

Série temática: Políticas de precificação e incorporação de medicamentos Open Access

O caminho da regulação, avaliação, precificação e incorporação de medicamentos no Reino Unido: combinando inovação e acesso

Adriana Mitsue IVAMA-BRUMMELL^{1,2} , Pilar PINILLA-DOMINGUEZ^{3,4} , Aline Navega BIZ⁵ 

¹Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Brasil; ²Department of Health Policy, London School of Economics and Political Science (LSE), United Kingdom; ³NICE International, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), United Kingdom; ⁴Department of Quantitative Methods for Economics and Management, University of Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, Spain; ⁵School of Health and Related Research (SchARR), University of Sheffield, United Kingdom.

Autor Correspondente: Ivama-Brummell AM, adriana.ivama@anvisa.gov.br

Resumo

O Reino Unido possui sistemas de saúde universais nas suas quatro nações, o Sistema Nacional de Saúde [*National Health System (NHS)*], com serviços de saúde fornecidos gratuitamente. Entretanto, aproximadamente 10,5% da população do Reino Unido possui seguro de saúde privado voluntário e suplementar. Embora o fornecimento de medicamentos de uso hospitalar seja gratuito, em algumas destas nações, como a Inglaterra, os medicamentos de uso ambulatorial são fornecidos com o pagamento de uma taxa de dispensação (co-pagamento). O processo de registro de medicamentos no Reino Unido é chamado de licenciamento de produto e é de responsabilidade da *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)*. Existem diferentes rotas de licenciamento de acordo com o mercado pretendido. A MHRA também oferece distintos esquemas e rotas para produtos voltados para necessidades não atendidas e tecnologias consideradas promissoras, que visam a acelerar e facilitar a comercialização e o acesso pelos pacientes aos produtos farmacêuticos no Reino Unido. Estes esquemas incluem a opção das empresas interagirem antecipadamente com agências reguladoras e de avaliação de tecnologia em saúde (ATS). A partir do registro, a tecnologia está disponível pelo preço máximo (*list price*). Os preços dos medicamentos no país são regulamentados por meio de legislação e em programas acordados entre a associação do setor e o *Department of Health and Social Care (DHSC)*. O preço para o NHS é acordado entre o governo e as empresas. As decisões sobre incorporação e financiamento no NHS são guiadas por avaliações de ATS informadas por agências como o *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* na Inglaterra, o *Scottish Medicines Consortium (SMC)* na Escócia, e o *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)* no País de Gales. Muitos medicamentos e outras tecnologias estão sujeitos a negociações de preços no NHS, podendo incluir acordos confidenciais de preços. O NHS na Inglaterra é legalmente obrigado a financiar as tecnologias recomendadas pelo NICE, enquanto as outras nações do Reino Unido têm arranjos institucionais semelhantes ou reconhecem as decisões tomadas na Inglaterra. O papel e a contribuição do NICE e das demais agências de ATS em garantir a otimização dos recursos (*value for money*) e a tomada de decisão baseada em evidências são reconhecidos mundialmente.

Palavras-chave: preparações farmacêuticas; Reino Unido; precificação; incorporação; avaliação de medicamentos; avaliação de tecnologias em saúde.

The regulatory, evaluation, pricing and reimbursement pathway for medicines in the UK: combining innovation and access

Abstract

The United Kingdom has universal healthcare systems, the National Health System (NHS), in its four nations, with healthcare services provided free of charge at the point of delivery. Approximately 10.5% of the UK population has voluntary supplementary private health insurance. While the provision of inpatient medicines is free of charge, medicines provided in the outpatient setting have a dispensing fee in some of the nations, such as the case of England (co-payment). The UK marketing authorisation process is called product licensing and is overseen by the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). There are different licensing routes based on the intended market for launch. MHRA also offers early access schemes and pathways for products targeting unmet medical needs and promising technologies, that aim to accelerate and facilitate market and patient access to products in the UK. These schemes include the option for companies to engage early with regulators and other system partners such as health technology assessment (HTA) agencies. As soon as the technology is authorised, it is available at a list price. Prices for medicines are regulated in legislation and in schemes agreed between the industry association and the Department of Health and Social Care (DHSC). The prices for the NHS are negotiated between the government and the companies. Routine funding decisions in the NHS are guided by HTA evaluations informed by agencies such as the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in England, the Scottish Medicines Consortium (SMC) in Scotland, and the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) in Wales. Many medicines and other technologies are subject to price negotiations in the NHS, sometimes with confidential price agreements. The NHS in England is legally mandated to routinely fund technologies recommended by NICE that have been evaluated by some of its programmes. The other UK nations have similar arrangements or recognise decisions made in England. The role and contribution of NICE and other HTA agencies in ensuring value for money and evidence-based decision making is well recognised worldwide.

Keywords: pharmaceutical preparations; United Kingdom; pricing; reimbursement; drug evaluation; health technology assessment



O Reino Unido e os sistemas de saúde

O Reino Unido da Grã-Bretanha e Irlanda do Norte (Reino Unido) é composto por quatro nações: Inglaterra, País de Gales, Escócia e Irlanda do Norte. Em 2020, o Reino Unido tinha uma população estimada em 67,1 milhões de pessoas, um produto interno bruto de US\$ 2,8 trilhões (US\$ 46.744 per capita) e uma área de 241.930 km².¹⁻⁴ O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do país em 2020 foi 0,932 (13º no mundo), e em 2019 seu índice de Gini foi de 0,366 (onde 0 representa igualdade completa e 1 desigualdade completa).^{5,6} Em 2019, a expectativa de vida ao nascer na Inglaterra e no País de Gales era de 81,2 anos e a taxa de mortalidade infantil foi de 3,7 (por 1.000 nascidos vivos),^{7,8} enquanto para o período entre 2015 e 2017 a taxa de mortalidade materna reportada para o Reino Unido foi de 9,19 mortes por 1.000 partos.⁹

O Reino Unido deixou a União Europeia (UE) em 2020, após 47 anos de adesão, depois de um referendo realizado no país em 2016. Após negociações com o Conselho Europeu, quatro tratados que estabelecem os termos da retirada ordenada do Reino Unido da UE entraram em vigor em 2020 e 2021 (alguns ainda provisoriamente).¹⁰

As quatro nações que formam o Reino Unido têm sistemas de saúde universais, ou seja, o Serviço Nacional de Saúde [*National Health Service* (NHS)], que foi criado em 1948 e fornece serviços de saúde gratuitamente. Embora os sistemas de saúde nas quatro nações trabalhem em conjunto, existem pequenas diferenças entre eles em alguns aspectos, como por exemplo, no que diz respeito ao fornecimento de medicamentos (Figura 1). Cerca de 10,5% da população do Reino Unido possui seguro de saúde privado complementar voluntário.¹¹

Em resposta à pandemia de Covid-19, o governo do Reino Unido lançou um documento em 2021 contendo a sua visão para as indústrias relacionadas às ciências da vida, onde definem-se os caminhos a serem trilhados com o objetivo de reduzir a lacuna entre as inovações que salvam vidas e o acesso a elas pelos pacientes. O documento delinea oportunidades para o crescimento do setor das ciências da vida, para que trabalhando em colaboração com o governo, a academia, os reguladores e outras partes interessadas possam se concentrar nas principais causas de morbidade e enfrentar futuros desafios.¹²

Figura 1. Visão geral dos sistemas de saúde no Reino Unido

O **NHS da Inglaterra** (NHS England) é gerido pelo *NHS England* e o *NHS Improvement*.⁷¹ O NHS da Inglaterra possui financiamento centralizado, principalmente por meio de impostos gerais. O NHS oferece serviços por meio de fundos específicos do NHS (os chamados *NHS Trusts*), fundações, instituições de caridade e organizações sociais. Todos os residentes na Inglaterra têm direito a serviços de saúde pública gratuitos, incluindo hospitais, atendimento ambulatorial e cuidados de saúde mental.¹¹

O sistema passou por uma reforma significativa em 2012 com a “Lei da Saúde e Assistência Social” (*Health and Social Care Act*).⁷² Os princípios e valores do NHS estão estabelecidos na sua Constituição.⁷³ Sete equipes regionais integradas gerenciam e apoiam os sistemas locais de saúde, desempenhando um papel importante de liderança. Todos os Médicos Generalistas (GPs) fazem parte de Grupos de Comissionamento Clínico (*Clinical Commissioning Group*, CCG). Os 191 CCGs atualmente existentes são responsáveis pelo planejamento, comissionamento de serviços a nível local (incluindo médicos, dentistas, farmacêuticos e optometristas), os quais são supervisionados pelo NHS England. Este também é responsável por serviços de “triagem” e referenciamento, e pelo programa de imunização.¹¹ Os serviços são comissionados pelos CCGs e pelo NHS England em âmbito local, regional e nacional. São também contratados diretamente pelo NHS England os serviços ‘especializados’ (como tratamentos para doenças raras e cuidados de saúde mental), serviços de saúde para militares e veteranos, para pessoas em situação de privação de liberdade (incluindo jovens em instituições para menores infratores) e alguns serviços de saúde pública.⁷⁴⁻⁷⁶

