



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Maria Jorge Balau e Flores

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Ana Ribeiro e da Dra. Sandra Palma e Monografia intitulada “Caracterização dos processos de avaliação terapêutica de medicamentos utilizados no tratamento da Artrite Reumatoide” sob a orientação do Professor Doutor Diogo Mendes referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



# UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Maria Jorge Balau e Flores

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Ana Ribeiro e da Dra. Sandra Palma e Monografia intitulada “Caracterização dos processos de avaliação terapêutica de medicamentos utilizados no tratamento da Artrite Reumatoide” sob a orientação do Professor Doutor Diogo Mendes referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2023

Eu, Maria Jorge Balau e Flores, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2018273736, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Caracterização dos processos de avaliação terapêutica de medicamentos utilizados no tratamento da Artrite Reumatoide” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 4 de setembro de 2023.

Maria Jorge Balau e Flores

(Maria Jorge Balau e Flores)

## **Agradecimentos**

Chega ao fim mais uma etapa da minha vida e esta, particularmente, dá-me um aperto no coração que não consigo explicar. Não foi fácil, mas foi certamente mágico. Vivi tanto e ainda assim sinto que não aproveitei tudo.

Hoje, resta-me recordar todos os momentos vividos e agradecer a todos aqueles que fizeram desta caminhada a mais especial...

Aos meus pais, os pilares da minha vida, que sempre estiveram ao meu lado quando eu mais precisava, que me deram luz quando eu só via escuridão. Por acreditarem sempre em mim, por me protegerem e por me darem força. Jamais conseguirei retribuir tudo o que já me deram nesta vida.

À minha avó Mita, a pessoa mais forte que conheço, a prova de que conseguimos ultrapassar qualquer obstáculo, basta querermos. A ela dedico esta monografia. Sei que o avô Balau estaria muito orgulhoso.

Aos meus primos, os irmãos que nunca tive, por conseguirem transformar qualquer “nada” no maior “tudo” que podia imaginar.

À minha restante família, pela ligação única que nos une, pela força imensurável que juntos temos, pelo amor infinito que partilhamos.

Ao Paulinho, pela sua forma peculiar de me fazer ver a vida, pela leveza que me transmite todos os dias. Por ter chegado sem eu reparar e, mesmo assim, ter mudado tudo. És, e sempre serás, o meu apoio incondicional.

A todos as pessoas incríveis que Coimbra me deu e, principalmente, às HOT, foi com elas que tudo começou e é com elas que perpetuarão memórias eternas.

À Bea, à Maria e à Carolina, à Kika, à Lena e à Isa, por terem estado sempre ao meu lado e por me mostrarem o que é que uma verdadeira amizade significa.

Ao Miguel, à Ana, à Bia e à Camila, serão vocês, sempre e para sempre.

À Xana, a minha madrinha, e à Mariana, a minha afilhada, por terem sido os acasos mais bonitos.

À Dra. Sandra Palma, por ter confiado em mim. Por todos os ensinamentos transmitidos e por todo o trabalho que construímos juntas.

À Dra. Ana Ribeiro e à Dra. Vanessa Peralta pela oportunidade que me deram, mas principalmente, por todos os momentos de alegria, de partilha e de descontração que passámos juntas. A equipa da Farmácia Central terá, sempre, um lugar no meu coração.

Ao Professor Doutor Diogo Mendes, pela disponibilidade imediata, atenção cuidada e conhecimentos transmitidos.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, a todos os docentes e não docentes, que de forma tão crucial tornaram-me na pessoa que sou hoje.

A Coimbra, que sempre foi casa para mim.

*“Todo o trabalho é vazio, menos onde há amor”*

*Khalil Gibran*

## Índice

### Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	<b>7</b>
<b>1 Introdução</b> .....	<b>9</b>
<b>2 Análise SWOT</b> .....	<b>10</b>
<b>2.1 Pontos Fortes (Strengths)</b> .....	<b>10</b>
2.1.1 Independência na realização de qualquer atividade e estágio faseado.....	10
2.1.2 Equipe técnica multidisciplinar, motivada e jovem.....	12
2.1.3 Localização estratégica e horário de funcionamento.....	12
2.1.4 Serviços e cuidados farmacêuticos diferenciados.....	13
<b>2.2 Pontos Fracos (Weaknesses)</b> .....	<b>13</b>
2.2.1 Sistema Informático.....	13
2.2.2 Pouca preparação de medicamentos manipulados.....	14
2.2.3 Dificuldade de associação entre Denominação Comum Internacional (DCI) e Nome Comercial.....	15
<b>2.3 Oportunidades (Opportunities)</b> .....	<b>15</b>
2.3.1 Expansão da farmácia e novos equipamentos.....	15
2.3.2 Formações internas e externas.....	16
2.3.3 Parcerias.....	17
<b>2.4 Ameaças (Threats)</b> .....	<b>17</b>
2.4.1 Medicamentos esgotados.....	17
2.4.2 Locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM).....	17
<b>3 Casos Práticos</b> .....	<b>19</b>
<b>4 Conclusão</b> .....	<b>22</b>
<b>5 Referências Bibliográficas</b> .....	<b>23</b>
<b>6 Anexos</b> .....	<b>25</b>

### Parte II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	<b>30</b>
<b>1 Introdução</b> .....	<b>31</b>
<b>2 Laboratórios Expanscience</b> .....	<b>31</b>
<b>3 Análise SWOT</b> .....	<b>33</b>
<b>3.1 Pontos Fortes (Strengths)</b> .....	<b>33</b>
3.1.1 Multiplicidade de tarefas e autonomia da realização das mesmas.....	33
3.1.2 Equipe e ambiente no escritório.....	34
3.1.3 Política da empresa.....	34
<b>3.2 Pontos Fracos (Weaknesses)</b> .....	<b>35</b>
3.2.1 Duração do estágio.....	35
3.2.2 Não comercialização de medicamentos.....	35
3.2.3 Ausência na reunião de ciclo.....	35
<b>3.3 Oportunidades (Opportunities)</b> .....	<b>36</b>
3.3.1 Visitas com Delegados de Informação Médica e <i>Merchandising</i> .....	36
3.3.2 Língua francesa.....	36

3.3.3	Software Salesforce e “Expanscience Academy” .....	37
<b>3.4</b>	<b>Ameaças (Threats) .....</b>	<b>37</b>
3.4.1	Marcas concorrentes .....	37
3.4.2	Pouco contacto com a área de investigação e produção .....	37
<b>4</b>	<b>Conclusão .....</b>	<b>38</b>
<b>5</b>	<b>Referências Bibliográficas.....</b>	<b>39</b>
<b>6</b>	<b>Anexos .....</b>	<b>40</b>

**Parte III - Monografia “Caracterização dos processos de avaliação terapêutica de medicamentos utilizados no tratamento da Artrite Reumatoide”**

<b>Resumo .....</b>	<b>43</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>44</b>
<b>Lista de Abreviaturas.....</b>	<b>45</b>
<b>1 Introdução .....</b>	<b>47</b>
<b>2 Artrite Reumatoide .....</b>	<b>48</b>
2.1 Definição e fisiopatologia da artrite reumatoide .....	48
2.2 Tratamento da artrite reumatoide: abordagens farmacológicas.....	48
2.2.1 tsDMARDs .....	50
<b>3 Caracterização dos processos de avaliação terapêutica.....</b>	<b>51</b>
3.1 Objetivo da pesquisa .....	51
3.2 Métodos .....	51
3.3 Resultados .....	52
3.3.1 Baricitinib .....	53
3.3.2 Tofacitinib .....	59
3.3.3 Upadacitinib.....	64
3.4 Discussão dos resultados .....	70
<b>4 Conclusão .....</b>	<b>72</b>
<b>5 Bibliografia .....</b>	<b>73</b>
<b>6 Anexo.....</b>	<b>77</b>

# **PARTE I**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**



**farmáciacentral**

Sob orientação da Dra. Ana Ribeiro

## Lista de Abreviaturas

<b>DCI</b>	Denominação Comum Internacional
<b>FC</b>	Farmácia Central
<b>FFUC</b>	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>INFARMED</b>	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>MNSRM</b>	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
<b>MSRM</b>	Medicamento Sujeito a Receita Médica
<b>OF</b>	Ordem dos Farmacêuticos
<b>PIM</b>	Preparação Individualizada da Medicação
<b>RCM</b>	Resumo das Características do Medicamento
<b>SNS</b>	Sistema Nacional de Saúde
<b>SWOT</b>	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

## I Introdução

Em Portugal, a atividade farmacêutica, que teve as suas raízes em meados do século XV, era inicialmente caracterizada pela “preparação officinal de medicamentos ou substâncias medicamentosas” e os profissionais que desempenhavam estas funções eram chamados de boticários e os seus estabelecimentos, Farmácias de Oficina. Com o passar dos anos e os crescentes progressos científicos, esta prática evoluiu consideravelmente, levando a uma grande transformação no papel desempenhado por estes profissionais. O foco da atividade farmacêutica passou a centrar-se cada vez mais no utente, através de um acompanhamento farmacoterapêutico exclusivo e na oferta de serviços que garantam a máxima qualidade, eficácia e segurança na utilização dos medicamentos. Desta evolução, emergiram as designações contemporâneas de Farmácia Comunitária e Farmacêuticos, que há umas décadas correspondiam a Farmácia de Oficina e Boticários, tal como referido anteriormente<sup>1</sup>.

É neste contexto que a Farmácia Comunitária ganha destaque, representando a "face mais visível da profissão" farmacêutica, de acordo com a Ordem dos Farmacêuticos (OF)<sup>2</sup>. O farmacêutico comunitário desempenha um papel fundamental na promoção do uso responsável dos medicamentos e de hábitos de vida saudáveis. Desta forma, a sua função ultrapassa a simples dispensa de medicamentos, solidificando-se como uma peça indispensável para o bom funcionamento das estruturas do Serviço Nacional de Saúde (SNS)<sup>3</sup>.

No âmbito da minha formação académica, na etapa final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) oferece aos estudantes a oportunidade de vivenciar um estágio em Farmácia Comunitária. Este estágio desempenha um papel crucial permitindo consolidar os aspetos teóricos da formação e colocar em prática a atividade farmacêutica, proporcionando ao futuro farmacêutico um contacto próximo com a realidade da profissão.

Este relatório tem como objetivo documentar detalhadamente a minha experiência durante o Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia Central (FC), em Anadia. O estágio ocorreu no período de 2 de janeiro a 26 de abril, com uma duração total de 675 horas. Durante esse período, tive o privilégio de trabalhar sob a orientação da Dra. Ana Ribeiro, Diretora Técnica da Farmácia Central, e da Dra. Vanessa Peralta, proprietária da Farmácia Central, que consagraram uma supervisão atenciosa e uma orientação cuidada ao longo de toda a minha jornada.

## 2 Análise SWOT

Conforme estabelecido pelas "Normas Orientadoras Da Unidade Curricular “Estágio” Do Mestrado Integrado Em Ciências Farmacêuticas", este relatório tem como objetivo dirigir uma análise crítica da minha experiência de estágio na FC. Assim, pretendo abordar os conhecimentos adquiridos, as atividades executadas e os aspetos observados que considero relevantes para enriquecer esta experiência. Para isso, empregarei a metodologia da análise SWOT, um acrónimo das palavras inglesas *Strengths* (Pontos Fortes), *Weaknesses* (Pontos Fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças).



**Figura 1** - Esquema da Análise SWOT do Estágio curricular realizado na Farmácia Central.

### 2.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

#### 2.1.1 Independência na realização de qualquer atividade e estágio faseado

Ao longo dos últimos meses, tive o privilégio de me ter sido permitido passar pelas diversas funções da FC.

Começando o estágio pela área do *backoffice*, naturalmente, foi-me instruída a realização da reposição e quebras de *stocks*, arrumação e organização de medicamentos, receção de encomendas, devoluções, confirmação de validades e também colaboração em auditorias de *stocks*. Todas estas tarefas realizadas durante as primeiras semanas de estágio permitiram-me ter um contacto inicial importantíssimo, não só com os medicamentos, mas

também com a gestão da farmácia, assim como me fez ficar mais familiarizada com o programa informático: Soft Reis® - *Pharma Sollutions*.

Com o passar do tempo e à medida que a minha compreensão das operações nos bastidores se solidificava, transitei para o *frontoffice*, a área de atendimento ao público. Inicialmente, sob orientação de uma colega farmacêutica, observei o atendimento e auxiliei em pequenas coisas, adquirindo insights preciosos sobre a interação com os clientes. Conforme adquiria confiança, comecei gradualmente a realizar atendimentos de forma independente, contando sempre com o apoio de colegas, caso fosse necessário. Por fim, comecei a realizar os atendimentos de forma autónoma, pondo em prática todos os conhecimentos e informações que adquiri previamente. A experiência do contacto direto com o público não é uma tarefa fácil, mas é sem dúvida extremamente desafiante e foi realmente o que mais apreciei no estágio em Farmácia Comunitária, pois fez-me crescer e evoluir não só na parte comunicativa, mas também na visão da prestação de um serviço a outro.

