



*RISK SHARING AGREEMENTS: ACORDOS DE PARTILHA DE RISCO E O
SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE NO BRASIL - OPORTUNIDADES E
DESAFIOS*

Renata Curi Hauegen

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento, Instituto de Economia, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento.

Orientadores: Carlos Medicis Morel
Brian Godman

Rio de Janeiro
Dezembro de 2014

RISK SHARING AGREEMENTS: ACORDOS DE PARTILHA DE RISCO E O SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE NO BRASIL - OPORTUNIDADES E DESAFIOS

Renata Curi Hauegen

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO DE ECONOMIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM CIÊNCIAS EM POLÍTICAS PÚBLICAS, ESTRATÉGIAS E DESENVOLVIMENTO.

Examinada por:

Prof. José Gomes Temporão, D.Sc.

Prof Luis Eugenio Portela Fernandes de Souza, D.Sc.

Prof^a. Ana Celia Castro, D.Sc.

Prof. Ronaldo Fiani, D.Sc.

Dr. Carlos Medicis Morel (Orientador), D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL
DEZEMBRO DE 2014

Hauegen, Renata Curi

Risk Sharing Agreements: Acordos de Partilha de Risco e o Sistema Público de Saúde no Brasil - Oportunidades e Desafios/Renata Curi Hauegen. – Rio de Janeiro: UFRJ/IE, 2014.

XXI, 202 p.: il.; 29,7cm.

Orientadores: Carlos Medicis Morel

Brian Godman

Tese (doutorado) – UFRJ/IE/Programa de Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento, 2014.

Referências Bibliográficas: p. 172 – 188.

1. *Risk Sharing Agreements*. 2. Acesso à Saúde. 3. Acordo de Partilha de Risco. I. Medicis Morel, Carlos *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, IE, Programa de Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento. III. Título.

*Dedico a tese a minha filha
Helena, que ainda por vir já
toma conta dos meus desejos,
renova minha fé e enche meu
coração de esperança*

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço ao Carlos Morel que é, ao mesmo tempo, meu orientador, meu chefe e meu amigo, por acreditar que como orientanda eu pudesse avançar em tema tão novo, por me estimular, como subordinada, a dedicar meu tempo à capacitação e como amiga, a manter sempre a coragem;

ao professor Brian Godman, que me apresentou o assunto de modo que foi irresistível alterar o projeto inicial por completo e pela generosidade raramente vista ao compartilhar informações, apresentar-me os profissionais da área e dispor, de forma incondicional, de seu tempo;

ao Programa de Pós-Graduação do PPED, na pessoa da Ana Célia Castro, vigorosa e inspiradora professora e coordenadora, por proporcionar a alegria do convívio entre os discentes, a riqueza da interação com os professores e o acolhimento da administração.

ao Luiz Fernando de Castro, Denis Barbosa, Jorge Bermudez e Claudia Chamas, que contribuíram para o avanço da tese com suas análises críticas e pertinentes na oportunidade da qualificação;

a todos os colegas do CDTS pelo apoio, em especial à equipe de ATS - Carmen Romero, Flavia Elias e Daniel Marinho - pelas informações, correções e, sobretudo, bondade de receber no grupo uma neófito em avaliação tecnológica;

ao Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia – Inovação em Doenças Negligenciadas (INCT-IDN), pelo apoio à conclusão da tese através de passagens e diárias, imprescindíveis para realização das entrevistas e apresentação em Congressos Nacionais e Internacionais.

agradeço aos meus pais, Dib e Helena, que sempre cultivaram em mim o desejo de crescer e contribuir com a sociedade através do conhecimento e que me deram meios de fazê-lo.

Por fim, agradeço ao Gustavo, que preenche minha vida com amor.

Resumo da Tese apresentada ao IE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

RISK SHARING AGREEMENTS: ACORDOS DE PARTILHA DE RISCO E O SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE NO BRASIL - OPORTUNIDADES E DESAFIOS

Renata Curi Hauegen

Dezembro/2014

Orientadores: Carlos Medicis Morel
Brian Godman

Programa: Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento

Está posto que a crise no setor saúde que impede o pleno acesso a medicamentos – e por pleno entendemos universal, equânime, gratuito e de qualidade – aflige quase a totalidade dos países do mundo.

A incorporação de medicamentos no sistema público de saúde parece a etapa administrativa mais sensível a essa crise. Isso porque o gestor administrativo encontra-se entre pressões extremas. Por uma lado, está a indústria farmacêutica, oferecendo novas tecnologias, cada vez mais caras, a partir de suposto desenvolvimento tecnológico mais sofisticado. Evidente que o mero lançamento de tecnologias afeta a sociedade, desejosa de novas soluções para a saúde, que a seu turno também exerce pressão sobre o Estado para que providencie a incorporação do tratamento.

Sob o gestor recai, portanto, a responsabilidade pelos efeitos provocados pelo custo de oportunidade, vale dizer, pelas consequências de escolher incorporar determinado tratamento e, necessariamente, desprezar outras terapias, o que produz efeito direto na saúde dos cidadãos sob seu cuidado.

Apesar de investimentos cada vez maiores em sistemas de avaliação de tecnologias em saúde no sentido de munir os gestores de mais e melhores dados para o processo de decisão, ainda reside alto grau de incerteza, sobretudo para terapias sofisticadas e de alto custo.

Nesse contexto, nos deparamos com diversas medidas recentemente adotadas por países mais desenvolvidos no sentido de amenizar os riscos e arrefecer o custo de oportunidade na tomada de decisão quanto à incorporação de medicamentos.

Entre elas encontramos o contrato de partilha de risco, mais conhecido na literatura estrangeira por *Risk Sharing Agreement*, no qual o Estado concorda com a incorporação temporária de novo medicamento enquanto a Indústria Farmacêutica aceita receber pelo produto preço que será determinado conforme o desempenho do medicamento em reais condições de uso.

A partilha de risco depende, necessariamente, da coleta de evidências adicionais que podem se referir aos benefícios terapêuticos ou ao volume de medicamento, conforme avaliação de seu uso na prática.

Esse contrato situa-se entre diversas outras medidas que escapem das etapas tradicionais dos processos de análise, incorporação e precificação de medicamentos, por isso consideradas inovadoras e alternativas.

E dentre elas, consideramos o Acordo de Partilha de Risco (APR) a mais ousada das medidas, porque abrange ferramentas e soluções que outras estratégias oferecem, como a incorporação provisória de produto, prevista na medida que denominamos de Incorporação Condicionada, enquanto, simultaneamente, pretende flexibilizar o preço do medicamento, um dos componentes mais importantes para a saúde do sistema público – e, provavelmente, o elemento mais caro à Indústria Farmacêutica.

Para essa tese foi necessário, primeiramente, apresentar o Acordo de Partilha de Risco no contexto das demais medidas alternativas relevantes que com o contrato se confundem e, em algum grau, impedem a plena compreensão do que consiste tanto o APR como as demais medidas.

Só após percorrermos a literatura estrangeira sugerimos uma taxinomia para os Acordos de Partilha de Risco no Brasil.

A nossa definição do APR antecede o cumprimento do principal objetivo da tese: fornecer, a partir da análise crítica da experiência internacional, elementos para que os gestores públicos possam decidir se o APR tem lugar no sistema público de saúde do Brasil, e, se positiva a resposta, sugerir meios para que o façam.

Dessas tarefas cuidamos nos capítulos 3 e 4, quando apresentamos o APR no cenário internacional e avaliamos as condições para sua adoção no Brasil.

Nos parece inexorável que alguma modalidade do APR seja usado no Sistema Nacional, sobretudo pela atração que seu conceito exerce em tese. A consecução de seus objetivos, contudo, se apresentou mais difícil na prática. Por essa razão, cuidamos de detalhar as precauções a serem tomadas na hipótese de adoção do APR.

Ainda que tomados os cuidados apontados é possível que o APR não promova, efetivamente, a redução do preço do medicamento, que pode ser tomado seu objetivo fundamental.

O APR, contudo, requer ferramentas para se estabelecer, como o fortalecimento

dos sistemas e centros de avaliação de tecnologias em saúde, a participação da sociedade na escolha de métricas de avaliação, a discussão sobre desenvolvimento tecnológico, e o mero esforço público nesse sentido representa um ganho para o país.

Além disso, o APR promove uma nova forma de interação entre o Estado e a Indústria Farmacêutica, substituindo o desgastado modelo de regulação verticalizada – e estratégias que permitem à IF dele se esquivar – por uma forma de relação cooperativa e horizontal.

Por fim, ressaltamos que desde a descoberta do APR analisamos o contrato sob a perspectiva do interesse público. Nós concluimos, ao final da análise criteriosa do modelo de contrato, que experimentá-lo, observadas as sugestões elaboradas especialmente para adequar o contrato às peculiaridades do nosso país, pode fortalecer o sistema público de saúde e ampliar o acesso a medicamentos no Brasil.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc.)

RISK SHARING AGREEMENTS AND THE BRAZILIAN PUBLIC HEALTHCARE SYSTEM - OPPORTUNITIES AND CHALLENGES

Renata Curi Hauegen

December/2014

Advisors: Carlos Medicis Morel

Brian Godman

Department: Public Policies, Strategies and Development

A crisis exists in the healthcare sector that afflicts almost all countries in the world and prevents full access to medicines, which should be universal, equal, free and high quality. A pivotal point in the crisis appears to be the administrative steps necessary for listing medicines into public health systems. The individuals responsible for making decisions are under extreme pressure. The pharmaceutical industry continually offers new medications obtained through new technologies that are increasingly more expensive. The launching of these new medications creates opportunity costs for the state, which reflect the conflict between making them available due to the desires of society to have new solutions to health problems and the actual financial cost that force decision makers with the responsibility for the consequences of choosing certain treatment options while excluding others. This has a direct effect on the health of the citizens in their charge. Despite increasing investments in health technology assessment systems that equip managers with greater and improved data for decision-making, there still exists a high degree of uncertainty in the process especially in regards to sophisticated and expensive therapies.

In this context, a number of different measures have been recently adopted by developed countries to mitigate the risks and decrease the opportunity cost associated with making a decision on the incorporation of a treatment. Among them, we find the risk-sharing contract, better known in the literature as the Risk Sharing Agreement, whereby the State agrees with the temporary listing of new medicine in the system and the pharmaceutical industry agrees to receive a price for the product that will be determined by its performance in actual use.

Risk sharing depends on the collection of additional evidence that may refer to the therapeutic benefits or the amount of the drug needed as evaluated by its practical use. This contract includes several other measures that avoid the traditional steps of process analysis, development and pricing of drugs, such that it is considered innovative and alternative. We consider Risk Sharing Agreement the boldest measure because it applies tools and solutions that are offered by other strategies, such as the formation of a temporary merger, a Conditional Incorporation, that provides for flexible price of a medicine, which is one of the most important components with regards to a public healthcare system and probably the most important element for the Pharmaceutical Industry.

For this thesis, it was necessary to first present the Risk Sharing Agreement in the context of other relevant alternative measures with which it can be confused and, to some degree, can prevent the full understanding of what is an RSA in relation to other approaches. After reviewing the foreign literature, we suggest a format for a Risk Sharing Agreement in Brazil. Our definition of the RSA occurs prior to the fulfillment of the main goal of the thesis: to provide, based on a critical analysis of international experiences, the elements on an RSA that should be evaluated by public officials to determine whether the Brazilian public healthcare system will use RSA during the incorporation of new medications, and, if so, provide the means necessary to do so.

Chapters 3 and 4 present the RSA from the viewpoint of the international scene and assess the conditions for its adoption in Brazil. The analysis suggests that it is inevitable that some form of an RSA will be used in the national health system, especially in consideration of the conceptual theory. Achieving the goals of the theory, however, appear more difficult to put into practice. For this reason, care is taken to detail precautions to be taken in the event of adopting RSA. Although with the indicated care, it is possible that an RSA does not effectively promote the price reduction that can be considered its primary goal. The APR, however, requires tools to be established, such as a strengthening of systems and centers for the evaluation of technology in health, the participation of society in the choice of evaluation metrics, the discussion of technological development, and the mere public effort in this direction represents a gain for the country.

In addition, the RSA promotes a new approach to interactions between the state and the Pharmaceutical Industry that substitutes the worn model of vertical regulation - and the strategies that allow the Pharmaceutical Industry to avoid the state- to a form that is cooperative and represents a horizontal relationship. Finally, we note that since the discovery of the RSA, we analyzed the contract from the perspective of the public interest. It seemed to us, at the end of careful analysis of the model contract, the contract could be suited to the peculiarities of our country

subject to the suggestions developed that can strengthen the public health system and increase access to medicines in Brazil.

Sumário

Lista de Figuras	xvi
Lista de Abreviaturas	xvii
1 Contexto	1
2 Taxinomia	12
2.1 Medidas alternativas de Precificação e Incorporação de Tecnologias em Saúde	12
2.2 Acordo de Partilha de Risco: Definição e Nomenclatura Sugerida . .	14
2.2.1 Proposta de nome	16
2.3 Partilha de risco	17
2.4 Elementos	19
2.4.1 Partes	19
2.4.2 Objeto	21
2.4.3 Preço e pagamento	22
2.5 Motivação para o contrato	24
2.5.1 Para a Indústria Farmacêutica	25
2.5.2 Para o Estado	25
2.6 Proposta de Classificação do APR desta Tese	27
2.6.1 Incerteza quanto ao Desempenho	29
Que tipo de estudo?	31
2.6.2 Incerteza quanto ao Volume	33
2.7 Medidas alternativas - Diferenças de conceito e classificação entre maiores estudos	40
2.7.1 Incorporação Condicionada	41
Razão para a Incorporação Condicionada	43
Instrumentos para a Incorporação Condicionada	44
Semelhanças e diferenças entre APR e IC	45
2.7.2 Registro Escalonado	47
2.7.3 Desconto Direto	49

2.8	Classificações	52
2.8.1	Classificação de Carlson e colaboradores	53
2.8.2	Classificação de Stafinski, McCabe e Menon	55
2.8.3	Classificação do Guia de Boas Práticas da ISPOR	56
2.8.4	Classificação de <i>Managed Entry Agreements</i>	58
2.8.5	Classificação de Adamski e colaboradores	59
2.9	Proposta de Classificação das Medidas Alternativas desta Tese	61
2.9.1	Esfera e decisão administrativa	61
2.9.2	As evidências	62
3	A experiência internacional	65
3.1	Inglaterra (“Reino Unido”)	66
3.1.1	Linhas Gerais sobre o Sistema de Saúde	66
3.1.2	<i>Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2014</i>	68
3.1.3	<i>Value based pricing</i>	69
3.1.4	<i>Patient Access Scheme</i> (PAS)	70
3.1.5	O APR na prática: Interferon beta e acetato de glatiramer - Programa para Esclerose Múltipla	71
	Circunstâncias para o Acordo	72
	O APR para Esclerose Múltipla	72
	O estudo	73
	Relação entre desfecho e preço	73
	Execução do contrato	74
	Conclusão	77
3.1.6	Ranibizumabe - Lucentis®	79
	Testes clínicos	79
	O Acordo	80
	Dificuldades e Sucesso do Acordo	82
	A natureza do Contrato	83
	Classificação	83
3.1.7	Bortezomibe - Velcade®	84
	A natureza da medida	86
	Outras experiências com Bortezomibe/Velcade®	87
	Dificuldades e Sucesso do Acordo	87
3.2	Austrália	88
3.2.1	O sistema de saúde	88
3.2.2	Normatização da Austrália sobre <i>Risk Sharing</i>	90
3.2.3	Experiência prática	92
	Bosentan - Tracleera®	92

	Execução	93
	Questões	93
3.3	Itália	94
3.3.1	O sistema de saúde	94
3.3.2	APR na Itália	96
3.3.3	O registro de medicamentos e os APRs na Italia	97
3.3.4	Experiência prática	100
3.3.5	Regulamentação APR	102
3.4	Desafios e Benefícios dos Acordos de Partilha de Risco	103
3.4.1	Desafios	104
	Análise de desempenho	112
	Gestão do Contrato	113
3.4.2	Benefícios	115
	Promover Acesso a Medicamentos	115
	Fortalecer o Sistema de Avaliação Tecnológica em Saúde	116
	Regulação do mercado e uso racional de medicamentos	117
	Fortalecer a Estrutura da Assistência Farmacêutica	118
3.4.3	Benefícios para as Companhias	118
	Incorporação	118
	Precificação eficiente e recompensa inovação	119
4	Adequação ao Brasil	120
4.1	Pertinência do APR ao Sistema Público de Saúde no Brasil	121
4.1.1	O SUS e a Assistência Farmacêutica	121
	Acolhimento do APR na AF	122
4.1.2	Incorporação de Medicamentos	125
	Acolhimento do APR pelo Sistema de Incorporação	127
4.1.3	Regulação e Precificação de medicamentos	129
	Precificação	129
4.1.4	Aquisição de medicamentos no Brasil	132
4.1.5	Poder de compra do Estado	135
4.2	Diretrizes para Adaptação do APR ao SUS	136
4.2.1	Quando usar o APR	137
	Decisão Administrativa	137
	Capacidade em ATS	138
	Custo x Benefício	139
	Conclusão	142
	Tipo de tecnologia	143
	Preço	144

	Necessidade	145
	Incerteza e avaliação de desempenho	145
4.2.2	Como usar o APR	147
	Contrato	148
	Natureza jurídica da partilha de risco	148
	Diretrizes do Contrato	149
	Das tratativas	149
	Da forma do Contrato	149
	Do preço e forma de pagamento	149
	Da análise de desempenho e desfechos	150
	Das despesas do esquema	155
	Da confidencialidade	156
	Da cláusula de saída	157
	Da governança do Contrato	157
	Da vigência	158
	Normatização	159
5	Conclusão	164
	Referências Bibliográficas	172
	A Itália: Registro de monitoramento conjugado com APR	189
	B Entrevistas realizadas	199
	C Roteiro das entrevistas	200
	index	202

Lista de Figuras

2.1	Proposta de Classificação dos APR desta Tese	39
2.2	Carlson: Classificação dos <i>Health Outcomes-Based Schemes</i> (HOBS) .	53
2.3	Stafinski: Vantagens e desvantagens dos esquemas de <i>Access with Evidence Development</i> (AED)	55
2.4	ISPOR: a taxonomia dos <i>Performance-Based Risk-Sharing Arrangements</i> (PBRsAs)	57
2.5	Classificação dos <i>Managed Entry Agreements</i>	58
2.6	Classificação de Adamski e colaboradores	60
2.7	Proposta de Classificação das Medidas Alternativas desta Tese	63
3.1	Austrália: Memorando <i>Managed Entry Scheme</i>	90
4.1	Composição da CONITEC	126
4.2	Percentual de compras acima do preço de fábrica em 2006	131

Lista de Abreviaturas

ABPI	Association of the British Pharmaceutical Industry, p. 5, 12, 68
AED	Access with Evidence Development, p. 13, 42
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco, p. 95
AL	Adaptative Licensing, p. 47
AMD	Age-related macular degeneration, p. 79
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária, p. 22
APRD	Acordo de Partilha de Risco quanto ao Desempenho, p. 30
APRV	Acordo de Partilha de Risco quanto ao Volume, p. 34
APR	Acordo de Partilha de Risco, p. 10, 13
ASL	Azienda Sanitaria Locale, p. 94
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde, p. 10, 12
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group, p. 68
BOPA	British Oncology Pharmacy Association, p. 51
BRATS	Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde, p. 67
CAP	Coefficiente de Adequação de Preços, p. 129
CDR	Common Drug Review of Canada, p. 6
CED	Coverage with Evidence Development, p. 42
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa, p. 20
CIPE	Comitato Interministeriale per la Programmazione Economia, p. 95

CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, p. 128
CONEP	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa, p. 20
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, p. 21, 124
CPR	Comitato Prezzi e Rimborso, p. 95
CRO	Contract Research Organization, p. 20
DALYs	Disability-adjusted life years, p. 67
DD	Desconto Direto, p. 49
DGITS	Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, p. 124
DME	Diabetic macular oedema, p. 79
DMRI	Degeneração macular relacionada à idade, p. 79
EA	Eventos Adversos, p. 127
ECR	Estudo Clínico Randomizado, p. 31
EDSS	Expanded Disability Status Scale, p. 73
EMA	European Medicines Agency, p. 47
EMINet	European Medicines Information Network, p. 58
FDA	Food and Drug Administration, p. 46
HAP	Hipertensão arterial pulmonar, p. 92
HOBS	Health Outcomes-Based Schemes, p. 53
HTAi	Health Technology Assessment International, p. 59
HYE _s	Healthy-Years Equivalentents, p. 67
ICT	Instituição de Ciência e Tecnologia, p. 20
IC	Incorporação Condicionada, p. 41, 43
IDB	Indicadores e Dados Básicos, p. 2
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano, p. 131

IF	Indústria Farmacêutica, p. 13
IHE	Swedish Institute of Health Economics, p. 69
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment, p. 67, 126
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, p. 26, 57
MA	Medidas Alternativas, p. 13
MEA	Managed Entry Agreements, p. 13, 65
MES	Managed Entry Scheme, p. 90
NHS	National Health Service, p. 49, 66
NICE	National Institute for Health and Care Excellence, p. 38, 50, 66
NSCLC	Non-small cell lung cancer, p. 101
OECD	The Organisation for Economic Co-operation and Development, p. 12
OFT	Office of Fair Trading, p. 115, 143
OIR	Only in Research, p. 44
OMS	Organização Mundial da Saúde, p. 2, 35
ONU	Organização das Nações Unidas, p. 131
OWR	Only With Research, p. 44
PASAG	Patient Access Scheme Assessment Group, p. 71, 159
PASLU	Patient Access Scheme Liaison Unit, p. 69, 159
PAS	Patient Access Scheme, p. 49, 68, 70
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, p. 6, 88
PBPA	Pharmaceutical Benefits Pricing Authority, p. 89
PBRSA	Performance Based Risk Sharing Agreements, p. 41
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme, p. 36, 88–90

PFN	Prontuario Farmaceutico Nazionale, p. 95
PF	Preço Fábrica, p. 129
PLR	Performance-Linked Reimbursement, p. 153
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo, p. 131
PNAF	Política Nacional de Assistência Farmacêutica, p. 121
PNCTIS	Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, p. 127
PNM	Política Nacional de Medicamentos, p. 121
PPRI	Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information, p. 35
PPRS	Pharmaceutical Price Regulation Scheme, p. 49, 68
PSN	Piano Sanitario Nazionale, p. 94
PVA	Price Volume Agreement, p. 34
QALY	Quality-adjusted life year, p. 29, 67
QT	Queixas Técnicas, p. 127
RCT	Randomized Controlled Trial, p. 31
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, p. 124
RE	Registro Escalonado, p. 47
RFOM	Registro Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio, p. 98
RSA	Risk Sharing Agreement, p. 15
RVO	Retinal Vein Occlusion, p. 79
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, p. 124
SMC	Scottish Medicines Consortium, p. 12, 50, 67
SMR	Standard Monitoring Registry, p. 188
SSN	Servizio Sanitario Nazionale, p. 94, 96
SUS	Sistema Único de Saúde, p. 2, 163

ScHARR	Sheffield School of Health and Related Research, p. 74
TGA	Therapeutic Goods Administration, p. 88
UPA	Unidade de Pronto Atendimento, p. 20
VBP	Value Based Pricing, p. 69

Capítulo 1

Contexto

“Oferta e demanda em saúde nunca chegarão a um equilíbrio; ao contrário, a demanda continuará a exceder a oferta e o debate sobre direitos a cuidados de saúde se intensificará” (Christopher Newdick)[83]

Melhorar a qualidade dos medicamentos oferecidos no Sistema Público de Saúde e torna-los acessíveis para toda a população de forma a erradicar as diferenças entre pacientes é meta comum de diversos países e cada vez mais difícil de ser alcançada.

Apesar das abissais diferenças entre os níveis de desenvolvimento econômico, político e social, países compartilham similares desafios para alcançarem esse objetivo, como aumento da expectativa de vida[30], demanda de pacientes pela incorporação de tratamentos¹[40, 50], oferta de sofisticadas intervenções sanitárias, o envelhecimento da população, crescimento da medicina preventiva[74], entre outros.

No Brasil, de acordo com Indicadores e Dados Básicos (IDB) Brasil 2011, a diminuição dos níveis de mortalidade assim como de fecundidade resultou no aumento substancial da participação da população, em especial da população de 60 (sessenta) anos e mais anos de idade nas últimas décadas².

Entre as adversidades que o envelhecimento impõe ao Sistema Único de Saúde (SUS), vale ressaltar o enfrentamento das morbidades que atingem com maior frequência a população idosa, cujo crescimento implica em maiores gastos tanto com diagnóstico como tratamento, bem como a necessidade de adequar a prestação de serviços e a formação profissional, fortalecendo a atenção primária, a promoção da saúde e a atenção integral à saúde dos idosos³.

Sob uma perspectiva atual, José Gomes Temporão assim descreve o presente contexto social[?]:

O rápido envelhecimento da população com a redução da mortalidade geral e

¹Fenômeno que se distingue da chamada judicialização da saúde

²<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2011/folder.htm>

³<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2011/folder.htm>

da taxa de fertilidade das mulheres, se expressa no predomínio das doenças crônico-degenerativas como as principais causas de morte e de adoecer da população. A associação desse processo à intensiva urbanização e modernização da vida nas grandes cidades, traz o sedentarismo progressivo com as novas formas de entretenimento (TV, jogos eletrônicos, internet) e as crianças, expulsas do espaço público pela violência, são as principais vítimas desse processo.

A alocação de recursos para a saúde requer do gestor enfrentamento, ainda, de altos preços de medicamentos que surgem no mercado. Adamski conclui que entre os componentes do sistema de saúde os medicamentos têm o maior aumento no preço, sobretudo oncológicos, para os quais o percentual de aumento é de 21% (vinte e um por cento) ao ano[5].

Na estrutura de gasto público em saúde os medicamentos representam a maior parcela de custos. Além disso, são objeto de poderosas estratégias comerciais e constituem a tecnologia mais utilizada nos serviços de saúde[35].

Zaric demonstra que o crescimento de gastos com medicamentos está provavelmente relacionada ao alto preço de novas tecnologias, como oncológicos e biológicos[124]⁴:

Among Organisation for Economic Co-operation and Development countries, drug spending increased by an average of 6.1% annually from 1998 to 2005 and in most countries outpaced growth in total health-care spending and growth in overall Gross Domestic Product The increases in prescription drug spending may be due to increased sales of existing drugs as well as increasing availability of new and expensive drugs. For example, some new drugs such as enzyme replacement therapies, cancer drugs, and the “biologics” can cost more than \$100,000 per year.

No Brasil, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), os gastos correntes com saúde, equivalentes às despesas com consumo final de bens e serviços de saúde, atingiram aproximadamente R\$ 283 bilhões (duzentos e oitenta e três bilhões) em 2009, o que representa um aumento de aproximadamente 10% (dez por cento) em relação a 2007, sem computar as variações de preços. Nesse mesmo período, o Produto Interno Bruto – PIB teve um crescimento de aproximadamente 5% (cinco por cento)⁵.

Dessas despesas, Vieira destaca a grande parcela destinada aos medicamentos:

Entre 2005 e 2009, houve aumento de 65,3% nos recursos financeiros alocados pela União, por meio do Ministério da Saúde, para a aquisição de medica-

⁴Sobre preços de oncológicos ver também[32, 52, 67, 74, 117]

⁵http://www.who.int/nha/country/bra/brasil_satellite_accts_2007-2009.pdf?ua=1

mentos no SUS, passando de 3,4 bilhões de reais constantes de 2009 para 5,7 bilhões de reais neste último ano[112].

O aumento das despesas e obstáculos para o melhor exercício do orçamento público para a saúde que atingem tanto o Brasil como outros países no mundo, configura a chamada crise no setor saúde e tem clamado por mudanças nas políticas públicas.

Por sua vez, a indústria farmacêutica também encontra dificuldades nas atividades de pesquisa, inovação e desenvolvimento e na introdução de novas tecnologias no mercado, sobretudo público, em razão de normas de regulação do setor mais rígidas.

Rosella Levaggi[68], a partir de estudos de Di Masi e Grabowski, relaciona o aumento de investimento em P&D ao decrescente número de novas moléculas:

Data shows a sharp decrease in the productivity of R&D spending measured in terms of newly approved drugs. Di Masi, Hansen, & Grabowski (2003) estimate that pharmaceutical companies invested more than US\$ 33 billion in R&D worldwide compared to approximately US\$ 13 billion just a decade earlier; however the number of New Molecular Entities (NMEs) approved for market entry by the Food and Drug Administration (FDA) in the US has declined from 53 in 1996 to only 26 in 2010 (PhRMA, 2011). This decline may well be determined by stringent price regulation such as reference price.

Para as companhias farmacêuticas o desconhecimento sobre os resultados da tecnologia, e consequente falência no atendimento dos requisitos para aprovação das drogas novas e incorporação ao sistema público, também importa em estorvo diante do alto custo para desenvolvimento de inovações.

De acordo com Grabowski[57]:

Only one-third of the new drug introductions had present values in excess of average R&D costs. The top decile of compounds by itself accounted for over 50% of the present value of post-launch returns generated by the full sample of introductions.

E McCabe[74]:

Licensure of new drugs requires that manufacturers provide evidence of their manufacturing quality, safety, and efficacy—the traditional three hurdles. Now, as health-care costs around the world spiral upward, reimbursement is often contingent upon evidence of cost effectiveness—the fourth hurdle. In other words, sponsors must not only show that a drug is safe and effective but also they must demonstrate that it produces a health benefit sufficiently above

that of available treatments to merit its additional cost, thereby ensuring that it will surmount the cost-effectiveness hurdle, achieve market access, and allow the sponsor to garner a return on its investment.

Acrescente-se à dificuldade na incorporação das tecnologias fatores como a concorrência dos genéricos, a entrada no mercado de biogênicos[62] e a perda do monopólio na exploração de medicamentos altamente rentáveis em razão da quantidade avassaladora de patentes com vigência expirando⁶. De acordo com Rosenthal:

In the last several years, some best-selling medicines, like Lipitor for high cholesterol and Plavix for blood thinning, have been largely replaced by cheap generics in a very competitive market. In 2012, that led to \$29 billion in savings for patients, said Mr. Aitken of IMS, or \$29 billion in lost revenues for drug makers. Eighty-four percent of prescriptions dispensed last year were for generic medications[101].

Esse cenário serviu como impulso à IF para criação de novas estratégias de parceria para propor à administração pública, usando como mote a necessidade de novas evidências sobre o produto ou a relação entre preço e desfechos. Isso porque, não obstante o alto preço, os medicamentos têm suscitado importantes dúvidas quanto os benefícios clínicos que anunciam, tanto na etapa do registro do medicamento como da incorporação.

O medicamento deve demonstrar evidências científicas que atendam os requisitos para o registro ou ingresso no mercado que pouco variam entre os sistemas públicos, como qualidade, segurança e eficácia.

Desde a oportunidade do registro do medicamento, as informações oferecidas ao órgão regulador são produzidas exclusivamente pela indústria farmacêutica. Ausência de evidências para medir a eficácia e a segurança de novos compostos, limitações em acessar o conhecimento produzido por conta do sigilo ou da incompletude de dados e a dificuldade em aplicar as informações unilateralmente produzidas as demandas regulatórias do governo são algumas dificuldades para tomada de decisões públicas[111].

O desenvolvimento de medicamentos trata, essencialmente, de reduzir progressivamente as incertezas sobre as reações do homem à determinada droga candidata à terapia. Apesar dos esforços em pesquisa, no momento em que o medicamento obtém autorização para integrar o mercado ainda paira considerável incerteza⁷, responsabilidade que vem sendo atribuída à pesquisa clínica pré registro.

⁶*Between 2009 and 2012, worldwide sales for these products will exceed \$112 billion. Included in this list are 36 blockbusters (drugs with annual sales of \$1 billion or more).[64]*

⁷*Although some advocacy groups are skeptical about the benefits of a robust drug pipeline, most stakeholders feel that a “healthy” drug development enterprise is essential for translating new biomedical discoveries into patient benefit, and thus they support policies that acknowledge these tradeoffs[122].*

Os testes clínicos pré-registro, exigidos para a aprovação do medicamento, são realizados em grupos selecionados e reduzidos de pacientes e em ambiente altamente controlado oferecem informações limitadas sobre o desempenho do medicamento.

De Pouvorville[39] explica detalhadamente os vieses que interferem no resultado dos testes clínicos.

Em primeiro lugar, os ensaios clínicos estão configurados em um contexto experimental, que sempre difere da prática real. Economistas lidam com essa questão por meio de modelagem. Pesquisadores clínicos usam meta-análise para acumular informações de numerosos ensaios clínicos envolvendo diferentes populações e diferentes configurações. Pela sua própria natureza, no entanto, meta-análises são realizadas a posteriori e não podem ser utilizadas no momento em que um novo produto é comercializado pela primeira vez.

Para o tomador de decisão que confronta a distribuição do produto e do seu potencial impacto no orçamento existem quatro tipos principais de vieses em estudos que podem limitar o conhecimento da efetividade: a seleção dos pacientes nos ensaios, a escolha de um comparador, a determinação do desfechos intermediários e a duração dos ensaios.

Em relação à primeira delas, espera-se que o beneficiário final de uma nova droga nunca será exatamente o mesmo que o paciente incluído num ensaio. Assim, há alguma incerteza quanto à extensão em que os benefícios serão os mesmos. Está relacionada a questão da demonstração da eficácia de um novo medicamento em subgrupos individuais, o que pode exigir ensaios muito maiores para demonstrar a eficácia diferenciada.

Trevor Jones, ex presidente da *Association of the British Pharmaceutical Industry* (ABPI), reconheceu a fragilidade dos testes clínicos porque os pacientes são criteriosamente escolhidos com muitos elementos de exclusão para os testes clínicos. Para ele, o verdadeiro valor do tratamento será conhecido alguns anos depois do seu uso.

Quanto ao segundo ponto, embora as autoridades reguladoras tendem a exigir aumento do número de comparações diretas de novas drogas com os produtos existentes, há sempre um limite para tais comparações uma vez que pesquisadores em diferentes países não têm os mesmos comparadores em mente. As empresas tendem a impor um dossiê padrão para os principais mercados e atrasar novas exigências para os estudos pós-comercialização adaptadas a cada mercado. Mais uma vez, os economistas tentam responder através da modelagem e o uso de comparações indiretas, mas tal modelagem sempre pode ser questionada. A escolha de parâmetros intermediários, tais como parâmetros biológicos, levanta a questão de o impacto final do tratamento sobre desfechos como morbidade ou mortalidade. Relacionado a isso está a questão da duração dos ensaios. Ensaios de longa duração permitem a

medição de impacto sobre tais desfecho e também a eficácia a longo prazo de um medicamento.

Como consequência das falhas dos testes clínicos uma grande parte dos medicamentos prescritos não têm o efeito desejado nos pacientes⁸.

Fiona Clement, ao comparar os sistemas da Inglaterra, Canadá e Austrália, destaca os problemas experimentados na prática nesses dois últimos países decorrentes dos gargalos dos testes clínicos:

More than 40% of all submissions reviewed by the CDR⁹ and PBAC¹⁰ were associated with considerable clinical uncertainty. (...) For the CDR and PBAC, 26 of 121 submissions (21.7%) and 81 of 282 submissions (28.8%) reported use of a nonrandomized study design or an inappropriate comparator in a randomized controlled trial. Surrogate end points were often the main end points in the clinical studies that formed the basis of the submissions to each of the agencies[32].

A IF, por sua vez, lança mão da informação privilegiada e o sigilo no desenvolvimento de medicamentos para anunciar um desempenho acima do verificado e previsão de menor demanda pelo tratamento no intuito de estimular a incorporação. O Estado confere a qualidade do medicamento e a quantidade que deverá oferecer à sociedade apenas após a incorporação e uso ampliado[106].

Nesse sentido, relata Espín:

Dentro del aumento de este gasto farmacéutico, diversas variables han aumentado la preocupación sobre la dificultad en su control, principalmente el considerable aumento del precio de los medicamentos innovadores y la falta de resultados en salud que producen en el mundo real (a veces bastante alejados de los resultados de eficacia de los ensayos clínicos)[45].

A incerteza quanto desempenho do tratamento em reais condições de uso é considerada um dos mais significantes desafios para a saúde pública. Segundo Alan Maynard pesquisa realizada em 2011 pelo *BMJ Clinical Evidence* demonstrou que menos de 35% (trinta e cinco por cento) dos procedimentos foram considerados benéficos para a saúde ou potencialmente benéficos com testes controlados randomizados e revisão sistemática dos estudos. Grande parte dos tratamentos demonstrou efeitos colaterais, ou seja, a mitigação de uma condição enquanto outra é criada e mais de

⁸Moldrup [80] enumera outros problemas que impedem a plena efetividade do medicamento, como prescrição/escolha equivocada do medicamento, fatores genéticos, interações, falta de aderência ao tratamento e a própria qualidade do medicamento.

⁹Common Drug Review (CDR) of Canada.

¹⁰Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) of Australia

50% (cinquenta por cento) das intervenções são utilizadas sem evidências robustas de eficácia[73].

Allen Roses, em 2003, então Vice-Presidente Mundial de Genéticos da GSK, em declaração para o *The Independent* confirmou que *The vast majority of drugs – more than 90% – only work in 30 to 50 percent of the people*[33]¹¹.

Significa que ainda que os testes clínicos comprovem os atributos para registro, remanesce alto grau de incerteza quanto à efetividade do medicamento, o que ultrapassa a mera probabilidade de efeitos adversos.

No Brasil, em recente relatório publicado pela Nurem/Anvisa, apenas 3% (três por cento) das tecnologias aprovadas no Brasil desde 2004 apresentaram algum benefício à saúde do paciente em comparação com as terapias existentes¹².

O registro de medicamentos no Brasil não implica formalmente na sua incorporação ao sistema público, mas é fator preponderante para o aumento de pedidos de incorporação via judicial. Além disso, no aspecto tecnológico, as informações complementares exigidas em fase de incorporação tomarão por base as evidências obtidas até então.

Sempre houve algum grau de incerteza no momento da aquisição de novos medicamentos quanto ao derradeiro resultado clínico e econômico decorrentes do seu uso na prática. Tanto o risco financeiro como a incerteza cresceram para o Estado, comprador, na medida em que os preços de alguns medicamentos estão muito mais altos.

Essas incertezas tomaram maior vulto por conta da aprovação acelerada de registros de acesso ao mercado, do crescente acolhimento de desfechos substitutos pela autoridade regulatórias e a dependência de modelos econômicos por muitas autoridades administrativas. Além disso, as incertezas impactam nos principais indicadores de tomada de decisão do Estado: efetividade clínica do produto, o impacto do orçamento e relação custo-efetividade e, portanto, a mitigação dos riscos relacionados com essas incertezas, em termos de saúde e impacto financeiro, tornou-se um objetivo[25, 26].

No mesmo sentido, Espin:

Ya algunos autores han mencionado las incertidumbres que van asociadas al

¹¹<http://ind.pn/1kdg3XT>

¹²De acordo com os resultados apresentados, do total de produtos classificados nas Categorias I, II e V analisados pela GERAIE desde 2004, verifica-se um percentual maior de produtos analisados na Categoria II (45,03%). Por outro lado, destaca-se a quantidade de produtos classificados na Categoria I, ou seja, aqueles inovadores que possuem patente depositada no Brasil e que apresentaram vantagem terapêutica: uma média menor do que 2 produtos ao ano, correspondendo a um pouco mais de 3% dos produtos analisados pela GERAIE à luz da Resolução CMED no 2, de 2004. Dos novos medicamentos lançados neste período, no Brasil, 97% (419 em 433) não possuíam patente e/ou não comprovaram qualquer tipo de ganho terapêutico em relação aos medicamentos que já se encontravam em comercialização no mercado brasileiro[9]

lanzamiento de un producto al mercado que siempre se traducen en riesgos: mayor gasto presupuestario del inicialmente previsto, menor efectividad de la inicialmente prometida, prescripciones fuera de indicación[45].

Quanto menos informação disponível, maior é a incerteza e maiores as chances de uma incorporação equivocada[104].

Nos últimos anos, o desenvolvimento de estruturas de avaliação de tecnologias em saúde alterou a dinâmica de incorporação de medicamentos possibilitando políticas públicas que passaram a exigir outras análises, como relação custo-efetividade como condição para que o produto passe a integrar o sistema público de saúde.

The use of cost-effectiveness analysis (and health technology assessment in general) influences the suppliers' pricing decisions, as setting a relatively high price (compared to therapeutic value) may have a negative impact on the decision of whether the product will be reimbursed or not. Cost-effectiveness analysis is a valuable tool in deciding upon whether to have a product reimbursed or not. Another way to regulate prices is through price controls[114].

Ainda assim, grande parte das informações que amenizam as incertezas sobre o desempenho do medicamento na prática dependem da incorporação e só podem ser alcançadas após sua distribuição e uso indiscriminado.

A Itália, através do Plano Oncológico Anual, em 2010 já previu que a introdução no mercado de novos medicamentos de alto custo, em particular biológicos, alteraria de maneira significativa a disponibilidade das despesas farmacêuticas e sugeria, como medida essencial, ativar uma série de manobras nas fases pré e pós-comercialização, permitindo garantir o "Melhor remédio" para "Melhor do paciente" selecionado por critérios biológicos (preditores de resposta) ou clínicos (pagamento por resultados) (Itália, Ministério da Saúde, Plano Oncológico 2010¹³).

Inúmeras soluções têm sido propostas especialmente para contornar os gastos com medicamentos. Dentre elas, o copagamento, pelo qual pacientes pagam parte ou todo o custo de tratamentos que não foram incorporadas pelo desequilíbrio na relação custo-benefício ou por não alcançarem padrões de preço aceitáveis¹⁴[116]. Outras mudanças incluem regras de incentivo e financiamento à inovação ou subsídio ao desenvolvimento e produção nacional de novas soluções em saúde, como é o caso

¹³http://pcbat1.mi.infn.it/~battist/infn-med/piano_oncologico.pdf

¹⁴O co-pagamento é fenômeno do qual não trataremos na tese porque é política pública que regulamenta diretamente a relação entre Estado e cidadãos, ao contrário do APR e demais medidas semelhantes, que tratam da relação entre Estado e IF, com efeitos para o cidadão. Além disso, o co-pagamento esbarra nos princípios da universalidade, integralidade e gratuidade consagrados pela Constituição Federal como cláusula pétrea, exigindo outra sorte de análise para sua adoção no Brasil.

do Brasil e estratégias para promover a racionalização no uso através de cuidados na prescrição de serviços em saúde.

Nesse sentido, há notícias de estratégias adotadas pela IF a fim de contornar as medidas de regulação do mercado, notadamente anti-éticas e prejudiciais ao sistema público de saúde, como a prática chamada "pay for delay": *They even pay generic drug makers not to produce cut-rate competitors in a controversial scheme called pay for delay. Thanks in part to the \$250 million last year spent on lobbying for pharmaceutical and health products — more than even the defense industry — the government allows such practices*[101].

As principais mudanças nas políticas farmacêuticas atualmente procuram exaltar a informação complementar sobre o medicamento para aprimorar as decisões regulatórias, sobretudo quanto ao preço.

A deliberação quanto ao uso do orçamento requer o enfrentamento da questão da incerteza quanto à efetividade dos novos medicamentos[111].

In all other developed countries, governments similarly use a variety of tools to make sure that drug manufacturers sell their products at affordable prices. In Germany, regulators set drug wholesale and retail prices. Across Europe, national health authorities refuse to pay more than their neighbors for any drug. In Japan, the price of a drug must go down every two years[101].

Novas propostas de manejo para introdução de medicamentos no sistema público e privado vêm sendo desenhadas e colocadas em prática por diversos países do mundo, com intuito de equilibrar a incerteza, o alto custo de medicamentos e a demanda de pacientes

Jaime Espín apresenta esse contexto:

En los últimos años hemos podido observar cómo el aumento del gasto farmacéutico público ha sido una de las grandes preocupaciones de los políticos y de los gestores sanitarios. Innumerables han sido las políticas farmacéuticas (ya sea desde el lado de la oferta o desde el de la demanda, como se suele clasificar desde la economía de la salud) que se han puesto en marcha para frenar esta escalada de gasto, pero no han dado el fruto que se esperaba de un mayor control del gasto farmacéutico[45].

Governos têm se esforçado para estabelecer novas estratégias que promovam o uso racional do orçamento público com a esperança de oferecer soluções em saúde de qualidade ao maior número de cidadãos¹⁵.

¹⁵Acesso: o grau ao qual o sistema de saúde permite ou inibe um indivíduo ou grupo em ter acesso e receber os serviços necessários em decorrência das restrições no financiamento e na promoção do cuidado. Glossario HTA <http://htaglossary.net/HomePage>.

Admitindo que a informação é o melhor instrumento oferecido ao Estado para amenizar o custo de oportunidade de modo a reduzir as incertezas na seleção de tratamentos que serão oferecidos pelo Sistema Público de Saúde, a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) tomou vulto.

Para evitar as consequências negativas do custo de oportunidade, a informação sobre o tratamento tem sido considerado o melhor instrumento disponível.

Está demonstrado que a evidência que reduz a incerteza é preciosa pelas mesmas razões que o acesso a tecnologias novas e efetivas: ambas podem melhorar a saúde da população[116].

Autoridades administrativas sanitárias de quase todo o mundo passaram a investir em medicina baseada em evidência e avaliação de tecnologias em saúde (ATS) capazes de oferecer melhores informações sobre as tecnologias disponíveis e de munir os gestores de elementos técnicos para incorporação e precificação de medicamentos.

A ATS, que deve compreender a análise de caráter clínico e econômico da tecnologia, aproveita-se da farmacoterapia racional para estimular a eleição de tratamentos que proporcionem o melhor efeito, com efeitos adversos menos graves e menos intercorrências pelo menor preço possível[80].

Os esforços para o fortalecimento de estruturas públicas para ATS e regulação normativa de precificação de medicamentos não evitam integralmente os riscos de escolhas equivocadas.

Alcançar valor pelo investimento financeiro realizado é um assunto vigente nos atuais debates acadêmicos e políticos sobre reforma na saúde, especialmente no que concerne a incorporação de tecnologias[48].

Para Walker, uma tecnologia em saúde será considerada relevante para o sistema público de saúde se os benefícios clínicos anunciados justificarem seus custos líquidos adicionais[116].

As novas estratégias relacionadas à incorporação pretendem, entre seus objetivos, oferecer meios ao Estado de realizar a melhor decisão, contornando os custos de oportunidade que sua escolha implica.

Novos procedimentos têm sido implementados nas etapas de registro, incorporação e precificação de tecnologias em saúde, atividades que podem ser exercidas por diferentes entes públicos conforme o sistema adotado em cada país, com o objetivo de alocar de melhor forma o orçamento público, lançando mão das evidências complementares como principal ferramenta.

Nesse contexto, nos deparamos com o Acordo de Partilha de Risco (APR), em uso em diversos países mais desenvolvidos, que se anuncia como modelo de aquisição de medicamentos no qual o preço não é fixado na oportunidade da aquisição, mas após a avaliação de seu uso na prática.

O Acordo de Partilha de Risco aparece definido na literatura sob diversos ter-

mos na língua anglo-saxônica e é tratado, com frequência, juntamente com outras políticas farmacêuticas que vinculam novas evidências a alguma decisão administrativa, como o registro ou a incorporação. Também é comum encontrar o uso do termo partilha de risco para medidas públicas cujo conteúdo não importa, exatamente, nesse acordo.

Assim sendo, aproveitamos o primeiro capítulo para definir o Acordo de Partilha de Risco considerando a miríade de inovações no setor público. Para melhor compreensão do acordo de partilha de risco, apresentamos breve conceito de cada medida similar, lançando mão do sistema público de saúde do Brasil para localizá-las conforme as diferentes etapas de introdução do medicamento no país – do registro à incorporação.

Nesse capítulo, o tratamento de outras medidas tem por objetivo fortalecer o conceito de partilha de risco esclarecendo do que não se trata e estimular que novos e aprofundados estudos sobre cada uma sejam realizadas, partindo de uma nomenclatura comum, coerente com o sistema nacional.

Ainda, no capítulo primeiro, apresentamos as principais classificações encontradas na literatura quanto: 1) todas as medidas alternativas de regulação de medicamentos das quais o Acordo de Partilha de Risco é parte e 2) dos subtipos de partilha de risco. Finalizamos o capítulo sugerindo nossa própria classificação para ambas as hipóteses.

Definido o conceito e modalidades de partilha de risco, no segundo capítulo procuramos apresentar o panorama internacional em torno da medida, compreendendo a análise da literatura sobre as vantagens e desvantagens do contrato, assim como as iniciativas de regulação desse acordo através de normas públicas.

O terceiro capítulo tem por finalidade analisar a possibilidade de adoção do Acordo de Partilha de Risco no sistema público de saúde nacional. Aventando que o Acordo possa ser útil ao país, sugerimos duas diretrizes para tanto. Uma, quanto à regulamentação pública, criada pelo Estado e dirigida à sociedade para tratar da nova estratégia. Outra, para guiar os gestores, indústria farmacêutica e demais interessados na formalização de acordo que sustente um programa de partilha de risco.

No último capítulo, nos dedicamos às nossas conclusões, sopesando os desafios que a adoção do Acordo compreende e os potenciais benefícios que pode trazer ao sistema de saúde público do Brasil.

Capítulo 2

Taxinomia

2.1 Medidas alternativas de Precificação e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Governos de todo mundo, notadamente de países mais desenvolvidos, têm experimentado uma grande variedade de instrumentos na esfera administrativa com objetivo de contornar as incertezas relacionadas ao ingresso de medicamentos no sistema público e seu impacto no orçamento.

São estratégias que pretendem aprimorar o processo de decisão administrativa quanto ao acesso de novas tecnologias ao mercado público e privado, a partir da demanda por informações adicionais variadas, como quanto ao impacto no orçamento da incorporação, benefícios clínicos, desempenho em reais condições reais de uso, relação de custo efetividade e/ou a ampliação e aperfeiçoamento do acesso à saúde [48].

As medidas alternativas guardam como expediente comum a coleta adicional de informações sobre a tecnologia em saúde ao mesmo tempo que permitem seu acesso integral ou parcial, livre ou controlado, pela população.

São inúmeras as reformas que têm sido operadas com esse argumento. Todas, em alguma medida, subvertem o modelo tradicional com que países mais desenvolvidos estabelecem as regras que dirigem as etapas de registro, incorporação e precificação de medicamentos para o sistema público de saúde.

A reforma no setor saúde, debate atual no âmbito acadêmico e político, aponta como uma das estratégias equilibrar o preço de novas tecnologias ao seu real valor terapêutico. Para esse fim, o sistema de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) é o mais respeitado instrumento, de acordo com a Agência de Regulação Escocesa, *Scottish Medicines Consortium* (SMC)¹.

¹Scottish Medicines Consortium 2011; OECD 2010 ; UK Department of Health and Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) 2008; Network 2007

É na ATS que se sustentam as medidas alternativas que são agrupadas sob diversas expressões pela literatura internacional, como *Managed Entry Agreements* (MEA)[66] e *Access with Evidence Development* (AED)[104] embora todas tenham o similar significado: medidas que promovem acesso da tecnologia ao mercado público para geração de evidências adicionais quanto ao seu valor[75][74][19][104].

Porque as novas estratégias experimentadas no cenário internacional alteram o modo tradicional de operar o registro, a incorporação e ou a precificação de novas tecnologias em saúde serão aqui coletivamente chamadas de Medidas Alternativas (MA).

Apesar do profundo impacto que operam nos sistemas tradicionais de avaliação, adoção e precificação das tecnologias em saúde, a miríade de definições que cada medida recebe tem representado verdadeiro obstáculo para compreendê-las individualmente e o contexto em que se inserem.

Experimentadas há pouco tempo e de forma diferente por cada país, não há padronização no seu tratamento legal ou administrativo, quando há algum. As experiências têm sido casuísticas e, de acordo com Danielle Bishop e Joel Lexchin[16], uma das dificuldades do estudo sobre o tema é o desconhecimento das raízes políticas, econômicas e administrativas para tais medidas.

O engenho de expedientes para contornar as incertezas na oportunidade do registro, incorporação ou precificação de novas tecnologias em saúde é, portanto, considerado uma tendência internacional em expansão e pendente de análises aprofundadas, sem registro da aplicação de qualquer uma delas pelo Estado brasileiro.

A parceria entre o Estado e Indústria Farmacêutica (IF) conhecida como Acordo de Partilha de Risco (APR) está no bojo das novas alternativas adotadas por países da Europa, Estados Unidos da América, Austrália, Canadá, Nova Zelândia, entre outros.

Em recente artigo publicado pelo NY Times, as medidas alternativas foram consideradas experiências menos radicais em comparação ao APR, anunciado como modelo revolucionário. Nas palavras de Pollack, autor do artigo[94]:

The groundbreaking proposal, along with less radical pricing experiments in this country and overseas, may signal the pharmaceutical industry's willingness to edge toward a new pay-for-performance paradigm — in which a drug's price would be based on how well it worked, and might be adjusted up or down as new evidence came in.

Conforme o artigo, o APR merece destaque porque foi desenhado para enfrentar os atuais desafios da incorporação de medicamentos, dentre eles a limitação orçamentária, a necessária promoção do acesso à saúde e a incerteza quanto a equivalência entre o preço exigido pelo medicamento e seu real valor terapêutico.

Compartilhamos dessa impressão sobre o assunto na medida em que o APR ousa alterar especificamente as condições quanto a um dos três elementos centrais da aquisição pública de tecnologias em saúde, e, provavelmente, o mais protegido pela Indústria Farmacêutica: o preço da tecnologia.

Por essa razão, dentre as Medidas Alternativas em uso para registro, incorporação e precificação de tecnologia em saúde, nos debruçamos, nessa tese, sobre o Acordo de Partilha de Risco.

Nesse capítulo pretendemos apresentar no que consiste o Acordo de Partilha de Risco (APR) e propor a taxinomia e classificação desse tipo contratual. Trataremos de cada uma das demais medidas contemporâneas com propósitos e contornos similares para, a partir de suas diferenças e semelhanças, estabelecer o conceito de APR com maior precisão.

Por fim, usaremos critérios próprios, à luz do sistema público de saúde do Brasil, para propor uma classificação ampla localizando o APR entre as demais medidas alternativas.

2.2 Acordo de Partilha de Risco: Definição e Nomenclatura Sugerida

Independente das variações apresentadas por cada sistema público de saúde, a essência do negócio jurídico referente à compra e venda de tecnologias em saúde pouco varia, contando com elementos centrais o **consenso** entre as partes sobre a **tecnologia** e o **preço**.

Apesar de presentes sistemas distintos de precificação de tecnologias em saúde, a regra é que o preço do produto estará definido, delimitado e conhecido pelas partes no ato da celebração do contrato².

Nesse modelo, para enfrentar o desconhecimento quanto ao uso do medicamento na prática e a possível discrepância entre resultados da vida real e o preço pago pela tecnologia, resta à administração pública sanitária incorporar o medicamento e suportar, integralmente, o risco do valor do medicamento não corresponder ao seu preço.

Adrian Towse e Lou Garrison resumem o modelo tradicional de desenvolvimento e incorporação de medicamento da seguinte forma:

1. *Companies investing in R&D at both scientific and commercial risk.*
2. *Payers negotiating a price, prescribers determining use, and payers bearing*

²Por celebração do contrato deve ser entendido o momento em que as partes assumem os direitos e obrigações contidos no acordo. Mesmo em se tratando de contrato administrativo e setor regulado do Mercado, há, ainda que limitada, manifestação de vontade das partes.

the risks of a bad buy (i.e. when incremental health benefits are not worth the additional cost). 3. Both parties being free to generate post-launch data when it is in their interests to do so[106].

No Acordo de Partilha de Risco (APR), contudo, o preço não é fixado na oportunidade da celebração do contrato de compra e venda. As partes - Estado e Indústria Farmacêutica - assumem contrato no qual concordam que a definição do preço da tecnologia em saúde se dará no futuro, conforme os resultados apresentados a partir da sua utilização em reais condições de uso.

Na definição de Towse e Garrison, os contratos de partilha de risco são *Agreements between a payer and a pharmaceutical company where the price level and/or revenue received is related to the future performance of the product in either a research or real-world environment*[106].

Na mesma linha, De Pouvorville[39] define APR como *a new form of contractual agreement between payers and the pharmaceutical industry for setting the value of an innovation conditional to demonstration of its effectiveness and efficiency in real life*.

O artifício que impõe a condição de especial ao APR é a indefinição, parcial ou absoluta, da importância devida pelo Estado à Indústria Farmacêutica até que os eventos relacionados ao uso da tecnologia na prática possam ser mensurados e verificados.

Nesses acordos, comumente chamados na doutrina estrangeira de *risk sharing agreements*[82], o preço está vinculado à coleta de evidências de efetividade em mundo real com o desempenho avaliado em termos de desfechos alcançados para saúde.

Nesse sentido, Neumann[82] define APR como acordo no qual: *payment is linked to the collection of population-level evidence of effectiveness in a “real world” (as opposed to experimental) environment, with performance assessed in terms of health outcomes produced*.

Mahjoub complementa esse conceito demonstrando como objetivo do contrato o manejo das incertezas quanto o desempenho dos novos medicamentos. Em suas palavras: *A risk sharing agreement is a contract between a drug manufacturer and a healthcare payer to help manage uncertainties regarding the cost and effectiveness of those drugs*[71].

O termo *Risk Sharing Agreement*, embora não seja o único, foi o mais disseminado e traduzido para outras línguas, como se nota nos comentários de Espín, afirmando que são os APR:

Modelos de financiación de los medicamentos que se han basado en sus resultados financieros o en sus resultados en salud, también conocidos como acuerdos

de riesgo compartido (traducción literal de la terminología de los primeros acuerdos surgidos en el mundo anglosajón, risk sharing agreements)[47].

A sujeição do preço a evento futuro, qual seja, o rastreamento e avaliação do comportamento da tecnologia quando utilizada na prática, é o elemento que define e distingue esse acordo do simples contrato de compra e venda.

Para Neumann³, tanto indústria Farmacêutica como autoridade administrativa concordam que estão financeiramente comprometidos com o desempenho do medicamento.

No âmbito desse contrato, por desempenho entende-se os resultados obtidos a partir da análise do uso da tecnologia na prática, definido por critérios que podem abranger desde **aspectos clínicos da tecnologia**, como benefícios terapêuticos em comparação ao tratamento disponível, a **aspectos financeiros**, como as despesas com efetiva quantidade de pacientes sob tratamento.

É possível encontrar na literatura Acordos de Partilha de Risco celebrados por entes públicos e/ou privados havendo como objeto diversas tecnologias em saúde, desde diagnósticos à vacinas e medicamentos. Interessa-nos, pelas razões adiante, os contratos de compartilhamento de risco celebrados entre a **indústria farmacêutica** e o **Estado** nos quais **medicamentos** figuram como objeto do acordo.

2.2.1 Proposta de nome

Como temos demonstrado neste trabalho, não há notícias de que o Brasil tenha adotado o Acordo de Partilha de Risco (APR) ou outra medida alternativa para a incorporação e aquisição de tecnologias. Significa dizer que a análise que procedemos dependeu de revisão da literatura internacional, sobretudo na língua anglo-saxônica prevalece dissenso quanto à taxinomia e delimitação do conceito do Acordo de Partilha de Risco, sobretudo diante da miríade de medidas com finalidades idênticas experimentadas quase que simultaneamente.

Além disso, as propostas de taxinomias não são suficientes ou adequadas, como aponta o relatório de Ferrario e Kanavos[48].

Risk sharing agreements é a expressão mais comum[75, 82, 104, 106] e mais conveniente[82] e que, a nosso ver, melhor identifica o contrato, uma vez que essa expressão contem o elemento especial desse acordo, qual seja, a partilha de risco.

Também são chamados de *payment for outcomes* (Carlson), *performance based agreements* (Neumann), *outcomes-based schemes*, *conditional licensing*, *outcomes guarantee*, *advanced price*, *purchase commitment*, *product listing agreement* [81].

³O trabalho de Neumann sobre o tema resultou de mais de 40 (quarenta) entrevistas com representantes tanto da administração pública e da indústria farmacêutica, assim como consultores do setor saúde com notório conhecimento em precificação e análise de desempenho de tecnologias em saúde,

Nos debates e entrevistas realizadas para o desenvolvimento da tese restou evidente que a expressão “contrato de partilha de risco”, tradução mais próxima da expressão *risk sharing agreements*, sugeria que a principal característica do contrato está na criação para o Estado de obrigação de suportar risco que deveria caber exclusivamente à IF. Ou seja, da leitura equivocada do termo concluiu-se que o contrato concedia isenção, total ou parcial, da responsabilidade da IF pela efetividade do medicamento. A referida presunção representa enorme potencial de atraso no debate sobre o tema e, como esclarecemos a seguir, está sustentada em premissas equivocadas.

Através do sistema tradicional os medicamentos são incorporados, adquiridos, financiados, distribuídos pelo Estado que em regra assume integralmente o risco pela efetividade da tecnologia. O Estado responde – isoladamente - pelas consequências do custo de oportunidade de sua escolha.

De acordo com a legislação brasileira, os resultados obtidos nos estudos pós comercialização, cuja realização é permitida ao governo e mandatória para a IF, não têm o condão de alterar o preço acordado.

Significa dizer que, no Brasil, o possível desequilíbrio entre o preço e a efetiva consecução dos benefícios terapêuticos identificados no desenvolvimento e testes clínicos é, atualmente, assumido exclusivamente pelo Estado. Por outro lado, os acordos que se sustentam no compartilhamento do risco mitigam essa responsabilidade entre a IF e o Estado através do ajustamento do preço do medicamento as consequências do seu uso na prática.

O pagamento à companhia farmacêutica apenas e na medida em que o medicamento ofereça determinado benefício ao paciente ou conforme determinado volume tem o condão de redistribuir o risco associado ao uso de novos medicamentos. Por essa razão, a expressão Acordo de Partilha de Risco se refere à possibilidade do Estado, através de contrato, amenizar o risco associado ao custo de oportunidade quando deixar de arcar isoladamente pelas consequências da utilização do medicamento na prática.

