dois doentes para o tratamento com Brineura pode ser atribuída à raridade da ceroidolipofuscinose neuronal tipo 2 (CLN2), uma doença neurodegenerativa grave e progressiva. Apesar do menor número de doentes incluídos neste PAP em comparação com os outros medicamentos enzimáticos, pode ainda observar-se uma equidade horizontal, dada à baixa prevalência do CLN2. (Johnson et al., 2020).

Uma análise da equidade horizontal pode ser efetuada comparando o número total de doentes tratados por cada inibidor da tirosinacinase, com base em patologias comparáveis:

- Os inibidores da tirosinacinase Retsevmo (n=6 doentes para cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com fusão do gene RET positiva) e Tepmetko (n=15 doentes para CPNPC avançado com alterações METex14) são utilizados para tratar o mesmo tipo de cancro.

A discrepância no número de doentes incluídos nos PAP pode ser atribuída à maior prevalência da mutação METex14 (3-4% dos CPNPC) em comparação com a da mutação RET positiva (1-2% dos CPNPC), bem como à disponibilidade diferente das alternativas terapêuticas. (Socinski et al., 2021)

- Jaypirca (n=6 doentes para linfoma de células do manto) e Brukinsa (n=20 doentes para leucemia linfocítica crónica) são utilizados para tratar diferentes tipos de cancro hematológicos, em ambos os casos os doentes já foram submetidos a múltiplas linhas de tratamento. A maior inclusão de doentes para o Brukinsa pode refletir a maior prevalência da leucemia linfocítica crónica (1-5/10 000), comparativamente ao linfoma de células do manto (1-9/ 100 000) (*Orphanet: B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia*, 2015; *Orphanet: Mantle Cell Lymphoma*, 2021)

- Lenvima (n=40 doentes para carcinoma do endométrio), utilizado em associação com o pembrolizumab, abrange um número de doentes superior ao observado para outros medicamentos da mesma classe. Embora esta discrepância possa ser parcialmente atribuída à maior prevalência do carcinoma do endométrio (28/100 000) em comparação com outras neoplasias, a disparidade observada levanta questões sobre a uniformidade da aplicação dos PAP para diferentes tipos de cancro. (National Cancer Institute, 2018)

Pode assim inferir-se que a equidade horizontal pode não ser plenamente alcançada observando as referidas variações dentro da mesma classe terapêutica ou entre doenças que afetam o mesmo sistema (como as neoplasias hematológicas).

Uma comparação do número de doentes incluídos para cada um dos medicamentos citotóxicos anteriormente mencionados revela o seguinte:

- Elzonris (n=15) utilizado para tratar neoplasia blástica das células dendríticas plasmocitóides (BPDCN), Yescarta (n=2) utilizado para linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) e linfoma de células B de

alto grau (LCBAG) e Kyprolis (n=8) indicado para o tratamento de adultos com mieloma múltiplo são três medicamentos que tratam neoplasias hematológicas. Observa-se variações significativas, especialmente entre o Elzonris e o Yescarta que pode ser explicada pela utilização de primeira linha do Elzonris para o tratamento da BPDCN, uma doença rara e altamente agressiva. Contudo, em termos de equidade horizontal, pode haver um desvio em favor de Elzonris, já que ambos os tratamentos são para condições raras. Já o Kyprolis trata o mieloma múltiplo, uma doença mais comum, com um número intermediário de doentes. (*Orphanet: Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitóides Blásticas*, 2023)

- Lumycras (n=15) indicado para o tratamento do cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com a mutação KRAS G12C, Pluvicto (n=2) indicado para cancro da próstata resistente à castração metastático (CPRCm) positivo para PSMA e Tibsovo (n=1) utilizado para tratar colangiocarcinoma com mutação IDH1 são medicamentos para tumores sólidos. O número elevado de doentes tratados com Lumykras pode ser atribuído à prevalência mais alta da mutação KRAS G12C do CPNPC. Por outro lado, Pluvicto e Tibsovo tratam condições muito mais raras e específicas, o que explica a inclusão de um número bem menor de doentes. A diferença entre os medicamentos não reflete necessariamente uma inequidade, mas sim uma diferença na prevalência das doenças. (Ganti et al., 2021).