Simultaneamente às atividades supracitadas, também me foi confiada uma tarefa que considero de notável exigência e responsabilidade na FC: a Preparação Individualizada da Medicação (PIM) (Ver Anexo I). A PIM, um sistema de reacondicionamento de medicamentos, envolve a organização dos comprimidos ou cápsulas de acordo com a posologia prescrita. Os medicamentos são agrupados com base nos horários de administração ao longo do dia e incluem informações cruciais para garantir a correta administração. Este é um serviço que tem como objetivo melhorar a adesão à terapêutica de idosos e polimedicados, evitando múltiplos erros associados à administração dos medicamentos. Reconheço esta responsabilidade como um testemunho da confiança depositada na minha capacidade profissional e tendo total certeza de que cada tarefa realizada foi extremamente enriquecedora e que contribuiu para o meu crescimento<sup>4</sup>.

Esta progressão minuciosa e gradual pelas diferentes áreas da FC, não só engrateceu a minha experiência de estágio, como também demonstrou ser um fator fundamental na minha jornada de aprendizagem. No entanto, foi a independência concedida para executar cada tarefa, desde as mais rotineiras até às mais desafiadoras, que provou ser um estímulo para a minha compreensão acerca das operações farmacêuticas. Esta abordagem permitiu que eu adquirisse confiança nas minhas habilidades, estimulando a minha capacidade de resolução de problemas e a minha aptidão para tomar decisões baseadas nos conhecimentos técnicos adquiridos.

### **2.1.2 Equipa técnica multidisciplinar, motivada e jovem**

Enfrentar um novo desafio leva-nos, inevitavelmente, a imaginar como serão as pessoas com as quais nos iremos deparar, e nesse aspeto, a minha experiência não poderia ter sido mais compensadora. Desde o momento em que cheguei à FC, deparei-me com uma equipa jovem, constituída predominantemente por mulheres, que se destacam, não só pelas suas capacidades, mas também pelas suas características humanas surpreendentes. Esta equipa respira alegria, simpatia e solidariedade, com um senso de respeito mútuo que reflete os princípios éticos que cultivam incansavelmente na prática diária.

Ao longo dos quatro meses em que integrei a equipa da FC, é seguro afirmar que, para além de uma melhor profissional, saio uma melhor pessoa. E todo este crescimento se deve aos valores e ensinamentos transmitidos diariamente, assim como a cultura de colaboração e trabalho em equipa vivido diariamente. Elas são, sem dúvida, um exemplo extraordinário de como a união e a partilha podem influenciar positivamente a formação profissional e o crescimento pessoal (Ver Anexo II).

### **2.1.3 Localização estratégica e horário de funcionamento**

A FC desfruta de uma localização estrategicamente privilegiada na Avenida Engenheiro Tavares da Silva, em Anadia. Esta posição centralizada situa-se em proximidade com o Centro de Saúde de Anadia, diversas clínicas, escolas e até mesmo um hotel. A diversidade da população circundante reflete a abrangência da FC, caracterizada por variados grupos etários, níveis socioeconómicos e graus de instrução. Por consequência, tive a oportunidade de contactar com as mais diversas realidades, o que tornou o meu estágio mais dinâmico e muito enriquecedor.

No que diz respeito ao horário de funcionamento da FC, é das 8h30 às 20h30, nos dias úteis, e das 8h30 às 13h30, aos sábados. Além disso, a FC também opera em alguns domingos em regime de rotatividade com as outras farmácias do concelho. Enquanto estagiária, a amplitude do horário permitiu-me estar presente em diferentes momentos do dia, desde a abertura até o encerramento da farmácia, incluindo também sábados e domingos, o que possibilitou que experienciasse uma variedade de situações de atendimento.

A combinação entre a localização geográfica estratégica com os diferentes períodos de funcionamento da farmácia supramencionados tornou-se um benefício incontestável, visto que pude desenvolver uma adaptabilidade e perspicácia que são cruciais para um futuro profissional farmacêutico.

## **2.1.4 Serviços e cuidados farmacêuticos diferenciados**

A FC está equipada e licenciada para a realização de medições de check-up de saúde dos utentes, um ofício não comum em todas as farmácias do país. A possibilidade de realizar medições de glicemia, pressão arterial, nível de colesterol, triglicéridos e Índice de Massa Corporal (IMC) permitiu-me aprofundar e aplicar os conhecimentos armazenados até então. Esta valiosa oportunidade não apenas consolidou os meus saberes, mas também me inseriu no contexto real da prática farmacêutica. Para além disto, em parceria com a Câmara Municipal de Anadia e com as restantes farmácias do concelho, a FC assumiu uma iniciativa notável, a "Unidade Móvel de Atendimento", que se desloca a diversas freguesias do concelho para oferecer cuidados de saúde a idosos que possam ter mais dificuldades em se deslocar até à farmácia. Participar nesta iniciativa foi uma das experiências mais gratificantes do meu percurso pela FC. Mais do que a aplicação de conhecimentos técnicos, esta experiência ficou marcada pela alegria que pudemos proporcionar a estes idosos que ansiavam as nossas visitas semanais, dando às suas vidas um pouco de conforto e uma dose de sorrisos. Enquanto fazíamos os *check-ups* habituais, tínhamos a oportunidade de aconselhar sobre a medicação e ouvir como tinham passado a semana anterior. Foi um lembrete de que o nosso papel enquanto farmacêuticos tem um impacto humano poderoso.

Como mencionado anteriormente, a FC não se limita a estes serviços. A farmácia destaca-se na preparação de PIMs para lares e pacientes individualizados, bem como na prestação de serviços como a entrega de medicamentos ao domicílio, sempre que solicitado. Além disso, a FC dispõe de vários serviços, como aconselhamento Capilar, consultas de Podologia, Nutrição, Psicologia e Depilação a Laser, entre outros, proporcionando também uma forte interação com profissionais de saúde de diversas áreas.

## **2.2 Pontos Fracos (Weaknesses)**

### **2.2.1 Sistema Informático**

Aquando do meu estágio de verão na Farmácia Nova, no Luso, em 2021, assim como em algumas aulas de Organização e Gestão Farmacêutica, foi-me dado a conhecer todo o sistema informático do SIFARMA® 2000. No entanto, quando cheguei à FC estava um pouco receosa, pois sabia que me ia deparar com algo completamente novo - O Soft Reis®: *Pharma Sollutions*.

Este é, na verdade, um sistema informático bastante simples, de fácil aprendizagem e organizado em diversas secções, sendo as de atendimento, gestão de *stock* e clientes, as que

mais utilizei. Este é um programa que possibilita a criação de fichas de utentes, onde fica registado o histórico de vendas, podendo o profissional de saúde consultar toda a medicação que o doente faz, evitando possíveis erros de cedência de medicamentos no ato da venda. Contudo, subsistem algumas falhas, como a disponibilização de informação científica sobre os medicamentos ao farmacêutico (conselhos de utilização, posologia, interações, contraindicações), levando a que os atendimentos sejam mais demorados, dado que apenas obtinha essas informações abrindo o Resumo de Características do Medicamento (RCM).

Ainda no final do meu estágio, a FC fez uma mudança de programa informático, alterando para o 4Digital Care<sup>®</sup> que, do pouco que experienciei, pareceu-me ser mais intuitivo.

No entanto, considero que, sendo o Sifarma<sup>®</sup> o sistema informático mais utilizado nas farmácias, constitui uma desvantagem, pois não tendo tido tanto contacto com o mesmo, pode vir a ser necessária alguma formação no futuro para a sua utilização.

### **2.2.2 Pouca preparação de medicamentos manipulados**

Desde sempre que a preparação de medicamentos manipulados foi um serviço farmacêutico fundamental para os utentes. Ao longo das últimas décadas, e devido à industrialização do processo de fabrico de medicamentos, a procura de medicamentos manipulados foi diminuindo, levando à centralização do processo de preparação em certas farmácias (com mais equipamentos e condições necessárias à produção de qualquer medicamento manipulado).

Durante o meu estágio, fui verificando que a FC prepara apenas uma pequena quantidade de medicamentos manipulados e que os pedidos realizados foram sempre dentro do mesmo padrão dado que, no caso de manipulados mais específicos e complexos, era uma farmácia maior no centro do Porto que preparava.

No entanto, todos os meses tive a oportunidade de realizar um manipulado de Solução Oral de Propranolol, 5mg/mL, dose pediátrica, acerca do qual tive de preencher a Ficha de Preparação (Ver Anexo III).

Considero, assim, a reduzida quantidade de medicamentos manipulados preparados na FC como um ponto fraco a apontar, uma vez que o contacto com esta vertente da farmácia de oficina foi pouco desenvolvido.

### **2.2.3 Dificuldade de associação entre Denominação Comum Internacional (DCI) e Nome Comercial**

Uma das áreas que enfrentei mais dificuldades durante o estágio está relacionada com a associação entre a Denominação Comum Internacional (DCI) e os Nomes Comerciais dos medicamentos. Ao longo do meu percurso académico, nas aulas teóricas e teórico-práticas priorizaram predominantemente o ensino dos fármacos pelas suas DCIs, com raras menções aos nomes comerciais dos medicamentos. Inicialmente, foi um desafio ao tentar correlacionar as substâncias ativas com seus nomes comerciais, pois embora as prescrições de medicamentos atualmente exijam o uso de DCIs, exceto em circunstâncias específicas, ainda nos deparamos com utentes que se referem aos medicamentos pelos seus nomes comerciais. Isso gerou, em algumas ocasiões, um certo desconforto pela falta de capacidade que tinha de identificar prontamente o medicamento em questão, durante os atendimentos.

O inverso também ocorre com os pacientes, que muitas vezes estão mais familiarizados com os nomes de fantasia, levando a confusões e à crença equivocada de que estão a ser prescritos medicamentos diferentes devido a essas diferentes designações.

Neste contexto, o processo de receção de encomendas revelou-se uma ferramenta valiosa, permitindo-me ter um melhor conhecimento e perceção de ambas as designações. No entanto, esta familiaridade só se desenvolve com o tempo, à medida que ganhamos mais experiência e nos deparamos constantemente com os nomes comerciais.

A meu ver, seria benéfico incluir uma maior exploração das marcas comerciais, tanto dos Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) como dos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), ao longo do curso, pois proporcionaria aos estudantes uma compreensão mais abrangente do contexto real em que os medicamentos são prescritos e dispensados, contribuindo para uma transição mais fluida para a prática profissional.

## **2.3 Oportunidades (*Opportunities*)**

### **2.3.1 Expansão da farmácia e novos equipamentos**

Assim que iniciei o meu estágio na FC, foi-me dado a conhecer que iriam existir algumas obras de expansão da farmácia e que, paralelamente, iriam ser feitas algumas atualizações tecnológicas, que não só tornariam a farmácia mais eficiente, mas também proporcionariam algum alívio à equipa, libertando recursos humanos para tarefas mais estratégicas. Entre as mudanças planeadas, destacava-se a incorporação de um *robot* para arrumação e

manuseamento de MSRM, a adoção de um sistema de *cashguard*, para facilitar as transações monetárias e também a integração de um robot semiautomático para PIMs.

Estas mudanças, que se vieram a verificar na parte final do meu estágio, foram uma oportunidade de contactar com estes avanços tecnológicos e compreender um pouco mais acerca das suas funcionalidades e operações. No entanto, no início da minha aprendizagem e durante grande parte do meu estágio contactei de forma mais próxima com o medicamento, o que me permitiu ter mais familiaridade com o mesmo e não de forma tão mecanizada.

Ao explorar estas novas ferramentas, compreendi o valor de ambas as abordagens - a mais tradicional, que me permitiu desenvolver uma compreensão íntima dos medicamentos, e a mais automatizada, que realçou a importância da eficiência e precisão. Esta convergência de ambas as abordagens, captou a minha atenção para os processos complexos que ocorrem na farmácia e como as tecnologias podem otimizar o fluxo de trabalho, enquanto mantêm a qualidade e a segurança do atendimento. Esta experiência serviu como um lembrete de que, num cenário farmacêutico em constante evolução, a combinação harmoniosa de conhecimentos tradicionais e inovação tecnológica é crucial para uma prática bem-sucedida.

### **2.3.2 Formações internas e externas**

Num cenário de uma evolução terapêutica incessante, surge a necessidade urgente de nos mantermos em constante aprendizagem. Numa primeira fase, a orientadora do meu estágio, a Dra. Ana Ribeiro, proporcionou-me uma visão geral e detalhada pelos mais diversos MNSRM. Esta instrução inicial permitiu-me entrar em contato com marcas, princípios ativos e as diversas prescrições para a sua utilização, preparando-me para saber o que aconselhar quando me fosse solicitado durante o atendimento.

Para além disso, e para garantir que o conhecimento se mantinha atualizado, a FC concedeu-me a oportunidade de participar em diversas formações internas, abrangendo as mais diversas áreas como cosmética, suplementos alimentares, auxiliares do sono, repelentes e protetores solares. Estas formações, de carácter dinâmico e de curto período, eram conduzidas por vendedores/formadores que visitavam a farmácia e tinham como objetivo apresentar as novidades do mercado ou apenas relembrar as características potenciais do produto em causa, que se tornavam essenciais para auxiliar no aconselhamento e atendimento ao público. Posteriormente, tive o privilégio de acompanhar algumas colegas a um evento do grupo HALEON® decorrente do lançamento do VoltaNatura, um gel de massagem à base de Aloé, onde pude assistir a algumas palestras informativas sobre a marca e os seus produtos, que me permitiram adquirir mais conhecimento e ainda estabelecer alguns contactos<sup>5</sup>.

