

Partilhas de risco, presente e futuro

Francisco R Gonçalves¹, Susana Santos², Catarina Silva³, Gabriela Sousa⁴

¹Administrador hospitalar, Instituto Português de Oncologia do Porto, Porto, Portugal

²Personalized Reimbursement Models Manager, Roche Farmacêutica Química Lda., Amadora, Portugal

³Health Economics Manager, Eurotrials - Scientific Consultants; CISP, Escola Nacional de Saúde Pública, Lisboa, Portugal

⁴Oncologista, Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Coimbra, Portugal

Autor para contato: Susana Santos (susana.santos@roche.com)

Endereços de e-mail:

FRG: fnrgoncalves@gmail.com

SS: susana.santos@roche.com

CS: catarina.silva@eurotrials.com

GS: gsousa3140@gmail.com

RESUMO

Os acordos de partilha de risco entre as empresas farmacêuticas e os pagadores destacam -se como uma prática recente cuja utilização tem vindo a aumentar, no caso dos medicamentos inovadores, e em particular na área da Oncologia, e que visa assegurar um melhor controlo orçamental e um menor risco de despesa em medicamentos sem evidência concretizada de benefício clínico.

Neste artigo, os autores abordam quais os tipos de acordos existentes, bem como os praticados em Portugal, enumeram as suas vantagens, desvantagens e desafios futuros que se colocarão à sua implementação, bem como o seu potencial papel no acesso à inovação terapêutica, nomeadamente a medicamentos destinados a patologias oncológicas. Para este objetivo, conduziu-se uma revisão não sistemática de literatura indexada e não-convencional.

Verifica-se existir uma tendência para que os acordos de partilha de risco, estabelecidos entre os pagadores e as empresas farmacêuticas, incluam uma componente de monitorização da utilização dos medicamentos e medição de resultados, implicando recolha de dados de vida real. Portugal não é exceção e, embora a maioria dos acordos estabelecidos sejam ainda de índole financeira, denota-se já alguma apetência para acordos de outra natureza, nomeadamente com base em resultados clínicos.

Conclui-se ainda não haver uma metodologia *gold standard* no que se refere ao tipo de acordos a serem praticados. Mais, o seu custo de oportunidade, incluindo o de implementação, permanece por ser escrutinado. No entanto, independentemente do tipo de acordo, são reconhecidas vantagens em adotar estes acordos, que, inevitavelmente, se associam a desafios de implementação. É indiscutível e perentória a necessidade de uma infraestrutura de suporte para partilha de informação.

O futuro da inovação terapêutica e o aumento da pressão nos orçamentos em saúde irão requerer modelos alternativos, mais flexíveis, modelos personalizados de participação ou

reembolso, que permitam alinhamento do preço dos medicamentos com o valor que entregam no tratamento das várias patologias.

Palavras-chave: Partilha de risco, acordo, preço por combinação, preço por indicação, acesso

INTRODUÇÃO

A necessidade de travar o crescimento das despesas em saúde, nomeadamente na área da Oncologia, tem vindo a repercutir-se em medidas de contenção de gastos emanadas pelos decisores políticos, particularmente nos países em que o sector público tem um papel preponderante na provisão/comparticipação dos medicamentos. Vários mecanismos têm vindo a ser utilizados, tais como a introdução de co-pagamentos para dispensa farmacêutica, controlo das margens de lucro com produtos médicos e farmacêuticos, referência de preços e condução de avaliações de tecnologias de saúde (HTA). Paralelamente, os decisores têm tentado encontrar novas formas para a definição de preços e participação de medicamentos inovadores [1,2]. Um dos instrumentos, cuja utilização tem vindo a crescer, são os acordos de partilha de risco (APR) [2,3] entre empresas farmacêuticas e pagadores, que visam garantir o acesso à inovação, mas promovendo a sustentabilidade do Serviço Nacional de Saúde (SNS). Mais especificamente, estes acordos permitem o acesso do doente a medicamentos inovadores num contexto de incerteza sobre o seu benefício clínico e custo-efetividade, mediante evidência ainda escassa e/ou imatura, identificar grupos de doentes onde o medicamento é mais eficaz e reduzir o risco de gastos desnecessários pelos pagadores aquando da participação dos mesmos [1,2,4,5]. Os APR permitem(a) mitigar a incerteza sobre os resultados clínicos e o custo-efetividade dos medicamentos permitindo uma participação condicional do medicamento, a qual fica dependente da recolha de evidência adicional para uma tomada de decisão final, (b) basear a participação ou pagamento na demonstração de resultados do medicamento em contexto de prática clínica, (c) restringir a utilização do medicamento a uma sub-população de doentes através de critérios de seleção ou elegibilidade onde estes sejam mais eficazes, (d) gerir o impacto orçamental [4]. Estes acordos permitem ainda alinhar o preço dos medicamentos com o benefício que aportam numa determinada indicação terapêutica ou numa determinada combinação medicamentosa, dado que poder-se-ão implementar diferentes acordos consoante a indicação ou associação de medicamentos em causa.

A maioria dos APR têm vindo a ser utilizados no âmbito do reembolso de medicamentos oncológicos, uma vez que o acesso a estes medicamentos varia substancialmente entre países europeus (nomeadamente no que se refere à lista de medicamentos que estão acessíveis e ao tempo até acesso) e ao facto do seu *value-for-money* (custo aceitável face à eficácia/segurança) ser frequentemente percecionado como “baixo” (possivelmente porque o estudo pivotal e a primeira aprovação incidem geralmente na indicação do medicamento para fases avançadas da doença) [3].