Uma comparação do número de doentes incluídos para os PAP dos imunomoduladores acima referidos revela o seguinte:

- Enhertu (n = 60), Imfinzi (n = 50), Imjudo (n = 40). Estes medicamentos estão indicados para o tratamento de doenças graves, incluindo o cancro da mama com baixa expressão de HER2 (Enhertu), carcinoma hepatocelular em primeira linha (Imjudo), e cancro das vias biliares em primeira linha (Imfinzi). O elevado número de doentes incluídos reflete a necessidade destes medicamentos, especialmente o Imjudo e o Imfinzi,

que são tratamentos de primeira linha, e a elevada prevalência do cancro da mama. A equidade horizontal é observada através da disponibilização do tratamento para patologias com um leque limitado de alternativas terapêuticas ou para patologias com maior prevalência na população. (Viale et al., 2023)

- Cibinqo (n = 25) e Adtralza (n = 25). Ambos os medicamentos estão indicados para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave. A inclusão igual do número de doentes reflete uma distribuição justa e equitativa do acesso do acesso a estas terapêuticas, uma vez que são utilizadas para tratar a mesma doença.
- Rinvoq (n = 25) e Dupixent (n = 10). O Rinvoq está indicado para o tratamento da dermatite atópica grave em adultos, enquanto o Dupixent está também indicado para a dermatite tópica grave, mas em crianças com idades compreendidas entre os seis meses e os cinco anos de idade. Como o Rinvoq está indicado para uma faixa etária mais alargada, a equidade horizontal é mantida.

- Darzalex (n = 2) e Blincyto (n = 1). Estes medicamentos são utilizados para o tratamento de condições raras, como o mieloma múltiplo (Darzalex) e a leucemia linfoblástica aguda (Blincyto). A reduzida inclusão de doentes é previsível devido à raridade destas patologias. No entanto, a equidade horizontal é garantida, uma vez que o acesso é proporcional à prevalência. (Ludwig et al., 2020; National Cancer Institute, 2018).

A equidade vertical reconhece que necessidades diferentes necessitam de tratamento diferente, isto significa que doentes com necessidades mais complexas (doenças raras) devem receber tratamento diferenciado (medicamentos órfãos).

Ao analisar a figura 9, é evidente que existe uma diferença significativa entre o número de doentes tratados com medicamentos órfãos (41) e os beneficiam de

medicamentos não órfãos (97). Esta disparidade levanta algumas questões, sobretudo quando se trata de equidade vertical.

Numa das perspetivas, se analisar-se de uma forma mais rigorosa, pode-se concluir que, apesar de as doenças órfãs serem raras, o número de doentes que beneficiam de tratamentos ainda é bastante baixo. Isto levanta questões sobre o nível do apoio que os doentes com doenças raras estão a receber, uma vez que muitas vezes têm necessidades médicas mais complexas. Faz sentido argumentar que se deve dar maior prioridade a estes casos para garantir que estas doenças, embora raras, não são negligenciadas nos programas de acesso precoce.

Por outro lado, uma interpretação flexível desta discrepância pode considerar que os números mais baixos de PAPs para medicamentos órfãos pode dever-se, em parte, à extrema raridade destas doenças. Neste contexto, parece que a equidade vertical está a ser verificada porque os recursos são alocados com base na prevalência destas doenças. Assim, apesar de haver menos doentes com doenças raras a receber tratamento, esse número pode ser considerado razoável quando comparado com o número de doentes afetados por doenças mais comuns que estão a ser tratados com medicamentos não órfãos. Por isso, o facto de haver menos PAPs para medicamentos órfãos não significa necessariamente que haja falta de equidade; pelo contrário, reflete uma distribuição proporcional baseada nas necessidades. Desta forma, ambas as perspetivas se complementam para proporcionar uma análise mais completa da informação.

5.3.3 Tempo de autorização de medicamentos pela EMA e o acesso aos mesmos através de PAP

Após a aprovação de um medicamento pela EMA, é necessário passar por um longo processo antes de estar acessível em Portugal. Este processo moroso pode levar a atrasos no acesso precoce a medicamentos que são imprescindíveis para o tratamento de determinadas doenças. Para mitigar este problema, foi criado o Programa de Acesso Precoce. É crucial garantir que os doentes tenham acesso rápido aos medicamentos que necessitam, especialmente em situações de doenças graves e raras em que seja demonstrada a inexistência de alternativa terapêutica. Tais atrasos podem colocar em

risco a saúde dos doentes que aguardam por tratamentos inovadores (Deliberação n.º 80/CD/2017, de 24 de outubro, 2017).