O Plano de Longo Prazo do NHS (*NHS Long Term Plan*), publicado em janeiro de 2019, estabeleceu que a partir de abril de 2021 um “sistema de atendimento integrado” (ICS) atenderá todas as regiões da Inglaterra, e terá o papel de coordenar os serviços e planejar melhorias para a saúde da população, por meio de novas parcerias entre as organizações que atendem às necessidades de saúde e serviços de determinada área, além de almejar a redução de desigualdades entre diferentes grupos populacionais.⁷⁵

Na Inglaterra, o provimento de medicamentos de uso ambulatorial no NHS são realizados por meio de farmácias privadas locais, com o pagamento pelo paciente de uma taxa de prescrição de £9,35 para cada item prescrito, ou o pré-pagamento de certificados de prescrição anuais. Serviços de internação e alguns medicamentos específicos são fornecidos gratuitamente;⁷⁷ assim como para determinados grupos etários (menores de 16 anos, jovens de 16 a 18 em regime escolar integral ou maiores de 65 anos), pacientes com alguns programas de benefícios, créditos fiscais, grávidas e mães que deram à luz nos últimos 12 meses, determinadas condições médicas, baixa renda, pensionistas do Regime de Pensão de Guerra ou do Regime de Compensação das Forças Armadas.⁷⁸

O **NHS do País de Gales** (*NHS Wales*) foi reorganizado após uma reforma em 2009.⁷⁹ O *NHS Wales* possui administração descentralizada com financiamento centralizado, distribuído entre seus diferentes departamentos. Sua governança é composta pelo Departamento de Saúde e Serviços Sociais [*Department for Health and Social Services* (DHSS)], assessorado pelo *National Delivery Group*, que é presidido pelo diretor executivo do *NHS Wales*. Este grupo supervisiona o desenvolvimento e a prestação de serviços do NHS em todo o País de Gales.⁸⁰ São responsáveis pela prestação de serviços o *Public Health Wales*, três NHS Trusts, a Associação de Serviços Compartilhados (*Shared Services Partnership*) e sete conselhos de saúde. Cada Conselho de Saúde possui um Conselho de Saúde Comunitário, que são órgãos leigos estatutários, sustentados por 23 associações da região com fortes ligações locais.⁷⁹ Diversos provedores, incluindo farmácias comunitárias e óticas realizam o provimento dos serviços. Medicamentos de prescrição são fornecidos gratuitamente.⁸¹

O **NHS Escocês** (*NHS Scotland*) tem a responsabilidade primordial de proteger e aprimorar a saúde de sua população, além de fornecer serviços de saúde primários. Seu sistema é formado por 14 conselhos territoriais de saúde, 8 conselhos especiais de saúde, incluindo serviço de ambulância, o NHS Escócia (NHS Scotland) e o NHS Educação para a Escócia (NHS Education for Scotland) e um órgão de saúde pública. Lançada em maio de 2010, a Estratégia de Qualidade em Saúde para a Escócia possui uma visão de cuidados de saúde de ponta, seguros, eficazes e centrados no indivíduo. Neste documento, foi estabelecida a Visão 2020 para o NHS Scotland, que objetiva alcançar qualidade sustentável na prestação de serviços de saúde e assistência social em toda a Escócia, de maneira integrada. Na Escócia, os medicamentos de prescrição são fornecidos gratuitamente desde 2011.^{82,83}

A **Saúde e Assistência Social na Irlanda do Norte** (*Health and Social Care, HSC*) faz parte do Serviço Nacional de Saúde no Reino Unido. O HSC foi reestruturado pela Lei (de Reforma) da Saúde e Assistência Social (NI).⁸⁴ Os serviços de saúde e assistência social são integrados, com medicamentos sujeitos a prescrição médica fornecidos gratuitamente no país. Os serviços de saúde e assistência social são supervisionados pelo Departamento de Saúde da Irlanda do Norte. O Conselho de Saúde e Assistência Social (Health and Social Care Board, HSCB) e os suas cinco comissões locais autorizam e prestam serviços de saúde, abrangendo as mesmas áreas geográficas dos cinco trusts de saúde e assistência social.⁸⁵

Gastos com saúde e medicamentos

Em 2020, o total dos gastos com saúde no Reino Unido foi estimado em US\$ 391 bilhões PPC (Paridade de Poder de Compra) [£ 269 bilhões; 12,8% do Produto Interno Bruto (PIB)].¹³ Os gastos do governo com saúde foram estimados em \$ 320 bilhões PPC (£ 220 bilhões), correspondendo a 82% do total dos gastos com saúde.¹³ Em 2019, os gastos com medicamentos (excluindo os de uso hospitalar) totalizaram US\$ 515 per capita, correspondendo a 11,5% dos gastos com saúde e 1,16% do PIB do Reino Unido.¹⁴ Os programas governamentais foram responsáveis por 59% dos gastos com medicamentos, enquanto 41% correspondiam a gastos diretos (*out-of-pocket*).¹⁵ Em 2018, o desembolso médio das famílias com medicamentos e produtos de saúde foi de US\$ 3,2 PPC (£ 2,2), sendo US\$ 0,4 PPC (£ 0,3) com taxas de prescrição e pagamentos ao NHS, US\$ 2,3 PPC (£ 1,6) com medicamentos não cobertos pelo NHS e US\$ 0,29 PPC (£ 0,2) com outros produtos médicos.¹⁶ A alta adesão de genéricos no NHS (85%), o uso de ATS para apoio à tomada de decisão, negociações de preços, entre outras estratégias, contribuem para a contenção de custos.¹⁷⁻¹⁹

Mercado farmacêutico

A indústria das ciências da vida desempenha um papel importante no Reino Unido. Em 2020, havia 2.270 empresas no setor biofarmacêutico no Reino Unido, empregando 129.900 pessoas em 2.630 estabelecimentos, com um volume de negócios totalizando US\$ 89,15 bilhões PPC (£ 61,3 bilhões), que representa 36% das empresas, 46% dos empregos e 69% do volume de negócios desta indústria.^{20,21} A principal parcela do setor biofarmacêutico, que inclui desde pequenas

empresas de biotecnologia focadas em R&D até grandes empresas farmacêuticas multinacionais, gera o maior volume de negócios da indústria de ciências da vida [US\$ 59,2 bilhões PPC (£ 40,7 bilhões); 46% do total]; 57% dos quais são gerados nas 25 maiores empresas farmacêuticas globais.^{20,21} No Reino Unido, os genéricos correspondem a 85% do mercado farmacêutico em termos de volume e a 36% em termos de faturamento.¹⁵

Panorama geral da regulamentação dos medicamentos

A Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde [*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA)] é a autoridade reguladora nacional no Reino Unido. A sua missão abrange todos os tipos de tecnologias sanitárias, incluindo medicamentos, dispositivos médicos e componentes sanguíneos para transfusão. A MHRA é uma agência executiva do Departamento de Saúde e Assistência Social [*Department of Health and Social Care* (DHSC)]. O registro no Reino Unido é designado por licenciamento de produtos (*product licensing*) e pode ser emitido para todo o Reino Unido, Grã-Bretanha (Inglaterra, Escócia e País de Gales) ou Irlanda do Norte.²² A rota de licenciamento é classificada de acordo com o mercado de lançamento pretendido como nacional ou internacional. Este último oferece a oportunidade para as empresas se beneficiarem de mecanismos de confiança (*reliance*) entre agências reguladoras em diferentes países (Figura 2).²³ A MHRA também realiza outras atividades regulatórias, incluindo vigilância pós-comercialização, farmacovigilância, notificação de reações adversas a medicamentos por meio do esquema de cartão amarelo e monitoramento de segurança (tabela 1).²⁴

Figura 2. Rotas para licenciamento de produtos no Reino Unido

A Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde [Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)] possui rotas para licenciamento de produtos nacional e internacional, definidas de acordo com o mercado pretendido e com procedimentos específicos.²³ A rota nacional é composta por:

- **Avaliação de 150 dias para pedidos de registro nacional de alta qualidade.** Aplica-se a novas substâncias ativas, biossimilares ou substâncias ativas já existentes.⁸⁶
- **Revisão contínua de pedidos de autorização de comercialização:** esta é a rota caso o requerente pretenda submeter partes separadas do dossiê para pré-avaliação (módulos), em vez de enviar os documentos de submissão consolidados e completos. Destina-se a agilizar o desenvolvimento de novos medicamentos e deve ser integrado ao perfil alvo de desenvolvimento, um toolkit para o Caminho de Acesso e Licenciamento Inovador (*Innovative Licensing and Access Pathway, ILAP*).⁸⁷
- **Procedimento de Averbação da Decisão da Comissão Europeia (reliance):** procedimento disponível para autorizações de comercialização (registro) já concedidas pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) via procedimento centralizado, cuja validade é de dois anos a partir de 1º de janeiro de 2021. Os candidatos devem enviar um pedido à MHRA imediatamente após o recebimento de um parecer positivo do Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da EMA.⁸⁸
- **Procedimento de reconhecimento mútuo e averbação de autorização de comercialização descentralizado (reliance):** A MHRA utiliza-se de registros concedidos por meio de procedimentos descentralizados e de reconhecimento mútuo por um Estado-Membro da UE (ou Islândia, Liechtenstein, Noruega), para conceder o registro do produto no Reino Unido ou Grã-Bretanha (Inglaterra, Escócia e País de Gales).⁸⁹
- **Procedimento de acesso irrestrito para autorização de comercialização** concedida pela Irlanda do Norte via procedimentos do bloco europeu (procedimentos centralizados, de reconhecimento mútuo ou descentralizados) ou especificamente via Irlanda do Norte. Dentro de 67 dias da validação do pedido de registro, eles devem ser reconhecidos pela MHRA para a Grã-Bretanha.⁹⁰

As rotas internacionais são procedimentos colaborativos.