O presente trabalho pretende caracterizar os tipos de APR existentes, identificar as suas vantagens e desvantagens, caracterizar a experiência existente em Portugal, assim como sensibilizar a comunidade científica para a necessidade de se definirem novas modalidades de preço em função do benefício aportado pelo medicamento, nomeadamente na área da Oncologia, e imprescindibilidade de se criarem sistemas de registo que capturem os dados necessários para a implementação dos APR.

Foi conduzida uma revisão não sistemática de literatura por um dos autores em janeiro de 2017, através de motores de pesquisa como o Pubmed, utilizando as palavras-chave “risk-sharing”, “managed entry agreements”, “indication value-based pricing”, “conditional reimbursement”, “multiple indication pricing”, “drug combination pricing” e “patient access schemes” relativamente ao período entre 2010 e 2017. Esta revisão foi ainda complementada

por literatura não-convencional (relatórios online, apresentações em congressos/conferências, revistas não-acadêmicas/indexadas) do conhecimento dos autores. O foco principal foi o contexto Europeu, tendo-se, no entanto, revisto documentação com exemplos relacionados com os Estados Unidos da América, Austrália e Canadá. Foram apenas considerados artigos cujo conteúdo fosse potencialmente relevante para a redação do presente artigo. Não se procedeu a uma revisão qualitativa dos artigos.

ACORDOS DE PARTILHA DE RISCO

O conceito de partilha de risco é ainda relativamente recente no campo da política da saúde e, por isso, permanece ainda alvo de interpretação dúbia, tanto a nível de terminologia como de conceito [1,3,5]. Vários termos, definições e taxonomias têm surgido na literatura para classificar estes acordos [1-3,5,7-8]. Neste artigo seguiremos a designação de APR (do inglês “risk sharing agreement”) definido pela Health Technology Assessment International (HTAi) [3,8] como *“Um acordo entre o produtor/fabricante e o pagador/prestador que permite o acesso (cobertura/comparticipação) a uma tecnologia em saúde mediante determinadas condições. Estes acordos poderão usar uma variedade de mecanismos para endereçar a incerteza sobre a performance de tecnologias ou para gerir a adoção de tecnologias de forma a maximizar o seu uso efetivo ou a limitar o seu impacto orçamental”*.

Os APR dividem-se em (a) **acordos financeiros**, em que a contenção de custos é definida meramente em função do preço do medicamento ou do custo do tratamento e (b) **acordos baseados em resultados clínicos**, i.e., associados ao desempenho ou *performance* do medicamento na prática clínica real. Neste tipo de APR, existe um acordo entre o pagador/prestador e a empresa farmacêutica para a recolha de dados do mundo real, sendo o pagamento baseado nos resultados observados. Este tipo de acordos é o mais apropriado quando existe incerteza associada à eficácia/segurança de determinado medicamento, permitindo a partilha do risco entre o pagador e a empresa farmacêutica. Este tipo de APR providencia ainda uma excelente oportunidade para a recolha de dados de prática clínica real (*real world data*) [3,9]. A Figura 1 esquematiza os vários tipos de acordos existentes [2,5,7].

Existem inúmeras razões que justificam e encorajam a implementação de APR, nomeadamente a melhoria da sustentabilidade do sistema de saúde sem impedir o acesso a medicamentos para tratamentos em áreas terapêuticas com lacunas terapêuticas, como é o caso da Oncologia [3,7]. No entanto, como qualquer outra medida de contenção de custos, coexistem igualmente inconvenientes. A Tabela 1 resume as vantagens e desvantagens dos APR [8-12].

Verifica-se que os países têm vindo a adotar diferentes tipos de acordos consoante o seu objetivo e o tipo de sistema de saúde [1,3,5]. Tal como em muitas medidas de contenção de custos, a teoria mostra-se mais atrativa que a prática, com uma grande variabilidade de resultados entre e dentro dos vários sistemas de saúde. Acresce que a informação sobre os seus objetivos, metodologias e sistemas de monitorização é ainda escassa, assim como a informação sobre o real impacto dos APR, tanto a nível social como económico [3,7]. No entanto, segundo um estudo realizado em 2010, um dos poucos que avalia o benefício dos APR, a introdução destes acordos parece ter vindo a contribuir substancialmente para uma melhoria no acesso a medicamentos oncológicos pelos doentes italianos. De facto, verificou-se que o tempo mediano para autorização de medicamentos oncológicos com APR foi de 84 dias enquanto para autorizações sem partilha de risco o tempo mediano situou-se nos 343 dias [1,3,9]. Adicionalmente, os profissionais de saúde parecem estar satisfeitos com os resultados destes acordos. Um inquérito realizado também em Itália mostrou que um em cada dois médicos oncológicos acredita que os APR são o “caminho a percorrer” [1].

Embora a implementação dos APR nos vários países seja ainda relativamente recente e a informação seja limitada, a sua experiência poderá contribuir indubitavelmente para o sucesso dos APR futuros. Seria importante fomentar a elaboração de orientações ou boas práticas na utilização de APR à luz das emitidas pela ISPOR [5] ou por alguns grupos de trabalho como o

Apollo Network da Holanda [4] ou o *MEA Risk Analysis Framework* [2] do Reino Unido. A Figura 2 resume algumas dessas recomendações [2,4,5,11].

PAPEL DOS APR EM MEDICAMENTOS COM MÚLTIPLAS INDICAÇÕES

É comum que uma mesma tecnologia de saúde proporcione benefícios clínicos em múltiplas indicações terapêuticas e em diferentes subpopulações de doentes, nomeadamente os medicamentos oncológicos aprovados para vários tipos de cancro e em diversas linhas terapêuticas. De facto, em 2014, mais de 50% dos medicamentos oncológicos foram aprovados em múltiplas indicações, esperando-se que este número venha a subir até 75% em 2020 [15].