Para calcular a discrepância entre a data de aprovação pela EMA e a data de deferimento do PAP em Portugal, foram utilizadas ambas as datas. Isto representa o período durante o qual o medicamento não esteve acessível aos doentes em Portugal através de um PAP.

A discrepância média calculada foi de aproximadamente de 1473 dias entre a data de aprovação da EMA e a data do deferimento de PAP para uma determinada indicação terapêutica. Este resultado reflete um atrasado considerável entre a aprovação de medicamentos pela EMA e o seu acesso em Portugal.

Um dos medicamentos com um atraso mais significativo no acesso é o Kineret. O Kineret foi incluído pelo PAP em diferentes datas e diferentes indicações terapêuticas, a 15 de maio de 2019, a 27 janeiro de 2022 e a 21 de abril de 2022, o que revela uma discrepância de, 6277, 7265 e 7349 dias, respetivamente, entre a aprovação da EMA (o medicamento foi aprovado pela EMA em março de 2002) e o acesso ao medicamento em Portugal. Mesmo em contexto de avaliação de financiamento público, o medicamento só obteve financiamento do SNS, também para diferentes indicações terapêuticas, em 2021 e 2022 (*INFOMED*, 2021).

Por outro lado, Jaypirca apresenta a menor discrepância, necessitando apenas 24 dias após a aprovação da EMA, para a constituição de um PAP. Em certos casos, foi concedido efetivamente acesso precoce a medicamentos, mas estes casos são meras exceções.

No entanto, os PAPs ajudam a reduzir o atraso no acesso, permitindo que os doentes tenham acesso a certos medicamentos antes de o processo de financiamento público estar concluído, atenuando assim as consequências dos longos processos de avaliação.

Em conclusão, os dados indicam uma necessidade urgente de acelerar o acesso em Portugal, permitindo aos doentes obter os tratamentos que necessitam de forma mais

célere. Uma maior agilização na obtenção de financiamento público ou o reforço na criação de mais PAPs são soluções para mitigar estes atrasos. No entanto, esta última representa uma solução provisória para uma questão mais central, que é a necessidade de financiamento público dos medicamentos pelo SNS.

5.4 Principais resultados

O estudo incidiu sobre a análise do acesso a medicamentos inovadores em Portugal através dos Programas de Acesso Precoce (PAP) e das Autorizações de Utilização Excecional (AUE), entre 1 de janeiro de 2015 e 20 de julho de 2024. O objetivo foi descrever a legislação e os procedimentos, analisar qualitativa e quantitativamente os medicamentos autorizados no âmbito dos PAPs e avaliar o impacto dos PAP no acesso a medicamentos aprovados pela EMA, com particular enfoque nos aspetos de acesso, disponibilidade e equidade.

No período em estudo, a EMA aprovou 525 medicamentos, dos quais 517 detinham apresentações registadas em Portugal. Dos 138 PAPs, 99 têm custos associados para o SNS e 39 são isentos de encargos. O número de decisões de PAP aumentou entre 2017 e 2024. De 2017 a 2020, o número de decisões foi relativamente baixo (2017 – n=1; 2018 – n=4; 2019 – n=8; 2020- n=9). A partir de 2021, registou-se um aumento notório do número de decisões (2021 – n=25). Em 2022 e 2023, o número de decisões aumentou ainda mais (2022 – n=55; 2023 – n=52), sugerindo uma procura crescente de acesso a medicamentos através do PAP.

A análise dos PAP ativos indica que, embora muitos estejam inicialmente isentos de custos para o SNS, estes custos aplicam-se após períodos específicos de isenção (75 dias para medicamentos comparticipados e 180 dias para não comparticipados). Esta situação indica que o SNS acaba por suportar encargos financeiros em muitos PAPs devido à demora nos processos de decisão sobre o financiamento público. A existência de um maior número de PAPs indica um maior nível de acesso. No entanto, dado que os PAPs se destinam a casos de ausência de alternativas terapêuticas ou em doentes em risco de vida ou de sofrer complicações, um número elevado de PAP com custos associados pode ser indicativo de dificuldades no acesso mais generalizado.