- O **Consórcio de acesso (Access Consortium)** pode ser utilizado para produtos destinados ao Reino Unido, Austrália, Canadá, Cingapura e/ou Suíça.⁹¹
- O **Projeto Orbis** é um programa que coordena a revisão e aprovação de tratamentos promissores contra o câncer liderado pela *Food and Drug Administration (FDA)* dos Estados Unidos e envolve autoridades da Austrália (*TGA*), Canadá (*Health Canada*), Reino Unido (*MHRA*), Cingapura (*HSA*), Suíça (*Swissmedic*) e Brasil (*Anvisa*). Novos pedidos de registro de medicamentos (incluindo alterações de registro) para produtos oncológicos são elegíveis ao Projeto Orbis.⁹²

Como consequência do Brexit em 2020, a regulação dos medicamentos teve que ser adaptada e passou por um processo de transição. Os medicamentos com registro por meio de Procedimento de Autorização Centralizado (CAP) concedido pela EMA obtiveram automaticamente licença de comercialização dos produtos na Grã-Bretanha, com vigência a partir de 01-01-2021, denominadas “registros da UE convertidos”, com o processo sendo conhecido como “apadrinhamento das CAPs”. A conversão é válida apenas para a Grã-Bretanha (Inglaterra, País de Gales e Escócia), permanecendo como CAP na Irlanda do Norte devido à implementação do Protocolo da Irlanda do Norte. As empresas puderam optar por não participar desta conversão.^{93,94}

Existem mecanismos regulatórios para estimular a inovação e facilitar o acesso a medicamentos inovadores no Reino Unido, como o Esquema de Acesso Precoce a Medicamentos [Early Access to Medicines Scheme (EAMS)] e a Rota Inovativa de Acesso ao Licenciamento [Innovative Licensing Access Pathway (ILAP)] (Figure 3).²⁵⁻²⁷ Esses mecanismos

estão alinhados com o *MHRA Delivery Plan 2021-2023*, que visa a colocar os pacientes no centro da regulação e estimular a inovação.²⁸ Estes regimes de regulação do acesso precoce foram criticados por alguns autores por não se centrarem necessariamente no interesse dos pacientes, mas sim no intuito de atrair a indústria farmacêutica.²⁹

Figura 3 . Mecanismos para estimular a inovação e facilitar o acesso a medicamentos inovadores no Reino Unido

Existem alguns mecanismos regulatórios oferecidos pela MHRA que visam a estimular a inovação e facilitar o acesso a medicamentos inovadores no Reino Unido, os quais incluem o Esquema de Acesso Antecipado a Medicamentos (EAMS) [Early Access to Medicines Scheme (EAMS)] e a Rota de Acesso ao Licenciamento Inovador (ILAP) [Innovative Licensing Access Pathway (ILAP)].

Esquema de Acesso Antecipado a Medicamentos (EAMS): é um esquema voluntário que visa a fornecer aos pacientes acesso a medicamentos promissores antes do seu registro, quando relacionados a necessidades médicas não atendidas. Este não substitui o procedimento normal de registro, e para ser concedido sob EAMS, o medicamento deve ter obtido previamente uma designação de “medicamento inovador promissor” [promising innovative medicine (PIM)] e um parecer EAMS científico favorável da MHRA, cuja validade é de um ano. A designação PIM é concedida com base em dados clínicos iniciais, e o parecer EAMS científico é baseado na relação risco/benefício do medicamento com base nos dados disponíveis no momento da submissão do EAMS. Uma vez que um medicamento recebe uma designação EAMS, ele pode ser utilizado no NHS, mas deve ser fornecido gratuitamente pela empresa durante o período entre o recebimento de uma designação EAMS positiva e o momento do recebimento do registro.²⁶ MHRA, NICE e NHS England oferecem oportunidades para o engajamento inicial com empresas que obtiveram a designação PIM, apoiando-as no processo de obtenção de uma opinião científica do EAMS e na preparação para a avaliação subsequente e para o acesso do paciente ao medicamento.²⁵

Rota de Acesso ao Licenciamento Inovador (ILAP): abrange novas entidades químicas, medicamentos biológicos, novas indicações e medicamentos com novas indicações. Este programa visa a acelerar e facilitar o acesso ao mercado e pelos pacientes aos medicamentos. Esta via inclui uma designação de Passaporte de Inovação e um Perfil Alvo de Desenvolvimento [Target Development Profile (TDP)]. Ele fornece um roteiro e ferramentas de apoio a todas as etapas do ciclo de vida do produto, desde o desenvolvimento até a aprovação do registro. Para empresas que desejam se engajar na discussão das propostas de valor de suas tecnologias ou planos de desenvolvimento de evidências, são disponibilizadas conversas iniciais entre empresas e parceiros do sistema de saúde. Esses serviços de suporte são fornecidos por uma colaboração entre reguladores e outras partes interessadas, incluindo a MHRA, o All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, o NICE e o Scottish Medicines Consortium (SMC). Outros parceiros podem incluir o NHS England e o NHS Improvement, a Autoridade de Pesquisa em Saúde (Health Research Authority, HRA) e o Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde e Cuidados [National Institute for Health and Care Research (NIHR)]. O Perfil Alvo de Desenvolvimento é atualizado à medida que novas evidências são geradas, sendo um documento vivo, baseado nas características do produto.²⁷

Panorama geral da regulamentação econômica

O DHSC é a autoridade de precificação no Reino Unido. A lista oficial de preços do país aplicável aos medicamentos a serem utilizados no NHS é conhecida como “drug tariff”, contendo os preços máximos, conhecidos como “preço de lista” (os quais não incluem o imposto sobre valor agregado, IVA).³⁰ Dentro do prazo de até 36 meses da obtenção do registro da primeira indicação de uma nova substância ativa no Reino Unido, as empresas têm liberdade para estabelecer o seu preço de lista e também para suas extensões de registro. As novas substâncias ativas lançadas no prazo de até 36 meses após o lançamento da primeira indicação no Reino Unido e as suas extensões de licença têm liberdade para estabelecer o seu preço de tabela no lançamento. No entanto, a empresa precisa confirmar sua intenção de precificar o medicamento em um nível considerado econômico pelo Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados [National Institute for Health and Care Excellence (NICE)], seja por meio do preço máximo (list price) acordado, seja por meio de um desconto confidencial ou acordo comercial com o NHS. Para modificações de registro lançadas após esses 36 meses, o DHSC decide se o novo preço proposto para o mesmo medicamento é aceitável com base em critérios específicos, que podem incluir necessidade clínica, preço de produtos terapêuticamente equivalentes ou comparáveis, preços de referência externa, custos operacionais, status de patente, entre outras informações. As empresas podem solicitar alterações nos preços de lista.³¹

Os preços dos medicamentos de prescrição no NHS são definidos por meio de discussão entre as empresas e o Governo.³² Atualmente, os preços são orientados pelo regime voluntário de preços e acesso a medicamentos de marca (voluntary scheme for branded medicines pricing and access) (2019) e pelo regime estatutário estabelecido nos Regulamentos de Medicamentos de Marca para Serviços de Saúde (Custos) de 2018 (statutory scheme established under the

Branded Health Service Medicines (Costs) Regulations 2018). Estes regimes destinam-se a medicamentos de marca a serem utilizados no NHS.^{31,33,34} O DHSC não regula medicamentos de venda livre.³¹ Os preços dos genéricos não eram regulados até 2018, no entanto, o aumento inesperado dos preços foram investigados pelo Escritório Nacional de Auditoria em 2017 e novos regulamentos entraram em vigor a partir daquele ano.^{17,19}

Regulamentos semelhantes ao regime voluntário de preços e acesso a medicamentos de marca de 2019 estão em vigor desde 1957 e são negociados a cada 5 anos entre o DHSC em nome de todas as nações do Reino Unido e a Associação da Indústria Farmacêutica Britânica [Association of the British Pharmaceutical Industry, (ABPI)] em nome das empresas farmacêuticas. O acordo atual é voluntário e não contratual, e está em vigor de 2019 até 2023.³¹

Os produtos abrangidos pelo regime voluntário de preços e acesso a medicamentos de marca incluem novos medicamentos, genéricos de marca, biossimilares e importações paralelas. O regime exclui vacinas adquiridas centralmente e medicamentos de venda livre, mas aplica-se às vendas de medicamentos de marca para o NHS.³¹ O regime descreve igualmente pormenores sobre os preços de todos os outros produtos, bem como sobre os pedidos de aumento ou de diminuição dos preços.