A seguir, nos debruçamos sobre o conceito que propomos para o APR, seus principais elementos e classificação.

2.3 Partilha de risco

Através do Acordo de Partilha de Risco, o Estado e a Indústria Farmacêutica estabelecem a obrigação de coleta de novas evidências sobre o medicamento em condições reais de uso. Os resultados do desempenho do medicamento – no lugar da vontade das partes ou da regulamentação legal – determinarão o preço a ser pago por ele.

Desse modo, sujeitam-se, Estado e Indústria Farmacêutica, a eventos futuros

e desconhecidos sobre o efetivo desempenho do produto, compartilhando assim os riscos financeiros trazidos por essa incerteza.

A premissa essencial desse contrato é, portanto, o compartilhamento, entre IF e Estado, do risco que o desconhecimento quanto as consequências práticas do uso do medicamento e sua interferência no preço impõem.

Para o completo entendimento de partilha de risco destaca-se a singela distinção entre os conceitos de risco e incerteza.

Enquanto a incerteza é decorrência dos imprevisíveis resultados quanto ao uso do medicamento, que se traduzem ora em quantidade ora em benefícios clínicos, o risco se refere às consequências financeiras que esse desconhecimento implica. Ou na melhor explicação de Ethgen⁴:

Uncertainty is by essence a common feature of the universe and relates to variables (should they be qualitative, quantitative or behavioural) that are unknown and changing over time. On the other hand, risk is a matter of exposure to uncertainty, notably to the adverse realization of uncertainty.

Assim, em breve resumo, o resultado do uso do medicamento na prática consubstancia a incerteza que permeia o contrato. A possibilidade do desempenho do medicamento equivaler ao seu preço corresponde ao risco. Assumir a variação do preço conforme tais resultados importa no compartilhamento do risco.

Em pioneira tentativa de sistematizar o tema, Adamski e colegas[5] afirmam que o que há de especial nesse acordo é que a definição do escopo e obrigações mútuas estão vinculadas à ocorrência do risco, que assim define:

the agreement lies in setting the scope and realizing the mutual obligations amongst both payers and pharmaceutical companies depending on the occurrence of an agreed condition - the "risk". The "risk" varies by situation, and can include pharmaceutical expenditure higher than agreed thresholds or health gain from a new product lower in practice reducing its value.

Vale notar que sequer a informação privilegiada que a IF detém quanto ao desenvolvimento do medicamento - e que caracteriza a assimetria dessa relação⁵ - garante o completo conhecimento das consequências do seu uso na prática. Assim, a IF assume o risco da variação no preço de seu produto, podendo receber menos que suas expectativas.

O compartilhamento de risco, conforme De Pouvourville[39], está na sujeição das partes às consequências financeiras causadas pela redução de incerteza, ou seja, pelas evidências quanto ao desempenho do medicamento na prática. Na opinião

⁴<http://www.ispor.org/news/articles/May-June2011/Risk-sharing-The-Need-to-Think-Differently.asp>

⁵A assimetria de informação é discutida quando tratados os obstáculos aos APR.

do autor, enraizada na ideia de que o contrato tem natureza de garantia, uma das partes tem segurança suficiente para aceitar perder ou ganhar de acordo com os eventos futuros.

Neumann estabelece claramente a essência do contrato quando afirma *Agreements are said to involve “risk sharing” if both the payer and product manufacturer have a financial stake in the drug’s performance*[82].

2.4 Elementos

O **consenso** – ainda que limitado pelo interesse público que permeia os contratos de aquisição pública de medicamento - o **objeto** e o **preço** são os elementos essenciais da compra e venda.

Adotamos o APR como uma modalidade especial de compra e venda, cujo elemento especial está no compartilhamento do risco com especiais efeitos sobre o preço e a quantidade.

Uma vez discutido o elemento especial do Acordo de Partilha de Risco, qual seja, o compartilhamento do risco, nessa oportunidade passamos a analisar cada um dos seus elementos essenciais: Partes, objeto e preço.

2.4.1 Partes

A literatura estrangeira se refere às partes do APR de forma geral como *producer* e *payer*, ou *fabricante* e *pagador*. O termo fabricante se destina à posição contratual de vendedor e compreende as empresas fabricantes e distribuidores de medicamentos e outros sujeitos que participam da cadeia de produção e distribuição de tecnologias em saúde.

Para fins desse estudo, convencionamos usar o termo Indústria Farmacêutica (IF) para o grupo de sujeitos que compreende o conceito *producer* e que ocupam a posição de vendedor.

Por *payer* ou pagador vimos tratar-se das instituições responsáveis pelo uso e distribuição de tecnologias de saúde, tanto no âmbito público como privado, tais como o Poder Público, representado pelo Estado, União, Municípios, hospitais e fundos de saúde públicos, assim como hospitais privados e operadoras privadas de planos de saúde.

Em que pese a variedade de possíveis protagonistas, no contexto dessa tese, por comprador nos referirmos à administração pública sanitária autorizada a negociar com a IF a aquisição de medicamentos, enquanto na posição de vendedor, a Indústria Farmacêutica.

A presença da administração pública como parte qualifica o APR como contrato

administrativo definido por lei como *todo e qualquer ajuste celebrado entre órgãos ou entidades da Administração Pública e particulares, por meio do qual se estabelece acordo de vontades, para formação de vínculo e estipulação de obrigações recíprocas*. (BRASIL, Lei no 8.666/1993)

O recorte justifica-se porque o propósito final dessa tese é analisar a possibilidade da adoção de APR pelo Estado Brasileiro sob a perspectiva do interesse público das parcerias como política de promoção do uso racional de medicamentos e do orçamento público para a ampliação do acesso à saúde.

Além disso, a literatura aponta que a maioria dos acordos celebrados nos países desenvolvidos apresenta Autoridades Administrativas como compradores⁶.

Isso se dá, primeiramente, pela premência dos Estados em lidar com os limites orçamentários para a Saúde. Ainda que os problemas enfrentados pela administração pública e as operadoras de saúde se assemelhem, a magnitude das questões que sofre o Estado e o maior interesse da IF no mercado público são algumas das razões para o maior número de medidas alternativas na área pública.

Além disso, elementos estruturantes do contrato - como a coleta de dados sobre uso em condições reais - estão afeitos às atividades do Estado que já detém informações técnicas sobre a tecnologia, seja por ocasião do registro do medicamento, pelas atividades de ATS ou pelo próprio acompanhamento do desenvolvimento tecnológico que exerce, assim como informações epidemiológicas que tem o dever de gerar.

Ainda, a experiência internacional aponta como imperativa a participação de outros sujeitos no acordo, os quais tratamos de interessados, como os pacientes e as associações de pacientes, instituições dos setores de pesquisa e desenvolvimento de tecnologias em saúde, seguradoras, hospitais públicos, médicos, prescritores, autoridades públicas responsáveis pela regulação e precificação de medicamentos, Centros de Referência para Estudos Clínicos, Centros de Pesquisa, Universidades Públicas e Privadas, organizações de pesquisa contratadas ou *Contract Research Organizations* (CROs), o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e o Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), Unidades de Pronto Atendimento (UPAs) e outras instituições de Ciência, Tecnologia (ICT) e saúde, entre outros⁷.

O Estado tem possibilidade, ao contrário das operadoras de saúde, de mobilizar os interessados e promover parcerias multipartites para condução neutra dos estudos adicionais de uso da tecnologia em condições reais.

⁶Não obstante esse estudo não compreenda a análise dos APR nos Estados Unidos, vale registrar que nesse país são as operadoras de planos de saúde as protagonistas de grande parte dos contratos e medidas alternativas, tendo em vista se tratar de sistema de saúde marcado pela predominância da iniciativa privada.

⁷A participação de cada um desses interessados sera discutida no capítulo sobre adequação do APR ao Brasil.

Definidas as partes do contrato, ressaltamos que os conceitos e princípios aqui desenvolvidos podem ter utilidade para contratos firmados pelas operadoras de planos de saúde ou outros entes privados como comprador.

2.4.2 Objeto

Consideram-se Tecnologias em Saúde os medicamentos, equipamentos, procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, educacionais e de suporte, programas e protocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população (BRASIL, 2011)⁸.

Há registro de APR para aquisição de equipamentos e serviços em saúde, mas os estudos sobre a prática dos contratos demonstra que, dentre as tecnologias em saúde, os medicamentos são mais frequentemente submetidos à partilha de risco[73].

No estudo promovido por Carlson e colegas[25], 87% (oitenta e sete por cento) dos contratos têm como objeto medicamentos. Para os autores, a preferência é resultado da crescente rigidez dos requisitos para incorporação de medicamentos, do maior impacto financeiro que os medicamentos representam para os sistemas de saúde e dos diferentes sistemas de proteção da propriedade intelectual.

Em estudo mais recente de Carlson[26], da análise de todas as medidas alternativas com base no desempenho, *the vast majority of the performance-based arrangements were for pharmaceutical products (n = 137; 92 %), with the remaining arrangements established for devices including diagnostic tests (n = 11; 8 %)*.

Nessa tese, nos limitamos a analisar o Acordo de Partilha de Risco para aquisição de medicamentos.

Além da frequência dos medicamentos como objeto do acordo e as razões de Carlson, a opção metodológica se deve à importância que os medicamentos assumiram no contexto da saúde pública nacional, tanto pela despesa que representam como pela crescente demanda judicial pela incorporação dessa modalidade de tecnologia em saúde e suas nefastas consequências ao orçamento de cada ente da federação.

Análise de desfecho

Obter evidências complementares às aquelas necessárias na oportunidade do registro do medicamento é estrutura em que funciona o APR ao mesmo tempo que mecanismo de aferição de preço. A geração de informações sobre o medicamento consiste em

⁸Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, 2011. E Brasil, portaria 204 7 de fevereiro de 2012. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec)

previsão contratual sem a qual o contrato não se configura como acordo de repartição de riscos.

Pode haver coleta de qualquer informação relacionada ao uso do medicamento na prática, mas as mais comuns referem-se ao desempenho clínico do medicamento ou ao impacto orçamentário que provocam.

Uma vez que as novas evidências serão determinantes para a definição do preço, seu objetivo é apurar o real valor da tecnologia. Distingue-se, portanto, das evidências usadas para aprovação do medicamento na oportunidade do Registro ou dos estudos pós mercado, que, em sua maioria tem por objetivo detectar os *efeitos indesejáveis, maléficos e danosos*, dos produtos⁹.

Dentre as ferramentas para avaliar o real valor da tecnologia está a avaliação do desempenho do medicamento através da observação do seu uso na prática, adotado pelo APR.

Trata-se, portanto, de evidências que ultrapassam o limite e o escopo dos testes clínicos necessários ao registro (chamados de fase III) e incluem, mas não se restringem, aos efeitos adversos do medicamento.

A necessidade de investir na avaliação de *efetividade*, em oposição à análise de *eficácia*, é estabelecida como uma meta para incorporação de medicamentos oncológicos, conforme o Plano Anual Oncológico da Itália:

“...pode-se inferir que as novas moléculas submetidas a pesquisas que envolvam a necessidade de identificar e concentrar-se mais - e mais precisamente - à nova meta de eficácia, diferente das pesquisas usadas para tratamentos tradicionais. Mas, na ausência de novos parâmetros de avaliação, os desfechos tradicionais são os únicos que as agências reguladoras analisam e avaliam e nos quais se baseia a aprovação de novos medicamentos. A transição da avaliação de eficácia para avaliação de efetividade é um passo subsequente que deve ajudar a todos os atores do sistema (oncologistas, AIFA, grupos de colaboração, pesquisa espontânea)”.

2.4.3 Preço e pagamento

Como dissemos, o elemento especial do contrato é a indefinição do preço da tecnologia até que seja promovida a avaliação de seu desempenho em reais condições de uso. A fixação do valor devido pelo medicamento ganha destaque na medida em que estará sobrestado até que sejam apresentados os resultados da sua utilização ampliada, com mais pacientes e menos controle que nos testes clínicos necessários

⁹<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos+++Comercializacao++Pos--+Uso/Farmacovigilancia>

para registro¹⁰.

Destacam-se diferentes estratégias relacionados à execução do pagamento para operar a alteração do preço, conforme demonstra a revisão da literatura. Há contratos de Partilha de Risco no qual o Estado realiza o pagamento pela tecnologia na entrega do produto e, após a verificação dos desfechos, o preço é ajustado seja através de restituição de parte ou total do valor pago, seja pela entrega de medicamentos ou produtos sem custo para o Estado no montante equivalente a diferença entre o valor pago pelo Estado inicialmente e o valor da tecnologia efetivamente apurado¹¹.

Em outras oportunidades, as condições de flexibilização do preço serão fixadas e o pagamento só será exigido do Estado após a avaliação de desempenho da tecnologia na prática.

A revisão sistematizada publicada por Stafinski[104] reúne 4 (quatro) mecânicas de pagamento pela qual a flexibilização do preço pode ser concretizada:

1. Estado financia (paga) pelo medicamento por determinado ciclo ou por determinado período e a IF reembolsa o Estado pelo custo dos pacientes que não alcançaram a meta clínica prevista. Como exemplo, cita o Esquema Velcade[®] na Inglaterra.
2. Estado paga metade do preço do tratamento no primeiro ciclo e passa a pagar o preço integral do medicamento apenas para aqueles pacientes que atingiram a meta clínica. Serve de exemplo Sorafenibe – tratamento de segunda linha para câncer de rim na Italia), o mais comum dos esquemas
3. Estado paga o preço integral pelo medicamento por determinado prazo e a empresa concorda em reduzir o preço em determinadas circunstâncias de modo a manter um limite de custo efetividade pré acordado (exemplo: esquema para esclerose múltipla)
4. Estado recebe o primeiro ciclo de tratamento sem custo e o Estado paga o preço fixado para os pacientes que atingirem determinado desfecho clínico (sunitinibe, na Inglaterra)

Na análise de Stafinski, a maioria dos acordos prevê a restituição do valor pago pela IF – através de produtos ou em pecúnia ao Estado. Do mesmo modo, a maioria dos esquemas analisados por Carlson apresentam a restituição como modelo mais frequente como meio de ajustar o preço do medicamento ao seu real valor. Para esse autor:

¹⁰A definição prévia de políticas que compreendam critérios de incorporação a determinação de limite de preço por determinado benefício em saúde, como fazem Inglaterra, Escócia e Suécia, contribuem para definição contratual de desfechos a serem alcançados

¹¹A restituição financeira é chamada de reembolso em contextos menos técnicos.

The majority of performance-linked reimbursement utilized rebates or refunds as opposed to price adjustments or other mechanisms as the pre determined consequence for failing to meet the agreed-upon performance measures, reflecting the reluctance of manufacturers to adjust list prices.

Para Stafinski, a principal razão para preferência desse modelo se assenta na possibilidade da IF tornar público o preço total do medicamento, sem os possíveis abatimentos. Desse modo, a eventual diminuição do preço do medicamento no escopo do APR não terá impacto na precificação de medicamentos em outros países que optaram pelo sistema de referência internacional de preços.

A diversidade de dinâmicas para a execução do pagamento quando há ajuste de preço – para mais ou para menos -, estimulou autores a multiplicarem categorias para o mesmo contrato.

A diferença entre *Risk Sharing* e *Payment by Results*, por exemplo, sugerida por Garattini [53], é meramente aparente, porque ambos têm a mesma estrutura e elementos essenciais, variando, apenas, no valor do abatimento.

The other two contracts are based on the rates of “non-responders”. The manufacturer is expected to pay back part of (RS) or the full price (PbR) for each non-responding patient. If a patient meets “non-responder” criteria, the hospital pharmacist should apply to the manufacturer for pay-back not later than the end of the year; the manufacturer can accept or reject the proposal (requiring arbitration).

Expressões como bônus, reembolso, garantia, desconto, passaram a nomear os contratos que preveem compartilhamento de risco.

Sem razão. As diversas formas de pagamento são apenas variações para instrumentalizar o pagamento de um único tipo de contrato. Se, portanto, a característica nuclear do acordo for a subordinação do valor final do medicamento a eventos futuros e imprevisíveis relacionadas aos desfechos no uso do medicamento, a lógica para o cumprimento do pagamento não altera a natureza do Acordo.

2.5 Motivação para o contrato

A literatura acumula razões distintas que justificam a idealização e implementação do APR.

O artigo de Walker[116] apresenta um resumo importante, destacando como justificativa para o APR o dever de promover acesso a tecnologias promissoras, a necessidade da IF de desenvolver novos negócios e a oportunidade para o Estado de reduzir os riscos de uma decisão administrativa equivocada através do fortalecimento do seu sistema de avaliação de tecnologias em saúde.

Separamos as motivações apresentadas a partir da perspectiva da Indústria Farmacêutica e do Estado, que contempla a necessidade de promover o uso racional do orçamento, contornar a ausência de evidências completas, atender a demanda de pacientes e premiar a inovação.

2.5.1 Para a Indústria Farmacêutica

Com a expiração da vigência de patentes de medicamentos conhecidos como *blockbusters*, a Indústria Farmacêutica foi provocada a estabelecer novos modelos de negócios. Além disso, nos últimos anos, a regulação internacional do setor saúde aumentou no sentido de limitar o exercício da propaganda e estratégias de venda, reduzindo o acesso da indústria a médicos e prescritores[80]¹².

A IF busca, através das parcerias com o Estado, outro meio de garantir acesso ao mercado. Contratos como APR servem especialmente para acelerar a incorporação de novos medicamentos e permitir acesso ao setor público.

Ainda, para as empresas, assumir parte do risco da ineficiência dos medicamentos pode servir como expediente para estabelecer com pacientes e administração pública uma relação de confiança[34].

É comum que atribuam à IF a autoria pelo inovador desenho desse contrato¹³. Alguns especialistas, contudo, vão além, afirmando que o contrato não passa de uma estratégia de marketing. Isso porque, em alguns casos não há compartilhamento de risco, mas mera compra e venda¹⁴.

Apesar da preocupação de que novos contratos tenham surgido no intuito exclusivo de alavancar as vendas públicas, a previsão de normas legais, a criação de estrutura administrativa própria e a publicidade de termos para contratos pelo setor público nos parecem indicar a apropriação dessas alianças contratuais pelo Estado como medida para tentar contornar os desafios atuais da incorporação e aquisição de medicamentos.

2.5.2 Para o Estado

Garattini[53] enfatiza a reação do Estado às crescentes despesas com novos medicamentos mais caros, enquanto mais dados são ainda necessários para avaliar sua efetividade. Para esse autor, esses contratos servem:

as a mechanism for reducing uncertainty through greater investment in collecting clinical evidence once a new drug is already being used in a health care

¹²O panorama do Mercado para a IF está contemplado no capítulo 1.

¹³Entrevista com Ken Peterson – SMC e Adrian Towse.

¹⁴Essa discussão é melhor apresentada na oportunidade em que tratamos dos desafios e vantagens dos contratos de compartilhamento de risco.

system. The underlying philosophy is to pay only for patients responding to therapy, a very challenging issue in a clinical perspective, while appealing from a political viewpoint.

Inicialmente, promovem alternativas tanto à administração pública como à Indústria Farmacêutica para aumentar a eficiência no sistema. Mas em última instância, Garattini realça as razões para o Estado adotar o APR, com o objetivo de: *to help reduce the likelihood of payers adopting technologies that turn out not to be cost effective, while at the same time helping manufacturers earn profitable prices to invest in future innovative technologies.*

Ferrario acrescenta como razões para o APR: promover gestão do impacto no orçamento, estimular compras públicas custo-efetivas e realizar o monitoramento de uso racional[48].

Acrescentamos que ao Estado serve para contornar a judicialização e fortalecer o sistema de avaliação tecnológica.

Para Garrison[54] a principal motivação para os contratos de aquisição de medicamentos baseados em performance é a divergência entre IF e Estado quanto ao potencial benefício da tecnologia ou quanto ao grau de incerteza que pretendem suportar na incorporação de novas tecnologias. Em outros termos, a IF deseja receber um preço maior ou utilização mais ampliada da tecnologia que o Estado pretende dispor. O Estado, por sua vez, se preocupa em pagar por um produto que pode não ser efetivo ou custo-efetivo para todos os pacientes a quem é disponibilizado no Sistema Público de Saúde.

Para o Estado, o contrato de partilha de risco pode representar uma forma de amenizar o impacto provocado no orçamento público pela aquisição de medicamentos novos ou existentes seja pela incerteza do valor do medicamento seja pela necessidade de gerir recursos limitados. Pode servir como ferramenta para que o Estado aprimore o manejo da relação entre valor e preço da tecnologia, ao mesmo tempo amenizando o custo de oportunidade das decisões administrativas e diminuindo o impacto orçamentário da introdução de medicamentos novos e existentes[5].

Para a *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), os acordos de partilha de risco têm a função de reduzir as incertezas sobre a tecnologia através de investimento para obtenção de informações enquanto a tecnologia está sendo utilizada no Sistema Público de Saúde[54].

Para Cook, o uso apropriado de medicamentos pode, em alguns casos, reduzir as despesas com saúde e o preço alto de alguns medicamentos uma vez que impõe à IF demonstrar que seus produtos valem o preço adicional[34].

Investir nesse tipo de acordo significa buscar um alinhamento entre a recompensa que a IF recebe pela tecnologia e o valor que os pacientes – representados pelo Estado – atribuem a ela[54].

Tanto para Cook como para Klemp, a emergência de novos esquemas de incorporação e aquisição como o APR tem causa nos pleitos de acesso ao mercado e crescente demanda pela incorporação[34, 66].

O acesso ao medicamento é destacado como o principal benefício do programa, explica Charles Dobson, em entrevista, tratando especificamente do esquema para EM. De acordo com Dobson, o acesso permitiu algumas mudanças na própria avaliação tecnológica. Depois do esquema, o governo, através do NICE e NHS, discute o dilema de como avaliar doenças de longo prazo.

Para Carlson e colegas, esses contratos parecem ter surgido do desejo de prover aos pacientes acesso a produtos novos e com potencial benefício para saúde, apesar do ambiente de incerteza.

“As medidas de avaliação de tecnologias em saúde têm consequências práticas a partir da sua vinculação ao pagamento, o que possibilita aprimorar o uso do medicamento, permitir o aprimoramento nos contratos e na avaliação tecnológica e, em última análise, de promover a melhora na qualidade da prestação de saúde ao paciente” [34].

Para alguns, representa ainda uma ferramenta para premiar a verdadeira inovação.

Para Towse, as partes podem assumir repartir o risco pelo desfecho da tecnologia por duas razões. Primeiro, porque pode ser conveniente para parte privilegiada pela assimetria de informações e pela capacidade de gestão de riscos proteger os interesses do parceiro contratual. Segundo, pela premência de ambos os contratantes de obterem informações mais precisas sobre o desempenho do medicamento em determinadas circunstâncias e pacientes. A informação adicional é importante na medida em que possibilita mais de uma estratégia de tratamento e altera as expectativas do seu funcionamento. Definir com mais precisão o paciente alvo do tratamento representa reduzir a variação entre possíveis desempenhos, o que diminui a probabilidade de ganhos ou perdas radicais do negócio. Para Towse, a informação desenvolvida no âmbito do APR pode compensar o risco assumido por ambas as partes[106].

2.6 Proposta de Classificação do APR desta Tese

A literatura demonstra que o APR pode apresentar variações que ora são traduzidas como modalidades para as quais os critérios são variados, ora estimulam o desencontro no estabelecimento de um conceito.

É contribuição desse estudo sugerir uma classificação para o APR respeitando o conceito adotado. Para tanto, utilizamos como critério o tipo de incerteza que pretendem enfrentar: se quanto ao desempenho clínico ou quanto ao volume.

Para classificação é necessário que as espécies do contrato contenham todos os elementos do gênero Acordo de Partilha de Risco, quais sejam: consenso entre IF e administração pública para aquisição de medicamento no qual a definição do preço está submetido a eventos futuros e incertos decorrentes do seu uso na prática.

As incertezas podem se referir a diversos aspectos da tecnologia: 1) benefícios clínicos como efetividade de curto e longo prazo, efeitos colaterais ou efeitos adversos, interações com outros tratamentos; 2) custo-efetividade – o benefício em termos de ganhos terapêuticos e o custo de oportunidade envolvido; 3) adoção e difusão – o número de pacientes elegíveis para o tratamento em uma população, taxa de aderência e se a tecnologia substitui ou complementa a prática atual; 4) impacto econômico – o custo total, direto e indireto, para o sistema de saúde, considerando todas as economias que se realizarem[104].

A seu turno, o trabalho promovido pela ISPOR exemplifica as incertezas que podem ser tratadas no contrato e que refletem, ao mesmo tempo, o tipo de informação a ser obtida através do acordo e da qual dependerá o preço:

Quais os possíveis resultados do uso do medicamento pela população em comparação com resultados do uso do regime de tratamento alternativo obtidos em ensaios ou através de diferentes combinações ou sequenciamento de novas e alternativas terapias;

Qual a eficácia ou efetividade em uma população mais ampla e heterogênea do que a utilizada nos testes clínicos para o registro.

Quais os efeitos de longo prazo ou desfechos clinicamente mais significativos do que aqueles incluídos nos testes clínicos ou estudos pré-registro ;

Quais benefícios ou malefícios para a gestão dos prestadores de cuidados do paciente sob condições habituais de cuidado;

Se há e qual a dimensão do valor das compensações de custos, como o menor número de visitas hospitalares: Qual proporção de pacientes que respondem, ou seja, alcançam um resultado mínimo pré-definido e que pode ser considerado um desfecho intermediário /substituto;

Qual quantidade e tipos de pacientes que na prática tem probabilidade de serem tratados com a nova terapia; Se os pacientes são adequadamente selecionados para o uso do medicamento, ou seja, se têm atributos que correspondam àqueles pacientes, que, com base nas evidências, a Administração pretende dar cobertura[54].

Reunimos essas incertezas em dois grupos: Desempenho Clínico e Volume. Cada grupo de incerteza corresponde a uma modalidade de APR.

A classificação proposta se aproxima daquela oferecida nos estudos de Adamski[5] e Zarić[123]. Por outro lado, se distingue da classificação de Towse[106, 107], Ispor[54] e Carlson[25, 26] que são acompanhadas por grande parte da doutrina, discutidas adiante.

Enquanto para esses autores a reunião dos acordos parte da existência ou não de análise de desempenho clínico - excluídos portanto os acordos cuja incerteza diz respeito ao impacto orçamentário, por exemplo - nossa classificação parte da perspectiva jurídica dos contratos, reunidos pela existência de risco, tanto faz se quanto ao desempenho ou quanto ao volume, perfazendo cada uma desses um tipo de APR.

2.6.1 Incerteza quanto ao Desempenho

Para obter registro e aprovação, o medicamento deve apresentar comprovações de qualidade, eficácia e segurança, com poucas variações nas estruturas regulatórias para acesso ao mercado de países em desenvolvimento e mais desenvolvidos.

Presentes os atributos para registro, resta ainda relevante incerteza quanto à efetividade do medicamento, o que ultrapassa a mera probabilidade de efeitos adversos.

Em se tratando os medicamentos de bens de experiência, em que a qualidade só pode ser atestada após o consumo, é difícil prever os efeitos do medicamento em um determinado indivíduo ou em uma população de pacientes antes que seja utilizado amplamente[10, 34].

A relevante divergência entre os resultados dos testes clínicos e os resultados da utilização do medicamento na prática¹⁵ deixou de ser conhecimento especializado.

Recente artigo publicado no popular New York Times¹⁶ deu notícia do surpreendente estudo sobre a efetividade do medicamento Avastin[®]. Em dois testes clínicos com número reduzido de pacientes recém diagnosticados com glioblastoma multiforme, câncer agressivo e comum no cérebro, houve estabilidade no quadro clínico dos pacientes por alguns meses e a diminuição no tamanho do tumor. As conclusões apresentadas no Encontro Anual da Sociedade Americana de Oncologia Clínica demonstraram que, apesar dos testes clínicos anteriores, não havia qualquer diferença entre o uso de Avastin e de placebo para a sobrevivência dos pacientes.

Conclui o artigo: *Disappointing though its outcome was, the study represented a victory for science over guesswork, of hard data over hunches*[77].

A lacuna entre testes clínicos e desempenho clínico do medicamento em condições reais de uso oferece a oportunidade para que as partes, IF e Estado, concordem em repartir os riscos do desconhecido funcionamento do medicamento.

¹⁵Em recente relatório publicado pela Consórcio SMC, da análise de 281 tecnologias submetidas, a média de incremento nos benefícios em saúde foi de 0.097 QALYs[115]

¹⁶<http://www.nytimes.com/2013/07/14/opinion/sunday/do-clinical-trials-work.html>

Assim, através dessa modalidade de APR, a delimitação do preço do medicamento dependerá da análise de desfechos a partir da sua utilização em condições reais, através da análise individual de pacientes ou populacional.

Nesse mesmo sentido, define Walker: *Outcome-based coverage decisions link the effective price paid for a technology to some measure of clinical outcome and, therefore, operate at the level of the individual patient (although these can be aggregated and so operate at the population level)*[116].

Denominamos essa modalidade de Acordo de Partilha de Risco quanto ao Desempenho (APRD) no qual, apesar de demonstradas as evidências clínicas necessárias ao registro do medicamento, predomina razoável incerteza sobre seu desempenho na prática, sobretudo, mas não somente, quanto à efetividade.

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), enquanto a eficácia é “*a probabilidade de que indivíduos de uma população definida obtenham um benefício da aplicação de uma tecnologia a um determinado problema em **condições ideais de uso***” e sua demonstração se dá através de testes clínicos, a efetividade, objeto da partilha de risco de desempenho, é “*a probabilidade de que indivíduos de uma população definida obtenham um benefício da aplicação de uma tecnologia a um determinado problema em **condições normais de uso***” e sua comprovação só se dá através de evidências do mundo real (grifos nossos).

A efetividade do medicamento também tem por objetivo estabelecer parâmetro para aferição da relação entre valor terapêutico da tecnologia e seu preço, análise compreendida na avaliação econômica da tecnologia, requisito para incorporação ao sistema público de saúde do Brasil, entre outros países.

A avaliação de custo-efetividade é uma análise econômica completa, no âmbito da saúde, que compara distintas intervenções de saúde, cujos custos são expressos em unidades monetárias e os efeitos, em unidades clínico-epidemiológicas¹⁷. No Brasil, é aplicada se a comparação entre as intervenções têm como consequência um benefício unidimensional e comum, tal como anos de vida ganhos¹⁸.

Os resultados de efetividade e custo-efetividade demandam tempo e investimento financeiro, o que pode significar, para a indústria, atraso no acesso ao mercado e na recuperação dos gastos em pesquisa e desenvolvimento, ao mesmo tempo que, para os pacientes, em severo embaraço ao acesso à saúde.

O Acordo de Partilha de Risco quanto ao Desempenho autoriza a incorporação do medicamento ao sistema público de saúde embora submeta o valor a ser pago pela tecnologia ao alcance de determinados alvos clínicos (caso do bortezomibe).

Admite a incorporação ao mesmo tempo que endereça a incerteza da relação

¹⁷Glossário http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/glossario_economia_da_saude.pdf

¹⁸Nota Técnica 29 /2012/ATS/DECIT/SCTIE

custo-efetividade, verificando como o medicamento funciona na prática e se seus benefícios superam aqueles apresentados pela tecnologia alternativa.

A partir da pesquisa de desfechos se verifica como o medicamento é usado em circunstâncias reais em contraposição às condições rigidamente definidas e controladas dos testes clínicos.

As variáveis de desfecho podem incluir incapacidade, desconforto, custo, morbidade e mortalidade[106].

O Acordo de Partilha de Risco de Desempenho deverá prever que tipo de estudo convirá para definição de desempenho. A incerteza clínica que se pretende contornar pode variar desde quais pacientes devem ser tratados com tal medicamento, qual desempenho clínico apresenta, se há equivalência entre valor terapêutico e valor financeiro, qual o impacto que a adoção do medicamento gera na prestação do cuidado, entre outros.

O acordo pode prever que a definição do preço dependa da verificação tanto de desfechos clínicos principais, como qualidade de vida e mortalidade, como desfechos de substituição ou intermediários, como a alteração de níveis de biomarcador conhecido ou redução no tamanho do tumor[104].

Nesse contexto, o Acordo de Partilha de Risco quanto ao Desempenho cuida de responder se a efetividade do medicamento justifica o valor por ela pago[39].

Que tipo de estudo?

Para evidências do uso em condições reais, chamados pós Registro, estão disponíveis os seguintes estudos:

1. O tradicional **estudo controlado e randomizado** para aferir eficácia. Conhecido pela sigla RCT (Randomized Controlled Trial) ou, no Brasil, ECR (Estudo Clínico Randomizado), é um experimento no qual o pesquisador seleciona ao acaso um grupo de pacientes que é submetido ao novo tratamento teste e outro grupo que recebe placebo ou o tratamento clássico para a doença em questão. Este tipo de estudo é classificado como prospectivo, uma vez que os pacientes são seguidos durante um determinado período de tempo, ao final do qual os resultados comparativos são analisados¹⁹.

São, dentre os estudos primários, os de maior relevância para a clínica, sobretudo em razão da simplicidade de seu desenho quando comparado a outros tipos de estudos.

Embora a maioria das Medidas Alternativas, incluindo os Acordos de Partilha de Risco, não tenha se baseado em um estudo controlado e randomizado, é uma opção importante. Um estudo controlado e randomizado pode ser concebido para

¹⁹<http://www.elomedico.com.br/blog/termosDefinicoes.asp>

esclarecer um aspecto da eficácia ou explorar efeitos em um subgrupo de pacientes chave ou na validação de um biomarcador.

2. Estudos clínicos pragmáticos são mais amplos e randomizados, contudo, com regras contendo critérios de inclusão e exclusão menos rigorosas e interferência mínima acompanhando a prestação do cuidado[13].

Os ensaios pragmáticos *constituem uma ferramenta essencial na construção de evidências científicas para a prática clínica e para a saúde pública*[37].

Ao contrário dos ensaios explanatórios, que avaliam a eficácia da intervenção, os ensaios pragmáticos analisam a efetividade da intervenção, ou seja, seu resultado em condições que repetem a prática clínica. Para Coutinho, enquanto os ensaios explanatórios estão voltados para a questão do conhecimento dos mecanismos de ação, os ensaios pragmáticos estão preocupados com problemas de decisão.

Outra importante distinção de Coutinho se refere aos desfechos. Para o autor: *quanto aos desfechos, a abordagem explanatória enfatiza medidas de significado mais biológico, como redução do tamanho tumoral ou alterações bioquímicas, enquanto a abordagem pragmática enfatiza medidas práticas como capacidade funcional, redução de sintomas, tempo de sobrevida.*

Os ensaios pragmáticos comportam população heterogênea de pacientes, flexibilizando os regimes de tratamento conforme a necessidade de cada paciente. Nesse sentido, o estudo tende a refletir com mais precisão como o tratamento resultaria na prática.

Outra vantagem desses ensaios é sua generalização, ou seja, os investigadores podem basear suas análises em amostras mais representativas dos pacientes encontrados na rotina de atendimentos[37].

Nos estudos randômicos há uma continuidade entre estudos mais explanatórios para desenhos mais pragmáticos. Prefere-se os estudos mais pragmáticos para avaliar efetividade comparada ou relativa e custo efetividade, inclusive o uso parcimonioso de critérios de inclusão e exclusão.

Por outro lado, sua execução é considerada cara e complexa, o que faz com que muitas práticas em saúde sejam baseadas em estudos não experimentais (como de coorte e caso-controle), ou mesmo na observação não controlada de um conjunto de casos.

Para Garrison, grandes estudos clínicos pragmáticos podem ser caros e de difícil gestão, mas oferecem melhor estimativa da efetividade em mundo real[54].

3. Estudos observacionais prospectivos se dão em pacientes de modo não randômico incluindo um comparativo e um desenho híbrido que compreende o uso de coorte observacional prospectivo e informação retrospectiva[54].

Estudos prospectivos observacionais podem ser úteis para estimar efetividade no mundo real e a relação entre desfechos intermediários e desfechos de longo prazo.

Podem incluir um comparador ou controles históricos e usar registros eletrônicos de pacientes ou registros de doenças[54].

Estudos observacionais, ligados a registro de pacientes ou estudos de coorte de vigilância pós-comercialização, por exemplo, podem funcionar para monitorar a efetividade e segurança dos medicamentos investigados na prática clínica. Após o período de observação do estudo, os resultados podem ser modelados para investigar se o uso continuado de um acordo baseado em performance, como o APR, é custo-efetivo[54].

Os estudos controlados randomizados são considerados o método mais robusto para determinar o efeito de um tratamento. São criticados porque tem menos generalização e por serem usados para medir eficácia no lugar de efetividade[54].

Para Woodcock, os estudos observacionais fortalecerão o conhecimento sobre medicamentos. Em suas palavras: *Certainly, the growing availability of observational data will enable better understanding of rare, serious adverse events, drug utilization patterns, and overall outcomes of use*[122].

A escolha do estudo deverá levar em conta as diferentes incertezas clínicas relacionadas a novos medicamentos e que o Acordo de Partilha de Risco não tem como finalidade esclarecer dúvidas para aprovação do medicamento, mas para sua incorporação ao sistema público.

2.6.2 Incerteza quanto ao Volume

A estimativa de consumo de medicamentos apresentada pela IF ao governo e baseada em estudos prospectivos, carga epidemiológica e outros dados, é uma das exigências para incorporação do medicamento uma vez que permite analisar o impacto orçamentário da adoção da tecnologia e possibilita ao Estado considerar a viabilidade da incorporação.

Uma vez parte do sistema público de saúde, a efetiva demanda do medicamento pode variar considerando as falhas nos estudos prospectivos, a ausência de bancos de dados sobre carga de doença e epidemiologia, o uso *off label* do medicamento entre outros fatores²⁰.

Só é possível definir precisamente elementos quantitativos como número de pacientes sob tratamento, duração do tratamento ou o impacto orçamentário da incorporação quando o medicamento é efetivamente utilizado pelo sistema público de saúde. Nesse contexto surgem os APR quanto ao volume.

Na definição de Carlson[26] são: *financial/utilization arrangements where the reimbursement is tied to the measure of financial or utilization outcomes as opposed to explicit clinical outcomes.*

²⁰Prescribing drugs in ways that deviate from the uses specified in the FDA-approved drug label, package insert, and marketing authorization is referred to as off-label prescribing[99]

Nos Acordos de Partilha de Risco quanto ao Volume (APRV) a principal incerteza não se refere a desfechos clínicos mas, essencialmente, a medidas de quantidade relacionadas ao uso do medicamento na prática.

São estruturados de modo que o preço final do medicamento esteja submetido a um cálculo de número de doses/comprimidos ou de despesas públicas. São chamados de *financial agreements* ou *price volume agreements*²¹ e como não dependem de análise de desfecho clínico são utilizados há mais tempo e admitidos por mais países.

De acordo com DePouvorville[39], os chamados *Price Volume Agreement* (PVA) podem ser considerados a primeira e mais simplificada forma de acordo de partilha de risco.

No mesmo sentido, Espín esclarece: *Los acuerdos de riesgo compartido basados en resultados financieros tienen una mayor tradición como instrumento de control del gasto farmacéutico*[47].

As incertezas quanto ao volume têm sido remediadas com acordos que relacionam o preço a dois desfechos relacionados ao volume: (i) impacto orçamentário; (ii) quantidade de comprimidos/doses; perfazendo portanto duas principais modalidades de APRV, como veremos a seguir.

1. Partilha de risco quanto ao impacto no orçamento (limite de despesa)

No contrato em que a incerteza quanto ao volume recai sobre o impacto orçamentário, Estado e IF se obrigam a compartilhar o risco quanto a possibilidade das despesas públicas decorrentes da demanda pelo medicamento extrapolarem um marco financeiro determinado pelas partes.

Exemplo: *The sponsor agrees to supply drug A at the drug's agreed price (say \$100) for sales up to \$15 million per year, but then supply the drug at the price of the cheaper alternative drug B (say \$60) for any sales in excess of \$15 million, rebating the difference in the prices to the Government*²².

O Estado, com base na expectativa de necessidades programadas, estabelece um limite de despesas para determinado medicamento. A IF concorda em adequar o preço do medicamento ou fornece-lo sem custo caso haja maior demanda pelo medicamento. Nesse caso, a IF responderá financeiramente pelo aumento na demanda pelo medicamento, refletido nas despesas que, ordinariamente, seriam arcadas exclusivamente pelo Estado.

Trata-se do modelo de compartilhamento de risco quanto ao volume mais popular.

²¹Para Zaric, esses contratos estão submetidos a um grande grupo chamado Impacto Orçamentário, juntamente com o acordo de uso de cápsulas, descontos e condicionado à utilização desde que não vinculada ao custo-efetividade do medicamento em diferentes subgrupos[123].

²²Norbert Wilk, Agency for Health Technology Assessment in Poland: Price-Volume Agreements - prospects for Poland - PowerPoint presentation

De acordo com estudo realizado por Ferrario e Kanavos, 75% (setenta e cinco por cento) dos acordos analisados tem como propósito amenizar o impacto orçamentário da aquisição de medicamentos. Dentre eles, 42% (quarenta e dois por cento) trata apenas dessa questão enquanto 16% (dezesesseis por cento) aliam impacto no orçamento com relação de custo efetividade e 15% (quinze por cento) com questões sobre utilização e dois por cento (2%) ambos.

O estudo aponta que o controle do impacto financeiro é uma tendência em países como Itália, Portugal, Lituânia, República Tcheca e Bélgica que lançam mão especialmente dos APR com PVA. Enquanto os acordos para contornar questões de custo-efetividade são mais comuns na Suécia, Holanda e Reino Unido.

No compartilhamento de risco do impacto orçamentário, a fixação de um teto de gastos para o Estado impede os reflexos financeiros das oscilações quanto ao volume de pacientes em uso do medicamento, quanto à duração do tratamento ou ao número de doses.

Variáveis como uso *off label* e subgrupo de pacientes interferem no volume de medicamentos efetivamente consumidos o que pode representar relevante impacto no orçamento. Alguns medicamentos apresentam outras indicações que as determinadas nos testes clínicos ou no próprio registro, o que enseja na formação de subgrupos de pacientes[34].

A incerteza relacionada aos subgrupos de paciente diz respeito a quem deve e que são, por fim, efetivamente tratados, o que abrange a imprecisão provinda da heterogeneidade do paciente, a formação de sub-grupos de pacientes que são mais suscetíveis de beneficiarem, a quantidade de grupos em uso *on* e *off label* do medicamento.

É evidente que a utilização do medicamento acima do prognosticado aumenta as despesas do Estado afetando diretamente o equilíbrio da relação custo-efetividade. A IF assume partilhar o risco do consumo superior de medicamentos. Em contrapartida, garante o acesso ao mercado público[25, 26].

O ajuste entre preço e volume de vendas é geralmente constituído através de abatimento no preço de custo do medicamento na hipótese do valor total das vendas anuais excederem o limite acordado.

Em regra, a IF concorda com a redução de preço, que pode chegar a 100% (cem por cento) para todo o gasto que exceda o volume financeiro previamente acordado.

O produto consumido após atingido o limite de gastos do Estado terá redução do preço que pode chegar a 100% (cem por cento) do seu valor²³. Nesse caso, o risco do medicamento ser utilizado por mais pacientes que o esperado é repartido entre o

²³PPRI Glossary. Como a partir de 2011 o sítio web do PPRI deixou de ser atualizado, a Organização Mundial da Saúde (OMS) aconselha consultar o WHO Collaborating Centre for Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies: <http://whocc.goeg.at>

Estado e a IF.

De acordo com Stafinski[104], de 26 (vinte e seis) tipos de APR analisados, 4 (quatro) se referem à relação entre preço e volume e em todos a empresa concordou em fornecer o medicamento sem custo para o Estado após um determinado volume de medicamentos fosse alcançado.

A Austrália, que já adota modelo de acordo de partilha de risco quanto ao volume, prevê a hipótese de mercado partilhado por mais de uma empresa, no qual cada uma restitui ao Estado na proporção de seus ganhos ou *market share*²⁴.

O exemplo de Wilk bem esclarece essa hipótese:

Four drugs are used to treat a particular condition and the agreed cap for their combined sales is \$80 million per year. In a particular year, sales are \$100 million, with the four sponsors having sold: \$10 million, \$20 million, \$30 million and \$40 million respectively. Sponsors rebate a total of \$20 million to the government, paying: \$2 million, \$4 million, \$6 million and \$8 million, respectively, based on their market share.

O APRV que partilha o Risco conforme o impacto orçamentário é especialmente útil para o Estado quando o preço de cada unidade do medicamento é mais alto que da tecnologia comparada ou estabelecida no sistema público de saúde, quando há potencial para alta prescrição ou quando há incerteza significativa sobre o volume estimado²⁵.

Uma vez que a Indústria responde financeiramente pelo excesso de demanda do medicamento o acordo pode inibir as estratégias da Indústria de estimular a prescrição.

Assim sendo, essa modalidade de APR tem como função não apenas repartir o risco financeiro das despesas mas estimular o uso racional do medicamento, impedindo, indiretamente, estratégias que estimulem maior consumo do produto.

Nesse sentido é a opinião de Espin: *Sin duda, este tipo de acuerdos ha sido un buen instrumento de control del gasto farmacéutico porque se podría preveer a priori cuál sería el impacto presupuestario de incorporar un medicamento al mercado*[47].

Além disso, o monitoramento do volume de pacientes contribui para que o Estado possa aperfeiçoar o Protocolo Clínico e as indicações de uso, incluindo ou afastando sub grupos de pacientes. A análise permite ao Estado adequar as compras públicas as reais necessidades da sociedade.

Para Norbert Wilk, não se trata de penalizar as hipóteses no que considera “sucesso” pelo alto volume de vendas, mas de dividir as consequências da projeção

²⁴Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS), Australia

²⁵Wilk, Nobeit (2007) Price Volume Agreements: Prospects for Poland. http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/za1_6_polska_en_19112007.ppt

equivocada, pesquisa de mercado inadequada e uso irracional do medicamento. Serve ao Estado como um método para impor limites para as forças de vendas.

2. Partilha de risco quanto a duração ou dose para o tratamento

Há casos em que não é possível precisar a duração do tratamento, e conseqüente, o número de doses ou cápsulas que serão necessárias para cada paciente.

Nesse contrato, Estado e IF compartilham os riscos quanto à incerteza relacionada à quantidade de comprimidos ou doses de medicamento, variáveis conforme a demanda de cada paciente pela continuidade do tratamento.

Nesse modelo não há limite de despesa, mas de doses de medicamentos.

São chamados de *Utilization Caps, Individual Volume Agreements*[116] ou *Individual level utilization caps*[25, 26] o contrato no qual a definição do preço do medicamento dependerá da variação da medida estabelecida entre as partes para a duração do tratamento, contabilizada através do número de cápsulas/doses demandadas.

Como Walker esclarece, a avaliação clínica do paciente pode determinar a necessidade de manutenção no tratamento e demanda de mais medicamento, o que resulta em aumento nas despesas previstas ao Estado[116].

Mais uma vez, trata-se aqui de desfecho de quantidade para análise do comportamento do medicamento em reais condições de uso.

A variação do preço obedece a duas dinâmicas:

No primeiro modelo, se a expectativa do Estado é contrariada porque o paciente precisa de mais medicamento que o esperado, a IF responde por esse aumento arcando com até 100% do valor do medicamento adicional.

Nesse modelo, o contrato determina a redução no preço do tratamento se, após determinado período o paciente demandar por seu prolongamento. É aplicado um desconto que pode chegar a 100% (cem por cento)[116] do valor do medicamento e a IF se responsabiliza pela seqüência do tratamento. Exemplo: Ranibizumabe ou Lucentis[®]²⁶.

Na definição de Espin, *siendo uno de sus referentes los acuerdos precio-volumen en los que el precio viene determinado por el número de unidades vendidas (a mayor número de unidades vendidas menor es el precio, que incluso puede llegar a ser cero)* [47]

Para Walker, há uma transferência do risco do Estado para IF: *These arrangements shift the risk of the health system incurring the cost of the patient undergoing more treatments than a specified maximum from the payer to the manufacturer*[116].

²⁶Economist Intelligence Unit. The NICE u-turn on Lucentis raises more questions about the UK reimbursement system. The Economist 2008

Na verdade, a redução do preço, assumida pela IF na continuidade do tratamento não representa uma transferência absoluta de risco porque não é o único custo do contrato. Deve ser considerado como compartilhamento de risco na medida em que o Estado incorpora medicamento cujos termos do protocolo clínico não estão todos definidos, que a fase inicial é custeada pelo Estado e que há esforço de ambas as partes na coleta de evidências, ainda que meramente quantitativas.

No segundo modelo, a lógica é invertida e a continuidade no tratamento ou a necessidade de mais medicamentos é consequência de um bom desempenho da tecnologia. Nesse caso, o medicamento é incorporado com desconto para os primeiros ciclos, alcançando o preço maior, proposto pela IF, se houver demanda pela continuidade no tratamento ou de novas doses.

No esquema adotado pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) para incorporação do Sunitinibe para carcinoma de células renais avançado ou em metástase, um abatimento no preço fixado pela indústria é aplicado para o início do tratamento de todos os pacientes. O preço é elevado, alcançando o valor previamente fixado para incorporação, se o paciente se mantiver sob tratamento após período de tempo ou ciclo de tratamento²⁷. É chamado por Walker de *discounted treated initiation*[116].

Em ambos os casos o preço está subordinado ao evento futuro e incerto que se refere à quantidade de medicamento necessário para cada paciente.

Esta abordagem é especialmente benéfica para o Estado para tratamentos de duração variável, como no caso dos oncológicos. Através dessa medida, o risco do sistema de saúde arcar com os custos do paciente submeter-se ao tratamento além do prazo máximo especificado é repartido com a Indústria Farmacêutica.

Essa modalidade de APR é criticada porque não está estruturada em torno de evidências de desempenho. Porque o preço se vincula exclusivamente a dados mais objetivos e financeiros, são, na maioria das vezes, excluídos do conceito de APR.

Embora os acordos de volume, em todas as modalidades, não tenham como objetivo principal investigar o desempenho clínico do medicamento ou o uso racional, ambas são consequências mediatas do modelo: *Algunos críticos de estos acuerdos han señalado que, si bien sirven para controlar el número de unidades vendidas, no son muy adecuados para controlar si los pacientes que reciben el tratamiento son los más adecuados (es decir, medimos ventas pero no resultados en salud)*[47].

Diante dos tipos de APR e sua definição, passamos a discutir nossa proposta de classificação dos Acordos de Partilha de Risco.

Ilustramos nossa proposta de classificação com a seguinte imagem (Figura 2.1:

²⁷National Institute for Health and Clinical Excellence. Sunitinib for the First-Line Treatment of Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009

CLASSIFICAÇÃO DO ACORDO DE PARTILHA DE RISCO

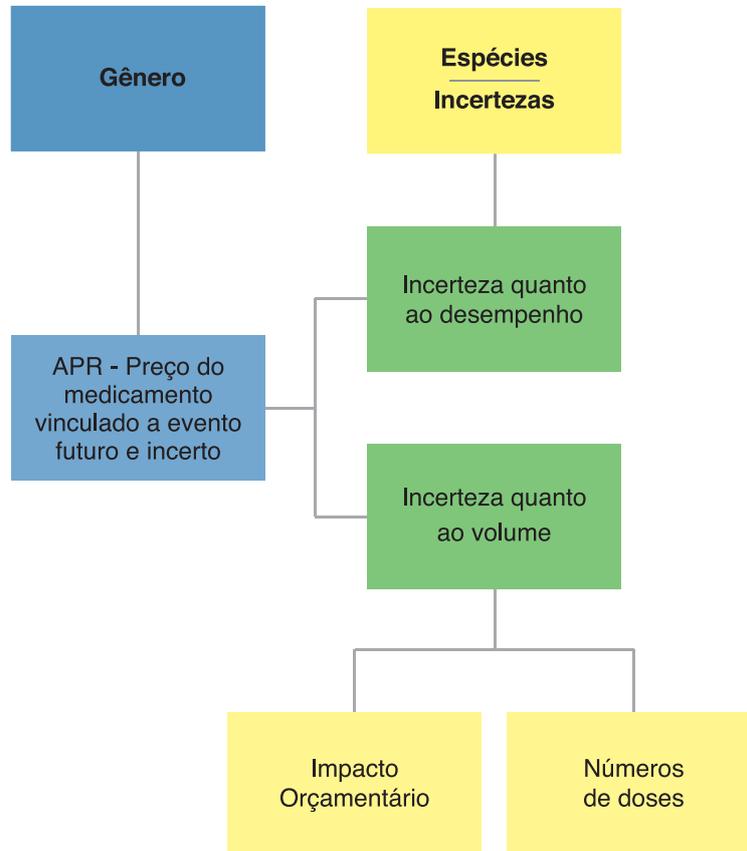


Figura 2.1: Proposta de Classificação dos APR desta Tese

Nos parece imprescindível reunir, sob o mesmo gênero, os acordos que submetem preço a um elemento futuro. Por essa razão, não estão na definição e classificação do APR a Incorporação Condicionada, o Desconto Direto ou o Registro Escalonado.

Por outro lado, a natureza jurídica do contrato cujo preço é definido conforme desempenho clínico e desempenho de volume é a mesma. Em decorrência, também são os mesmos os princípios gerais e normas contratuais que os regem.

Assim sendo, entendemos como gênero todo contrato de compra e venda que relaciona o preço do medicamento a evento futuro e incerto, o que chamamos de incerteza. As espécies do gênero variam conforme o tipo de incerteza que o Acordo pretenda contornar.

Quanto à classificação do APR que propomos, algumas observações são necessárias:

Primeiro, há nos contratos de risco quanto ao volume análise de desfecho clínico vez que a definição contratual dos limites de volume (prazo do tratamento, limite de despesas, quantidade comprimidos/doses) deve ser necessariamente baseado em evidências clínicas[26].

A análise de desfecho clínico acontece ainda que de forma sub-reptícia, uma vez que a duração do tratamento ou novos grupos de pacientes beneficiados dependem do funcionamento do medicamento. Pode-se dizer que, ainda que indiretamente, há avaliação de desempenho clínico nos acordos de partilha de risco quanto ao volume.

Segundo, todos os tipos de acordos de partilha de risco, no modelo que definimos, têm caráter financeiro, porque tratam de contratos onerosos de compra e venda, com flexibilidade no preço conforme distintas análises de desfecho.

Nesse sentido, tanto os acordos de partilha de risco quanto ao desfecho como quanto ao volume podem cuidar do impacto no orçamento assim como do impacto para saúde do paciente. Por essa razão, nossa proposta é que sejam ambos tratados como partilha de risco, distintos apenas pelo tipo de incerteza.

É relevante ressaltar que nossa classificação de APR conforme incertezas não toma em conta todas as espécies encontradas na pesquisa. A Austrália, por exemplo, tem diversas variações de APR quanto ao volume, enquanto a literatura menciona outro tipo de incerteza, quanto à prestação de cuidado. Não encontramos, contudo, referências sólidas ou exemplos concretos suficientes que nos permitissem delinear um conceito. Entendemos, contudo, que a classificação que sugerimos não exaure, mas trata dos principais tipos de partilha de risco.

2.7 Medidas alternativas - Diferenças de conceito e classificação entre maiores estudos

Os Acordos de Partilha de Risco raramente são discutidos isolados de outros institutos também criados no sentido de aprimorar o processo de registro, incorporação ou precificação de tecnologias em saúde através da ATS.

A concepção relativamente recente desses institutos, seu tratamento casuístico, a ausência de normatização e padronização para seu uso, a falta de critérios para seu emprego e de transparência quanto ao seu conteúdo e aos resultados produzidos têm prejudicado o amplo debate em torno de cada um deles. Os conceitos são frouxos, há mais de um termo para defini-los e por vezes, um instituto é tomado pelo outro.

O conceito de Carlson[26]²⁸ de medidas alternativas é um exemplo da abrangência

²⁸Descrição do trabalho de Carlson: *Our objective was to identify and characterize publicly available cases and related trends for performance- based risk-sharing arrangements (PBRsAs). We performed a review of PBRsAs over the past 20 years (1993–2013) using available databases and reports from colleagues and healthcare experts. These were categorized according to a previously*

que a definição pode assumir. Na sua opinião, as medidas alternativas, coletivamente chamadas de *Performance Based Risk Sharing Agreements* (PBRSA) continuam a emergir e compreendem:

... since their initial introduction and re-emergence over the past decade. Defined broadly, these are arrangements between a payer and a pharmaceutical, device, or diagnostic manufacturer where the price level and/or nature of reimbursement is related to the actual future performance of the product in either the research or 'real world' environment rather than the expected future performance.

Vale observar que estão incluídas no mesmo termo procedimentos que servem tanto para incorporação como para precificação e tem como objeto todo e qualquer tipo de tecnologia em saúde.

Na mais recente pesquisa de Carlson, com base no Banco de Dados de *Risk Sharing* da Universidade de Washington (*University of Washington Performance based Risk Sharing Database*), há uma grande variedade de medidas, países e indicações terapêuticas:

Performance-based arrangements were identified in Italy (n = 36), the UK (n = 29), The Netherlands (n = 23), the USA (n = 18), Sweden (n = 17), Canada (n = 5), Australia (n = 5), Germany (3), Spain (n = 3), Brazil (n = 3), France (n = 2), China (n = 2), Slovenia (n = 1), and Israel (n = 1).

Arrangements were developed in the following therapeutic areas: oncology (n = 77), endocrinology (n = 14), neurology (n = 10), cardiology (n = 10), ophthalmology (n = 8), immunology (n = 8), psychiatry (n = 4), nephrology/urology (n = 4), dermatology (n = 3), musculoskeletal (n = 3), infectious disease (n = 3), hematology (n = 1), hormonal treatment (n = 1), and otolaryngology (n = 1).

Parece-nos, portanto, imperativo apresentar os institutos que se assemelham aos contratos de partilha de risco e que surgiram concomitantemente no cenário internacional, buscando estabelecer um conceito para cada um à luz do sistema de registro, incorporação e precificação nacional.

2.7.1 Incorporação Condicionada

Uma das novas medidas a receber atenção das autoridades administrativas, empresas e acadêmicos, tem por objetivo tratar das incertezas especialmente relacionadas ao

published taxonomy of scheme types. Our search yielded 148 arrangements. From this set, 65 arrangements included a coverage with an evidence development component, 20 included a conditional treatment continuation component, 54 included a performance-linked reimbursement component, and 42 included a financial utilization component.

processo de escolha de tecnologias que serão incorporadas ao sistema público de saúde²⁹.

É chamada de *Access with Evidence Development* (AED) por Stafinski e outros, ou *Coverage with Evidence Development* (CED) por Carlson e outros, termos que são usados de forma intercambiável (Bishop[16]³⁰)

O modelo cria a possibilidade de incorporação provisória e limitada da tecnologia com objetivo precípuo de coletar evidências adicionais para suportar a decisão definitiva quanto a sua incorporação.

Na definição de Carlson[26], o *Coverage with Evidence Development* (CED) é a incorporação: *conditioned upon the collection of additional population-level evidence, from prespecified scientific study, to support continued, expanded, or withdrawal of coverage.*

Do mesmo modo, Bishop atesta que se trata de incorporação que prevê que a continuidade, ampliação ou desincorporação estarão condicionadas às evidências adicionais coletadas em nível populacional e a partir de estudo prévio[16].

Diferentes possibilidades são admitidas para a formação da Incorporação Condicionada, contando ou não com a concordância ou patrocínio da IF para os estudos complementares. Como em todos os demais programas estruturados na coleta de evidências adicionais, a participação da indústria não pode implicar em interferência no desenho ou resultado do estudo.

Enquanto para Carlson[26] trata-se de um acordo entre o Estado e a Indústria Farmacêutica, para Stafinski[104] e Ferrario[48] é ação unilateral, alternativa exclusiva do Estado que financia e disponibiliza temporariamente a tecnologia enquanto avaliações complementares são realizadas.

Ao contrário do APR, não há consenso se essa medida é essencialmente consubstanciada por ato unilateral do Estado ou através de parceria com IF. A autoridade administrativa pode lançar mão da medida de modo unilateral, criando critérios formais para essa modalidade de decisão. Por outro lado, como argumenta Bishop, essa medida deve ser resultado dos interesses de vários atores, como indústria, governo, associação ou grupos de pacientes, associações de profissionais.

No mesmo sentido, Walker atesta que deve haver previsão e arranjo entre as partes interessadas para que o Estado negue a qualquer tempo a incorporação ou a

²⁹CED Most of the activity in the USA has centered on the use of CED arrangements at the Center for Medicare and Medicaid Services [13]. A few PLR arrangements have been identified, but there is limited information on the specific details of these schemes and there has not been large-scale adoption as yet Carlson 2014

³⁰O trabalho de Bishop é exclusivamente dedicado ao CED através de entrevistas com 24 (vinte e quatro) profissionais da saúde. Dentre eles, 16 (dezesesseis) pesquisadores, 5 (cinco) autoridades de saúde e 3 (três) profissionais da área de políticas públicas. Dos entrevistados, 4 (quatro) são da Austrália, 11 (onze) do Canadá, 7 (sete) da Inglaterra e 2 (dois) dos Estados Unidos.

suspenda determinando evidências adicionais[116]³¹.

Propomos a adoção do termo Incorporação Condicionada (IC) para os arranjos que promovem a incorporação de tecnologia em saúde pendente evidências sobre seu desempenho para decisão final quanto à incorporação e seus termos. A intenção é distinguir a Incorporação Condicionada da chamada Incorporação Tutelada, prevista na política nacional de incorporação.

Razão para a Incorporação Condicionada

A idealização da IC tem assento na limitação de acesso a informações sobre as tecnologias em saúde, sobretudo medicamentos[16], pelo que é tratada, essencialmente, como meio de gerir incertezas.

A incorporação em caráter provisório tende a permitir o acesso a tecnologias inovadoras, evitando os malefícios tanto do atraso da incorporação como da decisão precipitada pela adoção de tecnologia, uma vez que novas evidências podem revelar sua inadequação ao sistema público[16].