5.5 Principais limitações do estudo

É também pertinente considerar a limitação existente na análise do número de decisões de PAP. Apenas são representados os PAP que estão atualmente ativos e os que foram indeferidos; não inclui todos os que existiram desde o início do período de estudo. É possível que PAPs mais antigos, particularmente aqueles iniciados nas fases iniciais do estudo, já tenham sido concluídos e, portanto, removidos do site do INFARMED. A ausência de dados de PAP mais antigos prejudica a capacidade de conduzir uma análise longitudinal, o que pode dar a perceção de uma atividade reduzida nos anos iniciais e, consequentemente, ter impacto na interpretação dos resultados.

Apesar da importância deste tema, a revisão da literatura não revelou estudos com uma abordagem semelhante em Portugal. Assim, o presente estudo oferece uma perspetiva inovadora sobre o tema, colmatando uma lacuna na literatura nacional e sublinhando a importância dos PAPs e das AUEs como mecanismos fulcrais para o acesso aos medicamentos.

Os resultados foram obtidos sem a disponibilização de dados sobre AUEs e PAPs já finalizados pelo INFARMED, I.P. Este facto pode ser considerado uma limitação, uma vez que só foi possível utilizar dados públicos, sublinhando assim a ausência de dados completos sobre todos os PAP que existiram ao longo do tempo. Sublinha-se a ausência de colaboração do INFARMED, para este trabalho de cariz científico e académico.

Apesar das limitações, os resultados são considerados válidos, uma vez que a metodologia de análise qualitativa descritiva proporcionou uma caracterização robusta do impacto dos PAPs no acesso a medicamentos inovadores em Portugal.

6. Conclusões

Este estudo teve como objetivo caracterizar o acesso a medicamentos em Portugal através de Programas de Acesso Precoce (PAPs) durante o período de 1 de janeiro de 2015 a 20 de julho de 2024. A investigação centrou-se na legislação e os procedimentos que facilitam o acesso a medicamentos inovadores, na análise qualitativa e a quantitativa dos medicamentos autorizados ao abrigo dos PAPs, bem como na avaliação do impacto da implementação dos PAPs no acesso aos medicamentos aprovados pela EMA.

No que diz respeito ao objetivo de investigar e descrever a legislação e os procedimentos associados aos PAPs e às AUEs, conclui-se que a legislação nacional tem evoluído de forma a simplificar e clarificar os processos de acesso precoce, nomeadamente à luz da Deliberação n.º 840/2023. A referida deliberação permitiu simplificar os procedimentos relativos às AUEs, facilitando a sua aplicação a grupos populacionais e doentes específicos. As alterações implementadas demonstram o compromisso do SNS em responder de forma célere e eficaz às necessidades dos doentes quando não existem alternativas terapêuticas.

A análise qualitativa e quantitativa revelou que, embora muitos medicamentos aprovados pela EMA tenham AIM em Portugal, uma parte significativa ainda não está acessível aos doentes, realçando a importância dos PAP. Os resultados indicam que dos 138 PAPs, a maioria (99) envolve custos para o SNS, enquanto 39 são isentos. Assim, o SNS acaba por suportar encargos devido à demora nas decisões de financiamento. O aumento do número de PAP reflete maior acesso a tratamentos inovadores, mas o elevado número de PAP com custos sugere dificuldades no acesso generalizado a estes medicamentos.

Em termos do impacto da implementação dos PAPs no acesso aos medicamentos aprovados pela EMA, pode concluir-se que estes programas têm sido fundamentais para garantir o acesso atempado a alguns doentes em Portugal a tratamentos inovadores. Os PAPs têm facilitado a redução do intervalo entre a aprovação da EMA e primeiro acesso aos medicamentos, constituindo uma solução prática para os doentes com necessidades

urgentes e sem alternativas terapêuticas. Este estudo vem, assim, reforçar a importância dos PAPs como um mecanismo essencial no sistema de saúde, facilitando o acesso a medicamentos inovadores.

Em conclusão, este estudo sublinha a importância dos PAPs como um instrumento crucial que assegura o acesso a medicamentos inovadores antes de uma decisão de financiamento público. Os resultados comprovam a necessidade de colaboração entre o INFARMED, os Titulares de AIM e as Instituições Hospitalares, aliada ao investimento na formação e na retenção de recursos humanos, para agilizar o processo de avaliação. Estas abordagens têm como objetivo promover um SNS mais equitativo e eficaz em termos de acesso a medicamentos inovadores, garantindo o melhor tratamento para todos os doentes.