Se o benefício de um medicamento varia consoante a indicação e a linha de tratamento, seria expectável que, conseqüentemente, o seu preço pudesse também ser variável [14,15]. No entanto, o que se verifica, é que na maioria dos sistemas de saúde atuais, o preço de um medicamento é uniforme entre indicações (exceto no que se refere a diferentes dosagens) e um único preço para todas as indicações poderá trazer consequências negativas [16]. Em última instância, esta prática poderá potenciar a que alguns medicamentos possam nunca vir a ser desenvolvidos para determinada indicação, para a qual poderiam vir a constituir um avanço tecnológico *major*, simplesmente porque isto iria conduzir a um preço inferior àquele estabelecido numa outra indicação [14,15]. O medicamento poderá também vir a ser usado em *off-label* a um preço muito mais elevado do que o devido. O desenvolvimento de políticas que viabilizem a definição de preço por indicação (PPI) podem contribuir para um melhor alinhamento da comparticipação com o valor do medicamento [14,15] e a aplicação de APRs por indicação poderá sem dúvida constituir uma alternativa como forma de implementar um PPI.

Destacam-se três modalidades para atingir os resultados esperados do PPI [15]:

- a) *Diferenciação de medicamentos consoante indicação* – A empresa farmacêutica estabelece, para um mesmo medicamento, nomes comerciais distintos consoante a indicação, sendo estes autorizados e comercializados a diferentes preços;
- b) *Sem diferenciação com preço “médio-ponderado” único* – Um mesmo medicamento, comercializado sob um único nome comercial independentemente da indicação, com um preço único após ponderação pela dimensão da população estimada para cada indicação, com possível reconciliação retrospectiva através de descontos baseados na utilização real;
- c) *Sem diferenciação com ajustes específicos por indicação* – Um mesmo medicamento, comercializado sob um único nome comercial independentemente da indicação, com descontos distintos e separados por indicação; uma das possibilidades será estabelecer diferentes APR consoante a indicação, resultando conseqüentemente em preços diferentes.

Atualmente a utilização e interesse em PPI na Europa é ainda limitada [14], ao contrário dos EUA onde decorrem várias discussões sobre esta modalidade de definição de preço, de certa forma limitado por barreiras legais e regulamentares [14,16]. Não obstante, países como a França e Alemanha tendem a usar o modelo b) e outros, como Itália, têm vindo a utilizar APR (modelo c), especialmente para medicamentos oncológicos, em que estes acordos permitem praticar preços líquidos, ou seja, preços efetivamente pagos, que variam entre indicações para um mesmo medicamento ao abrigo dos APR. À semelhança de Itália, também o Reino Unido e Suécia mostraram interesse em poder seguir esta via [14,16,17]. Alguns desafios operacionais deste modelo relacionam-se com a disponibilidade de dados e capacidade de gestão de acordos que envolvam diferentes preços de venda líquidos por indicação, requerendo monitorização do

volume de utilização por indicação e reconciliação financeira *ex post* para garantir que os fundos corretos fluem entre as partes, tanto a nível nacional como sub-nacional [14].

Permanece incerto se a implementação de acordos PPI passará a ser prática corrente, pois existe interesse de todos os intervenientes na sua potencial utilização, mas algum ceticismo relativamente à capacidade do SNS em obter um bom valor a partir do seu uso [14]. Simultaneamente terá que ser possível aumentar o preço de um medicamento, caso uma indicação com maior valor surja temporalmente após uma de menor valor e custo [3].

PAPEL DOS APR EM COMBINAÇÕES DE MEDICAMENTOS

Há cada vez mais combinações de medicamentos a serem testadas e aprovadas mediante o crescente conhecimento sobre o curso das patologias e dos seus mecanismos de desenvolvimento [18]. Esta realidade é cada vez mais relevante em áreas como Oncologia, HIV, Hepatite C e Diabetes. Quando os vários medicamentos podem ser combinados numa única forma farmacêutica, um comprimido por exemplo, o exercício sobre o cálculo do preço da associação aparenta ser relativamente simples, pois a combinação é tratada como um produto único com um preço distinto. No entanto, na maioria dos casos não é possível ter a combinação num único comprimido, ou ampola, e a definição de preço torna-se substancialmente mais complexa. Acresce que tratando-se de combinações de medicamentos de empresas diferentes, os desafios na definição do preço e, por conseguinte na sua comparticipação, intensificam-se. O facto da empresa farmacêutica ser titular de um único componente da combinação ou dos vários traz implicações a nível dos intervenientes e das variáveis a serem discutidas aquando de um processo de negociação. O procedimento de comparticipação de uma combinação de medicamentos será delineado tendo em consideração múltiplos fatores, como o número de medicamentos da combinação considerados inovadores, a duração da patente de cada um dos componentes ou a taxa de penetração de cada um dos medicamentos. Será ainda fulcral lidar com outras variáveis, muitas vezes interdependentes e incertas, como sendo os resultados de ensaios clínicos com as combinações, e suas alternativas, que ainda estejam a decorrer, assim como as estratégias futuras de definição de preço dos produtos concorrentes [18,19].

É igualmente importante avaliar o impacto que a combinação trará em termos de duração do tratamento comparativamente às alternativas e em Oncologia este é um fator central, por ser frequente que uma nova combinação traga maior sobrevivência e conseqüentemente maior período de tratamento. Os APR podem ser de extrema relevância neste contexto, pois permitem estabelecer descontos ou limites nos custos da combinação, intra ou inter-empresa farmacêutica, viabilizando o acesso às mesmas.