Nota-se que é uma opção experimentada no intuito de ultrapassar a necessidade de tomar decisões sobre a incorporação no ambiente de incerteza[61]. Oferece uma oportunidade à autoridade administrativa para situações em que a tecnologia, embora necessária, não atenda todos os critérios para incorporação.

É comumente chamada de caminho do meio porque permite à autoridade administrativa ir além da binária decisão contida na adoção ou não de tecnologia, oferecendo a hipótese de incorporação no contexto de estudos prospectivos[26].

Admite, portanto, a incorporação provisória de determinados tratamentos que não apresentam evidência adequada de benefícios e riscos no contexto de estudos planejados com o fim de obter as evidências necessárias que determinem se a incorporação definitiva deve ser concedida.

Nesse sentido: *Instead of facing the dilemma of deciding definitively in favor of or against coverage, the option of CED allows insurers to chart a middle course by offering coverage tied to efforts to generate the evidence needed to gain greater certainty on the benefits and harms of the technology for particular kinds of patients.*[76]

³¹An example of OIR is National Institute for Health and Clinical Excellence's recommendations that many treatments be used only in the context of randomized trials (e.g., laparoscopic surgery for colorectal cancer). An example of an OIR scheme is the Swedish agreement on the use of rosuvastatin for high cholesterol, whereby the manufacturer agreed to provide additional data on the use of the drug in clinical practice and the long-term effects of the drug on morbidity and mortality

Instrumentos para a Incorporação Condicionada

A IC é realizada através de instrumentos conhecidos por *Only in Research* (OIR) e *Only with Research* (OWR), largamente adotados pela Inglaterra[48, 116]^{32, 33}

No modelo *Only in Research*, a incorporação e disponibilização de medicamentos está restrita aos pacientes que integram determinado estudo científico, enquanto no modelo *Only with Research* a condição para incorporação é que haja um estudo científico, embora nem todos os pacientes que recebam o medicamento dele façam parte.

No modelo *Only with Research*, a assistência farmacêutica também é restrita a pacientes relevantes, embora não necessariamente façam parte do estudo. Pode ser financiada pelo Estado, IF ou outro interessado, desde que o Estado possa exercer seu poder de assegurar a continuidade da pesquisa.

O objetivo nesse modelo é evitar o desperdício de recursos públicos identificando os pacientes que efetivamente serão beneficiados e lhes consentindo o direito ao tratamento pelo Sistema Público. O Estado não se obriga ao financiamento do medicamento a longo prazo, uma vez que esse modelo está essencialmente assentado na possibilidade de suspensão da incorporação se o medicamento não apresentar os desfechos esperados.

Para Chalkidou[27], representam um modo educado pelo qual a Autoridade Administrativa recusa a proposta de Incorporação realizada pela IF.

Para Ferrario[48], não há consenso entre autores sobre a natureza desses instrumentos. Para alguns, são uma espécie de IC[24, 25], enquanto outros autores os excluem do conceito de medida alternativa[104].

A incorporação condicionada, através de tais instrumentos, apresenta potenciais vantagens para pacientes, autoridade administrativa e IF de acordo com Walker[116]³⁴:

These options have been developed with the objective of allowing patients early access to promising health care technologies, giving manufacturers longer to make returns before patent expiration, and reducing the risks purchasers face in making wrong decisions and allowing them to obtain more evidence.

Bishop[16] trata a incorporação condicionada como um conceito amplo: *CED is*

³²Não há consenso na submissão dos modelos OIR e OWR como tipos de Incorporação Provisória. Baseados em Ferrario e Kanavos[48] e em Walker[116] e considerando a adoção do sistema nacional como lógica para classificação das medidas e suas espécies, submetemos esses mecanismos à definição de IC.

³³Ver referências 9 a 11 do artigo de Walker[116].

³⁴Indicamos o trabalho de Walker que discute mecanismos para escolha entre instrumentos combinando a análise dos tipos de tecnologias e o limite do poder de decisão da autoridade administrativa descreve 36 possíveis decisões.

an umbrella term for institutions and policy think tanks to capture the essence of various evidence development approaches.

Acompanhamos o entendimento de Carlson no sentido de que o OIR (apenas ou OWR) é uma nova modalidade de incorporação de tecnologias³⁵ na qual a assistência farmacêutica no sistema público é oferecida apenas para os pacientes envolvidos na pesquisa. Em ambos estão presentes os elementos essenciais da Incorporação Condicionada, ou seja, a inserção do medicamento no sistema público de saúde condicionada a novas evidências que suportem a decisão de continuar, suspender, expandir ou retirar o tratamento do sistema.

Semelhanças e diferenças entre APR e IC

Assim como acontece com o Acordo de Partilha de Risco, não há divulgação de dados sobre Incorporação Condicionada, e talvez, por essa razão, não haja padronização do processo de decisão que conduz à Incorporação Condicionada, não obstante pesquisas sobre o tema sejam realizadas desde 1995[76].

A IC e o APR comunicam alguns elementos e é corriqueiro que sejam confundidos como a mesma medida. Além disso, há experiências com elementos de ambas as medidas. A compreensão de suas diferenças e semelhanças pode contribuir para definição apurada de cada conceito.

Tanto IC como APR pretendem oferecer subsídios para decisões administrativas relacionadas à tecnologia sanitária estruturando-se em torno da coleta de novas evidências como ferramenta para sanar incertezas.

A incerteza que a Incorporação Condicionada confronta diretamente não se refere ao preço da tecnologia, mas aos atributos terapêuticos que justifiquem a incorporação. Por sua vez, para o APR, o objetivo final da medida é definir o preço da tecnologia, conquanto o contrato possa prever expressamente consequências dos resultados obtidos na análise de desfecho sob a continuidade, expansão, limitação ou extinção da incorporação.

No relatório de Ferrario e Kanavos[48], o preço é a tônica que difere os dois mecanismos.

Os distintos propósitos da Incorporação condicionada e Acordo de Partilha de Risco revelam outra discrepância: as diferentes instâncias administrativas em que cada medida deve ser instituída. Para a IC, devem ser envolvidas as autoridades administrativas responsáveis pelo registro e incorporação da tecnologia, enquanto

³⁵Exemplos de OIR Docetaxel e irinotecan e oxaliplatino Em 2000, *docetaxel as an option for the adjuvant treatment of women with early-node positive breast cancer was recommended as OIR. In 2006, after submission of additional evidence by the sponsor, it received a positive recommendation (Scottish Medicines Consortium 2011). Irinotecan and oxaliplatin for the treatment of advanced colorectal cancer had also been initially recommended as OIR but received a positive recommendation in 2003 thanks to the availability of new evidence generated as part of clinical trial*[27]

para o APR, autoridades administrativas responsáveis pelo Registro, incorporação, precificação e financiamento.

Porque são constituídas em momentos distintos da avaliação da tecnologia há diferença entre o tipo de desfecho a ser avaliado. A IC pode compreender tecnologias sem evidências completas para deferimento do registro e comercialização, o que não é possível no conceito de APR que adotamos, no qual a tecnologia é avaliada em reais condições de uso.

Nesse limite, na IC as incertezas podem estar relacionadas à segurança ou eficácia do produto. No trabalho de Stafinski[104], 59% (cinquenta e nove por cento) das IC analisadas tinham como objetivo sanar dúvidas quanto à segurança do medicamento, enquanto para o APR é necessária aprovação prévia pela agência regulatória, o que requer sejam ultrapassadas essas questões.

Sopesando a relevância das evidências quanto à segurança, os diagnósticos e procedimentos cirúrgicos são as tecnologias mais indicadas para a IC. Além disso, são candidatos a IC produtos de alto custo com desenvolvimento incompleto[25].

Nos Estados Unidos, onde a IC é amplamente utilizada, os dispositivos em saúde³⁶ representam a maioria das medidas vigentes, o que, para Carlson[25, 26], reflete o fato que esse tipo de tecnologia vem ao mercado com resultados de testes incompletos. Da revisão da literatura, corroborada pelas estatísticas apresentadas por Stafinski, a maioria das Incorporações Condicionadas não contemplam medicamentos. Quando o fazem, tem por finalidade criar mecanismo de limitar o uso de medicamentos em pacientes e subgrupos de pacientes para os quais os benefícios e a relação de custo-efetividade permanece inconclusa.

A indicação terapêutica também pode variar. Stafinski[104] conclui que: *They ranged from rare (e.g. graft vs host disease) to prevalent conditions (e.g. coronary artery disease), from non-life threatening (e.g. benign prostatic hyperplasia) to life-*

³⁶Medical devices range from simple tongue depressors and bedpans to complex programmable pacemakers with micro-chip technology and laser surgical devices. In addition, medical devices include in vitro diagnostic products, such as general purpose lab equipment, reagents, and test kits, which may include monoclonal antibody technology. Certain electronic radiation emitting products
Certain electronic radiation emitting products with medical application and claims meet the definition of medical device. Examples include diagnostic ultrasound products, x-ray machines and medical lasers. If a product is labeled, promoted or used in a manner that meets the following definition in section 201(h) of the Federal Food Drug & Cosmetic (FD&C) Act it will be regulated by the Food and Drug Administration (FDA) as a medical device and is subject to premarketing and postmarketing regulatory controls. A device is: "an instrument, apparatus, implement, machine, contrivance, implant, in vitro reagent, or other similar or related article, including a component part, or accessory which is: recognized in the official National Formulary, or the United States Pharmacopoeia, or any supplement to them, intended for use in the diagnosis of disease or other conditions, or in the cure, mitigation, treatment, or prevention of disease, in man or other animals, or intended to affect the structure or any function of the body of man or other animals, and which does not achieve its primary intended purposes through chemical action within or on the body of man or other animals and which is not dependent upon being metabolized for the achievement of any of its primary intended purposes." <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/ClassifyYourDevice/ucm051512.htm>

threatening conditions (e.g. various types of cancer) and from conditions for which there are no alternatives (e.g. severe biventricular end-stage heart disease) to those for which other options are available (e.g. chronic, non-oncological pain).

Enquanto para a mesma autora, em termos de indicações terapêuticas o APR deve ser proposto para (i) *technologies for severe conditions and high unmet needs;* (ii) *technologies likely to be associated with a significant budget impact (because of either a high unit cost or high utilization).*

2.7.2 Registro Escalonado

Ao modelo que propomos chamar de Registro Escalonado, o cenário internacional atribuiu o nome de *Adaptative Licensing*, configurado sob o mesmo pretexto que a Incorporação Condicionada, mas na oportunidade do Registro do medicamento[43].

Registro Escalonado abraça a ideia de que o desenvolvimento de evidências em tecnologias em saúde é um processo contínuo que deve ser acompanhado desde a fase de regulação.

Wookcock explica que o Registro Escalonado é coerente com o limitado conhecimento sobre o desenvolvimento do medicamento: *Market access and use in practice would be restricted in a manner commensurate with the current level of knowledge, and evidence development would continue in parallel with marketing, using evidence from clinical practice as well as randomized trials.*[122].

O relatório realizado por Ferrario e Kanavos[48] no âmbito da EMInet, promove uma análise supranacional das medidas alternativas de acesso à inovação em saúde, ali chamadas de manejo de entrada ao mercado, no qual está inserido o Registro Escalonado, dando destaque para a proposta de regulamentação apresentada pela agência regulatória da União Europeia, EMA (European Medicines Agency)³⁷.

Seu objetivo é equilibrar a introdução precoce de novas tecnologias no mercado e a necessidade de informações sobre suas qualidades. Para tanto, a EMA propõe uma abordagem escalonada baseada em um processo de coleção de evidências seguido de avaliação regulatória e uma licença de adaptação[48]³⁸

³⁷A European Medicines Agency (EMA) é agência responsável pela avaliação científica de medicamentos desenvolvidos pelas companhias farmacêuticas para uso na União Europeia. Esses medicamentos podem ser autorizados através de procedimento centralizado ou nacional. Entre os medicamentos que devem, obrigatoriamente, ser submetidos ao regime centralizado, estão os medicamentos resultados de biotecnologia ou obtidos por outros processos tecnológicos avançados, medicamentos de uso humano para tratamento das infecções pelo HIV/AIDS, medicamentos de terapia avançada, como o gene-terapia, de células-terapia somática ou medicamentos engenharia de tecidos, para diabetes, doenças neurodegenerativas, tratamento de doenças raras. A aprovação através desse procedimento resulta em um Registro único, válido em todos os países da Comunidade Europeia, da Área Econômica Europeia, Islândia, Liechtenstein e Noruega. Informações obtidas do site da EMA http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42

³⁸License adaptation (European Medicines agency: <http://www.ema.europa.eu/ema/index>).

Em relatório publicado em 2010, a EMA estabelece estratégias para regulação de medicamentos a serem aplicadas entre 2011 e 2015, incluindo o Registro Escalonado como um meio de promover “acesso antecipado e diálogo continuado”:

a key issue for regulators will be whether a more 'staggered' approval (or progressive licensing) concept should be envisaged for situations not covered by conditional marketing authorisations or marketing authorisations under exceptional circumstances, for instance characterised by a better-defined or more restricted population of good responders, followed by a broadening of the population post-authorisation when more 'real-life' data are available.

Na opinião de Eichler, citado por Gibson[56], esse modelo de registro afasta a dicotomia artificial entre estudos pré clínicos e estudos pós-mercado destacando que a avaliação de tecnologias deve ser contínua.

O sucesso do RE depende, primeiramente, de geração de evidências robustas e confiáveis necessariamente após registro. Segundo, que as restrições para o uso no mercado sejam possíveis de implementar, ou seja, que o Estado tenha meios – e intenção – de restringir o uso off label. Finalmente, que as concessões inerentes a esse programa sejam aceitas por todos os participantes do sistema de saúde, incluindo a IF, Estado, pacientes, reguladores e legisladores. Para Woodcock, é o ajuste de interesses o elemento mais difícil de realizar[122].

Por outro lado, o Registro Escalonado não deve ser aplicado na hipótese de falhas científicas. Woodcock argumenta que em um recente estudo sobre drogas que fracassaram nos ensaios clínicos de fase III apontou que 66% (sessenta e seis por cento) das análises foi interrompida por falta de eficácia – metade em comparação à placebo. Uma falha de previsão que as agências regulatórias não podem arcar[122].

O Registro Escalonado, Incorporação Condicionada e o Acordo de Partilha de Riscos igualmente se fundamentam no conceito que decisões baseadas no acesso a medicamentos não podem ser estritamente binárias, mas geridas de forma incremental e continuamente reavaliadas. Reconhecem a incerteza decorrentes dos testes pré-clínicos e estimulam a continuidade das pesquisas após o acesso ao mercado. Por fim, servem para equacionar o risco de expor pacientes a tratamentos insipientes ou perigosos e o risco de privar os pacientes de tratamentos potencialmente benéficos[56].

Nota-se a identidade de fundamentos para habilitar pacientes ao acesso a novos medicamentos enquanto promovem coleta de novas evidências.

Enquanto no RE e IC o objetivo principal é atualizar ou adaptar as decisões administrativas referentes ao Registro e a Incorporação, respectivamente, no APR http://www.ema.europa.eu/pt/press/news/2010/03/100303_01.htm (jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000601.jsp). Inicialmente, o argumento seria, a partir das respostas da população, adaptar o registro conforme novas evidências surgirem[44].

a razão primordial é o ajuste de preço.

Assim, enquanto a IC é proposta no sentido de aperfeiçoar a decisão quanto à incorporação ao sistema público de saúde, o que inclui aprimorar as restrições ou recomendações para o uso racional do medicamento, no Registro Escalonado a decisão se refere ao acesso público e privado ao medicamento³⁹.

Outra diferença destacada por Ferrario e Kanavos é o escopo. Enquanto as operações de registro são, em parte, centralizadas na EU e a adoção do Registro Escalonado pode impactar todos os Estados da mesma forma, a Incorporação Condição afeta cada país de modo diferente.

2.7.3 Desconto Direto

O Reino Unido, através do *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* (PPRS)⁴⁰, regulamentou as medidas inovadoras para incorporação e precificação de tecnologias em saúde sob a definição de *Patient Access Schemes* (PAS).

Além dos Acordos de Partilha de Risco, estão entre o PAS contratos entre IF e Estado que impõem abatimento no preço da tecnologia.

Para essa medida, chamada no Reino Unido de *Straight Discount*, demos o nome Desconto Direto (DD).

O Desconto Direto é classificado no PPRS como medida simples porque se resume à aplicação de um percentual de desconto sob o valor do preço do medicamento, o que destaca a distinção das medidas complexas, ou seja, que demandam avaliação de desempenho da tecnologia.

De acordo com o PPRS *Pharmaceutical Price Regulation Scheme*, o desconto se aplica a qualquer indicação, presente ou futura do medicamento e é praticado ao longo de todo o tratamento para qualquer paciente que dele faça uso. Não há necessidade de identificar, rastrear ou acompanhar grupos ou subgrupos de pacientes uma vez que o desconto é concedido antecipadamente, na oportunidade da celebração do contrato.

São acordos financeiros que pretendem oferecer ao Serviço Nacional em Saúde da Inglaterra (NHS) abatimentos no preço da tecnologia[54].

Não obstante seu conceito elementar, o Desconto Direto está contido no PAS[63]⁴¹ porque a negociação para redução do preço parte da análise realizada pelo NICE quanto ao valor terapêutico ou da análise de custo-efetividade, que pode inviabilizar a incorporação do medicamento.

³⁹Iniciativas similares ao Registro adaptativo têm sido sugeridas no Canadá, Estados Unidos e Singapura[48]

⁴⁰O regime legal do Reino Unido, incluindo o PPRS, está discutido no capítulo sobre experiência internacional.

⁴¹<http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> - acessado em 15 de Julho de 2013

Os acordos com Desconto Direto são possíveis na medida em que a negociação para formação do preço do contrato parte de rigorosa análise da efetividade do medicamento e de decisão política de limite de pagamento para relação custo-efetividade.

Inglaterra e Escócia, especialmente, fortaleceram seus sistemas de avaliação tecnológica através da estruturação de departamentos para essa finalidade: o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e *Scottish Medicines Consortium* (SMC), respectivamente, que servem como referência em ATS para muitos países.

O fortalecimento do sistema de ATS permitiu que estabelecessem uma razão entre custo e valor terapêutico da tecnologia que reflete o quanto o Estado está disposto a pagar na incorporação da tecnologia. Por conta do limite QALY é especialmente favorável ao Reino Unido conceber os Desconto Diretos como um instrumento de barganha para negociação de preço de medicamentos com a indústria farmacêutica.

Além de comuns no Reino Unido, a Itália conjuga descontos, pagamento por resultado e continuação do tratamento condicional com a intenção de aprimorar a relação custo-efetividade[48].

Assim, esses países obtêm descontos no preço inicial dos medicamentos sob o argumento de aproximar o valor do contrato à análise prévia de custo-efetividade realizada pela autoridade administrativa⁴².

Além disso, modalidades de descontos simples estão relacionados ao poder efetivo da administração pública para discutir preços. O estado pode influenciar no preço se tem condições de exercer com liberdade o direito de negar a incorporação[116].

A concessão de abatimento no preço oferece para a IF a possibilidade de incluir o medicamento no Sistema Público de Saúde. A literatura internacional destaca que, na maioria das vezes, a incorporação se dá sem que o montante do desconto seja divulgado. Protegido por cláusula de confidencialidade, o valor final do medicamento não é conhecido, o que consideramos um ponto negativo desse acordo.

Através da confidencialidade, a IF evita que o desconto praticado interfira na precificação de medicamentos em demais países que lançam mão do sistema internacional de precificação.

Outro ponto negativo do Desconto Simples é que de modo algum essa medida contribui para garantir o aprimoramento da atividade pública de acompanhamento do medicamento após acesso ao mercado sequer fortalece a discussão sobre o desempenho do medicamento e as expectativas dos pacientes.

De acordo com Carlson: *they do nothing to ensure directly that the right patients are receiving and staying on the drug of interest: i.e., they do not address effectiveness uncertainty, nor do they provide an incentive to manufacturers to focus on improved real-world value*[26].

⁴²Entrevistas realizadas pela autora no SMC e NICE

Desconto Direto e APR

Esse arranjo, mera compra e venda com abatimento no preço, é comumente associado, ou mesmo confundido, com os APR. Das entrevistas realizadas, sobretudo com profissionais do SMC, ao perguntar sobre APR foram apresentados diversos exemplos de acordos baseados em mero desconto.

Williamson, por exemplo, denomina o Desconto Direto como um tipo de partilha de risco: *Risk-share schemes, that allow drugs companies to offer discounts or rebates to reduce the cost of a drug to the UK National Health Service (NHS)*[119, 120].

No Desconto Direto a redução do preço se dá no âmbito das tratativas e é contemplado nos termos do contrato *ex ante*. Para Jarolowski[63], nesses acordos há um permanente transferência do risco, assumida pela Indústria Farmacêutica. Na nossa opinião, uma vez que o preço é determinado no início do contrato não há risco mas mera renúncia da IF a parte do pagamento.

No desconto direto não há evidências complementares ou avaliação de desfechos em qualquer modalidade. Não há vinculação de preço a eventos futuros e incertos e, portanto, não há que se falar em compartilhamento de risco.

Garattini[51, 53] destaca a vantagem do Desconto Direto: *a scheme based on a simple discount should be much easier to manage than one referring to clinical outcomes, which imply pre-set evaluation timing, often hard to establish*.

O recente artigo publicado por Carlson atribui à dificuldade na execução de acordos baseados em análise de evidências ao aumento do uso de Simples Desconto: *This may be attributed to some previously active countries moving away from the use of PBRsAs in favor of simpler arrangements, e.g., the UK's move toward confidential discounts. Other factors that may have contributed to this observed trend could include sampling limitations, i.e., it is difficult to track all new arrangements given the lack of transparency and language barriers* [26].

A literatura, assim como as entrevistas concedidas pelo SMC e NICE, nos dão notícia que em razão das dificuldades financeiras e administrativas experimentadas na implementação do APR, os acordos complexos não são estimulados, havendo a preferência pelos descontos simples.

Um relatório publicado pela *British Oncology Pharmacy Association* (BOPA) concluiu que hospitais públicos preferiam os acordos com Desconto Direto (apud Jarolowski[63]⁴³)

Sir Michael Rawlins, Diretor do NICE, afirmou que os descontos simples poderiam eliminar a necessidade de medidas mais complexas, como o APR, que demandam esforços substanciais de gestão[119, 120].

Críticos sinalizam, contudo, que esse modelo de compra e venda não é sustentável

⁴³BOPA: A Report into the Uptake of Patient Access Schemes in the NHS. British Oncology Pharmacy Association; 2009.

e que é possível que a indústria farmacêutica não tolere fornecer descontos reiteradamente como uma estratégia para contornar os limites de custo-efetividade ou as incertezas quanto ao desempenho do medicamento. (entrevistas)

O relatório de Ferrario e Kanavos[48] para Comissão Europeia ressalva que o desconto é uma opção que não pretende resolver a questão da incerteza quanto aos benefícios clínicos ou custo/efetividade.

Ainda, diante da importância que têm tomado os estudos pós lançamento, o acordo com Desconto Direto tem como desvantagem preterir as avaliações da tecnologia pós comercialização, uma tendência que tem se revelado cada vez mais importante para o fortalecimento das estruturas de saúde nessa competência.

Nosso entendimento é que se trata de modelo que não demanda profunda discussão quanto seu aspecto jurídico por configurar mera compra e venda. A estratégia do Desconto Direto sequer contempla as questões da incerteza e nos parece mero paliativo aos altos preços dos medicamentos.

2.8 Classificações

Diferentes sistemas para a classificação das Medidas Alternativas têm sido propostas na literatura[25, 47, 63, 66] além de taxonomias específicas de cada país (exemplo: UK Department of Health⁴⁴)[48].

Destacamos principais estudos realizados com objetivo de analisar compreensivamente o que se passa no cenário internacional e sistematizar o assunto como passo necessário para o debate aprofundado sobre o tema.

Conquanto cada lógica para taxinomia e classificação tenham diferentes características, a maioria dos trabalhos reúne apenas as medidas alternativas com análise de desfecho clínico, afastando as medidas alternativas com análise de volume, chamadas medidas financeiras, que acabam por receber tratamento distinto[26, 63, 66].

Outras metodologias distinguem as alternativas conforme os objetivos que tentam alcançar[48].

Lançamos mão de quatro análises relevantes que procuram categorizar os novos esquemas. Cada uma oferece uma plataforma metodológica diferente, confirmando o dissenso que prevalece sobre o assunto, mas servem como um importante panorama das diferentes medidas alternativas de registro, incorporação e/ou precificação de tecnologias em saúde, tendo em vista sua completude e recorrente utilização em estudos posteriores.

⁴⁴https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/215157/dh_132794.pdf

2.8.1 Classificação de Carlson e colaboradores

Apresentamos, a seguir, a classificação contida no artigo *Linking payment to health outcomes: A taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers*, de Josh Carlson, Sean Sullivana, Louis Garrison, Peter Neumann e David L. Veenstra[25]. Trata-se, a nosso ver, de uma das mais importantes classificações das medidas alternativas porque está entre as mais citadas e mais completas.

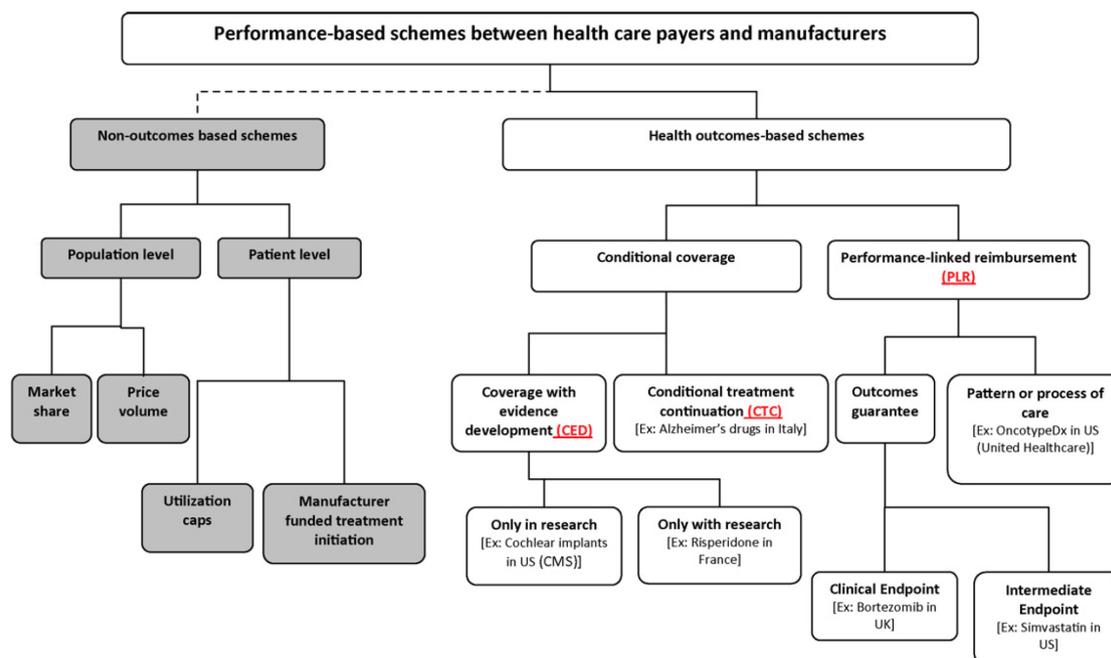


Figura 2.2: Carlson: Classificação dos *Health Outcomes-Based Schemes* (HOBS)

Como se nota da Figura 2.2, a classificação do artigo capitaneado por Carlson reúne sob um único termo - *health outcomes based schemes* - todas as medidas que têm como elemento comum serem estruturadas ao redor da coleta de novas evidências.

Para o autor, essas medidas são definidas como aquelas em que: *the price, level, or nature of reimbursement are tied to future performance measures of clinical or intermediate endpoints ultimately related to patient quality or quantity of life.*

O principal recorte de seu estudo diferencia e exclui da discussão os acordos nos quais a incerteza recaia sobre o volume ou impacto financeiro, chamados de *non performance based schemes* (área em cinza na Figura):

Using this definition we deliberately excluded reimbursement schemes such as discounts or rebates, price/volume agreements, market share agreements, and utilization caps that do not link payment to health outcomes.

E justifica esse recorte argumentando: *These arrangements were excluded because they do not rely on patient outcomes during therapy, do not address uncertainty in outcomes, and are a relatively common practice in healthcare.*

Agrupar e tratar, portanto, apenas das medidas baseadas em informações adicionais sobre desempenho clínico, que são divididas em dois grandes grupos: o primeiro, em que as evidências interferem na continuidade ou o grau de incorporação, e o segundo, que determinam o valor da tecnologia e o preço do contrato. Os Acordos de Partilha de Risco estão submetidos a esse grupo sob o termo *performance-linked reimbursement agreement* e podem ser formatados de duas formas.

Na primeira, chamada de *outcomes guarantees* a IF oferece descontos, ajustes de preço ou reembolso caso o produto deixe de alcançar as metas clínicas acordadas, no qual cita como exemplo o esquema Bortezomibe celebrado pela Inglaterra. Na segunda, sob o termo *pattern or process of care*, o reembolso está vinculado a determinada circunstância, como aderência do paciente ao tratamento, que promova impacto na tomada de decisão ou em determinada prática clínica (Oncotype Dx)[79]^{45, 46}.

Não fica claro, contudo, se o modelo *pattern or process of care* de Carlson vincula resultados do tratamento na prática a uma decisão quanto ao grau de incorporação ou quanto ao efetivo preço da tecnologia.

Algumas importantes diferenças entre nossa classificação e de Carlson:

Primeiramente, utilizamos como critério que reúne as medidas a autoridade administrativa a assumi-la, o que corresponde à etapa do processo administrativo de acesso a novas tecnologias.

Em segundo lugar, enquanto para Carlson a coleta de novas evidências sobre desempenho terapêutico identifica as medidas, esse elemento, na nossa classificação, é considerado uma ferramenta. O que identifica cada medida é se o objetivo da análise de desempenho na prática servirá para registro, incorporação e precificação.

Assim, agrupamos todas as medidas nas quais o preço dependa de uma variável futura, seja de desempenho seja de volume.

⁴⁵In 2007, United HealthCare entered into a performance- based risk-sharing scheme (a variant of AED) with the manufacturer of Oncotype Dx, a genetic test used to determine whether women with early- stage breast cancer would benefit from chemo- therapy.[29] Under this agreement, temporary coverage was provided while data were collected about the effects of the testing on changing practice patterns. United HealthCare reserved the right to lower the price paid for the test if substantial numbers of women for whom the test showed no benefit still received chemotherapy

⁴⁶Espin[46]: Por ejemplo, Oncotype DXTM es un sistema de diagnóstico genético para seleccionar candidatos a recibir quimioterapia adyuvante en el cáncer de mama, mediante la predicción de recurrencias y de la respuesta al tratamiento. Los resultados de este test tienen una implicación sobre la elección terapéutica para el paciente en función de sus resultados. En Estados Unidos fue financiado condicionalmente, tanto en el entorno sanitario público (por el Centro de Servicios para Medicare y Medicaid CMS) como por algunas de las principales aseguradoras privadas (Aetna, Cigna, UnitedHealthcare)

2.8.2 Classificação de Stafinski, McCabe e Menon

O trabalho de Tania Stafinski, Christopher McCabe e Devidas Menon, intitulado *Funding the Unfunderable*, analisa e compila as novas abordagens estabelecidas pelos sistemas públicos de saúde que tenham em comum a necessidade de novas evidências quanto ao uso e desempenho da tecnologia (Figura 2.3)[104]. Apresentamos a classificação dos autores, que assim resumimos a partir de seu trabalho:

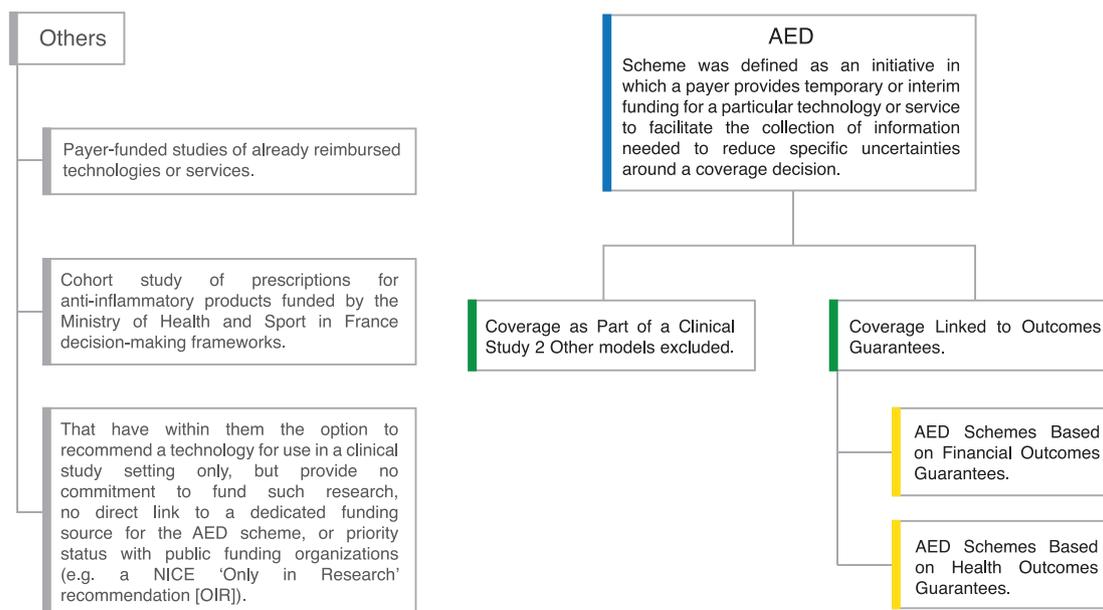


Figura 2.3: Stafinski: Vantagens e desvantagens dos esquemas de *Access with Evidence Development* (AED)

O artigo pioneiro apresenta coleção de medidas alternativas, extensa referência bibliográfica e resultado de workshop com acadêmicos e espertos sobre o tema. Por essas razões é amplamente citada a lógica utilizada para classificação das estratégias que, conjuntamente, são denominadas *Access with Evidence Development* (AED) ou “Acesso com desenvolvimento de evidências”.

Tania Stafinski e colegas chamam de *Access with Evidence Development* as iniciativas em que o Estado investe, de modo permanente ou temporário, em uma determinada tecnologia ou serviço para facilitar a geração de informações adicionais necessárias que contribuem para a redução de incertezas no processo de incorporação[104].

Os esquemas de AED são divididos em apenas dois grandes grupos. Primeiro, aqueles em que o Estado financia o uso da tecnologia apenas no contexto dos estudos clínicos a fim de promover evidências que reduzam a incerteza na tomada de decisões.

Segundo, esquemas implementados através de contratos com garantia de desfe-

cho, estipulados entre Estado e IF, para distribuir as responsabilidades e riscos das decisões quanto à incorporação, chamados de *Risk Sharing Agreements*.

Resta claro que as medidas que compõem o primeiro grupo não estabelecem relação entre desempenho e preço e admitem tecnologias que não apresentam toda a comprovação necessária para registro, como estudos de segurança e eficácia⁴⁷.

As garantias de resultado do segundo grupo comportam análise de desfechos clínicos e desfechos financeiros.

Importante notar que não está claro na definição de Stafinski e colegas a relação entre preço e desfecho, devendo ser depreendida da leitura do artigo. Por outro lado, enfatizam o risco financeiro assumido pelo Estado quando da incorporação, ainda que provisória, de determinado medicamento ao sistema público. Além disso, Stafinski estabelece uma distinção pouco usual entre acordos baseados em desfechos clínicos e desfechos financeiros, vez que para os autores, nesse último há obrigação de atingir determinado resultado quanto ao volume ou preço.

Ainda que apresentem algumas distinções, a classificação de Stafinski em muito se assemelha a nossa proposta. No limite, entendemos que o primeiro grupo de AED – Cobertura como parte de Estudos Clínicos – está compreendido no que chamamos de Medida de Incorporação Condicionada, enquanto o segundo grupo compreende o conceito de compartilhamento de risco da definição que adotamos de APR.

2.8.3 Classificação do Guia de Boas Práticas da ISPOR

A classificação em comento foi publicada em 2013 no Guia de Boas Práticas organizado pela ISPOR que segue as orientações da classificação de Carlson e colegas e tem grande repercussão considerando sua inserção no primeiro Guia sobre o tema publicado por instituição com sedes em todo o mundo.

⁴⁷No estudo de Stafinski, o APR está, juntamente com o IC, sob a mesmo conceito (AED) considerando que ambos têm em comum a finalidade de obtenção de evidências. Discordamos, contudo, do modelo de classificação, considerando que estão sob a mesma classificação esquemas que se referem as decisões unilaterais do Estado e os APR, que dependem de contratos.

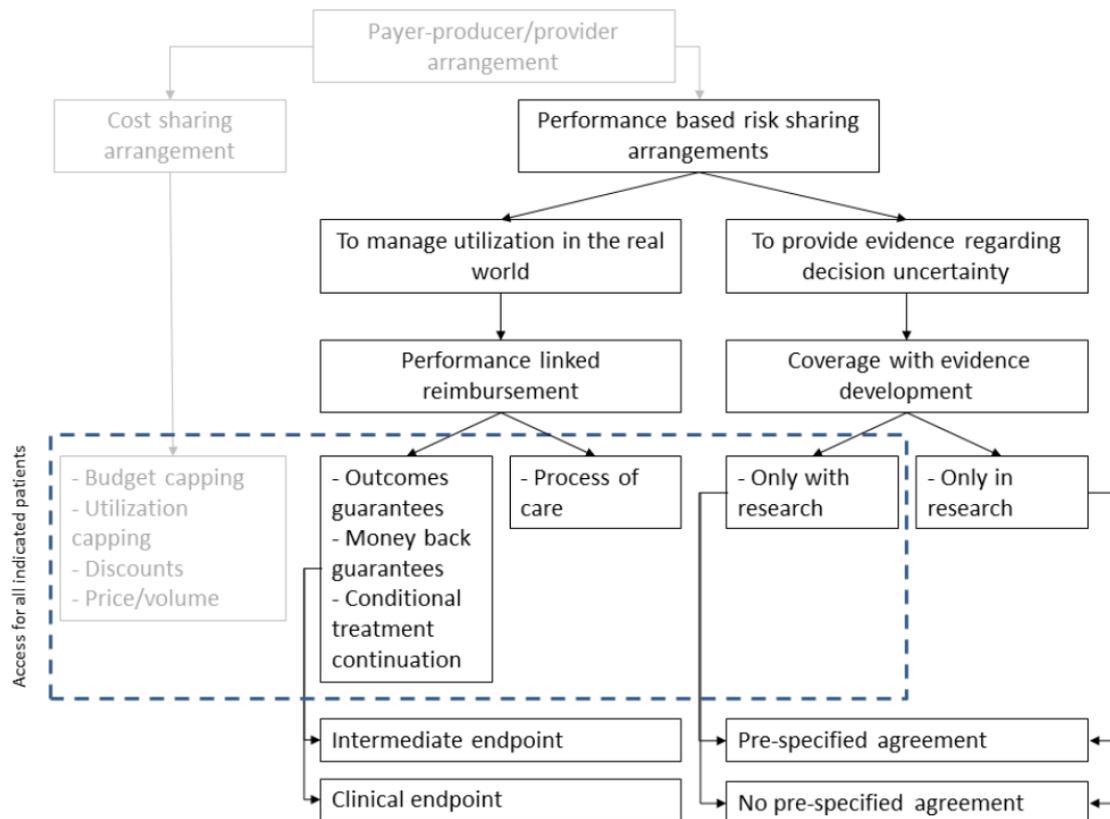


Figura 2.4: ISPOR: a taxonomia dos *Performance-Based Risk-Sharing Arrangements* (PBRSA)

O Conselho de Diretores da *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, conhecida por ISPOR, criou, em março de 2011, uma Força Tarefa com o encargo de contribuir para definição, desenho, implementação e avaliação das medidas alternativas de incorporação e precificação, coletivamente chamadas de *Performance Based Risk Sharing Agreements* (PBRSA), e sugerir um guia de boas práticas para sua implementação (Figura 2.4).

A Força Tarefa foi capitaneada pelos professores Adrian Towse e Lou Garrison que selecionaram um grupo de profissionais com conhecimento e experiência em acordos de pagamento por performance na área da saúde pública e outras alternativas⁴⁸.

A definição de PBRSA é ampla e contém os Acordos de Partilha de Risco sob o termo *Performance Based Risk Sharing Agreements*.

O guia de boas práticas da ISPOR para Acordos de partilha de risco sustenta sua definição nos estudos de Carlson. Excluem do conceito de partilha de risco os acordos nos quais o preço está vinculado ao desfecho quanto ao volume ou impacto

⁴⁸Mais detalhes sobre a metodologia no próprio relatório

financeiro.

2.8.4 Classificação de *Managed Entry Agreements*

Apresentamos na Figura 2.5 a Classificação contida no estudo denominado *Managed Entry Agreements For Pharmaceuticals: The European Experience*, conduzido por Alessandra Ferrario e Apnos Kanavos[48], que contou com a participação de diversos especialistas e nos parece resultado do primeiro e maior esforço no sentido de compilar dados sobre Medidas Alternativas na Europa⁴⁹. Para esse desafio, Ferrario e Kanavos partiram da classificação de medidas alternativas realizada por Klemp, Fronsdal e Facey[66]

Categories of MEAs. MEAs appear in different forms that can be characterized according to the nature of the concerns they are dealing with:

- Managing budget impact: management of the process of adoption to address concerns about budget impact (e.g., through capping total budget impact, discounting, limiting number of doses, free first cycle, etc.).
- Managing uncertainty relating to clinical and/or cost-effectiveness: management of uncertainty relating to the clinical and cost-effectiveness in the long-term, in a real-world clinical setting (e.g., through CED).
- Managing utilization to optimize performance: management of delivery systems to plan technology diffusion to targeted patients/ or by means of particular delivery mechanisms (e.g., limitation of technology diffusion to appropriately trained practitioners).

Figura 2.5: Classificação dos *Managed Entry Agreements*

O trabalho se distingue na medida em que recolheu dados sobre as medidas

⁴⁹Esse estudo foi publicado em abril de 2013 e preparado no escopo do Projeto EMINet através de contrato de prestação de serviços celebrado com a Diretoria Geral para Empreendimentos e Indústria da Comissão Europeia, é o terceiro de uma série conduzida pelo *European Medicines Information Network* (EMINet) em colaboração a União Europeia e Estados Membros, como descreve o artigo: *The first study was a literature review on the subject and aimed to provide an overview of the status of MEAs implementation in Europe. The second study investigated availability of MEAs for oncological drugs. This study aims to add this previous work by providing the latest available information on Managed Entry Agreements (MEAs) in EU Member States and to develop a taxonomy which enables the classification of the different types of schemes found in Europe.*

alternativas efetivamente implementadas através de levantamento eletrônico desenvolvido especialmente pelo projeto EMINet, além de refletir entrevistas e debates em seminário realizado com autoridades administrativas da área de incorporação de tecnologias em saúde, indústria e representantes de associação de pacientes[48].

É baseado no artigo produzido por Klemp, Frønsdal e Facey[66], também de relevo uma vez que resulta das discussões sobre partilha de risco do encontro *Health Technology Assessment International (HTAi) Policy Forum*, ocorrido em fevereiro de 2010, em Dublin.

Do Forum HTAi resultou o uso do termo *Managed Entry Agreements* para as medidas que se sustentam na ATS como instrumento de monitoramento do uso real da tecnologia para apoiar decisões administrativas ao mesmo tempo em que promovem o acesso ao mercado.

Klemp criou três grupos de medidas, a partir de seus objetivos: Primeiro grupo, chamado *Managing Budget Impact*, com propósito de gerenciar o impacto no orçamento. Segundo, chamado *Managing Uncertainty Relating To Clinical And/Or Cost-Effectiveness* com o fim de gerenciar a incerteza clínica ou custo-efetividade a longo prazo ou em condições reais de uso no qual está contido o APR. Terceiro, chamado *Managing Utilization To Optimize Performance*, com a finalidade de gerenciar sistemas de utilização e disponibilização de tecnologias.

Quanto ao APR, criticamos o que nos parece um relevante equívoco no trabalho. Klemp considera que há risco apenas à IF, com a possível diminuição de preço caso o desempenho não seja alcançado. Ao mesmo tempo, admite a possibilidade de estipulação contratual prevendo aumento do preço em determinada hipótese, o que significa que o risco, como dissemos, recai sobre o Estado e a IF. Além disso, a disponibilização da tecnologia pelo Estado já configura risco.

Ademais de confundir *Risk Share* por *Risk Shift*, os trabalhos acima trazem ao conceito de medida alternativa a possibilidade de revisão de preço como novidade contratual – outro equívoco. Faz parte da estrutura dos contratos o direito das partes de, diante de eventos novos, imprevisíveis e inevitáveis, requerer a revisão das obrigações assumidas, inclusive o preço. Essa distinção será melhor discutida no capítulo 4, quando tratamos da natureza jurídica do contrato.

2.8.5 Classificação de Adamski e colaboradores

Organizamos, a partir do trabalho *Risk sharing arrangements for pharmaceuticals: potential considerations and recommendations for European payers* publicado por Adamski e colegas em 2010[5], a classificação proposta pelo grupo (Figura 2.6):

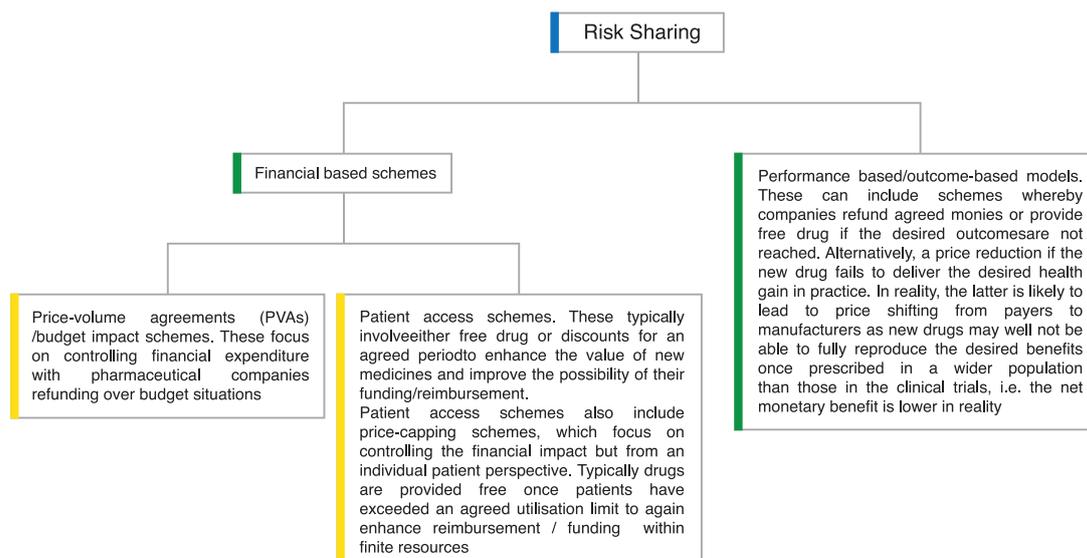


Figura 2.6: Classificação de Adamski e colaboradores

O trabalho está entre os pioneiros sobre o tema e o conceito de *Risk Sharing* elaborado no artigo entre os mais citados. Nos parece relevante apresentar a classificação especialmente pelo que ela difere das demais, mas é similar a nossa classificação.

Adamski e colegas entendem que havendo acordo em que o preço é indeterminado *ab initio* e subordinado a um evento futuro e incerto que representa risco, está definido o gênero *Risk Sharing*, não importando se o risco está relacionado a maior ou menor número de vendas ou ao alcance das metas clínicas.

Nesse sentido, portanto, nossa classificação segue o mesmo argumento de Adamski e colegas.

Destoamos, contudo, quanto à inclusão do conceito de Desconto Direto como modalidade de *Financial Based Schemes*, na classificação sob análise. Entendemos que o Desconto Direto tem características de nova medida alternativa, permitindo a negociação entre as partes sobre descontos a partir de critérios sustentados na ATS. Mas não integra, definitivamente, o conceito de *Risk Sharing* ou partilha de risco, uma vez que o abatimento no preço é determinado desde a formação do contrato, não estando a definição do preço sobrestada para momento futuro.

2.9 Proposta de Classificação das Medidas Alternativas desta Tese

Propomos a classificação das medidas alternativas a partir da análise da literatura estrangeira mas sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro.

Reunimos as medidas alternativas definidas nessa tese como uma categoria que têm em comum: a) alterar o sistema tradicional de registro, incorporação e/ou precificação de tecnologias em saúde; b) a partir da coleta de evidências adicionais, obtidas no âmbito de estudos clínicos ou em reais condições de uso.

Nessa categoria, as medidas se distinguem conforme:

1. A natureza da decisão administrativa que apoiam
2. As evidências e o tipo de incerteza que devem contornar

2.9.1 Esfera e decisão administrativa

Reconhecemos a existência de medidas dedicadas a amenizar incertezas que permeiam diferentes fases do processo de introdução do medicamento.

Nossa classificação considera as esferas de decisão no sistema público de saúde do Brasil assim como a suposta interligação entre as decisões que devem integrar um processo contínuo de assistência farmacêutica.

A partir do sistema público de saúde nacional, resumimos em três etapas para as quais há uma modalidade de medida alternativa: 1) Registro da tecnologia, 2) incorporação no Sistema Público de Saúde, considerando seus graus e definição de respectivos protocolos clínicos, e 3) Precificação da tecnologia.

Assim, o Registro Escalonado se presta a firmar convicção para registro do medicamento, a Incorporação Condicionada a novas evidências tem por fim informar a decisão quanto à incorporação e seus termos, enquanto o Acordo de Partilha de Risco pretende contornar a falta de evidências em relação ao custo da tecnologia em reais condições de uso.

Cabe notar que para cada etapa há uma incerteza peculiar, o que determina o tipo de interação entre Indústria Farmacêutica, Estado e partes interessadas. Na oportunidade do Registro, alguns requisitos como comprovação de eficácia, segurança e qualidade podem demandar novas informações. Por outro lado, para a precificação, pressupõe-se que essas evidências, essenciais para a disponibilização do produto no mercado, estejam razoavelmente sanadas, restando, por exemplo, informações sobre os benefícios da tecnologia e seu preço. Na Incorporação, por sua vez, as dúvidas podem recair sobre a melhor definição de Protocolo Clínico e Terapêutico, critérios de inclusão ou exclusão de pacientes, limite de tratamento.

Ainda, a precificação é decisão administrativa que pode ser mais bem desempenhada a partir de informações que relacionem valor da tecnologia ao seu preço. As incertezas se referem ao impacto orçamentário, desempenho em condições reais de uso, relação de custo-efetividade, subgrupos de pacientes, entre outros.

As novas estratégias ampliam as opções do gestor público quase sempre limitado a decisões binárias, como “incorporar” ou “não incorporar” [116], lhe dando oportunidade de estudar a tecnologia para então definir quanto ao seu registro, incorporação ou preço.

Os instrumentos que dilatam cada etapa do processo de decisão podem ter natureza de ato administrativo unilateral, no qual o Estado age de modo horizontal criando novas regras para determinada fase administrativa, como no caso do Registro Escalonado, ou natureza de ato bilateral, no qual o Estado estabelece relações colaborativas com a Indústria Farmacêutica.

Novas obrigações, portanto, são criadas através de contratos entre Estado e Indústria Farmacêutica ou impostas por normas ou decisões administrativas, sobretudo em torno do valor terapêutico do medicamento, ora relacionando-o à permissão de ingresso ao mercado, ao preço da tecnologia, ou a sua incorporação ou desincorporação ao sistema público de saúde⁵⁰.

2.9.2 As evidências

As evidências adicionais devem corresponder ao tipo de incerteza capital para a tomada de decisão, podendo contemplar desempenho clínico do medicamento, as implicações de sua utilização na prática, o volume de pacientes efetivamente beneficiados, o uso em outra indicação ou a existência de subgrupos de pacientes, o tempo ou doses necessários para que o tratamento seja considerado eficaz ou eficiente, e consequências indiretas, como impacto na prestação do cuidado a partir da adoção do tratamento na prática, a aderência ou bem estar do paciente, entre outros.

Para Walker, da combinação entre diversas tecnologias a serem avaliadas e os diferentes níveis de poder do Estado poderiam resultar 36 possibilidades de decisões administrativas relacionadas [116].

A classificação que propomos é representada pela Figura 2.7 abaixo, que relaciona a fase do processo administrativo de introdução de medicamento ao mercado (público e/ou privado), a respectiva competência para tanto e a medida respectiva.

⁵⁰A desincorporação é uma prerrogativa e dever do Estado. Entre os objetivos do Componente Especializado na Assistência Farmacêutica está a definição de responsabilidades para cada esfera de gestão em relação a doenças e fármaco/medicamentos; garantia de uma linha de cuidado mediante a integralidade do tratamento; ampliação de cobertura para doenças relevantes do ponto de vista clínico-epidemiológico; incorporação/desincorporação de medicamentos e otimização dos recursos orçamentários disponíveis. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.981, de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União, 1º dez., 2009b.

**CLASSIFICAÇÃO DAS MEDIDAS ALTERNATIVAS
À LUZ DO SISTEMA NACIONAL DE REGISTRO,
PRECIFICAÇÃO E INCORPORAÇÃO DE MEDICAMENTOS**

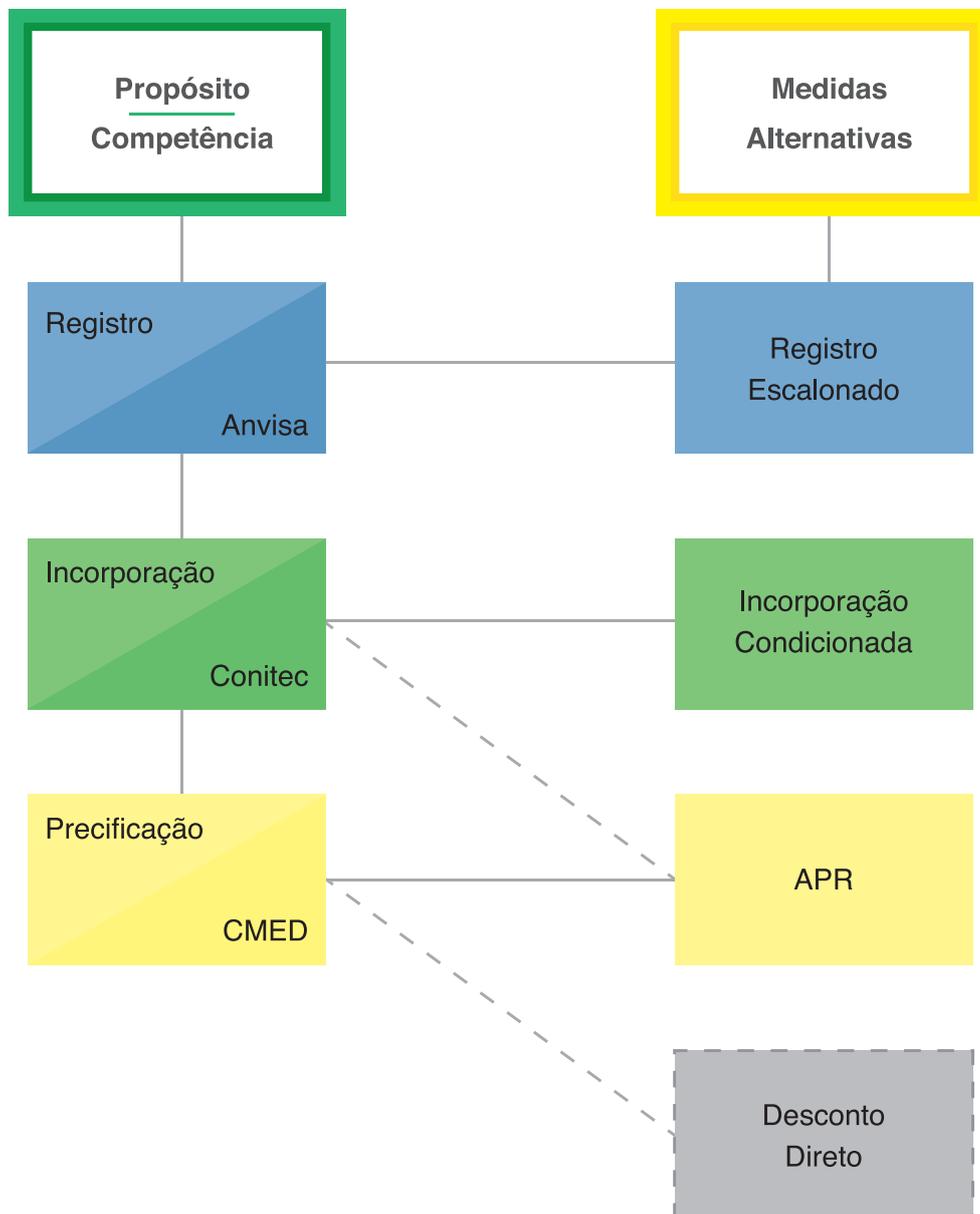


Figura 2.7: Proposta de Classificação das Medidas Alternativas desta Tese

Ressalte-se que a classificação das medidas conforme as etapas de decisão administrativas não é rígida, na medida em que cada uma pode contemplar estratégias relacionadas as demais etapas administrativas, como a hipótese do Bortezomibe, na Inglaterra.

Demonstramos, através da linha pontilhada que relaciona o APR à Incorporação, que o acordo depende, ao mesmo tempo, da regulação e precificação do medicamento – praticada pela CMED – como da capacidade de negociação e definição de critérios Conitec de incorporação. Vale lembrar que a descentralização do SUS permite a negociação da partilha de risco por todos os entes públicos aptos a promover a aquisição de medicamentos, embora nossa proposta seja que sua adoção se dê, inicialmente, pelos Estados e União.

Encontramos na literatura casos em que as evidências geradas através do APR têm dupla finalidade: definir o preço do medicamento assim como definir a incorporação e seus critérios, servindo para restringir a incorporação à determinados grupos de pacientes ou condições terapêuticas ou para sustentar a decisão pela desincorporação da tecnologia, um dever do Estado negligenciado na promoção do uso racional de medicamentos.

Towse e Garrison[106] entendem que os acordos baseados na performance da tecnologia podem ter por objetivo tanto a revisão do preço como da incorporação da tecnologia no sistema público.

A incorporação de medicamentos é resultado da somatória de diversos elementos, incluindo requisitos que integram o processo de registro e precificação de medicamentos. Todas essas etapas estão, portanto, vinculadas e, em algum grau, devem integrar o desenho e estruturação do APR.

Capítulo 3

A experiência internacional

O atual capítulo se dedica a analisar o Acordo de Partilha de Risco no panorama internacional, o que compreende detalhar alguns acordos estabelecidos na prática e anotações obtidas a partir da literatura e especialistas entrevistados¹ quanto aos desafios e benefícios experimentados a partir do uso do APR.

Compõe o capítulo registro das modificações operadas no sistema de saúde de modo a recepcionar o APR e demais medidas alternativas. Para tanto, nos pareceu relevante breve apresentação da estrutura do sistema de saúde dos países eleitos para análise.

Da revisão sistemática encontramos mais de um trabalho refletindo o esforço de compilação de todos os APR realizados por diversos países com distintas tecnologias². Em regra, os relatórios dedicam breves linhas aos APR, no bojo das demais medidas alternativas, o que açambarca, com pouca variação, o país, tecnologia, data e classificação da medida³.

Não há, contudo, estudo dedicado às minúcias de um contrato de APR celebrado, desde as tratativas à sua execução sequer publicada avaliação ou auditoria realizada pelos parceiros contratuais. Isso se deve à novidade dos acordos e aos pactos de confidencialidade firmados no âmbito da contratação, objeto de recorrentes críticas especialmente endereçadas à administração pública.

Sublinhamos quatro países: Inglaterra, Escócia, Itália e Austrália. A escolha se deve à disponibilidade de informações, provavelmente em razão da maior repercussão

¹Importa frisar que as dificuldades para encontrar trabalhos sobre APR se estende ao acompanhamento e avaliação de um determinado acordo na prática e seus resultados. Além de poucos estudos sobre o assunto, suspeita-se que haja contratos que sequer foram trazidos ao conhecimento público, o que é atribuído à demanda de confidencialidade da IF para evitar os efeitos da publicação de preço no sistema internacional de precificação.

²Para mais detalhes, reportar-se a: Stafinski, Ferrario, Towse, Adamski, Carlson.

³O documento que merece maior destaque nesse capítulo é o relatório da *London School of Economics and Political Science*, preparado em 2013 por Alessandra Ferrario e Panos Kanavos, endereçado à Comissão de Empreendimento e Indústria da Comunidade Europeia, que compila medidas alternativas de acesso ao mercado (denominadas *Managed Entry Agreements – MEA*) adotados por Estados Membros da Comunidade Europeia e visa traçar seu perfil..

dos contratos ali estabelecidos e sua influência nos demais países.

Em tese, os contratos de partilha de risco carregam inúmeras vantagens tanto para governos como indústria farmacêutica e pacientes. Conceitualmente atraentes, sua execução, contudo, apresentou desafios que podem inibir a adoção desse modelo de contrato ou inviabilizar a consecução de seus fins.

Um dos objetivos desse capítulo é lançar mão de exemplos de compartilhamento de risco implementados, com ou sem contrato em sentido estrito firmado, de modo a verificar quais desafios experimentados e confronta-los com seus benefícios para, a seguir, indicar se há ocasião no sistema de saúde brasileiro para sua utilização e, nessa hipótese, sugerir soluções que adequem o modelo ao sistema nacional.

Notamos que na maioria dos casos a regulamentação administrativa dos APR seguiu a sua adoção na prática, o que nos pareceu contribuir para alguns resultados negativos da sua utilização. Por essa razão, buscamos destacar, também no sentido de contribuir para eventual adoção nacional do esquema, quais mudanças foram promovidas pelos Estados em suas legislações.