O regime voluntário também inclui um limite máximo (cap) para os gastos do NHS com medicamentos de marca que possui uma taxa de crescimento pré-acordada, para garantir que as despesas farmacêuticas no NHS permaneçam dentro dos limites pré-especificados. Como resultado deste limite, as empresas abrangidas pelo regime devem reembolsar proporcionalmente o montante que exceda a taxa de crescimento acordada.³¹ É obrigatório que as empresas informem seu faturamento e reportem as vendas e pagamentos agregados.^{31,34}



O regime estatutário foi alterado em dezembro de 2018 pelos Regulamentos de Medicamentos de Marca e Serviços de Saúde (Custo) de 2018 e aplica-se principalmente a pequenas empresas que se beneficiam de requisitos administrativos mais simples.³⁵

Muitos produtos estão sujeitos a negociações de preços com o NHS, com descontos nem sempre refletidos nas listas de preços. Uma vez que os medicamentos estão disponíveis no NHS, existem mecanismos em vigor para conduzir negociações, licitações e contratos, integrando todas ou algumas das nações.³⁶

Panorama geral do reembolso do medicamento

O reembolso de tecnologias de saúde no Reino Unido é guiado pela avaliação de tecnologias de saúde (ATS) com agências que possuem este mandato, tais como o NICE na Inglaterra, o Consórcio Escocês de Medicamentos [Scottish Medicines Consortium (SMC)] na Escócia

ou Grupo de Estratégia de Medicamentos para Todo o País de Gales [All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)] no País de Gales.³⁷⁻³⁹ Os métodos e as etapas do processo de avaliação seguido pelas demais agências de ATS no Reino Unido são semelhantes aos do NICE. Os métodos e processos do NICE estão descritos abaixo;^{37,40,41} mais informações sobre cada uma das agências de ATS podem ser encontradas em seus respectivos sites (tabela 1).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

O NICE tornou-se uma entidade legal em abril de 1999, e possuía como missão desenvolver diretrizes e orientações baseadas em evidências para o NHS. Ao longo dos anos, o seu papel e responsabilidades expandiram-se juntamente com o seu estatuto legal e nome. Em 2005, o NICE mudou seu nome para *National Institute for Health and Clinical Excellence* para dar conta da fusão das responsabilidades da Agência de Desenvolvimento da Saúde

Tabela 1. Regulação, precificação e reembolso no Reino Unido: sites de internet relevantes

Descrição	Conteúdo	Endereço eletrônico
Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) – Licenciamento (registro)	Informação sobre o licenciamento (registro) no Reino Unido	https://www.gov.uk/government/collections/licensing-how-to-apply
MHRA – Produtos	Página de busca para acesso a informações sobre produtos licenciados (registrados), Sumário das Características dos Produtos (SPCs) (bulas de profissionais de saúde) e Folhetos de informação ao paciente (PIs) (bulas de pacientes) e Relatórios Públicos de Informação (PARs).	https://products.mhra.gov.uk/
Esquema voluntário para precificação e acesso a medicamentos de marca	Este site dispõe de informações sobre o Esquema Voluntário de 2019	https://www.gov.uk/government/publications/voluntary-scheme-for-branded-medicines-pricing-and-access
Dados de transparência	Informações agregadas sobre vendas e pagamentos no Esquema Voluntário: Agosto 2021	https://www.gov.uk/government/publications/voluntary-scheme-aggregate-net-sales-and-payment-information-august-2021
Drug Tariff (Lista de preços de medicamentos)	O NHS Business Service Authority publica a <i>Drug Tariff</i> mensalmente em nome do DHSC. A <i>Drug Tariff</i> contém: <ul style="list-style-type: none">• valor a ser pago pelas farmácias contratadas pelos serviços do NHS oferecidos por elas por reembolso ou por remuneração• regras de dispensação a serem seguidas• valores das taxas e subsídios cobertos pelos pacientes• preços de medicamentos e dispositivos a serem pagos pelos pacientes	https://www.nhsbsa.nhs.uk/pharmacies-gp-practices-and-appliance-contractors/drug-tariff
Grupo de Estratégia de Medicamentos para Todo o País de Gales [All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)]	Acesso aos recursos e recomendações do AWMSG	https://awttc.nhs.wales/
Consórcio Escocês de Medicamentos [Scottish Medicines Consortium (SMC)]	Informações sobre o SMC, como os medicamentos são avaliados e recomendações de medicamentos pelo SMC	https://www.scottishmedicines.org.uk/
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - Avaliações de tecnologia	Informação sobre o programa do NICE de Avaliação de Tecnologias em Saúde	https://www.nice.org.uk/About/What-we-do/Our-Programmes/NICE-guidance/NICE-technology-appraisal-guidance
NICE – Avaliação de tecnologias em saúde: o manual	Guias de métodos e processos do NICE	www.nice.org.uk/process/pmg36
NHS England Commercial Framework	Informação sobre flexibilidades comerciais oferecidas pelo NHS England	https://www.england.nhs.uk/publication/nhs-commercial-framework-for-new-medicines/
Regulamentações sobre o fornecimento de Informações (Reino Unido)	Os Regulamentos de Produtos de Serviços de Saúde (Fornecimento e Divulgação de Informações) 2018	http://www.legislation.gov.uk/uksi/2018/677/contents/made
Relatório do Escritório Nacional de Auditoria (Reino Unido)	Gasto do NHS com medicamentos genéricos na atenção primária (gasto com medicamentos genéricos vs medicamentos de marca)	https://www.nao.org.uk/wp-content/uploads/2018/06/Investigation-into-NHS-spending-on-generic-medicines-in-primary-care.pdf
Setor de Ciência da Vida (Reino Unido)	Estatísticas relacionadas com o setor da indústria de biociências do Reino Unido	https://www.gov.uk/government/statistics/bioscience-and-health-technology-sector-statistics-2020/bioscience-and-health-technology-sector-statistics-2020#fn:7



(Health Development Agency). Em 2013, após a publicação da Lei de Saúde e Assistência Social de 2012, o NICE tornou-se Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (*National Institute for Health and Care Excellence*), um órgão público não departamental, assumindo responsabilidades no desenvolvimento de orientações e padrões baseados em evidências em assistência social.⁴²

O NICE produz diretrizes para todas as tecnologias de saúde (medicamentos, dispositivos médicos, diagnósticos, tecnologias digitais de saúde, procedimentos de intervenções, etc.), áreas clínicas, saúde pública e assistência social. Todas as orientações também se aplicam ao País de Gales.³⁹

O NICE também oferece oportunidades para o envolvimento precoce da indústria das ciências da vida para discutir aspectos que possam impactar a avaliação futura de uma tecnologia ou acesso ao mercado, como os planos de desenvolvimento clínico e econômico ou a proposta de valor, por meio de seu escritório de Acesso ao Mercado e dos programas de Aconselhamento Científico. Estes serviços estão associados ao pagamento de uma taxa.^{43,44}

Os programas de ATS do NICE

O programa de Avaliação de Tecnologia [*Technology Appraisal* (TA)] do NICE é um dos programas de ATS mais conhecidos mundialmente. Por meio dele, o NICE desenvolve orientações que avaliam a eficácia clínica e custo-efetividade de tecnologias de saúde, principalmente novos medicamentos e produtos biológicos. As tecnologias para condições muito raras são avaliadas pelo programa de Tecnologias Altamente Especializadas [*Highly Specialised Technologies* (HST)] do NICE.⁴⁵ Desde 2019, o NICE cobra da indústria de ciências da vida uma taxa pela avaliação de tecnologias conduzidas pelos programas TA e HST. Os programas de Avaliação de Tecnologias Médicas e Avaliação Diagnóstica avaliam tecnologias não-farmacêuticas.⁴⁶

O regime voluntário de 2019 para preços e acesso a medicamentos de marca exige que o NICE emita uma orientação de TA ou HST sobre todos os medicamentos que recebem licença (registro) no Reino Unido ou extensões significativas de licença.³¹ Para outros tópicos, o NICE identifica as prioridades do sistema de saúde e cuidados de saúde, interagindo com as partes interessadas.⁴⁷

O Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) é realizado em colaboração com o Observatório do Instituto Nacional de Inovação em Pesquisa em Saúde [*National Institute for Health Research Innovation* (NIHR)], por meio de empresas, de diferentes bancos de dados de MHT ou de notificações diretas ao NICE de partes interessadas ou membros do público.⁴⁷