A IMPORTÂNCIA DOS REGISTOS NA IMPLEMENTAÇÃO DOS APR

Um dos passos fulcrais necessários para alavancar a implementação de APR consiste na criação e/ou adaptação de sistemas informáticos que permitam recolher dados sobre a utilização dos medicamentos. Esta recolha deverá decorrer, preferencialmente, de forma automatizada e integrando os sistemas de informação existentes ao longo do percurso do doente, por forma a minimizar a carga administrativa adicional para os profissionais de saúde e maximizar a eficiência dentro das instituições. Mediante estas especificidades, o sistema será capaz de emitir relatórios em tempo real para que a monitorização da utilização dos medicamentos e a situação clínica dos doentes possa ser acedida de forma imediata e contínua.

O passo inicial consiste na definição de uma matriz contendo os parâmetros mínimos necessários a serem recolhidos, tal como num estudo observacional ou num ensaio clínico. Esta seleção de variáveis deverá impreterivelmente refletir o tipo de doença e ter em consideração a natureza dos vários acordos que podem vir a ser estabelecidos assim como o fluxo de

informação que potencialmente se irá estabelecer entre as várias entidades envolvidas (pagador, prestador e empresa farmacêutica).

A Tabela 2 apresenta uma sugestão de dados mínimos a recolher por forma a implementar APR para medicamentos oncológicos administrados por via intravenosa [20]. Neste caso, os campos apresentados agrupam-se em quatro categorias: informação que identifica o doente, informação sobre a doença, informação sobre o medicamento, com particular enfoque em variáveis que permitem inferir se o medicamento está a ser utilizado corretamente conforme o acordo estabelecido, e informação sobre o tratamento. Desta forma será possível monitorizar os APR e proceder ao cálculo e ressarcimento dos montantes aplicáveis.

Saliente-se que os dados individuais a serem recolhidos no âmbito destes registos deverão permanecer somente dentro das entidades que os geram, podendo ser partilhados, em conformidade com a lei, e de forma anónima e/ou agregada.

APR EM PORTUGAL

Portugal é um dos países europeus com regulamentação específica para comparticipação e financiamento de medicamentos, a qual inclui um enquadramento legal para os APR: o decreto-lei n.º195/2006 artigo 5 para medicamentos de uso hospitalar e o decreto-lei n.º48-A/2010 artigo 6 para medicamentos de ambulatório. Mais recentemente, o Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS), criado em 2015 (decreto-lei n.º97/2015), vem reforçar que as tecnologias de saúde sejam objeto de avaliação e reavaliação num contexto integrado e com recurso preferencial à fixação de objetivos através de contratos com as empresas farmacêuticas titulares de Autorização de Introdução no Mercado (AIM). O SiNATS prevê a possibilidade de haver negociação e definição de APR relativamente à utilização de tecnologias de saúde.

A literatura sobre a implementação de APR em Portugal é ainda escassa. Um inquérito realizado a nível europeu [7], em 2013, identificou 84 acordos em Portugal dos quais 74 constituíam acordos financeiros, 2 acordos baseados em resultados clínicos e 8 mistos. Os autores não encontraram literatura que reportasse qual o impacto destes acordos em Portugal [7]. Desde então, para além da implementação de um limite de encargos, aplicável a todos os medicamentos de uso hospitalar, mais recentemente tem vindo a ser divulgada a celebração de outro tipo de APR financeiros e baseados no custo total com o medicamento por doente, bem como outros baseados em resultados clínicos. Assim, destacam-se os seguintes acordos, celebrados entre as empresas farmacêuticas e a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed), desde 2014 até ao presente:

- a) Vemurafenib (Zelboraf[®]) no tratamento de melanoma irresssecável ou metastático, positivo para a mutação BRAF V600 [22];
- b) Certolizumab pegol (Cimzia[®]), indicado no tratamento da artrite reumatóide ativa, moderada a grave [23];
- c) Sofosbuvir (Sovaldi[®]) e Ledipasvir + Sofosbuvir (Harvoni[®]) no tratamento da hepatite C crónica [24];
- d) Pertuzumab (Perjeta[®]) no tratamento do cancro da mama HER2 positivo, metastizado ou localmente recorrente não ressecável [25];
- e) Canacinumab (Ilaris[®]) no tratamento das síndromes periódicos associados à criopirina [26].

Dois destes cinco acordos referem-se a medicamentos oncológicos, o que realça a importância dos APR no acesso a estas terapêuticas. Esta lista de APR encontrar-se-á certamente subdimensionada, na medida em que se baseia em informação constante dos relatórios de avaliação de comparticipação de medicamentos hospitalares, publicados pelo Infarmed, excluindo APR estabelecidos em contexto de medicamentos de ambulatório ou outros acordos confidenciais entre as empresas detentoras dos medicamentos diretamente com os hospitais nacionais. No caso específico dos APR na hepatite C, e de acordo com um balanço do Infarmed, estes não só resultaram em benefício clínico para os doentes, bem como numa diminuição da

despesa pública, com poupança de custos de tratamento das consequências da evolução da doença [27-29].

Assim, estes acordos representam uma valiosa ferramenta estratégica e permitem não só o acesso universal a inovação terapêutica, bem como a contribuição para a sustentabilidade do SNS [21,24,27].

Em Portugal, no âmbito de APR, têm vindo a surgir tentativas de desenvolvimento dos sistemas informáticos em várias instituições hospitalares, tendo algumas já conseguido implementar um sistema integrado e capacitado para a adoção destes acordos. Noutros hospitais, independentemente da implementação de APR, os profissionais de saúde, incluindo os clínicos, e em particular os oncologistas, estão sensibilizados para a importância da criação de registos e nomeadamente a sua integração com o processo clínico eletrónico.

CONCLUSÕES

Mediante um aumento progressivo das despesas em saúde e um encarecimento dos cuidados de saúde, os decisores políticos da área da saúde foram impelidos a implementar vários mecanismos que contivessem este aumento e a usar os recursos de forma mais eficiente. Os APR podem ser entendidos como fazendo parte desta reação abrangente face ao crescimento sustentado das despesas em saúde e às dificuldades de acesso à inovação [1], nomeadamente na Europa, e em particular em Oncologia.