Panorama Internacional - Experiências Contratuais e Aspectos Normativos

3.1 Inglaterra (“Reino Unido”)

3.1.1 Linhas Gerais sobre o Sistema de Saúde

Na Inglaterra, o sistema público de saúde é prestado através do *National Health Service* (NHS), no qual autoridades distintas participam da decisão sobre alocação do orçamento público em termos de tecnologias em saúde.

O sistema de incorporação é complexo e depende da recomendação de distintas agências nacionais. Para Barham, é difícil isolar e especificar a influência de cada diferente organização⁴.

Dentre as autoridades públicas envolvidas no processo de incorporação a mais importante é o *National Institute for Health and Care Excellence*, o NICE⁵.

⁴Leela Barham: *Work and Health Decision Making in Europe – Case studies from Eight European Countries and Brazil* <http://bit.ly/1xvaMM8>

⁵O trabalho do NICE inclui: Guiding healthcare – guidelines on effective ways to diagnose treat and prevent disease and ill health • Setting standards – to set out what high quality care should look like in the NHS • Recommendations on drugs – through the Technology Appraisal programme NICE sets out guidance on effectiveness and cost effectiveness of drugs • Public health – guidance to encourage people to live a healthy and active lifestyle • Diagnostics and medical technologies – programmes to evaluate medical diagnostics • Interventional procedures – guidance to evaluate the safety and efficacy of procedures • Support tools – to help put NICE guidance into practice • NHS Evidence – to provide access to evidence • Helping General Practitioners provide high

O NICE é uma autoridade sanitária britânica de natureza especial não governamental fundada pelo Departamento de Saúde para promover qualidade no setor do cuidado social.

As avaliações tecnológicas promovidas pelo NICE são tratadas como recomendações endereçadas ao NHS quanto o uso de tecnologias em saúde novas e existentes. De acordo com Drummond e Banta[41], o NICE emite ainda protocolos clínicos para uso de tecnologias em saúde com fundamental objetivo de aprimorar a qualidade da saúde dentro dos limites orçamentários do NHS.

O principal critério para avaliação tecnológica adotada pelo NICE é o *quality-adjusted life year* (QALY), pelo qual é reconhecido internacionalmente. O QALY, ou anos de vida ajustados pela qualidade, significa *unidade de resultado da atenção à saúde que ajusta os ganhos (ou perdas) em anos de vida subsequentes a uma intervenção em saúde pela qualidade de vida durante esses anos. Podem fornecer uma unidade comum para a comparação de custo-utilidade entre intervenções e problemas de saúde diferentes* (glossário ATS BRATS)⁶.

Drummond e Banta, quanto ao sistema de avaliação tecnológica do Reino Unido confirmam a impressão geral sobre a influência do NICE: *United Kingdom now has one of the few most important and influential HTA programs in the world*[41].

A recomendação do NICE, baseada portanto em limites sustentados na medida do QALY, tem efeito mandatório, ou seja, o *National Health Service* é obrigado a financiar as tecnologias em saúde recomendadas pelo NICE, apesar de acalorado debate atual sobre a conciliação entre as recomendações do órgão ao Sistema Público em razão e a limitação orçamentária⁷.

A atuação do NICE se estende à Inglaterra e ao País de Gales.

Na Escócia, assim como na Inglaterra e País de Gales, há mais de uma autoridade administrativa responsável pela avaliação e recomendação de novas tecnologias em saúde, merecendo destaque a *Scottish Medicines Consortium* (SMC), que informa o NHS com avaliação e guia para incorporação tecnologia e uso de novos medicamen-

quality care – through the Quality and Outcomes Framework, a voluntary incentive scheme to reward high quality care • Helping commissioners of health services – to support commissioners in their decisions about commissioning health care • Fellows and Scholars – a programme to foster a network of professionals • NICE International – advice and support to other countries. http://www.nice.org.uk/aboutnice/whatwedo/what_we_do.jsp

⁶Na mesma linha, o glossário da *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA) define: QALY - A unit of health care outcomes that adjusts gains (or losses) in years of life subsequent to a health care intervention by the quality of life during those years. QALYs can provide a common unit for comparing cost-utility across different interventions and health problems. Quality-adjusted life year (QALY): a unit of health care outcomes that adjusts gains (or losses) in years of life subsequent to a health care intervention by the quality of life during those years. QALYs can provide a common unit for comparing cost- utility across different interventions and health problems. Analogous units include Disability-adjusted life years (DALYs) and Healthy-years equivalents (HYEs) (INAHTA glossário 2006)

⁷Leela Barham: Work and Health Decision Making in Europe – Case studies from Eight European Countries and Brazil <http://bit.ly/1xvaMM8>

tos⁸.

O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) promove análise prévia do custo-efetividade de novas tecnologias ou tecnologias existentes com novas formulações ou novas indicações a fim de municiar o Ministério da Saúde das melhores evidências para tomada de decisões quanto à incorporação de medicamentos⁹.

Subsidiariamente à recomendação do NICE, o País de Gales conta com o aconselhamento do *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG)^{10,11}.

3.1.2 *Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2014*

O sistema de avaliação e precificação de medicamentos no Reino Unido é normatizado por meio do *Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2014* (PPRS/2014), um programa vigente desde dezembro de 2013, acordado entre o Departamento de Saúde (Department of Health - DH), em nome do Governo do Reino Unido e Irlanda do Norte, o que inclui os departamentos de saúde da Inglaterra, Escócia, País de Gales e Irlanda do Norte, e a *Association of the British Pharmaceutical Industry* (ABPI)¹².

Assegurar acesso a medicamentos efetivos e seguros em termos razoáveis para o *National Health Service* e em um ambiente industrial forte, eficiente e lucrativo são desejos de ambas as partes anunciadas no PPRS/2014. (UK, 2014 ou PPRS/2014)

O acordo criou medidas para impedir a demora excessiva no acesso a tratamentos que ainda não tenham comprovados todos os requisitos para a incorporação ou sob o qual recaia grande incerteza quanto a relação entre valor terapêutico e preço da tecnologia. Sob a expressão *Patient Access Schemes* (PAS), concebida a partir do PPRS 2009, estão abrigadas estratégias de ampliação do acesso à saúde, como a terminologia revela¹³.

⁸http://www.scottishmedicines.org.uk/About_SMC/What_we_do/Remit

⁹<http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> - acessado em 15 de Julho de 2013

¹⁰Em caso de discrepâncias entre as decisões, prevalece a avaliação do NICE. <http://www.wales.nhs.uk/sites3/home.cfm?orgid=371>

¹¹Vale notar que, de acordo com o PPRS/2014: *NICE's assessment of value is not exclusively driven by cost per Quality Adjusted Life Year (QALY) analysis, but also takes into account other factors in order to come to a view on whether or not a treatment is likely to be good value for the NHS*

¹²O PPRS publicado em dezembro 2013, em vigor a partir de 1 de janeiro de 2014 substitui o PPRS adotado em 2009. Antes da reforma de 2009 o Reino Unido manteve, por mais de 10 anos, o mesmo mesmo sistema de preços de medicamentos. As recentes e sucessivas mudanças podem refletir a dificuldade de lidar com preços altos e tecnologias complexas e a necessidade de aprimorar as medidas alternativas de incorporação e precificação de medicamentos

¹³São objetivos do PPRS 2014: (i) Provide stability and predictability to the Government and the industry; (ii) Support the NHS by ensuring that the branded medicines bill stays within affordable limits; (iii) Improve access to innovative medicines commensurate with the outcomes they offer patients by ensuring that medicines approved by NICE are available widely in the NHS; (iv) Reduce bureaucracy and duplication; (v) Support the Government's growth and innovation agenda for life sciences

Especialmente para assessorar o Departamento de Saúde sobre a viabilidade da medidas alternativas contidas no *Patient Access Scheme* (PAS), NICE criou um departamento próprio, o *Patient Access Scheme Liaison Unit* (PASLU).

3.1.3 *Value based pricing*

O Reino Unido discute a alteração das regras de precificação e incorporação de novas tecnologias para um sistema conhecido por *Value Based Pricing* (VBP). Embora não se trate de medida alternativa, é importante trazer à baila esse sistema que reflete a mesma tendência do Acordo de Partilha de Risco, qual seja, aproximar o valor pago pela tecnologia ao seu valor terapêutico¹⁴.

De acordo com PPRS/2014, o VBP: *establishes a closer link between the prices the NHS pays for innovative medicines, and their value to patients and society, while retaining freedom of pricing on new active substances on entering the Market.*

Mais uma vez, o VBP, como outras políticas atuais de incorporação de tecnologias em saúde, tem se sustentado na atividade de avaliação de tecnologias em saúde atribuídos à agências como NICE, na Inglaterra, o SMC na Escócia.

Assim, no lugar de aferir o preço em razão do custo do desenvolvimento e produção, o preço do mercado, o preço de referência ou o preço histórico, a análise particular parte da capacidade em ATS e o preço é estipulado conforme o valor efetivamente oferecido pela inovação.

A preocupação que emerge da adoção do VBP é a mesma que deu azo à criação do APR: a incerteza quanto ao valor da tecnologia a partir, exclusivamente, das evidências necessárias ao registro do medicamento.

Trata dessa questão Walker, quando afirma: *In the United Kingdom, the government is intending to introduce a system whereby the price the NHS pays for newly launched prescription pharmaceuticals is determined on the basis of their value (i.e., cost-effectiveness)*[116].

A principal diferença entre o sistema de precificação pelo VBP e o APR é que a avaliação da relação custo-efetividade no primeiro é realizada no momento da decisão pela incorporação e precificação da tecnologia, enquanto no APR, as definições são relegadas para momento futuro, a partir de evidências adicionais.

¹⁴A falta de clareza quanto ao conceito da partilha de risco não afeta apenas o estudo das novas medidas alternativas de precificação e incorporação mas afeta a discussão sobre políticas nacionais de preço de forma ampla. Em recente estudo publicado pelo Instituto Sueco de Economia em Saúde (*The Swedish Institute of Health Economics, IHE*), o sistema *Value-Based Pricing* (VBP) é tomado como se partilha de risco fosse. Diz o instituto tratar-se de um método para o estabelecimento de preços de produtos em saúde utilizado para acelerar a incorporação e a distribuição de medicamentos novos e eficientes não obstante o desconhecimento da relação custo-efetividade, no qual os fabricantes devem oferecer estudos de evidências econômicas e de saúde adicionais após a incorporação do medicamento para que se determine, a partir da revisão do custo-efetividade previamente estabelecido, o preço pago pelo medicamento[92]

Em entrevista realizada com Adrian Towse, chefe do Escritório de Economia da Saúde na Inglaterra, o entrevistado concordou com a premissa que levantamos de que o sistema *Value Based Pricing* estima o benefício da tecnologia no momento da sua incorporação em detrimento das evidências em reais condições de uso.

A mesma preocupação é sustentada por Walker: *Important issue that will have to be addressed in this system is how, in the face of uncertain evidence at product launch, the value of additional evidence and the impact of irreversible costs are to be reflected in the value-based price*[116].

Na opinião de Towse, caso o sistema VBP seja adotado, remanescerá a necessidade de aprimorar o acordo de partilha de risco para cumprir a tarefa de manter a significância das evidências em condições reais de uso.

3.1.4 *Patient Access Scheme (PAS)*

Dois instrumentos foram adotados no PPRS/2009 no sentido de aproximar o sistema de avaliação e precificação de tecnologias ao método de apor preço à tecnologia conforme seu valor terapêutico. As ferramentas inauguradas em 2009 estão mantidas no PPRS/2014 oferecendo às partes flexibilidade para melhor refletir o valor do medicamento em um arcabouço que preserva a independência do NICE.

O primeiro chamado *flexible pricing* ou Precificação Flexível, autoriza que os signatários do PPRS/2014 proponham um aumento ou diminuição do preço original da tecnologia incorporada ao sistema público a partir de novas evidências ou nova indicação.

A precificação flexível reconhece que o preço do medicamento no seu lançamento pode não refletir integralmente o benefício clínico oferecido aos pacientes do NHS a longo prazo. À empresa resta ressaltado direito de requisitar a revisão do preço.

O DH e a ABPI entendem que o modelo adotado através da precificação flexível acolhe a lógica do *Value Based Pricing*¹⁵.

Oportuno registrar que no Brasil é permitida a flexibilização do preço através da reavaliação anual de preços de tecnologias em saúde promovida pela CMED assim como a prerrogativa concedida por lei à parte contratada pelo Estado a solicitar o reequilíbrio econômico-financeiro do contrato, desde que presentes as condições necessárias¹⁶.

Outro mecanismo criado em 2009 é o *Patient Access Scheme (PAS)*, um acordo formalizado pela ABPI e o DH, assessorado pelo NICE, para aprimorar a relação de custo efetividade de um medicamento e permitir seu acesso pelos pacientes.

¹⁵“No applications were received under the flexible pricing mechanism within the 2009 PPRS, and this remains a novel approach with a number of practical challenges in implementation.” (PPRS/2014)

¹⁶Norma contida no artigo 65, inciso II, “d”, da Lei federal nº 8.666/93 e suas alterações posteriores

Declara o PPRS/2014 que a estratégia é *to facilitate patient access to a medicine where NICE's assessment of value, on the current evidence base, is unlikely to support the list price.*

Para cumprir com seu objetivo, o PAS contém medidas simples, que incluem desconto no preço do medicamento, que chamamos de Desconto Direto, medidas mais complexas, como a partilha de risco.

Uma vez que cada país que compõe o Reino Unido tem seu método e agência para avaliação das tecnologias em saúde, o PAS é regulado na Inglaterra e País de Gales pelo PPRS 2014 e na Escócia e Irlanda do Norte pelas respectivas agências de ATS, quais sejam, *Scottish Medicines Consortium (SMC)* e *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*.

Na Inglaterra, consonante o que determina o PPRS/2014, os contratos devem respeitar o papel do NICE de fornecer ao NHS uma avaliação independente e suportada nas evidências de determinada intervenção.

Na Escócia, o Acordo para o PAS é celebrado entre a indústria farmacêutica e a autoridade administrativa, estabelecido por uma Carta de Aprovação e gerido pelo departamento criado pela SMC para esse fim – o *Patient Access Scheme Access Group* ou PASAG¹⁷.

3.1.5 O APR na prática: Interferon beta e acetato de glatiramer - Programa para Esclerose Múltipla

Um dos primeiros e, certamente, o mais discutido acordo para incorporação de tecnologia em saúde no qual o preço foi atrelado ao desempenho clínico em condições reais de uso foi firmado em 2002, pela Inglaterra e companhias farmacêuticas, com objetivo de avaliar e precificar a combinação de Interferon (Avonex, Betaferon, Rebif 22 microg, Rebif 44 microg) e do acetate de glatiramer (Copaxone®), no tratamento para Esclerose Múltipla[47]. A proposta de acordo surgiu após a rejeição da incorporação pelo NICE com base no preço alto e incerteza sobre benefícios clínicos.

O acordo para tratamento de esclerose múltipla na Inglaterra estruturado a partir da partilha de risco é a medida alternativa de maior repercussão na literatura.

É um dos primeiros acordos executados no mundo e um dos maiores de que se tem notícia, considerando tanto o alto número de pacientes como o longo prazo de vigência. É objeto de diversas críticas e estudos e a análise sobre compartilhamento de risco invariavelmente se reporta ao “Programa para Esclerose Múltipla” para, a partir dessa experiência, discutir benefícios e desvantagens, o destino do modelo de parceria e o próprio conceito de compartilhamento de risco.

¹⁷http://www.scottishmedicines.org.uk/files/submissionprocess/NHS_Scotland_Standard_Terms_for_PAS_Final_0513.pdf

A literatura aponta que acordos firmados pelos demais países após o Programa para Esclerose Múltipla atentaram para as falhas desse esquema e é recorrente a comparação entre tipos de contratos utilizando os termos e execução desse programa como referência.

Circunstâncias para o Acordo

Para o NICE o tratamento em questão não oferecia resultados satisfatórios em termos de eficiência, apresentando desequilíbrio entre o custo e a efetividade do tratamento[46].

Essa conclusão tomou em conta, entre outros fatores, o decurso de tempo necessário para que a produção de efeitos do tratamento. De acordo com modelo desenvolvido especialmente para avaliação econômica desse tratamento, calculou-se uma variação do custo do QALY de £42,000 (quarenta e duas mil libras) a £98,000 (noventa e oito mil libras) se o medicamento fosse provido pelo NHS por 20 (vinte) anos de até £780,000 (setecentos e oitenta mil libras), se apenas pelos primeiros cinco (5) anos¹⁸.

Ressalte-se que o NICE estabelece como limite para incorporação e precificação de novas tecnologias a importância de £36,000 (trinta e seis mil libras) por QALY.

As despesas com medicamento, muito superior aos limites estabelecidos por aquele órgão, revelou que a incorporação só seria financeiramente adequada após 20 anos de uso da tecnologia no sistema público[5, 17]

Acrescente-se a isso o alto grau de incerteza quanto à efetividade, que contribuiu para a recusa da incorporação do tratamento. Os resultados dos estudos clínicos randomizados do tratamento contra placebo demonstraram que a combinação de medicamentos evitava a progressão da doença[17], mas o NICE destacou que os efeitos a longo prazo e as consequências após a interrupção da terapia não poderiam ser previstos de modo confiável a partir de estudos clínicos de uso a curto prazo[84].

Os estudos clínicos pré registro não responderam se algum benefício seria mantido após a interrupção do tratamento, comparando a evolução da doença entre pacientes que não foram tratados e se a interrupção poderia trazer algum efeito chamado “ricochete” [17].

O Acordo de Partilha de Risco para Esclerose Múltipla

Para contornar o preço alto e a incerteza quanto ao desempenho clínico da combinação e, ao mesmo tempo, promover seu acesso a pacientes o NICE, após consultar

¹⁸Interessante a nota emitida pelo comitê de avaliação do NICE sobre a incorporação do medicamento, no qual declara ter ciência de que o uso do preço por QALY como medida de avaliação não suporta, muitas vezes, todas os elementos necessários para considerar a relação valor-benefício da tecnologia[5, 84]

o Departamento de Saúde e Assembléia Nacional de Gales, recomendou a celebração do acordo de partilha de risco[17].

Em 2002, o governo Inglês estabeleceu acordo com Biogen Idec, Merck Serono, Schering AG (atualmente Bayer Schering/Pharma e Teva/Aventis no qual atrelou o valor do tratamento à avaliação de seus benefícios em condições reais de uso.

O estudo

Para avaliação de desempenho em condições reais de uso foi escolhido estudo clínico coorte prospectivo¹⁹.

O acordo determinou que as obrigações financeiras para realização do estudo fossem assumidas tanto pelo governo como pelo grupo de companhias e um sistema de coleta de dados nacional foi criado especialmente para verificar os subgrupos de pacientes mais propensos a se beneficiarem do tratamento[27].

Elegeu-se a Escala de Estado de Desabilidade Extendida ou *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) como parâmetro para monitoramento de desfecho e por critério de avaliação de desempenho o número de recaídas evitadas e a diminuição na progressão da doença para dependência da cadeira de rodas.

O Protocolo da Associação Britânica de Neurologistas definiu o critério de escolha dos pacientes submetidos ao programa[20], recomendado para adultos com reincidência e taxa de recaída mantida ou aumentada ou recaídas graves em andamento em comparação com o ano anterior, apesar de submetidos ao tratamento com beta interferon[91].

Relação entre desfecho e preço

O preço do tratamento foi inicialmente fixado em £ 8000 (oito mil libras) por paciente ao ano, ou seja, perto do valor inicialmente pretendido pelas companhias. O acordo determinou a redução do valor caso o desempenho clínico não atendesse aos critérios determinados. O objetivo era que a redução no preço alcançasse o custo por QALY de £ 36,000 (trinta e seis mil libras)[97].

No intuito de promover o equilíbrio na relação custo efetividade, ajustes de preço foram previstos para cada 2 (dois) anos[93, 116].

Como modo de executar a adequação do preço conforme desempenho as partes ajustaram que as empresas poderiam, alternativamente, restituir o valor pago pelo governo ou entregar a mesma quantidade de medicamento para outro paciente, sem custos para o Estado[34].

¹⁹Health service circular HS 2002/04 cost effective provision of disease modifying therapies for people with multiple sclerosis. Encontrado em www.dh.gov.uk/dr_consum_dh/groups/dh.digitalassets/@dh/@en/documents/digitalassets/dh_4012214.pdf

Restou estabelecido prazo inicial de 10 (dez) anos para vigência do acordo, durante o qual o governo assumiu a obrigação de arcar com os custos do tratamento apenas para os pacientes que participaram do programa.

As informações disponíveis sobre a estrutura de governança destacam esse acordo dos demais.

Um Grupo Coordenador foi idealizado pelas partes com objetivo de garantir a neutralidade e independência na avaliação da tecnologia e do próprio contrato. Originalmente, contou com a participação de um coordenador, um bioestatístico e um representante da indústria sem qualquer relação com as partes, um representante de cada departamento de saúde e garantiu a participação da sociedade civil, através da *Multiple Sclerosis Society*²⁰ and Trust e da associação de médicos, através da *Association of British Neurologists* e *Royal College of Nursing*. Às empresas farmacêuticas reservou-se o direito de fazer declarações escritas ou orais à comissão e acesso aos ajustes de preços propostos no projeto[97].

A independência e neutralidade pautou a escolha da *Sheffield School of Health and Related Research* (ScHARR), escola de estudos em saúde, encarregada de monitorar os desfechos nos pacientes registrados no programa.

Execução do contrato

Como assinalado, os inúmeros e graves problemas identificados na oportunidade da execução do acordo para Esclerose Múltipla se confundiram com a discussão sobre a viabilidade do modelo de contrato prevendo compartilhamento de risco para a área da saúde pública.

Dos obstáculos destacados, o fardo administrativo da implementação do contrato recebeu maior atenção. Para execução do programa participaram 70 (setenta) centros de atendimento e foi contratado quase o dobro de enfermeiros inicialmente idealizados para a realização dos estudos. Para o recrutamento de pacientes foram necessários três anos no lugar dos previstos dezoito meses[97].

O primeiro relatório de avaliação do programa revelou que a coleta e administração dos dados geraram despesas e atividades administrativas não esperadas, suportadas, nesse caso, exclusiva e integralmente, pelo governo.

Quanto às despesas, Raftery sublinha : *At a gross cost of £50 000 for each nurse*

²⁰De acordo com o documento sobre a constituição da Sociedade para Esclerose múltipla: The MS Society is registered as a UK-wide charity with the appropriate regulatory bodies across the UK. The MS Society's charitable objects are to: Support and relieve people affected by multiple sclerosis; Encourage people affected by multiple sclerosis to attain their full potential as members of society by improving their conditions of life; Promote research into multiple sclerosis and allied conditions and to publish the results These objects are put into practice by the registration of the MS Society as a company limited by guarantee with charitable objects. This registration as a company gives the MS Society its legal identity <http://www.mssociety.org.uk/sites/default/files/Documents/Governance%20docs/MS%20Society%20Constitution.pdf>

this is £6m per year. The biggest cost was drugs, at around £40m for 5000 patients. Monitoring the scheme costs around £1m a year, making the total annual cost close to £50m[97]

Aventou-se que as despesas de implementação do programa excederam a economia pretendida pelo acordo. Não há, contudo, dados publicados que corroborem essa afirmação.

Ao fardo administrativo somou-se a falha na governança a contribuir com o fracasso do programa. O Conselho Científico, inicialmente formado para agir de modo independente, foi alterado durante a execução do arranjo sem o mesmo cuidado da sua criação[97].

Para Kalipso Chalkidou, faltou uma abordagem coordenada que permitisse que as informações coletadas contribuíssem paulatinamente para orientações e novos rumos no arranjo[27].

A duração de 10 (dez) anos do contrato e, conseqüentemente, prazo para avaliação final da tecnologia, foi considerado longo demais, realçando as despesas administrativas. O primeiro relatório publicado sobre o programa confirmou que o prazo para análise de desempenho, embora muito longo para a natureza do programa, não era suficiente para mensurar efetividade nesse tipo de doença[17].

Em entrevista realizada em 01/11/2013 com Charles Dobson, que representou o DH na elaboração do Programa para Esclerose Múltipla, alguns pontos são destacados:

Primeiro, que a ideia de relacionar o pagamento ao desfecho do medicamento foi do governo inglês. A IF insistia em ter alguma garantia mínima de volume de vendas, o que pode interferir na autonomia dos hospitais e indivíduos na escolha do tratamento.

Quanto às críticas às medidas de defecho, Charles Dobson esclarece que havia consenso que por resultado deveria ser entendido a melhora que o tratamento provocava no longo prazo, ou seja, quanto a progressão da doença. Por essa razão, havia a necessidade de um numero muito grande de pacientes. Assim, enquanto o critério de desempenho avaliava o tratamento em 2 anos, os efeitos pretendidos só poderiam ser aferidos a partir de 15 anos.

Como o programa também se prestou a subsidiar a decisão pela incorporação definitiva do tratamento, o termo do contrato permitiu aos pacientes prolongado uso do tratamento o que dificultaria a promoção de mudança nos termos da incorporação ou a própria desincorporação.

Por fim, em razão do tempo e consonante o primeiro relatório sobre o assunto, não foi possível determinar se o tratamento pode realmente trazer benefício clínico esperado para o paciente[48].

Considerando que o argumento principal do contrato é a dependência do preço

final do tratamento ao desempenho em condições reais de uso e preço, outro equívoco do programa se refere às falhas na análise de desfechos da tecnologia.

Informações relevantes para avaliação de desfecho não foram consideradas, como o impacto nas recaídas simultaneamente ao impacto global na progressão da doença²¹, medida que já havia sido estabelecida na avaliação dos benefícios dos interferons[27].

Não houve registro quanto às condições de preparo e aplicação dos medicamentos, frequência de recidivas e progressão da doença do paciente durante o tratamento, desenvolvimento de efeitos adversos e de anticorpos neutralizantes, duração da terapia, razões para a descontinuação do tratamento e taxa subsequente de progressão da doença.

A escala utilizada para mensurar severidade da doença se resumiu à mobilidade do paciente em detrimento da medição de problemas associados, como fadiga e declínio mental. Para o administrador do MS TRUST²², Nicola Russel, o programa ficou estagnado na medida que não houve mudança no tipo de desfecho a ser analisado[94].

Os resultados de avaliação de efetividade do primeiro relatório demonstraram que os efeitos clínicos eram inferiores ao esperado e registrou declínio no estado de saúde de alguns pacientes, razão pela qual o preço do medicamento deveria diminuir no limite do contrato ou chegar a zero[97].

O conselho científico, contudo, com representativa alterada, decidiu pela prorrogação da avaliação tecnológica sem diminuição no preço pois lhe pareceu precipitado concluir definitivamente se o tratamento era custo-efetivo[25].

Entendeu prematura a diminuição no preço sem novas análises de acompanhamento, apresentando, como argumentos, possível subestimativa do modelo, a desconsideração de alterações da doença pelos controles históricos e as consequências de declarar que o tratamento não produz qualquer melhora[97].

Desde Junho de 2010 não há notícia de novos relatórios publicados sobre o tratamento o que reforça a ideia de que a ausência de controle de evidências é um dos pontos negativos do esquema[16].

Quanto à repercussão social do acordo, importa registrar que é opinião corrente que o acordo sucumbiu à pressão social para incorporação do tratamento[5]. Conforme Ferrario e Kanavos, a plataforma Europeia para Esclerose Múltipla e a Sociedade para Esclerose Múltipla se uniram em uma campanha para aprovação do programa[48].

²¹NICE 2002 appendix <http://bit.ly/15qo0mV>

²²The MS Trust is a UK charity, providing information for anyone affected by multiple sclerosis, education programmes for health professionals, funding for practical research and campaigning for specialist multiple sclerosis services. Our vision is to enable people with MS to live their lives to the full. <http://www.mstrust.org.uk/about/>

A Associação de Pacientes, que reivindicou a implantação do programa e apoiou os resultados do primeiro relatório, questionou os termos do acordo e a própria tecnologia assim que novos medicamentos foram submetidos à apreciação do NICE, em 2009[97].

O Professor Nicholl responsável pelos estudos promovidos pela Sheffield University, informou que não se candidataria à continuação na condução de estudos por mais sete anos, prazo restante do contrato, porque não havia dúvidas se o arranjo seria capaz de melhorar a qualidade dos estudos científicos como esperavam²³.

Por fim, outra questão que surgiu a partir desse contrato foi a interferência da incorporação do tratamento a preços comerciais nas incorporações subsequentes para mesma doença.

A manutenção do preço, não obstante os resultados insatisfatórios de desempenho, produziu efeitos indireto ao criar novo patamar de preços para medicamentos para Esclerose múltipla, interferindo na precificação de novos tratamentos examinados a partir do preço fixado no acordo[16].

Ao incorporar o uso de Natalizumabe, medicamento para esclerose múltipla, NICE fixou o preço de £15,000 (quinze mil libras) por paciente. Estabeleceu o tratamento com Interferon como o comparador mais apropriado para determinar custo efetividade²⁴.

Conclusão

As críticas foram severas e o arranjo foi considerado o mais ambicioso contrato de partilha de risco e um retumbante fracasso financeiro[47, 97, 105].

Inúmeras dificuldades na implementação do acordo para Esclerose Múltipla alimentaram a suspeita de que o conceito de partilha de risco tinha como estratégia exclusivamente a incorporação de tratamentos rechaçados pelo NICE no Reino Unido. A experiência contribuiu para a desconfiança de que esse modelo convém apenas para ampliar as vendas das companhias farmacêuticas, perfazendo-se como mera estratégia de marketing. Os resultados desse acordo afetaram a impressão sobre os acordos de compartilhamento de risco de modo geral e de outras medidas alternativas lançadas no mesmo contexto[28]²⁵.

²³House of Commons Health Committee, National Institute for Health and Clinical Excellence, First Report of Session 2007–08, p90. See <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200708/cmselect/cmhealth/27/27.pdf>

²⁴<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11822/36136/36136.pdf> NICE technology appraisal guidance 127 Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis

²⁵De acordo com as informações contidas no sítio do NICE “*NICE is a Special Health Authority - an Arms Length Body funded by the Department of Health. The Health and Social Care Bill of 2011 sets out plans for NICE to become a Non Departmental Public Body and for our remit to expand so that we will produce quality standards for the social care sector. This page was last updated: 05 January 2012*” http://www.nice.org.uk/aboutnice/howweare/who_we_are.jsp

Foram tantos os embaraços do contrato que a literatura diverge quanto sua própria natureza.

Para Puig-Junoy[96], as características únicas que permearam a execução do acordo o aproxima de um estudo de Fase IV e se distancia de um contrato para incorporação e precificação com partilha de risco. É crucial a diferença entre assumir riscos de efetividade, no conceito de APR e de eficácia, uma obrigação natural decorrente da atividade da indústria relacionado à investigação clínica e desenvolvimento tecnológico. A crítica trouxe importante contribuição para desenvolvimento do próprio conceito de partilha de risco.

O Centro de Economia da Saúde de York, em importante relatório sobre as diversas medidas alternativas de incorporação e precificação[116], não qualificou o acordo como compartilhamento de risco, mas como incorporação condicionada a evidências, na modalidade *Only in Research*²⁶.

Nesse mesmo sentido, o acordo foi tratado por Raftery como o mais caro financiamento público para estudos clínicos.

Nos parece evidente que a decisão pela prorrogação da vigência afastou o principal elemento do contrato, qual seja, o risco, uma vez que garantiu a implementação da tecnologia até que seus resultados fossem aprovados.

Na nossa opinião, uma vez que o preço foi mantido, assim como a própria incorporação do tratamento, está manifesto que o contrato, que era de partilha de risco, passou a ser mera compra e venda.

Além de ter sido uma das primeiras experiências, esse acordo apresenta muitas peculiaridades, como o número excessivo de pacientes, a análise de longo prazo, o financiamento de estudos pelo Sistema Nacional de Saúde, a ausência de critérios de análise de desfecho.

Acrescente-se a isso que o arranjo foi realizado sem qualquer plataforma normativa ou experiências anteriores relevantes que lhe servissem como modelo.

Nos parece que esses fatores impedem que essa experiência seja tomada como tipo de contrato médio ou como referência de acordo de contrato de partilha de risco, apesar de ter ampliado sobremaneira as discussões sobre o tema.

Prestou-se, contudo, a definir requisitos imprescindíveis para a realização de um modelo de contrato de partilha de riscos típico, o que compreende em que circunstância deve ser utilizado, e contribuiu para a formalização do *Patient Access Scheme* na Inglaterra.

Sobre o uso de interferon beta e glatiramer no tratamento da esclerose múltipla, NICE recomendou que o Departamento de Saúde e Assembleia Nacional do País de Gales, juntamente com a indústria farmacêutica, considerassem a adoção de medidas que permitam ao Sistema Nacional de Saúde adquirir os medicamentos de

²⁶O conceito de *Only in Research* foi discutido no capítulo sobre taxinomia

modo mais custo-efetivo, assumindo, pela primeira vez, uma posição em favor de medidas alternativas[27].

3.1.6 Ranibizumabe - Lucentis®

O ranibizumabe, nome de marca Lucentis®, é um medicamento indicado para degeneração macular que foi incorporado pelo Sistema Público de Saúde do Reino Unido através de acordo de compartilhamento de risco celebrado com a empresa Novartis, com a interveniência do NICE.

Ranibizumabe foi desenvolvido como tratamento para degeneração úmida na mácula relacionada à idade e tem como objetivo melhorar a visão e evitar a cegueira do paciente.

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma condição que gradualmente destrói a visão central de pacientes nas fases adiantadas de sua vida e é a principal causa de cegueira no Reino Unido. Na sua forma mais rara, chamada “úmida”, acomete cerca de 10% (dez por cento) dos pacientes com DMRI e a perda da visão central pode ocorrer muito mais rapidamente do que na forma “seca”, para a qual não há tratamento[91]²⁷.

O Ranibizumabe é um fator inibidor de crescimento endotelial para um tipo de degeneração macular. O Reino Unido adotou sua administração na modalidade de injeção intravítrea (olho) uma vez por mês, durante três meses, após o que a acuidade visual dos pacientes deve ser monitorada mensalmente. Se os pacientes perderem uma quantidade específica de acuidade visual, uma próxima injeção é necessária[82].

Testes clínicos

O produto foi aprovado com base em ensaios clínicos e simulação de modelagem que demonstrou benefício em um regime de uso “quanto for necessário”, a partir de 3 (três) injeções mensais e com injeções subseqüentes quando os pacientes começaram a perder a visão novamente[66].

Na opinião de Fiona Clement, o alto preço do medicamento representou o empecilho principal para incorporação do Ranibizumabe, uma vez que sua efetividade estava aparentemente demonstrada: *the clinical evidence was from well-performed randomized trials using the appropriate comparator and demonstrated that ranibizumab reduced the incidence of blindness in patients with wet macular degeneration*[32].

Ficou demonstrado o uso do tratamento por um ou dois anos, com uma média de oito doses no primeiro ano e seis no segundo, por aproximadamente US\$ 2,000 (dois mil dólares) por injeção[82].

²⁷Outras indicações: Neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD); Macular Oedema Following Retinal Vein Occlusion (RVO); Treatment of visual impairment due to diabetic macular oedema (DME)

Assim como no caso da combinação adotada no “esquema para Esclerose Múltipla”, a primeira avaliação realizada pelo NICE concluiu que o tratamento com Lucentis® não era custo-efetivo. Levou em conta tanto os custos do medicamento e da administração do medicamento nos pacientes como as despesas e prejuízos causados pela cegueira[91].

Na análise do NICE preponderava a incerteza quanto ao número de doses necessárias para a eficácia do tratamento em condições reais de uso[66]. As autoridades sanitárias do Reino Unido, por sua vez, se preocuparam, especialmente, com o potencial impacto orçamentário da incorporação do medicamento[82].

Em 2007, o NICE aprovou o uso de Lucentis® limitando sua incorporação a pacientes que já haviam perdido a visão em um olho, o que correspondia à apenas 1/5 (um quinto) dos pacientes com DMRI úmida.

A sociedade e grupos de pacientes, inconformados com a decisão, enviaram 20 mil mensagens de desaprovação à decisão do NICE[104]. A partir desse movimento social, NICE e Novartis passaram a discutir um acordo para permitir a incorporação do Lucentis®®, respeitando a razão entre custo e efetividade.

O Acordo

O NICE, através de mecanismos de avaliação tecnológica, definiu em 14 (quatorze) injeções por vista/olho o limite de dosagens suportadas pelo sistema público de saúde a fim de tornar aceitável a relação entre o preço e benefício clínico da incorporação do medicamento.

A Novartis, em 2008, propôs um acordo no qual o Serviço Nacional de Saúde se obrigava ao pagamento de até e tão somente 14 (quatorze) injeções[91].

Em torno desse marco, o *National Health Service* (NHS) do Reino Unido e a empresa Novartis estabeleceram um acordo no qual o medicamento foi incorporado ao Sistema Público de Saúde com a indicação e obrigação do Estado de pagar o máximo de 14 (quatorze) injeções por vista tratada. A empresa, ao seu turno, se obrigou a entregar o medicamento sem custo para o Estado se houvesse demanda de mais injeções para a efetividade do tratamento.

Para consecução do acordo, Novartis se obrigou a manter registro com informações sobre a dose e acuidade visual de cada paciente e a reembolsar hospitais diretamente para quaisquer doses além do limite, 15 (quinze).

A principal obrigação imputada a empresa era, portanto, entregar doses adicionais de Lucentis® sem custo para o Sistema Público de público e para o paciente dentro do prazo do acordo[60].

Previu reembolso das doses extras pela empresa através do fornecimento de injeções sem custo para o Estado ou através de nota de crédito. Adamski resume os termos do acordo: *Under the scheme, the first 14 injections in the eye for the mana-*

gement of wet age-related macular degeneration (AMD) are paid for by the national health service with patients demonstrating an 'adequate response' to therapy to continue with treatment. The drug costs of any subsequent ranibizumab injections will be reimbursed by the company (Novartis) either as free drug or as a credit note[5].

Estabelecido limite de despesa máxima com paciente, o risco associado ao uso prolongado do medicamento foi repartido com a indústria farmacêutica, como afirma Clement[32]: *Given the very high cost of this agent, each agency recommended product-listing agreements to ensure cost-effective use of this agent and to ensure a maximal expenditure per patient, thus shifting some of the financial risk associated with prolonged use of this medication to the manufacturer.*

Ressaltando a economia ao Estado, afirma Hunter[60]: *It also had the advantage of a lower overall cost to the NHS for the improved outcome, thus lowering its cost effectiveness ratio and making it more attractive for adoption.*

Para Carlson, tanto Estado como empresa se beneficiam do acordo: *The payer benefits by providing a new therapy to their population at an acceptable value and by shifting the risk of over utilization, a key driver of cost-effectiveness results, to the manufacturer. In exchange, the manufacturer receives coverage in the U.K. (approximately 26,000 new patients annually), while maintaining the same list price for ranibizumab.* Mas, o mesmo autor entende que esse tipo de partilha de risco é especialmente vantajoso para administração pública e a incorporação de tecnologias para áreas terapêuticas em que a duração do tratamento é muito variável, como oncológicos[25].

A vantagem está em permitir o acesso às injeções e tentar controlar o exagero no uso ou na prescrição, imputando suas consequências financeiras à empresa[25].

Neuman acrescenta que o acordo reduz riscos para a Novartis, pois estima-se que poucos pacientes exigiriam mais de quatorze injeções[82].

Para Klemp[66], esse acordo pretendia relacionar as despesas da incorporação com o esforço de coletar novas evidências especialmente relacionadas ao número de injeções necessárias.

Além disso, o APR permitiu que mais pacientes tivessem acesso ao tratamento uma vez que ampliou o critério de elegibilidade para pacientes com perda de visão. Ainda assim, no relatório conduzido para OECD, Valerie Paris e Annelise Belloni nos dão notícia de acordo firmado em 2012 entre a empresa Reino Unido, que consiste em Desconto Direto com confidencialidade[91], reafirmando a tendência do NICE de optar por esquemas mais simples, sem a análise de desempenho.

Por se tratar de medicamento de alto custo, várias agências usaram das medidas alternativas de incorporação e precificação com objetivo de assegurar a relação de custo-efetividade na incorporação do Ranibizumabe. Na Italia, foi incorporado através de acordo que contemplava pagamento por resultado e monitoramento de

pacientes. Na Holanda, há acordo de incorporação provisória para o Ranibizumab, enquanto em Portugal, Acordo de Partilha de Risco quanto ao Volume[91].

Fiona Clement, em artigo no qual compara a incorporação de medicamentos por três distintas agências reguladoras - Canadá, Austrália e Inglaterra – demonstra que o Ranibizumabe foi recomendado nos três países tão somente após acordo com a empresa fabricante no sentido de acomodar o preço e a incerteza quanto à duração do tratamento[32].

Em rara apresentação pública da empresa sobre APR, Abdulkadir Keskinaslan²⁸ dá notícias de contratos para o Ranibizumab, além daquele celebrado com Reino Unido. Na Austrália, estipulou-se limite de 18 (dezoito) injeções por paciente pelo prazo de 5 (cinco) anos e participação de pacientes com tratamento anterior. O reembolso é feito diretamente aos pacientes conforme necessidade acima do limite. A distribuição e monitoramento é realizado pelo Estado através de amostragem de demanda.

Na Suíça, determinou-se a média de 9 (nove) injeções por paciente ao ano e contrato com previsão de renegociação anual. A distribuição e monitoramento é realizado pelo Estado através de registro de pacientes.

Na Bélgica o limite é de 8/6/4 injeções por olho no primeiro, segundo e terceiro ano, proporcionalmente e a duração e reavaliação do contrato em 3 (três) anos.

Na Itália, Espín esclarece que esse modelo é o mais frequente para a área de oncológicos: *PbR links reimbursement level to previously agreed upon and expected clinical and health outcomes. The Italian NHS pays only the cost of treatment for patients responding positively. Treatments of non-responders are ceased and all related therapeutic costs are paid by the manufacturers*[47].

O relatório conduzido por Paris para OECD[91] acrescenta a esses exemplos os seguintes acordos firmados para incorporação do Ranibizumabe: (i) Na Escócia, o uso do Desconto Direto com acordo de confidencialidade; (ii) Na Itália, pagamento por resultado, com reembolso do valor pago isso o tratamento deixar de funcionar a partir de apenas três injeções; (iii) Por fim, a Austrália celebrou acordo com flexibilização de preços para o Ranibizumabe mas não há dados públicos disponíveis.

Dificuldades e Sucesso do Acordo

Documento emitido pelo próprio NICE revela consenso entre as partes quanto a possível redução de custos ao Estado a partir da disponibilização do Ranibizumabe medicamento através do *Patient Access Scheme*. Ressalta, contudo, que o percentual do abatimento no preço está protegido por acordo de confidencialidade e transfere

²⁸*Schémas de fixation de prix innovatifs: Quand l'assureur se fige sur la valeur pour l'argent et c'est le patient qui paie* Abdulkadir Keskinaslan, MD, MBA, MPH Pricing Director China, Asia Pac, Middle East, Africa 1st National Health Economics Workshop, Alger, 20 April 2011

para a empresa a tarefa de responder ao público sobre essa e outras questões relativas ao contrato: *Any enquiries from NHS organisations about the patient access scheme should be directed to Novartis Pharmaceuticals UK by emailing commercial.team@novartis.com or calling 01276 698717*[87].

Exime do Estado, portanto, a tarefa de agir com transparência quanto ao preço e preservar, dentre outros direitos, a concorrência.

Por outro lado, a literatura especializada destaca esse acordo como um modelo de partilha de risco a ser seguido e seu sucesso é atribuído ao critério de desfecho objetivo e claramente mensurável para definição de desempenho e reflexo no preço, qual seja, 14 (quatorze) injeções.

A natureza do Contrato

Estamos diante de um contrato de aquisição pública de medicamento com cláusula especial vinculando o pagamento ao evento futuro e incerto que se refere à incerteza sobre número de doses necessárias para efetividade do tratamento. A evidência perseguida nesse acordo se refere ao volume, em especial à quantidade de injeções que garantam a efetividade do tratamento e a razoabilidade da relação custo-efetividade.

Não se refere diretamente ao desfecho mas à quantidade utilizada e a necessidade de diferentes dosagens em cada paciente.

A análise de desempenho é obtida indiretamente. Ainda, a própria definição de 14 (quatorze) injeções como marco dependeu de estudos de desempenho. O desfecho em condições reais de uso servirá de medida para o valor do pagamento e a quantidade de medicamentos de fato utilizada será comparada aos resultados apontados nos estudos de fase III, o que, em última análise, corrobora para conclusões sobre a efetividade do tratamento[25].

Classificação

A variedade de classificações que o acordo celebrado entre Novartis e o NHS (UK) para a compra do Ranibizumab Lucentis[®] recebe na literatura comprova o dissenso sobre o conceito do APR.

Para Garrisson[54], trata-se de Desconto Direto ou acordo de garantia de performance.

Klemp tenta submeter o exemplo à modalidade de Incorporação Condicionada. Mas, para tanto, faz uma adaptação que desfigura o conceito de IC, afirmando: *Can be considered as CED, although it relates only to dose and not to the generation of any new evidence of outcomes*[66].

As consequências financeiras contidas no contrato não comportam sua classificação como IC.

Acompanhamos a opinião de Adamski[5], que considera esse acordo um contrato de partilha de risco quanto ao volume.

Para Carlson[25, 26], não se trata efetivamente de acordo de volume porque a averiguação de quantidade se dá por paciente individualmente e não de acordo com o uso pela população de pacientes, o que, no seu ponto de vista, atribui mais relevância e complexidade a esse tipo de contrato.

O acordo é amplamente utilizado como exemplo de partilha de risco quanto ao volume, também chamados de *utilization caps*, *individual volume agreements* ou *dose capping*, no qual o custo do tratamento de pacientes é reduzido, chegando a zero, conforme uma medida sustentada em quantidade de doses[42, 116].

3.1.7 Bortezomibe - Velcade®

Em 2007, a Inglaterra, através do NICE, firma acordo de compartilhamento de risco com a então empresa Janssen-Cilag para viabilizar a incorporação do Bortezomibe/Velcade, medicamento registrado na Inglaterra para uso como monoterapia para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recorrente, um câncer das células plasmáticas na medula óssea[86]²⁹.

Os estudos clínicos realizados com o Bortezomibe/Velcade demonstraram sua superioridade em relação ao tratamento em vigor. Dentre os pacientes sob uso de Bortezomibe/Velcade, 60% (sessenta por cento) apresentou 1 (um) ano a mais de sobrevida em relação aos pacientes sob tratamento com dexametasona³⁰.

A incorporação pelo modo tradicional foi, contudo, indeferida uma vez que a relação custo-efetividade estava incompatível com os limites estabelecidos pelo NICE[88].

No intuito de promover a incorporação, a empresa propôs diversos esquemas que resultassem em redução do preço quando, finalmente, NICE e Janssen-Cilag firmaram acordo no qual a empresa e Estado repartiram o risco quanto ao desempenho do

²⁹O mieloma múltiplo é uma doença hematológica maligna que afeta originalmente a medula óssea e se caracteriza pelo aumento do plasmócito, um tipo de célula que produz imunoglobulina, proteína que participa de nosso sistema de defesa. A função dos plasmócitos é produzir e libertar proteínas designadas anticorpos ou imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE), que combatem e ajudam a eliminar os agentes causadores de infecção, como as bactérias ou os vírus. No mieloma múltiplo estas células plasmócitas sofrem alterações ficando anormais (neoplásicas) e aumentam em quantidade, passando a comprometer o funcionamento da medula óssea na produção normal dos glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas. O plasmócito anormal do mieloma ainda irá produzir um anticorpo único e anormal, denominado proteína M, que pode ser detectado por meio de testes laboratoriais (eletroforese de proteínas e imunofixação de proteínas) no sangue e/ou urina.

³⁰De acordo com Protocolo NICE: *In an interim analysis of the APEX trial (median follow-up of 8.3 months), it was found that people receiving bortezomib had a statistically significantly longer median time to disease progression compared with people receiving HDD (6.2 months compared with 3.5 months, hazard ratio 0.55, 95% confidence interval 0.44 to 0.69; p < 0.001). They also had a significantly improved overall NICE technology appraisal guidance 129 5 survival (hazard ratio 0.57, 95% confidence interval 0.40 to 0.81; p = 0.001) and a significantly higher overall (complete or partial) response rate (38% compared with 18%; p < 0.001)*[86].

tratamento. Trata-se do primeiro acordo aprovado pelo NICE para um medicamento de alto custo para o câncer[119].

A empresa assumiu a responsabilidade pelas despesas integrais de pacientes que não respondessem ao tratamento, o que representou uma potencial economia para o Estado no valor global da incorporação.

Como critério de elegibilidade, pacientes sem opção de transplante e submetidos a ao menos um tratamento anterior sem sucesso puderam participar do programa.

Os termos do programa e acordo foram desenvolvidos em colaboração com hematologistas e farmacêuticos³¹.

A redução de 50% (cinquenta por cento) da proteína “M” após 4 (quatro) ciclos de tratamento foi escolhida como indicador de desfecho positivo, conforme documento oficial do NICE: *The response to bortezomib is measured using serum M protein after a maximum of four cycles of treatment, and treatment is continued only in people who have a complete or partial response (that is, reduction in serum M protein of 50% or more or, where serum M protein is not measurable, an appropriate alternative biochemical measure of response).*

E, de acordo com o mesmo documento: *the manufacturer rebates the full cost of bortezomib for people who, after a maximum of four cycles of treatment, have less than a partial response*³².

Ferrario e Kanavos[48] bem resumem a estrutura do contrato: *If patients do not reach a partial response or better, treatment is stopped and the NHS reimbursed for the cost of the drug. If patients receive a partial response or better after four cycles, treatment continues to a maximum of eight cycles with the NHS bearing the full cost.*

Nos termos publicados pelo NICE, o preço do medicamento é assim fixado: *The price of bortezomib is £762.38 for a 3.5-mg vial (excluding VAT; ‘British national formulary’, 53rd edition). The cost for one cycle of treatment would be approximately £3000. Costs may vary in different settings because of negotiated procurement discounts*[86].

Vale notar que a estrutura do acordo não prevê que a variação no desempenho altere diretamente o preço do medicamento, mas interfere na despesa total do Estado.

A obrigação assumida pela empresa de reembolsar o tratamento na hipótese de insucesso tem repercussão na despesa final do Estado. Nas palavras de Williamson[119]: *Patients who respond to bortezomib after four cycles (12 weeks) continue the treatment and are funded by the NHS, whereas patients who do not respond are taken off the drug and the cost (about £12000) is refunded by the ma-*

³¹Comunidade Europeia, documentos. *Risk-Sharing practices and Conditional Pricing of pharmaceuticals How to deal with uncertainty – Some EU Member State practices* http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/pricing_risk_en.pdf

³²NICE Technology Appraisal Guidance 129, 2007 <http://guidance.nice.org.uk/TA129>

manufacturer.

De acordo com Adamski[5], as consequências financeiras a partir do desempenho do tratamento têm reflexo direto no resultado da relação custo-efetividade: *The NHS will continue funding treatment in responders, with the cost/QALY reduced from £38,000/QALY to a more acceptable £20,700/QALY, with manufacturers refunding the cost of the drug if a 50% reduction was not achieved. This is usually in the form of free drug, which is seen as easier to implement.*

A natureza da medida

Leela Barham avaliou o esquema Velcade na edição publicada em setembro de 2007 da revista *Pharma Pricing & Reimbursement*, IMS Health, e concluiu tratar-se essencialmente de acordo com cláusula de garantia ou *money back guarantee*³³.

Não há dúvida de que se trata de Acordo de Partilha de Risco, considerando que há um acordo entre Estado e empresa para a incorporação do Bortezomib/Velcade no qual o montante final do pagamento devido pelo Estado pode variar, conforme eventos futuros e incertos quanto ao desempenho do medicamento. A empresa assume responsabilidade integral pelas despesas com tratamento em pacientes que não apresentarem benefícios clínicos. O evento futuro e incerto é a possibilidade de redução da proteína “M”.

Confirmam esse entendimento a opinião de Mahjoub[71]: *As a result, the NHS and the drug manufacturer entered into a ‘pay-for-performance’ risk-sharing agreement in 2007.*

E Hunter[60]: *risk-sharing agreements have tied a change in the level of payment for a drug to the health outcomes associated with its use, stopping short of a manufacturer offering a full return of payment or drug as noted above. **In one of the most well known risk-sharing agreements to date**, the UK National Health Service (NHS) received agreement from a manufacturer to reduce the price paid for Velcade (bortezomib) in future time periods if the health outcomes of those using it initially did not reach a pre-13) determined level of effectiveness.*(grifo nosso)

Na conclusão de Neumann[82], uma vez que a empresa deve buscar – e esperar – pelo melhor desempenho do produto, não se trata da medida de Desconto Direto: *this agreement effectively gives the government a sizable discount. The agreement, however, differs from a pure discount because the manufacturer has a strong incentive to maximize the number of patients who respond, not merely the number treated or doses sold.*

Como afirmamos quando discutimos as classificações de medidas alternativas,

³³http://leelabarhameconomicconsulting.blogspot.com.br/p/publications_4158.html
Velcade: The Rise of Risk-Sharing in the UK, *Pharma Pricing and Reimbursement* 2007;12(9):272-273

esse contrato tem características da Incorporação Condicionada, uma vez que prevê a interrupção do tratamento para o paciente que não apresentar o benefício na medida estabelecida.

Outras experiências com Bortezomibe/Velcade®

Há registro de outros países que utilizaram medidas alternativas para incorporação do Bortezomibe/Velcade®.

Em acordo firmado pela Itália, o desempenho não refletiu no preço, de acordo com Jarolawski[63]: *Interestingly, there was no synergy between construction of UK's and Italian schemes for the same drugs, e.g. bortezomib (in multiple myeloma) which was available in UK within a payment-for-performance (per patient) agreement, in Italy was reimbursed within a MAA that featured a fixed cost-share (per patient) and a discount (from the list price).*

Dificuldades e Sucesso do Acordo

Merecem destaque alguns fatores que reputamos responsáveis pelo êxito desse APR.

Adamski destaca o caráter sigiloso do contrato e a manutenção do preço integral do medicamento[5]: *In addition, prices remain at the launch price despite up to a 60% discount in reality, which is important with the UK often used as a reference price country.*

O uso de marcador para aferir desempenho confere confiabilidade ao esquema. Em outra perspectiva, Adamski revela discussões sobre o desfecho escolhido: *However there have been concerns whether M-protein is a good surrogate for life expectancy. Alongside this, 10 to 15% of patients do not have measurable serum M-protein levels.*

Relevante relatório realizado no âmbito do Parlamento Inglês sobre o desempenho do NICE desde sua concepção destaca o Acordo de Partilha de Risco para incorporação do Bortezomibe/Velcade® como um caso de sucesso: *NICE and the Department of Health have recently accepted a risk-sharing scheme for the multiple myeloma drug Velcade® (bortezomib) and the OFT report indicated the positive aspects of risk-sharing*³⁴.

Não recebeu a atenção devida da literatura a consulta pública sobre o contrato de partilha de risco para incorporação do Velcade® realizada pelo NICE, uma vez que foi brevemente mencionada em apenas um dos artigos³⁵. Entendemos, contudo, que a consulta revela um elemento importante para a adoção de medidas alternativas

³⁴House of Commons Health Committee National Institute for Health and Clinical Excellence First Report of Session 2007–08 Volume I

³⁵BARHAM, Leela. Velcade: the rise of risk-sharing in the UK. September 2007; Vol. 12, No. 9. IMS Pharma Pricing & Reimbursement

como o APR, qual seja, a participação social nas decisões públicas sobre incorporação de medicamentos.

O próprio NICE, na oportunidade em que publica a incorporação e seus termos, oferece instrumentos para a implementação do acordo, padronizando meios de execução do contrato e buscando facilitar e tomar o controle das etapas de implementação e auditoria conforme Technical Appraisal 129: *NICE has developed tools to help organisations implement this guidance (listed below). These are available on our website www.nice.org.uk/TA129. • Costing report and costing template to estimate the savings and costs associated with implementation. • Audit criteria to monitor local practice*[86].

Outro elemento de vulto é a escolha da medida de desempenho objetiva e avaliada através de marcador de resposta como meio de diagnóstico, como destaca o Relatório endereçado ao Comitê científico do Parlamento Inglês: *Some treatments may be more suitable for risk-sharing than others. Bortezomib, for example, lends itself to such a scheme because there is a protein marker that indicates whether a patient has responded to the drug or not*³⁶.

Que é complementado com a declaração seguinte: *...everybody has the confidence, the patient has the confidence, the clinician has the confidence, the NHS has got the confidence that this is being given to a patient for whom it will work*³⁷.

A participação da sociedade civil, através da associação Myeloma UK³⁸, desde os estudos clínicos ao desenho do acordo, foi fundamental para seu sucesso[48].

3.2 Austrália

3.2.1 O sistema de saúde

A Austrália apresenta processo de incorporação estruturado em robusto sistema de avaliação de custo-efetividade reconhecido internacionalmente e admite modelos especiais e flexíveis de precificação de medicamentos.

Ao *Therapeutic Goods Administration* (TGA) compete aprovar novo medicamento para comercialização no mercado, enquanto o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) estabelece critérios para incorporação de medicamentos ao *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), sistema sustentado por tributos e co-pagamento.

³⁶House of Commons Health Committee National Institute for Health and Clinical Excellence First Report of Session 2007–08 Volume I

³⁷House of Commons Health Committee National Institute for Health and Clinical Excellence First Report of Session 2007–08 Volume I

³⁸Associação civil sem fins lucrativos registrada na Inglaterra <http://www.myeloma.org.uk/about-us/>

A inclusão ao *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) e a sugestão de preço se sustenta na análise de evidências. Para Jane Roberston, o trabalho do PBAC na definição de metodologias e critérios para avaliação da relação custo-efetividade é considerado padrão ouro nessa atividade e é um dos sistemas mais copiados no mundo [98].

O *Pharmaceutical Benefits Scheme* tem como objetivo garantir a equivalência entre valor da tecnologia e seu preço e assim apoiar o acesso equitativo e preços acessíveis aos medicamentos.

Para Lopert, o PBS pretende ser um mecanismo de contenção de custos. A inclusão de um medicamento no Formulário Nacional depende da recomendação do *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), que avalia tanto a efetividade do medicamento com tratamento comparado como seu custo-efetividade.

À análise do PBAC segue a negociação quanto ao preço do medicamento, pela qual é responsável a *Pharmaceutical Benefits Pricing Authority* (PBPA). Tanto PBAC como PBPA emprestam suas análises ao Ministério da Saúde da Austrália.

O PBAC e PBPA têm funções semelhantes às da CONITEC e CMED, no Brasil, respectivamente.

Importante notar que os preços adotados na Austrália são utilizados como referência por outros países, inclusive pelo Brasil³⁹.

Na Austrália, os acordos de partilha de risco estão entre os *special pricing arrangements* – ou arranjos de preços especiais. O número de acordos desse tipo tem crescido. Conforme estudo publicado em 2009, nessa data foram reconhecidos 73 (setenta e três) medicamentos submetidos a modelos especiais de incorporação e precificação[98].

São tidos como benéficos no que diz respeito à redução de preços, desde que observadas ressalvas como necessidade de maior transparência. O preço da aquisição do medicamento deve ser público, visível tanto para os cidadãos australianos como para outros países, para fins de precificação.

Ruth Lopert, conselheira senior do Departamento de Saúde da Austrália, destaca que a avaliação baseada em evidências adotada pelo PBS fortaleceu o sistema de saúde da Austrália[69]: *While some decisions have been controversial, the PBS retains strong public support. Moreover, evidence does not suggest that the consideration of cost-effectiveness has created a negative environment for the drug industry: Australia has a high penetration of patented medicines, with prices for some recently*

³⁹O preço de entrada do medicamento no mercado brasileiro é regulado através da Resolução CMED no 2, de 5 de março de 2004 que estabeleceu um protocolo para a classificação dos novos produtos e novas associações em categorias para facilitar a determinação dos preços de entrada desses medicamentos no mercado. Para os medicamentos novos da Categoria Um o preço pode ser maior que o menor Preço de Fábrica praticado nos seguintes países: Austrália, Canadá, Espanha, EUA, França, Grécia, Itália, Nova Zelândia e Portugal

approved drugs at U.S. levels.

3.2.2 Normatização da Austrália sobre *Risk Sharing*

Em 2010 o Ministério da Saúde e Envelhecimento e a Medicines Australia firmaram Memorando de Entendimento (ME) com objetivo de reduzir as incertezas e manter a eficácia e sustentabilidade do *Pharmaceutical Benefit Scheme* (PBS).

O governo australiano, ao tornar público o ME, destacou a intenção da IF de aderir de forma positiva as propostas do governo, considerando tratar-se de uma era de desafios econômicos.

O escopo do Memorando compreende as medidas alternativas, no documento denominadas *Managed Entry Scheme* (Figura 3.1). Embora o tratamento genérico, discorre expressamente sobre medidas com elementos semelhantes ao APR, como incorporação vinculada a novas evidências e reflexos no preço.