A seleção de tópicos é realizada por um Painel de Supervisão de Seleção de Tópicos composto por funcionários do NICE, DHSC, NHS da Inglaterra (*NHS England*), especialistas clínicos e membros leigos. O encaminhamento para o programa específico de ATS sob o qual a tecnologia será avaliada é de responsabilidade do NICE. Para avaliações de TA e HST, o NICE procura um encaminhamento ministerial uma vez que um tópico tenha sido selecionado para avaliação.⁴⁷

Existem processos ligeiramente diferentes dependendo do tipo de avaliação. Geralmente, uma vez que um tópico tenha sido selecionado, a população, a intervenção, os comparadores e os desfechos para a avaliação são definidos por meio da fase de escopo. Neste ponto, as partes interessadas são convidadas a participar. Uma vez finalizado o escopo, a avaliação é iniciada, e a empresa e outras partes interessadas, como associações de pacientes e grupos de profissionais clínicos, são convidadas a apresentar evidências ao NICE.⁴⁸

Durante o processo de avaliação, os Grupos de Avaliação Externa, grupos acadêmicos independentes contratados pelo NIHR, avaliam criticamente as evidências clínicas e de custo-efetividade apresentadas, juntamente com revisões do NICE. O relatório resultante é apresentado ao comitê multidisciplinar independente, que avalia as evidências, levando em consideração também o testemunho de pacientes, especialistas clínicos e do NHS da Inglaterra fornecido durante a reunião do comitê.⁴⁵

O Comitê faz uma recomendação preliminar ao NICE sobre a eficácia clínica e custo-efetividade da tecnologia para uso no NHS, que é colocado em consulta pública. O NICE sistematiza os comentários recebidos durante a consulta para apreciação do Comitê, que emitirá então as suas recomendações finais. As recomendações do NICE podem enquadrar-se numa das cinco categorias seguintes: recomendados, otimizados, apenas em pesquisas, não recomendados ou recomendados para uso dentro de acesso gerenciado.⁴⁵

Cada avaliação pode conter mais de uma recomendação, que depois pode ser objeto de recurso pelas partes interessadas caso se enquadrarem em um ou mais dos fundamentos de recurso permitidos, que abrangem procedimentos injustificados ou recomendações não justificadas pelas evidências disponíveis. Se não houver recursos, ou um recurso for avaliado não procedente, as recomendações finais são publicadas.⁴⁹

O NHS da Inglaterra é legalmente obrigado pela Constituição do NHS de 2012 a financiar tecnologias recomendadas pelos programas de TA e HST do NICE dentro de 3 meses (a menos que esteja especificado de outra forma) da data de publicação da recomendação.⁴¹ O financiamento obrigatório para algumas tecnologias recomendadas pelos programas de Avaliação de Tecnologias Médicas ou Avaliação Diagnóstica do NICE também é fornecido pelo NHS da Inglaterra sob o mandato de financiamento de MedTech (iniciativa para acelerar a incorporação de dispositivos médicos diagnósticos e produtos digitais inovadores selecionados).

O programa de TA do NICE considera a eficácia clínica e custo-efetividade da tecnologia, juntamente com outros elementos de valor para a tomada de decisões. Os benefícios para a saúde devem ser expressos em anos de vida ajustados pela qualidade (*Quality-Adjusted Life Years*, QALYs) e a análise econômica deve ser baseada em uma análise de custo-utilidade. O conceito de custo de oportunidade sustenta as decisões.⁴⁵

O NICE considera que uma nova tecnologia provavelmente será um bom uso dos recursos do NHS se sua relação de custo-efetividade incremental estiver abaixo de £20.000 a £30.000 por QALY ganho, o que corresponde a aproximadamente \$ 29,1 mil a \$ 43,6 mil PPC à taxa de câmbio de 2020. Esse limite é refletido no esquema voluntário de 2019 para preços e acesso a medicamentos de marca, que afirma que esse limite não pode ser alterado durante a vigência do esquema voluntário.³¹ Ao analisar o custo de oportunidade para incorporar novos medicamentos no NHS, alguns autores reivindicaram que o limite existente adotado na Inglaterra deveria ser menor.⁵⁰⁻⁵²

Historicamente, outros elementos de valor a serem considerados na tomada de decisão incluíram o nível inovação de uma tecnologia, questões de igualdade, outros benefícios à saúde ou fim da vida, ou seja, se a tecnologia mostra evidências de aumentar a sobrevida em pacientes com baixa expectativa de vida.⁵³ Após uma recente revisão de seus métodos de avaliação de tecnologias em saúde, o NICE incluiu novos elementos de valor a serem considerados na tomada de decisão, como o grau de gravidade da doença, desigualdades em saúde e o nível de incerteza. A gravidade da doença deve atuar como um modificador

quantitativo para a tomada de decisão, substituindo os 'critérios de fim de vida' aplicados anteriormente, e onde os QALYs obtidos por meio de tecnologias para condições severas ou muito severas seriam mais valorizados do que aqueles para condições menos severas.⁴⁵

Se uma tecnologia não for considerada custo-efetiva pelo NICE, as empresas podem oferecer acordos comerciais ao NHS da Inglaterra para melhorar a relação de custo-efetividade da tecnologia em avaliação. Os tipos de negociações são descritos na estrutura comercial do NHS da Inglaterra (Figure 4).⁵⁴

Uma análise comparativa de custos com comparador(es) relevante(s) é usada para tecnologias que são avaliadas como provavelmente fornecendo benefícios semelhantes ou maiores à saúde e custos semelhantes ou menores. O programa de Avaliação de Tecnologias Médicas utiliza o mesmo tipo de comparação.⁴⁵

O programa Tecnologias Altamente Especializadas do NICE considera alguns outros elementos de valor. Uma tecnologia altamente especializada provavelmente será considerada como um bom

uso dos recursos do NHS caso sua relação de custo-efetividade incremental estiver abaixo de \$ 145.432,76 PPC (£ 100.000) por QALY ganho, com a opção de atribuir um peso maior aos QALYs ganhos quanto maior a magnitude do benefício. O comitê pode aplicar um peso entre 1 e 3 a esse limite, usando incrementos iguais, para uma faixa entre 10 e 30 QALYs ganhos ao longo da vida dos pacientes.⁴⁵

O impacto orçamentário é apresentado para informar a opinião do comitê sobre o nível de incerteza na tomada de decisão, embora não faça parte dos fatores decisivos para o comitê. Além disso, o NHS da Inglaterra pode se envolver em discussões comerciais com a empresa se o impacto orçamentário exceder £20 milhões, em qualquer um dos primeiros 3 anos das estimativas realizadas. Se não houver acordo durante a negociação comercial, o NHS da Inglaterra pode solicitar uma variação no período de mandato de financiamento e solicitar ao NICE uma extensão no período de implementação.⁴⁵

Figura 4 . Estrutura comercial do *NHS England* para medicamentos novos

A estrutura comercial do *NHS England* para novos medicamentos foi desenvolvida no contexto do Esquema Voluntário de Preços e Acesso de Medicamentos de Marca de 2019, que inclui requisitos e flexibilidades associados ao programa para empresas que desejam propor preços de seus produtos ao NHS. A estrutura descreve três tipos diferentes de esquemas disponíveis:⁵⁴

Esquema de acesso pelos pacientes: modalidade preferencial de negociação comercial pelo *NHS England*. Podem ser do tipo simples, que prevê desconto simples em relação ao preço de lista e são tratados de forma confidencial, ou complexos, que prevê reembolsos ou provimento inicial gratuito e sendo tratados de maneira transparente. Estes esquemas de acesso aplicam-se a todas as indicações para as quais o medicamento de marca está registrado, levando ao que se denomina 'preço uniforme'.^{25,31}

Acordos de acesso comercial: são um mecanismo comercial adicional confidencial que visa melhorar a provável relação custo-efetividade de uma tecnologia. Nessas circunstâncias, o *NHS England*, por meio de negociação com a empresa fabricante, busca um acordo comercial que ofereça maior valor agregado do produto, que para que a tecnologia seja considerada mais custo-efetiva. Estes acordos permitem que o *NHS England* ofereça maior flexibilidade comercial, em troca de uma proposta de valor aprimorada.⁵⁴

Acordos de acesso gerenciado: são utilizados quando uma tecnologia possui um potencial plausível de ser clinicamente eficaz e custo-efetiva, mas há alta incerteza nas estimativas no momento da avaliação. Estes acordos são temporalmente limitados e incluem um acordo de coleta de dados e de acesso comercial. Uma vez expirado o período de coleta de dados, a tecnologia está sujeita a reavaliação pelo NICE.⁵⁴