Nos últimos anos, a utilização de APR tem vindo a ganhar expressão em países europeus e tem-se denotado um aumento substancial de acordos baseados em resultados face a acordos meramente financeiros. Independentemente do tipo de acordo são reconhecidas vantagens na sua adoção, as quais se associam, inevitavelmente, a desafios de implementação.

Até à data não está definido um tipo de acordo *gold standard* [1] e existem ainda algumas barreiras que necessitam de ser ultrapassadas para que a implementação dos APR se dê em pleno [3,9], como processos de negociação habitualmente morosos, necessidade de investimento, pesada carga administrativa, falta de transparência na definição de critérios, necessidade de regulamentação e enviesamento de informação de preços para referência internacional. Um importante desafio que se coloca também são os atuais sistemas de informação, na sua maioria deficitários e não-integrados. Urge desenhar recomendações e conduzir avaliações práticas sobre os resultados dos APR pois, na maioria dos casos, ainda permanece desconhecido se os objetivos inicialmente delineados são realmente atingidos, nomeadamente se o APR contribuiu para um controlo efetivo das despesas, se o APR resultou num acesso mais equitativo e mais atempado do medicamento aos doentes, se o APR contribuiu como melhoria nos incentivos para a inovação e quais as implicações políticas resultantes [1,3,10]. Estas avaliações, realizadas de forma fundamentada e sistemática, permitem retirar lições que ajudarão a melhorar o desenho e implementação de acordos futuros. A ausência de um processo que avalie estes acordos, pelas diferentes entidades envolvidas, pode comprometer a efetividade dos mesmos. Não obstante, os APR parecem ter um papel relevante na melhoria do acesso à inovação, nomeadamente às terapêuticas oncológicas, e no que se refere à redução do tempo até à autorização de utilização ou comparticipação [1,3,9].

A definição de um preço por indicação, particularmente em Oncologia, poderá ajudar os sistemas de saúde a um melhor alinhamento entre a comparticipação de medicamentos com o seu valor. Contudo a sua adoção nos mercados europeus é ainda variável. Uma das formas de implementar um preço por indicação consistirá na definição de um APR por indicação. Esta prática requer registos específicos por indicação, o que não acontece na maioria dos países [15]. Atualmente, para além de Itália [17], não existem países que rotineiramente definam preços que difiram por indicação, exceto no caso dos medicamentos multi-marcas. Na Alemanha e França, o próprio procedimento de HTA diminui a necessidade de se terem preços baseados na indicação. O preço negociado já representa uma forma de preço médio ponderado

pelas várias indicações [14,16]. No entanto, na ausência de mecanismos que permitam um aumento deste preço médio decorrente da entrada de indicações temporalmente posteriores, mas com aporte de maior benefício clínico, o sistema existente nestes países pode não ser o adequado, arriscando-se haver sub-investigação em indicações de maior necessidade clínica, simplesmente porque o preço a ser aplicado não seria coincidente com a entrega de maior valor. Poderão vir a desenvolver-se acordos por indicação no Reino Unido e Suécia [14,16] e em Portugal esta poderá ser também uma via a explorar.

O aparecimento de combinações medicamentosas, nomeadamente as de medicamentos inovadores de empresas distintas, serão uma tendência que inevitavelmente virá alterar o paradigma da comercialização de medicamentos. Em Oncologia, esta era das imunoterapias, das terapêuticas oncológicas dirigidas e/ou de combinações entre ambas, irá colocar desafios importantes no que respeita ao seu acesso por parte dos doentes e na premissa da sustentabilidade necessária dos sistemas de saúde. Serão necessárias abordagens mais sofisticadas para se definirem estratégias de definição de preço e comparticipação, capazes de acomodar o impacto de um número significativo de variáveis com um elevado nível de incerteza [18]. Não existe uma solução à vista, de curto prazo, pelo que pilotos nacionais de implementação de estratégias de preço para combinações de medicamentos inovadores, em várias áreas terapêuticas, incluindo Oncologia, podem constituir ferramentas de aprendizagem e de desenvolvimento de um futuro modelo de operacionalização de acesso a estas combinações no contexto da sua comparticipação [19].

No que respeita a realidade em Portugal em termos de APR, a maioria são ainda meramente de cariz financeiro [3,7], embora seja expectável que estes venham a ser substituídos por acordos baseados em resultados clínicos. Para que esta transição decorra tranquilamente, Portugal deverá antecipar-se e impulsionar a criação ou atualização urgente de registos informáticos que capturem os dados necessários para a implementação dos APR baseados em resultados. A criação e manutenção destes registos eleva-se como um entrave ao impulsionamento dos APR perante o investimento necessário, quer a nível de recursos humanos como financeiros. No entanto, é indiscutível que parte deste condicionamento pode ser ultrapassada nomeadamente através do desenvolvimento de um registo-modelo, constituído por várias matrizes, a serem conjugadas e customizadas conforme as especificidades de cada área terapêutica. Esta ferramenta iria harmonizar o processo de recolha de dados e assim agilizar o processo e amenizar o esforço incorrido aquando da criação de um novo APR.

Conclui-se que cuidados de saúde personalizados irão requerer modelos alternativos que permitam alinhamento do preço com o valor, modelos personalizados de comparticipação ou reembolso, por forma a permitir o acesso dos doentes à inovação numa determinada indicação ou combinação. É necessária colaboração mais próxima e continuada entre as diferentes partes, juntamente com uma infraestrutura de suporte para partilha de informação.

Os APR deverão refletir um verdadeiro compromisso em servir as necessidades dos doentes, permitindo uma maior escolha e garantindo, em simultâneo, a possibilidade de acesso ao tratamento mais adequado. Isto significa que o risco poderá estar do lado do pagador, da empresa farmacêutica, ou ambos, mas nunca em detrimento do doente [1].