### **2.3.3 Parcerias**

Como já referido anteriormente, a FC encontra-se localizada no centro da cidade de Anadia, colocando-a em proximidade com diversos lares e clínicas. Como tal, esta configuração ofereceu-me uma oportunidade enriquecedora: participar ativamente no estabelecimento de acordos para o fornecimento de medicação e para a realização de PIMs para alguns lares. Este contacto mais aprofundado com uma parte mais comercial da farmácia cativou-me bastante, proporcionando-me um entendimento mais abrangente das estratégias de melhoria contínua adotadas pela farmácia.

## **2.4 Ameaças (Threats)**

### **2.4.1 Medicamentos esgotados**

Uma das infelizes realidades deparadas no decorrer do meu estágio na FC, foi a existência de diversos medicamentos esgotados. Um dos casos mais prevalentes, foi o do medicamento Ozempic<sup>®</sup>, cujo princípio ativo é o semaglutido e que se encontra indicado para o tratamento da diabetes tipo 2, mas que, recentemente, alguns médicos o começaram a prescrever para a perda de peso<sup>6</sup>.

A rutura de *stock* e a inexistência de um medicamento genérico equivalente, levaram a que muitos utentes ficassem impossibilitados de fazer a sua medicação habitual, medicamentos esses que são essenciais para a saúde dos mesmos. Esta foi uma das situações que, por diversas vezes, gerou algum desassossego e ansiedade por parte dos utentes e uma enorme frustração da equipa da FC perante a impossibilidade de ceder o medicamento, apesar de todos os esforços realizados na comunicação com os armazenistas numa tentativa de arranjar alguma solução.

Esta realidade vivida constituiu uma ameaça à saúde pública e ao normal funcionamento do estágio, dado que me deparei com a angústia dos utentes colocando-me numa posição de impotência por não ser capaz de suprir as carências dos mesmos.

### **2.4.2 Locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)**

De acordo com o Decreto-Lei nº 134/2005, de 16 de Agosto, a venda de MNSRM em estabelecimentos fiscalizados pelo INFARMED, I.P., foi legalizada, com o intuito de facilitar o acesso da população a esses medicamentos, tendo sido reconhecido pelo governo a importância desses locais. Porém, é fundamental reconhecer que esses pontos de venda

representam uma ameaça real à prática farmacêutica, quer seja por razões económicas, quer pela possibilidade do uso inadequado dos medicamentos<sup>7</sup>.

Num contexto económico, esses locais, pertencentes a cadeias nacionais, realizam compras em volumes significativos, resultando em vendas ao público a preços consideravelmente mais baixos quando comparados às farmácias. Esta é uma situação que impacta diariamente impacta a FC, que encontra dificuldade em competir em termos de preços devido às limitações impostas pelas regulamentações e padrões de qualidade.

Para além das preocupações económicas, a facilidade de acesso a MNSRM nesses locais promove a automedicação sem supervisão qualificada, o que pode levar a complicações de saúde, interações medicamentosas prejudiciais e uso inadequado de substâncias. A ausência de orientação por profissionais qualificados aumenta o risco de erros e de uso incorreto dos medicamentos, o que não só representa um perigo para a saúde individual, mas também sobrecarrega o sistema de saúde com problemas que poderiam ter sido evitados.

### 3 Casos Práticos

#### Caso Prático I

Um casal, na casa dos 40 anos, dirige-se à farmácia para procurar algo que lhes proporcionasse alívio da diarreia e vômitos que tinham há já 1 dia.

Questionados sobre se a situação se deveria a alguma alteração alimentar, medicamentosa, problema de saúde ou viagem recente para o estrangeiro, confirmou-se pelas suas respostas que os sintomas poderiam estar relacionados com uma “virose” que estava a afetar a população local de um modo geral. Perante isto, perguntei ao casal se tinham tido febre, se tinham notado presença de sangue nas fezes ou se havia outras alterações sintomatológicas, às quais responderam negativamente.

Dada a perda notória de fluidos e de eletrólitos consequentes da diarreia e vômitos, e uma vez que não toleravam qualquer tipo de alimento sólido no estômago, recomendei Electrolit<sup>®</sup>, solução oral pronta a beber, para ingerir aos poucos e permitir a reidratação. Para normalizar a flora intestinal notoriamente afetada, optei por aconselhar Prolif<sup>®</sup>, um medicamento probiótico, não sujeito a receita médica, que contém *Saccharomyces boulardii*, para tomar 1 a 3 vezes por dia, mesmo após alívio dos sintomas. Uma vez que os senhores iam viajar no dia seguinte e estavam preocupados com as possíveis dejeções incómodas, recomendei o uso de SmectaGo<sup>®</sup>, cujo principal componente é a diosmectite, uma argila natural que reveste a mucosa do tubo digestivo e reduz os sintomas associados, enquanto respeita o trânsito intestinal. Inicialmente, deverão tomar 2 saquetas, de aplicação direta na boca de uma só vez e, posteriormente, 1 saqueta sempre que haja dejeção líquida, até ao máximo de 6 saquetas por dia. Como se queixaram também de dor espasmódica abdominal, aconselhei Buscopan<sup>®</sup> Compositum N, com a posologia de 1 comprimido 3 vezes ao dia, até alívio dos sintomas<sup>8; 9; 10; 11</sup>.

Expliquei ainda a necessidade urgente de aumentar a ingestão de líquidos, evitar bebidas com álcool, assim como alimentos ricos em gordura. Referi também que, caso os sintomas continuassem ou piorassem durante as próximas 48 horas, deviam consultar um médico.

## Caso Prático 2

Senhora, 50 anos, dirige-se à farmácia, pois tem andado muito triste e cansada. Após estar a par do historial da senhora, que tomava diariamente Prozac® (fluoxetina 20mg) prescrito pelo médico de família, tentei perceber um pouco melhor o porquê dos sintomas. Foi então que me disse que tem tido alguns problemas familiares, tem andado muito ansiosa e chega à noite não consegue dormir e durante a noite acorda e anda “às voltas na cama”<sup>12</sup>.

Assim, aconselhei a senhora a tomar Brainkin®, 1 por dia ao almoço (para não interagir com o antidepressivo) que, devido à combinação entre vitaminas do complexo B e Triptofano, ajuda a regular humor e o bem-estar. Para além disso, recomendei a toma de Aquilea Sono, com 1,95mg de melatonina que ajuda a induzir o sono, mas também a mantê-lo durante toda a noite, para um sono reparador. Aconselhei-a também a falar com o médico de família, no sentido de perceber se era benéfico o incremento dos suplementos e a necessidade de aumento/mudança da medicação habitual, visto haver outros fatores desencadeantes do stress a serem tidos em conta à data<sup>13; 14</sup>.

## Caso Prático 3

Rapariga, com cerca de 30 anos, chega à farmácia vinda do hospital com uma prescrição do médico de Fosfomicina Monuril® saquetas, para dissolver em água e tomar antes de deitar, de preferência após esvaziar a bexiga e de estômago vazio<sup>15</sup>.

Após a cedência da medicação sujeita a receita médica, pergunto se é recorrente ter este tipo de infeções e a utente queixa-se que “já é a quarta vez este ano”. Assim, aconselhei Advancis® Uritabs, um suplemento alimentar com extratos de plantas, nomeadamente arando vermelho e uva-ursina, que ajuda no alívio de sintomas e prevenção de recidivas de infeções urinárias. Informei que, em fase aguda, a posologia são 2 comprimidos por dia, durante 5 dias, mas para evitar recidivas e prevenir o reaparecimento de nova infeção, deveria tomar 1 comprimido por dia, durante 3 meses<sup>16</sup>.

Para melhorar a sua qualidade de vida e diminuir as recidivas, aconselhei à jovem utente medidas não farmacológicas, nomeadamente o aumento da ingestão de água, a limpeza da zona íntima da frente para trás, a mudança frequente de pensos e tampões, durante a menstruação, e o uso diário de um gel íntimo adequado para fortalecer a microflora natural, como o Lactacyd® Prebiotics, que restaura e mantém o equilíbrio íntimo<sup>17</sup>.

## **Caso Prático 4**

Rapariga, com aproximadamente 20 anos, dirige-se à farmácia com o intuito de adquirir a pílula do dia seguinte. Questionada sobre há quantos dias tinha sido a relação sexual e o motivo de a querer obter, informa que tinha sido na noite anterior e que o preservativo tinha rompido. Para além disso, estava no 13º dia do ciclo, ou seja, numa fase altamente fértil.

Neste caso, atendendo ao pedido foi cedida uma pílula Postinor®, contendo levonorgestrel, 1,5mg, dado que a relação ocorreu há menos de 72h. Esclareci que a toma do medicamento deverá ser feita o mais rapidamente possível e se ocorrer expulsão involuntária (vómitos ou diarreia), até 3 horas após a administração, deverá tomar outro comprimido imediatamente. Expliquei também os efeitos secundários comuns: tonturas, cefaleias, náuseas e dor abdominal. Para além disso, alertei para um uso imprescindível do preservativo até à próxima menstruação<sup>18</sup>.

Referi, que a contraceção oral de emergência não previne a 100% uma gravidez e expliquei a importância de uma consulta ginecológica e/ou de planeamento familiar, não só numa perspetiva de avaliar a saúde da mulher, mas sobretudo para definir um plano contracetivo que faça sentido para o casal.

## **Caso Prático 5**

Mãe e filho, com aproximadamente 14 anos, dirigem-se à farmácia, porque o filho “está a entrar na puberdade e a começar a ter muitas borbulhas” e precisa de algo para as secar. Questionei imediatamente quais os produtos que utilizava habitualmente, ao que me respondeu que “muitas vezes nem colocava nada na pele, porque não queria que ficasse ainda mais oleosa”.

Expliquei que, muitas vezes, uma pele com borbulhas é uma pele que necessita de limpeza e que uma pele oleosa, não vai ficar mais seca por não usar creme, mas pelo contrário, vai produzir uma quantidade excessiva de lípidos para contrariar a secura extrema.

Assim, sugeri que fosse iniciada uma rotina de limpeza e hidratação da gama Effaclar da marca La Roche-Posay®, gama nº1 da Europa para o tratamento da pele oleosa e com tendência acneica. Assim, sugeri o Gel Mousse de Limpeza e o Hidratante de Rosto Matificante da mesma gama. Aconselhei a lavagem do rosto com o gel, de manhã e à noite, e iniciar a colocação do hidratante de seguida. Acrescentei ainda que a utilização de um protetor solar todas as manhãs era essencial para que o acne não deixasse marcas e aconselhei o uso do fluido matificante facial com FPS 30, da gama Anthelios da mesma marca<sup>19</sup>.

## 4 Conclusão

Ao refletir sobre a minha experiência no estágio em farmácia comunitária, fica evidente o papel basilar desempenhado pelo farmacêutico no dia-a-dia da população. É, sem dúvida, uma profissão notavelmente desafiadora em termos pessoais e profissionais, mas que proporciona uma sensação de gratificação ao contribuir para a saúde de cada utente, que diariamente nos procura para um aconselhamento farmacêutico personalizado ou apenas para obter uma palavra de consolo.

Este estágio não consolidou apenas o conhecimento teórico adquirido ao longo de toda a minha formação académica, mas também permitiu o desenvolvimento das minhas capacidades profissionais, assim como me deu alguma orientação sobre a direção que desejo seguir no meu futuro. Posto isto, percebo que a necessidade de constante atualização do conhecimento de um farmacêutico é cada vez mais evidente, pois é imperativo para prestar o melhor aconselhamento e saber promover o uso responsável dos medicamentos.

À medida que chego ao fim desta jornada, expresso o meu enorme obrigado à equipa da Farmácia Central pois foram, sem dúvida, elementos essenciais para o sucesso do meu estágio. Não houve experiência mais enriquecedora do que esta.

## 5 Referências Bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos - **A Farmácia Comunitária** - [Consult. 20 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. Ordem Dos Farmacêuticos - **Áreas Profissionais: Farmácia Comunitária** - [Consult. 20 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>
3. CRF-CE - **Conceito de Farmácia Comunitária “Portugal”** - [Consult. 20 ago. 2023]. Disponível em: <https://crfce.org.br/2018/03/07/conceito-de-farmacia-comunitaria-portugal/>
4. Farma+ - **PIM** - [Consult. 20 ago. 2023]. Disponível em: <https://farmamais.pt/pim1/>
5. Voltaren® - **VoltaNatura** - [Consult. 20 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.voltaren.pt/produtos-voltaren/voltanatura/voltanatura-gel/>
6. INFARMED, I.P. - **Relatório Público De Avaliação Ozempic (semaglutido)** - [Consult. 5 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1437513/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%ABlico+de+Ozempic+%28semaglutido%29+2021/35b93bad-fd79-a3ed-e5d2-f869a2846c2b>
7. INFARMED, I.P. - **Legislação Farmacêutica Compilada Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de Agosto**
8. Buscopan® - **Buscopan® Compositum N** - [Consult. 22 set. 2023]. Disponível em: <https://www.buscopan.pt/buscopan-compositum>
9. PROLIF® - **Prolif® Para A Diarreia** - [Consult. 23 set. 2023]. Disponível em: <https://prolif.pt/>
10. Humana - **Electrolit®** - [Consult. 22 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.humana.pt/produtos/hcp-produtos/electrolit>
11. Faes Farma - **SmectaGo®** - [Consult. 25 ago. 2023]. Disponível em: <https://faesfarma.pt/produtos/smectago/>
12. INFARMED, I.P. - **Resumo Das Características Do Medicamento (Fluoxetina)** - [Consult. 5 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
13. Bial® - **Brainkin®** - [Consult. 25 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.bial.com/pt/produtos/brainkin/>

14. Aquilea® - **Aquilea Sono 1,95mg** - [Consult. 25 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.aquilea.pt/produto/aquilea-sono-195-mg/>
15. INFARMED, I.P. - **Resumo Das Características Do Medicamento (fosfomicina) - 2020**).
16. Advancis - **Advancis Uritabs** - [Consult. 21 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.advancispharma.com/pt/cuidados-especificos/uritabs/>
17. Lactacyd® - **Lactacyd® Pharma com Prebióticos** - [Consult. 21 ago. 2023]. Disponível em <https://www.lactacyd.pt/product/lactacydr-pharma-com-prebioticos>
18. INFARMED, I.P. - **Resumo Das Características Do Medicamento (Postinor) - 2021**).
19. La-Roche Posay® - **Effaclar** - [Consult. 24 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.laroche-posay.pt/effaclar>

## 6 Anexos

### Anexo I – Preparação Individualizada da Medicação (PIM)



## Anexo II – Equipa Técnica da Farmácia Central



**Legenda:** na primeira fotografia, da esquerda para a direita, Francisca Mateus (Estagiária), Dra. Vanessa Peralta (Proprietária), Maria Balau (Estagiária). Na segunda fotografia, no centro, Dra. Ana Ribeiro (Diretora Técnica e Orientadora). Na última fotografia, o registo de um dos momentos de descontração com a presença da Dra. Diana Reis, Dra. Cátia Macedo, Dra. Anita Calado e Georgina Neves.