7. Bibliografia

1. Abou-Jaoudé, M., El Hage, S., Akiki, D., Fadlallah, M., Ghaith, A.-K., & Dib, A. (2021). Cytomegalovirus infection in kidney transplant patients: Prevalence, risk factors, and impact on outcome – A local multicentre experience. *Transplant Immunology*, *69*, 101473. https://doi.org/10.1016/j.trim.2021.101473

2. Agência Europeia do Medicamento. (2024). Supporting innovation Www.ema.europa.eu. www.ema.europa.eu. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/supporting-innovation

3. Analysis of the first 5 years' experience Findings, learnings and recommendations. European Medicines Agency (2022). Disponível em: 5 de junho, 2024, https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/report/2022-03_prime_5_years_report_updated_2022-04-05-en.pdf

4. Assembleia da República. (2014). "Lei n.º 21/2014". *Diário da República, 1.ª* SERIE, N.º 75, de 2014-04-16, Pág. 2450 – 2465

5. Beudeker, B. J. B., Voermans, J. J. C., GeurtsvanKessel, Corine. H., de Knegt,

R. J., Kuhlemann, T., Boonstra, A., & van der Eijk, A. A. (2021). Prevalence of hepatitis delta virus among chronic hepatitis B carriers in a large tertiary center in the Netherlands. *Journal of Clinical Virology*, *141*, 104870. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104870

6. Borysowski, J., & Górski, A. (2019). Compassionate use of unauthorized drugs: Legal regulations and ethical challenges. *European Journal of Internal Medicine*, *65*, 12–16. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.04.008

7. Chapman, S., A. Szklanowska and R. Lopert (2023), "Exploring the feasibility of monitoring access to novel medicines: A pilot study in EU Member States"

8. Circular Informativa N.º 126/CD/550.20.001. Disponível em https://www.infarmed.pt/documents/15786/2532307/Submissão+de+Pedidos+de+Autorização+de+Utilização+Excecional+%28AUE%29/f045a92b-dd76-4fdc-964d-d7f31aebdd3b

9. Circular Informativa N.º 157/CD/100.20.200 24/08/2015. Disponível em https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/157_0.pdf/368b48bd-e2a8-4e0f-9893-6e59798dc737

10. Circular Informativa Nº 174/CD/100.20.200. Disponível em https://www.infarmed.pt/documents/15786/2398909/Pedidos+de+Autorização+de+Utilização+Excecional+%28AUE%29%28revRegulamento/50b0665f-c1b6-456f-8f72-095fd31c3159

11. Comissão Europeia. (2006). "Regulamento (CE) n.º 507/2006 da Comissão, de 29 de Março de 2006, relativo à autorização condicional de introdução no mercado de medicamentos para uso humano abrangidos pelo âmbito de aplicação do Regulamento (CE) n. o 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho" *Jornal Oficial* nº L 92 de 30.3.2006, p. 6–9

12. Compassionate use | *Agência Europeia do Medicamento* (2024). Www.ema.europa.eu. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compassionate-use

13. Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 173/2017, Série I de 2017-09-07. Disponível em https://data.dre.pt/eli/dec-lei/115/2017/09/07/p/dre/pt/html

14. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30. Disponível em www.dre.pt

15. Decreto-Lei N.º 97/2015, de 1 de junho do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 105/2015, Série I de 2015-06-01. Disponível em www.dre.pt

16. Deliberação N.º 1546/2015, de 6 de agosto do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 152/2015, Série II de 2015-08-06. Disponível em www.dre.pt

17. ESMO. (2021, October 14). *EMA Recommends Extension of Indications for Pembrolizumab*. Esmo.org; European Society for Medical Oncology (ESMO). https://www.esmo.org/oncology-news/ema-recommends-extension-of-indications-for-pembrolizumab6

18. Finocchiaro, D., Rastelletti, I., De-Almeida, J., Lloyd, S., & Gupta, P. (2018). A Systematic Review of the Epidemiology of Alpha-Mannosidosis. *Value in Health*, *21*, S249. https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.04.1684