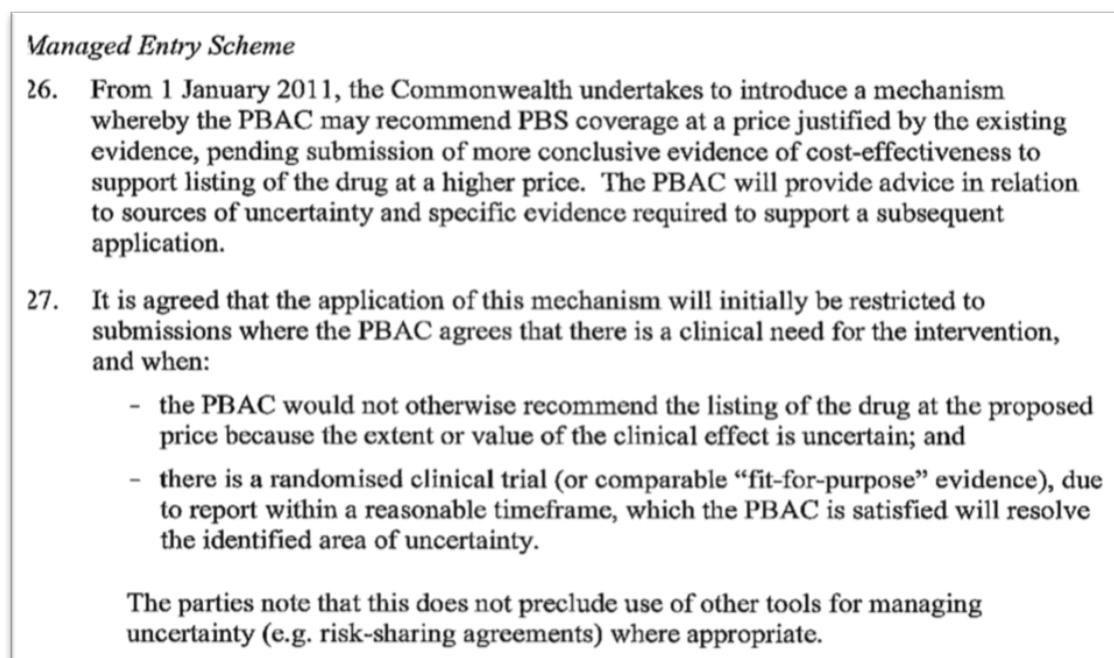


Figura 3.1: Austrália: Memorando *Managed Entry Scheme*

As medidas alternativas de acesso estabelecem que a formação do preço é baseada em evidências, dependendo de informações adicionais sobre custo-efetividade para que o medicamento seja incorporado em valor superior.

O ME estabelece em que circunstâncias deve ser usada, assumindo seu caráter extraordinário.

De acordo com a página oficial do governo australiano, o acordo de partilha de risco tem como objetivo manter a incorporação de medicamentos adequados e

custo-efetivos e podem ser recomendados pelo *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), o Ministro ou representante ou pelo Departamento de Saúde.

O governo australiano também publica no mesmo sítio modelo de contrato a ser discutido entre a autoridade administrativa, através do Departamento de Saúde e a Indústria farmacêutica, chamado ‘Deed of Agreement’⁴⁰.

Esse documento oferece à IF a oportunidade de antever tanto o processo administrativo para admissão do acordo como cláusulas importantes do contrato, que podem ser alteradas apenas em casos excepcionais.

O modelo de acordo pode ser usado para diversos tipos de partilha de risco, desde a partilha de risco quanto ao volume como quanto ao desempenho:

1. *Uncertainty in estimating the overall cost to the PBS — for example this could be the result of uncertainties in the number of patients, daily dose and/or duration of therapy of the medicine.*
2. *Cost-effectiveness - this is affected by the volume of use beyond the restriction(s), and by the volumes of use of categories within the restriction(s) where cost-effectiveness is known to vary across categories.*
3. *The extent of overall gain in health outcomes - data monitoring requirements — these deeds usually call for the collection and provision of data in relation to a specific listing.*
4. *Estimating usage - Usage uncertainty can arise because, despite the best efforts in the construction of the restriction, the restriction may be difficult to enforce. For example, the number of patients expected to receive the therapy might be so large that an authority required listing to reinforce adherence to the restriction would be impractical⁴¹.*

Fica estabelecido que, em razão de se tratar de contrato com a administração pública, a lei australiana exige transparência, o que inclui o dever de publicar a própria existência do contrato⁴².

O propósito do governo Australiano ao criar e normatizar o risk sharing agreement está contido no próprio modelo de acordo ressaltando a intenção de promover o uso racional de medicamentos, oferecer informações clínicas precisas e estimular a

⁴⁰http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/listing-steps/g-entering_agreements. Página atualizada em 9 de julho de 2014, último acesso em 15 de agosto de 2014

⁴¹AUSTRALIA. Guidelines for Deeds of Agreement for the Pharmaceutical Benefits Scheme (Version 1.3). 10/08/2009

⁴²AUSTRALIA. Guidelines for Deeds of Agreement for the Pharmaceutical Benefits Scheme (Version 1.3). 10/08/2009

submissão de novos medicamentos pela Indústria Farmacêutica ao *Patient Benefit Scheme*⁴³.

3.2.3 Experiência prática

Bosentan - Tracleera[®]

O medicamento Tracleera, nome de marca do bosentan, indicado para hipertensão arterial pulmonar (HAP) foi objeto de acordo entre o Departamento de Saúde e Envelhecimento da Austrália e a empresa Actelion Pharmaceuticals Australia para incorporação no Pharmaceutical Benefits Scheme[104].

O Tracleera/Bosentan é um antagonista do receptor da endotelina (ERA) e foi o primeiro medicamento oral aprovado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP), uma doença rara, com prognóstico reservado[121].

Para Carlson, o acordo foi elaborado na medida em que não obstante os resultados positivos quanto à eficácia, resultados dos estudos clínicos, prevalecia para autoridade administrativa a incerteza em relação aos desfechos de longo prazo, como a sobrevivência dos pacientes.

De acordo com Stafinski, não havia segurança sobre a efetividade e a relação custo efetividade para sua adoção no PBS[104].

A empresa e autoridade administrativa pretenderam contornar a incerteza através de acordo no qual o valor do preço foi submetido ao desempenho do medicamento, avaliado através da taxa de sobrevivência, aferido por estudo observacional[25, 108].

De acordo com Wlodarczyk[121]: *In 2004 the Australian Department of Health agreed to fund bosentan on the pharmaceutical benefits scheme (PBS) on the condition that a registry was established to monitor mortality: if the observed mortality rate was higher than that claimed in the original funding submission then the price of bosentan would be reduced to maintain the original incremental cost-effectiveness ratio (ICER).*

O resumo do acordo aparece no artigo de Stafinski[104]: *Health outcomes guarantee; government agreed to provide interim funding for drug to collect clinically relevant information; price paid for drug to be directly linked to observed survival; any price reductions are to be aimed at maintaining an ICER at or lower than that used in the predicted model; health outcomes monitored through 3-year registry study*

⁴³The intent of the financial arrangements in a deed is not to derive income for the Government. Rather, the intent is to provide incentives to pharmaceutical companies to ensure that usage of the drug is contained within the agreed PBS restriction, that accurate information is being provided to clinicians, and to encourage the company to bring a new submission to the PBAC if new or extended uses in practice emerge (Australia. Deeds of agreement. 2009)

Main outcomes/information collected: adverse events and survival Study independently managed by academic centre.

Execução

A Austrália estabeleceu um Registro especialmente dedicado ao monitoramento do desempenho do Bosentan[65]: *The Bosentan Patient Registry (BPR) is a new initiative established in association with the Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The BPR is a database that will collect and store information about the health of people who take bosentan, over a period of three years. This information is intended to help further our knowledge about the health outcomes of Australian patients who take bosentan for the treatment of PAH. Your doctor can discuss this further with you* <http://www.bosentanregistry.com.au/about/#whatisbpr>.

Após o período de avaliação de desempenho, o Bosentan foi incorporado de forma permanente ao PBS[25, 26].

Questões

O acordo para Bosentan sofreu algumas críticas. Primeiro, possível conflito de interesses na avaliação de desempenho. De acordo com Keogh[65], dos nove pesquisadores que conduziram os estudos clínicos oito tinham relação significativa com a empresa vendedora.

No próprio site do Registro do Bosentan está claro a origem do financiamento: *This unique Australian drug registry was established in cooperation between Actelion Pharmaceuticals Australia, Monash University CCRE in Therapeutics and the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* <http://www.bosentanregistry.com.au>.

Por outro lado, a experiência ofereceu importantes lições. A autoridade administrativa estabeleceu e tornou público, antecipadamente, informações e critérios para participação do paciente e como proceder para exercício do direito de deixar o programa sem, contudo, que isso represente interrupção no tratamento: *The BPR is a voluntary activity associated with the prescribing of bosentan in Australia. If you decide to withdraw from the BPR, you should discuss this with your doctor. Some hospitals will require you to sign a form to confirm your decision to withdraw from the BPR. However, your access to bosentan will not be affected by your decision to withdraw. You will also need to inform Medicare Australia of your decision to withdraw from the BPR* <http://www.bosentanregistry.com.au/about/>.

A prerrogativa foi pouco usada. De acordo com Wlodarczyk[121], o *Bosentan Patient Registry* teve alto índice de participação: *The 100% follow-up for survival via the national death index provides confidence in its results.*

Para Raftery[97], parte do sucesso do esquema Bosentan deve ser atribuído ao pequeno número de pacientes – apenas quinhentos e vinte e oito (528) pessoas - submetidos ao tratamento. A experiência do governo em negociações com a indústria farmacêutica contribuiu para o melhor desfecho do acordo.

O autor entende os dois requisitos básicos para a confiança e qualidade da evidência obtida após o uso do medicamento no PBS é que o grupo de pacientes avaliados representem a população alvo e que haja aderência ao tratamento.

Para o autor, esses são elementos fundamentais para que a partilha de risco seja bem sucedida[121].

O esquema Bosentan também representou um modo de compensar a inovação em tratamentos para doenças órfãs.

Para Wlodarczyk e colegas, em artigo sobre o impacto do Esquema Bosentan no sistema de precificação da Austrália, o programa para bosentan ofereceu um mecanismo útil de monitoramento de custo efetividade após a incorporação[121].

3.3 Itália

3.3.1 O sistema de saúde

O sistema público de saúde italiano ou Servizio Sanitario Nazionale (SSN) está sustentado no princípio da universalidade, devendo oferecer a todos os cidadãos, sem custos e de forma equânime, a prestação do cuidado básico, para patologias relevantes e assistência hospitalar.

A competência na prestação da assistência farmacêutica é partilhada entre o Governo Central e as regiões. No primeiro, se dá a tomada de decisão quanto à incorporação e precificação de medicamentos, enquanto no segundo, a organização de demandas, programação, compras e distribuição. O sistema descentralizado resulta em três níveis:

- Nacional: O Ministério da Saúde formula a cada três anos um planejamento federal, o “Piano Sanitario Nazionale” (PSN) , que determina as políticas de saúde do país.
- Regional: Vinte regiões implementam o PSN com seus próprios recursos e pode ajusta-lo às necessidades específicas da região.
- Local: unidades de saúde local ou chamadas Azienda Sanitaria Locale (ASL) prestam serviços de cuidados de saúde como serviços médicos primários e a coordenação de todas as internações não emergenciais para os hospitais públicos.

A autorização para o ingresso da tecnologia ao setor público ou privado italiano é competência da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) ou *Agenzia Italiana del Farmaco*, a AIFA.

A AIFA é um órgão público autônomo responsável pela regulação de medicamentos, que utiliza como critério de avaliação a relação custo-efetividade da tecnologia. É vinculada ao Ministério da Saúde e submetida à fiscalização do Ministério da Saúde e Ministério da Economia⁴⁴.

Como principal agência de regulação de tecnologias em saúde da Itália deve ter meios de apoiar as atividades administrativas e regulatórias para garantir a efetividade e eficácia das soluções em saúde e fortalecer o conhecimento científico quanto o contexto de condições reais de uso no sentido de gerar dados imprescindíveis para decisões administrativas estratégicas⁴⁵.

Dentre as missões da AIFA se destacam os deveres de promover a saúde pública através da regulação de medicamentos, estabelecer políticas farmacêuticas e assegurar sua observância e gerir a relação entre o valor e preço de medicamentos⁴⁶.

Como no Brasil, Austrália e Reino Unido, são distintas as etapas de registro, que compreende autorização para acesso ao mercado e de incorporação do medicamento ao sistema público de saúde ou ao *Prontuario Farmaceutico Nazionale* (PFN), como é chamado na Itália.

Para incorporação, o preço do medicamento é resultado de negociação entre AIFA – através do *Comitato Prezzi e Rimborso* (CPR) - e as companhias Farmacêuticas, participando o *Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica* (CIPE), como interveniente⁴⁷.

Embora o sistema de saúde italiano seja descentralizado, preços e reembolso de

⁴⁴<http://www.agenziafarmaco.gov.it/en/node/4111>

⁴⁵3d Oncology Market & Patient Access Implementing Innovative & Pricing and Reimbursement Schemes for high value Oncology treatments Risk sharing: the Italian experience Paolo D. Siviero Head of Economic Strategy and Pharmaceutical Policy Simona Montilla Office for Pharmaceutical Policy Italian Medicines Agency -AIFA- (powerpoint)

⁴⁶As demais funções: *Manage the value and cost of medicines, Promote pharmaceutical research and development, Demonstrate independence and leadership both at home and internationally. More specifically, the Agency: guarantees access to medicines and their safe and appropriate use as means to protect public health; ensures unity of the national pharmaceutical system in agreement with the regional authorities; ensures innovation, efficiency and simplification of the marketing authorisation procedures, in order to grant rapid access to innovative drugs and to drugs used for rare diseases; provides drug expenditure governance in the framework of economic and financial viability and competitiveness of the pharmaceutical industry; encourages investments in research & development in Italy; enforces the relationship with the Agencies of other member states, the European Medicines Agency (EMA) and other international bodies; interacts with the community of patients' associations, the scientific medical world, pharmaceutical companies and distributors; promotes pharmaceutical culture and knowledge* <http://www.agenziafarmaco.gov.it/en/node/4111>

⁴⁷Para tecnologias em saúde não patenteadas, é utilizado sistema de referência interna de preços: O menor preço de produto genérico serve como parâmetro para medicamentos com efeitos terapêuticos similares

produtos são decididos a nível nacional e tornados públicos através do jornal oficial *Gazzetta Ufficiale*.

Regiões, no entanto, podem decidir quanto a co-pagamentos do paciente resultando em preços de medicamentos diferentes pelo país.

O governo italiano promove uma avaliação econômica e tecnológica para as negociações quanto ao preço do medicamento que inclui os seguintes critérios:

- Custo-efetividade dos produtos farmacêuticos quando não houver terapia eficaz
- Relação risco-benefício em comparação com produtos farmacêuticos alternativos para mesma indicação
- Custos de terapia por dia em comparação com produtos da mesma eficácia
- Avaliação do impacto econômico no sistema nacional de saúde
- Participação estimada de mercado da nova farmacêutica
- Os preços e dados de consumo nos países europeus
- Os preços dos produtos incluídos na categoria C (não-reembolsáveis pelo *Servizio Sanitario Nazionale* (SSN) (SSN) são livres⁴⁸.

O acordo entre governo e a indústria farmacêutica sobre os termos da incorporação e o preço do medicamento é subordinado ao Conselho de Gestão da AIFA e ratificado em deliberação final⁴⁹.

3.3.2 APR na Itália

Algumas medidas consideradas inovadoras foram implementadas no sistema de saúde italiano com a finalidade de controlar gastos e otimizar a oferta de medicamentos eficientes, como a definição de novo limite de gastos em 14% (quatorze por cento) com atenção básica e 2.4% (dois ponto quarto por cento) em hospitais assim como a medida que obriga a transferência das economias obtidas a partir da expiração de patentes – e consequente entrada dos medicamentos genéricos – para pagamento de medicamentos inovadores.

Mas o que tem despertado maior interesse a respeito do sistema público de saúde da Itália é o uso de programas inovadores na assistência farmacêutica, que compreendem as medidas alternativas para incorporação e precificação de tecnologias, como o acordo de partilha de riscos.

⁴⁸<http://www.ispor.org/htaroadmaps/italy.asp>

⁴⁹<http://www.agenziafarmaco.gov.it/en/content/pricing-and-reimbursement>

O Relatório conduzido por Ferrario e Kanavos demonstra que a Itália tem implementado diversas modalidades de medidas alternativas[48]:

Within a MEA context various instruments such as price-volume agreements (PVAs), cost-sharing, budget cap, monitoring registries, payment by results, risk-sharing, therapeutic plans, and “AIFA notes” are used to manage budget impact, uncertainty around clinical- and cost-effectiveness, and use.

A apresentação de Siviero e Montilla destaca: *The Italian NHS is one of the first Healthcare Services where conditional reimbursement agreements have been introduced (since 2000)*⁵⁰.

Carlson também ressalta que a capacidade do governo italiano não se restringe à avaliação de tecnologias mas de negociar com a IF seu preço, incluindo, nesse processo, o acordo de partilha de risco como uma possibilidade[26]:

The major healthcare payer in Italy is the National Health Service [Servizio Sanitario Nazionale (SSN)], which provides universal coverage for citizens and residentes. AIFA assesses the value of interventions based on scientific, clinical, and economic data and negotiates with pharmaceutical manufacturers to establish drug prices and risk-sharing arrangements.

3.3.3 O registro de medicamentos e os APRs na Italia

Assim como na Austrália, merece destaque a utilização do registro e monitoramento do uso de medicamentos como ferramenta a dar suporte a tais estratégias.

O Registro de Monitoramento de Medicamentos depende de estrutura em tecnologia da informação e o comprometimento dos profissionais da saúde. Garattini descreve assim o modo como operam:[51, 53]:

Hospital doctors are required to fill in a prescription e-form, with the patient’s identification data, indication for use and dosages. The system validates each prescription and automatically requests the hospital pharmacy by e-mail to release the drug. Every single prescription for each patient is tracked, to monitor appropriate use. In addition to the prescription, the registry requires the treating physician to record follow-up clinical data and outcomes. If a patient meets nonresponder criteria, the hospital pharmacist should apply for

⁵⁰3d Oncology Market & Patient Access Implementing Innovative & Pricing and Reimbursement Schemes for high value Oncology treatments Risk sharing: the Italian experience Paolo D. Siviero Head of Economic Strategy and Pharmaceutical Policy Simona Montilla Office for Pharmaceutical Policy Italian Medicines Agency -AIFA- (powerpoint)

*pay-back to the manufacturer, who can accept or reject the proposal (requiring arbitration)*⁵¹.

Siviero e Montilla enumeram algumas de suas finalidades:

Monitoring Registries are useful instruments to evaluate the utilisation in clinical practice (effectiveness); to collect epidemiologic data; to get information on the safety profile; to collect ex-post evaluation about missing knowledge; to e-manage the reimbursement process through a web-based system; to create a collaborating network among stakeholders.

Na perspectiva de Garattini, as medidas alternativas, chamadas na Italia de *Managed Entry Agreements* (MEAs) são planejados em torno do Registro de Monitoramento de Medicamentos (*Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio*)[53]:

The complex management of these schemes, now called managed entry agreements (MEAs) by AIFA, and similar to the patient access schemes in the UK, is entirely based on web-registries.

O Registro de Monitoramento de Medicamentos é o instrumento mais importante na estruturação das medidas alternativas de gestão de medicamentos e tem por objetivo rastrear e avaliar o critério de eleição de pacientes, coletar dados epidemiológicos, incluindo informações sobre segurança, coletar informações adicionais que não foram obtidas durante a primeira avaliação do medicamento e verificar o uso do medicamento na prática clínica, esse último, o elemento mais importante para o contrato de partilha de risco[48].

Está disponível, desde dezembro de 2005, o Registro Nacional de Monitoramento de Medicamentos Oncológicos – o Registro onco-AIFA ou *Registro Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio* (RFOM) - como método de avaliação de desempenho de novos medicamentos disponibilizados no mercado italiano, um dos motivos para maior número de APR em oncológicos na Itália⁵²

A lista de oncológicos sob monitoramento na Itália em 2014 alcança o expressivo número de 165 medicamentos⁵³.

⁵¹Do mesmo artigo: *MEAs have been managed up to June 2012 by a non-profit consortium made up of 68 Italian universities and 3 institutions. AIFA asked companies to pay this provider a fee on a yearly basis for each product under a MEA, including implementation and maintenance for the first year, then only the latter from the following year*[53]

⁵²Alguns algoritmos que definem inovação no sistema italiano: *Definition in severity of disease: a. treatment of severe disease, b. treatment of risk factors in severe disease c. treatment of mild disease. Availability of treatments a. disease lacking a treatment b. treatment for resistant or non-responding patients c. disease with a known treatment Extent of the effect a. clinical 'hard'endpoint b. partial benefit c. minor or temporary benefit* <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio>

⁵³http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Lista_aggiornata_nuovi_Registri_07.11.2014.pdf

Desde então, o site oficial na Internet foi estendido para medicamentos de diferentes categorias, como tratamentos para doenças órfãs, diabetes, HIV, doenças cardiovasculares e oftalmológicas.

O uso de Registros, e portanto de APR, aprimorou o uso de critérios para avaliação de inovação da tecnologia[90]

A partir da submissão do medicamento à classe que pertence conforme o grau de inovação, a IF e o Estado podem discutir o preço do medicamento, oportunidade para estabelecerem um acordo de partilha de risco.

Notamos, portanto, que o Registro de Medicamentos e as medidas alternativas tem repercussão em todo o processo de fixação de preço, uma vez que o acompanhamento do desempenho de tratamentos subsidia a definição e escolha de critérios para formação do preço.

Acrescenta Pietro Gallo e Paola Deambrosis, da AIFA: são objetivos do Registro de Medicamentos Italiano monitorar o uso apropriado de determinados medicamentos e obter informações a respeito do valor terapêutico em reais condições de uso⁵⁴.

De acordo com Angelo Pallozo, diretor do departamento farmacêutico do *Venetian Oncology Institute*, Padua, Italia, o ajuste entre registro de monitoramento e a partilha de riscos permitiu conciliar a alta demanda por medicamentos efetivos de alto custo, oferecendo diligente acesso a alguns medicamentos em que o valor econômico e terapêutico ainda é incerto. E descreve o modelo na Itália[90]:

The risk-sharing method requires an indicated use of the drug, certified through the RFOM. In recent years, an increasing number of Italian regions have set up reimbursement schemes under devolved financial arrangements. These practices allow clinical experience to be built while competent regional authorities fund high-cost medicines to the local health services. In the meantime, they provide access for patients to highly innovative treatments.

Para destacar a relação entre o registro e o APR, Garattini conclui que se um medicamento não está contemplado no sistema de Registro de Monitoramento de Medicamentos, o governo necessariamente realiza seu pagamento integral, sem vínculo ao desempenho apresentado.

A pesquisa de Ferrario demonstra que, até dezembro de 2011, das 79 indicações terapêuticas submetidas ao registro de medicamentos, 58 eram, ao mesmo tempo, objeto de uma medida alternativa[48]: *28 are also part of a conditional reimbursement agreement such as cost-sharing (12 indications), risk-sharing (discount scheme) (2 indications) or payment by result (14 indications) (results from survey 2).*

⁵⁴Pharmaceutical Risk-sharing and Conditional Reimbursement in Italy - Pietro Folino Gallo, Paola Deambrosis Unit for Monitoring Medicine Utilisation and Expenditure Italian Medicine Agency – AIFA, Italy Krakow November 2008 - <http://www.ceestahc.org/pliki/symp2008/gallo.pdf>

Garattini compara a estrutura para Partilha de Risco no Reino Unido e Itália destaca o uso do Registro de Monitoramento como vantagem da Itália em relação ao Reino Unido, uma vez que a ferramenta inovadora permite uma gestão coordenada e centralizada pelas autoridades administrativas, evitando múltiplos sistemas de informação para cada produto sob o regime de partilha de riscos[51].

Andrew Hobbs sublinha as diferenças entre Italia e Reino Unido sob a mesma perspectiva, ou seja, destaca a organização de gestão de APR pela Itália a partir de um um sistema comum, o que, para ele,

has been probably the biggest negative in the UK. The complaint you get predominantly from pharmacists about the extra burden and why are we having so many different types of schemes?” This is highlighting the centralised approach of Italy, with a single registry, versus the diverse and more localised approach taken in the UK, with different schemes supported by different approaches to data collection. Ver também[27].

A Itália adota três modalidades de medidas alternativas, todas resultado de negociações entre Estado e IF. O cost-sharing se equipara ao que chamamos de Desconto Direto porque implica em um desconto no preço desde o início do contrato. Além disso, há o risk-sharing e o payment-by-results, ambos baseados em uma taxa de pacientes sem resposta. A diferença é que no primeiro a IF restitui parte da importância paga e, no segundo, restitui integralmente o preço pago por cada paciente sem resposta.

Julgamos a diferença entre os conceitos italianos de “Risk Sharing” e “Payment by Results” meramente aparente, porque ambos têm a mesma estrutura e elementos essenciais, qual seja, estabelecer o preço conforme o desempenho em condições reais de uso, variando, apenas, no tocante ao valor do abatimento ou restituição.

As partes podem partilhar o risco quanto ao desempenho como quanto ao volume⁵⁵.

3.3.4 Experiência prática

O primeiro acordo de partilha de risco baseado em desempenho foi firmado em Julho de 2006.

De acordo com Plano Oncológico Nacional de 2013, em 30 Setembro 2007, data deste relatório, as especialidades farmacêuticas sujeitas a procedimentos de Partilha de Riscos eram Tarceva[®] (Roche), Nexavar[®] (Bayer Healthcare), Sutent[®] (Pfizer) e Sprycel[®] (Bristol Myers Squibb).

⁵⁵To our knowledge, no published report has included clinical data on drugs subjected to RS/PbR agreements and, more in general, under AIFA registries[53]

Em apresentação realizada pela AIFA, Gallo e Deambrosis citam os acordos de partilha de risco firmados pela Italia para tratamento do Câncer, em 2008 :

- Erlotinib (Tarceva[®], Roche) Non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of at least one prior chemotherapy regimen
- Sunitinib (Sutent[®], Pfizer) Metastatic renal cell carcinoma (first and second line treatment)
- Sorafenib (Nexavar[®], Bayer) Renal cell carcinoma (second line treatment) Hepatocellular carcinoma
- Dasatinib (Sprycel[®], BMS) Chronic myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia
- Bevacizumab (Avastin[®], Roche) metastatic carcinoma of the colon or rectum, breast câncer, NSCLC, advanced and/or metastatic renal cell cancer
- Nilotinib (Tasigna[®], Novartis) Chronic myeloid leukaemia⁵⁶

Em 2010, de acordo com Garattini[51], *eighteen contracts for two medicines for age-related macular degeneration and fifteen cancer drugs (sorafenib has two different contracts for RCC and hepatocarcinoma) have been in force.*

Representante da *Cittadinaza Attiva*, uma organização em defesa dos direitos civis e do consumidor na Italia e Europa, em entrevista para o Relatório de Ferrario e Kanavo, reconheceu que os sistemas inovadores de gestão de acesso trazem benefícios aos pacientes. Apontou, como problema, a falta de envolvimento dos pacientes no processo de tomada de decisão quanto ao critério de elegibilidade.

A perspectiva da sociedade civil sobre o APR e as medidas alternativas na Itália foram assim resumidas:

A Coleta de dados é essencial para confirmar as informações oferecidas pela IF no momento da incorporação assim como para informar a decisão administrativa sobre a incorporação.

Podem oferecer benefícios para todos os envolvidos. Pacientes têm acesso em tempo de tratamentos inovadores, a IF pode reconquistar a confiança dos pacientes e ganhar melhor reputação ao assumir a responsabilidade pelo desempenho do seu produto.

Medidas alternativas representam, definitivamente, a modernização no modo de introduzir novos medicamentos mais caros. Nos casos em que há dúvidas quanto ao

⁵⁶Pietro Folino Gallo, Paola Deambrosis Unit for Monitoring Medicine Utilisation and Expenditure Italian Medicine Agency – AIFA, Italy Krakow November 2008

efetividade, a medida alternativa é um investimento vantajoso, apesar das despesas adicionais.

Por fim, conclui que, mesmo em sistemas de Value-Based Pricing, *there will be always the need for MEA because it does not solve the problem of paucity of evidence at pricing and reimbursement level*[48].

3.3.5 Regulamentação APR

Na Itália não há um arcabouço legal específico para o acordo de partilha de risco, inserido formalmente no processo de negociação de preços entre o Estado e a IF.

O APR foi contemplado expressamente no Relatório Nacional publicado em 2007 pela AIFA sobre o Registro de Medicamentos Oncológicos submetidos à Monitoramento, em termos que representam o apreço da Agência pela partilha de risco e que merecem transcrição:

O princípio da Partilha de Riscos

Não deve ser esquecida a importância da capacidade de analisar o uso dessas terapias no campo em cooperação direta com os fabricantes, segundo o princípio da chamada "partilha de riscos" (partilha de riscos), vale dizer, a consciência e a avaliação dos resultados da prática clínica, para efeitos da definição de custos razoáveis a serem incorridos pelo SNS.

O compartilhamento de risco se aplica na negociação do preço de medicamentos no regime de incorporação e reembolso e envolve a aplicação de descontos (de maneiras que podem variar conforme o medicamento) sobre o custo dos primeiros meses de tratamento e até a primeira avaliação do paciente, após verificação dos registros dos tratamentos som ministrados em indicações terapêuticas monitorados pela Secretaria.

Atualmente, os procedimentos estão sendo ativados e colocados à disposição da comunidade de operadores cadastrados no sistema.

*A AIFA acredita que essa partilha é uma afirmação da responsabilidade da indústria, baseado em evidências objetivas e completamente compartilhadas, que pode, eventualmente, comunicar-se com a autoridade reguladora. Italia, AIFA 2007, Relatório Nacional)*⁵⁷

E ainda, conforme o Plano Nacional Oncológico Nacional 2010-2012, que reitera o conceito de "partilha de riscos": *se não há dados que permitam identificar desde o início da terapia, os pacientes que podem dele se beneficiar efetivamente, então temos de partilhar os riscos envolvidos e os custos do tratamento implementado com o as empresas farmacêuticas . Subsequentemente, apenas quando o medicamento for*

⁵⁷ITÁLIA – AIFA - Registro Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio Rapporto Nazionale 2007 http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/rapporto_rfom_2008_0.pdf

submetido a um período de monitorização prática clínica e são suficientes os dados coletados, será incorporado permanentemente ao SNS.

3.4 Desafios e Benefícios dos Acordos de Partilha de Risco

Grande parte dos artigos sobre APR são estruturados de modo a pensar o conceito do contrato e apresentar, em breves linhas, algumas de suas vantagens e desafios, como faz Montilla:

- *Pros: Avoiding exclusion from reimbursement of medicines which could be of some help to some patients Not wasting resources on non-responders patients helping to optimise allocation of expenditure and system sustainability Facilitating early patients access to therapies Collecting data on real clinical use Therapies are made available at global reference prices but using local willingness to pay*
- *Cons: Administrative labour with implementation and auditing Methods for standardising clinical outcomes Objective clinical measures*⁵⁸.

Nosso objetivo nesse item é abordar, de forma mais detida, os pontos destacados como prejudiciais ao melhor resultado do contrato assim como as vantagens para o sistema de saúde dos esquemas bem sucedidos.

Nesse sentido, Coulton[36]: *Despite the heterogeneity of agreement types, methods, and foci, successful utilization of these agreements has been achieved and could potentially offer a guide for replication in future use.*

Os acordos de partilha de risco podem assumir diferentes graus de complexidade conforme o tipo de tecnologia objeto do contrato, os instrumentos eleitos para avaliação tecnológica, os desfechos escolhidos para avaliação em condições reais de uso, o número de pacientes submetidos ao tratamento, entre outros, o que contribui para variação nas estruturas administrativas necessárias para implementação de cada arranjo.

Assim sendo, não obstante os possíveis desafios a serem enfrentados, o gestor deve, prioritariamente, considerar essa variedade de questões peculiares ao contexto para o qual o APR se destina para formalizar o acordo.

⁵⁸3d Oncology Market & Patient Access Implementing Innovative & Pricing and Reimbursement Schemes for high value Oncology treatments Risk sharing: the Italian experience Paolo D. Siviero Head of Economic Strategy and Pharmaceutical Policy Simona Montilla Office for Pharmaceutical Policy Italian Medicines Agency -AIFA- (powerpoint)

3.4.1 Desafios

A literatura identifica diferentes motivos para o fracasso de alguns acordos de compartilhamento de risco. Há falhas detectadas desde a fase pré contratual, como a ausência de estrutura administrativa para negociação e redação de contratos, à fase pós contratual, como a dificuldade da administração pública em conduzir o procedimento de ressarcimento da importância paga à IF quando a avaliação tecnológica determina a redução do preço do medicamento.

O relatório preparado por Ferrario e Kanavos[48] oferece um apanhado de desafios que as medidas alternativas, de um modo geral, devem enfrentar para entregar à sociedade benefícios como agilidade no acesso a tecnologias em saúde e mecanismos para enfrentar a incerteza na incorporação tecnológica, como falta de transparência e evidências sobre os resultados do acordo, resistência por parte da IF em manter o contrato, a necessidade de sistemas de informação adequados conjugados à habilidade de monitorar o desempenho e os gastos, a responsabilidade pela financiamento para coleta de dados adicionais e para condução da avaliação e, mais importante, o desenvolvimento de critérios claros e objetivos para tomada de decisão para orientar a avaliação de desfechos, as evidências obtidas e a decisão definitiva quanto à incorporação.

Nos detemos aos impedimentos mais comentados e que nos parecem pertinentes ao sistema nacional.

Avaliação Tecnológica

A adequada avaliação do desempenho do medicamento tem se revelado um dos mais graves empecilhos ao sucesso do acordo, ao mesmo tempo em que é elemento imprescindível para manter sua identidade. A impossibilidade de medir o desempenho da tecnologia adequadamente frustra o objetivo de ajustar o preço aos resultados de uso prático.

Assim sendo, a dificuldade de avaliação da tecnologia em condições reais de uso é argumento para literatura e especialistas rechaçarem o modelo de aquisição de medicamento com partilha de risco⁵⁹, o que, na nossa opinião, trata-se de conclusão peremptória, generalizada e precipitada.

Há diferentes questões envolvendo a análise de desfecho.

A dificuldade em definir o que representa custo efetividade para cada tecnologia, a aplicação de limites para determinar o financiamento e o papel de uma

⁵⁹2º Congresso anual “Acesso ao Mercado Brasil”. Promovido pela eyeforpharma, realizado em São Paulo entre 25 e 26 de março no qual participei como palestrante, com o tema O modelo de compartilhamento de risco (risk-sharing): Qual a real oportunidade no Brasil? Declaração da mesa – Gabriella Tannus e Otavio Clarck - <http://www.eyeforpharma.com/market-access-brazil/conference-agenda.php>

agência independe para dar suporte à tomada de decisão são mais relevantes, para Carapinha[23].

Para Bishop[16], é importante tratar separadamente e definir o que é incerteza e o que constitui a evidência a ser perseguida para cada tecnologia⁶⁰.

Se os critérios de resposta não forem definidos e uniformes aumentará a possibilidade de distorções entre os resultados de ensaios clínicos e o desempenho da tecnologia em situação não controlada.

Além disso, informações sobre os pacientes, como diferenças de idade, padrões de morbidade, perfis de polimedicação assim como diferenças nas condições de prestação do serviço podem contribuir para falsos resultados quanto à tecnologia[47].

Entendemos, contudo, que é precisamente o desempenho da tecnologia nesse contexto heterogêneo que o APR pretende investigar. O desenho do estudo deve considerar a variação inerente a esse ambiente.

Nesse sentido, é preciso estar previamente definido pela administração pública quais evidências a tecnologia deve demonstrar e quais dados podem ser coletados adicionalmente através do APR.

Suficiência de dados tem outro relevo: definir o prazo da avaliação de desempenho. Se não houver limite de evidências, estudos ou prazo, o APR pode se tornar um programa de pesquisas consecutivas e infundáveis[16].

Carlson[25, 26], De Pouvourville[39] e McCabe[74, 75] chamam a atenção para o conflito de interesses ou a interferência da Indústria farmacêutica na definição de critérios de avaliação considerando a assimetria de informações tecnológicas, o que pode conduzir conflito de interesses.

Definição do Tipo de Estudo

No âmbito da avaliação tecnológica outro desafio está na definição dos instrumentos de coleta de evidências. Bishop ressalta que a criação de evidências é uma arte[16].

Em declaração para o Parlamento inglês sobre o acordo de partilha de risco, o professor Nicholl reporta as dificuldades de conduzir uma pesquisa clínica em reais condições de uso:

They include the difficulty of imposing clinical trial conditions in the real world of the NHS. According to Professor Nicholl, the universal availability of drugs used under risk-sharing schemes means that there are no comparator groups and no controls. This means that the uncertainties observed initially are not resolved: One cannot collect evidence which says that the outcomes for patients

⁶⁰Como as medidas alternativas têm em comum a coleta de evidências adicionais como elemento essencial, entendemos que as análises sobre esse quesito no contexto de uma das medidas pode ser adaptada às demais.

*who are being treated by the treatments being made available under a risk-sharing scheme are better than for patients not being treated by those drugs. In turn the consequence is that we cannot resolve the uncertainties in the cost and effectiveness as we try to do in the first place*⁶¹

A execução dos testes clínicos também contempla problemas como a dificuldade de exigir de profissionais de saúde a coleta de dados além das suas próprias tarefas.

Privacidade e Rastreamento dos Pacientes

Outra preocupação lançada para os APR refere-se à possível violação ao direito à privacidade dos pacientes quando seus dados são coletados ao longo do tratamento, sobretudo, fora do escopo e protocolos de estudos clínicos, para os quais há normativas rígidas.

Ainda, aferir o resultado tecnológico do medicamento ou tratamento depende, sobretudo, do monitoramento do seu uso. Para Willianson[119, 120], *Response-based schemes pose challenges for tracking patients and ensuring claims are made to refund non-responders*.

A dificuldade no rastreamento do paciente tem conduzido diversos especialistas no tema a sugerirem a adoção de mecanismos mais simples de incorporação alternativa, como o Desconto Direto.

Assim, contrato pode não alcançar seus objetivos se falhar na análise de desempenho, ou seja, se faltar definição prévia sobre graus aceitáveis de incerteza e desempenho pretendido, medidas de desfecho claras, adequada escolha e consecução da pesquisa clínica, isenção das partes na coleta de dados, meios de lidar com heterogeneidade e para rastreamento do paciente.

Adesão dos Pacientes

Ampliar o acesso à saúde e atender a crescente demanda de pacientes é uma das razões para a criação e uso de estratégias alternativas de incorporação e precificação de TS.

Por outro lado, os próprios pacientes, razão e causa para o APR, podem ser responsáveis pelo insucesso na sua execução, uma vez que a adesão é elemento imprescindível para determinar o desempenho da terapia.

O trabalho de Gusmão e Mion Jr[58] reúne conceitos clássicos de adesão ao tratamento, que ultrapassam a definição restrita de adesão como observação da prescrição médica:

⁶¹House of Commons Health Committee National Institute for Health and Clinical Excellence First Report of Session 2007–08 Volume I

Adesão como o grau em que o comportamento de uma pessoa representado pela ingestão de medicação, o seguimento de dieta, as mudanças no estilo de vida corresponde e concorda com as recomendações de um médico ou outro profissional de saúde. Já Miller et al, conceituam adesão ao tratamento como um meio para se alcançar um fim, uma abordagem para a manutenção ou melhora da saúde, visando reduzir os sinais e sintomas de uma doença. Car et al, em uma abordagem mais específica relacionada à hipertensão arterial, definem adesão ao tratamento como o grau de cumprimento de medidas terapêuticas indicadas, sejam elas medicamentosas ou não, com o objetivo de manter a pressão arterial em níveis normais.

Em termos de adesão ao tratamento, há um notório declínio entre o que se passa ao longo da pesquisa clínica e durante o tratamento em reais condições de uso, como apresenta Neumann[82]: *Although manufacturers reported that 90 percent of patients maintained adherence in clinical trials, only 70–80 percent have done so in clinical practice.*

É possível que o paciente não assuma todas as responsabilidades que lhe cabem no tratamento. Adamski cita estudos que demonstram que apenas 59% (cinquenta e nove por cento) dos pacientes tomam seus medicamentos cardiovasculares com regularidade[5].

Por outro lado, é seguro dizer que os estudos clínicos para registro do medicamento apresentam resultados interferidos pelo ambiente altamente controlado e que a falta de adesão em condições práticas deve ser tomada em conta para uma correlação adequada entre desempenho da tecnologia e seu preço.

Podemos depreender que a adesão pode e deve ser uma das características do tratamento sob avaliação de desempenho.

Gusmão e Mion Jr citam estudo realizado com hipertensos para identificar os fatores que contribuíram para que não tomassem medicamentos: *89% dos indivíduos referiram baixa adesão devido ao alto custo, 67% por ter de tomar várias vezes ao dia e 54% devido aos efeitos indesejáveis; em relação à doença, 50% referiram desconhecimento da gravidade e 36% ausência de sintomas; quanto a conhecimentos e crenças, 83% só tomavam o medicamento quando a pressão estava alta, 80% referiram não cuidar da saúde, 75% esqueciam de tomar os medicamentos, 70% desconheciam a cronicidade e as complicações da doença; e quanto à relação médico-paciente, 51% citaram falta de convencimento para tratar a doença e 20% relacionamento inadequado* (grifos nossos).

Nota-se que sublinhamos fatores diretamente relacionados ao desempenho do medicamento.

Adamski reporta que o aumento da adesão são atributos de desfecho cada vez mais considerados no processo de escolha para incorporação de tecnologias, considerando que sua ausência compromete o tratamento e, portanto, o uso do orçamento

público[5].

Ainda, quando a proposta do contrato for comparar duas tecnologias essencialmente similares, a avaliação de adesão a um ou outro tratamento é relevante para distinguir a melhor terapia[5].

O relatório de Ferrario e Kanavos reserva uma classificação própria para acordos que pretendem aferir especialmente a adesão ou conforto proporcionado por uma tecnologia em relação ao tratamento padrão – são tratados como acordos de compartilhamento de risco quanto ao cuidado[48].

Nota-se, portanto, que a avaliação de desempenho deve prever a falta de adesão ao tratamento ou açambarca-la como medida sob pena de resultar em análise de desfecho incompleta ou viciada.

Custos de Transação

No artigo intitulado *A natureza multidimensional dos direitos de propriedade e os custos de transação*, Fiani[?] conceitua custos de transação como “os custos que os agentes enfrentam toda vez que recorrem ao mercado”. E explica:

É necessário entender por que transações, isto é, as transferências de direitos de propriedade, envolvem custos. A teoria dos custos de transação elabora um conjunto de condições que tornam os custos de transação significativos: racionalidade limitada, complexidade e incerteza, oportunismo e especificidade de ativos.

Tais elementos permeiam a relação contratual entre Estado e IF para consecução do APR.

Por se tratar de ambiente de complexidade e incerteza, a impossibilidade de prever os desdobramentos futuros da relação contratual exigirá do Estado a formalização de estruturas contratuais com cláusulas abertas e principiológicas, que ofereçam soluções genéricas para açambarcar questões futuras que não podem ser antecipadas.

A complexidade e incerteza que assinalam a transferência de direitos no âmbito do APR contribuem para o oportunismo, assim como a presença de ativos específicos ou transações em pequenos números.

Quando se verifica que apenas um número limitado de agentes está habilitado a oferecer um dado bem ou serviço, a concorrência potencial de ofertantes alternativos não se verifica e a possibilidade do oportunismo se faz presente[?]

Acrescente-se que em uma relação contratual, a assimetria de informações permite o comportamento oportunístico de qualquer sujeito que detenha maior conhecimento técnico sobre o objeto do contrato. De tão trivial, o economista Williamson cunhou a expressão *self disbelieved promises* para se referir às manipulações estratégicas empresariais como custo de transação. As empresas podem se comportar de modo a perseguir seus próprios interesses e lançar mão das vantagens a sua disposição, como a informação privilegiada, para agir com malícia[118].

O conceito de risco compreende desconhecimento sobre os fatos futuros. Não haverá, portanto, contrato de partilha de risco se uma das partes estiver certa quanto ao acontecimento futuro que define a importância a ser paga pela tecnologia.

Se a empresa conhece, de antemão, o grau de eficácia e efetividade do medicamento e seu real valor e manipula preços e informações iniciais de modo que a análise de desfechos clínicos não conduza ao abatimento de preço que deveria, estará propondo um suposto inovador sistema de acesso apenas para celebrar com o governo o tradicional contrato de compra e venda de medicamentos.

A falta de conhecimento técnico do comprador pode possibilitar às empresas farmacêuticas firmarem o acordo sem que, de fato, o risco e suas consequências financeiras sejam assumidas.

Outra temida manipulação diz respeito ao preço inicialmente fixado. Para evitar possível diminuição no preço, empresas alteram cálculos e aumentam os preços iniciais dos medicamentos para que o resultado do acordo não afete os ganhos da companhia[47].

Nas palavras de Barros[12]: *Prices are likely to be adjusted upward, in anticipation of future risk-sharing agreements between the pharmaceutical company and the third-party payer.*

Significa que no momento da celebração do contrato as empresas podem supervalorizar os preços dos medicamentos considerando sua provável redução no futuro.

Precificação, Transparência e Concorrência Desleal

Historicamente, a maioria dos acordos tem sido reportada como confidenciais e proprietários[54].

A revista NY Times, ao publicar o artigo sobre APR, informa que consultou a empresa Glaxo SmithKline que, apesar de confirmar a realização de acordos de pagamento por desempenho na Europa, se recusou a divulgar sequer o nome do país ou da tecnologia. Genomic Health, por sua vez, informou que não comentaria um contrato em particular, mas confirmou que estava operando com diversos pagadores no modelo de pagamento por desempenho[94].

A falta de transparência sobre o preço final do medicamento apurado após a

avaliação de desempenho prejudica países que adotam o sistema de precificação internacional, como assevera Jane Robertson, em artigo dedicado especialmente à questão da transparência nos acordos de partilha de risco na Austrália:

Reporting of these special pricing agreements was inconsistent and generally non-transparent. In some, the lack of transparency may have reflected the desire of manufacturers to disguise the true negotiated price, lest it weaken their negotiation position in other jurisdictions[98].

Critérios de precificação de tecnologias sanitárias constituem políticas de controle de gastos e regulação do mercado. Pelo Sistema global de preços, onde adotado, o valor pago por um medicamento em determinado país serve como referência para que outro governo estabeleça o limite do preço para a mesma tecnologia. O preço de medicamentos praticado no Reino Unido, que reflete apenas 4% (quatro por cento) do mercado global, é referência em 25% (vinte e cinco por cento) de países no mundo[59].

Em relatório recente da OCDE ficou demonstrado que a prática de *benchmarking* para precificação de medicamentos tem estimulado aumento na fixação de preços de medicamentos em países desenvolvidos e a oferta de descontos em negociações pontuais e pouco transparentes podem resultar em preços artificialmente inflados⁶².

Do mesmo modo, revela Robertson que a falta de transparência quanto ao preço e as medidas alternativas usadas na Austrália tem repercutido no Canadá com incorporação com maiores preços[98].

Neumann[82] explica que se adotado o Sistema Global de Preços, o acordo de partilha de risco oferece para as empresas a chance de manter o preço praticado no mercado, sem a divulgação do desconto ou abatimento conforme evento futuro, resultado do acordo.

Se não houver transparência quanto ao preço praticado no início e ao final do APR, a administração pública pode pagar preço inferior ao inicialmente definido no contrato mas é o valor inicial do instrumento, sem eventuais abatimentos, que pode constar da lista de preços e que servirá como fonte de referência. Desse modo, a diminuição no valor do medicamento em um determinado país não afetaria a precificação do medicamento em outro.

Emblemático exemplo é oferecido por Carlson[25, 26]:

The list price for a 3.5mg vial of bortezomib is £760 in the U.K. However, with a rebate for patients that do not respond to treatment after four cycles (approximately 40% did not respond in the pivotal trial), the effective price

⁶²Organization for Health Economic Cooperation and Development Health Policy Studies 2008 OCDE

paid during the first four cycles by the NHS is closer to £300 per vial—yet the list price remains the same.

A falta de transparência prejudica ainda o mercado do próprio país onde adotou-se o APR. A ausência de uma política pública determinando a publicação de preços interfere no mercado na medida em que as demais empresas não têm meios de conhecer ou informar o preço do tratamento incorporado como comparação, elemento essencial para o pedido de incorporação.

Jane Robertson[98] explica que o sistema Australiano, como diversos outros, requer que a empresa submeta análise de custo-efetividade detalhada de seu produto e de um comparador apropriado. E conclui que *It is not clear that the companies submitting these pharmacoeconomic analyses will be aware of the true acquisition cost of the comparator medicines.*

Por esses motivos, enquanto parte da literatura enaltece o APR como oportunidade para a IF evitar a divulgação de preços tomados como referência no sistema internacional de precificação, na nossa opinião a transparência ampla dos termos do contrato deve ser uma condição essencial para sua adoção.

Mudança nos Termos da Incorporação ou Desincorporação

Distinguimos o APR da medida de incorporação condicionada porque o principal objetivo daquele é impactar no preço da tecnologia enquanto essa última, na decisão quanto à incorporação.

Mas a possibilidade de haver elementos de ambas as medidas na partilha de risco é reconhecida e, para nós, uma recomendação. O APR pode interferir no preço mas deve prever em seus termos consequência para incorporação do medicamento conforme a pesquisa de desfecho realizada para fins de precificação.

Nesse sentido, autoridades administrativas podem sofrer agudas críticas de pacientes e associações ao suspenderem a distribuição de tratamento que não atendam os critérios de desempenho estipulados ou se não houver evidências técnicas de seus benefícios. Após a adoção do tratamento no sistema público, ainda que em caráter provisório, há resistência para sua retirada ou substituição.

A falta de cuidado com a questão dos termos da incorporação após o APR pode melindrar a confiança dos pacientes e sociedade na partilha de risco e em outras medidas alternativas.

Estrutura Administrativa

De todos os embaraços para o sucesso dos acordos de partilha de risco é a complexidade na etapa pós-contratual, ou seja, na execução do contrato, a principal

razão apontada pela literatura para que sejam rechaçados como um mecanismo de incorporação e compra de medicamentos.

Análise de desempenho

A avaliação do custo do medicamento em relação a sua efetividade depende de estratégia administrativa de coleta, cuidado e monitoramento dos dados referentes à verificação de desempenho. A padronização dos protocolos de uso do produto e um sistema de informação preparado para o armazenamento e proteção dos dados coletados implicam em mudanças de comportamento na prestação do serviço, novos comandos normativos, dedicação do profissional da área da saúde e, por consequência, gastos públicos.

De acordo com Garatini[53]:

a cost item to be included should be the hospital consultants' and pharmacists' time for completing the forms. It is very likely to be considerable, but it is hard to estimate since at present no information is retrievable on the number of forms.

A Itália, através da AIFA, tem sido considerado um dos países que melhor estruturou os acordos de partilha de risco usando como instrumento registros de pacientes, como vimos. Mas Garattini questiona as informações públicas sobre gastos com a estrutura administrativa necessária ao APR nesse país: *The total direct cost for managing these registries should be around €1 million according to what AIFA reports on its website, although this might be an underestimate since other costs (e.g. IT maintenance) must also be considered* [53].

No mesmo sentido, afirma que não são realistas as informações sobre o número de funcionários e o tempo gasto com o manejo do tratamento e dos dados coletados: *AIFA has published on its website a very accurate estimate of the time required by a hospital consultant and a pharmacist to complete the most important forms, even splitting these estimates for expert and non-expert professional. However, the negligible average times estimated to complete some forms—e.g. 30 s for an experienced consultant for forms focused on diagnosis, 10 s for a pharmacist for those needed for dispensing—hardly seem realistic, taking account of the varieties of drugs and indications*[53].

Alguns países apontam recursos humanos como maior despesa mas não assumem a dificuldade em aferir se os profissionais estão dedicados aos APR exclusivamente.

Williamson[119, 120], por sua vez, aponta o resultado da pesquisa sobre o tempo de administração de cada medicamento: *The erlotinib scheme was the simplest to administer, needing an average of 17.5 min of staff time per patient episode. Sunitinib needed 19 min, bortezomib 37.5 min, and cetuximab 45 min.* Mas não há

definição, por exemplo, do que importa em prestação do cuidado e o tempo tomado pelo registro necessário ao APR.

O relatório de Ferrario[48] demonstra que apesar da discussão em torno do fardo administrativo, não há informação pública suficiente e números que representem fielmente esse ônus.

Gestão do Contrato

Reunimos como dificuldades na gestão de contrato a falta de estrutura organizada e equipe capacitada para discutir os termos do acordo, a informalidade na regulamentação de parcerias para fase posterior ao registro e a ausência de procedimentos para resolução dos conflitos.

De acordo com Willianson[119, 120], a partir de pesquisa de campo com entrevistas conduzidas pela British Oncology Pharmacy Association com propósito de investigar as medidas alternativas na prática, a maioria dos entrevistados reportou a ausência de profissionais dedicados à gestão dos acordos⁶³: *73% of respondents reported they did not have capacity to manage PAS without funding staff to manage, coordinate, and track the schemes. This could prove a barrier to implementation of future schemes and the efficient management of current schemes.*

O bom funcionamento do esquema demanda fortalecimento do arcabouço administrativo para negociação do contrato, eficientes mecanismos de contabilidade e cobrança e estrutura para promover, simultaneamente, a dispensação e avaliação tecnológica do tratamento, o que compromete tempo, recursos humanos e orçamento.

Rosella Levaggi[68] entende que o sucesso do contrato *depends on the bargaining abilities of the actors.*

Como vimos no capítulo anterior, o preço final do medicamento será ajustado conforme o seu uso na prática e o modo com que esse ajuste é feito pode variar. O sistema mais usado pela Europa é o reembolso, ou seja, a autoridade administrativa realiza o pagamento antecipado do medicamento e requer a devolução de parte do valor pago proporcional aos desfechos estabelecidos.

A partir da experiência Italiana, Garattini denuncia a dificuldade de aplicar a cláusula de redução do preço através da restituição, ou seja, quando o governo realiza o pagamento antecipadamente[53]: *September 2013, AIFA published the revenues of MEAs for the first time. The total theoretical pay-back was €46.3 million. One third of this could not be clawed back because of disputes with pharmaceutical companies*

⁶³British Oncology Pharmacy Association undertook a questionnaire-based research project to assess the effect of PAS for cancer medicines on front line NHS staff; to identify problems with current schemes and gain feedback on how the schemes are working in the real world; and to identify aspects of a good scheme. The specific drug schemes examined were erlotinib for lung cancer, sunitinib for renal-cell cancer or gastrointestinal stromal tumour, bortezomib for multiple myeloma, and cetuximab for advanced colorectal cancer.

(22%) or late requests by hospitals (11%); thus, only €31.3 million were eventually collected, around 5% of the total expenditure for the drugs involved (limited to the indications under MEA)

Em outra passagem, esclarece que enquanto os formulários eletrônicos para o registro de monitoramento foram disponibilizados em média em 17 (dezesete) dias para todos os medicamentos, os procedimentos para restituição do valor pago pelo Estado para apenas 6 contratos vigentes, levou, em média 625 (seiscentos e vinte e cinco) dias (mínimo 441 (quatrocentos e quarenta e um dias) e máximo 1.107 (hum mil e cento e sete dias).

Transportando esse atraso para o prejuízo em Euros, Garattini relata que em 2009 o volume de valores dos contratos de partilha de risco envolvendo oncológicos chegou a €422.000.000,00 (quatrocentos e vinte e dois milhões de euros) dos quais, aproximadamente €234.000.000,00 (duzentos e trinta e quatro milhões de euros) ainda não havia sido restituído por falta de procedimento apropriado. E concluiu[53]:

In November 2009, AIFA stated it had started to release automated procedures for most cancer products and this is expected to be completed soon. However, the question of how and when hospitals will be able to collect their refunds is still there, becoming even more important if performance-based arrangements speed up market access of high-priced products, as recently evidenced.

Willianson[119, 120] aponta a mesma dificuldade a partir de acordos firmados pelo Reino Unido:

In 47% of cases, refunds received by hospital provider trusts for two of the most common PAS (sunitinib and bortezomib) were not being passed on to the PCT, meaning that the purchasers were paying full price for the drug(s). There is a risk that the purchasing PCT will not accept PAS if they are not receiving the refund.

Rosella Levaggi indica o *Risk Sharing* e o sistema de *Value Based Price* como instrumentos “superiores”, desde de que o ressarcimento na hipótese de desempenho inferior seja realizado[68]:

Value based pricing schemes with risk sharing are superior instruments, but the distribution of the benefits between consumers and the industry depends on the rebate that should be paid if the drug fails to reach a specific effectiveness target

A necessidade de estrutura administrativa burocrática específica para negociar os acordos e gerir sua execução pode impedir o bom funcionamento do contrato

e dificultar a redução de despesas que o sistema almeja, sobretudo se for longo o período de avaliação do tratamento. Os encargos de administração desse processo podem afetar, portanto, a economia que o modelo deseja proporcionar.

3.4.2 Benefícios

Para Neumann, o contrato de partilha de risco constitui estratégia inovadora no sistema de precificação com potenciais vantagens para todas as partes[82].

Benefícios para o setor público

São inúmeras as possíveis vantagens do APR para a administração pública. De acordo com Carlson, esses acordos promovem eficiência no setor público da saúde ao ajustar a razão entre custo e benefício, possibilitam a contenção de despesas e aprimoram a qualidade da saúde dos cidadãos[26].

Promover Acesso a Medicamentos

A principal missão e consequente benefício dos acordos de partilha de risco é ajustar a correspondência entre o custo da tecnologia em saúde e o seus reais benefícios para a população.

Os acordos que estabelecem pagamento baseado em evidências evitam o pagamento por produtos caros cujas vantagens terapêuticas não estão claras[82].

Parece evidente que através da adequação entre custo e valor terapêutico o sistema de saúde otimiza o uso do orçamento público e pode, através de melhores decisões, oportunizar o acesso a mais tratamentos.

Sobre o uso do acordo na Inglaterra, Williamson atesta: *These schemes are seen as a way of improving access to new medicines for NHS patient*[120].

De acordo com Williamson, em uma revisão feita pelo Departamento de Saúde (DH) da Inglaterra ficou demonstrado que o número de pacientes com acesso aos tratamentos considerados custo-efetivos para o NICE aumentou a partir da execução de medidas alternativas de incorporação e precificação.

Além disso, a própria natureza do acordo tem por objetivo promover o acesso a tecnologias que demandam mais evidência – e, portanto, mais tempo – para cumprirem requisitos da incorporação.

Para Paolo Siviero a vantagem do acordo está em *Avoiding to exclude from reimbursement some medicines which could be of some help to some*⁶⁴.

⁶⁴3d Oncology Market & Patient Access Implementing Innovative & Pricing and Reimbursement Schemes for high value Oncology treatments Risk sharing: the Italian experience Paolo D. Siviero Head of Economic Strategy and Pharmaceutical Policy Simona Montilla Office for Pharmaceutical Policy Italian Medicines Agency -AIFA (powerpoint)

Através dos acordos de partilha de risco a tecnologia é incorporada ainda que remanesça algum grau de incerteza, ou seja, o contrato antecipa o acesso de pacientes a tratamentos cuja eficácia, qualidade e segurança já foram demonstrados no momento do registro mas não há, ainda, comprovação de efetividade ou custo-efetividade.

Por essa razão, boa parte da literatura reconhece que o maior benefício do arranjo está na promoção do acesso antecipado a novos medicamentos[48, 66].

O acesso a medicamentos deve ser promovido a partir do debate com pacientes e sociedade. No modelo de APR que propomos, pacientes, associações de pacientes, sociedade civil entre outros atores devem participar do acordo contribuindo para definição de critérios de desempenho, ajustando os benefícios clínicos que devem ser premiados as suas expectativas.

Essa provisão colabora com o deficit democrático na saúde de que trata Luis Eugenio Portela[?]:

...um governo comprometido com a saúde deve buscar a efetivação dos mecanismos de participação direta previstos na Constituição, como a criação da iniciativa popular de plebiscitos e referendos, a realização de plebiscito sobre as políticas econômicas e sociais, a obrigatoriedade de referendo de quaisquer leis em matéria eleitoral e a preferência na tramitação de projetos de lei de iniciativa popular, entre outros.

Para o *Office of Fair Trading* (OFT) o acordo de partilha de risco é um instrumento adequado para equacionar o dever de promover acesso à saúde ao mesmo tempo que permite a avaliação completa do custo-efetividade do medicamento⁶⁵.

Fortalecer o Sistema de Avaliação Tecnológica em Saúde

O aperfeiçoamento de mecanismos para aferição de desempenho da tecnologia em reais condições de uso imprescindível para a adoção da partilha de risco é, por si só, relevante contribuição do acordo para a saúde pública, ainda que nem todos os acordos promovam economia na compra do medicamento.

Os estudos sobre desempenho estimulam a produção acadêmica sobre efeitos dos tratamentos e fortalecem centros de referência, aprimorando o sistema público de avaliação tecnológica e econômica da saúde.

O acordo é instrumento que aprimora os padrões de qualidade, efetividade e segurança dos novos medicamentos, elementos nucleares para aferição do preço. A participação no sistema de partilha de risco permite ao governo discutir quais vantagens tecnológicas pretende obter e intervir diretamente nos padrões de fabricação e

⁶⁵OFT. The pharmaceutical Price Regulation Scheme: An OFT Market Study. 22/02/2007 <http://bit.ly/10mtX5u>

uso de medicamentos, reduzindo a incerteza e contribuindo para o empoderamento do setor.

Para Zaric, as autoridades administrativas podem ver no acordo de redução de risco um mecanismo para contornar a assimetria de informação que existe entre Estado e fabricantes de medicamentos[123].

Para o professor David Banta, referência mundial em avaliações tecnológicas em saúde, *Onde há atividades para avaliação de custo-efetividade de inovação em saúde há vigorosas políticas públicas sanitárias*⁶⁶.

Regulação do mercado e uso racional de medicamentos

Não caracterizam as principais funções ou a razão pelas quais o acordo foi criado, mas a literatura mais recente tem reconhecido no APR papel na regulação do mercado e na promoção do uso racional do medicamento[22].

De acordo com estudo sobre o mercado de medicamentos no Reino Unido, realizado pelo *Office of Fair Tradding* (OFT), a implementação dos acordos de partilha de risco como nos moldes do programa para o Velcade[®] representam um movimento claro em direção à aplicação da precificação de medicamentos conforme seu valor como ferramenta de decisão para que o sistema público financie tecnologias em saúde exclusivamente para pacientes para os quais haja real benefício clínico⁶⁷.