A capacidade de se continuarem a desenvolver APR com sucesso em Portugal, na Europa e no Mundo, constituirá certamente um avanço importante a nível de acesso do doente ao medicamento, particularmente na área Oncológica, mas não só, e um ganho na eficiência dos cuidados de saúde.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores confirmam o rigor e a exatidão dos conteúdos, sendo as opiniões expressas da exclusiva responsabilidade dos autores. Susana Santos trabalha na empresa que financiou a

elaboração do presente artigo. Catarina Silva trabalha na empresa que recebeu pagamento para a realização de Medical Writing.

REFERÊNCIAS

1. Pugatach M, Healy P and Chu R (2010) **Sharing the burden: Could risk-sharing change the way we pay for healthcare?** The Stockholm Network. London. [www.stockholm-network.org]. Date accessed: 13/12/2017.
2. Grimm S, Strong M, Brennan A, Wailoo A (2016) **Framework for analysing risk in Health Technology Assessment and its application to managed entry agreements.** NICE Decision Support Unit. Sheffield. [[http://www.nicedsu.org.uk/DSU Managed Access report FINAL.pdf](http://www.nicedsu.org.uk/DSU%20Managed%20Access%20report%20FINAL.pdf)]. Date accessed: 13/12/2017.
3. Espín J, Rovira J, Gracia L (2011) **Experiences and Impact of European Risk- Sharing Schemes Focusing on Oncology Medicines Experiences and Impact of European Risk-Sharing Schemes Focusing on Oncology Medicines.** EmiNet, Andalusian School of Public Health.
4. Boer B, Korte P, Kruger P, Lauwers E, Van Schagen K (2011) **Sharing risks, Sharing benefits.** Conditional Reimbursement Working Group, Apollo Network.
5. Garrison LP, Towse A, Briggs A, De Pouvourville G, Grueger J, Mohr PE, et al (2013) **Performance-based risk-sharing arrangements - Good practices for design, implementation, and evaluation: Report of the ISPOR good practices for performance-based risk-sharing arrangements task force.** Value Health 16, 703–19.
6. FirstWord (2015) **Payer Perspectives on Risk Sharing Deals.** Doctor's Guide Publishing Limited.
7. Ferrario A, Kanavos P (2013) **Managed entry agreements for pharmaceuticals: The European experience.** EmiNet, London School of Economics and Political Science.
8. Klemp M, Frønsdal KB, Facey K (2011) **What principles should govern the use of managed entry agreements?** Int J Technol Assess Health Care 27, 77–83.
9. <http://www.aifa.gov.it/content/lista-aggiornata-dei-registri-e-dei-piani-terapeutici-web-based>
10. Puig-Peiró R, Mestre-Ferrandiz J, Sussex J, Towse A (2011) **RS1 Literature Review On Patient Access Schemes, Flexible Pricing Schemes And Risk Sharing Agreements For Medicines.** Vol. 14, Value Health. Vienna: ISPOR 14th Annual European Congress. [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301511016317>]. Date accessed: 13/12/2017.
11. Adamski J, Godman B, Ofierska-Sujkowska G, Osińska B, Herholz H, Wendykowska K, et al (2010) **Risk sharing arrangements for pharmaceuticals: potential considerations and recommendations for European payers.** BMC Health Serv Res 7, 10-153.
12. Direção de Informação e Planeamento Estratégico e Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde do INFARMED (2017) **Programa de Acesso Precoce e de Partilha de Risco – Conceitos e funcionamento | Perspetiva do Regulador.** 9^ªs Jornadas de Farmácia Hospitalar.
13. Assembleia da República (2015) **Decreto-Lei n.º 97/2015** [[+de+1+de+junho/fae3f4e8-b325-4af9-b8fd-e111a5d8538c](http://www.dl.gov.pt/2015/junho/fae3f4e8-b325-4af9-b8fd-e111a5d8538c)]. Date accessed: 13/12/2017.
14. Flume M, Bardou M, Capri S (2016) **Feasibility and attractiveness of indication value-**

- based pricing in key EU countries.** J Mark Access Health Policy 1, 1–7.
15. Campbell D (2017) **Indication-specific pricing, what should manufacturers expect in key markets.** [<http://www.xcenda.com/Insights-Library/HTA-Quarterly-Archive-Insights-to-Bridge-Science-and-Policy/HTA-Quarterly-Winter-2017/Indication-specific-Pricing-What-should-manufacturers-expect-in-key-markets/>]. Date accessed: 13/12/2017.
 16. Mestre-Ferrandiz J, Towse A, Dellamano R, Pistollato M (2015) **Multi-Indication Pricing: Pros, Cons and Applicability.**
 17. Xoxi E (2016) **AIFA’s post-marketing registries and accelerated patient access. Opportunities and challenges in the context of MAPPs.** [<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio>]. Date accessed: 13/12/2017.
 18. Greber D, Vaidyanathan S (2014) **The Challenge of Pricing Combination Therapies. BCG Perspect** [https://www.bcgperspectives.com/content/articles/biopharmaceuticals_pricing_challenge_pricing_combination_therapies/]. Date accessed: 13/12/2017.
 19. Muelchi M, Marcelli G, Christen R. **Targeted combination regimens in oncology challenges for pricing and reimbursement in Switzerland** [https://www.ispor.org/research_pdfs/51/pdffiles/PHP330.pdf]. Date accessed: 13/12/2017.
 20. Santos S, Botrugno P, Dion K. **Data requirements to enable innovative pricing approaches.** In 2016. p. 2.
 21. Gonçalves L, Teixeira M CS (2017) **Lessons learned with Managed Entry Agreements in Portugal.** [https://www.ispor.org/research_pdfs/57/pdffiles/PHP295.pdf]. Date accessed: 13/12/2017.
 22. INFARMED (2014) **Vemurafenib - Relatório de avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar.** [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Parecer+net_zelboraf_vemurafenib.pdf/5ad95ad5-58f3-411e-8602-520464184248]. Date accessed: 13/12/2017.
 23. INFARMED (2014) **Certolizumab Pegol - Relatório de avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar.** [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1437513/CertolizumabPegol_Cimzia_ArtriteReumatoide_parecer+net_19062014_0.pdf/ae30b38e-52a6-438c-8406-78c6bd92d1d0]. Date accessed: 13/12/2017.
 24. INFARMED (2015) **Relatório de Atividades do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS)** [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1431404/Relatorio_Atividades_SiNATS_2015_Versao_Final.pdf/031f1f2b-3164-4f54-9b79-f8ec85d10e6b]. Date accessed: 13/12/2017.
 25. INFARMED (2015) **Pertuzumab - Relatório de avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar.** [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Parecer+net_Perjeta.pdf/1587e72a-f75d-4698-b256-e91f4e5596d1]. Date accessed: 13/12/2017.
 26. INFARMED (2016) **Canacinumab - Relatório de avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar.**