Quando uma tecnologia promissora não pode ser recomendada pelo NICE para financiamento de rotina devido às incertezas clínicas associadas, a tecnologia pode ser recomendada através de um fundo de acesso gerenciado na Inglaterra, por um período de tempo pré-especificado enquanto mais evidências estão sendo geradas. Existem dois fundos de acesso gerenciado com recursos específicos na Inglaterra: o Fundo de Medicamentos contra o Câncer [*Cancer Drug Fund (CDF)*] e o Fundo de Medicamentos Inovadores [*Innovative Medicines Fund (IMF)*] (Figure 5).⁵⁵⁻⁵⁷ O NHS da Escócia possui um arranjo diferente para aumentar o acesso dos pacientes a novos medicamentos, introduzido por uma reforma em 2014, que é aplicável a novos medicamentos para câncer, fim de vida ou condições raras.⁵⁸

Os relatórios da Tabela de Desempenho em Inovação, publicados duas vezes por ano, podem ser usados para monitorar a aceitação e uso de tecnologias recomendadas pelo programa de Avaliação de Tecnologia do NICE no NHS da Inglaterra.⁶⁵ Em termos de acesso a novos tratamentos e linha do tempo, o NICE fez uma recomendação positiva em mais de 80% das Avaliações de Tecnologia entre abril de 2013 e março de 2021. Em 2020 e 2021, o tempo médio para a elaboração de uma recomendação de TA foi de 1,5 meses e 3,3 meses a partir do registro até a recomendação final de TA com diretriz do NICE.⁶⁶ O NICE também publica uma lista de diretrizes que podem gerar economia para o NHS com base nos relatórios e modelos de impacto de recursos do NICE, para que o NHS possa estimar a economia para seu contexto local com mais precisão.⁶⁷

Resultados e efeitos das políticas de precificação e reembolso no sistema de saúde

Análises prévias sobre as funções do NICE concluíram que o NICE desempenha um papel importante, principalmente em tempos de restrições financeiras.⁵⁹ Há evidências de que o preço que o NHS paga pelos medicamentos é usado como referência por outros países.⁶⁰⁻⁶² Existem preocupações sobre a opacidade das listas de preços, devido a descontos confidenciais ao NHS. É necessário cautela para outros países que usam esses preços publicamente disponíveis como referência externa para suas estratégias de precificação, pois podem ser diferentes dos preços reais pagos pelo NHS. As evidências sugerem que os descontos confidenciais estimados variam de 20 a 29% do preço de lista, mas também podem ser muito mais altos.^{60,63,64}

Considerações finais

A discrepância entre os benefícios a serem oferecidos pelos novos medicamentos, seus preços muitas vezes elevados e quanto o NHS pode pagar são um dos desafios para garantir o acesso dos pacientes a esses novos medicamentos, assim como a garantia às empresas de acesso ao mercado e retorno para seus investimentos.⁵⁰ Estas estratégias parecem contribuir para enfrentar estes desafios no Reino Unido: a maior aceitação de genéricos entre os países da OCDE; as diversas rotas de acesso para o sistema de saúde, com uma abordagem interinstitucional de ciências da vida, integrando incentivos à pesquisa e inovação, alinhados com avaliações regulatórias, políticas de precificação

Figura 5 . O Fundo de medicamentos contra o Cancer e o Fundo de Medicamentos Inovadores

O Fundo de Medicamentos contra o Câncer [*Cancer Drugs Fund* (CDF)] foi criado pelo governo britânico em 2011 com o objetivo de oferecer acesso a alguns medicamentos oncológicos não disponíveis rotineiramente no NHS por não terem sido avaliados ou por não terem sido recomendados pelo NICE. Este fundo foi duramente criticado pelas pressões financeiras colocadas sobre o sistema, o gasto excessivo do seu orçamento e pelos benefícios clínicos limitados em termos de desfechos para pacientes que recebem tratamentos financiados pelo fundo.^{50,55} Uma avaliação do benefício clínico de 47 indicações cobertas pelo CDF mostrou que apenas 38% (18 medicamentos) demonstraram um benefício de sobrevida global estatisticamente significativo, com sobrevida global mediana de 3,1 meses (1,4-15,7 meses).⁵²

Em 2016, o *NHS England* reformou o CDF para fornecer acesso mais rápido a tratamentos de câncer promissores por meio de acordos de acesso gerenciado, condicionados à coleta de mais evidências para reduzir a incerteza clínica. Por meio do novo CDF, o NICE pode recomendar temporariamente tecnologias a serem usadas no NHS enquanto mais evidências clínicas estão sendo coletadas.⁵⁵ Após esse período, com base nos dados adicionais, o medicamento é reavaliado pelo NICE, para recomendação ou não de seu uso rotineiro no NHS. Desde 2016, 91 medicamentos financiados pelo novo CDF foram fornecidos a mais de 73.000 pacientes para o tratamento de 205 indicações oncológicas.⁵⁷

Em 2021, o *NHS England* anunciou a criação de um Fundo de Medicamentos Inovadores [Innovative Medicines Fund (IMF)], seguindo a experiência do CDF, que incluirá tecnologias para qualquer condição, incluindo indicações para doenças raras e genéticas. Os fundos totais para o CDF e o IMF totalizarão US\$ 988,9 milhões PPC (£ 680 milhões) de financiamento vinculado.

Tanto para o CDF quanto para o IMF, as empresas devem se comprometer com um acordo de acesso gerenciado, que compreende o acordo para coleta de dados adicionais e um contrato de acesso comercial. O NICE utilizará os dados coletados durante esse período para emitir uma recomendação final sobre o uso rotineiro da tecnologia no NHS. Os custos da coleta, validação e análise dos dados serão compartilhados: as empresas serão responsáveis pelo pagamento de uma parte da produção dos dados e de plano de análise estatística e por enviar novas evidências ao NICE no final do período de coleta de dados. Caso o NICE, como desfecho da reavaliação, não puder recomendar o uso rotineiro do medicamento no NHS, as empresas também são obrigadas a cobrir os custos de tratamento com a tecnologia de quaisquer pacientes que tenham recebido o medicamento enquanto ele estava sendo disponibilizado no fundo.⁵⁵⁻⁵⁷

O CDF e o IMF incluem um mecanismo de controle de gastos pelo qual as empresas devem reembolsar proporcionalmente o fundo se os gastos excederem o orçamento. O processo para o IMF encontrava-se em consulta pública até fevereiro de 2022, após o qual o *NHS England* e o NICE considerarão todos os comentários enviados antes de sua publicação final.⁵⁷

e reembolso e processos de tomada de decisão baseada em evidências. Novos medicamentos com preços elevados e evidências e benefícios clínicos limitados estão na agenda global como uma área a ser abordada, com crescente transparência e colaboração.⁶⁸

A ATS desempenha um papel fundamental no Reino Unido para garantir a sustentabilidade do sistema de saúde. As agências de ATS fornecem recomendações de financiamento para diferentes tecnologias de saúde com base em evidências, contribuindo para garantir a otimização dos recursos (*value for money*) em contextos de recursos limitados como do NHS. A transparência é um dos princípios que sustentam como o NICE desenvolve suas diretrizes. Isso é demonstrado na publicação e disponibilização de relatórios de avaliação, nas evidências associadas que sustentam as decisões e nos processos e metodologias que estão sendo seguidos.

Os métodos e processos do NICE para avaliação de tecnologia em saúde são respeitados em todo o mundo. O NICE colabora com outros países que visam melhorar a saúde e o bem-estar de suas nações, compartilhando conhecimentos no desenvolvimento de diretrizes e avaliação de tecnologias de saúde.⁶⁹ Sua colaboração com o Brasil e outros países da América Latina com apoio técnico e workshops nos últimos anos tem fortalecido os esforços para apoiar a tomada de decisões baseada em evidências na Região das Américas.⁷⁰

Colaboradores

AMIB e PPD contribuíram igualmente com a conceituação, redação do rascunho original, redação – revisão e edição. ANB contribuiu com a conceituação, redação – revisão e edição. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do trabalho e concordaram em ser responsáveis por todos os aspectos do trabalho para garantir que questões relacionadas à precisão ou integridade de qualquer parte do trabalho sejam adequadamente investigadas e resolvidas.

Declaração de conflito de interesse

Os autores não têm interesses a declarar.

Isenção de responsabilidade

As opiniões expressas neste artigo são de seus autores, e não necessariamente refletem as da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), da Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (SCMED), do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ou *Sheffield University*.

Agradecimento

Os autores gostariam de agradecer a Huseyin Naci, do Departamento de Políticas de Saúde da *London School of Economics and Political Science*, (LSE), Reino Unido, por sua valiosa contribuição na revisão de uma versão preliminar do manuscrito.