**Anexo III** - Ficha de Preparação de Solução Oral de Propranolol 5mg/mL, preenchida por mim e verificada pela Dra. Ana Ribeiro, Diretora Técnica da Farmácia Central.



Ficha de Preparação de  
Medicamentos Manipulados

Página 1 de 3

**Medicamento:** solução oral de propranolol 5mg/mL

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contém 0,5 g (ml) de propranolol

Forma farmacéutica: suspensão oral Data de preparação: 17.02.2023

Número do lote: 02123 Quantidade a preparar: 100 mL

Materia-primas	Lote nº	Origem	Farmacopeia	Quantidade por 100 g (ou mL ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
PROPRANOLOL	22810	ASIRA - ZENECA	—	500mg	500mg	500mg	<u>HauaBaiuu</u> 17.02.2023	<u>[Assinatura]</u>
XAROPCOMUM	0110802	QUINARTIA	—	100 mL	100mL	100 mL	<u>HauaBaiuu</u> 17.02.2023	<u>[Assinatura]</u>

**Preparação**

	Rubrica do Operador
1. <u>Reviragem do propranolol</u>	<u>HauaBaiuu</u>
2. <u>Medição do xarope comum</u>	<u>HauaBaiuu</u>
3. <u>Mistura dos componentes</u>	<u>HauaBaiuu</u>
4. <u>Adição da essência de banana</u>	<u>HauaBaiuu</u>
5. <u>Acondicionamento da suspensão</u>	<u>HauaBaiuu</u>
6. <u>Rotulagem</u>	<u>HauaBaiuu</u>

**Embalagem**

Tipo de embalagem: frasco vidro âmbar

Capacidade do recipiente: 100 mL

Material de embalagem	Nº do lote	Origem
<u>vidro Âmbar</u>	—	<u>Rural</u>

Operador: HauaBaiuu

IMP.002

Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação:

Operador: *rluabaiuw*

*conservar no frigorífico*

Prazo de utilização:

Operador: *rluabaiuw*

*1 mês*

Verificação

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do Operador
Homogeneidade	+/-	+	<i>rluabaiuw</i>
Quantidade	+/-	+	<i>rluabaiuw</i>

Aprovado

Rejeitado

Supervisor: *[Signature]*

*17/02/23*

Nome, morada e telefone do doente

*TERESA REIC SILVA*

Anotações

[Empty box for notes]

# **PARTE II**

## **Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica**



Sob orientação da Dra. Sandra Palma

## Lista de Abreviaturas

<b>ANF</b>	Associação Nacional das Farmácias
<b>AR</b>	Assuntos Regulamentares
<b>DM</b>	Dispositivos Médicos
<b>FFUC</b>	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
<b>LE</b>	Laboratórios Expanscience
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>SWOT</b>	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

## **I Introdução**

No âmbito do estágio curricular em Indústria Farmacêutica, parte integrante do plano de estudos do Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), a única faculdade do país que contempla a possibilidade de ser realizado um estágio curricular, que não apenas o de Farmácia Comunitária, exponho o relatório de estágio que descreve o meu percurso enquanto estagiária de Marketing e Assuntos Regulamentares nos Laboratórios Expanscience (LE).

Foi de meu grande interesse realizar este estágio como forma de conhecer outras áreas das ciências farmacêuticas, que durante o meu curso cativaram a minha atenção, no âmbito das aulas de Comunicação e Marketing Farmacêutico e Gestão de Processos Regulamentares. Não só representa uma área de extrema importância para a população, como cada vez mais se encontra em evolução para os futuros farmacêuticos.

Nos LE, mais concretamente na sua filial portuguesa, em Lisboa, estive sob orientação da Dra. Sandra Palma, Diretora Técnica e responsável pelos departamentos de Assuntos Regulamentares e Formação. No entanto, foi-me permitido passar por outras áreas de trabalho, tais como Apoio ao Cliente, Vendas, Informação Médica, Merchandising e Logística e, obviamente, contactar com outros elementos da equipa dos LE que sempre me transmitiram muito conhecimento e auxiliaram sempre que necessitei. Este estágio teve a duração de três meses, com início a 28 de março e fim a 30 de junho, somando um total de 421 horas, sob a orientação da Dra. Sandra.

## **2 Laboratórios Expanscience**

Os LE foram criados há cerca de 70 anos, em França, por Paul Berthomé (pai do atual presidente da Expanscience), empresário e industrial, e Claude Guillon, farmacêutico. Inicialmente com o intuito de produzirem e desenvolverem um leite de limpeza para bebés, que permitisse lavar e hidratar simultaneamente, nasce a marca Mustela®. Hoje, os LE continuam a reinventar-se e a produzir produtos inovadores para o cuidado da pele dos bebés, crianças e mães, enquanto cumprem todas as exigências para a qualidade do produto farmacêutico<sup>1</sup>. Atualmente, os LE encontram-se representados em 14 filiais e comercializam os seus produtos em mais de 120 países pelo mundo inteiro. Uma dessas filiais encontra-se localizada em Portugal desde 1979, onde decorreu o meu estágio curricular na área de Assuntos Regulamentares e Marketing<sup>2</sup>.

Como referido anteriormente, os LE são detentores da marca Mustela®, líder no segmento de produtos de dermocosmética para bebés na Europa, e caracterizam-se pela sua responsabilidade social sendo, desde 2018, o primeiro laboratório farmacêutico de dermocosmética no mundo a fazer parte da comunidade B-Corp, com certificado internacional que comprova o sucesso da conjugação do melhor desempenho económico com as exigências sociais e ambientais<sup>3</sup>.

Ademais, os LE são membros da União para o Biocomércio Ético e todos os novos produtos Mustela® são concebidos de forma ecológica, comprovando o empenho dos LE no cumprimento dos seus compromissos, razão pela qual a empresa foi reconhecida pelo nível de “Exemplar” em termos de Responsabilidade Social e Empresarial<sup>4</sup>.

Para além disso, os LE são também representantes de cosméticos, dispositivos médicos e biocidas de outros laboratórios (Asepta, Batteur e Gilbert), assim como assumem a responsabilidade de distribuir cosméticos e dispositivos médicos da casa-mãe (marca Mustela®).

### 3 Análise SWOT

Conforme estabelecido pelas "Normas Orientadoras Da Unidade Curricular “Estágio” Do Mestrado Integrado Em Ciências Farmacêuticas", este relatório tem como objetivo dirigir uma análise crítica da minha experiência de estágio nos LE. Assim, pretendo abordar os conhecimentos adquiridos, as atividades executadas e os aspetos observados que considero relevantes para enriquecer esta experiência. Para isso, empregarei a metodologia da análise SWOT, um acrónimo das palavras inglesas *Strengths* (Pontos Fortes), *Weaknesses* (Pontos Fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças).



**Figura 2** - Esquema da Análise SWOT do Estágio curricular realizado nos Laboratórios Expanscience.

#### 3.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

##### 3.1.1 Multiplicidade de tarefas e autonomia da realização das mesmas

Uma das razões para a minha enorme vontade de realizar o meu estágio nos LE foi a possibilidade de estar em contacto com duas áreas que sempre gostei bastante e que, normalmente, na indústria farmacêutica se encontram separadas em diferentes departamentos: o Marketing e os Assuntos Regulamentares. Assim, tive a possibilidade de realizar variadas tarefas nas diversas áreas, de forma dinâmica e autónoma.

Inicialmente, realizei tarefas mais simples e de menos responsabilidade, mas ao longo do decorrer estágio comecei a desempenhar tarefas mais complexas. No contexto dos Assuntos Regulamentares (AR), era necessário conhecer e fazer cumprir os Regulamentos,

Diretivas e Decretos de Lei dos respetivos produtos distribuídos pelos LE, mas também executar procedimentos relativos à cosmetovigilância, vigilância de Dispositivos Médicos (DM) e reclamações de qualidade, assim como trabalhar em conjunto com a ANF (Associação Nacional das Farmácias) e o INFARMED, I.P. quando era necessário introduzir um novo produto. Já no departamento de Marketing, participei em diversos eventos, estabeleci contactos para parcerias, auxiliei na preparação e correção de materiais promocionais/*merchandising* e análise de produtos concorrentes, mas também planeei e preparei conteúdos, juntamente com a Dra. Sandra, para formações e *webinars*.

No entanto, é de destacar a importante interligação entre estas duas áreas dos LE. Qualquer imagem, material ou conteúdo mais científico elaborados pelo Marketing requer sempre a aprovação dos AR. Também as manipulações realizadas nos produtos (por exemplo, por motivos promocionais) decididas pela equipa de Marketing necessitam sempre de passar pelos AR pois, no caso dos DM, há requisitos rigorosos a serem cumpridos.

A realização de todas estas tarefas confiou-me uma visão global do funcionamento da empresa, que me permitiu adquirir um valioso conhecimento.

### **3.1.2 Equipa e ambiente no escritório**

Ao contrário de muitas empresas na cidade de Lisboa, os LE são compostos por uma equipa mais pequena e familiar, onde impera a dedicação diária e o profissionalismo, assim como extremamente motivados e acolhedores, o que tornou a minha integração ainda mais fácil. Esta é uma equipa que engloba, maioritariamente, farmacêuticos e profissionais na área do Marketing, mas também, responsáveis de logística, delegados de informação médica e *merchandising*. Todas as áreas estão em constante contacto e sintonia e prevalece sempre um enorme espírito de equipa e partilha de ideias.

Grande parte da minha integração deve-se à Dra. Sandra Palma, que sempre me incluiu em todas as tarefas e confiou em mim desde o primeiro dia. Fez questão que passasse por todas as áreas de trabalho e deu-me uma visão muito abrangente do que se pode fazer na indústria farmacêutica, colocando-me sempre à vontade para esclarecer qualquer dúvida que fosse surgindo.

### **3.1.3 Política da empresa**

Tal como abordado inicialmente, esta é uma empresa que se destaca pela sua política social, ambiental e económica, não só por fazer parte integrante de uma B-corp, mas por ter

sempre uma “inovação responsável” com um enorme respeito pelo planeta. Estas ações e valores, alinhados com uma visão de sustentabilidade e responsabilidade social, são um dos principais pontos fortes dos LE, tornando-os uma empresa exemplar no contexto atual, o que contribui positivamente para a sua consideração perante clientes, parceiros e pela comunidade em geral, assim como da minha visão sobre o que uma empresa farmacêutica deve representar e aspirar a ser.

## **3.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)**

### **3.2.1 Duração do estágio**

Um ponto que considerei mais fraco, foi a duração do período de estágio. Estagiar em indústria farmacêutica implica adquirir muito conhecimento nunca perçecionado e, por isso, considero que três meses seja uma duração muito curta para tanta versatilidade e multiplicidade de tarefas.

### **3.2.2 Não comercialização de medicamentos**

Apesar da sua forte presença em produtos cosméticos e DM, os LE não comercializam medicamentos. Assim, considero que tenha sido um aspeto negativo do meu estágio, o facto de não ter contactado com este estatuto de produto, pois teria sido mais desafiante na elaboração mais rigorosa de procedimentos regulamentares relacionados com as autorizações de introdução no mercado e alterações em documentos técnicos que pudessem surgir.

### **3.2.3 Ausência na reunião de ciclo**

A reunião de ciclo é um acontecimento que decorre de três em três meses, com toda a equipa dos LE a nível nacional, de forma a avaliar a prestação da empresa e dos seus trabalhadores, para que possam melhorar e atingir os seus objetivos no ciclo seguinte, através de novas estratégias de marketing e materiais promocionais.

Embora tenha estado presente na sua preparação, junto com a equipa de Marketing, não me foi permitido ir à reunião, o que penso que teria sido enriquecedor do ponto de vista de aprendizagem e integração, proporcionando-me uma visão distinta acerca de algumas operações da empresa e, também, uma oportunidade para interagir diretamente com a equipa e entender melhor os desafios e estratégias planeadas.