Para Espín, além da regulação do preço, o APR serve para promover o uso racional de medicamentos[46]: *Estas medidas no estan orientadas solo a regular el precio sino también a actuar sobre la adecuación de la utilización, puesto que alejarse de las indicaciones inicialmente aprobadas puede empeorar en gran medida la relación coste-efectividad de la innovación y, con ello, cuestionar las conclusiones de las evaluaciones presentadas en el momento de negociar el acuerdo.*

A compreensão do funcionamento do medicamento em reais condições de uso e a previsão contratual de que os termos da incorporação podem ser alterados oferecem o caminho para aprimorar o uso racional de medicamentos. Se a incerteza recai sobre termos do protocolo clínico, o APR pode ser desenhado para adequar o preço em virtude especialmente de regras de racionalização.

Como discutido na classificação dos APR, algumas modalidades do acordo têm função especial de aprimorar o uso do orçamento público através de medidas que estimulam a prescrição racional, como o acordo de partilha de risco quanto ao volume.

⁶⁶Banta D. Has HTA changed the face of medicine? [Internet]. Cracóvia, Polônia; 2011 http://www.ceestahc.org/en/activity_symposium2011.html?i1s6

⁶⁷OFT The pharmaceutical Price Regulation Scheme: An OFT Market Study. 22/02/2007 <http://bit.ly/10mtX5u>

Fortalecer a Estrutura da Assistência Farmacêutica

Bigdeli e colegas[14, 15] criticam a assistência farmacêutica em países menos desenvolvidos e atribuem sua falência a sua estrutura vertical e fragmentada. Nesses casos, a AF é resumida à disponibilidade de medicamentos e serviços. Os autores propõem pensar uma estrutura de saúde pública capaz de compreender e relacionar o acesso aos medicamentos nas diversas e heterogêneas dimensões do próprio sistema. O APR contribui com esse objetivo na medida em que requer a interação entre todas as fases da AF, como o Registro, a Precificação, Incorporação e disponibilização de medicamentos. Ainda, se bem empregado, contribui para o fortalecimento da AF uma vez que tem potencial para intervir em toda a cadeia de produção do medicamento, desde a fase de seu desenvolvimento até a produção de conhecimento de sua utilização na prática.

3.4.3 Benefícios para as Companhias

Incorporação

O principal incentivo da IF para compartilhar os riscos outrora assumidos exclusivamente pelo Estado é a incorporação da tecnologia. A mera celebração do acordo, independente do resultado quanto ao preço, permite o acesso ao sistema público de saúde.

No estudo de Carlson[25], de 53 (cinquenta e três) medidas alternativas analisadas, em 72% (setenta e dois por cento) a tecnologia passou a integrar o sistema público definitivamente.

A partilha do risco permite a incorporação do medicamento ao sistema público embora nem todos efeitos do tratamento sejam amplamente conhecidos ou, ainda, na hipótese em que a incorporação seria indeferida por não satisfazer todas as condições necessárias, como razoável relação custo-efetividade.

A incorporação, ainda que provisória ou sujeita a limitações, garante à empresa o pagamento pelo produto ao mesmo tempo que mais informações para aperfeiçoamento da tecnologia são obtidas. Ainda, permite às empresas divulgar o desempenho do medicamento e a incorporação pelo governo é alavanca para as vendas ao setor privado.

A incorporação, de acordo com Neumann, distingue o tratamento dos demais[82]. O ingresso ao sistema público permite a comparação da efetividade do medicamento com outro e promove vantagem competitiva para empresa na medida em que o tratamento ganha automaticamente notoriedade no mercado privado e para autoridades administrativas de outros países.

Precificação eficiente e recompensa inovação

Ademais do acesso ao sistema público de saúde, para Carlson a IF desfruta da possibilidade de ter seu produto precificado de forma eficiente[26]: *The key benefits for product manufacturers relate to earlier market access and pricing efficiency, especially in a world with external reference pricing and parallel trade.*

De acordo com Rosella Levaggi, entre os benefícios do mecanismo[68]: *to find an optimal trade-off between the incentives to investments in innovation, consumer's protection, and better value for money in the use of public funds.*

O exemplo do Bosentan indica que o APR pode ser usado como modelo de recompensa para doenças órfãs⁶⁸.

Nesse contexto, esses acordos apresentam um benefício indireto para toda a sociedade na medida em que criam nova estratégia de incentivos para IF[25] ao premiar explicitamente o incremento de desfechos clínicos para o paciente, em especial, a qualidade, princípio fundamental do direito à Saúde.

⁶⁸Orphan drugs, and innovative specialized drugs used in relatively small populations, encounter a disadvantage compared with more widely used drugs, as large-scale clinical trial data are usually unavailable[89]

Capítulo 4

Adequação ao Brasil

”Tudo isso vai chegar, mais cedo ou mais tarde, ao Brasil” (Nelson Mussolini)¹

No presente capítulo pretendemos responder se há lugar no sistema de saúde público brasileiro para adoção do Acordo de Partilha de Risco.

Ultrapassadas as questões quanto ao cabimento e a oportunidade para adoção desse acordo, propomos sugestões de adaptação do modelo à luz das peculiaridades do nosso sistema e levando em conta as dificuldades enfrentadas pelos países nos quais o contrato está em prática e críticas encontradas na literatura.

Para a adequada conformação da partilha de risco no Brasil nos parecem vitais duas modalidades de regulamentação. Primeiro, a estruturação dos elementos básicos do contrato, que deve ser publicado pelo Governo de modo a permitir aos futuros parceiros contratuais conhecimento antecipado das regras que norteiam a aliança com o Estado. Segundo, mas não menos importante, a construção, pelo Estado, de normatização que contemple o conceito, princípios gerais do contrato e regras especiais, a fim de orientar a IF, gestores e profissionais da saúde e toda a sociedade sobre a celebração e execução do contrato.

Antes de avançarmos no modo de aplicar o contrato de partilha de risco no Brasil investigamos se nosso arcabouço jurídico permite a negociação e a celebração de um contrato entre o Estado e IF para aquisição pública de medicamentos com as cláusulas especiais que esse contrato requer.

¹Presidente Executivo Sindusfarma – Palestra proferida sob o título ”Um panorama do acesso ao Mercado publico e privado a partir da perspectiva da indústria” no 2º Congresso Anual de Acesso ao Mercado Brasil, 2014eyeforpharma américa latina 25/03/2014 <http://www.crf-pr.org.br/site/evento/visualizar/id/654>

4.1 Pertinência do APR ao Sistema Público de Saúde no Brasil

Discutimos, nessa oportunidade, o sistema público de saúde no Brasil, com especial atenção às regras quanto à incorporação, precificação e aquisição de medicamentos, por entendermos serem essas estruturas normativas afeitas à adaptação do Acordo de Partilha de Risco ao sistema nacional.

4.1.1 O SUS e a Assistência Farmacêutica

Nossa Carta Magna consagrou, em 1988, a saúde como direito de todos enquanto atribuiu ao Estado, simultaneamente, o dever de reduzir os riscos de doença e outros agravos à saúde e garantir aos cidadãos acesso universal, equânime e integral às medidas e serviços de promoção, proteção e recuperação da saúde.

O Sistema Único de Saúde (SUS), previsto na Constituição Federal de 1988² e regulamentado pela Lei 8080/1990 (Brasil, 1990), tem por objetivo possibilitar que o Estado cumpra com tais deveres.

A regra do artigo 198 da Constituição Federal define o SUS e trata de suas principais diretrizes³:

As ações e serviços públicos de saúde integram uma rede regionalizada e hierarquizada e constituem um sistema único, organizado de acordo com as seguintes diretrizes:

I descentralização, com direção única em cada esfera de governo;

²Constituição Federal, Art. 200. Ao sistema único de saúde compete, além de outras atribuições, nos termos da lei:

- I controlar e fiscalizar procedimentos, produtos e substâncias de interesse para a saúde e participar da produção de medicamentos, equipamentos, imunobiológicos, hemoderivados e outros insumos;
- II executar as ações de vigilância sanitária e epidemiológica, bem como as de saúde do trabalhador;
- III ordenar a formação de recursos humanos na área de saúde;
- IV participar da formulação da política e da execução das ações de saneamento básico;
- V incrementar em sua área de atuação o desenvolvimento científico e tecnológico e a inovação;
- VI fiscalizar e inspecionar alimentos, compreendido o controle de seu teor nutricional, bem como bebidas e águas para consumo humano;
- VII participar do controle e fiscalização da produção, transporte, guarda e utilização de substâncias e produtos psicoativos, tóxicos e radioativos;
- VIII colaborar na proteção do meio ambiente, nele compreendido o do trabalho.

³A CF ainda orienta as leis infraconstitucionais sobre o SUS ao dispor sobre competências e financiamento do Sistemas (artigos 200 e 198 respectivamente) e a atuação de agentes públicos (arts 196, 197 e 198).

II atendimento integral, com prioridade para as atividades preventivas, sem prejuízo dos serviços assistenciais;

III participação da comunidade.

De acordo com Fernando Aith[6], o SUS: *Reúne os instrumentos jurídicos, administrativos, institucionais e financeiros para que o Estado brasileiro desenvolva as atividades necessárias para a garantia do direito à saúde no país. O SUS representa a mais importante garantia jurídica do direito à saúde, na medida em que integra e organiza diversas outras garantias concretas.* (grifo nosso)

A Lei 8080 de 19 de setembro de 1990 estabelece condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes através de diversas instituições jurídicas de direito público, como Ministério da Saúde, Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, Agências Regulatórias e a participação social.

De acordo com o disposto contido no artigo 6º da Lei 8080/90, estão incluídas no campo de atuação do Sistema Único de Saúde (SUS), entre outras, a execução de ações de assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica.

A promulgação da Política Nacional de Medicamentos (PNM) em 2001 (Brasil, 2001) e da Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) em 2004 (Brasil, 2004) estabeleceram os conceitos e objetivos da assistência farmacêutica no Brasil⁴.

A Assistência Farmacêutica (AF) é definida na PNM como um *grupo de atividades relacionadas com o medicamento, destinadas a apoiar as ações de saúde demandadas por uma comunidade. Envolve o abastecimento de medicamentos em todas e em cada uma de suas etapas constitutivas, a conservação e controle de qualidade, a segurança e a eficácia terapêutica dos medicamentos, o acompanhamento e a avaliação da utilização, a obtenção e a difusão de informação sobre medicamentos e a educação permanente dos profissionais de saúde, do paciente e da comunidade para assegurar o uso racional de medicamentos*⁵.

A AF no Brasil está organizada em três componentes – Básico, Estratégico e Especializado – cada um reunindo programas para diferentes agravos.

Acolhimento do APR na AF

Em sentido estrito, o APR se apresenta conceitualmente como uma parceria entre o Estado e a Indústria Farmacêutica, mas de uma análise mais detida é evidente que

⁴BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução no 338, de 6 de maio de 2004. Aprova a política nacional de assistência farmacêutica. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 20 maio 2004.

⁵BRASIL. Ministério da Saúde. Política nacional de medicamentos. Brasília, DF, 2001. http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf

trata-se de instrumento no âmbito de um programa público próprio, visto a interseccionalidade na saúde em âmbito nacional que sua consecução requer e as inovações que introduz no modelo tradicional de promoção da AF.

Lenir Santos[102] interpreta a norma contida no artigo 196 da Constituição Federal, que determina que *a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação*⁶, atribuindo-lhe duas funções. Uma, de natureza mais objetiva, que está relacionada diretamente à *rede de serviços regionalizados e hierarquizados, os riscos de adoecer (assistência preventiva) e recuperar o indivíduo das doenças que o acometem (assistência curativa).*

E outra parte, *de linguagem mais difusa, corresponde a **programas sociais e econômicos** que visem à redução coletiva de doenças e de outros agravos, com melhoria da qualidade de vida do cidadão. Essa parte diz respeito muito mais à qualidade de vida, numa demonstração de que saúde tem conceito amplo, que abrange bem-estar individual, social, afetivo, psicológico, familiar etc. e não apenas a prestação de serviços assistenciais.* (grifo nosso).

O APR, além de instrumento de promoção e aperfeiçoamento dos serviços relacionados ao acesso à saúde, deve ser entendido como programa social e econômico.

De modo mais minucioso, nota-se que o APR coaduna-se com a PNM:

1. O modelo de reorientação da AF, consagrada na Resolução 3916/1998 e incorporada à atual Política Nacional de Medicamentos: “A reorientação do modelo de assistência farmacêutica, coordenada e disciplinada em âmbito nacional pelos três gestores do Sistema, deverá estar fundamentada:
 - a. na descentralização da gestão;
 - b. na promoção do uso racional dos medicamentos;
 - c. na otimização e na eficácia do sistema de distribuição no setor público;
 - d. no desenvolvimento de iniciativas que possibilitem a redução nos preços dos produtos, viabilizando, inclusive, o acesso da população aos produtos no âmbito do setor privado.”⁷

2. A noção de política pública consagrada como princípio da PNAF, conforme artigo inaugural da Resolução no 338, que determina, em seus incisos II e III:

⁶BRASIL. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado Federal: Centro Gráfico, 1988

⁷BRASIL Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política nacional de medicamentos 2001/Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2001.

- *II - a Assistência Farmacêutica deve ser compreendida como política pública norteadora para a formulação de políticas setoriais, entre as quais destacam-se as **políticas de medicamentos, de ciência e tecnologia, de desenvolvimento industrial e de formação de recursos humanos**, dentre outras, garantindo a **intersectorialidade inerente ao sistema de saúde do país (SUS)** e cuja **implantação envolve tanto o setor público como privado de atenção à saúde**; (grifo nosso);*
- *III - a Assistência Farmacêutica trata de um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto individual como coletivo, tendo o medicamento como insumo essencial e visando o acesso e ao seu uso racional. Este conjunto envolve a pesquisa, o desenvolvimento e a produção de medicamentos e insumos, bem como a sua **eleção, programação, aquisição, distribuição, dispensação, garantia da qualidade dos produtos e serviços, acompanhamento e avaliação de sua utilização, na perspectiva da obtenção de resultados concretos e da melhoria da qualidade de vida da população**; (Brasil, 2004)⁸*

Parece-nos claro que o APR se subsume à definição da lei de política pública de AF e atende aos princípios do inciso II e III art 1o da Resolução 338, na medida em que:

- i. trata-se de conjunto de medidas para o setor público de medicamentos, ao mesmo tempo que;
- ii. promove ciência e tecnologia na area da saúde ao fortalecer os centros de referência, pesquisa acadêmica, elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas;
- iii. Incrementa o desenvolvimento industrial porque se propõe a ser mecanismo de recompensa à inovação e, através da participação da sociedade e discussão quanto aos desfechos clínicos esperados, aprimorar o desenvolvimento industrial adequando-o às expectativas do Estado e cidadãos;
- iv. Requer a intersectorialidade na sua implantação na medida em que depende de diversos atores do SUS e AF, responsáveis pela seleção, programação, aquisição, distribuição, dispensação, garantia da qualidade dos produtos e serviços, acompanhamento e avaliação de sua utilização, entre outros

⁸BRASIL, 2004 (BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução no 338, de 6 de maio de 2004. Aprova a política nacional de assistência farmacêutica. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 20 maio 2004

- v. Por essência, envolve setor público, na figura do Ministério da Saúde e representantes municipais e Estaduais, e no setor privado, a Indústria Farmacêutica, partes centrais do Acordo, e ainda está desenhado para promover a participação social;
- vi. Por fim, tem como objetivo último obter resultados concretos e a melhoria da qualidade de vida da população

4.1.2 Incorporação de Medicamentos

A incorporação de tecnologias refere-se à adoção, inclusão ou utilização de determinada tecnologia[7].

No Brasil, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde, bem como na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. Recentemente criada pela Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (Brasil, 2011a) e posteriormente regulamentada pelo Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011, (Brasil, 2011b) a Conitec tem natureza permanente e integra a estrutura regimental do Ministério da Saúde.

Está vinculada à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SC-TIE) do Ministério da Saúde o qual é responsável pela incorporação de tecnologias no SUS e assistida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS).

De acordo com Aith e colegas: *as competências da Conitec são de extrema importância para a incorporação de drogas e medicamentos no sistema público de saúde brasileiro, o SUS, sendo determinante para a consolidação da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), editada e atualizada periodicamente pelo Ministério da Saúde*[38]

A Conitec é organizada de forma colegiada e composta por gestores, como se depreende da Figura 4.1, obtida no site oficial da Conitec.



Figura 4.1: Composição da CONITEC

A decisão quanto à incorporação de uma tecnologia, portanto, *é eminentemente política, mas ela tem de ser fundamentada em bases técnico científicas, e em aspectos econômicos e sociais*⁹.

Assim, *sendo o setor público um grande comprador e dispensador de medicamentos, o papel da Conitec na política de regulação de medicamentos adquire especial destaque.*

A política de assistência farmacêutica atualmente vigente no Brasil obriga o Estado a fornecer aos cidadãos os medicamentos constantes de uma lista nacional, conhecida como Relação Nacional de Medicamentos (Rename). Para serem incorporados a essa lista e, por conseguinte, à política de assistência farmacêutica, os produtos farmacêuticos têm de ser analisados pela Conitec. E a Conitec somente analisa produtos que estejam devidamente registrados na Anvisa, criando uma relação direta entre a Anvisa e a Conitec, não só no que se refere à necessária troca de informações como principalmente no que se refere à incorporação de novas tecnologias em saúde no sistema de saúde brasileiro público e privado[38].

⁹NOTA TÉCNICA 29/2012/ATS/DECIT/SCTIE) (BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Nota Técnica 29/2012/ATS/DECIT/SCTIE. Brasília, 2012.

A Coordenação Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde (CGATS) do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) apoia a tomada de decisão dos gestores no âmbito do SUS, através, inclusive, de estudos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e monitoramento da utilização de tecnologias já incorporadas e as emergentes^{10, 11}.

Ainda assim, as decisões tomadas pela Conitec geram controvérsias: *muitas vezes, as decisões tomadas no âmbito da Comissão são influenciadas por fatores políticos, de tal sorte que os estudos desenvolvidos a partir da avaliação econômica em saúde podem não ser adequadamente utilizados. Além disso, Sancho (2008) afirma que o guia e os pareceres elaborados pelo Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde não especificam detalhadamente como viabilizar as recomendações trazidas, diminuindo sua possível aplicabilidade*[49].

Acolhimento do APR pelo Sistema de Incorporação

A Avaliação Tecnológica em Saúde (ATS) consiste na *análise multidisciplinar das implicações médicas, sociais, éticas e econômicas do desenvolvimento, difusão e uso de tecnologias em saúde*¹².

No Brasil, de acordo com o Guia de Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde, a análise contínua e síntese dos benefícios para a saúde, das consequências econômicas e sociais do emprego das tecnologias, deve considerar, além de aspectos como acurácia, eficácia e segurança, análises já realizadas para fins de registro do medicamento, ***a efetividade, custo, custo-efetividade e aspectos de equidade, impactos éticos, culturais e ambientais envolvidos na sua utilização*** (grifo nosso).

A ATS no Brasil deve auxiliar gestores *a tomar decisões racionais na escolha de quais tecnologias devem ser disponibilizadas e no planejamento da alocação de recursos financeiros*¹³, o que contempla a análise de elementos cruciais ao acordo de partilha de risco, como efetividade, custo-efetividade e equidade.

Na mesma linha, a análise de efetividade é considerada elementar para o resultado da ATS, após verificada a segurança e eficácia do medicamentos, como prevê a Nota Técnica: *O próximo passo é responder se o novo tratamento é efetivo. Para isso, a busca será direcionada aos estudos observacionais, do tipo registro ou ensaios*

¹⁰O CGATS ainda capacita os gestores e profissionais de saúde na área de ATS, elabora diretrizes técnicas e dissemina resultados de ATS para gestores.

¹¹NOTA TÉCNICA 29/2012/ATS/DECIT/SCTIE - BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Nota Técnica 29/2012/ATS/DECIT/SCTIE. Brasília, 2012.

¹²Rede Internacional de Agências de Avaliação Tecnológica - *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*. Disponível em: <http://www.inahta.org/HTA/>

¹³Site do Instituto de Avaliação Tecnológica em Saúde: <http://www.iats.com.br/?p=ats>

*clínicos pragmáticos. A efetividade está relacionada ao efeito da nova tecnologia em condições reais de utilização (benefícios, riscos e segurança em longo prazo)*¹⁴.

A nota está coerente com a Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde: *Os recursos existentes nem sempre são utilizados da forma mais efetiva e equitativa para que esse objetivo seja atingido. Para a garantia do princípio da integralidade, a incorporação de novas tecnologias deve ser realizada no sentido de privilegiar aquelas que forem eficazes e seguras, cujos danos ou riscos não superem os seus benefícios e que, beneficiando a todos os que delas necessitem, não causem prejuízo para o atendimento de outros segmentos da população*¹⁵.

A verificação do custo-efetividade, um dos motivos para o Acordo de Partilha de Risco e assumida como uma das modalidades de análise econômica realizadas pelo país, está considerada no parecer técnico para incorporação de tecnologias e deve ser concluída após a avaliação da segurança, eficácia e efetividade.

De acordo com a Nota técnica: *Nessa etapa, são desenvolvidos os estudos de custo efetividade, que indicam se o capital investido na nova tecnologia proporciona tanto benefício para a saúde quanto as outras opções disponíveis para a mesma enfermidade. Caso a relação de custo-efetividade seja favorável à nova tecnologia, será necessário determinar seu impacto orçamentário*¹⁶.

O processo administrativo para incorporação de tecnologia na CONITEC deve suceder à aprovação do medicamento pela Anvisa e a precificação de medicamentos pela CMED, conforme determinam os incisos II e VI do Parágrafo 1o do artigo 1o do Decreto 7.646/2011 (Brasil, 2011).

Faz-se ainda necessário que o interessado apresente, entre outros, *evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação e estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS (incisos IV e V do parágrafo 1o do artigo 15 do Decreto 7.646/2011)*.

Como vimos, as conclusões apresentadas para fins de registro do medicamento e, ainda, os estudos de efetividade, custo-efetividade e impacto orçamentário nem sempre são satisfatórios na missão de esclarecer todas as dúvidas que recaem sobre a decisão quanto à incorporação.

Ainda, a tarefa de pós vigilância é atribuída à Anvisa e importa na vigilância de Eventos Adversos (EA) e de Queixas Técnicas (QT) de produtos sob vigilância

¹⁴NOTA TÉCNICA 29/2012/ATS/DECIT/SCTIE - BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Nota Técnica 29/2012/ATS/DECIT/SCTIE. Brasília, 2012.

¹⁵Ministério da Saúde. Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS). Brasília, 2005

¹⁶NOTA TÉCNICA 29/2012/ATS/DECIT/SCTIE - BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Nota Técnica 29/2012/ATS/DECIT/SCTIE. Brasília, 2012.

sanitária.

Como frisamos aqui, os eventos em que se debruça a vigilância sanitária não se confundem com as evidências em que se sustenta o APR, mas estão alinhados, na medida em que o Estado reconhece a rapidez com que tem promovido a incorporação de tecnologias¹⁷.

Além da evidência científica, de maior relevância outros elementos que corroboram para a decisão quanto à incorporação, como os aspectos políticos, de equidade, impactos éticos, culturais e ambientais envolvidos na utilização da tecnologia (BRASIL, 2005), que também, não raro não podem ser mensurados na oportunidade da incorporação.

O APR foi pensado em torno da avaliação da tecnologia em condições reais de uso na tentativa de oferecer ao gestor uma ferramenta para decisão criteriosa, o que demonstra a pertinência desse contrato na estrutura jurídica do processo de incorporação brasileiro.

Significa dizer que as preocupações nacionais com as características da tecnologia a ser incorporada, traduzidas através de exigências legais, são similares a dos países que desenharam a partilha de risco com o objetivo de atender as mesmas demandas sem que isso, contudo, acarretasse em procrastinação do direito ao acesso à medicamentos.

Há de se complementar o argumento com a possibilidade do Ministério da Saúde figurar como interessado na incorporação e proponente no processo administrativo se beneficiando, portanto, do regime de partilha de risco para atender ‘a demanda pública de incorporação enquanto coleta as informações que lhe são igualmente exigidas por lei.

4.1.3 Regulação e Precificação de medicamentos

Precificação

O setor farmacêutico é regulado pela CMED, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, órgão interministerial responsável por, além de regular o Mercado, estabelecer critérios para a definição e o ajuste de preços de medicamentos.

A CMED, criada pela Medida Provisória nº 123, de 26 de junho de 2003, convertida na Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003, que define normas de Regulação econômica para o setor farmacêutico, tem a finalidade de promover a assistência farmacêutica à população por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

A CMED tem natureza perene. Trata-se de Conselho Federal formado pelo

¹⁷<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao+-+Pos+-+Uso>

Ministro da Saúde, Chefe da Casa Civil da Presidência da República, Ministro da Justiça e Ministro da Fazenda a quem a empresa produtora informa a pretensão de comercialização do produto em saúde.

A CMED atua na aquisição pública de medicamentos e adota um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado aos preços dos produtos vendidos para a Administração Pública. Esse desconto, chamado de Coeficiente de Adequação de Preços (CAP), estabelece um preço teto a partir do qual se iniciam as negociações para compras governamentais¹⁸. Definição do preço público de medicamentos está entre as competências da CMED, das quais destacamos¹⁹:

- I - definir diretrizes e procedimentos relativos **à regulação econômica do mercado de medicamentos;**
- II - estabelecer **critérios para fixação e ajuste de preços de medicamentos;**
- III - definir, com clareza, os critérios para a fixação dos preços dos produtos novos e novas apresentações de medicamentos, nos termos do art. 7º;
- IV - decidir pela exclusão de grupos, classes, subclasses de medicamentos e produtos farmacêuticos da incidência de critérios de estabelecimento ou ajuste de preços, bem como decidir pela eventual reinclusão de grupos, classes, subclasses de medicamentos e produtos farmacêuticos à incidência de critérios de determinação ou ajuste de preços, nos termos desta Medida Provisória;

A definição de critérios de precificação de medicamentos é tarefa atribuída à CMED. Significa que a precificação não está insculpida em norma rígida, permitido ao conselho *sugerir a adoção, pelos órgãos competentes, de diretrizes e procedimentos voltados à implementação da política de acesso a medicamentos, assim como propor a adoção de legislações e regulamentações referentes à regulação econômica do mercado de medicamentos* (Incisos VII e VIII do artigo 6º contido na MP 123/2003)

De acordo com Abreu, Garcia e Guioti, do Núcleo de Assessoramento Econômico em Regulação[3], as compras públicas de medicamentos apresentam alguns problemas, como:

Em análise comparativa, elaborada no ano de 2006, entre os Preços Fábrica (PF) e os preços de compras governamentais foram constatados os seguintes problemas:

- *TODOS os estados tinham efetuado, pelo menos, 4 compras com preços acima do PF.*
- *37% de todas as compras possuíam preços superiores ao PF, com as seguintes distribuições:*

¹⁸De acordo com a Resolução CMED no 3, de 02 de março de 2011.

¹⁹Medida Provisória nº 123, de 26 de junho de 2003 - D.O.U 27/06/2003

- 53% com preços de até 25% acima do PF.
 - 32% com preços entre 25% e 50% acima do PF.
 - 15% com preços 50% acima do PF.
- Os distribuidores, em muitos casos, praticavam preços superiores para os governos.

Apresentamos na Figura 4.2 o gráfico referente ao percentual de compras acima do preço de fábrica em 2006[3].

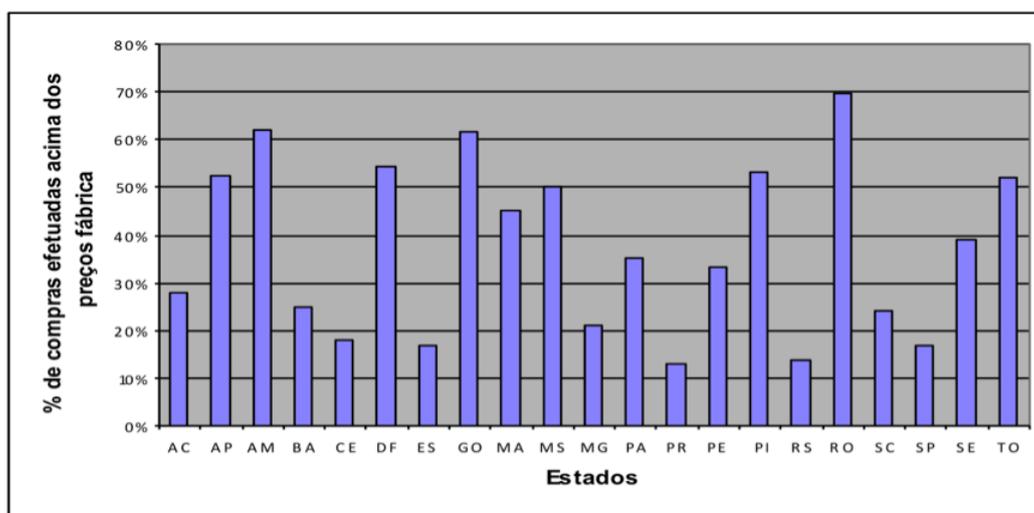


Figura 4.2: Percentual de compras acima do preço de fábrica em 2006

A regulação do mercado toma novos rumos em 2006, diante desse panorama e a partir da Orientação Interpretativa nº 2, de 13 de novembro de 2006, da CMED que determina que *nos fornecimentos para órgãos públicos através de licitações ou não, o Distribuidor é obrigado a vender os produtos tendo como referencial máximo o preço fabricante. Em qualquer operação de venda efetivada pelas empresas produtoras de medicamentos ou pelas distribuidoras, destinada tanto ao setor público como ao setor privado, deverá ser respeitado, para venda, o limite do Preço Fabricante, uma vez que o Preço Máximo ao Consumidor é o preço máximo permitido na venda de um medicamento no varejo, podendo ser praticado somente por farmácias e drogarias.*

Como vimos, o CAP é um desconto mínimo a ser aplicado ao Preço Fábrica - PF, pelas empresas produtoras e distribuidoras de medicamentos, ao realizarem vendas destinadas a entes da administração pública direta e indireta da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios²⁰.

²⁰O CAP é calculado a partir da média da razão entre o Índice do PIB per capita do Brasil e os Índices do PIB per capita da Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos, França, Grécia,

Através de Resoluções, a CMED tem definido para quais medicamentos deve ser aplicado o desconto mínimo do CAP. De acordo com Bruno Abreu e colegas,

Hoje o CAP deve ser aplicado nas compras públicas de medicamentos nos seguintes casos:

- *Produtos constantes na lista anexa ao Comunicado nº. 2, de 15 de fevereiro de 2012 ou mais atual.*
- *Produtos adquiridos por ordem judicial, independente de estarem contemplados na supracitada lista.*

O desconto mínimo obrigatório aos medicamentos comprados pelo poder público tem por finalidade *racionalizar o processo de compras de medicamentos, para que sejam observados os tetos legais de preços, além de reduzir os custos desses produtos para o governo*[3].

A criação do CAP é concomitante a estudos sobre o mercado farmacêutico no Brasil que identificaram *a dificuldade de estabelecimento de critérios de aceitabilidade de preços unitários de medicamentos, os quais podem servir como parâmetro estável e confiável o suficiente para subsidiar a tomada de decisão do gestor público*[113].

Aplicado o CAP ao preço do medicamentos o resultado é o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), um preço teto para compras governamentais.

Acima, concluímos que o APR está consonante com a função da CMED. Defendemos ainda que está consonante com seu dever, senão, vejamos:

A regulação econômica do mercado reduz abusos do poder de mercado mas não representa garantia de mercado justo, como reparam a desoneração de impostos sobre esses bens ou a atribuição de um preço máximo de venda ao governo, não garantem, por si só, melhoria da equidade do acesso a medicamentos, que dependem de diversas ações transversais. ... A regulação econômica não altera a estrutura do mercado, mas minimiza alguns efeitos da estrutura capitalista do acesso aos medicamentos.

Ainda, na estrutura legal de fixação de preços não é defeso ao gestor público a negociação de preços de medicamentos, o que pode, inclusive, resultar em preços inferiores ao limite máximo estabelecido.

4.1.4 Aquisição de medicamentos no Brasil

A aquisição pública de medicamentos no Brasil é um processo composto por diversas etapas administrativas que resulta na compra de medicamentos através da

Itália, Nova Zelândia, Portugal, ponderada pelo PIB. O Índice do PIB per capita é atualizado anualmente, sempre utilizando o índice mais recentemente publicado e considerado no cálculo do Índice de Desenvolvimento Humano – IDH, divulgado pela Organização das Nações Unidas – ONU.

*celebração de contratos, convênios, portarias ou outros meios legais para se firmar o quantitativo adequado com qualidade assegurada, ao menor custo possível, dentro da realidade do mercado, apoiando e promovendo uma terapêutica racional, em área e tempo determinados*²¹.

Para aquisição de medicamentos, consideram-se tanto aspectos jurídicos (cumprimento das formalidades legais), técnicos (cumprimento das especificações técnicas), administrativos (cumprimento dos prazos de entrega) e financeiros (disponibilidade orçamentária e financeira e avaliação do mercado)²².

O contrato que suporta a compra de medicamentos é regulado por leis próprias, sobretudo em razão da sua natureza de contrato administrativo, porque celebrado pela administração pública.

Mas trata-se, essencialmente, de contrato de compra e venda no qual as partes se obrigam, de um lado a entregar o domínio de uma coisa e, de outro lado, a pagar certo preço, conforme definição contida no artigo 481 do Código Civil Brasileiro²³.

A norma é coerente com os preceitos da doutrina especializada que descreve como compra e venda o contrato pelo qual uma das partes se obriga a transferir a propriedade de uma coisa à outra, recebendo, em contraprestação, determinada soma de dinheiro ou valor fiduciário equivalente”²⁴.

Conforme determina o comando constitucional²⁵, a aquisição de medicamentos no sistema de saúde do Brasil deve obedecer às regras quanto à licitações e contratos administrativos, sobretudo contidas na Lei de Licitação que estabelece normas gerais sobre licitações e contratos administrativos pertinentes a obras, serviços, inclusive de publicidade, compras, alienações e locações no âmbito dos Poderes da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios²⁶.

A administração pública está submetida à limitações ao direito de livre contratar uma vez vinculada às restrições estabelecidas pela lei no espírito de garantir o melhor uso do orçamento público para satisfação de interesses da coletividade.

A licitação é, nesse sentido, o instituto jurídico que pretende evitar a subjetivi-

²¹Ministério da Saúde – Protocolo de Assistência Farmacêutica em DST/HIV/Aids, 2010

²²A regulação de medicamentos no Brasil. Organizadoras Fernanda Pires Vieira, Camila Fracalossi Rediduiერი, Carolina Fracalossi Redigueri. Porto Alegre: Artmed, 2013

²³Brasil. Código Civil, 2002. Código Civil. 53.ed. São Paulo: Saraiva; 2002.

²⁴GOMES, Orlando. Contratos, 26ª Edição. Ed Saraiva 2008

²⁵Conforme inciso XXI do artigo 37 da Constituição Federal de 1988: Ressalvados os casos especificados na legislação, as obras, serviços, compras e alienações serão contratados mediante processo de licitação pública que assegure igualdade de condições a todos os concorrentes, com cláusulas que estabeleçam obrigações de pagamento, mantidas as condições efetivas da proposta, nos termos da lei, o qual somente permitirá as exigências de qualificação técnica e econômica indispensáveis à garantia do cumprimento das obrigações. Brasil. Constituição, 1988. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília: Senado Federal; 1988.

²⁶BRASIL, 1993 Lei 9666, de 21 de Junho de 1993 - Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências

dade nas compras públicas e promover o princípio da moralidade.

De acordo com Marçal, a licitação é um instrumento jurídico voltado para realização de valores fundamentais visando à concretização dos fins impostos à administração[72].

Trata-se de procedimento mandatório às entidades administrativas para estabelecerem relações de conteúdo patrimonial. Para tanto, devem garantir igualdade de condições entre concorrentes e escolher a melhor proposta dentre as oferecidas pelos interessados.

Há diferentes modalidades de licitação, ou seja, formas de condução do procedimento licitatório, conforme critérios estabelecidos na Lei de Licitações e Contratos Administrativos (lei no 8666/1993)²⁷.

O principal critério para determinação do modelo de licitação é o valor do contrato. O pregão, contudo, é adotado em razão da qualidade do bem, ou seja, objeto do contrato, que deve se tratar de bem comum. A definição legal de bem comum está contida no parágrafo único do artigo 1o da Lei 10520/2002, que reza: *Consideram-se bens e serviços comuns, para os fins e efeitos deste artigo, aqueles cujos padrões de desempenho e qualidade possam ser objetivamente definidos pelo edital, por meio de especificações usuais no mercado.*

Para compra de medicamentos o procedimento mais comum, e considerado bem sucedido pelas autoridades administrativas²⁸, é o pregão, regulado pela Lei 10.520/2002, considerando que medicamento se subsume ao conceito legal de bem comum e que esse procedimento é notadamente mais simples que os demais tipos licitatórios.

Escolher pregão eletrônico ou presencial é uma das estratégias para a aquisição com menores preços e agilidade²⁹.

²⁷São modalidades de licitação: **(a) Convite** – destinada a aquisições de até R\$ 80.000,00 (oitenta mil reais). É a modalidade de licitação entre interessados do ramo pertinente ao seu objeto, cadastrados ou não, escolhidos e convidados em número mínimo de três pela Unidade Administrativa. Cópia do convite também deve ser afixada em local apropriado, de forma a que os demais interessados cadastrados do ramo possam conhecê-lo e manifestar seu interesse com antecedência de até 24 horas da apresentação das propostas. Prazo de divulgação: no mínimo cinco dias úteis. **(b) Tomada de preços** – destinada a aquisições de até R\$ 650.000,00 (seiscentos e cinquenta mil reais). É a modalidade de licitação entre interessados devidamente cadastrados ou que atenderem a todas as condições exigidas para cadastramento até o terceiro dia anterior à data do recebimento das propostas, observada a necessária qualificação. Prazo de divulgação: no mínimo, 15 (quinze) dias. Meios de divulgação: Diário Oficial e jornal de grande circulação. **(c) Concorrência** – destinada a aquisições acima de R\$ 650.000,00 (seiscentos e cinquenta mil reais). É a modalidade de licitação entre quaisquer interessados que, na fase inicial de habilitação preliminar, comprovem possuir os requisitos mínimos de qualificação exigidos no edital para execução de seu objeto. Prazo de divulgação: no mínimo, 30 (trinta) dias. Meios de divulgação: Diário Oficial e jornal de grande circulação.

²⁸Ministério da Saúde. Aquisição de Medicamentos para Assistência Farmacêutica no SUS. Série A. Normas e Manuais. Brasília, 2006

²⁹Importante frisar que, para além da forma que a compra pública assume, há estratégias gerenciais e administrativas que otimizam a aquisição de medicamentos. O aumento do volume de

A necessidade da administração pública proceder ao processo de compra e venda com as limitações impostas pela licitação distingue a aquisição de medicamentos no Brasil e outros países, limitando a possibilidade de ampla negociação entre a administração pública e a companhia, o que, aparentemente, inibe a adoção do contrato de partilha de risco no país.

Restou demonstrado, acima, que o gestor pode, a fim de obter menores preços para o medicamento, negociar os termos de sua compra. Ainda, a obrigatoriedade de observar os termos da lei de licitação não impede o uso do Acordo de Partilha de Risco no Brasil, considerando, em primeiro lugar, que o próprio diploma legal estabelece hipóteses que dão causa à Dispensa ou Inexigibilidade de licitação desobrigando, portanto, a Administração pública de proceder à licitação para contratar.

A norma contida no artigo 25 da Lei de Licitações elenca as hipóteses de inexigibilidade. Merece especial destaque para o inciso I, o qual se subsume a compra de medicamentos patenteados ou, por outra razão, sem concorrência no mercado nacional:

*Art. 25. **É inexigível a licitação** quando houver inviabilidade de competição, em especial: I - para aquisição de materiais, equipamentos, ou gêneros que só possam ser fornecidos por produtor, empresa ou representante comercial exclusivo, vedada a preferência de marca, devendo a comprovação de exclusividade ser feita através de atestado fornecido pelo órgão de registro do comércio do local em que se realizaria a licitação ou a obra ou o serviço, pelo Sindicato, Federação ou Confederação Patronal, ou, ainda, pelas entidades equivalentes; (grifo nosso) (BRASIL, 1993)*

Além disso, é oportuno destacar a promulgação da Lei 12.349, de 15 de dezembro de 2010, resultado da conversão da MPV 495/2010, que altera as regras do sistema de licitações incorporado em seu texto, como *mens legis*, estabelecer meios para que o Estado, ao licitar na figura de consumidor atue simultaneamente como agente propulsor do desenvolvimento, especialmente da inovação tecnológica[11].

O APR, portanto, pode ser discutido entre Estado e IF, respeitados os preceitos para os contratos públicos de aquisição de medicamentos.

4.1.5 Poder de compra do Estado

Por fim, trazemos à baila o poder de compra do Estado, argumento relevante e pertinente para a conclusão pela possibilidade de introduzir o APR ao sistema de saúde nacional.

medicamentos associado à entrega por etapas promove a diminuição do preço, a associação entre pequenos municípios lhes permite aumentar o poder de negociação e usufruir de melhor infraestrutura de compras, e por fim, o cadastro de fornecedores contendo informações sobre empresas com capacidade de atender as demandas com preço e qualidade e catálogos com as informações técnicas sobre os medicamentos.

De acordo com Denis Barbosa, *A ação estatal tem condições de incentivar a geração de novas tecnologias, ou de alternativas às fontes de tecnologia, através da concentração e direcionamento de seu poder de compra*[11].

O trabalho do Professor Denis Barbosa se dedica ao poder de compra do estado no intuito de promover o desenvolvimento tecnológico no setor farmacêutico. O APR não se encerra em método de promoção eficiente de compras públicas, cujo único propósito é a compra racional de medicamentos. Ao contrário, o que se pretende é ajuste de preços através de desenvolvimento do conhecimento acerca da tecnologia e seu uso no país. Acrescente-se que, indiretamente, como já notamos, o APR nos moldes como sugerimos adiante seja estruturado, conta com a participação social e devolve à indústria meios de adequar o desenvolvimento de novas tecnologias às justas expectativas do Estado e cidadãos.

O desenvolvimento do conhecimento tecnológico e a contribuição do acordo para definição de metas de desenvolvimento industrial são consideradas funções extra-aquisitivas do poder de compra do Estado, enquanto a eficiência, função de racionalização cooperativa[11].

Concluimos que da análise das leis específicas quanto à incorporação, precificação e aquisição de medicamentos e dos princípios norteadores insculpidos na Constituição Federal, não há impedimento, mas incentivo à adoção do APR como meio de estimular a inovação tecnológica e o acesso a medicamentos no Brasil.

4.2 Diretrizes para Adaptação do APR ao SUS

Reconhecendo a possibilidade jurídica e técnica da adoção do acordo de partilha de risco para aquisição pública de medicamentos no Sistema Público de Saúde, passamos às considerações sobre em que oportunidade e de que modo os APR podem ser melhor aproveitados pelo país.

Preliminarmente, nos parece claro que da experiência internacional, em que pese a mencionada ausência de literatura consolidada, de publicação de dados oficiais e dos termos contratuais, é possível antever alguns desafios experimentados e sugerir, à luz do sistema de saúde nacional, soluções e adaptações ao nosso sistema.

É inegável que cada país deve, para adoção do mecanismo alternativo de compra de medicamentos com partilha de risco, que representa uma nova modalidade de interação com a Indústria Farmacêutica e outros interessados, reconhecer suas peculiaridades e traçar metodologia própria para alcançar o desfecho pretendido.

De acordo com Carlson:

From a global perspective, adoption of PBRsAs by a given country may be influenced by a number of key factors to include the dominant payer type (pri-

vate vs. public), data collection infrastructure, and the use of HTA and health economics evaluation methods[26].

Imperioso destacar que os acordos de partilha de risco estão na sua infância, mas é possível avançar na adoção do modelo a partir da prática internacional. A propósito, nosso entendimento é que a ausência de experiência anterior e a aplicação açodada do contrato, sem regras previamente estipuladas ou discussão anterior com setores interessados, impediram que alguns acordos alcançassem seus objetivos na sua plenitude.

4.2.1 Quando usar o APR

Nos parece claro que há para a administração pública sanitária mais que o interesse, mas a urgência de desenvolver mecanismos para gastar menos com produtos mais eficientes para o melhor cumprimento do direito à saúde nos termos constitucionais.

O Acordo de Partilha de Risco oferece o potencial de mitigar os impactos negativos da incerteza e dar ênfase aos benefícios terapêuticos do medicamento em reais condições de uso. Alcançar esse fim é, todavia, uma questão de análise de oportunidade e estabelecer critérios para essa decisão tem se apresentado árdua tarefa.

Há autores, como Claus Moldrup[80], que se vale de critérios de exclusão para instruir a tomada de decisão do gestor quanto ao momento para o APR. Para ele:

A no cure, no pay policy cannot be considered as part of rational pharmacotherapy unless the price of the product is unchanged and the strategy is not intended to change current treatment recommendations. Thus, it is not rational pharmacotherapy if a no cure, no pay strategy is introduced to move a drug from second line treatment to first line treatment. In other words, the strategy is only applicable for shifting market share within analogue products.

Há consenso que as vantagens do APR advêm da escolha do momento e do produto ideais para o uso da partilha de risco. A opinião exortada pela literatura é que o acordo deve ser usado sob regime de exceção[66]. Em algumas circunstâncias, pode ser um instrumento bem-sucedido para tratar das limitações do orçamento para saúde, da incerteza quanto à efetividade e para garantir a otimização do gasto[25].

Procuramos contribuir com a discussão de critérios a serem ponderados para aplicação do APR.

Decisão Administrativa

A partir desse estudo restou evidente que o contrato de partilha de risco é apenas uma estratégia dentre tantas outras criadas no intuito de oportunizar o Estado e a IF com um instrumento alternativo para promover a assistência farmacêutica.

Se não houver interesse e desejo da administração pública de alterar, ainda que minimamente, o sistema de incorporação e precificação de medicamentos no Brasil, que já dá sinais de insuficiência diante do novo contexto na área da saúde, não há que se perquirir quando ou como usar o APR ou qualquer outra medida alternativa.

Sobre o Esquema para Esclerose Múltipla, Charles Dobson, ao tratar das circunstâncias políticas que redundaram na decisão pela implementação do esquema, informa que o acordo para EM foi o primeiro nesse sentido e se deu logo no começo da existência do NICE. Para ele, havia enorme interesse político nessa avaliação pelo NICE.

Klemp, por sua vez, ressalta o colapso do complexo do sistema, especificamente do método de precificação através de referência internacional, para sugerir o uso de APR[66].

Capacidade em ATS

Ao gestor cabe criar uma estrutura de valor da informação para comparar custos e benefícios das decisões quanto à incorporação da tecnologia através do APR.

No que concerne aos aspectos da inovação apresentada pelo medicamento, primeiramente nos pareceu claro que o APR não se presta a espantar todas as incertezas que da tecnologia decorrem. Mas, para aplicação desse modelo de contrato, o gestor deve ponderar se o acordo pode resolver as incertezas remanescentes ao registro do medicamento, oferecendo informações complementares suficientes para a decisão quanto à incorporação definitiva e o preço justo.

Sugere-se que o APR deve ser usado apenas se a ATS identifica problemas ou incertezas relevantes para decisão pela incorporação tradicional. Pode ocorrer quando há uma falta de consenso ou circunstâncias importantes relativas à tecnologia, como necessidade médica não satisfeita ou ausência de outras opções terapêuticas.

Dúvidas quanto ao aspecto tecnológico podem incluir situações em que o impacto da tecnologia é susceptível de ser disruptivo ou quando os dados sobre a eficácia clínica ou de custo-efetividade de uma tecnologia inovadora são limitados ou se há uma necessidade urgente de política. Se a ATS não identifica qualquer preocupação relevante para a decisão de cobertura, as três abordagens tradicionais podem ser tomadas: incorporar sem restrição, incorporar com alguma restrição no Protocolo Clínico ou não incorporar[66].

No Brasil, o desejo de aceitar incertezas em situação como a das doenças órfãs deve se refletir na escolha pela adoção do APR.

Quanto à capacidade de avaliação tecnológica, as partes devem concluir se é viável um processo de coleta de evidências eficiente e se há estabelecida boa prática profissional para tanto[54].

Para Klemp, deve ser possível medir os desfechos em condições reais de uso de modo a atender os requisitos de governança da pesquisa[66].

Por outro lado, o APR não pode servir para suplantiar a necessidade de fortalecimento da pesquisa clínica fora do escopo das medidas alternativas, necessária ao registro e as bases do próprio APR.

Trevor Jones declarou que para a mudança na política do Reino Unido quanto à precificação de medicamentos que vigia há 40 anos era necessário o fortalecimento da ATS. Como ponto inicial das políticas vindouras, como o PAS, foi estabelecido o NICE.

Conforme entrevista realizada com Brian Godman, um robusto sistema de avaliação de tecnologias é um dos requisitos para adoção dos acordos de partilha de risco pelo Brasil. A avaliação prévia do valor da inovação permite ao Ministério da Saúde estabelecer critérios que serão avaliados quando o medicamento for distribuído e limites para redução de preço. O conhecimento da inovação e o estabelecimento de uma política de valores proporcionais ao grau de inovação em produtos de saúde apodera a administração pública nas discussões de metas de desempenho a serem alcançadas pelo produto.

Custo x Benefício

Deve o gestor ponderar o custo de oportunidade entre as vantagens e desvantagens do esquema, ou seja, entre o valor dos dados que serão obtidos e o custo da execução do acordo.

O custo demandado para a operacionalização do sistema de partilha de risco, considerando as despesas tanto na gestão como na prestação do cuidado, devem ser proporcionais aos potenciais ganhos.

Como ilustra Carlson: *Arrangements that utilize existing administration systems but which include reasonable proxies for clinical outcomes provide a great middle ground*[26].

Como já apresentado no capítulo anterior, a execução do APR envolve desenvolvimento de protocolos para coleta de dados, negociação dos acordos, avaliação do desempenho do produto, formalização de políticas públicas de regulamentação do esquema, desenho de procedimentos para resolução de conflitos, entre outras atividades, o que pode envolver alto consumo de tempo e de dinheiro que as companhias e a administração pública precisam averiguar se desejam dispor. A falta de reflexão de custos em relação aos benefícios decorre, a nosso ver, a conclusão superficial de que a partilha de risco não deve ser adotada em qualquer hipótese.

Quanto ao fardo administrativo, o PPRS/2014 estabelece um critério para orientar a administração pública na definição se é vantajoso celebrar o contrato: *Any PAS should be operationally manageable for the NHS without unduly complex moni-*

toring, disproportionate additional costs and bureaucracy. Any burden for the NHS should be proportionate to the benefits of the PAS for the NHS and patients[110].

Prescreve o PPRS/2014 que os custos totais para o SNS de qualquer um desses acordos devem ser incluídos nos custos considerados pela Comissão de Avaliação para aprovação ou não do contrato[110]. É importante que a carga administrativa do PAS permaneça viável para todas as partes envolvidas na sua operação. É razoável que o Departamento de Saúde tenha em conta esta questão ao considerar a viabilidade das propostas do PAS.

De acordo com Jane Robertson, ao criticar o emprego do APR na Austrália: *The successful operation of the pharmacoeconomic requirements of the PBS listing processes depends on a clear definition of the true costs of new pharmaceutical products, by comparison with the drug most likely to be replaced in practice*[98].

Cabe ao gestor sopesar se o grau de incerteza que o medicamento apresenta e se as evidências coletadas podem justificar a incorporação, ou, por outro lado, se o alto grau de incerteza justifica não assumir as despesas e custos operacionais do APR.

As partes devem considerar se são aceitáveis os graus de incerteza, mesmo após as evidências adicionais serem coletadas, assim como os custos da coleta de evidências e os desafios da implementação do esquema[54].

Para Joseph Cook em opinião publicada na Revista *Pharmacoeconomics* em 2008, o acordo de partilha de risco *may play a useful role in enhancing economic efficiency*[34].

Adrian Towse oferece, sob a perspectiva econômica, importante distinção entre diferentes perfis dos gestores públicos, o que resulta na pertinência ou não do acordo. Para esse autor há duas pretensões: usar o orçamento público limitado para promover a saúde de forma eficiente ou evitar o risco de exceder o orçamento disponível. Se se trata da primeira, é pertinente o uso de programas de coleta de informação para manejo do impacto financeiro e benefícios terapêuticos. Mas, em regra, ele conclui, a preocupação se resume às despesas públicas[106].

Fernando Antonanzas, do Departamento de Economia da Universidade La Rioja, Espanha, publicou artigo em 2011 na Revista *Health Economics, Policy and Law*, no intuito de contribuir com critérios para a decisão administrativa quanto à adoção do APR. Sua avaliação é, contudo, estritamente de natureza econômica: *the optimal contract depends on the trade-off between the monitoring costs, the marginal production cost and the utility derived from treatment. A non-risk-sharing agreement will be preferred by the health authority, if patients who should not be treated impose a relatively low cost to the health system. When this cost is high, the health authority would prefer a risk-sharing agreement for relatively low monitoring costs*[8].

Por outro lado, o Estado deve ponderar a necessidade de inserir no sistema público determinado medicamento, promovendo o acesso àquela tecnologia. Nesse

sentido, o Estado pode ser atacado se, por um lado, deixa de oferecer um determinado medicamento através de APR que se mostre custo-efetivo posteriormente ou por arcar com as despesas financeiras e atividades administrativas para implementar o APR e introduzir um medicamento que não apresente custo-efetividade.

Nessa apreciação de custos em face dos benefícios deve ser levado em conta o dever do Estado de promover o acesso a medicamentos como um benefício ponderado em relação às despesas do contrato. A proporção entre encargos e vantagens ao sistema de saúde deve incluir a promoção do acesso à saúde como um benefício, embora intangível.

Tania Stafinski compartilha desse entendimento ao comentar o reflexo das decisões no Reino Unido: *Reimbursement decisions that deny access to high-end medicines are also highly politicised, due in part to the fact that money spent on pharmaceuticals comes directly from public funds. As a result, rightly or wrongly, decisions about whether a specific drug should be reimbursed are potentially weighed up against all other items of public spending*[104].

A reflexão quanto ao custo e vantagens não deve perder de vista a razão de ser do APR. Daí a pertinente observação de Meir Pugatch, Paul Healy e Rachel Chu no relatório *Sharing the Burden*, publicado pela *The Stockholm Network*[95]: *One of the main reasons why risk-sharing schemes have been so difficult to implement, despite the fundamental consensus as to why they are important, is because they have been used for motives aside from purely providing patient access.*

E complementam: *if policymakers see risk-sharing as a “golden bullet” for driving down costs, they are mistaken. Using risk-sharing as a convenient fig leaf for cutting pharmaceutical prices undermines the potential for creating a true concept of risk-sharing, whereby payers and manufacturers work together to distribute risk between them for the public good.*

A decisão quanto à adoção do APR deve sopesar todos os elementos em conjunto. No exame de Stafinski sobre partilha de risco no NHS, Reino Unido, a falta de regulamentação e, portanto, critérios de adoção, transformou a medida em um instrumento para evitar a rejeição da incorporação: *risk-sharing in the NHS has only ever really been resorted to in response to the rejection of drugs for reimbursement by NICE and is not yet a part of the original drug approval process, despite calls from NICE’s chief executive Sir Andrew Dillon for it to be included. Instead, it is mainly an afterthought prepared at the last minute to save the drug approval process from collapse*[104].

O Guia de Boas Práticas da ISPOR oferece alguns elementos para a decisão sobre adoção do APR[54]. A contribuição merece transcrição, com a ressalva de que nos parece análise com escopo tecnológico e econômico, ausentes elementos imprescindíveis como fortalecimento dos Centros de Pesquisa e das atividades em

ATS no país, relação colaborativa com a IF, o fenômeno da judicialização no Brasil e o dever de garantia do acesso à saúde.

Na perspectiva da ISPOR, o gestor deve ponderar:

- O valor esperado das possíveis pesquisas em relação ao preço do medicamento e a população de pacientes em que será utilizado.
- O custo direto da coleta de evidências, em termos de despesas financeiras e atividades administrativas
- O custo de oportunidade de qualquer atraso no acesso que possa resultar do uso do acordo, considerando a possibilidade de resultados negativos para a população
- A existência de algum evento irreversível no processo, como por exemplo: i tornar ainda mais difícil a desincorporação do medicamento; ii Dificultar ou mesmo impossibilitar a realização da pesquisa com a adoção do medicamento (nesse último caso, sugere-se o uso de OWR em outro sistema de saúde ou OIR)

Cada item necessário à avaliação quanto à aplicabilidade do APR deve ser analisado em relação aos demais ou conjuntamente, tanto pelo Estado como pela IF.

Um terceiro ponto se refere à possibilidade financeira do Estado arcar com as despesas da incorporação definitiva do medicamento nos preços limítrofes do contrato. Em outras palavras, do APR pode resultar a incorporação definitiva do medicamento e/ou a redução ou manutenção do preço de mercado. O Estado deve prever se há orçamento para todas as hipóteses[16].

Sob a perspectiva da IF, o APR pode ser desejável como modo de contornar a aversão do Estado ao risco, reduzindo, portanto, o tempo para acesso ao Mercado. O risco de estender o período de desenvolvimento envolve a possibilidade de ainda assim não demonstrar ao Estado os benefícios e evidências exigidos, de desperdiçar parte do tempo em que é concedida a exploração com exclusividade através da patente e, por fim, permitir que um competidor acesse o mercado.

Conclusão

Dentre as ponderações, destacamos a opinião de Espín e Russo, que ressaltam a importância do APR na promoção do acesso como um fator para adotar o APR.

La extensa casuística nos ha señalado que los acuerdos de riesgo compartido basados en resultados en salud han sido una de las soluciones utilizadas para no dejar de financiar medicamentos que, a juicio del NICE, son ineficientes

porque son muy caros para los resultados en salud que proporcionan (determinados a través de un Ratio coste-efectividad incremental y un umbral de eficiencia previamente determinado)[45].

Tipo de tecnologia

Partindo da premissa que o APR é um instrumento a ser usado em situações excepcionais, sua adoção requer análise crítica do tipo de tecnologia que se mostrou mais adequada a figurar como objeto dessa modalidade contratual.

Nesse sentido, alguns critérios quanto à tecnologia são destacados pela literatura.

Na opinião de Claus Moldrup, devem ser indicados ao APR tecnologias endereçadas a grandes grupos de pacientes, por questões éticas e para justificar o investimento na execução do contrato[80].

A opinião de Moldrup é anterior às principais experiências e regulamentações sobre o tema. É pertinente que os benefícios decorrentes do APR se estendam à grande parcela da população, mas a opinião corrente, sobretudo sustentada na experiência do esquema para Esclerose Múltipla, é que o número de pacientes eleitos para participar do programa não pode ser grande.

Conforme estabelece o PPRS/2014: *A PAS is unlikely to be suitable for a medicine widely used in primary care.*

Isso se deve à dificuldade de rastrear resultados em grupos numerosos de pacientes.

A indicação mais comum é para medicamentos novos, de alto custo e com alto grau de incerteza sobre seu desempenho[34, 96].

Neumann recomenda o APR para produtos muito caros, para os quais haja incerteza substancial quanto à efetividade e, na perspectiva do APR como instrumento que aprimora a racionalidade no uso de medicamentos, quando houver preocupação da administração sobre o uso inapropriado sem prazo suficiente para coleta de informações[82].

Outra sugestão importante é a de Tania Stafinski[104], para a qual os critérios incluem: (i) tecnologias para condições severas ou necessidades relevantes não satisfeitas; (ii) tecnologias que possam estar associadas a impacto orçamentário significativo tanto pelo preço da unidade como pela alta utilização; (iii) tecnologias onde há possibilidade de ser incorporada de forma definitiva a partir do APR; (iv) tecnologia que exija o menor sacrifício administrativo.

Entendemos, contudo, que os critérios mais pertinentes são: a necessidade médica, o alto preço da tecnologia e o alto grau de incerteza associado à possibilidade de aferição objetiva de desfechos em reais condições de uso.

Preço

Entre os tratamentos mais caros, que vêm merecendo a atenção da administração pública e reclamando por medidas alternativas como a partilha de risco, estão os biotecnológicos, oncológicos e tratamentos para doenças crônicas.

Em recente artigo publicado por Carlson: *The most common therapeutic area for arrangement development was oncology, an area with rapidly escalating prices, perhaps due to market spiral pricing or related pricing strategies*[26].

Para Joshua Cohen, pesquisador Senior no *Tufts Center for the study of Drug Development*, essa é a razão de ser do APR: *risk-sharing has developed due to the rising costs of biopharmaceuticals, especially in the specialty medication market. However, patients still want access to these medications despite the costs and uncertain or marginal outcomes associated with some biologics*(cited by Sederstrom[103]).

Também são candidatos produtos com alto impacto no orçamento seja pelo alto preço ou pelo grande volume porque representam áreas de alto escrutínio pela administração. Como oncológicos ou crônicos no lugar de doenças agudas[25].

Nesse sentido, as doenças crônicas surgem como indicadas ao APR pelo OFT em detrimento dos tratamentos para doenças agudas³⁰.

Relatório de Ferrario e Kanavos[48] se esforça para mapear os tipos de tecnologias adotadas, ressaltando a marcante diferença entre oncológicos e demais tratamentos, justificada pelo alto preço e maior grau de incerteza. Assim, antineoplásicos e agentes imunomoduladores representam 37.3% de todos os acordos, seguidos por medicamentos para trato alimentar e metabolismo (16,5%) e sistema nervoso (9.8%). Em todos os Estados-membros, os acordos envolvendo medicamentos Classificação ATC-L (oncológicos, imunossupressores e imunoestimulantes) representam a maioria dos acordos.