[<http://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Ilaris+%28DCI+%26canacinumab%29/28e2a9da-11b7-4c38-ac2a-f161722717a8>]. Date accessed: 13/12/2017.

27. INFARMED (2015) **Balanço do programa da Hepatite C.**
[<http://www.infarmed.pt/documents/15786/1120040/11154356.PDF/41e280e2-d75b-40d4-aedf-b4a9ffb3e857>]. Date accessed: 13/12/2017.
28. INFARMED (2016) **Hepatite C – Monitorização dos tratamentos**
[<http://www.infarmed.pt/documents/15786/1084985/Hepatite+C/dd545649-1042-42e9-b2d3-83db2bc34b11>]. Date accessed: 13/12/2017.
29. INFARMED (2017) **Hepatite c. anexo : lista dos medicamentos disponíveis bristol-myers.**
[<http://www.infarmed.pt/documents/15786/1879176/Comunicado+de+Imprensa+-+Oito+Medicamentos+dispon%C3%ADveis+para+tratar+hepatite+C/be3e3873-eebc-46cf-b147-8be6c2c81318>]. Date accessed: 13/12/2017.

FIGURAS

Figura 1: Taxonomia para acordos de partilha de risco

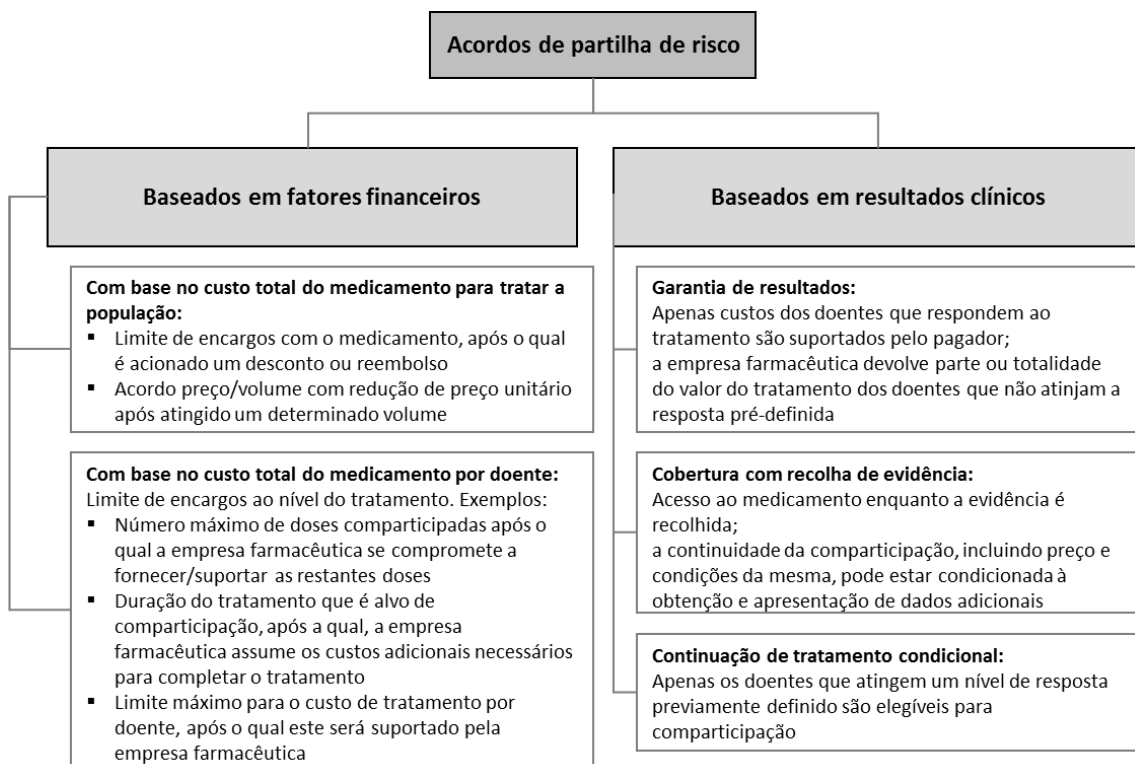
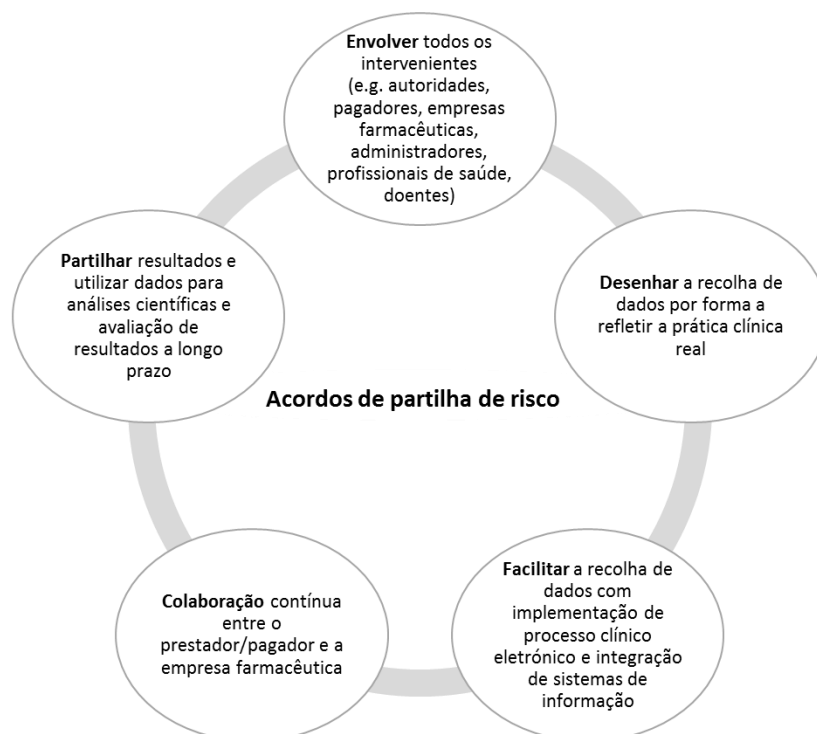