### **3.3 Oportunidades (*Opportunities*)**

#### **3.3.1 Visitas com Delegados de Informação Médica e *Merchandising***

Durante o meu estágio nos LE, tive o privilégio de acompanhar um delegado de informação médica a algumas clínicas e maternidades, onde se realizaram pequenas conversas e ações de formação com médicos e enfermeiros e se distribuíram algumas amostras para que ficassem a conhecer melhor os produtos. Esta foi uma das tarefas mais enriquecedoras que realizei, pois fez-me compreender uma outra parte do trabalho nos LE, que visa dar a conhecer a marca a profissionais de saúde e fidelizá-los para futuras parcerias. Noutros casos, em que já existia um contacto prévio, a visita era feita para perceber quais eram as necessidades do momento e a gama de produtos mais questionada pelos pais/doentes ou ainda a oferta de bolsas de amostras e/ou produtos aos parceiros da empresa.

Para além disto, tive a oportunidade de passar um dia com uma das formadoras e responsáveis na área do *Merchandising*, em que fiz o acompanhamento a diversas farmácias e executámos, maioritariamente, ações de *Merchandising*, como montagem de placards e reorganização de lineares. Para além disto, também é da responsabilidade deste colega distribuir outros materiais promocionais como regletes, *displays* de linear, *testers*, que tornem os lineares das farmácias mais apelativos e aumentem a visibilidade das marcas (Ver anexo I).

Qualquer um dos responsáveis por estas áreas também deve, sempre que possível, dar formação aos profissionais de saúde e lembrá-los das diversas marcas e gamas que os LE são detentores, promovendo assim, um maior incremento de vendas.

#### **3.3.2 Língua francesa**

Algo que poderia ter sido uma barreira à realização do meu estágio revelou-se um aspeto positivo, o facto de poder contactar com a língua francesa. Os LE, sendo uma empresa originalmente francesa, os contactos efetuados com a casa-mãe são realizados preferencialmente em francês, por isso, a convivência com uma língua à qual não estou muito fluente, ajudou-me a ultrapassar este obstáculo.

Assim, sempre que surgia a oportunidade, tentava compreender primeiro em francês, para que pudesse ultrapassar esta dificuldade e adquirir novas palavras e conceitos, uma vez que o francês é uma língua transversal à área da Cosmética, a nível internacional.

### **3.3.3 Software Salesforce e “Expanscience Academy”**

Um dos pontos que eu considero verdadeiramente enriquecedor, foi o contacto direto que tive com o *software* Salesforce. Este, é um software americano que faz a gestão de clientes, criação de aplicações, marketing, possui sistemas de inteligência artificial e *e-commerce*. Aquando da realização do meu estágio nos LE, tive o privilégio de estar presente no progresso da aplicação que já têm vindo a desenvolver há alguns anos. Esta aplicação, “Expanscience Academy” (Ver Anexo II), gerida através do Salesforce, permite aprender mais acerca das marcas e gamas dos LE, através de uma variedade de materiais como vídeos e *quizzes*, e ainda ganhar pontos que podem ser trocados por produtos. Esta é uma forma inteligente de cativar e incentivar os profissionais de saúde, neste caso farmacêuticos, a saber mais e também eles ficarem fidelizados com as marcas para poderem aconselhar aos seus utentes.

Tive a oportunidade de estar presente em todas as reuniões, facultar sugestões de melhorias, escrever argumentários, contribuir para a melhoria da imagem da *app*, criar e gravar novos conteúdos, assim como auxiliar no apoio ao cliente (Ver anexo III).

## **3.4 Ameaças (Threats)**

### **3.4.1 Marcas concorrentes**

A Mustela® é líder de mercado no que toca a produtos dedicados à limpeza e hidratação da pele do bebé, no entanto, algumas marcas têm-se revelado fortes concorrentes, o que pode impactar a fidelização dos clientes. Muitas dessas marcas já se destacavam pela sua especialização em dermocosmética para outras faixas etárias e ao adicionar uma gama para bebés pode influenciar a decisão dos futuros pais que, se já confiavam numa marca por experiência própria, também vão querer que os seus filhos a utilizem. Isto representa uma ameaça aos LE, que precisam de se reinventar constantemente e manter uma boa fidelização dos seus clientes, para a liderança se manter.

### **3.4.2 Pouco contacto com a área de investigação e produção**

Dado que a filial portuguesa dos LE não possui área de produção e investigação, o centro de fabrico dos seus produtos é localizado em Épernon, França. Por esse motivo, o meu contacto com a fábrica foi inexistente e a comunicação é realizada, normalmente, via e-mail ou telemóvel.

#### **4 Conclusão**

Ter sido estagiária no departamento de Marketing e Assuntos Regulamentares foi, indubitavelmente, uma honra. Não só pela experiência que adquiri ao longo destes três meses pelo facto de ter tido a oportunidade de trabalhar numa indústria tão conceituada como os LE, mas por tudo o que a Dra. Sandra me ensinou e por todas as aprendizagens e vivências transmitidas.

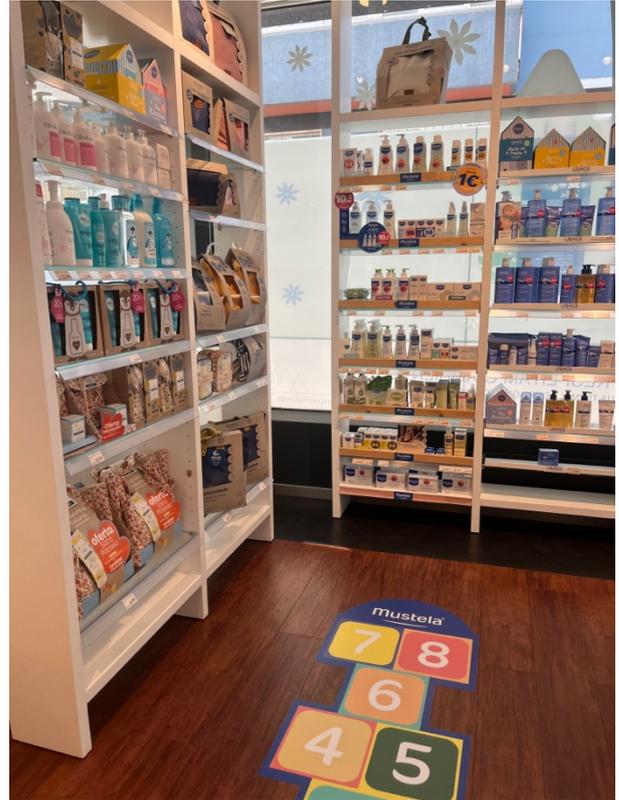
A área da dermocosmética sempre me fascinou e esta foi a melhor oportunidade que poderia ter tido para compreender mais profundamente os desafios e as dinâmicas deste mercado em constante evolução. Para além disso, tive a sorte de fazer parte de uma equipa dedicada e talentosa que me acolheu desde o primeiro dia e me desafiou sempre a ser melhor e a ultrapassar todos os desafios propostos. Foi uma experiência extremamente gratificante tanto a nível profissional, como pessoal.

## 5 Referências Bibliográficas

1. Expanscience Laboratoires - **Uma História «Made In France»** - [Consult. 24 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.expanscience.com/pt/um-grupo-familiar-e-independente/uma-historia-made-france>
2. Expanscience Laboratoires - **Uma Presença Internacional** - [Consult. 24 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.expanscience.com/pt/um-grupo-familiar-e-independente/uma-presenca-internacional>
3. Expanscience Laboratoires - **A Nossa Certificação B Corp** - [Consult. 24 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.expanscience.com/pt/um-laboratorio-empenhado/nossa-certificacao-b-corp>
4. Expanscience Laboratoires - **Impact, A Nossa Estratégia De RSE Para 2030** - [Consult. 24 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.expanscience.com/pt/um-laboratorio-empenhado/impact-nossa-estrategia-de-rse-para-2030>

## 6 Anexos

### Anexo I – Ações de Merchandising.



### Anexo II – App 'Expanscience Academy'.

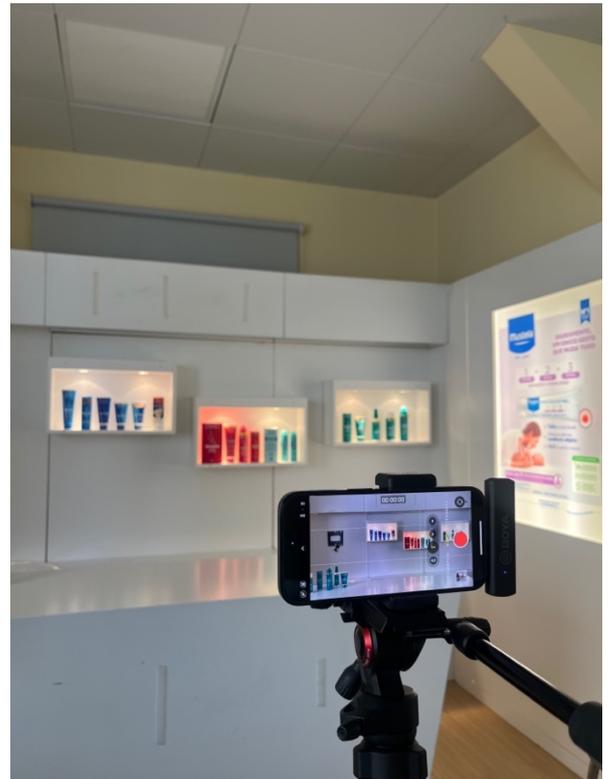


Mustela Solares



Mustela SOS - Cuidados Reparadores

### Anexo III – Gravação de Conteúdos para a app.



## **Parte III**

### **Monografia “Caracterização dos processos de avaliação terapêutica de medicamentos utilizados no tratamento da Artrite Reumatoide”**

Sob orientação do Professor Doutor Diogo Mendes

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Indicações Terapêuticas aprovadas no RCM e proposta para financiamento do medicamento baricitinib.....	53
<b>Tabela 2</b> - População e comparadores do medicamento baricitinib aprovadas pela CATS e ensaio clínico de fase III. ....	54
<b>Tabela 3</b> - Medidas de avaliação e sua classificação em importância, relativas ao baricitinib. ....	55
<b>Tabela 4</b> - Resumo dos resultados de eficácia avaliados na semana 24.....	58
<b>Tabela 5</b> - Indicações Terapêuticas aprovadas no RCM e proposta para financiamento do medicamento tofacitinib.....	59
<b>Tabela 6</b> - População e comparadores do medicamento tofacitinib aprovadas pela CATS e ensaio clínico de fase III. ....	60
<b>Tabela 7</b> - Medidas de avaliação e sua classificação em importância, relativas ao tofacitinib. ....	62
<b>Tabela 8</b> - Indicações Terapêuticas aprovadas no RCM e proposta para financiamento do medicamento upadacitinib. ....	64
<b>Tabela 9</b> - População e comparadores do medicamento upadacitinib aprovadas pela CATS e ensaio clínico de fase III. ....	65
<b>Tabela 10</b> - Medidas de avaliação e sua classificação em importância, relativas ao upadacitinib. ....	67

## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> - Imagem adaptada do artigo de Lin et al. (2020) que permite esquematizar as classes de DMARDs existentes e conceder alguns exemplos dos princípios ativos mais comuns <sup>14</sup> ..	49
<b>Figura 2</b> - Mecanismo de ação dos inibidores da Jak e o que ocorre na ausência dos mesmos. Imagem adaptada de Lee et al. (2021) - Systematic Review on the Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis <sup>18</sup> .....	50
<b>Figura 3</b> - Fluxograma do estudo. ....	52

## Resumo

Esta monografia teve como objetivo caracterizar os processos de avaliação terapêutica para financiamento público de medicamentos indicados no tratamento da artrite reumatoide, incluindo analisar os Relatórios de Avaliação Farmacoterapêutica (RAFT), a evidência científica disponibilizada pelos titulares de autorização de introdução no mercado (AIM), bem como os ensaios clínicos de fase III conduzidos para obtenção de AIM para os medicamentos à data da avaliação farmacoterapêutica.

Da lista de relatórios de avaliação para financiamento público disponível no *website* do INFARMED, I.P., foram identificados 6 medicamentos com indicação terapêutica aprovada no Resumo de Características do Medicamento (RCM) para o tratamento de artrite reumatoide. Após análise dos RAFT, foram excluídos 3 medicamentos do estudo, porque as indicações terapêuticas avaliadas não correspondiam ao tratamento da artrite reumatoide. Assim, o estudo incluiu 3 medicamentos: baricitinib, tofacitinib e upadacitinib.

De acordo com os resultados obtidos, as indicações terapêuticas propostas para financiamento público tendem a restringir a população de doentes candidata ao tratamento com o medicamento em avaliação, comparativamente às indicações terapêuticas aprovadas no RCM de cada medicamento. Em geral, a evidência científica existente, nomeadamente os ensaios clínicos de fase III, foi insuficiente para responder ao PICO (População, Intervenção, Comparadores, *Outcomes*) de avaliação farmacoterapêutica proposta pela CATS, particularmente para os comparadores e os *outcomes* selecionados. Adicionalmente, as análises de dados de segurança foram muito limitadas. A ausência de comparações diretas e a baixa qualidade geral da evidência limitam a confiança nas estimativas obtidas no contexto das avaliações.

Todas as recomendações de financiamento foram justificadas por vantagem económica e não por superioridade farmacoterapêutica face aos comparadores, o que poderá em parte ser explicado pelas limitações da evidência científica disponível, apontando para a importância de uma definição cuidadosa das estratégias de acesso ao mercado de medicamentos.