No mesmo sentido o resultado apresentado por Tania Stafinski[104]. Da análise de 26 programas de pagamento por desempenho, indicações incluíram *primary pulmonary hypertension (n = 1), benign prostatic hyperplasia (n = 1), smoking cessation (n = 1), multiple sclerosis (n = 1), dyslipidaemia (n = 2), schizophrenia (n = 3) and cancer (n = 17)*. (grifo nosso)

É comum que as tais tecnologias eleitas acabem por reunir as características da demanda do paciente, alto custo para o Estado e elevado grau de incerteza quanto ao desempenho ou volume.

³⁰Office of Fair Trading (OFT). The Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS): An OFT Market Study. 20/02/2007 http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140402142426/http://www.oft.gov.uk/shared_oft/reports/comp_policy/oft885.pdf

Necessidade

Evidente que os critérios de escolha das tecnologias pertinentes ao APR estão relacionados. Se puder manejar melhor o preço do medicamento a Administração Pública minimiza os efeitos do custo de oportunidade. Nessa linha a opinião de Zaric[124]: *As drugs become more expensive, continued research on the design and implementation of risk-sharing contracts will become increasingly important to continue ensured access.*

A regulamentação do acordo pelo PPRS/2014, por sua vez, prevê a possibilidade de uma proposta de acordo seja analisada simplesmente por oferecer maiores benefícios para os pacientes, permitindo, por exemplo, que o sistema público atenda a uma necessidade insatisfeita.

Incerteza e avaliação de desempenho

Quanto à aferição de desempenho Moldrup[80] concorda que para assumir o APR como política pública as tecnologias eleitas ao instrumento devem possibilitar o monitoramento por métodos simples de análise de efetividade, como pressão alta, nível de açúcar no sangue ou concentração de colesterol; tanto quanto possível o paciente e/ou o profissional da saúde devem poder avaliar os efeitos do tratamento por conta própria, como ocorre em medicamentos para parar de fumar, disfunção erétil, infecções ou agravamento da doença que conduza à cirurgia.

Neumam concorda que devem haver critérios de avaliação de desempenho claros e simples[82].

Para Carlson[25], os APR devem ser usados para produtos com métodos simples de avaliação dos efeitos no tratamento e dá como exemplo a diminuição da pressão sanguínea ou nível de colesterol. Também sugere produtos que permitam desfechos bem definidos (o tumor respondeu ou não ao tratamento).

Ainda no Relatório promovido pelo Parlamento Inglês, o APR é indicado para tratamento nos quais é possível a aplicação de biomarcadores para aferição de desempenho:

Some treatments may be more suitable for risk-sharing than others. Bortezomib, for example, lends itself to such a scheme because there is a protein marker that indicates whether a patient has responded to the drug or not. Dr Barker told us that such markers were likely to be more common in the future: increasingly we are developing markers of response and so it will be more practical for medicines to be given with a marker of response as a diagnostic so that everybody has the confidence, the patient has the confidence, the clinician has the confidence, the NHS has got the confidence that this is being given to a patient for whom it will work[85].

Medicamentos aprovados por regime de *fast track* são indicadas ao APR por apresentarem alto grau de incerteza quanto à efetividade. Entre eles, Wookcock destaca os medicamentos para as doenças órfãs:

When trials to confirm efficacy are not completed, regulators are faced with the choice of withdrawing the drug from patients who have a serious or life-threatening disease lacking alternative therapy or acceding to ongoing marketing without clear evidence of efficacy[122].

Para Charles Dobson, em entrevista realizada nesse estudo, está claro que a vantagem da aplicação do *Risk Sharing* é que as evidências submetidas pelas companhias ainda contêm muita incerteza. Se há evidências muito boas nos testes clínicos, a droga é eficiente e é possível saber o resultado, não há que usar o APR. Mas se há grande incerteza, o APR é aconselhável.

Adamski, Klim e Splawinski, ao comentarem a introdução do APR no sistema de precificação de medicamentos, indicam os tratamentos para doenças órfãs e oncológicos, em razão do incerteza clínica:

because of the character and consequences of illness the drugs are used for. In most cases full evaluation of added therapeutic value is not possible and if registration is prolonged (to obtain full therapeutic data) candidate patients may not benefit from potential valuable drugs. For this reason it is believed that the appropriate system of conditional reimbursement, possibly at the European level, should be worked out[4].

É firme a posição de Ellen Thoe, em entrevista realizada para essa tese, no sentido de que deve haver uma política especialmente dedicada à promoção do desenvolvimento, redução do preço e ampliação de acesso para doenças órfãs e negligenciadas, considerando suas peculiaridades e o caráter humanístico que o atendimento dessas doenças reclama³¹.

Sob a perspectiva da IF, Moldrup[80] entende que é pertinente o uso de tecnologias que tenham parte do mercado menor que seus potenciais benefícios ou que enfrentem *heavy competition from several “me too” products or generic drugs*.

Entre as exigências para submissão do pedido de incorporação de novo medicamento no Brasil está o estudo comparativo com o tratamento vigente, tanto quanto aos aspectos econômicos como científicos.

³¹Encontramos algumas iniciativas para promoção dos tratamentos de doenças órfãs ou raras, que pretendem estabelecer bancos de dados comuns, critérios de qualidade e estrutura política. *There are four complementary EU initiatives to improve patient registries for rare diseases: the EPIRARE project, the PARENT joint action, the EUCERD joint action and the International Rare Disease Research Consortium (IRDiRC). The overall aim of these initiatives is to establish common data sets, quality criteria, and a political framework* (EUCERD 2011).

O acordo de partilha de risco pode ser uma oportunidade para essa verificação, considerando que, em regra, os tratamentos são aprovados com estudos clínicos que equiparam o novo medicamento ao padrão existente.

Esse é um elemento vantajoso para a Administração Pública. O professor Nicholl, em declaração proferida no Parlamento Inglês sobre o trabalho do NICE, em especial da aplicação do APR, indicou:

risk sharing schemes would be suitable to determine the relative prices of two treatments where patients and clinicians have not yet decided which treatment is preferable[85].

Para Zaric, o APR serve como estratégia de demonstração de custo-efetividade – notadamente para os acordos em que o risco se baseia no desempenho - e ressalta o benefício do APR como instrumento de promoção do uso racional de medicamentos para aqueles em que o risco recaia sobre o volume:

Manufacturers may use risk sharing to ensure that new drugs have acceptable cost effectiveness ratios. This may be beneficial for expensive drugs or for drugs where there is potential for substantial use outside of the target group[123].

4.2.2 Como usar o APR

Entendemos que para o Brasil acolher o modelo de partilha de risco proposto no APR é indispensável a elaboração de regras, discutidas com as partes interessadas mas promulgadas pela Administração Pública a fim de regular, primeiramente, a adoção do APR pelo sistema público, o que implica em conceber seu conceito, regras para aplicação, princípios gerais, dirigidas a toda sociedade, sobretudo, ao próprio Ministério da Saúde e à IF, profissionais da área de saúde, pacientes e associações de pacientes, agências reguladoras, gestores municipais, estaduais e federais. A aplicação do contrato deve atender ao protocolo, guia ou uma estrutura oferecida.

Segundo, deve estabelecer regras mínimas a fim de padronizar a estrutura do contrato a ser celebrado entre as partes, sobretudo Estado e IF, que sustentarão o APR.

Diante da experiência da Itália, Austrália e Reino Unido, nos parece essencial que os principais termos do acordo sejam estabelecidos pela autoridade administrativa e amplamente divulgados. Caso contrário o contrato, sem controle ou algum grau de rigidez, ficará sujeito a decisões casuísticas quanto à aplicação desse modelo de compra e ao próprio conteúdo contratual.

Contrato

Natureza jurídica da partilha de risco

A regulamentação da partilha de risco como política de incorporação assim como instrumento contratual deve partir do reconhecimento de sua natureza jurídica.

Os acordos de pagamento por desempenho não são, em sua estrutura nuclear, contratos novos. Há muito se vincula o pagamento a um evento futuro ou desfecho desconhecido. Os contratos de partilha de risco se distinguem por apresentarem detalhes sofisticados relacionados à tecnologias na fronteira do conhecimento e o contexto peculiar do setor da saúde.

Fizemos duas distinções importantes na discussão sobre o conceito que vale retomar:

- Primeiro, que é imprescindível isolar o contrato no qual o preço está vinculado a evento futuro e incerto, como desempenho ou volume, das demais medidas que eventualmente recebam a mesma denominação ou estejam agrupadas sob o mesmo tipo do contrato, embora não o sejam. As demais medidas, como Incorporação Condicionada ou Registro Escalonado, que tratamos anteriormente, podem ser experimentadas concomitantemente pelo MS, mas não vinculam preço da tecnologia ao desempenho.
- Segundo, que na partilha de risco propriamente dita existem diferentes modos de prever a flexibilização do preço, conforme formas diferentes de pagamento. Devemos avançar lembrando que as variações no modo de pagamento não descaracterizam a natureza do contrato.

Contudo, não estão sob a mesma classificação de contratos aqueles em que há abatimento no momento da celebração do contrato, ou seja, os acordos de Desconto Direto, tão pouco os que garantem as partes possibilidade de rever o preço ao longo da execução do contrato. Esses últimos estão afeitos ao que, na doutrina jurídica nacional, chamamos de Teoria da Imprevisão e onerosidade excessiva aplicadas.

No Brasil, os contratos administrativos, pela sua própria natureza, são passíveis de revisão por interesse da própria administração ou pela superveniência de fatos novos que tornem inexecutável o acordo inicial.

A IF pode, por confiar no desenvolvimento da tecnologia, propor partilha de risco por garantir o desempenho. Mas a garantia é, em regra, uma cláusula acessória ao contrato de compra e venda. Distingue do APR porque o preço é fixado no início do contrato e a garantia utilizada em hipótese de falha, defeito ou prestação inadequada.

Na grande maioria das vezes, o uso da expressão *outcome guarantee* é inapropriada, porque trata de vincular o preço ao desempenho, ou seja, um contrato de partilha de risco.

Diretrizes do Contrato

Entendemos por imprescindível que a partilha de risco assumida pelas partes seja formalizada entre o Estado e a IF e que o seja através de acordo, para preservar a natureza colaborativa da relação. Para a adequada aplicação do APR ao nosso sistema é vital que o Estado elabore diretrizes, ainda que gerais, para o acordo.

Charles Dobson, perguntado sobre o apoio legal para o contrato, explica que naquela oportunidade parecia complicado estabelecer um contrato para o esquema para esclerose múltipla e o governo preferiu acreditar na boa fé da IF. Não houve contrato propriamente dito mas um documento com alguns detalhes do acordo. Para Dobson, foi uma decisão ingênua.

Das tratativas

As tratativas se referem à fase que antecede a formalização do contrato, oportunidade em que as partes discutem amplamente os termos do acordo para, finalmente, manifestarem seu desejo de contratar em determinados termos.

Carlson destaca a necessária comunicação entre Estado e IF, demandada pelo PPRS/2014: *Patient access arrangements are established through communication between the NHS and the manufacturer*[26].

A etapa da negociação entre IF e autoridade administrativa permite as partes apurarem as condições do acordo e assumirem as obrigações e responsabilidades ali contidas.

Reconhecendo a importância da fase pré contratual, a regra contida no PPRS/2014 estipula que as propostas para um PAS devem ser discutidas primeiramente, e então acordadas entre o Departamento da Saúde e a empresa.

Da forma do Contrato

A ausência do contrato entre o Estado e a Indústria Farmacêutica, firmado por escrito, tem sido apontada pela literatura na maioria dos casos concretos analisados como uma das causas para o insucesso dos programas analisados.

Do preço e forma de pagamento

O principal elemento que diferencia a partilha de risco de um simples acordo de aquisição de medicamentos é o vínculo do preço ao evento futuro e incerto. Sugerimos atenção a diversos pontos do contrato mas, sobretudo, às cláusulas que estabelecem as regras do preço e da avaliação de desempenho.

A forma pactuada para ajustar o preço do medicamento ao desempenho em reais condições pode variar. A modalidade mais comum é o pagamento antecipado pelo

Estado com restituição pela IF nas hipóteses previstas, seja porque a tecnologia não atingiu o desempenho ou o volume esperados.

Esse modelo nos parece inadequado uma vez que vem acarretando ônus à administração pública, que deve requerer, a partir do Município, Estado ou União, conforme a competência, restituição à IF.

A IF, por sua vez, pode discutir o pedido de abatimento. Ao final, importa à administração pública criar uma estrutura apropriada exclusivamente para reclamar a restituição.

Vimos, no capítulo anterior, que a economia com o APR não é maior, sobretudo no caso da Itália, por conta da ineficiência do Estado na cobrança e da resistência de parte da Indústria para promover a restituição. Como assevera Garattini, *The Italian choice of requesting refunding for nonresponders instead of paying for responders casts doubts*[51].

O modelo mais adequado ao Brasil é estabelecer cláusula na qual o Estado deve complementar o pagamento nas hipóteses determinadas.

Ferrario e Kanavos, em outras palavras, sugerem: *In terms of implementation, the system of applying an initial discount to all eligible patients used in the cost-sharing scheme is simpler to administer than the system of reimbursement for nonresponders used in the risk sharing and payback scheme*[48].

Da análise de desempenho e desfechos

A riqueza do contrato está na relação entre as consequências do uso do medicamento na prática para a definição do preço. Deve, portanto, prever minuciosamente de quais desfechos depende o preço do medicamento, de que forma, quando e quem deverá coletar os dados para transformá-los na informação crucial ao valor final do contrato.

Estabelecemos que o Estado precisa lidar com uma margem residual de incerteza e as partes devem, desde o início, ajustarem suas expectativas quanto ao resultado da avaliação do medicamento.

Mensurar desfecho ou valor da tecnologia tem limitações inerentes. A cláusula de desfecho deve enfrentar o desafio de antever como avaliar benefício clínico de tratamento para doenças crônicas, complexas, onde o sucesso terapêutico é determinado não apenas por uma molécula mas sim por uma combinação de tratamentos, qualidade da intervenção médica, hábitos sociais.

É no ambiente real, com circunstâncias aleatórias e variáveis, que o medicamento deve funcionar para merecer o pagamento.

Indicações sobre melhor critério de análise de desfecho foram registradas a partir das críticas a alguns contratos em prática.

Entre a possibilidade de escolher entre desfechos negativos ou a falha do medicamento, - comumente definida como progressão da doença ou progressão relacionada à morte, toxicidade inaceitável não permitindo continuidade no tratamento ou toxicidade relacionada à morte³² - ou desfechos positivos, Garattini sustenta a preferência por esse último, ou seja, o preço deve ser fixado abaixo do valor pretendido pela IF, obrigada a administração a pagar um percentual a mais em caso de benefícios clínicos previamente apontados.

Ainda assim, as partes devem estar de acordo quanto as expectativas mínimas relacionadas à tecnologia[16].

De acordo com Garattini[51]:

Although outcome models targeting treatment failure are not unique to Italy, being in force in other countries too (Canada, the United States, England, and Wales), focusing on performance rather than nonperformance would be preferable from payers' perspective. A general common-sense suggestion is that any arrangement should be based only on clinical success defined as a significant improvement over available treatments to admit premium prices only for innovations that actually improve health

Os critérios de desfecho devem ser, além de positivos, baseados exclusivamente em indicadores objetivos, claros, mensuráveis, realistas, possíveis, relevantes, públicos e previamente discutidos entre as partes interessadas[18, 25, 39, 104].

É preferível que as partes escolham desfechos principais em detrimento de desfechos substitutos, como explica Neumann[82]:

Surrogate endpoints will not work well unless they are valid predictors of patient outcomes. Para Newman, desfechos principais, como redução da mortalidade, podem ser difíceis de medir, Measuring mortality differences associated with the use of a drug compared to an alternative treatment in a nonrandomized setting may prove impractical because it is heavily influenced by underlying disease and other factors.

Para o desenho das métricas de desempenho o contrato deve levar em conta a questão da adesão do paciente. A adesão ao tratamento pode configurar a incerteza que o contrato pretende mitigar, como objetivo final, seja como como: (a) um dos desfechos; (b) um impeditivo para avaliação apropriada do tratamento e, portanto, causa de insucesso da medida. Nesse último, é necessário que o contrato preveja

³²JOPPI, Roberta. Tools to manage the introduction of new drugs in Italy: administrative databases, registries and risk-sharing schemes. EESTHAC – 8th International Symposium Evidence-based Health Care – 7-8 de Outubro de 2013. Varsóvia, Polônia.

uma margem de erro para a análise de desfecho, considerando a possibilidade de abandono ou uso inapropriado do tratamento.

A escolha de desfechos deve se basear na confiabilidade e o contrato precisa prever que as partes agirão com transparência desde a eleição dos critérios ao resultado da avaliação.

Como impõe o PPRS/2014, um acordo contido no PAS deve ser clinicamente robusto e plausível, adequado e monitorável e deve prever uma maneira relativamente simples de medir a resposta clínica do paciente, sobretudo se se tratar de partilha de risco quanto ao desfecho[110].

Reiteramos que o APR ultrapassa a análise de efeitos indesejáveis, maléficos e danosos do medicamento, tarefa já endereçada e exercida pela farmacovigilância no Brasil³³. Mas é de bom alvitre que o acordo estabeleça os procedimentos padrão para comunicação e análise de eventos adversos[61?].

São nessas condições que o contrato se prestará a mitigar o risco, possibilitando recompensar a verdadeira inovação.

Para as metas do acordo de partilha de risco quanto ao volume, ou na análise de desempenho para estabelecer o uso racional do medicamento, cabe ao Ministério da Saúde contar com a intervenção da Indústria Farmacêutica

Para Zaric[124]:

A complicating factor in the design of risk-sharing agreements is the fact that promotional campaigns, such as advertising to physicians, direct-to-consumer advertising, physician detailing, sponsoring research studies, and educational seminars, all of which can increase sales, can take place after formulary decisions have been made. Research consistently shows that pharmaceutical advertising is effective in increasing sales. Promotional effort could lead to off-label use, use outside of that specified by limited use conditions, use in groups where cost-effectiveness has not been demonstrated, or use that exceeds amounts predicted in the original budget impact analysis.

Além de apontar desfechos, o contrato deve atribuir a Centro de Referência independente a responsabilidade pela avaliação dos estudos.

Tania Stafinski propõe que os estudos sejam conduzidos pelas instituições públicas de pesquisa, percebidas como neutras e mais hábeis a gerir interesses distintos[104].

Todos os conflitos de interesse devem ser declarados e, no sentido de evitar a influência política indevida sobre o resultado e alcançar os objetivos iniciais definidos, é desejável ter um processo em vigor para a revisão independente de projetos de pesquisa e da condução, neutra e independente, pesquisa[54].

³³<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos+-+Comercializacao+-+Pos+-+Uso/Farmacovigilancia>

Ao tratar do esquema para esclerose múltipla no Reino Unido, Raftery[97] atesta: *monitoring and evaluation of outcomes must be independent of the companies involved. Any of these might have helped avoid the current fiasco.*

O ajuste precisa conter especificações da qualidade da evidência, considerando a possibilidade de incorporação definitiva após o contrato. Para Wlodarczyk[121], para a validade dos dados coletados é necessário que o estudo ou registro conte com pacientes representantes da população alvo e um alto grau de acompanhamento. Para esse autor, *the two most basic requirements in assessing the validity of data from cohort studies such as registries are that the participants are representative of the target population and a high rate of follow-up.*

Para endereçar essa questão, o ajuste pode conter cláusula que, além de explicitar o processo para garantir a qualidade dos dados, aponte a realização de auditorias regulares.

O protocolo ou guia de boas práticas para o contrato precisa oferecer tipos de estudo de avaliação tecnológica mais pertinentes para cada tecnologia e que as partes tenham interesse e possibilidade de realizar.

Mas a escolha do estudo apropriado depende, primeiramente, das incertezas que o acordo pretende contornar, se quanto a determinado desfecho ou resposta do paciente, ao custo-efetividade ou aos benefícios comparados ao tratamento padrão adotado.

Entre as pesquisas clínicas se destacam os estudos pragmáticos que têm por função avaliar a efetividade, ou seja, o benefício do tratamento em prática rotineira, ao contrário das pesquisas exploratórias cujo escopo é a eficácia do medicamento.

Outra diferença pertinente ao modelo ideal para o contrato de partilha de risco quanto ao desfecho é que enquanto os estudos explanatórios têm como medida os desfechos intermediários, relacionados a compreensão do viés biológico da resposta do tratamento, os estudos pragmáticos, por sua vez, usam desfechos principais para medir desempenho, ou seja, devem representar o conjunto de ganhos clínicos, como por exemplo, a redução de derrames ou a melhora na qualidade de vida[100].

Para os estudos pragmáticos, vieses ou obliquidades não são prejudiciais ao processo. Ao contrário, são aceitos como inerentes à resposta dos pacientes ao tratamento e à relação com profissional da saúde e, portanto, integram os critérios de avaliação[100]. O que é absolutamente pertinente à avaliação de desempenho em condições reais de uso.

Os estudos pragmáticos contemplam a inclusão de pacientes com características variadas e, como reporta o artigo de Zwarenstein e colegas[125], são preciosos instrumentos para a tomada de decisão quanto às políticas públicas em saúde:

To ensure applicability (also called generalisability) in a wide range of usual care settings, pragmatic trials should, so far as possible, include in the trial

the kinds of participants to whom the intervention will be applied in the real world, once its effectiveness is established. The need for purchasers, providers and recipients of health care to use evidence from trials in policy decisions has increased the focus on pragmatic trials, however, poor reporting can reduce their usefulness.

Além disso, em abordagens pragmáticas o tratamento pode ser avaliado a partir da comparação com outro tratamento, como explica Martin Roland[100]:

the treatment response is the total difference between two treatments, including both treatment and associated placebo effects, as this will best reflect the likely clinical response in practice.

Nesse sentido, os estudos pragmáticos melhor se prestam a avaliar o tratamento em reais condições de uso e a informar a decisão quanto à entrada do medicamento no sistema público³⁴, pelo que sugerimos que o guia de boas práticas contratuais esclareça essa possibilidade.

Para Raftery[97], é cabível, para análise em reais condições de uso, estudos clínicos randômicos: *Since a robust control group is essential, policy oriented randomised clinical trials may be required.*

Tania Stafinski demonstra que a maioria dos acordos em vigor lançam mão de estudos observacionais através de registro de monitoramento, como vimos ser o caso da Itália e Austrália[104].

É possível o ajuste entre as partes prevendo mais de uma fonte para informar sobre o desempenho do medicamento. De todo modo, a grande maioria dos autores indica a importância de um sistema eletrônico robusto para coleta de dados[25].

Destaca Carlson, em seu mais recente artigo sobre o tema, o uso de coletas eletrônicas de dados pela Itália[26]:

Performance-Linked Reimbursement (PLRs) are managed using a patient registry that tracks patient enrollment, drug prescriptions, patient assessments and outcomes, and request for reimbursement for non-responders. The basic details of the schemes are available via AIFA's website, but there are limited data available on the results of these schemes.

Em outras palavras, *for many payers, linking payment to specific outcomes will require upgrades to existing infra-structure*[82].

³⁴Desde 1998, Roland[100] aponta essa tendência: *The need for purchasers and providers of health care to use evidence from trials in policy decisions has increased the focus on pragmatic trials.*

A partilha de risco quanto ao volume exige um instrumento mais simples de monitoramento de desempenho, relacionado ao controle de aquisição e distribuição de medicamentos.

Ainda no tocante à análise de desfecho, sugerimos que as partes estejam obrigadas à ampla divulgação dos resultados quanto ao desempenho, uma vez que a informação relacionada ao medicamento tem natureza de bem público.

Se a avaliação de desempenho configurar um tipo de pesquisa clínica, o contrato necessariamente deverá prever obrigações de garantia e responsabilidade civil assim como a necessidade de consentimento informado do paciente e o atendimento das demais regras nacionais e internacionais para a realização de pesquisa clínica propriamente dita. A melhor prática sugere que o contrato contenha, em seus anexos, o modelo de documento a ser firmado com o paciente.

Apesar de essencial a elaboração de guia ou estrutura contratual para conduzir os contratantes, no tocante à cláusula de desempenho é indispensável que as partes possam agir com flexibilidade, seguindo diretrizes, para conformar a cláusula de desempenho ao tipo de tecnologia objeto do contrato.

Das despesas do esquema

O contrato precisa definir quem suporta o custo financeiro da operacionalização da partilha de risco³⁵.

Ficou claro que à IF exclusivamente não pode ser delegada a tarefa de coletas de dados e análise de desempenho. A realização dos testes pré clínicos pelas companhias, na oportunidade do registro do medicamento, tem refletido na dificuldade da Administração Pública conhecer e controlar a qualidade dos dados coletados.

Além disso, o resultado negativo quanto a performance do medicamento interfere diretamente na vantagem pecuniária a ser percebida pela empresa no APR.

Por essas razões, a IF não deve assumir a obrigação de conduzir a avaliação de desempenho, mas pode ser responsável pelo seu financiamento.

Como no esquema para esclerose múltipla, as partes podem escolher o rateio das despesas com estrutura e gestão necessárias ao APR.

Relacionado à flexibilidade que deve permear a avaliação de desempenho, as partes podem estipular regras quanto à responsabilidade com os custos adicionais da coleta de dados[109].

³⁵In May 2012, AIFA opted for a more transparent system, awarding a 3-year tender for €8.7 million to a private international leading consulting company. However, in practice, this led to an interruption in service at the end of 2012, because of incompatibility between the old and the new information technology (IT) systems, which seems to have continued in 2013 and should undermine most of the pay-back for this year. Moreover, AIFA will have to “pay the bill” for this new contract, unless it asks companies to share the costs[53]

Propusemos que antes da formalização do contrato a administração pública pondere despesas e benefícios do contrato. É imperioso que esse exame tenha reflexos na cláusula quanto aos custos operacionais do esquema.

Da confidencialidade

Uma das mais graves críticas aos acordos de partilha de risco e outras medidas alternativas relacionadas ao preço do medicamento, como o Desconto Direto, diz respeito à falta de transparência quanto aos termos do contrato e de sua auditoria, quando há.

Entendemos que a contrapartida para a IF que concorda com a venda de medicamentos com desconto, além do volume e repercussão da venda pública, é o sigilo quanto ao preço final do medicamento.

Vigente a cláusula de confidencialidade não é possível que outros países relacionem o preço de incorporação do medicamento ao preço praticado através de incorporação com Desconto Direto.

Ferrario e Kanavos[48] parecem justificar a necessidade de sigilo alegando que a IF espera confidencialidade como demonstração de confiança e entendimento.

Ailsa Brown, Economista da Saúde Senior do *Scottish Medicines Consortium*, em comunicação pessoal, informou que a IF resiste em abrir mão da cláusula de confidencialidade, sobretudo quanto ao preço final do medicamento quando há desconto ou abatimento conforme desempenho inferior, na negociação de acordos alternativos com a Administração pública.

Destacamos a cláusula padrão do Acordo de Partilha de Risco publicado pelo SCM Escócia, que permite às partes, ao contrário do que desejamos, constituírem livremente dever de confidencialidade:

No term of this Agreement, whether express or implied, shall preclude the Board from making public under the Freedom of Information (Scotland) Act 2002 and/or any codes applicable from time to time relating to access to public authorities' information, details of all matters relating to these Terms or the PAS Agreement unless such information constitutes Confidential Information.

E ainda, define informação confidencial da IF como *identified by the Supplier in the PAS Submission as confidential because of its commercial sensitivity.*

Para Jane Roberston a solução é obrigar as partes a divulgarem a existência de uma contratação alternativa, para determinado medicamento e seu preço final[98]: *While the fine details of the commercial arrangements will probably remain secret, that a medicine is subject to a pricing arrangement should not, and the true acquisition cost should be visible.*

Não nos resta dúvida que quanto à privacidade dos pacientes as partes devem assumir o compromisso de manter sigilo. Nesse quesito, o SMC adequadamente dispõe em seu contrato padrão:

Both parties warrant that all necessary steps will be taken to maintain full compliance with the Data Protection Act 1998. No Confidential Information relating to the identity, condition, medical treatment or history of a Patient will be provided to a Supplier further to a PAS Agreement(Scotland Standard Terms for PAS 2013).

Abraçamos a opinião de Raftery de que a transparência ampla é condição para o sucesso do programa de partilha de risco[97]: *Transparency is essential, involving annual reports, access to data and rights to publish.*

Exceto pelos dados privados dos pacientes, eventualmente coletadas conforme o tipo de análise de desfecho, o Brasil deve adotar, desde o início, modelo de contrato no qual as partes se obrigam a divulgar tanto o preço final do medicamento, como os termos do contrato, relatórios e revisão do acordo, desempenho da tecnologia em reais condições de uso.

Ademais das questões éticas, do compromisso com a precificação de medicamentos em outros países, entendemos que o contrato não se encerra na potencial economia que pode gerar ao Estado, mas no fortalecimento das atividades de ATS, no suporte aos Centros de Referência, no encorajamento da participação do profissional de saúde e da sociedade civil nas matérias relacionadas às políticas públicas de saúde, para o que é necessário a informação ampla sobre as parcerias.

Da cláusula de saída

As partes devem discutir e inserir no contrato os fatos que podem resultar em extinção do contrato, chamada de Cláusula de Saída, como a impossibilidade de coletar informações claras, suficientes e robustas sobre o medicamento.

Seja qual for a razão para extinção do contrato, o Estado deve manifestar as regras quanto à continuidade do fornecimento do medicamento aos pacientes e as condições para que se realize.

Da governança do Contrato

Uma norma dedicada à governança e procedimentos de gestão deve estar prevista no contrato padrão para prevenir conflitos de interesse e a ingerência de sujeitos interessados no desfecho do acordo.

MacLeod e Mitton[70] enfatizam a necessidade de procedimentos de governança detalhados, o que inclui: *consideration of independence, data ownership, audit, transparency, and appeal.*

O programa para esclerose múltipla na Inglaterra foi conduzido por um Grupo Diretor (Steering Group) formado pela Associação Britânica de Neurologistas, a Associação e o Fundo para Esclerose Múltipla, o *Royal College of Nursing* e a Associação de Enfermeiras para Esclerose Múltipla.

Na Itália os acordos de partilha de risco eram geridos, até 2012, por um consórcio sem fins lucrativos formado por 68 (sessenta e oito) universidades italianas e 3 instituições. Do modo como o Estado regia o acordo, as companhias realizavam pagamentos ao consórcio, como explica Garattini[53]: *AIFA asked companies to pay this provider a fee on a yearly basis for each product under a MEA, including implementation and maintenance for the first year, then only the latter from the following year.*

O Guia de Boas Práticas da Ispor[54] aconselha que um Comitê Diretor seja formado por pacientes, fabricantes, organizações civis, associação de pacientes, conselhos de profissionais e outras partes interessadas.

Além da formação do Comitê deve haver regras para sua atuação e, sobretudo, uma forma de comunicação e interação eficiente que facilite a participação social.

As cláusulas de governança devem declarar quem está envolvido no programa e seus respectivos papéis e reger outros assuntos como acesso aos dados, poderes para publicação, processo de controle manuscritos e os passos finais para a gestão e divulgação da pesquisa, ou seja, as regras de interrupção de coleta de dados e como os resultados serão utilizados[54].

Nesse sentido, uma estrutura de governança deve prever modos de assegurar a transparência quanto à natureza e objetivos do programa, prestação de contas e meios de solução de conflitos.

Da vigência

A lógica para a vigência do contrato se confunde com o prazo para a realização da pesquisa quanto ao desfecho.

Demonstrados benefícios clínicos ou não, deve ser aplicada a redução ou majoração do preço e, quando for o caso, conseqüente interrupção do tratamento, com desincorporação, conforme estipulado no acordo, nos limites da ética, da lei e proteção de pacientes.

A cláusula de vigência tem efeito direto, portanto, no preço do medicamento.

No Esquema para Esclerose Múltipla o Estado jamais operou qualquer abatimento ou desconto unicamente porque prorrogou a análise de desfecho por tempo indeterminado. Como discutido, o contrato se transformou em mera compra e venda de medicamento acompanhada de estudos de fase IV.

Diante dessa experiência, o PPRS/2014 determina que o contrato preveja com clareza e objetividade sua duração e as circunstâncias em que ele pode ser

rescindido[110].

A indicação de Neumamm é que seu termo não seja superior a 2 anos. A tendência, para o autor, é que contratos com prazo curto tendem a ser mais bem sucedidos que aqueles com prazos mais dilatados, que se apresentam mais difíceis de executar[82].

Na mesma linha, Hutton e colegas sugerem que um período de estudo do APR superior a 3 anos implica no risco do estudo, e do próprio acordo, se tornar irrelevante em face da mudança de prática clínica e avanço tecnológico[61].

Por fim, de acordo com modelo de contrato adotado pela Austrália, o programa de coleta de evidências estabelecido no âmbito do APR deve ter um período curto e definido de tempo. Aproximadamente 1-3 (um a três) anos, de modo a oferecer resultados definitivos sobre o medicamento em análise.

Normatização

A recepção do Acordo de Partilha de Risco no Brasil requer a configuração de uma estrutura normativa e de governança para orientar os interessados quanto à adoção do acordo e permitir que a parceria entre Estado e IF integre uma política pública de ampliação do acesso à saúde e uso racional do orçamento público.

A regulamentação do Acordo de Partilha de Risco deve conter o conceito e princípios norteadores do programa, as condições para submissão pela IF, a estrutura de governança, as responsabilidades dos interessados, os efeitos do acordo para a sociedade, sobretudo no que concerne a divulgação das evidências clínicas.

Importa conter em que oportunidade do sistema de incorporação já estabelecido no Brasil a proposta de Partilha de Risco será apreciada, por quem, sob quais critérios, ressalvados os direitos de recurso e de desincorporação do medicamento.

Nas diretrizes adotadas pelo Reino Unido, através do PPRS/2014[?], a IF pode encaminhar a proposta para *Patient Access Scheme* desde o início do processo para incorporação da tecnologia, ao encaminhar as evidências para o NICE:

At the outset, when making their initial evidence submission to NICE ou, ao final do processo de avaliação tecnológica, once any appeals have been heard and NICE's final guidance has been issued to the NHS, under the rapid review facility (descreta no NICE's Guide to the Process of Technology Appraisal).

De acordo com Charles Dobson, a negociação da partilha de risco era muito mais difícil na oportunidade do programa para EM em comparação aos dias de hoje, a partir da regulamentação dos Esquemas de Acesso para Pacientes.

Uma importante iniciativa da Inglaterra e da Escócia foi a criação de departamentos especialmente dedicados à avaliação da medidas alternativas de incorporação

e precificação, o *Patient Access Scheme Liaison Unit* (PASLU) e o *Patient Access Scheme Assessment Group* (PASAG), respectivamente. Ambos assessoram o Ministério da Saúde quanto à viabilidade dos acordos, mas diferem na sua concepção na medida em que o PASAG não integra o SMC de forma a manter a integridade e independência no processo de avaliação³⁶.

A Escócia preparou, através do SCM, o conjunto de documentos que regulamentam o programa – desde o modelo de acordo, como instruções para as partes envolvidas e informações para a sociedade. Além de disponível no site da Agência, assim que um acordo é firmado todas as partes interessadas recebem os documentos que servem de diretriz para o programa³⁷:

The Supply of the Drug by the Supplier or an Affiliate for the treatment of Patients of the Board whether procured directly by the Board or where the cost is reimbursed by the Board shall be subject to the PAS Agreement (the PAS Approval Letter, the PAS Submission and these Terms) in addition to the conditions of contract governing the sale and purchase of the Drug (Scotland, Standard Terms for PAS, 2013³⁸).

Interessante notar que o SCM manteve o contrato padrão de compra e venda e regulamentou a partilha de risco através de adicionais ao contrato. Entre eles, a Carta de Aprovação, que deverá conter:

The Drug and all relevant dosages and formulations shall be clearly identified in the PAS Submission; The cost reduction mechanism proposed in the PAS Submission shall detail the rebate or other method of reducing the cost of treatment.

A inclusão do contrato no sistema nacional depende portanto de transparência e publicidade no processo e definição das bases de tomada de decisão para acatar ou rechaçar uma tecnologia.

Para MacLeod, no corpo das normas gerais sobre o contrato deve constar a descrição clara dos fundamentos para revisão de pedidos para adoção do acordo[70].

A normativa deve prever as reponsabilidades da Administração Pública, agências regulatórias, como Anvisa, centros de referencia e instituições públicas de pesquisa clínica, grupos de pacientes, profissionais da saúde.

³⁶https://www.scottishmedicines.org.uk/Submission_Process/Submission_Guidance_and_Templates_for_Industry/Patient-Access-Schemes

³⁷https://www.scottishmedicines.org.uk/Submission_Process/Submission_Guidance_and_Templates_for_Industry/Patient-Access-Schemes

³⁸https://www.scottishmedicines.org.uk/files/submissionprocess/NHS_Scotland_Standard_Terms_for_PAS_Final_0513.pdf

Para Adrian Towse, em entrevista realizada no *Health of Economic Office*, a interferência do APR no mercado de medicamentos é um assunto importante que requer regulamentação uma vez que os acordos de *Risk Sharing* interferem na competição entre empresas, seja de modo positivo ou negativo.

Algumas regras devem ser estipuladas a fim de evitar a concorrência desleal através do APR, que não pode produzir um efeito perverso na avaliação de outras tecnologias. No sistema australiano, um contrato de APR para determinada tecnologia não impede que o mesmo instrumento seja utilizado para incorporação de tecnologia concorrente.

Ao adotar a medida alternativa de compartilhamento de risco, mais de um acordo pode ser celebrado simultaneamente e o sistema de saúde nacional deve estar preparado para essa gestão, mantendo uniformidade entre os entes da federação e controle dos resultados de cada acordo.

O dever de transparência e divulgação dos resultados clínicos e econômicos do acordo deve estar contido na estrutura normativa, lembrando que o Estado é ao mesmo tempo parte do contrato e sujeito regulador do esquema.

Danielle Bishop e Joel Lexchin assumem que uma política padronizada e consenso sobre o acordo criam estruturas que geram na sociedade confiança quanto o mecanismo e permitem conhecimento e questionamentos sobre as evidências geradas[16].

Para Klemp, os contratos entre Estado e IF são de difícil negociação e a falta de estrutura normativa mínima pode aumentar a burocracia para todos os interessados e impedir a melhor aplicação do contrato[66].

Entendemos ser absolutamente necessário o exercício do poder de regular pela autoridade administrativa, que deve desenhar as normas que introduzirão à IF e sociedade esse novo mecanismo de aquisição de medicamentos.

Normas principiológicas se apresentam como mais adequadas para o ingresso do Acordo no sistema nacional porque permitem acomodação de situações concretas ainda não vivenciadas no país. Definições rígidas impedem a subsunção de casos concretos não experimentados antes da normativa instalada.

No exemplo da Polônia, que regulamentou o acordo no âmbito do seu *Reimbursement Act* de 2012, as previsões legais são genéricas e principiológicas, conforme depreende-se da norma contida no parágrafo 5 do artigo 11 do referido diploma legal:

- (1) *making the size of the applicant's income dependent on health outcomes generated by the drug;*
- (2) *making the official manufacturer price dependent on the applicant's assurance to supply the drug at a reduced price determined in negotiations;*
- (3) *making the official manufacturer price dependent on the size of the sales of the drug;*
- (4) *making the official manufacturer price dependent on the partial repayment of the reimbursed amount to the public payer;*

(5) arrangement of other conditions improving access to healthcare services or reducing the cost of these services³⁹.

Na mesma toada, o PPRS/2014 apresenta um conceito aberto para o PAS, ou seja, contempla a variedade de contratos em vigor admitindo que novos elementos sejam criados e incorporados às medidas alternativas vigentes e o desenvolvimento de novos programas com o mesmo fundamento e finalidade[?].

A estrutura normativa deve prever o direito e o modo de participação de diversos interessados no Acordo de Partilha de riscos.

O melhor modo de incorporação do APR no país decorre da participação de todos os interessados, que participam através da consulta pública tanto da normatização e padronização do modelo de contrato como das discussões pontuais acerca de cada contrato.

Partes interessadas podem estar envolvidas na fase das tratativas, oportunidade para discussão de desempenho clínico por exemplo, ou na execução do contrato, como centros de referência que devem acompanhar o uso do medicamento na prática.

Como toda política pública, a estrutura normativa engendrada pela Administração Pública deve contemplar ainda um modelo de avaliação, definindo métricas quanto à eficiência do próprio acordo que podem açambarcar questões como:

- Se a análise dos desfechos enumerados no acordo foram realizadas
- Se a integridade do desenho foi mantida
- Se o programa atendeu os limites de prazo e custo
- Se a estrutura de governança funcionou
- Se a finalidade de apoiar uma decisão administrativa, como a incorporação ou precificação ou ajuste no preço, através de novas evidências foi alcançada
- Se houve redução dos parâmetros de incerteza ou estimativa,
- Se a sociedade está mais informada sobre a tecnologia objeto do acordo
- Se os pacientes foram beneficiados
- Se os ônus suportados pelo Estado se relacionam com o preço final do produto e o custo de oportunidade no uso dos recursos públicos conforme ganhos e prejuízos em termos de saúde

³⁹Norbert Wilk (Agency for Health Technology Assessment in Poland): Price-Volume Agreements—prospects for Poland. PowerPoint presentation

Por fim, entre as razões para a normatização do novo programa público está a necessidade do Estado e IF participarem de uma relação de colaboração para desenvolvimento tecnológico e acesso a medicamentos, no qual as informações e os custos da inovação como o encargo da gestão da assistência farmacêutica devem ser repartidos.

Capítulo 5

Conclusão

A crise na saúde reclama, a nosso ver, o aperfeiçoamento na gestão dos gastos públicos através do aprimoramento da relação entre as despesas e os benefícios tecnológicos das intervenções incorporadas ao sistema público de saúde para que se façam atendidos os princípios da universalidade, integralidade e igualdade, pilares do Sistema Único de Saúde (SUS).

A decisão - ou omissão do gestor - no processo de incorporação de medicamentos não tem reflexos apenas no orçamento, mas na qualidade do sistema de saúde, como precisamente pontua José Gomes Temporão¹:

(...) por cedo ou tarde, sempre mostrarem-se finitos, os recursos para manter qualquer sistema de saúde público ou privado exigem racionalidade na sua aplicação. Mas não somente por conta da sua finitude, como sói pensar a maioria, mas porque há de também se manter a integridade técnica, científica e ética das ações desenvolvidas e dos serviços de saúde prestados.

A decisão pela alocação de recursos públicos em uma determinada solução em saúde implica, necessariamente, em renúncia da adoção a outros tratamentos necessários a outros grupos de pacientes, ao que se dá o nome de custo de oportunidade.

Como vimos, o custo de oportunidade representa o sacrifício que a sociedade suporta quando uma tecnologia é eleita para integrar o Sistema Público de Saúde enquanto os recursos empregados para esse fim não estarão disponíveis para outras soluções em saúde existentes[21].

Em um sistema com orçamento restrito, a compra pública de uma nova tecnologia requer, necessariamente, a redução de investimento em outras áreas e atividades da

¹José Gomes Temporão. Discurso proferido por ocasião da Audiência Pública sobre a Saúde promovida pelo STF em 07/05/2009. Disponível em: <http://www.stf.jus.br/arquivo/cms/processoAudienciaPublicaSaude/anexo/Temporao.pdf>

saúde. Para acomodar os custos adicionais opções tecnológicas são preteridas o que conduz a perdas de desfechos em saúde.

Em breve resumo, uma decisão pela incorporação equivocada pode conduzir a resultados terapêuticos irrelevantes para os pacientes submetidos ao tratamento e desperdício do orçamento já limitado. Uma decisão desacertada que recusa a incorporação também implica em resultados perniciosos, uma vez que é negado acesso à tecnologia posteriormente demonstrada eficiente, induzindo o sentimento generalizado de que inovar não recompensa.

De todo modo, falhas nas decisões comprometem a credibilidade do processo de incorporação e aumenta o ceticismo de pacientes, IF, agentes da saúde e da sociedade.

Por mais aprimorado que seja o processo de tomada de decisão o Estado não poderá incorporar todos os medicamentos disponíveis tampouco oferece-los a todos os pacientes. A opção por um tratamento implicará, necessariamente, em rejeitar a incorporação de outro tratamento, negando, em alguma medida, a necessidade de alguns pacientes.

Como se manifestou Alan Milburn no Parlamento Inglês:

The NHS, just like every other healthcare system in the world—public or private— has to set priorities and make choices. The issue is not whether there are choices to be made, but how those choices are made. There is not a service in the world, defence, education or health, where this is not the case²

Nesse contexto, a escolha por determinado medicamento passou a depender de cada vez mais informações, como a demonstração de efetividade na prática clínica ordinária para o grupo de pacientes a que se destina, incluindo a análise dos benefícios para a saúde comparados com tratamentos alternativos relevantes, inclusive dos eventuais efeitos nocivos.

Fez-se necessário avaliar se o medicamento escolhido é custo-efetivo e seus benefícios superam as vantagens dos tratamentos e respectivos gastos que não foram autorizados para demais classes de doença.

Se o valor da tecnologia é reconhecido e os benefícios esperados para o grupo de pacientes sob tratamento ultrapassarem as vantagens dos tratamentos renunciados, o impacto no custo de oportunidade estará reduzido[31, 116].

Um novo medicamento é considerado de real valor para os pacientes se melhorar seu estado de saúde, seja por ser mais eficiente, apresentar menos efeitos colaterais ou ser mais fácil de administrar que o tratamento convencional.

²Citação de 1999 de Alan Milburn, então Secretário de Estado para a Saúde, Reino Unido, destacada na Introdução do documento *House of Commons Health Committee National Institute for Health and Clinical Excellence First Report of Session 2007–08 Volume I*

O valor da tecnologia é a razão entre o benefício clínico adicional que a tecnologia deve proporcionar e seu custo adicional, como explicam Walker e colegas: *A technology can be considered valuable if its expected additional health benefits justify its additional net costs*[116].

Para as autoridades administrativas sanitárias é comum exigir ainda que adequação entre o valor terapêutico e preço, ou seja, o custo-efetividade do medicamento.

A avaliação de custo-efetividade é uma análise econômica que relaciona os ganhos terapêuticos atribuídos a um medicamento ao custo associado ao seu uso[29].

A demonstração de equilíbrio na relação custo-efetividade, que importa na definição de quão bem a tecnologia funciona, a que custo e para quantos tem sido uma exigência para incrementar a eficiência na incorporação de medicamentos.

Para contornar a falta de informações que habitualmente acompanha os pedidos de registro, incorporação e precificação de medicamentos e obstaculizam o processo de tomada de decisão administrativa que surgiram no cenário internacional medidas alternativas em torno de um elemento comum : a coleta de novas evidências quanto ao uso do medicamento.

Dentre essas medidas, o Acordo de Partilha tomou destaque como modelo de compra e venda de tecnologias em saúde no qual o preço estará vinculado a informações sobre a qualidade e quantidade de medicamentos obtidas em condições reais de uso.

Os acordos de partilha de risco são contratos para aquisição de tecnologias em saúde, novas ou existentes, nos quais o valor devido pela administração pública será determinado *ex post* de acordo com o desempenho do tratamento em condições reais de uso. A incerteza quanto à relação entre a efetividade do tratamento e sua equivalência econômica servirá como base para o cálculo do risco partilhado entre indústria e administração pública.

Uma vez que o conhecimento pleno do desempenho do produto só ocorre quando exposto à complexidade de eventos que decorrem da sua utilização em ambiente real, quando o número de pacientes é exponencialmente maior que aquele utilizado para os testes clínicos, através do APR o Estado pode coletar evidências para só então determinar o valor da tecnologia.

Concluimos que o APR se consubstancia em instrumento com potencial de ajustar os benefícios que de fato serão oferecidos para os pacientes e o preço exigido pelo declarado incremento tecnológico.

O APR estimula a produção da informação mais relevante para a decisão pela incorporação e a mais difícil de ser verificada – a efetividade em condições reais – e contorna as restrições orçamentárias que restringem a incorporação de novos medicamentos de alta tecnologia, e que implica em menor investimento em inovação

radical.

O APR não se sustenta na realização dos estudos necessários para aprovação para comercialização do medicamento, exigências definidas pelas agências reguladoras, mas em evidências que sirvam ao convencimento das autoridades para fixação de investimento em determinada demanda sanitária e nova solução em saúde.

Sob a perspectiva da Indústria Farmacêutica, a forma como o mercado se apresenta gerou uma mudança no paradigma das estratégias empresariais.

As atividades de promoção do acesso ao mercado da indústria estavam concentradas em médicos e prescritores, relação cada vez mais limitada em razão da regulação pública e pela necessidade das empresas reconquistarem a confiança na atividade privada. Atualmente, propostas de novos negócios com o Estado almejando a incorporação ao Sistema Público de Saúde e vendas em volume têm sido a prioridade dos departamentos de acesso ao mercado.

Nesse contexto, destacamos a relação horizontal, de parceria entre Estado e Indústria Farmacêutica, um dos aspectos positivos do APR, visto tratar-se de uma relação de colaboração.

A compreensão do conceito de partilha de risco e verificação do seu possível uso no sistema público de saúde nacional nos obrigou a discutir diversas outras estratégias, as chamadas de medidas alternativas, que embora surgidas no mesmo contexto do APR e com elementos próximos, dele se distinguem.

Entendemos que os conceitos que sugerimos para as demais medidas alternativas podem contribuir para futuros estudos sobre o APR.

Verificamos, ainda, as discussões quanto os benefícios dos APR e as dificuldades de sua execução na prática.

Concluimos que grande parte dos desafios enfrentados se deve à ausência de estrutura administrativa e previsão normativa que antevêja e prepare o sistema para o acordo.

No nosso entendimento, diversos obstáculos à plena consecução dos objetivos do APR estão relacionados à confusão quanto ao próprio conceito e a falta de clareza quanto à razão para adota-los.

Além disso, o APR foi usado sem ampla discussão sobre seus objetivos e sua finalidade, atendendo, muitas vezes, à premência da incorporação.

Pudemos, contudo, examinar o que pode configurar um obstáculo real para a consagração do acordo no Brasil e procuramos endereçar cada questão. As principais sugestões concentram-se na criação de uma norma ou diretriz emanada pelo Poder público a partir da discussão coletiva para determinar o conceito do APR, seus princípios basilares, assim como o procedimento de admissão e os responsáveis para tanto, e na redação e publicação de modelo de contrato, contendo as principais cláusulas do contrato e servindo como diretriz aos gestores para sua adoção.

Em recente artigo de Carlson[26], um dos pioneiros a tratar da taxinomia e classificação desse acordo, o APR está em franca expansão, o que lhe garante aperfeiçoamento:

The marketplace for PBRsAs continues to evolve as payers and product manufacturers gain experience and insight into their application and related risks and rewards. In addition, enthusiasm for these arrangements continues to expand beyond first movers, prompting additional health systems and countries to experiment and adopt such arrangements.

A adoção do APR no sistema público depende, a nosso ver, do interesse da administração pública em alterar o paradigma vigente de incorporação e precificação de tecnologias, valorizando critérios como a efetividade do medicamento. Como destacam MacLeod e Mitton[70], é necessária a flexibilização nos fatores de tomada de decisão pública:

It is likely that we are moving towards a system in which policy decisions will be flexible and evidence-informed rather than categorically based on conclusive evidence. Inevitably this will bring about a greater use of pragmatic and observational studies conducted in real world situations that will go beyond the evidence available from RCTs. Decision makers will, of necessity, be increasingly required to consider composite outcomes and to make judicious use of colloquial evidence.

Gibbons[55] trata especialmente do sistema de pagamento por desempenho profissional, ou seja, o pagamento conforme a performance tendo como objeto a prestação do serviço na área da saúde. Mas sua opinião sobre o necessário realinhamento de incentivos públicos se conforma perfeitamente ao que se requer da administração pública para adoção do APR: *We must take the critical first step to fundamentally realign the financial incentive that drive the way care is delivered. We must strengthen efforts to pay for the desired result: high-value health care.*

O APR é sugerido para promover economia nas despesas do Estado quando da compra de medicamentos evitando pagamento de preço maior que o valor terapêutico da tecnologia ou prejuízo pelos gargalos na programação do medicamento.

Mas há outros motivos pelos quais entendemos que, dentre as medidas alternativas, o APR merece ser experimentado em caráter prioritário, entre elas:

- i O uso do APR requer, necessariamente, fortalecimento dos instrumentos de análise pós mercado, tanto quanto ao desempenho como quanto ao volume. Significa dizer que independente do resultado quanto ao preço, ao final do contrato o sistema público de saúde se beneficiará do investimento e experiência no acompanhamento dos medicamentos em condições reais de uso;

- ii Para o uso adequado do APR é preciso que a Indústria Farmacêutica e o Estado estabeleçam diálogo sobre os desfechos esperados. As negociações entre essas partes sugerem um benefício por si só, uma vez que o Estado prefere, pontualmente, a relação colaborativa no lugar da regulação; através do APR, o Estado abandona, ainda que momentânea ou parcialmente, o recurso de regulação vertical e centralizada para propor uma relação de parceria e colaboração com a Indústria Farmacêutica (IF);
- iii O APR também fortalece a relação entre IF e Estado na medida em que oferece a ambas as partes evidências quanto ao real valor da tecnologia a partir de critérios eleitos pelas partes e com a contribuição de interessados. A troca de informações quanto às pretensões do Estado e sociedade e a coleta de dados científicos têm o potencial de interferir nas prioridades do desenvolvimento de novas tecnologias em saúde:

Payers should acknowledge that risk-sharing agreements need to genuinely factor in the efforts and risks associated with the development of new medicines, as well as the regulatory, financial and commercial risk of managing these medicines once they have reached the market. Manufacturers need to acknowledge the fact that risk-sharing agreements may require them to share the burden of providing more information about the efficacy of their medicines and, at times, even to share the burden of financing these medicines[95]. A integração promovida pelo contrato oportuniza atividades cooperativas que aprimoram a geração de conhecimentos sobre os resultados de desempenho de tratamentos e a prática de assistência farmacêutica, a partir das distintas perspectivas e competências das partes;

- iv Nessa mesma linha, a possibilidade de associações de pacientes, pacientes, profissionais de saúde e outros setores da sociedade participarem da discussão sobre desfechos esperados do medicamento atende ao princípio consagrado na Constituição Federal que requer a gestão estratégica e democrática das políticas públicas em saúde no âmbito do SUS³;
- v Outro efeito mediato do APR é o aperfeiçoamento do uso racional de medicamentos, uma vez que a análise de desempenho permite identificar os grupos de pacientes aos quais o medicamento se destina. Sobre os benefícios do APR para o uso racional de medicamentos, Espin destaca:

Por tanto, es importante comprender que, por una parte, los acuerdos de riesgo compartido no deben ser una herramienta para minimizar costes ni

³Sobre gestão participativa, ver o Decreto nº 5.841, de 13 de julho de 2006 que estrutura a Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa.

un esquema de las empresas para acceder al mercado sorteando otras barreras, y por otra, que estas medidas no están orientadas sólo a regular el precio sino también a actuar sobre la adecuación de la utilización, puesto que alejarse de las indicaciones inicialmente aprobadas puede empeorar en gran medida la relación coste-efectividad de la innovación y, con ello, cuestionar las conclusiones de las evaluaciones presentadas en el momento de negociar el acuerdo[46].

vi Ainda, produz efeitos regulatórios, inibindo o acesso ao mercado de medicamentos menos eficientes que o esperado ou mais caros que realmente valem. Nesse tocante, cabe lembrar que a modalidade de partilha de risco quanto ao volume tem especial importância como regulador de mercado uma vez que a IF tem obrigações financeiras – interpretadas como penalidades por alguns autores – na hipótese de consumo acima do limite estabelecido. Como afirma Espín:

Sin duda, este tipo de acuerdos ha sido un buen instrumento de control del gasto farmacéutico porque se podría preveer a priori cuál sería el impacto presupuestario de incorporar un medicamento al Mercado[45];

vii O APR, ao prever que o desfecho do uso do medicamento tem efeitos tanto sobre o preço como na decisão quanto à incorporação definitiva, acaba por absorver o conteúdo e finalidade da Incorporação Condicionada;

viii Inúmeros autores relacionaram o APR como um modelo de acordo que, se utilizado adequadamente, pode servir como uma forma de estimular e premiar a verdadeira inovação. Os acordos de partilha de risco são instrumentos sem os quais a incorporação de determinado tratamento seria retardado, acarretando em diminuição do índice de vendas das companhias o que, em última análise, serve como desestímulo à inovação. O acordo eficiente ajusta o preço ao real valor da tecnologia, mas a cooperação entre companhias e governos pode importar na sustentabilidade de programas em saúde e adequada compensação pelas inovações desenvolvidas;

ix Por fim, ainda que ao final da análise de desempenho não haja diminuição do preço em todos os casos, a proposta maior do APR implica na promoção do acesso ao medicamento enquanto evidências necessárias à decisão administrativa são obtidas.

Consideramos a oportunidade de adoção do APR sob a perspectiva do interesse público sobrepujando as questões econômicas. Para Pietro Gallo, da unidade de Monitoramento do Uso e Despesas com Medicamentos da AIFA, tanto quando o

APR se presta a investigar a qualidade de determinado tratamento em relação aos demais assim como quando pretende contribuir para um sistema público de saúde está, ao final, promovendo o bem comum e o acesso à saúde⁴.

Nessa mesma linha, Pollack afirma:

The potential benefits might go beyond simply saving money. Pay-for-performance pricing could make it easier for patients and their doctors to try expensive treatments without busting the bank or forcing insurers to make all-or-nothing decisions about reimbursement[94].

Nossa opinião é consoante a Meir Pugatch, Paul Healy e Rachel Chu na elaboração do Relatório *Sharing the Burden*:

if policymakers see risk-sharing as a “golden bullet” for driving down costs, they are mistaken. Using risk-sharing as a convenient fig leaf for cutting pharmaceutical prices undermines the potential for creating a true concept of risk-sharing, whereby payers and manufacturers work together to distribute risk between them for the public good[95].

Nosso entendimento é que o cidadão, ao final, deve ser a principal razão dos acordos de partilha de risco por quem o Estado deve aprimorar a utilização dos recursos públicos. A demanda pela incorporação de tratamentos inovadores, sobretudo quando não há tratamento disponível para determinada doença ou quando há divulgação dos benefícios de tecnologias inovadoras adotadas por outros países, exige coragem para adoção de novas políticas públicas que promovam a cooperação com a indústria farmacêutica, principal responsável por trazer a inovação ao Mercado e a participação social, fortalecendo assim nosso sistema público de saúde.

⁴P. F. Gallo & P. Deambrosis (Powerpoint) Pharmaceutical Risk-sharing and Conditional Reimbursement in Italy, 2008. <http://bit.ly/1ylhbdh>

Referências Bibliográficas

- [1] 2014. “Principles of Design of Access with Evidence Development Approaches: A Consensus Statement from the Banff Summit”. Disponível em: http://www.academia.edu/4031243/Principles_of_Design_of_Access_with_Evidence_Development_Approaches_A_Consensus_Statement_from_the_Banff_Summit>.
- [2] 2014. “Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2014 - Publications - GOV.UK”. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/pharmaceutical-price-regulation-scheme-2014>>.
- [3] ABREU, B. C. A., GARCIA, G. C., GUIOTI, C. D. O., 2012. “Compras públicas de medicamentos. Núcleo de Assessoramento Econômico em Regulação ANVISA.” <http://www.tce.ro.gov.br/arquivos//Downloads/IEP-Curso-27-04-12-11-28-06.ppt>. Disponível em: <http://www.tce.ro.gov.br/arquivos//Downloads/IEP-Curso-27-04-12-11-28-06.ppt>>.
- [4] ADAMSKI, J., KLIM, A., SPLAWIŃSKI, J., 2008, *Poland: Cost containment in the pharmaceutical sector: Innovative approaches to contracting while ensuring fair access to drugs*. Relatório técnico.
- [5] ADAMSKI, J., GODMAN, B., OFIERSKA-SUJKOWSKA, G., et al., 2010, “Risk sharing arrangements for pharmaceuticals: potential considerations and recommendations for European payers”, *BMC Health Services Research*, v. 10, n. 1, pp. 153. ISSN: 1472-6963. doi: 10.1186/1472-6963-10-153. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/10/153>>.
- [6] AITH, F. M. A., 2007, “Políticas Públicas de Estado e de governo: instrumentos de consolidação do Estado Democrático de Direito e de promoção e proteção dos direitos humanos”. In: *In: Maria Paula Dallari Bucci (Org.) Políticas Públicas: Reflexões sobre o conceito jurídico*, Editora Saraiva, pp. 217–246, São Paulo.

- [7] ANÔNIMO, 2006, “Glossário”, *Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS)*, v. 1, n. 1.
- [8] ANTONANZAS, F., JUAREZ-CASTELLO, C., RODRIGUEZ-IBEAS, R., 2011, “Should Health Authorities Offer Risk-Sharing Contracts to Pharmaceutical Firms? A Theoretical Approach”, *Health Economics, Policy and Law*, v. 6, n. 03, pp. 391–403. doi: 10.1017/S1744133111000016.
- [9] ANVISA. GERÊNCIA DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE NOVAS TERA-PIAS, 2013, *Efeitos da Resolução CMED nº 02/04 no processo de análise de preços de novos medicamentos*. Relatório técnico, Brasília - DF. Disponível em: <<http://bit.ly/1yXwpcb>>.
- [10] ARROW, K. J., 2004, “Uncertainty and the welfare economics of medical care. 1963.” *Bulletin of the World Health Organization*, v. 82, n. 2 (fev.), pp. 141–149. ISSN: 0042-9686. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2585909/>>. PMID: 15042238 PMCID: PMC2585909.
- [11] BARBOSA, D. B., 2012, “A geração de tecnologia de fármacos e medicamentos através de mecanismos de compra estatal voltada a desenvolvimento de alternativas”. In: *Parcerias Público-privadas de Medicamentos (pdps)*, 1 ed., Sérgio de Regina, Belo Horizonte. ISBN: 9788577006069. Disponível em: <<http://www.saraiva.com.br/parcerias-publico-privadas-de-medicamentos-pdps-4875577.html>>.
- [12] BARROS, P. P., 2011, “The simple economics of risk-sharing agreements between the NHS and the pharmaceutical industry”, *Health Economics*, v. 20, n. 4 (abr.), pp. 461–470. ISSN: 1099-1050. doi: 10.1002/hec.1603. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21394816>>. PMID: 21394816.
- [13] BERGER, M. L., DREYER, N., ANDERSON, F., et al., 2012, “Prospective Observational Studies to Assess Comparative Effectiveness: The ISPOR Good Research Practices Task Force Report”, *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, v. 15, n. 2 (mar.), pp. 217–230. ISSN: 1524-4733. doi: 10.1016/j.jval.2011.12.010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22433752>>. PMID: 22433752.