19. Folland, S., Allen Charles Goodman, & Stano, M. (2016). *The Economics of Health and Health Care*. Routledge.

20. Ganti, A. K., Klein, A. B., Cotarla, I., Seal, B., & Chou, E. (2021). Update of Incidence, Prevalence, Survival, and Initial Treatment in Patients With Non–Small Cell Lung Cancer in the US. *JAMA Oncology*, *7*(12), 1824. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4932

21. Gilchrist, M., Casanova, F., Tyrrell, J. S., Cannon, S., Wood, A. R., Fife, N., Young, K., Oram, R. A., & Weedon, M. N. (2022). Prevalence of Fabry disease-causing variants in the UK Biobank. *Journal of Medical Genetics*, jmedgenet-2022-108523. https://doi.org/10.1136/jmg-2022-108523

22. INFARMED, I.P (2016). Www.infarmed.pt. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/programa-de-acesso-precoce-a-medicamentos

23. INFARMED, I.P (2023). "Deliberação n.º 840/2023". *Diário da República*, Série II de 2023-08-31: 199 - 206

24. *Infomed*. (2021). Extranet.infarmed.pt. https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/documentos.xhtml

25. Johnson, A., Mandelstam, S., Andrews, I., Boysen, K., Yaplito-Lee, J., Fietz, M., Nagarajan, L., Rodriguez-Casero, V., Ryan, M. M., Smith, N. J., Scheffer, I. E., & Ellaway, C. (2020). Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2: an Australian case series. *Journal of Paediatrics and Child Health*, *56*(8), 1210–1218. https://doi.org/10.1111/jpc.14890

26. Ledo, W. (2023, April 13). *"Que dia bom", o pembrolizumab chegou ao SNS (Vera tinha hipotecado a casa para ter acesso a este medicamento inovador)*. CNN Portugal. https://cnnportugal.iol.pt/cancro-da-mama-triplo-negativo/infarmed/vera-teve-de-hipotecar-a-casa-para-pagar-tratamento-inovador-contra-o-cancro-da-mama-triplo-negativo-so-agora-portugal-autorizou-o-uso-no-sns-e-um-dia-muito-bom/20230413/64381ca60cf2cf9225024c4f

27. Ledo, W. (2023, April 24). *Acesso a medicamento inovador para o cancro da mama triplo negativo não vai estar limitado a 50 doentes*. CNN Portugal. https://cnnportugal.iol.pt/cancro/cancro-da-mama/acesso-a-medicamento-inovador-para-o-cancro-da-mama-triplo-negativo-nao-vai-estar-limitado-a-50-doentes/20230424/64440c2b0cf2c84d7fd2aa47

28. Lei Nº 96/2019, de 4 de setembro da Assembleia da República. Diário da República n.º 169/2019, Série I de 2019-09-04. Disponível em https://data.dre.pt/eli/lei/95/2019/09/04/p/dre/pt/html

29. Leyens, L., & Brand, A. (2016). Early Patient Access to Medicines: Health Technology Assessment Bodies Need to Catch Up with New Marketing Authorization Methods. *Public Health Genomics*, *19*(3), 187–191. https://doi.org/10.1159/000446537

30. Li, D., Li, M., Li, H., Shi, P., Chen, M., & Yang, T. (2023). The Use of Cytotoxic Drugs as First Line Chemotherapy for EGFR (+) Nonsquamous NSCLC: A Network Meta-Analysis. *Disease Markers (Print)*, *2023*, 1–8. https://doi.org/10.1155/2023/5272125

31. Llibre, J. M., García, F., José Luis Blanco, Esmeralda Palmier Peláez, Mena, Á., Luis López Cortés, Marta Montero Alonso, Miguel Pascual Bernáldez, Schroeder, M., Silvia Esteban Sánchez, & Felipe Rodríguez Alcántara. (2024). Prevalence of people living with multidrug-resistant HIV and limited treatment options in Spain. *HIV Medicine*. https://doi.org/10.1111/hiv.13650

32. Ludwig, H., Novis Durie, S., Meckl, A., Hinke, A., & Durie, B. (2020). Multiple Myeloma Incidence and Mortality Around the Globe; Interrelations Between Health Access and Quality, Economic Resources, and Patient Empowerment. *The Oncologist*, *25*(9), e1406–e1413. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0141