Figura 2: Recomendações para APR



TABELAS

Tabela 1: Vantagens e desvantagens dos acordos de partilha de risco

Perspetiva	Vantagens	Desvantagens
Doentes/Sociedade	<ul style="list-style-type: none"> - Acesso a medicamentos inovadores - Mais opções de tratamento e potencial melhoria da saúde - Promoção no investimento para a inovação 	<ul style="list-style-type: none"> - Risco de o medicamento não apresentar o benefício esperado - Descontinuação do acesso ao medicamento no final do acordo - Questões relacionadas com proteção dos dados
Prestadores	<ul style="list-style-type: none"> - Maior conhecimento e melhoria na gestão da doença - Acesso a medicamentos inovadores - Limitação do impacto orçamental - Redução da incerteza relativa à efetividade 	<ul style="list-style-type: none"> - Custos/burocracia de implementação e monitorização do acordo - Informatização de dados e seguimento dos doentes complexo/oneroso - Complexidade de gestão de múltiplos acordos
Pagadores	<ul style="list-style-type: none"> - Recolha de evidência adicional (que suporta decisão financiamento) - Gestão da incerteza (efetividade e orçamento) - Terapêutica dirigida aos doentes com potencial para beneficiar (evitando risco em doentes que não iriam beneficiar da mesma) 	<ul style="list-style-type: none"> - Dificuldade em definir indicadores de desempenho facilmente mensuráveis - Falta de sistema de informação integrado que permita a recolha de dados a nível local e nacional - Alocação intensiva de recursos na recolha e na análise de dados/monitorização do acordo
Empresas farmacêuticas	<ul style="list-style-type: none"> - Acesso de medicamentos inovadores ao mercado - Melhor desempenho do medicamento devido a utilização para doente-alvo - Inovação recompensada e estimulação da investigação e desenvolvimento - Termos do acordo confidenciais, incluindo preço 	<ul style="list-style-type: none"> - Custos/burocracia de implementação e monitorização do acordo - Risco de não se vir a demonstrar a efetividade alegada - Imprevisibilidade financeira, dependendo do tipo de acordo - Seleção enviesada de doentes com pior prognóstico

Tabela 2: Dados mínimos necessários para implementação de acordos de partilha de risco

	Campo	Descrição
Informação do doente	ID anonimizado do doente	Identificação única do doente, anonimizada
Informação da doença	Identificação da patologia	Patologia diagnosticada (Ex: doença precoce, metastática, irresecável, localmente avançada)
	Estado mutacional	A existência de determinadas mutações pode ser importante para completar diagnóstico e/ou optar por determinada terapêutica (Ex: KRAS, RAS, HER2, BRAF, ALK, EGFR)
Informação do medicamento	Medicamento principal/ Co-medicamento	Identificação do medicamento administrado/ medicamentos administrados em associação
	Quantidade administrada (medicamento principal/co-medicamento)	Dose total administrada num dado ciclo.
	Data de administração (medicamento principal/co-medicamento)	Data de realização da administração
	Apresentação do medicamento administrado (medicamento principal/co-medicamento)	e.g. Medicamento A frasco 150 mg
	Número de unidades administradas (medicamento principal/co-medicamento)	e.g. 2 frascos
Informação do tratamento	Linha de tratamento	e.g. 1ª linha de tratamento metastático, 2ª linha de tratamento metastático, adjuvante, neoadjuvante
	Estado do tratamento*	Não iniciado, a decorrer, terminado
	Número do ciclo do tratamento	e.g. 1, 2, 3, 4,...
	Data de avaliação da resposta (avaliação intermédia ou final)*	Data de avaliação da resposta ao tratamento
	Avaliação da resposta ao tratamento (avaliação intermédia ou final)*	Descrição da resposta ao tratamento (Ex: Resposta completa, resposta parcial, doença estável, progressão, morte, não avaliável)
	Data de fim de tratamento*	Data de interrupção definitiva de determinado medicamento
	Razão de fim de tratamento*	Razão para interrupção de determinado tratamento (e.g. tratamento completado, progressão, morte, toxicidade, decisão do doente)

*Informação necessária para acordos baseados em resultados clínicos.