- [14] BIGDELI, M., JACOBS, B., TOMSON, G., et al., 2013, “Access to medicines from a health system perspective”, *Health Policy and Planning*, v. 28, n. 7 (out.), pp. 692–704. ISSN: 1460-2237. doi: 10.1093/heapol/czs108.
- [15] BIGDELI, M., JAVADI, D., HOEBERT, J., et al., 2013, “Health policy and systems research in access to medicines: a prioritized agenda for low- and middle-income countries”, *Health Research Policy and Systems*, v. 11, n. 1 (out.), pp. 37. ISSN: 1478-4505. doi: 10.1186/1478-4505-11-37. Disponível em: <<http://www.health-policy-systems.com/content/11/1/37/abstract>>.
- [16] BISHOP, D., LEXCHIN, J., 2013, “Politics and its intersection with coverage with evidence development: a qualitative analysis from expert interviews”, *BMC Health Services Research*, v. 13, n. 1 (mar.), pp. 88. ISSN: 1472-6963. doi: 10.1186/1472-6963-13-88. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1472-6963/13/88/abstract>>.
- [17] BOGGILD, M., PALACE, J., BARTON, P., et al., 2009, “Multiple sclerosis risk sharing scheme: two year results of clinical cohort study with historical comparator”, *BMJ : British Medical Journal*, v. 339. ISSN: 0959-8138. doi: 10.1136/bmj.b4677. PMID: 19955128 PMCID: 2787922.
- [18] BRECKENRIDGE, A., WALLEY, T., 2008, “Risk sharing and payment by results”, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 83, n. 5 (maio), pp. 666–667. ISSN: 1532-6535. doi: 10.1038/clpt.2008.15. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18288081>>. PMID: 18288081.
- [19] BRIGGS, A., RITCHIE, K., FENWICK, E., et al., 2010, “Access with evidence development in the UK: past experience, current initiatives and future potential”, *PharmacoEconomics*, v. 28, n. 2, pp. 163–170. ISSN: 1179-2027. doi: 10.2165/11531410-000000000-00000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20085392>>. PMID: 20085392.
- [20] BULFONE, L., HARRIS, A., JACKSON, T., 2004, “Implementing evidence based cost effectiveness in health: targeting utilisation and limiting use”. In: *Australian Health Economics Society Conference*, Melbourne. Disponível em: <http://www.pc.gov.au/__data/assets/pdf_file/0015/17223/sub002.pdf>.
- [21] CANUTO SANTOS, V. C., 2010, *As análises econômicas na incorporação de tecnologias em saúde: reflexões sobre a experiência brasileira*. Dissertação

(mestrado), Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fiocruz, Rio de Janeiro. Disponível em: <bvssp.icict.fiocruz.br/pdf/25775_santosvccm.pdf>.

- [22] CAPRI, S., LEVAGGI, R., 2011, *Shifting the Risk in Pricing and Reimbursement Schemes? A Model of Risk-Sharing Agreements for Innovative Drugs*. SSRN Scholarly Paper ID 1851487, Social Science Research Network, Rochester, NY, maio. Disponível em: <<http://papers.ssrn.com/abstract=1851487>>.
- [23] CARAPINHA, J. L., 2008, “Setting the Stage for Risk-Sharing Agreements: International Experiences and Outcomes-based Reimbursement”, *South African Family Practice*, v. 50, n. 4 (jun.), pp. 62–65. ISSN: 2078-6204. Disponível em: <<http://www.safpj.co.za/index.php/safpj/article/view/1052>>.
- [24] CARBONNEIL, C., QUENTIN, F., LEE-ROBIN, S. H., et al., 2009, “A common policy framework for evidence generation on promising health technologies”, *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, v. 25 Suppl 2 (dez.), pp. 56–67. ISSN: 1471-6348. doi: 10.1017/S0266462309990699.
- [25] CARLSON, J. J., SULLIVAN, S. D., GARRISON, L. P., et al., 2010, “Linking payment to health outcomes: a taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers”, *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*, v. 96, n. 3 (ago.), pp. 179–190. ISSN: 1872-6054. doi: 10.1016/j.healthpol.2010.02.005. PMID: 20226559.
- [26] CARLSON, J. J., GRIES, K. S., YEUNG, K., et al., 2014, “Current status and trends in performance-based risk-sharing arrangements between healthcare payers and medical product manufacturers”, *Applied Health Economics and Health Policy*, v. 12, n. 3 (jun.), pp. 231–238. ISSN: 1179-1896. doi: 10.1007/s40258-014-0093-x.
- [27] CHALKIDOU, K., HOY, A., LITTLEJOHNS, P., 2007, “Making a decision to wait for more evidence: when the National Institute for Health and Clinical Excellence recommends a technology only in the context of research”, *Journal of the Royal Society of Medicine*, v. 100, n. 10 (out.), pp. 453–460. ISSN: 0141-0768. doi: 10.1258/jrsm.100.10.453.
- [28] CHAPMAN, S., 2007, “Outcome guarantees: putting your money where your mouth is”, *Prescriber*, v. 18, n. 17 (set.), pp. 11–12. ISSN: 1931-2253. doi:

10.1002/psb.117. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/psb.117/abstract>>.

- [29] CHEEMA, P., GAVURA, S., MIGUS, M., et al., 2012, “International variability in the reimbursement of cancer drugs by publically funded drug programs”, *Current Oncology*, v. 19, n. 3 (jun.), pp. e165–e176. ISSN: 1198-0052. doi: 10.3747/co.19.946. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3364777/>>. PMID: 22670106 PMCID: PMC3364777.
- [30] CIVAN, A., KÖKSAL, B., 2010, “The effect of newer drugs on health spending: do they really increase the costs?” *Health Economics*, v. 19, n. 5 (maio), pp. 581–595. ISSN: 1099-1050. doi: 10.1002/hec.1494.
- [31] CLAXTON, K., BRIGGS, A., BUXTON, M. J., et al., 2008, “Value based pricing for NHS drugs: an opportunity not to be missed?” *BMJ*, v. 336, n. 7638 (fev.), pp. 251–254. ISSN: 0959-8138, 1468-5833. doi: 10.1136/bmj.39434.500185.25. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/336/7638/251.pdf+html>>. PMID: 18244997.
- [32] CLEMENT FM, HARRIS A, LI J, et al., 2009, “Using effectiveness and cost-effectiveness to make drug coverage decisions: A comparison of Britain, Australia, and Canada”, *JAMA*, v. 302, n. 13 (out.), pp. 1437–1443. ISSN: 0098-7484. doi: 10.1001/jama.2009.1409. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1409>>.
- [33] CONNOR, S., 2003. “Glaxo chief: Our drugs do not work on most patients”. Disponível em: <<http://www.independent.co.uk/news/science/glaxo-chief-our-drugs-do-not-work-on-most-patients-575942.html>>.
- [34] COOK, J. P., VERNON, J. A., MANNING, R., 2008, “Pharmaceutical risk-sharing agreements”, *PharmacoEconomics*, v. 26, n. 7, pp. 551–556. ISSN: 1170-7690. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18563946>>. PMID: 18563946.
- [35] COSTA, E. A., 2011, “Vigilância Sanitária: Desafios à Construção de um Sistema Nacional para a Proteção da Saúde”. In: *O CNJ E OS DESAFIOS DA EFETIVAÇÃO DO DIREITO À SAÚDE - 2ª edição - Livraria Jurídica Online - Editora Fórum*, Milton Augusto de Brito Nobre e Ricardo Augusto Dias da Silva (coord), pp. 39–54, Belo Horizonte. ISBN: 978-85-7700-735-6.

- [36] COULTON, L., ANNEMANS, L., JAVIER, J., et al., 2010, “RISK-SHARING SCHEMES WORLDWIDE: A LANDSCAPE ANALYSIS OF HEALTH OUTCOMES-BASED REIMBURSEMENT AGREEMENTS”, *VALUE IN HEALTH*, v. 13, n. 7 (NOV), pp. A535. ISSN: 1098-3015.
- [37] COUTINHO, E. D. S. F., HUF, G., BLOCH, K. V., 2003, “Pragmatic clinical trials: an option in the construction of health-related evidence”, *Cadernos de Saúde Pública*, v. 19, n. 4 (ago.), pp. 1189–1193. ISSN: 0102-311X. doi: 10.1590/S0102-311X2003000400039. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-311X2003000400039&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>.
- [38] DALLARI, S. G., AITH, F. M. A., CUNHA, A. C. N. M., et al., 2014, “Regulação de medicamentos no Brasil: desafios no contexto do mundo globalizado”. In: *Fernando Aith, Sueli Dallari (Orgs) Regulação de medicamentos no mundo globalizado Drugs regulation in a globalized world*, v. 01, CEPEDISA, pp. 459–556, São Paulo.
- [39] DE POUVOURVILLE, G., 2006, “Risk-sharing agreements for innovative drugs: a new solution to old problems?” *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care*, v. 7, n. 3 (set.), pp. 155–157. ISSN: 1618-7598. doi: 10.1007/s10198-006-0386-6. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912890>>. PMID: 16912890.
- [40] DINIZ, D., MEDEIROS, M., SCHWARTZ, I. V. D., 2012, “[Consequences of the judicialization of health policies: the cost of medicines for mucopolysaccharidosis]”, *Cadernos De Saúde Pública / Ministério Da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional De Saúde Pública*, v. 28, n. 3 (mar.), pp. 479–489. ISSN: 1678-4464. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22415180>>.
- [41] DRUMMOND, M., BANTA, D., 2009, “Health technology assessment in the United Kingdom”, *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, v. 25 Suppl 1 (jul.), pp. 178–181. ISSN: 1471-6348. doi: 10.1017/S0266462309090618.
- [42] ECONOMIST INTELLIGENCE UNIT, 2008, “The NICE u-turn on Lucentis raises more questions about the UK reimbursement system”, *The Economist*.
- [43] EICHLER, H.-G., OYE, K., BAIRD, L. G., et al., 2012, “Adaptive Licensing: Taking the Next Step in the Evolution of Drug Approval”, *Clinical Phar-*

macology & Therapeutics, v. 91, n. 3 (mar.), pp. 426–437. ISSN: 0009-9236. doi: 10.1038/clpt.2011.345. Disponível em: <<http://www.nature.com/clpt/journal/v91/n3/full/clpt2011345a.html>>.

- [44] EICHLER, H.-G., PIGNATTI, F., FLAMION, B., et al., 2008, “Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma”, *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 7, n. 10 (out.), pp. 818–826. ISSN: 1474-1776. doi: 10.1038/nrd2664. Disponível em: <<http://www.nature.com/nrd/journal/v7/n10/abs/nrd2664.html>>.
- [45] ESPÍN, J., 2013, “Innovando en la gestión del gasto farmacéutico: del pago por producto al pago por resultados en salud”, *Revista Española de Salud Pública*, v. 87, n. 4 (ago.), pp. 303–306. ISSN: 1135-5727. doi: 10.4321/S1135-57272013000400001.
- [46] ESPÍN, J., OLIVA, J., RODRÍGUEZ-BARRIOS, J. M., 2010, “Esquemas innovadores de mejora del acceso al mercado de nuevas tecnologías: los acuerdos de riesgo compartido”, *Gaceta Sanitaria*, v. 24, n. 6 (dez.), pp. 491–497. ISSN: 0213-9111. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0213-91112010000600010&lng=es&nrm=iso&tlng=es>.
- [47] ESPÍN, J., OLIVA, J., RODRÍGUEZ-BARRIOS, J. M., 2010, “[Innovative patient access schemes for the adoption of new technology: risk-sharing agreements]”, *Gaceta Sanitaria / S.E.S.P.A.S*, v. 24, n. 6 (dez.), pp. 491–497. ISSN: 1578-1283. doi: 10.1016/j.gaceta.2010.07.011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21074292>>. PMID: 21074292.
- [48] FERRARIO, A., KANAVOS, P., 2013. “Managed entry agreements for pharmaceuticals: the European experience”. abr. Disponível em: <http://ec.europa.eu/enterprise/index_en.htm>.
- [49] FERRAZ, A. S., SOUZA, B. D. L. A., 2013, *Uma investigação sobre a aplicabilidade das análises custo-benefício e custo-efetividade à saúde no Brasil. Artigo científico apresentado no Programa de Intercâmbio da Secretaria de Acompanhamento Econômico – SEAE, do Ministério da Fazenda. Relatório técnico, Ministério da Fazenda. Secretaria de Acompanhamento Econômico, Brasília - DF.*
- [50] GALATO, D., SCHUELTER-TREVISOL, F., PIOVEZAN, A. P., 2012, “Measurement complexity of adherence to medication”, *Therapeutics and*

Clinical Risk Management, v. 8, pp. 169–171. ISSN: 1176-6336. doi: 10.2147/TCRM.S30849. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3333465/>>.

- [51] GARATTINI, L., CASADEI, G., 2011, “Risk sharing agreements: What lessons from Italy?” *INTERNATIONAL JOURNAL OF TECHNOLOGY ASSESSMENT IN HEALTH CARE*, v. 27, n. 2 (APR), pp. 169–172. ISSN: 0266-4623. doi: {10.1017/S0266462311000079}.
- [52] GARATTINI, L., MOTTERLINI, N., CORNAGO, D., 2008, “Prices and distribution margins of in-patent drugs in pharmacy: a comparison in seven European countries”, *Health Policy (Amsterdam, Netherlands)*, v. 85, n. 3 (mar.), pp. 305–313. ISSN: 0168-8510. doi: 10.1016/j.healthpol.2007.08.005.
- [53] GARATTINI, L., CURTO, A., VAN DE VOOREN, K., 2014, “Italian risk-sharing agreements on drugs: are they worthwhile?” *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*, (abr.). ISSN: 1618-7601. doi: 10.1007/s10198-014-0585-5.
- [54] GARRISON, L. P., TOWSE, A., BRIGGS, A., 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 in Health*, v. 16, n. 5 (jul.), pp. 703–719. ISSN: 1098-3015. doi: 10.1016/j.jval.2013.04.011. Disponível em: <[http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(13\)01811-1/abstract](http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(13)01811-1/abstract)>.
- [55] GIBBONS, R., 2012, “Payment Changes Necessary to Catalyze Higher-Quality, Lower-Cost Care”, *Notre Dame Journal of Law, Ethics & Public Policy*, v. 25, n. 2 (jan.), pp. 393. ISSN: 0883-3648. Disponível em: <<http://scholarship.law.nd.edu/ndjlepp/vol25/iss2/8>>.
- [56] GIBSON, S. G., LEMMENS, T., 2014, “Niche Markets and Evidence Assessment in Transition: A Critical Review of Proposed Drug Reforms”, *Medical Law Review*, v. 22, n. 2 (jan.), pp. 200–220. ISSN: 0967-0742, 1464-3790. doi: 10.1093/medlaw/fwu005. Disponível em: <<http://medlaw.oxfordjournals.org/content/22/2/200>>.
- [57] GRABOWSKI, H., VERNON, J., DIMASI, J. A., 2002, “Returns on research and development for 1990s new drug introductions”, *PharmacoEconomics*, v. 20 Suppl 3, pp. 11–29. ISSN: 1170-7690.

- [58] GUSMÃO, J. L. D., MION JR., D., 2006, “Adesão ao tratamento - conceitos [Adherence to the treatment - concepts]”, *Rev Bras Hipertens*, v. 13, n. 1, pp. 23–25.
- [59] HUGHES, D. A., 2011, “Value-based pricing: incentive for innovation or zero net benefit?” *PharmacoEconomics*, v. 29, n. 9 (set.), pp. 731–735. ISSN: 1179-2027. doi: 10.2165/11592570-000000000-00000.
- [60] HUNTER, C. A., GLASSPOOL, J., COHEN, R. S., et al., 2010, “A literature review of risk-sharing agreements”, *J. Korean Academy of Managed Care Pharmacy*, v. 2, n. 1, pp. 1–9.
- [61] HUTTON, J., TRUEMAN, P., HENSHALL, C., 2007, “Coverage with evidence development: an examination of conceptual and policy issues”, *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, v. 23, n. 4, pp. 425–432. ISSN: 0266-4623. doi: 10.1017/S0266462307070651.
- [62] JACK, A., 2008, “Balancing Big Pharma’s books”, *BMJ*, v. 336, n. 7641 (fev.), pp. 418–419. ISSN: 0959-8138, 1468-5833. doi: 10.1136/bmj.39491.469005.94. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/336/7641/418.pdf+html>>. PMID: 18292166.
- [63] JAROSLAWSKI, S., TOUMI, M., 2011, “Market Access Agreements for pharmaceuticals in Europe: diversity of approaches and underlying concepts”, *BMC Health Services Research*, v. 11, n. 1 (out.), pp. 259. ISSN: 1472-6963. doi: 10.1186/1472-6963-11-259. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21982545>>. PMID: 21982545.
- [64] KAITIN, K. I., 2010, “Deconstructing the Drug Development Process: The New Face of Innovation”, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 87 (mar.), pp. 356–361. ISSN: 0009-9236. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2009.293>>.
- [65] KEOGH, A., STRANGE, G., MCNEIL, K., et al., 2011, “The Bosentan Patient Registry: long-term survival in pulmonary arterial hypertension”, *Internal Medicine Journal*, v. 41, n. 3 (mar.), pp. 227–234. ISSN: 1445-5994. doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.02139.x.
- [66] KLEMP, M., FRØNSDAL, K. B., FACEY, K., 2011, “What principles should govern the use of managed entry agreements?” *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, v. 27, n. 01 (jan.), pp. 77–83. ISSN: 0266-4623, 1471-6348. doi: 10.

1017/S0266462310001297. Disponível em: <http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0266462310001297>. 00022.

- [67] LEE, T. H., EMANUEL, E. J., 2008, “Tier 4 drugs and the fraying of the social compact”, *The New England Journal of Medicine*, v. 359, n. 4 (jul.), pp. 333–335. ISSN: 1533-4406. doi: 10.1056/NEJMp0804261.
- [68] LEVAGGI, R., 2014, “Pricing schemes for new drugs: A welfare analysis”, *Social Science & Medicine*, v. 102 (fev.), pp. 69–73. ISSN: 0277-9536. doi: 10.1016/j.socscimed.2013.11.048. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277953613006606>>.
- [69] LOPERT, R., 2009, “Evidence-based decision-making within Australia’s pharmaceutical benefits scheme”, *Issue Brief (Commonwealth Fund)*, v. 60 (jul.), pp. 1–13. ISSN: 1558-6847.
- [70] MACLEOD, S., MITTON, C., 2010, “We know accurately only when we know little”, *PharmacoEconomics*, v. 28, n. 2, pp. 105–107. ISSN: 1179-2027. doi: 10.2165/11531510-000000000-00000.
- [71] MAHJOUB, R., ZARIC, G. S., ODEGAARD, F., 2014, *Health-Based Pharmaceutical Pay-for-Performance Risk-Sharing Agreements*. SSRN Scholarly Paper ID 2408436, Social Science Research Network, Rochester, NY, abr. Disponível em: <<http://papers.ssrn.com/abstract=2408436>>.
- [72] MARÇAL, J. F., 2014, *COMENTARIOS À LEI DE LICITAÇÕES E CONTRATOS ADMINISTRATIVOS*. Revista dos Tribunais. ISBN: 852035145X. Disponível em: <<http://www.livrariacultura.com.br/p/comentarios-a-lei-de-licitacoes-e-contratos-administrativos-15056465>>.
- [73] MAYNARD, A., 2012, “The powers and pitfalls of payment for performance”, *Health Economics*, v. 21, n. 1 (jan.), pp. 3–12. ISSN: 1099-1050. doi: 10.1002/hec.1810. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hec.1810/abstract>>.
- [74] MCCABE, C., BERGMANN, L., BOSANQUET, N., et al., 2008, “Market and patient access to new oncology products in Europe: a current, multidisciplinary perspective”, *Annals of Oncology*, v. 20, n. 3 (out.), pp. 403–412. ISSN: 0923-7534, 1569-8041. doi: 10.1093/annonc/mdn603. Disponível em: <<http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/annonc/mdn603>>. 00000.

- [75] MCCABE, C., CLAXTON, K., O'HAGAN, A., 2008, "Why licensing authorities need to consider the net value of new drugs in assigning review priorities: addressing the tension between licensing and reimbursement", *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, v. 24, n. 2, pp. 140–145. ISSN: 0266-4623. doi: 10.1017/S0266462308080197. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400115>>. PMID: 18400115.
- [76] MILLER, F. G., PEARSON, S. D., 2008, "Coverage with evidence development: ethical issues and policy implications", *Medical Care*, v. 46, n. 7 (jul.), pp. 746–751. ISSN: 0025-7079. doi: 10.1097/MLR.0b013e3181789453.
- [77] MILLER, K., WANG, M., GRALOW, J., et al., 2007, "Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer", *New England Journal of Medicine*, v. 357, n. 26, pp. 2666–2676. ISSN: 0028-4793. doi: 10.1056/NEJMoa072113. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa072113>>.
- [78] MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006, *AQUISIÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO SUS. Orientações Básicas*. Relatório técnico, Brasília - DF. Disponível em: <<http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/judicializacao/pdfs/284.pdf>>.
- [79] MOHR, M. P. E., TUNIS, S. R., 2010, "Access with Evidence Development", *PharmacoEconomics*, v. 28, n. 2 (fev.), pp. 153–162. ISSN: 1170-7690, 1179-2027. doi: 10.2165/11531050-000000000-00000. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.2165/11531050-000000000-00000>>.
- [80] MØLDRUP, C., 2005, "No cure, no pay", *BMJ*, v. 330, n. 7502 (maio), pp. 1262–1264. doi: 10.1136/bmj.330.7502.1262. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/330/7502/1262.short>>.
- [81] MORGAN, S. G., THOMSON, P. A., DAW, J. R., et al., 2013, "Canadian policy makers' views on pharmaceutical reimbursement contracts involving confidential discounts from drug manufacturers", *Health Policy*, v. 112, n. 3 (out.), pp. 248–254. ISSN: 0168-8510. doi: 10.1016/j.healthpol.2013.05.022. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168851013001607>>.
- [82] NEUMANN, P. J., CHAMBERS, J. D., SIMON, F., et al., 2011, "Risk-sharing arrangements that link payment for drugs to health outcomes are pro-

ving hard to implement”, *Health Affairs (Project Hope)*, v. 30, n. 12 (dez.), pp. 2329–2337. ISSN: 1544-5208. doi: 10.1377/hlthaff.2010.1147. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22147861>>. PMID: 22147861.

- [83] NEWDICK, C., 2005, *Who Should We Treat?: Rights, Rationing, and Resources in the NHS*. Oxford University Press. ISBN: 978-0-19-926418-6.
- [84] NICE, 2002. “Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis | Guidance and guidelines | NICE”. NICE technology appraisals [TA32]. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta32>>.
- [85] NICE, 2007, *Health - First Report*. Relatório Técnico Session 2007-08, House of Commons, London, . Disponível em: <<http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200708/cmselect/cmhealth/27/2702.htm>>.
- [86] NICE, 2007, *Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma | Guidance and guidelines | NICE*. NICE technology appraisals [TA129] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta129>, NICE, . Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta129>>.
- [87] NICE, 2008. “Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration | Guidance and guidelines | NICE”. NICE technology appraisals [TA155] <http://www.nice.org.uk/guidance/ta155>. Disponível em: <<http://www.nice.org.uk/guidance/ta155>>.
- [88] ONCOLOGY, T. L., 2007, “Looking beyond the headlines”, *The Lancet Oncology*, v. 8, n. 7 (jul.), pp. 561. ISSN: 14702045. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70178-X. Disponível em: <[http://www.lancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(07\)70178-X/fulltext](http://www.lancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(07)70178-X/fulltext)>.
- [89] OWEN, A., SPINKS, J., MEEHAN, A., et al., 2008, “A new model to evaluate the long-term cost effectiveness of orphan and highly specialised drugs following listing on the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme: the Bosentan Patient Registry”, *Journal of Medical Economics*, v. 11, n. 2, pp. 235–243. ISSN: 1369-6998. doi: 10.3111/13696990802034525.
- [90] PALOZZO, A. C., 2011, “An Italian model to evaluate appropriateness and effectiveness of drugs”, *European Journal of OPncology Pharmacy*, v. 5 (fev.). Disponível em: <http://www.esop.li/downloads/library/ejop_2011_2.pdf#page=22>.

- [91] PARIS, V., BELLONI, A., 2013, *Value in Pharmaceutical Pricing*. OECD health working papers, Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, jul. Disponível em: <<http://www.oecd-ilibrary.org/content/workingpaper/5k43jc9v6knx-en>>.
- [92] PERSSON, U., WILLIS, M., ODEGAARD, K., 2010, “A case study of ex ante, value-based price and reimbursement decision-making: TLV and rimona-bant in Sweden”, *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*, v. 11, n. 2 (abr.), pp. 195–203. ISSN: 1618-7601. doi: 10.1007/s10198-009-0166-1.
- [93] PICKIN, M., COOPER, C. L., CHATER, T., et al., 2009, “The Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme Monitoring Study – early results and lessons for the future”, *BMC Neurology*, v. 9, n. 1 (jan.), pp. 1. ISSN: 1471-2377. doi: 10.1186/1471-2377-9-1. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2377/9/1/abstract>>.
- [94] POLLACK, A., 2007, “Pricing Pills by the Results”, *The New York Times*, (jul.). ISSN: 0362-4331. Disponível em: <<http://www.nytimes.com/2007/07/14/business/14drugprice.html>>.
- [95] PUGATCH, M., HEALY, P., CHU, R., 2010, *Sharing the Burden: Could risk-sharing change the way we pay for healthcare?* London, The Stockholm Network. Disponível em: <http://www.stockholm-network.org/downloads/publications/Sharing_the_Burden.pdf>.
- [96] PUIG-JUNOY, J., MENEU, R., 2005, “Aplicación de los contratos de riesgo compartido a la financiación de nuevos medicamentos”, *Gestión Clínica y Sanitaria*, v. 7, pp. 88–94.
- [97] RAFTERY, J., 2010, “Costly failure of a risk sharing scheme”, *BMJ*, v. 340, n. jun03 1 (jun.), pp. c1672–c1672. ISSN: 0959-8138, 1468-5833. doi: 10.1136/bmj.c1672. Disponível em: <<http://www.bmj.com/ez68.periodicos.capes.gov.br/content/340/bmj.c1672.extract>>.
- [98] ROBERTSON, J., WALKOM, E. J., HENRY, D. A., 2009, “Transparency in pricing arrangements for medicines listed on the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme”, *Australian Health Review: A Publication of the Australian Hospital Association*, v. 33, n. 2 (maio), pp. 192–199. ISSN: 0156-5788. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19563308>>. PMID: 19563308.

- [99] RODWIN, M. A., 2013, “Rooting Out Institutional Corruption to Manage Inappropriate Off-Label Drug Use”, *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, v. 41, n. 3, pp. 654–664. ISSN: 1748-720X. doi: 10.1111/jlme.12075. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jlme.12075/abstract>>.
- [100] ROLAND, M., TORGERSON, D., 1998, “What outcomes should be measured?” *BMJ : British Medical Journal*, v. 317, n. 7165 (out.), pp. 1075–1080. ISSN: 0959-8138. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1114071/>>.
- [101] ROSENTHAL, E., 2013, “The Soaring Cost of a Simple Breath”, *The New York Times*, (out.). ISSN: 0362-4331. Disponível em: <<http://www.nytimes.com/2013/10/13/us/the-soaring-cost-of-a-simple-breath.html>>.
- [102] SANTOS, L., 2010, “Direito à Saúde e Sistema Único de Saúde: Conceito e atribuições. O que são Ações e serviços de Saúde”. In: *André Evangelista de Souza et al. Org. Lenir Santos. Direito da saúde no Brasil (ISBN 978-85-62844-02-7)*, Campinas.
- [103] SEDERSTROM, J., 2011, *Risk-Sharing, Outcomes-Based Contracting Can Increase Accountability in Healthcare*. Relatório técnico, HMP Communications, Malvem, PA, United States. Disponível em: <<http://www.firstreportnow.com/articles/risk-sharing-outcomes-based-contracting-can-increase-accountability-health>>.
- [104] STAFINSKI, T., MCCABE, C. J., MENON, D., 2010, “Funding the unfundable: mechanisms for managing uncertainty in decisions on the introduction of new and innovative technologies into healthcare systems”, *PharmacoEconomics*, v. 28, n. 2, pp. 113–142. ISSN: 1179-2027. doi: 10.2165/11530820-000000000-00000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20085389>>. PMID: 20085389.
- [105] SUDLOW, C. L. M., COUNSELL, C. E., 2003, “Problems with UK government’s risk sharing scheme for assessing drugs for multiple sclerosis”, *BMJ*, v. 326, n. 7385 (fev.), pp. 388–392. ISSN: 0959-8138, 1468-5833. doi: 10.1136/bmj.326.7385.388. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/326/7385/388>>.
- [106] TOWSE, A., GARRISON, LOUIS P, J., 2010, “Can’t get no satisfaction? Will pay for performance help?: toward an economic framework for understanding performance-based risk-sharing agreements for innovative medical

- products”, *Pharmacoeconomics*, v. 28, n. 2, pp. 93–102. ISSN: 1179-2027. doi: 10.2165/11314080-000000000-00000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20085386>>. PMID: 20085386.
- [107] TOWSE, A., KETTLER, H., 2005, “Advance price or purchase commitments to create markets for treatments for diseases of poverty: lessons from three policies.” *Bulletin of the World Health Organization*, v. 83, n. 4 (abr.), pp. 301–307. ISSN: 0042-9686. PMID: 15868022 PMCID: 2626206.
- [108] TOWSE, A., GARRISON, L., PUIG-PEIRÓ, R., 2011, “The use of pay-for-performance for drugs: Can it improve incentives for innovation?” In: *Incentives for Research, Development, and Innovation in Pharmaceuticals*, Economía de la Salud y Gestión Sanitaria, Springer Healthcare Iberica, pp. 69–80, jan. ISBN: 978-84-938062-1-7, 978-84-938062-7-9. Disponível em: <http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-84-938062-7-9_6>.
- [109] TRUEMAN, P., GRAINGER, D. L., DOWNS, K. E., 2010, “Coverage with Evidence Development: applications and issues”, *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, v. 26, n. 1 (jan.), pp. 79–85. ISSN: 1471-6348. doi: 10.1017/S0266462309990882.
- [110] UK DEPARTMENT OF HEALTH, 2008. “The Pharmaceutical Price Regulation Scheme”. dez. Disponível em: <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_091825>. The Pharmaceutical Price Regulation Scheme.
- [111] VAN NOOTEN, F., HOLMSTROM, S., GREEN, J., et al., 2012, “Health economics and outcomes research within drug development: challenges and opportunities for reimbursement and market access within biopharma research”, *Drug Discovery Today*, v. 17, n. 11-12 (jun.), pp. 615–622. ISSN: 1878-5832. doi: 10.1016/j.drudis.2012.01.021.
- [112] VIEIRA, F. S., ZUCCHI, P., 2013, “Financing of pharmaceutical services in Brazilian public health system”, *Saúde e Sociedade*, v. 22, n. 1 (mar.), pp. 73–84. ISSN: 0104-1290. doi: 10.1590/S0104-12902013000100008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0104-12902013000100008&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>.

- [113] VIEIRA, F. P., REDIGUIERI, C. F., REDIGUIERI, C. F., 2013, *Livro A Regulação de Medicamentos no Brasil | Artmed | Grupo A*. Porto Alegre, Artmed. ISBN: 9788565852647. Disponível em: <<http://www.grupoa.com.br/livros/farmacia/a-regulacao-de-medicamentos-no-brasil/9788565852647>>.
- [114] VON DER SCHULENBURG, F., VANDOROS, S., KANAVOS, P., 2011, “The effects of drug market regulation on pharmaceutical prices in Europe: overview and evidence from the market of ACE inhibitors”, *Health Economics Review*, v. 1 (nov.), pp. 18. ISSN: 2191-1991. doi: 10.1186/2191-1991-1-18. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3402967/>>.
- [115] WALKER, A., BOOTH, C., BROWN, A., et al., 2009, “How much good do new medicines do?” *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, v. 105 (Suppl. 1, Abstract O32), pp. 29.
- [116] WALKER, S., SCULPHER, M., CLAXTON, K., et al., 2012, “Coverage with Evidence Development, Only in Research, Risk Sharing, or Patient Access Scheme? A Framework for Coverage Decisions”, *Value in Health*, v. 15, n. 3 (maio), pp. 570–579. ISSN: 10983015. doi: 10.1016/j.jval.2011.12.013. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301512000149>>. 00009.
- [117] WETTERMARK, B., GODMAN, B., ANDERSSON, K., et al., 2008, “Recent national and regional drug reforms in Sweden: implications for pharmaceutical companies in Europe”, *PharmacoEconomics*, v. 26, n. 7, pp. 537–550. ISSN: 1170-7690.
- [118] WILLIAMSON, O. E., 1975, *Markets and Hierarchies: Analysis and Antitrust Implications, A Study in the Economics of Internal Organization*. New York, The Free Press. ISBN: 9780029353608.
- [119] WILLIAMSON, S., 2010, “Patient access schemes for high-cost cancer medicines”, *The Lancet Oncology*, v. 11, n. 2 (fev.), pp. 111–112. ISSN: 14702045. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70402-4. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(09\)70402-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(09)70402-4/fulltext)>.
- [120] WILLIAMSON, S., THOMSON, D., 2010, “A report into the uptake of patient access schemes in the NHS”, *Clinical Pharmacist*, v. 2, pp. 268–269.

- [121] WLODARCZYK, J., REID, C. M., PATER, G., 2011, “Funding linked to ongoing research: impact of the bosentan patient registry on pricing in Australia”, *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, v. 14, n. 6 (out.), pp. 961–963. ISSN: 1524-4733. doi: 10.1016/j.jval.2011.02.1177.
- [122] WOODCOCK, J., 2012, “Evidence vs. Access: Can Twenty-First-Century Drug Regulation Refine the Tradeoffs?” *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 91, n. 3 (mar.), pp. 378–380. ISSN: 1532-6535. doi: 10.1038/clpt.2011.337. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22343812>>.
- [123] ZARIC, G. S., O'BRIEN, B. J., 2005, “Analysis of a pharmaceutical risk sharing agreement based on the purchaser’s total budget”, *Health Economics*, v. 14, n. 8 (ago.), pp. 793–803. ISSN: 1057-9230. doi: 10.1002/hec.976. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15685669>>. PMID: 15685669.
- [124] ZARIC, G. S., XIE, B., 2009, “The Impact of Two Pharmaceutical Risk-Sharing Agreements on Pricing, Promotion, and Net Health Benefits”, *VALUE IN HEALTH*, v. 12, n. 5 (JUL-AUG), pp. 838–845. ISSN: 1098-3015. doi: {10.1111/j.1524-4733.2009.00510.x}.
- [125] ZWARENSTEIN, M., TREWEEK, S., GAGNIER, J. J., et al., 2008, “Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement”, *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 337, pp. a2390. ISSN: 1756-1833.

Apêndice A

Itália: Registro de monitoramento conjugado com APR

Apresentamos, a seguir, uma adaptação da “Lista Aggiornata dei nuovi Registri” publicada pela AIFA em seu site oficial em 09/07/2014. A Lista atualizada contém todos os medicamentos incorporados ao sistema de saúde Italiano para os quais há Registro de Monitoramento. A partir dessas informações, compilamos nesse anexo apenas os medicamentos que estão vinculados ao Registro de Monitoramento e, ao mesmo tempo, a alguma modalidade de Partilha de Risco. A presente lista contém o nome do medicamento e sua indicação, o tipo de arranjo (por SMR leia-se *Standard Monitoring Registry*, a indicação terapêutica para o qual foi incorporado e a data de inclusão do arranjo na plataforma tecnológica do Registro.

Esse documento demonstra a diversidade de indicações e o volume de APR celebrado o que indica que a partilha de risco conjugada ao registro de monitoramento é uma tendência na Itália.

Produto	Registro de monitoramento conjugado com partilha de risco
ADCETRIS (brentuximab vedotin)	Linfoma anaplastico SMR con Accordo di Risk sharing ADCETRIS è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico recidivante o refrattari 08/07/2014
ADCETRIS (brentuximab vedotin)	Linfoma anaplastico SMR648 con Accordo di Risk sharing ADCETRIS è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico recidivante o refrattari (Legge 648/96) 15/02/2013 (01/11/2012)

ADCETRIS (brentuximab vedotin)	Linfoma di Hodgkin SMR con Accordo di Risk sharing ADCETRIS è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ recidivante o refrattario: 1. in seguito a trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) oppure 2. in seguito ad almeno due precedenti regimi terapeutici quando l'ASCT o la polichemioterapia non è un'opzione terapeutica 08/07/2014
AFINITOR (everolimus)	Carcinoma mammario SMR con Accordo di Risk sharing AFINITOR è indicato per il trattamento del carcinoma mammario avanzato con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo, in combinazione con exemestane, in donne in postmenopausa in assenza di malattia viscerale sintomatica dopo recidiva o progressione a seguito di trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo 22/07/2013 monitoraggio a partire dal 21/07/2013
AFINITOR (everolimus)	Carcinoma renale SMR con Accordo di Risk sharing AFINITOR e' indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma renale avanzato, che hanno presentato progressione durante o dopo trattamento con terapia mirata anti-VEGF 16/01/2013 (25/06/2010)
AFINITOR (everolimus)	Tumori neuroendocrini pancreatici SMR con Accordo di Risk sharing AFINITOR è indicato per il trattamento di tumori neuroendocrini di origine pancreatica, bene o moderatamente differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti 15/02/2013 (21/12/2012)
ALIMTA (pe- metrexed)	Successiva modifica Carcinoma polmonare non a piccole cellule SMR con Accordo di Risk sharing ALIMTA e' indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento del carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose in pazienti la cui malattia non ha progredito immediatamente dopo la chemioterapia basata sulla somministrazione di platino. In corso di pubblicazione, monitoraggio valido a partire dal 9/07/2014
ARZERRA (ofatumumab)	Leucemia linfatica cronica SMR con Accordo di Risk sharing ARZERRA e' indicato per il trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) nei pazienti refrattari a fludarabina e alemtuzumab
ASIGNA (nilo- tinib)	Leucemia mieloide cronica SMR con Accordo di Risk sharing Trattamento di adulti con leucemia mieloide cronica (LMC), con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica ed in fase accelerata con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia comprendente imatinib 01/02/2013 (08/08/2008)
AVASTIN (be- vacizumab)	Carcinoma del colon retto SMR con Accordo di Risk sharing AVASTIN (bevacizumab) in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine e' indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto 01/07/2013 (11/10/2005 con aggiornamento 09/07/2008)

AVASTIN (bevacizumab)	Carcinoma mammario SMR con Accordo di Risk sharing AVASTIN in combinazione con paclitaxel è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico 02/07/2013 (09/07/2008)
AVASTIN (bevacizumab)	Carcinoma ovarico SMR con Accordo di Risk sharing bevacizumab, in combinazione con carboplatino e paclitaxel, è indicato per il trattamento in prima linea del carcinoma ovarico epiteliale, del carcinoma alle tube di falloppio o del carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato (stadio IIIB, IIIC e IV, secondo la Federazione Internazionale di Ginecologia ed Ostetricia (FIGO))in pazienti adulti 07/01/2014
AVASTIN (bevacizumab)	Carcinoma polmonare non a piccole cellule SMR con Accordo di Risk sharing AVASTIN, in aggiunta a chemioterapia a base di platino, è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamo cellulare 02/07/2013 (09/07/2008)
AVASTIN (bevacizumab)	Carcinoma renale SMR con Accordo di Risk sharing AVASTIN in combinazione con interferone alfa-2a è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico 02/07/2013 (09/07/2008)
AVASTIN (bevacizumab)	Successiva modifica Carcinoma del colon retto SMR con Accordo di Risk sharing AVASTIN (bevacizumab) in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine e' indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto In corso di pubblicazione, monitoraggio valido a partire dal 08/07/2014
AVASTIN (bevacizumab)	Successiva modifica Carcinoma ovarico SMR con Accordo di Risk sharing Bevacizumab, in combinazione con carboplatino e gemcitabina è indicato nel trattamento di pazienti adulti con prima recidiva di carcinoma platino-sensibile ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o nel carcinoma peritoneale primario che non hanno ricevuto una precedente terapia con bevacizumab o altri inibitori VEGF o altri agenti mirati al recettore VEGF. In corso di pubblicazione, monitoraggio valido a partire dal 9/07/2014
CAPRELSA (vandetanib)	Carcinoma midollare della tiroide SMR con Accordo di Risk sharing CAPRELSA è indicato per il trattamento dei pazienti con carcinoma midollare della tiroide (MTC) aggressivo e sintomatico, non asportabile chirurgicamente, localmente avanzato o metastatico. Per i pazienti in cui la mutazione del Rearranged during Transfection (RET) non è nota o è negativa, deve essere preso in considerazione un possibile beneficio minore prima di decidere il trattamento individuale 06/09/2013

DCETRIS (brentuximab vedotin)	Linfoma di Hodgkin SMR648 con Accordo di Risk sharing ADCETRIS è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ recidivante o refrattario: 1. in seguito a trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) oppure 2. in seguito ad almeno due precedenti regimi terapeutici quando l'ASCT o la polichemioterapia non è un'opzione terapeutica (Legge 648/96) 15/02/2013 (01/11/2012)
ERBITUX (cetuximab)	Carcinoma colon retto SMR con Accordo di Risk sharing ERBITUX in combinazione con irinotecan è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto esprime il recettore per l'epidermal growth factor (EGFR) dopo fallimento di terapia citotossica contenente irinotecan ERBITUX è indicato per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto con espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e con gene KRAS non mutato (wild-type) - in combinazione con chemioterapia; - in monoterapia nei pazienti nei quali sia fallita la terapia a base di oxaliplatino e irinotecan e che siano intolleranti a irinotecan 11/02/2013 (02/10/2008 con aggiornamento 27/06/2009)
ERBITUX (cetuximab)	Carcinoma testa collo SMR con Accordo di Risk sharing ERBITUX è indicato per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma a cellule squamose di testa e collo in combinazione con chemioterapia a base di platino nella malattia ricorrente e /o metastatica 11/02/2013 (24/12/2010)
ESBRIET (pirfenidone)	Fibrosi Polmonare Idiopatica SMR con Accordo di Risk sharing ESBRIET è indicato negli adulti per il trattamento di fibrosi polmonare idiopatica (Idiopathic Pulmonary Fibrosis - IPF) da lieve a moderata 29/07/2013 monitoraggio a partire dal 29/06/2013
HALAVEN (eribulina)	Carcinoma mammario SMR con Accordo di Risk sharing HALAVEN in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti con cancro della mammella localmente avanzato o metastatico, che hanno mostrato una progressione dopo almeno due regimi chemioterapici per malattia avanzata. La terapia precedente deve avere previsto l'impiego di un'antraciclina e di un taxano, a meno che i pazienti non siano idonei a ricevere questi trattamenti 11/02/2013 (05/01/2012)

HERCEPTIN (trastuzumab)	Adenocarcinoma gastrico SMR con Accordo di Risk sharing HERCEPTIN in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino e' indicato nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2-positivo, che non siano stati precedentemente sottoposti a trattamento antitumorale per la malattia metastatica. HERCEPTIN deve essere somministrato soltanto a pazienti con carcinoma gastrico metastatico i cui tumori presentano iperespressione di HER2, definita come un risultato IHC2+ e confermata da un risultato SISH o FISH, o definita come un risultato IHC3+. Devono essere utilizzati metodi di determinazione accurati e convalidati 25/02/2013 (14/01/2011)
HUMIRA (adalimumab)	Trattamento dei pazienti adulti affetti da spondiloartrite assiale grave senza evidenza radiografica di SA SMR con Accordo di Risk sharing HUMIRA, è indicata per il trattamento dei pazienti adulti affetti da spondiloartrite assiale grave senza evidenza radiografica di SA ma con segni oggettivi di infiammazione rilevati da elevati livelli di Proteina C Reattiva e/o RMN, che hanno avuto una risposta inadeguata a, o sono intolleranti a farmaci antinfiammatori non steroidei 14/05/2014
HUMIRA (adalimumab)	Trattamento della colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo in pazienti adulti SMR con Accordo di Risk sharing HUMIRA, è indicata nel trattamento della colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo in pazienti adulti che hanno manifestato una risposta inadeguata alla terapia convenzionale inclusi i corticosteroidi e la 6- mercaptopurina (6-MP) o l'azatioprina (AZA) o che sono intolleranti o presentano controindicazioni a tali terapie 14/05/2014
IAPEX (collagene)	Contrattura di Dupuytren SMR con Accordo di Risk sharing XIAPEX è indicato nel trattamento della contrattura di Dupuytren in pazienti adulti con corda palpabile 14/03/2013
INLYTA (axitinib)	Carcinoma renale SMR con Accordo di Risk sharing INLYTA è indicato per il trattamento del carcinoma renale (RCC) avanzato nei pazienti adulti, dopo fallimento di un precedente trattamento con sunitinib o con una citochina 05/01/2014
IRESSA (gefitinib)	Carcinoma polmonare non a piccole cellule SMR con Accordo di Risk sharing IRESSA è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione attivante l'EGFR- TK 02/05/2013 (11/06/2010)
JAVLOR (vinflunina ditartrato)	Carcinoma del tratto uroteliale SMR con Accordo di Risk sharing JAVLOR e' indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico dopo fallimento di un precedente regime contenente platino 25/02/2013 (13/01/2011)

LUCENTIS (ranibizumab)	Degenerazione maculare essudativa correlata all'età SMR con Accordo di Risk sharing LUCENTIS è indicato negli adulti per Il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD) 07/03/2013 con aggiornamento 24/04/2013 (02/01/2009)
LUCENTIS (ranibizumab)	Diminuzione visiva da neovascolarizzazione coroidale (CNV) SMR con Accordo di Risk sharing Trattamento della diminuzione visiva causata da neovascolarizzazione coroidale (CNV) secondaria a miopia patologica (PM). In corso di pubblicazione, monitoraggio valido a partire dal 9/07/2014
LUCENTIS (ranibizumab)	Edema maculare diabetico SMR con Accordo di Risk sharing LUCENTIS è indicato negli adulti per Il trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico (DME) 07/03/2013 con aggiornamento 24/04/2013 (21/12/2012)
LUCENTIS (ranibizumab)	Edema maculare secondario ad occlusione venosa SMR con Accordo di Risk sharing LUCENTIS è indicato negli adulti per Il trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale) 07/03/2013 con aggiornamento 24/04/2013 (22/12/2012)
MACUGEN (pegaptanib)	Degenerazione maculare essudativa correlata all'età SMR con Accordo di Risk sharing MACUGEN è indicato per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD) negli adulti 25/02/2013 (01/01/2009)
MOZOBIL (plerixafor)	Successiva Modifica Linfoma e mieloma multiplo con scarsa mobilitazione cellulare SMR con Accordo di Risk sharing MOZOBIL è indicato in combinazione con G-CSF per incrementare la mobilitazione delle cellule staminali ematopoietiche al sangue periferico per la raccolta e il conseguente trapianto autologo in pazienti con linfoma e mieloma multiplo con una scarsa mobilitazione cellulare 07/07/2014 monitoraggio valido a partire dal 13/03/2014
MOZOBIL (plerixafor)	Linfoma e mieloma multiplo con scarsa mobilitazione cellulare SMR con Accordo di Risk sharing MOZOBIL è indicato in combinazione con G-CSF per incrementare la mobilitazione delle cellule staminali ematopoietiche al sangue periferico per la raccolta e il conseguente trapianto autologo in pazienti con linfoma e mieloma multiplo con una scarsa mobilitazione cellulare 31/10/2013 (07/12/2011)
NEXAVAR (sorafenib)	Carcinoma renale SMR con Accordo di Risk sharing Pazienti con carcinoma a cellule renali (RCC) avanzato (stadio IV) dopo fallimento terapeutico ad una precedente terapia a base di interferone alfa o interleuchina-2, o che sono considerati non idonei a ricevere tale terapia 16/01/2013 (23/11/2006)
NEXAVAR (sorafenib)	Epatocarcinoma SMR con Accordo di Risk sharing NEXAVAR è indicato per il trattamento dell'epatocarcinoma 01/02/2013 (09/07/2008)

SATIVEX (THC e CBD)	Spasticità moderata o grave dovuta alla sclerosi multipla SMR con Accordo di Risk sharing SATIVEX è indicato come trattamento per alleviare i sintomi in pazienti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla sclerosi multipla (SM) che non hanno manifestato una risposta adeguata ad altri farmaci antispastici e che hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo dei sintomi associati alla spasticità nel corso di un periodo di prova iniziale della terapia 09/05/2013 monitoraggio a partire dal 01/05/2013
SPRYCEL (dasatinib)	Leucemia linfoblastica acuta SMR con Accordo di Risk sharing Trattamento di adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) 01/02/2013 (09/06/2007)
SPRYCEL (dasatinib)	Leucemia mieloide cronica SMR con Accordo di Risk sharing Trattamento di adulti con leucemia mieloide cronica (LMC), in fase cronica, accelerata o in fase blastica con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia comprendente imatinib mesilato 01/02/2013 (09/06/2007)
SPRYCEL (dasatinib)	Leucemia mieloide cronica SMR con Accordo di Risk sharing Trattamento di adulti affetti da LMC in fase blastica linfoide con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia 01/02/2013 (09/06/2007)
SPRYCEL (dasatinib)	Leucemia mieloide cronica SMR con Accordo di Risk sharing Trattamento di adulti con leucemia mieloide cronica (LMC), con cromosoma Philadelphia positivo di nuova diagnosi in fase cronica 31/10/2013 (07/12/2011)
SUTENT (sunitinib)	Carcinoma renale SMR con Accordo di Risk sharing SUTENT è indicato per il trattamento del carcinoma renale avanzato e/o metastatico (MRCC) 16/01/2013 (04/10/2007)
TARCEVA (erlotinib)	Carcinoma polmonare non a piccole cellule SMR con Accordo di Risk sharing TARCEVA è indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico 16/01/2013 con aggiornamento 24/06/2013 (28/07/2006)
TARCEVA (erlotinib)	Carcinoma polmonare non a piccole cellule SMR con Accordo di Risk sharing TARCEVA è indicato nel trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti dell'EGFRT 22/05/2013
TASIGNA (nilotinib)	Leucemia mieloide cronica SMR con Accordo di Risk sharing Trattamento di adulti con leucemia mieloide cronica (LMC), con cromosoma Philadelphia positivo di nuova diagnosi in fase cronica 31/10/2013 (07/12/2011)
TORISEL (temsirrolimus)	Carcinoma renale SMR con Accordo di Risk sharing TORISEL è indicato nel trattamento di prima linea di pazienti, con carcinoma avanzato a cellule renali, che presentino almeno tre dei sei fattori di rischio prognostici 16/01/2013 (07/10/2008)

TORISEL (temsirolimus)	Linfoma cellule mantellari SMR con Accordo di Risk sharing TORISEL è indicato nel trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari refrattario e/o recidivante [MCL] 01/02/2013 (25/08/2011)
TYVERB (lapatinib)	Carcinoma mammario SMR con Accordo di Risk sharing TYVERB e' indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma mammario, il cui tumore sovraesprime l'HER2 (ErB2); in associazione con capecitabina nei pazienti con malattia avanzata o metastatica in progressione dopo che i pazienti abbiano ricevuto un trattamento che deve aver incluso antraciline e taxani ed una terapia con trastuzumab per malattia metastatica 03/06/2013 (03/06/2009)
TYVERB (lapatinib)	Carcinoma mammario SMR con Accordo di Risk sharing TYVERB e' indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma mammario, il cui tumore sovraesprime l'HER2 (ErB2); in associazione con un inibitore dell'aromatasi, nelle donne in post-menopausa con malattia metastatica positiva per il recettore ormonale, per le quali al momento non e' indicata la chemioterapia. Le pazienti nello studio registrativo non erano state trattate in precedenza con trastuzumab o con un inibitore dell'aromatasi 03/06/2013 (28/06/2011)
VECTIBIX (panitumumab)	Successiva Modifica Carcinoma colon retto SMR con Accordo di Risk sharing VECTIBIX è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con cancro coloretale metastatico (mCRC) RAS - wild-type in prima linea in combinazione con FOLFOX; - wild-type in seconda linea in combinazione con FOLFIRI in pazienti che hanno ricevuto in prima linea chemioterapia a base di fluoropirimidine (escludendo irinotecan); - wild-type come monoterapia dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan 27/06/2014
VECTIBIX (panitumumab)	Carcinoma colon retto SMR con Accordo di Risk sharing VECTIBIX è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con cancro coloretale metastatico (mCRC) RAS - wild-type in prima linea in combinazione con FOLFOX; - wild-type in seconda linea in combinazione con FOLFIRI in pazienti che hanno ricevuto in prima linea chemioterapia a base di fluoropirimidine (escludendo irinotecan); - wild-type come monoterapia dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan 11/02/2013 (17/01/2009)
VELCADE (bortezomib)	Mieloma multiplo SMR con Accordo di Risk sharing VELCADE è indicato per il trattamento in monoterapia del mieloma multiplo in progressione in pazienti che abbiano già ricevuto almeno una precedente linea di trattamento e che siano già stati sottoposti o non siano candidabili a trapianto di midollo osseo 11/07/2013 (23/07/2009)

VELCADE (bortezomib)	Mieloma multiplo SMR con Accordo di Risk sharing VELCADE in associazione con melfalan e prednisone è indicato per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo precedentemente non trattato non candidabili a chemioterapia ad alte dosi con trapianto di midollo osseo 11/07/2013 (23/07/2009)
VIDAZA (azacitidina)	Leucemia mieloide acuta SMR con Accordo di Risk sharing VIDAZA e' indicato per il trattamento di pazienti adulti non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche con leucemia mieloide acuta (LMA) con 20-30% di blasti e displasia multilineare 15/02/2013 (17/11/2010)
VIDAZA (azacitidina)	Leucemia mielomonocitica cronica SMR con Accordo di Risk sharing VIDAZA e' indicato per il trattamento di pazienti adulti non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche con leucemia mielomonocitica cronica (LMMC) con il 10-29% di blasti midollari senza disordine mieloproliferativo 15/02/2013 (17/11/2010)
vIDAZA (azacitidina)	Sindrome mielodisplastica SMR con Accordo di Risk sharing VIDAZA e' indicato per il trattamento di pazienti adulti non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche con sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio-2 e alto secondo l'International Prognostic Scoring System (IPSS) 15/02/2013 (17/11/2010)
VOTRIENT (pazopanib)	Carcinoma renale SMR con Accordo di Risk sharing VOTRIENT e' indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma renale (RCC) avanzato e nei pazienti che hanno ricevuto in precedenza una terapia a base di citochine per malattia avanzata 02/05/2013 (21/05/2011)
VOTRIENT (pazopanib)	Sarcoma dei tessuti molli SMR con Accordo di Risk sharing VOTRIENT è indicato nel trattamento dei pazienti adulti affetti da sottotipi identificati di sarcoma dei tessuti molli (STS) in stato avanzato che hanno ricevuto in precedenza chemioterapia per malattia metastatica o che sono andati in progressione entro 12 mesi dopo la terapia (neo) adiuvante. L'efficacia e la sicurezza sono state definite solo in determinati sottotipi tumorali istologici di STS 22/07/2013 monitoraggio a partire dal 21/07/2013
YERVOY (ipilimumab)	Melanoma SMR con Accordo di Risk sharing YERVOY è indicato per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti che hanno ricevuto una precedente terapia 09/03/2013 con aggiornamento 23/05/2013
YONDELIS (trabectedin)	Carcinoma ovarico SMR con Accordo di Risk sharing YONDELIS, in associazione con doxorubicina liposomiale pegilata (PLD), e' indicato per il trattamento di pazienti con recidiva di cancro ovarico platino-sensibile 11/02/2013 (13/04/2011)

YONDELIS (trabectedin)	Sarcoma dei tessuti molli SMR con Accordo di Risk sharing YONDELIS è indicato nei pazienti con sarcoma dei tessuti molli in stato avanzato dopo il fallimento della terapia con antracicline e ifosfamide o che non sono idonei a ricevere tali agenti. I dati sull'efficacia si basano soprattutto su pazienti con liposarcoma e leiomiomasarcoma 11/02/2013 (11/02/2009)
ZELBORAF (vemurafenib)	Melanoma SMR con Accordo di Risk sharing vemurafenib è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione del BRAF V600 19/06/2013
ZYTIGA (abiraterone acetato)	Carcinoma prostatico SMR con Accordo di Risk sharing ZYTIGA è indicato insimeme a prednisone o prednisolone per il trattamento del carcinoma metastatico della prostata castrazione-resistente in uomini adulti la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel 06/04/2013

Tabela A.1: Registro de monitoraggio conjugado com partilha de risco

Apêndice B

Entrevistas realizadas

Adrian Towse	Office of Health Economics (OHE), Londres - Diretor. University of York - Professor Visitante. University of Oxford - Pesquisador Senior Departamento de Saúde Pública e Atenção Básica
Ailsa Brown	Scottish Medicines Consortium (SMC) , Glasgow - Diretora de Economia da Saúde
Angela Timoney	Scottish Medicines Consortium (SMC), Glasgow - Presidente.
Brian Godman	Instituto Karolinska, Suécia – Pesquisador Senior Instituto Mario Negri para Pesquisa em Farmacologia Italia – Pesquisador Senior University of Liverpool, Grupo de Pesquisa sobre Prescrição – Pesquisador Senior
Charles Dobson	Sistema Nacional de Saúde Britânico (Skipton House) Diretor Médico
Ellen 't Hoen	Medicines Patent Pool – OMS/UNITAID. Fundadora Direito e políticas de saúde – Consultora
Francis Ruiz	NICE, Londres. Conselheiro sênior relações internacionais e especialista em avaliações de tecnologias em saúde.
Ken Paterson	Comitê de Novos Medicamentos no Scottish Medicines Consortium (SMC) , Glasgow. Ex Presidente.
Mark Minchin	Nice – Diretor Interino Adjunto unidade de Manchester.
Nick Bonsaquet	Imperial College, Londres. Professor de Políticas Públicas e Economia em Saúde
Peter Littlejohns	Kings College, Londres. Diretor de Análises Clínicas e Políticas Públicas
Trevor Jones	Associação de Indústrias Farmacêuticas Britânica (Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI). Londres. Ex Diretor Geral

Tabela B.1: Lista de Profissionais Entrevistados

Apêndice C

Roteiro das entrevistas

1. There are a few new models of health technology procurement. What makes the Risk Sharing Agreements (RSA) different from other business arrangement that contains bonus, warranties, discounts and others?
 - (a) What does “risk” mean to you?
2. There are some peculiarities in the RSA that, without missing its fundamental concept, that creates some modalities or types of RSA. What are those possibilities?
 - (a) Considering the Price Volume Agreement, how does it relate to prescription good practices?
3. It is very common to attribute to the pharmaceutical industry the invention of RSAs as a strategy to promote sales to the public sector. Is it true? How does the British government took the idea for public health benefit (or in its favor?)
4. It is common in literature to establish a relationship between RSA and the rational use of budget. Why? Are there are other purposes/objectives? What is the RISK taken?
5. What is the financial impact that RSA held? What is the economy for the public sector – or profits / market access, for the private sector -?
6. If there is no economy/reduction in the use of public budget, the RSA can/should be used?
7. Who are the key stakeholders that should be involved in the Risk Sharing arrangement? What role do they need do play? What are the difficulties to establish a balanced relationship between all? (CHARLES DOBSON)
8. What is the role of patients associations RSA? Pushing for new technologies or assessing their outcomes. (KEN PATERSON)
9. What is the impact of APR in scaling up access to health?

10. How to define and what are the best criteria for assess performance?
11. What is the possibility of applying RSA to orphan diseases? And for neglected diseases.
12. Could you point one case of greater success and failure?
13. How does the negotiation works? What is the importance that you assign to the negotiation?
 - (a) A and drafting of the terms of the contract that underpins the RSA? Are there best practices/guidelines adopted?
14. What importance you assign to a legal and conceptual framework on the subject?
15. How do the RSA interferes (positive and negative ways) in the development of new health solutions?
16. What other approaches between the Pharmaceutical Industry and the Government are promoted by the RSAs?
17. What is the relationship between RSA and competition in the pharmaceutical industry?
18. What is the relationship between RSA and the pricing of medicines?
19. What is the relationship between RSA and health technology assessment? How RSA interferes in the generation of best clinical evidence?
20. What are the protocols used for performance analysis of a particular medicine? Are they the same for phase IV clinical studies? Could you tell me what are the implications for the patients and their rights?
21. How the Government has dealt with the interruption of the supply of the medicinal product when its performance is bellowing ideal?
22. The RSA is a scheme that will continue being used? What are the next steps for implementing the RSA?
23. How do you see the Brazilian health market/ public system . What is necessary/requirements in a public health system to well adopt the RSA?

Esta tese foi composta e impressa usando o sistema L^AT_EX no Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (CDTS/Fiocruz), com apoio do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Inovação em Doenças Negligenciadas (INCT-IDN). Para esta finalidade o *L^AT_EX toolkit for writing thesis and dissertations* COPPE_TE_X (<http://coppetex.sourceforge.net>) foi adaptado para o Programa de Pós Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento (PPED) do Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IE/UFRJ).