33. McGovern, M. M., Wasserstein, M. P., Bembi, B., Giugliani, R., Karl Eugen Mengel, Vanier, M. T., Zhang, Q., & Peterschmitt, M. (2021). Prospective study of the natural history of chronic acid sphingomyelinase deficiency in children and adults: eleven years of observation. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *16*(1). https://doi.org/10.1186/s13023-021-01842-0

34. Ministério da Saúde. (2006). "Decreto-Lei n.º 176/2006". *Diário da República*, Série I de 2006-08-30: 6297 - 6383 https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/176-2006-540387

35. Ministério da Saúde. (2017). "Decreto-Lei n. º115/2017". *Diário da República,* Série I de 2017-09-07: 5316 – 5332. https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/115-2017-108113700

36. National Cancer Institute. (2018). *Acute Lymphocytic Leukemia - Cancer Stat Facts*. SEER. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/alyl.html

37. National Cancer Institute. (2018). *Cancer of the Endometrium - Cancer Stat Facts*. SEER. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html

38. Guerreiro M. I. (2019). O papel das autorizações de utilização excecionais no acesso precoce a medicamentos inovadores de uso humano em portugal - enquadramento legal e regulamentar e contexto atual. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2021/Documentos/O_papel_das_AUEs_no_acesso_precoce_a_medicamentos_inovadores_de_uso_humano_em_Portugal_final.pdf

39. *Orphanet: B-cell chronic lymphocytic leukemia*. (2015). Orpha.net. https://www.orpha.net/en/disease/detail/67038?name=Chronic%20Lymphocytic%20Leukemia&mode=name

40. *Orphanet: Mantle cell lymphoma*. (2021). Orpha.net. https://www.orpha.net/en/disease/detail/52416

41. *Orphanet: Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas*. (2023). Orpha.net. https://www.orpha.net/pt/disease/detail/86870

42. Parlamento Europeu e do Conselho. (2004). "Regulamento (CE) n.° 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos" *Jornal Oficial* nº L 136 de 30/04/2004 p. 0001 - 0033

43. Pedro Pita Barros. (2009). Economia da saúde. *Capítulo 19 – Mercado do Medicamento (pp. 367-413) e Capítulo 20 – Equidade (pp. 413-433)*

44. *Petição para revisão de decisão - Programa de acesso precoce ao Pembrolizumab*. (2022). Peticaopublica.com. https://peticaopublica.com/pview.aspx?pi=PT114739&fbclid=IwAR2jLp-GRbTdSOgDU9wQ--9YmBdtcNsCyut1hNxAFpCdpEUwdLmJYJnq1rw

45. Raine, R., Or, Z., Prady, S., & Bevan, G. (2016). *Evaluating health-care equity.* www.ncbi.nlm.nih.gov. NIHR Journals Library. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK361257/

46. Ribeiro, A. (2023, July 23). *Doentes de cancro da mama aliviadas com financiamento de tratamento inovador*. Jornal de Notícias. https://www.jn.pt/1562430564/doentes-de-cancro-da-mama-aliviadas-com-financiamento-de-tratamento-inovador/

47. Socinski, M. A., Pennell, N. A., & Davies, K. D. (2021). MET Exon 14 Skipping Mutations in Non–Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Biology, Clinical Outcomes, and Testing Considerations. *JCO Precision Oncology*, *5*, 653–663. https://doi.org/10.1200/po.20.00516

48. Strzelec, M., Detka, J., Patrycja Mieszczak, Małgorzata Katarzyna Sobocińska, & Majka, M. (2023). Immunomodulation—a general review of the current state-of-the-art and new therapeutic strategies for targeting the immune system. *Frontiers in Immunology*, *14*. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1127704

49. Viale, G., Basik, M., Naoki Niikura, Tokunaga, E., Brucker, S. Y., Frédérique Penault-Llorca, Hayashi, N., Sohn, J., Teixeira, R., Brufsky, A., O'brien, C. S., Schmitt, F., Higgins, G. C., Varghese, D., James, G. D., Moh, A., Livingston, A., & Victoria de Giorgio-Miller. (2023). Retrospective study to estimate the prevalence and describe the clinicopathological characteristics, treatments received, and outcomes of HER2-low breast cancer. *ESMO Open*, *8*(4), 101615–101615. https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101615