**Palavras-chave:** artrite reumatoide, avaliação terapêutica, medicamentos, ensaios clínicos.

## **Abstract**

The aim of this monograph was to characterize the therapeutic evaluation processes for public funding of medicines indicated for the treatment of rheumatoid arthritis, including an analysis of the Pharmacotherapeutic Evaluation Reports (RAFT), the scientific evidence provided by marketing authorization (MA) holders, as well as the phase III clinical trials conducted to obtain MAs for the medicines at the time of the pharmacotherapeutic evaluation.

From the list of assessment reports for public funding available on the INFARMED, I.P. website, 6 drugs were identified with a therapeutic indication approved in the Summary of Product Characteristics (SmPC) for the treatment of rheumatoid arthritis. After analyzing the RAFTs, 3 drugs were excluded from the study because the therapeutic indications evaluated did not correspond to the treatment of rheumatoid arthritis. The study therefore included 3 drugs: baricitinib, tofacitinib and upadacitinib.

According to the results obtained, the therapeutic indications proposed for public funding tend to restrict the population of patients who are candidates for treatment with the drug under evaluation, compared to the therapeutic indications approved in the SmPC for each drug. In general, the existing scientific evidence, namely phase III clinical trials, was insufficient to respond to the PICO (Population, Intervention, Comparators, Outcomes) for the pharmacotherapeutic evaluation proposed by CATS, particularly for the comparators and outcomes selected. In addition, safety data analyses were very limited. The lack of direct comparisons and the overall low quality of the evidence limit confidence in the estimates obtained in the context of the evaluations.

All the funding recommendations were justified by economic advantage and not by pharmacotherapeutic superiority compared to comparators, which may in part be explained by the limitations of the available scientific evidence, pointing to the importance of carefully defining strategies for access to the medicines market.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, therapeutic evaluation, drugs, clinical trials.

## Lista de Abreviaturas

<b>ABA</b>	Abatacept
<b>ACR</b>	<i>American College of Rheumatology</i>
<b>AIM</b>	Autorização de Introdução no Mercado
<b>AR</b>	Artrite Reumatoide
<b>Bari</b>	Baricitinib
<b>bDMARDs</b>	<i>Biologic DMARDs</i>
<b>BID</b>	<i>Twice a day</i>
<b>BL</b>	<i>Baseline</i>
<b>CATS</b>	Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde
<b>CDAI</b>	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
<b>CRP</b>	<i>C-reactive protein</i>
<b>csDMARDs</b>	<i>Conventional Synthetic DMARDs</i>
<b>DAS28</b>	<i>Disease Activity Score 28 joints</i>
<b>DMARDs</b>	<i>Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs</i>
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>EPAR</b>	Relatório Público de Avaliação Europeu
<b>ESR</b>	<i>European Society of Radiology</i>
<b>EULAR</b>	<i>European League Against Rheumatism</i>
<b>HAQ-DI</b>	<i>Health Assessment Questionnaire - Disability Index</i>
<b>hsCRP</b>	<i>High sensitivity C-reactive protein</i>
<b>JAK</b>	<i>Janus Kinase</i>
<b>IL-6</b>	Interleucina-6
<b>MA</b>	<i>Marketing Authorization</i>
<b>mTSS</b>	<i>Modified Total Sharp Score</i>

<b>MTX</b>	Metotrexato
<b>NRS</b>	<i>Numeric Rating Scale</i>
<b>PICO</b>	<i>Population, Intervention, Comparators, Outcomes</i>
<b>RAFT</b>	Relatório de Avaliação Farmacoterapêutica
<b>RCM</b>	Resumo das Características do Medicamento
<b>RTX</b>	Rituximab
<b>SDAI</b>	<i>Simplified Disease Activity Index</i>
<b>SiNATS</b>	Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde
<b>SmPC</b>	<i>Summary of Product Characteristics</i>
<b>SNS</b>	Sistema Nacional de Saúde
<b>STAT</b>	Tradutores de Sinal e Ativadores de Transcrição
<b>TAIM</b>	Titular de AIM
<b>TCZ</b>	Tocilizumab
<b>TNF</b>	Fator de Necrose Tumoral
<b>tsDMARDs</b>	<i>Targeted Synthetic DMARDs</i>
<b>Tyk2</b>	<i>Tirosina Cinase 2</i>
<b>VAS</b>	<i>Visual Analogue Scale</i>

## I Introdução

Em 2015, houve uma mudança no paradigma da Avaliação das Tecnologias de Saúde em Portugal. Com a implementação do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS) e segundo o Decreto-Lei no 105/2015 de 1 de junho (posteriormente modificado pelo Decreto-Lei no 115/2017 de 7 de setembro), o Sistema Nacional de Saúde (SNS) português passa a dispor de um instrumento que se propõe a melhorar a utilização das tecnologias de saúde, enquanto se iguala com as práticas europeias<sup>1;2</sup>.

Nesta nova abordagem, determinaram-se objetivos principais do SiNATS: (i) maximizar os ganhos em saúde e a qualidade de vida dos cidadãos; (ii) contribuir para a sustentabilidade do SNS; (iii) garantir a utilização eficiente dos recursos públicos em saúde; (iv) monitorizar a utilização e a efetividade das tecnologias; (v) reduzir desperdícios e ineficiências; (vi) promover e premiar o desenvolvimento de inovação relevante e (vii) promover o acesso equitativo às tecnologias<sup>3</sup>.

Complementarmente, foi criada uma comissão consultiva do Conselho Diretivo do INFARMED, I.P., a CATS (Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde), que permitiu dispor de peritos que, não só asseguravam o cumprimento dos prazos legais, como também contribuíam para aumentar a participação no sistema europeu, implementar novas funções e incorporar novas tecnologias resultantes da implementação e desenvolvimento do próprio SiNATS<sup>3</sup>.

A divisão entre a avaliação das tecnologias de saúde, a cargo da CATS, e as decisões que devam ser tomadas tendo em consideração os resultados dessa avaliação (como é o caso das recomendações de utilização e/ou financiamento), constituiu um valor fundamental a incluir no sistema. Esta avaliação foi introduzida como uma ferramenta de análise numa etapa antecedente à disponibilização das mesmas pelos sistemas de saúde que envolve a análise da efetividade relativa (valor terapêutico acrescentado) e do custo-efetividade (valor económico), face a outro - o comparador - de modo a analisar a sua eficácia e segurança para efeitos de apoio à decisão do seu financiamento e comparticipação<sup>1</sup>.

Este estudo teve como objetivo caracterizar os processos de avaliação terapêutica para financiamento público de medicamentos indicados no tratamento da artrite reumatoide. Para tal, analisam-se os Relatórios de Avaliação Farmacoterapêutica (RAFT) elaborados pela CATS, a evidência científica disponibilizada pelos titulares de autorização de introdução no mercado (AIM) para a avaliação, bem como os ensaios clínicos de fase III conduzidos para obtenção de AIM para os medicamentos à data da avaliação farmacoterapêutica, conforme descrito no Relatório Público de Avaliação Europeu (EPAR).

## **2 Artrite Reumatoide**

### **2.1 Definição e fisiopatologia da artrite reumatoide**

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crónica autoimune que afeta as articulações e que resulta na progressiva destruição da cartilagem, erosão óssea e incapacidade, devido a uma inflamação persistente<sup>4, 5</sup>.

Segundo a Sociedade Portuguesa de Reumatologia, a AR apresenta uma prevalência entre 0,5% a 1,5% nos países industrializados e estima-se que a sua ocorrência seja até quatro vezes superior em mulheres do que em homens. Nas mulheres, a ocorrência mais elevada regista-se após a menopausa, mas pessoas de qualquer idade podem desenvolver a doença, inclusivamente adolescentes<sup>6</sup>.

A fisiopatologia da artrite reumatoide envolve uma complexa interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais. Esta inicia-se geralmente nas membranas sinoviais que revestem as articulações, desencadeada por uma infeção viral ou outro fator biológico, causando uma resposta inflamatória autoimune anormal em pessoas geneticamente predispostas à AR. <sup>4</sup> As células imunológicas, mais concretamente os linfócitos T e B, são ativados e secretam citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), a interleucina-6 (IL-6) e a interleucina-1 (IL-1), que desencadeiam uma cascata inflamatória que provoca dor e inchaço<sup>7, 8, 9</sup>.

A cascata inflamatória, caracterizada pela proliferação de fibroblastos e macrófagos, induz à hiperplasia sinovial e à posterior ativação de osteoclastos e condrócitos, que provocam reabsorção óssea e degradam a cartilagem. Esta camada sinovial hiperplásica que forma a "pannus", um tecido de granulação inflamatório, destrói a cartilagem, o osso e outros tecidos articulares<sup>10</sup>.

Durante a última década, houve uma notável evolução no conhecimento e fisiopatologia da doença e, sendo esta uma das doenças inflamatórias crónicas mais prevalentes, o diagnóstico precoce torna-se fundamental para que se alcance o sucesso terapêutico, assim como a utilização de um tratamento mais eficaz numa fase inicial e do controlo da inflamação crónica através de um novo conjunto de opções terapêuticas<sup>11</sup>.

### **2.2 Tratamento da artrite reumatoide: abordagens farmacológicas**

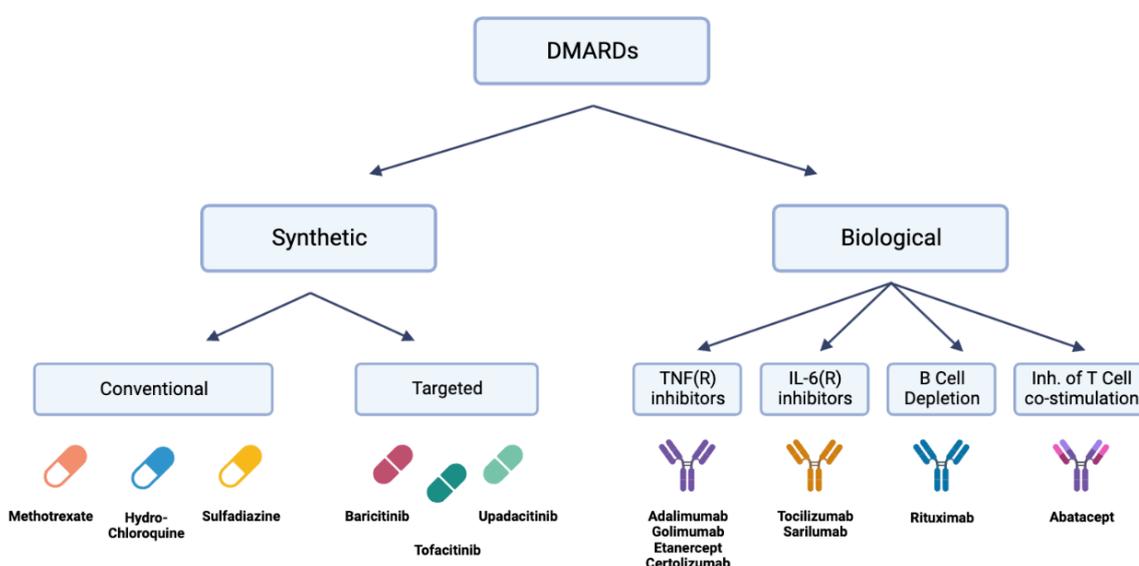
A identificação da doença numa fase pré-clínica e a compreensão exponencial da história e dos mecanismos de desenvolvimento da AR, a par de novas intervenções terapêuticas

potenciais, abre a perspectiva de que esta seja uma doença que possa vir a ser prevenida num futuro próximo<sup>12</sup>.

Os objetivos da terapêutica incluem a minimização da dor e do inchaço das articulações, a prevenção da deformidade, a manutenção da qualidade de vida (pessoal e profissional) e o controlo das manifestações extra-articulares<sup>13</sup>.

Os fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) são a base da terapêutica da AR, atuam nos sinais e sintomas da AR e podem ainda ser subdivididos em: (i) DMARDs sintéticos convencionais (metotrexato, hidrocloroquina e sulfadiazina), (ii) DMARDs sintéticos direcionados (inibidores pan-JAK e JAK1/2) e (iii) DMARDs biológicos (inibidores do TNF- $\alpha$ , inibidores do recetor do TNF, inibidores da IL-6, inibidores da IL-6R, anticorpos depletivos de células B e inibidores de moléculas co-estimuladoras), tal como ilustra a figura 1<sup>14</sup>.