Editores Convidados da Série

Adriana Mitsue Ivama-Brummell, Daniella Pingret-Kipman, Cláudia Osorio-de-Castro, Jaime Espín, Vania Cristina Canuto, Romilson Volotão, Augusto Guerra Junior, Gabriela Bittencourt Mosegui

Referências

1. Office for National Statistics [ONS]. Population estimates for the UK, England and Wales, Scotland and Northern Ireland : Mid-2020. Statistical Bulletin. 2021 Available in: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/populationandmigration/populationestimates/bulletins/annualmidyearpopulationestimates/mid2020>. Accessed on: 31 Jan 2022. p. 1–11.
2. Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). Gross domestic product (GDP) | GDP and spending | OECD iLibrary. OECDiLibrary. 2021 Available in: <https://www.oecd.org/gdp/>



- oecd-ilibrary.org/economics/gross-domestic-product-gdp/indicator/english_dc2f7aec-en. Accessed on: 5 Jan 2022.
3. The World Bank. Land area (sq. km) - United Kingdom. Data. 2022 Accessed on: 5 Jan 2022. Available in: <https://data.worldbank.org/indicator/AG.LND.TOTL.K2?locations=GB>.
 4. The World Bank. GDP (current US\$) - United Kingdom. Data. 2021 Available in: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.MKTP.CD?locations=GB>. Accessed on: 5 Jan 2022.
 5. United Nations Development Programme (UNDP). The next frontier Human development and the Anthropocene Human Development Report 2020. New York; 2020.
 6. Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). Income inequality | Inequality. OECDiLibrary. 2019 Available in: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/income-inequality/indicator/english_459aa7f1-en. Accessed on: 5 Jan 2022.
 7. The World Bank. Life expectancy at birth, total (years) - United Kingdom. Data. 2019 Available in: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN?locations=GB>. Accessed on: 5 Jan 2022.
 8. Office for National Statistics [ONS]. Child and infant mortality in England and Wales- 2019. Available in: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/bulletins/childhoodinfantandperinatalmortalityinenglandandwales/2019>. Accessed on: 5 Jan 2022.
 9. United Kingdom Government. Indicator 3.1.1 - Maternal mortality ratio- U.K. Indicators For The Sustainable Development Goals. Sustainable Development Goals (SDG). Available in: <https://sdgdata.gov.uk/3-1-1/>. Accessed on: 5 Jan 2022.
 10. European Commission. The new normal. 2020 Available in: <https://ec.europa.eu/info/strategy/relations-non-eu-countries/relations-united-kingdom/new-normal>. Accessed on: 5 Jan 2022.
 11. Ruth Thorlby. England. International Health Care System Profiles. 2020 Available in: <https://www.commonwealthfund.org/international-health-policy-center/countries/england>. Accessed on: 5 Jan 2022.
 12. HM Government. Life Sciences Vision, Build Better: our plan for growth. London; 2021.
 13. Healthcare expenditure, UK Health Accounts provisional estimates - Office for National Statistics. Available in: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/healthcaresystem/bulletins/healthcareexpenditureukhealthaccountsprovisionalestimates/2020#total-current-healthcare-expenditure>. Accessed on: 29 Sep 2021.
 14. Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). Pharmaceutical spending (indicator). 2022 Available in: <https://data.oecd.org/healthres/pharmaceutical-spending.htm>. DOI: 10.1787/998feb6-en. Accessed on: 10 Feb 2022.
 15. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Health at a Glance 2021. Health at a Glance 2021. 2021. DOI: 10.1787/9789264105133-ko.
 16. United Kingdom. Office for National Statistics (ONS). Components of household expenditure: Table A1 - Office for National Statistics. Available in: <https://www.ons.gov.uk/people-populationandcommunity/personalandhouseholdfinances/expenditure/datasets/componentsofhouseholdexpenditureuktablea1>. Accessed on: 18 Jan 2022.
 17. National Audit Office. Investigation into NHS spending on generic medicines in primary care. 2017.
 18. World Health Organisation (WHO). WHO Guideline on Country Pharmaceutical Pricing Policies. Geneva; 2020.
 19. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Directorate for Financial and Enterprise Affairs. Competition Committee. Excessive Pricing in Pharmaceutical Markets-Note by the United Kingdom. 2018.
 20. Department for Business E& ISD of H& SCO for LS. Bioscience and health technology sector statistics 2020. Official Statistics. 2021 Available in: <https://www.gov.uk/government/statistics/bioscience-and-health-technology-sector-statistics-2020/bioscience-and-health-technology-sector-statistics-2020#fn:7>. Accessed on: 28 Jan 2022.
 21. Department for Business E& ISD of H& SCO for LS. UK Biopharmaceutical Sector Bioscience and Health Technology Sector Statistics 2020. Available in: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1037539/Bioscience_and_Health_Technology_Statistics_2020_Infographic_-_Biopharmaceutical.pdf. Accessed on: 28 Jan 2022.
 22. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). About us. Available in: <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency/about>. Accessed on: 19 Feb 2022.
 23. United Kingdom. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Licencing: how to apply. 2021 Available in: <https://www.gov.uk/government/collections/licencing-how-to-apply>. Accessed on: 14 Jan 2022.
 24. UK. Medicines and Health Technology Regulatory Agency (MHRA). Pharmacovigilance – how the MHRA monitors the safety of medicines . Available in: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/949131/Pharmacovigilance___how_the_MHRA_monitors_the_safety_of_medicines.pdf. Accessed on: 18 Jan 2022.
 25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Early access to medicines scheme (EAMS). NICE; Available in: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/life-sciences/office-for-market-access/early-access-to-medicines-scheme>. Accessed on: 21 Jan 2022.
 26. United Kingdom. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Apply for the early access to medicines scheme (EAMS). 2022 Available in: <https://www.gov.uk/guidance/apply-for-the-early-access-to-medicines-scheme-eams>. Accessed on: 14 Jan 2022.
 27. United Kingdom. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Innovative Licensing and Access Pathway. 2022 Available in: <https://www.gov.uk/guidance/innovative-licensing-and-access-pathway>. Accessed on: 14 Jan 2022.

28. United Kingdom. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency Delivery Plan 2021-2023 - GOV.UK. 2021 Available in: <https://www.gov.uk/government/publications/the-medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency-delivery-plan-2021-2023>. Accessed on: 19 Jan 2022.
29. Naci H, Forrest R, Davis C. Putting patients first in medicines regulation? *BMJ*. 2021;n2883. DOI: 10.1136/bmj.n2883.
30. NHS Business Service Authority (NHSBSA). Drug Tariff. Available in: <https://www.nhsbsa.nhs.uk/pharmacies-gp-practices-and-appliance-contractors/drug-tariff>. Accessed on: 30 Oct 2018.
31. Department of Health and Social Care (DHSC). Voluntary scheme for branded medicines pricing and access. 2018 Available in: <https://www.gov.uk/government/publications/voluntary-scheme-for-branded-medicines-pricing-and-access>. Accessed on: 18 Jan 2022.
32. Taylor D. Public Health and Pharmaceutical Policy: 2018 Issues . UCL. 2018;
33. Department of Health and Social Care; Medicines and Pharmacy Directorate Document. Proposed changes to the statutory scheme to control the costs of branded health service medicines. 2018.
34. Department of Health and Social Care. Title: 2018 Statutory Scheme-Branded Medicines Pricing Impact Assessment (IA) Summary: Intervention and Options In scope of One-In, Two-Out? 2017.
35. United Kingdom. The Branded Health Service Medicines (Costs) (Amendment) Regulations 2020. United Kingdom: Queen's Printer of Acts of Parliament; 2020.
36. Root T. An overview of Procurement of Medicines and Pharmaceutical Products and Services for NHS hospitals. NHS. Specialist Pharmacy Service (SPS). 2021 Available in: <https://www.sps.nhs.uk/articles/an-overview-of-procurement-of-medicines-and-pharmaceutical-products-and-services-for-nhs-hospitals/>. Accessed on: 21 Jan 2022.
37. Healthcare Improvement Scotland. Scottish Medicines Consortium (SMC). A Guide to the Scottish Medicines Consortium.
38. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC). Our committees- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Available in: <https://awttc.nhs.wales/use-of-site/about-us1/our-committees/#AWMSG>. Accessed on: 1 Feb 2022.
39. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). What we do. NICE; Available in: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do>. Accessed on: 19 Jan 2022.
40. Healthcare Improvement Scotland. Scottish Medicines Consortium (SMC). How does MSC decide which medicines to accept? . Available in: <https://www.scottishmedicines.org.uk/how-we-decide/>. Accessed on: 19 Jan 2022.
41. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal guidance. NICE; 2019 Available in: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance>. Accessed on: 19 Jan 2022.
42. England. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). History of NICE: Who we are. NICE; Available in: <https://www.nice.org.uk/about/who-we-are/history-of-nice>. Accessed on: 19 Jan 2022.
43. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Office for Market Access. NICE; Available in: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/life-sciences/office-for-market-access>. Accessed on: 1 Feb 2022.
44. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Scientific advice. Available in: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/life-sciences/scientific-advice>. Accessed on: 1 Feb 2022.
45. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE health technology evaluations: the manual. NICE. 2022 Available in: <https://www.nice.org.uk/process/pmg36/chapter/introduction-to-health-technology-evaluation>. Accessed on: 1 Feb 2022.
46. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guidance. NICE; Available in: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance>. Accessed on: 19 Jan 2022.
47. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE health technology evaluation topic selection: the manual. 2022 Available in: www.nice.org.uk/process/pmg37. Accessed on: 1 Feb 2022.
48. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal guidance. NICE; Available in: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance>. Accessed on: 27 Jan 2022.
49. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal and highly specialised technologies. NICE; Available in: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/technology-appraisal-and-highly-specialised-technologies-appeals>. Accessed on: 19 Jan 2022.
50. Claxton K. Pharmaceutical Pricing: Early Access, The Cancer Drugs Fund and the Role of NICE. Policy Res Brief. 2016;
51. Claxton K, Martin S, Soares M, et al. Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2015;19(14):1-504. DOI: 10.3310/hta19140.
52. Aggarwal A, Fojo T, Chamberlain C, et al. Do patient access schemes for high-cost cancer drugs deliver value to society?—lessons from the NHS Cancer Drugs Fund. *Ann Oncol*. Oxford University Press; 2017;28(8):1738-1750. DOI: 10.1093/annonc/mdx110.
53. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal 2013. NICE;
54. NHS England. NHS commercial framework for new medicines. NHS England. London; 2021 Available in: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/02/B0255-nhs-commercial-framework-for-new-medicines.pdf>. Accessed on: 19 Jan 2022.
55. NHS England. Cancer Drugs Fund. Available in: <https://www.england.nhs.uk/cancer/cdf/>. Accessed on: 19 Jan 2022.