Segundo a recomendação da EULAR para o tratamento da AR, os csDMARDs (Conventional Synthetic DMARDs), mais concretamente o Metotrexato (MTX), surge na primeira linha de tratamento em pacientes com AR ativa, a não ser em caso de intolerância ou contra-indicação. Já os DMARDs biológicos, incluem anticorpos monoclonais e recetores recombinantes que bloqueiam as citocinas promotoras da cascata inflamatória responsável pelos sintomas da AR.<sup>12</sup> Caso a AR não se encontre bem controlada com um csDMARD, deve ser iniciado o tratamento com um DMARD biológico. Os inibidores do TNF são a terapia biológica de primeira linha (a seguir aos csDMARDs) e são os agentes mais estudados, contudo, caso estes se revelem ineficazes, podem ser consideradas terapêuticas biológicas adicionais<sup>13</sup>:



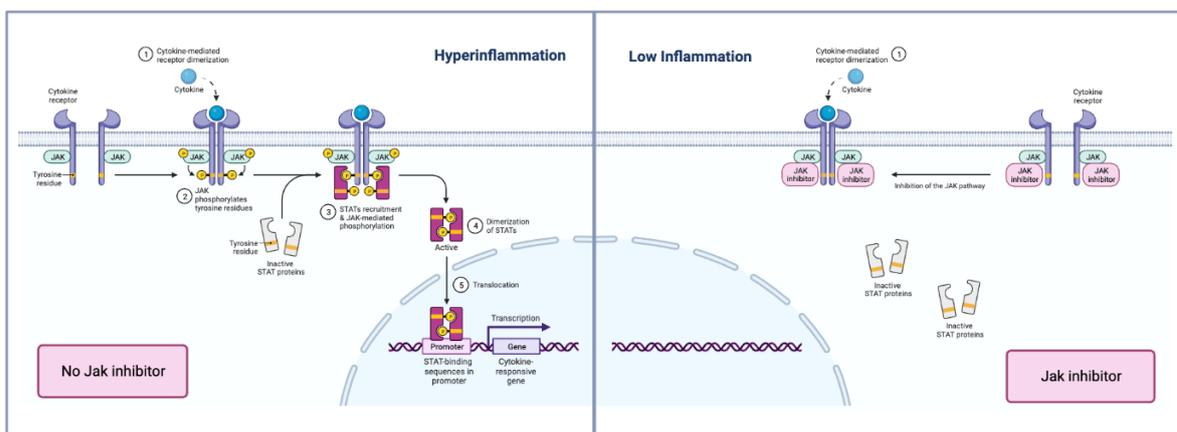
**Figura 3** - Imagem adaptada do artigo de Lin et al. (2020) que permite esquematizar as classes de DMARDs existentes e conceder alguns exemplos dos princípios ativos mais comuns<sup>14</sup>.

## 2.2.1 tsDMARDs

Ao contrário dos bDMARDs que interagem com proteínas extracelulares para inibir a sua ação, os inibidores da JAK são compostos de baixo peso molecular que exercem efeitos antirreumáticos ao suprimir a atividade da JAK, uma tirosina cinase intracelular. Embora possuam um mecanismo de ação completamente distinto dos bDMARDs, os inibidores da JAK demonstraram uma eficácia considerável, impulsionando a entrada numa nova fase do tratamento da AR. Os inibidores da JAK oferecem benefícios em múltiplas situações, incluindo em doentes que não responderam adequadamente ao tratamento com metotrexato e/ou bDMARDs. No entanto, é crucial que a prescrição desses medicamentos seja feita com precaução, uma vez que são metabolizados no fígado e nos rins<sup>16</sup>.

Os tsDMARDs foram especificamente concebidos para atingir um passo crucial na indução de respostas inflamatórias mediadas por citocinas, em particular a via JAK-STAT. A ligação de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, IL-6) aos recetores na superfície das células imunitárias desencadeia a incorporação de JAKs nos respetivos recetores de citocinas, levando à fosforilação das partes intracitoplasmáticas destes recetores pelas JAKs. Consequentemente, esta fosforilação induz a fosforilação dos STATs. Os STATs fosforilados sofrem uma homodimerização que leva à sua migração para o núcleo da própria célula, onde estimulam a expressão de diversos genes pró-inflamatórios capazes de iniciar e manter tanto a inflamação das articulações como os danos nos tecidos<sup>14</sup>.

Adicionalmente, existem quatro subtipos de JAK (JAK1, JAK2, JAK3 e tirosina cinase 2, TYK2) e sete subtipos de STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, STAT6), que podem ser alvos dos inibidores JAK. Além dos bons perfis de eficácia e segurança, estes inibidores oferecem outros benefícios adicionais como a sua via de administração oral e a particularidade de os seus custos de produção serem inferiores aos dos bDMARDs<sup>17</sup>.



**Figura 4** - Mecanismo de ação dos inibidores da Jak e o que ocorre na ausência dos mesmos. Imagem adaptada de Lee et al. (2021) - *Systematic Review on the Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis*<sup>18</sup>.

Como ilustra a *Figura 1*, os três princípios ativos pertencentes à classe dos tsDMARDs são: baricitinib, tofacitinib e upadacitinib.

Segundo um estudo de cinase *in vitro*, as propriedades inibitórias dos diferentes inibidores JAK revelaram características distintas. O baricitinib demonstrou ser um inibidor seletivo da JAK1 e JAK2, apresentando atividade moderada contra TYK2 e consideravelmente menor contra JAK3. Por outro lado, o tofacitinib destacou-se como um potente inibidor de JAK1 e JAK3, embora com menor atividade contra JAK2 e TYK2. Já o upadacitinib foi identificado como um inibidor seletivo da JAK1<sup>19</sup>. Uma vez que as diferentes vias de sinalização das citocinas são mediadas por complexos JAK diversos, estes resultados sugerem que os diversos inibidores da JAK podem induzir efeitos variados nas respostas inflamatórias do hospedeiro, já que estas quatro proteínas JAK, têm a capacidade de se unir de diferentes maneiras nos recetores celulares, formando dímeros JAK que ativam a expressão de mediadores inflamatórios envolvidos em respostas autoimunes<sup>20; 21</sup>.

### **3 Caracterização dos processos de avaliação terapêutica**

#### **3.1 Objetivo da pesquisa**

Este estudo teve como objetivo caracterizar os processos de avaliação terapêutica para financiamento público de medicamentos indicados no tratamento da artrite reumatoide. Para tal, analisaram-se os Relatórios de Avaliação Farmacoterapêutica (RAFT) elaborados pela CATS, a evidência científica disponibilizada pelos titulares de autorização de introdução no mercado (AIM) para a avaliação, bem como os ensaios clínicos de fase III com os medicamentos à data da avaliação.

#### **3.2 Métodos**

Foi realizada uma pesquisa no *website* oficial do INFARMED, I.P. em que se identificaram todos os relatórios de avaliação de financiamento público disponíveis com data de decisão compreendida entre 13 de maio de 2020 até 31 de dezembro de 2022<sup>22</sup>.

Os relatórios de avaliação de financiamento público foram incluídos caso se verificassem os seguintes critérios de inclusão: (i) tivessem sido deferidos no período temporal acima referido, (ii) tivessem indicação terapêutica para o tratamento da artrite reumatoide.

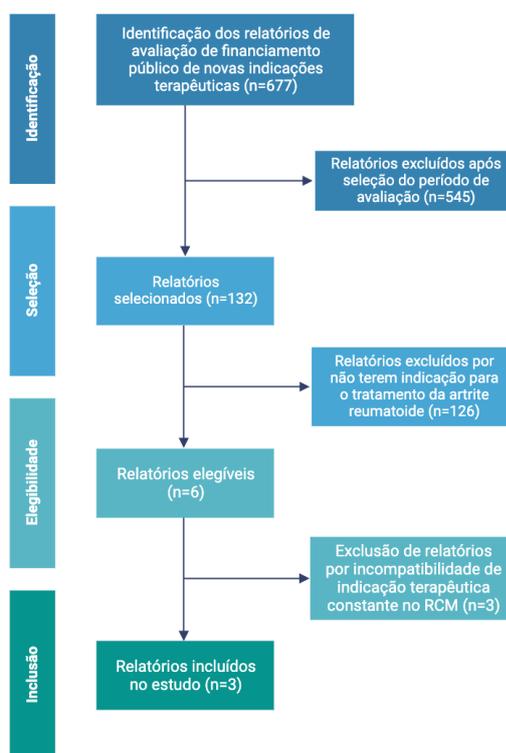
De cada relatório de avaliação de financiamento público foi retirada a seguinte informação: (i) Indicação terapêutica no RCM, (ii) Indicação terapêutica proposta para financiamento, (iii) a população, (iv) a intervenção, (v) os comparadores e (vi) os *outcomes* definidos pela CATS para a avaliação farmacoterapêutica, (vii) o número e tipo de estudos

avaliado, (viii) a conclusão da avaliação farmacoterapêutica, (ix) a qualidade global da evidência e (x) a conclusão da avaliação económica.

Adicionalmente, foi realizada outra pesquisa ao *website* oficial da *European Medicines Agency* (EMA), *European Union* em que foram selecionados, para cada um dos três medicamentos, os “*Public Assessment Reports*” na secção dos documentos iniciais de autorização de introdução de mercado (“*Initial marketing-authorisation documents*”). Destes documentos, na secção dos “*Main Studies*” foi retirada a informação da população alvo do estudo, os comparadores e os *outcomes*.

### 3.3 Resultados

De acordo com o *website* oficial do INFARMED, I.P., foram identificados 677 relatórios de avaliação de financiamento público de novas indicações terapêuticas, dos quais foram selecionados 132, de acordo com a data de deferimento previamente estabelecida. Em virtude dos critérios de inclusão definidos para esta análise, consideraram-se potencialmente elegíveis 6 medicamentos, sendo que os restantes foram excluídos por não terem indicação terapêutica aprovada no RCM para o tratamento da artrite reumatoide. Por fim, foram ainda excluídos três em que as indicações terapêuticas em avaliação no RAFT não se referiam ao tratamento da AR. Assim, procedeu-se à análise dos seguintes medicamentos: baricitinib, tofacitinib e upadacitinib.



**Figura 5** - Fluxograma do estudo.

### 3.3.1 Baricitinib

#### I. Indicação terapêutica

Na tabela I, apresentam-se as indicações terapêuticas constantes no RCM e no relatório público de avaliação relativas ao baricitinib.

*Tabela I - Indicações Terapêuticas aprovadas no RCM e proposta para financiamento do medicamento baricitinib.*

<b>Indicação Terapêutica no RCM</b>	<b>Indicação terapêutica proposta para financiamento</b>
O baricitinib é indicado para tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em doentes adultos com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença. O baricitinib pode ser usado em monoterapia ou em associação com metotrexato <sup>23</sup> .	Baricitinib em associação com metotrexato (MTX) é indicado no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em doentes adultos com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença <b>biológicos</b> . Baricitinib pode ser administrado como monoterapia no caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento com MTX é inapropriado <sup>24</sup> .

Com base nas informações retiradas do RCM e do relatório de avaliação da CATS acerca da indicação terapêutica, podemos concluir que em ambas, o baricitinib, é indicado no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em doentes adultos com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença. No entanto, surge uma discrepância na indicação terapêutica proposta para financiamento restringindo os DMARDs, aos que são biológicos.

Para além disto, o RCM refere que “O baricitinib pode ser usado em monoterapia ou em associação com metotrexato”, enquanto o relatório da CATS é mais específico e pressupõe o uso de baricitinib em 2ª linha “no caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento com MTX é inapropriado”.

#### II. Análise do PICO (Population and Comparators)

Na tabela 2, apresenta-se a população e os comparadores eleitos pela CATS e nos ensaios clínicos de fase III citados no EPAR, para o baricitinib.

**Tabela 2** - População e comparadores do medicamento baricitinib aprovadas pela CATS e ensaio clínico de fase III.

	<b>População</b>	<b>Comparador</b>
<b>CATS (RA BEACON)<sup>24</sup></b>	<p>a) doentes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a severa não previamente tratados com drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARDs), cDMARD naïve;</p> <p>b) doentes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a severa com resposta inadequada ou intolerância a DMARDs convencionais (cDMARDs);</p> <p>c) doentes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a severa com resposta inadequada ou intolerância a inibidores do TNF (TNFi-IR).</p> <p>Apenas a população <b>c) correspondia à população de interesse</b>, pelo que apenas os resultados referentes a esta população serão descritos.</p>	<p>Abatacept</p> <p>Adalimumab</p> <p>Certolizumab pegol</p> <p>Etanercept</p> <p>Golimumab</p> <p>Infliximab</p> <p>Rituximab</p> <p>Tocilizumab</p>
<b>Ensaio clínico fase III (JADZ, JADV, JADX, JADW), citados no EPAR<sup>25</sup></b>	<p><i>Three target populations:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>DMARD-naïve (first line), patients.</i></li> <li>- <i>irresponsive/intolerant to convention DMARDs (second line).</i></li> <li>- <i>Patients irresponsive to biologic DMARDs ('third' line).</i></li> </ul> <p><i>in total 4 main double-blind randomized controlled trials were performed.</i></p>	<p><i>Active comparator was <u>MTX</u> in the first line study</i></p> <p><i>TNF-I <u>adalimumab</u> in the second line study.</i></p>

De acordo com o relatório emitido pela CATS, a população alvo para o baricitinib compreendeu três grupos distintos de doentes com artrite reumatoide moderada a severa. No entanto, apenas um dos grupos foi considerado relevante para a análise - população de doentes com resposta inadequada ou intolerância a inibidores do TNF (TNFi-IR). Em relação aos comparadores, a CATS incluiu na análise o abatacept, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab e tocilizumab, que se tornaram vantajosos para realizar uma comparação de eficácia e segurança do baricitinib em relação a outras opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da doença.

Nos ensaios clínicos de fase III, também foram selecionadas as mesmas três populações alvo que no relatório da CATS, no entanto realizaram-se quatro ensaios principais controlados e aleatorizados, com dupla ocultação. Os comparadores selecionados diferiram de acordo com a população alvo. No tratamento de 1ª linha, o comparador ativo foi o metotrexato (MTX), enquanto no tratamento de 2ª linha, o comparador ativo foi um inibidor do TNF, o adalimumab.

Assim, apesar de a população alvo se revelar a mesma no relatório da CATS e no ensaio clínico de fase III, podemos observar uma discrepância nos comparadores utilizados.