56. NHS England. NHS England announces new Innovative Medicines Fund to fast-track promising new drugs. 2021 Available in: <https://www.england.nhs.uk/2021/07/nhs-england-announces-new-innovative-medicines-fund-to-fast-track-promising-new-drugs/>. Accessed on: 21 Jan 2022.
57. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); National Health System (NHS). The Innovative Medicines Fund: engagement on proposals. 2021.
58. Morrell L, Wordsworth S, Fu H, et al. Cancer drug funding decisions in Scotland: impact of new end-of-life, orphan and ultra-orphan processes. BMC Health Serv Res. BioMed Central; 2017;17(1):613. DOI: 10.1186/s12913-017-2561-0.
59. Department of Health and Social Care. NICE: triennial review. 2015 Available in: <https://www.gov.uk/government/publications/consultations/nice-triennial-review>. Accessed on: 19 Jan 2022.
60. Panteli D, Arickx F, Cleemput I, et al. Pharmaceutical regulation in 15 European countries review. Health systems in transition. 2016. p. 1–122.
61. Ruggeri K, Nolte E. Pharmaceutical pricing: The use of external reference pricing. RAND Corporation; 2013.
62. Vogler S, Martikainen JE. Pharmaceutical Pricing in Europe. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 343–370. DOI: 10.1007/978-3-319-12169-7_19.
63. Morgan SG, Vogler S, Wagner AK. Payers' experiences with confidential pharmaceutical price discounts: A survey of public and statutory health systems in North America, Europe, and Australasia. Health Policy (New York). Elsevier; 2017;121(4):354–362. DOI: 10.1016/J.HEALTHPOL.2017.02.002.
64. Vogler SM. Medicine Price Surveys, Analyses and Comparisons. Medicine Price Surveys, Analyses and Comparisons. 2019. DOI: 10.1016/c2016-0-04253-5.
65. NHS Digital. NICE Technology Appraisals in the NHS in England (Innovation Scorecard) To June 2021. 2021 Available in: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/nice-technology-appraisals-in-the-nhs-in-england-innovation-scorecard/to-june-2021/1.-background-and-introduction>. Accessed on: 19 Jan 2022.
66. Office for Life Science. Life Science Competitiveness Indicators 2021 Annual report on the UK life Science Sector. 2021;
67. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cost-saving guidance. NICE; Available in: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/into-practice/cost-saving-guidance>. Accessed on: 19 Jan 2022.
68. World Health Organization (WHO). Resolution WHA72.8. Improving the transparency of markets for medicines, vaccines, and other health products 1. Geneva; 2019.
69. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE International. NICE; Available in: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/nice-international>. Accessed on: 1 Feb 2022.
70. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Knowledge transfer seminars . Available in: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/nice-international/knowledge-transfer-seminars#case-study>. Accessed on: 1 Feb 2022.
71. NHS England. New NHS leadership framework – Developing people improving care. Available in: <https://www.england.nhs.uk/2016/12/new-nhs-leadership-framework/>. Accessed on: 5 Jan 2022.
72. The King's Fund. The NHS after the Health and Social Care Act. Available in: <https://www.kingsfund.org.uk/projects/new-nhs>. Accessed on: 19 Feb 2022.
73. NHS England. NHS Constitution for England. Available in: <https://www.gov.uk/government/publications/the-nhs-constitution-for-england>. Accessed on: 19 Feb 2022.
74. NHS England. What do we do? Available in: <https://www.england.nhs.uk/about/about-nhs-england/>. Accessed on: 5 Jan 2022.
75. NHS England. The NHS Long Term Plan. 2019;
76. NHS England. NHS Commissioning. Available in: <https://www.england.nhs.uk/commissioning/who-commissions-nhs-services/nhs-england/>. Accessed on: 5 Jan 2022.
77. NHS Business Service Authority (NHSBSA). Help with NHS prescription costs. Available in: <https://www.nhsbsa.nhs.uk/help-nhs-prescription-costs>. Accessed on: 19 Jan 2022.
78. NHS Business Service Authority (NHSBSA). Free NHS prescriptions. Available in: <https://www.nhsbsa.nhs.uk/help-nhs-prescription-costs/free-nhs-prescriptions>. Accessed on: 5 Jan 2022.
79. NHS Wales. Health in Wales: Structure. NHS Wales; Available in: <http://www.wales.nhs.uk/nhswalesaboutus/structure>. Accessed on: 5 Jan 2022.
80. Public Health Wales. About Public Health Wales. Public Health Wales; Available in: <http://www.wales.nhs.uk/sitesplus/888/page/88654>. Accessed on: 5 Jan 2022.
81. NHS Wales. NHS Wales: Our Services. NHS Wales; Available in: <http://www.wales.nhs.uk/ourservices>. Accessed on: 5 Jan 2022.
82. Scottish Government. Healthcare quality strategy for NHSScotland. 2010 Available in: <https://www.gov.scot/publications/healthcare-quality-strategy-nhsscotland/>. Accessed on: 5 Jan 2022.
83. NHS Scotland. About NHS Scotland – Scotland's Health on the Web. Available in: <https://www.scot.nhs.uk/about-nhs-scotland/>. Accessed on: 5 Jan 2022.
84. Northern Ireland Assembly. Health and Social Care (Reform) Act (Northern Ireland) 2009. Legislation.gov.uk Statute Law Database; 2009.
85. Northern Health and Social Care Trust (HSC). Health and social care in Northern Ireland- Northern Health and Social Care Trust. Available in: <http://www.northerntrust.hscni.net/about-the-trust/trust-overview-2/health-and-social-care-in-northern-ireland/>. Accessed on: 5 Jan 2022.
86. United Kingdom. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). 150-day assessment for national applications for medicines. 2020 Available in: <https://www.gov.uk/guidance/guidance-on-150-day-assessment-for-national-applications-for-medicines>. Accessed on: 14 Jan 2022.
87. United Kingdom. Medicines and Healthcare products Regu-

- latory Agency (MHRA). Rolling review for marketing authorisation applications. 2020 Available in: <https://www.gov.uk/guidance/rolling-review-for-marketing-authorisation-applications>. Accessed on: 14 Jan 2022.
88. United Kingdom. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). European Commission (EC) Decision Reliance Procedure. 2021 Available in: <https://www.gov.uk/guidance/european-commission-ec-decision-reliance-procedure>. Accessed on: 14 Jan 2022.
89. United Kingdom. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Decentralised and mutual recognition reliance procedure for marketing authorisations. 2021 Available in: <https://www.gov.uk/guidance/decentralised-and-mutual-recognition-reliance-procedure-for-marketing-authorisations>. Accessed on: 14 Jan 2022.
90. United Kingdom. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Unfettered Access Procedure for marketing authorisations approved in Northern Ireland. 2021 Available in: <https://www.gov.uk/guidance/unfettered-access-procedure-for-marketing-authorisations-approved-in-northern-ireland>. Accessed on: 14 Jan 2022.
91. United Kingdom. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Access Consortium. 2021 Available in: <https://www.gov.uk/guidance/access-consortium>. Accessed on: 14 Jan 2022.
92. United Kingdom. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Guidance on Project Orbis. 2020 Available in: <https://www.gov.uk/guidance/guidance-on-project-orbis>. Accessed on: 14 Jan 2022.
93. 93. European Medicines Agency (EMA). Authorisation of medicines. Available in: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>. Accessed on: 14 Jan 2022.
94. United Kingdom. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Great Britain Marketing Authorisations (MAs) for Centrally Authorised Products (CAPs). 2022 Available in: <https://www.gov.uk/government/publications/great-britain-marketing-authorisations-mas-for-centrally-authorised-products-caps>. Accessed on: 14 Jan 2022.