### III. Análise do PICO (Intervention)

De acordo com o relatório da CATS e uma análise ao estudo RA BEACON, percebemos que este incluiu a população alvo (doentes com artrite reumatoide moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerância ao tratamento prévio com DMARDs biológicos), num grupo de 527 doentes aleatorizados numa relação de 1:1:1 em que 174 receberam 2mg de baricitinib uma vez por dia, 177 receberam 4mg de baricitinib uma vez por dia e 176 receberam placebo.

O *endpoint* primário foi uma redução ACR20 na semana 12 e os *endpoints* secundários incluíram (i) as respostas ACR50 e ACR70; (ii) a função física avaliada pelo HAQ-DI; (iii) e a atividade da doença avaliada pelo DAS28-CRP ou DAS28-ESR, pelo CDAI, e pelo SDAI. Os doentes que, à semana 16, não responderam adequadamente ao tratamento, ou seja, melhoria inferior a 20% no ACR nas semanas 14 e 16, eram elegíveis para terapêutica de resgate com baricitinib na dose de 4mg por dia.

### IV. Análise do PICO (Outcomes)

Na tabela 3, apresentam-se as medidas de avaliação e a sua importância, designadas pela CATS e nos ensaios clínicos de fase III citados no EPAR, para o baricitinib.

**Tabela 3** - Medidas de avaliação e sua classificação em importância, relativas ao baricitinib.

	<b>Medidas de avaliação</b>	<b>Classificação da importância das medidas</b>
<b>CATS (RA BEACON)<sup>24</sup></b>	Melhoria da artrite avaliada por um índice composto aceite (por exemplo: ACR, DAS28, CDAI ou SDAI)	Crítico
	Proporção de doentes em remissão clínica e em baixa atividade da doença.	Importante
	Proporção de doentes com melhoria da função clinicamente significativa (por exemplo: $\Delta$ HAQ $\geq$ 0.22)	Crítico
	Melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde (avaliada por um instrumento validado)	Importante
	Eventos adversos	Crítico
	Eventos adversos graves	Crítico
	Eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento	Crítico
	Eventos cardiovasculares, incluindo tromboembólicos	Crítico
	Infeções oportunistas (incluindo tuberculose e herpes zóster)	Crítico
	Mortalidade	Crítico

<p><b>Ensaio clínico fase III (JADZ, JADV, JADX, JADW), citados no EPAR<sup>25</sup></b></p>	<p><i>In all pivotal trials, ACR 20 is the primary endpoint, at Week 12 or 24 (Study JADZ). The ACR20 is defined as at least 20% improvement in the following ACR Core Set values:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Tender joint count (68 joint count)</i></li> <li>• <i>Swollen joint count (66 joint count)</i></li> </ul> <p><i>An improvement of at least 20% in at least 3 of the following 5 assessments:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Patient's assessment of pain (VAS)</i></li> <li>- <i>Patient's Global Assessment of Disease Activity (VAS)</i></li> <li>- <i>Physician's Global Assessment of Disease Activity (VAS)</i></li> <li>- <i>Patient's assessment of physical function as measured by the HAQ-DI o Acute phase reactant as measured by hsCRP.</i></li> </ul> <p><i>Key secondary efficacy endpoints:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Mean change from BL (baseline) of the Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI): a functional score.</i></li> <li>- <i>Mean change from BL of the van der Heijde Modified Total Sharp Score (mTSS); this score sums the extent of bone erosions and joint space narrowing for 44 and 42 joints, of the hands/wrists and feet, by Xray, with higher scores representing greater damage. Central readers assessed the X-rays.</i></li> <li>- <i>Mean change from BL of the DAS28-hsCRP and DAS28-ESR: measure of disease activity in 28 joints that consists of a composite numeric score of the following variables: tender joint count, swollen joint count, hsCRP or ESR, and Patient's Global Assessment of Disease Activity.</i></li> <li>- <i>Remission according to SDAI. The SDAI is a tool for measurement of disease activity in RA that integrates measures of physical examination, acute phase response, patient self-assessment, and evaluator assessment. The ACR/EULAR index-based definition of remission is an SDAI score of <math>\leq 3.3</math>.</i></li> </ul> <p><i>In Study JADV and JADX, patients' reported outcomes like Duration of Morning Joint Stiffness, Severity of Morning Joint Stiffness Numeric Rating Scale (NRS), Tiredness Severity Numeric Rating Scale (Worst Tiredness NRS), Pain Severity Numeric Rating Scale (Worst Joint Pain NRS) were key secondary.</i></p>
--	--

No que diz respeito ao relatório emitido pela CATS, podemos constatar que foram selecionados dez *outcomes* distintos e classificados em termos de importância como “importante” ou “crítico” e incluíram parâmetros tais como, a melhoria da artrite (avaliada por índices compostos aceites, como ACR (American College of Rheumatology), DAS28 (Disease Activity Score 28), CDAI (Clinical Disease Activity Index) ou SDAI (Simplified Disease Activity Index)), a proporção de pacientes em remissão clínica e com baixa atividade da doença, assim como a proporção de doentes com melhoria da função clinicamente significativa (por exemplo,  $\Delta$  HAQ $\geq 0.22$ ), a melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde (avaliada por um instrumento validado) e eventos adversos, eventos adversos graves, eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento, eventos cardiovasculares (incluindo tromboembólicos), infeções oportunistas (incluindo tuberculose e herpes zóster) e mortalidade.

Em relação aos *outcomes* analisados nos ensaios clínicos, podemos observar que nos quatro estudos realizados o *endpoint* primário foi sempre a resposta ACR20, que é definido como uma melhoria de pelo menos 20% nos seguintes valores do “ACR Core Set”: (i) Contagem de articulações doridas (68 articulações); (ii) Contagem de articulações inchadas (66 articulações); (iii) Uma melhoria de pelo menos 20% em pelo menos 3 das 5 avaliações seguintes: (a) Avaliação da dor pelo doente (EVA); (b) Avaliação global da atividade da doença pelo doente (EVA); (c) Avaliação global da atividade da doença pelo médico (EVA); (d) Avaliação da função física do doente medida pelo HAQ-DI; (e) Reator de fase aguda medido pela hsCRP. Já em relação aos *endpoints* secundários, foram analisados a variação média em relação ao BL do *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI), a variação média em relação ao BL do *van der Heijde Modified Total Sharp Score* (mTSS) (pontuação essa que soma a extensão das erosões ósseas e o estreitamento do espaço articular para 44 e 42 articulações, das mãos/punhos e pés, por raio-X), alteração média em relação ao BL do DAS28-hsCRP e DAS28-ESR (medida da atividade da doença em 28 articulações que consiste numa pontuação numérica composta das seguintes variáveis: contagem de articulações sensíveis, contagem de articulações inchadas, hsCRP ou ESR e avaliação Global da Atividade da Doença pelo Doente) e remissão de acordo com o SDAI.

Ainda nos estudos JADV e JADX, os resultados comunicados pelos doentes, como a duração da rigidez matinal das articulações, a escala de classificação numérica da gravidade da rigidez matinal das articulações (NRS), a escala de classificação numérica da gravidade do cansaço (*Worst Tiredness* NRS), a escala de classificação numérica da gravidade da dor (*Worst Joint Pain* NRS), foram *endpoints* secundários importantes.

#### V. Número e tipo de estudos avaliados pela CATS

A revisão sistemática não reconheceu “nenhum estudo de comparação direta entre baricitinib e comparadores”, como tal, a empresa procedeu a comparações indiretas, através de uma meta-análise em rede. Os resultados da meta-análise em rede incluíram oito estudos relevantes (RA BEACON, REFLEX, BREVACTA, RADIATE, GO-AFTER, ATTAIN, REALISTIC, e ORAL STEP), que compararam baricitinib, rituximab, tocilizumab, golimumab, abatacept, certolizumab pegol e tofacitinib. Para além destes estudos, ainda foi incluído o estudo de Choy e colaboradores e uma meta-análise em rede comparando o baricitinib com agentes biológicos na população com artrite reumatoide com resposta inadequada aos inibidores da TNF alfa, que acabou por ser o estudo considerado relevante. Nesta meta-análise, foram ainda excluídos alguns estudos: (i) BREVACTA, porque a dose e a via de administração de tocilizumab administrada não coincidia com a dose autorizada; (ii) GO-

AFTER e (iii) REALISTIC, visto que população incluída no estudo não correspondia à população de interesse; (iv) ORAL STEP, pois o tofacitinib não estava incluído nos comparadores selecionados para esta avaliação.

A partir dos quatro estudos remanescentes (RA BEACON, REFLEX, RADIATE, ATTAIN) foram realizadas comparações indiretas entre o baricitinib e os respectivos comparadores de interesse em relação ao desenho do estudo, critérios de inclusão ou exclusão, foram definidos os outcomes, as características basais dos doentes e, por fim, a eficácia do medicamento versus o comparador, resultados esses que podemos observar na tabela 4.

**Tabela 4** - Resumo dos resultados de eficácia avaliados na semana 24.

	<b>ACR20</b>	<b>ACR50</b>	<b>ACR70</b>	<b>HAQ-DI</b>
<b>Bari 4mg vs RTX</b>	1,88 (1,03 a 3,45)	2,14 (0,92 a 5,23)	1,00 (0,39 a 5,31)	-0,09 (-0,23 a 0,05)
<b>Bari 2mg vs RTX</b>	1,99 (1,09 a 3,68)	2,98 (1,27 a 7,41)	1,36 (0,51 a 7,28)	-0,15 (-0,29 a 0,00)
<b>Bari 4mg vs TCZ</b>	2,96 (1,33 a 6,46)	2,82 (1,06 a 8,09)	0,98 (0,37 a 4,79)	-0,06 (-0,17 a 0,05)
<b>Bari 2mg vs TCZ</b>	3,15 (1,40 a 6,91)	3,95 (1,49 a 11,38)	1,32 (0,48 a 6,58)	-0,12 (-0,23 a 0,00)
<b>Bari 4mg vs ABA</b>	1,69 (0,91 a 3,23)	1,76 (0,66 a 5,30)	0,73 (0,27 a 3,46)	-----
<b>Bari 2mg vs ABA</b>	1,80 (0,97 a 3,44)	2,46 (0,92 a 7,46)	0,99 (0,36 a 4,73)	-----

**Legenda:** Azul - Diferença com significado estatístico favorecendo o comparador. Estimativas são odds ratio (intervalos credíveis 95%).

## VI. Conclusão da avaliação farmacoterapêutica

De acordo com a CATS, após a interpretação da meta-análise em rede que incluiu os quatro estudos abordados anteriormente, concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado do baricitinib em relação aos comparadores (rituximab, tocilizumab e abatacept), visto que não foram demonstradas “diferenças estatisticamente significativas entre grupos em relação a gravidade da artrite (ACR) e qualidade de vida (HAQ-DI)”.

## VII. Qualidade global da evidência

A qualidade da evidência foi classificada como baixa para todos os *outcomes*, então a qualidade global da evidência também foi igualmente classificada como baixa. Esta classificação significa baixa certeza de resultados.

### VIII. Conclusão da avaliação económica

De forma a investigar o benefício económico da terapêutica com baricitinib e os restantes comparadores, foi realizada uma “análise comparativa de custos médios de tratamento a um ano”, concluindo-se que o custo da terapêutica com baricitinib é inferior ao custo da terapêutica com rituximab + metilprednisolona.

#### **3.3.2 Tofacitinib**

##### I. Indicação terapêutica

Na tabela 5, apresentam-se as indicações terapêuticas constantes no RCM e no relatório público de avaliação relativas ao tofacitinib.

**Tabela 5** - Indicações Terapêuticas aprovadas no RCM e proposta para financiamento do medicamento tofacitinib.

<b>Indicação Terapêutica no RCM</b>	<b>Indicação terapêutica proposta para financiamento</b>
Tofacitinib em associação com metotrexato (MTX) é indicado para o tratamento da artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada a, ou que sejam intolerantes a um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD). Tofacitinib pode ser administrado como monoterapia no caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento com MTX é inapropriado <sup>26</sup> .	Tofacitinib em associação com metotrexato (MTX) é indicado para o tratamento da artrite reumatoide ativa (AR) moderada a grave em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada a, ou que sejam intolerantes a um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) <b>biológicos</b> . Tofacitinib pode ser administrado como monoterapia no caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento com MTX é inapropriado <sup>27</sup> .

De acordo com as indicações terapêuticas apresentadas tanto no RCM, como no relatório da CATS podemos concluir que em ambas o tofacitinib é utilizado para o tratamento da artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada a, ou que sejam intolerantes a um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD), em associação com o MTX, mas na indicação terapêutica presente no relatório da CATS restringe os DMARDs, aos exclusivamente biológicos.

No caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento com MTX é inapropriado, ambos concordam que o tofacitinib pode ser utilizado em monoterapia.

## II. Análise do PICO (Population and Comparators)

Na tabela 6, apresenta-se a população e os comparadores designados pela CATS e nos ensaios clínicos de fase III citados no EPAR, para o tofacitinib.

**Tabela 6** - População e comparadores do medicamento tofacitinib aprovadas pela CATS e ensaio clínico de fase III.

	População	Comparador
<b>CATS (ORAL-STEP)<sup>27</sup></b>	Doentes adultos, com artrite reumatoide ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada a, ou que sejam intolerantes a um ou mais DMARDs biológicos.	Abatacept Adalimumab Certolizumab pegol Etanercept Golimumab Infliximab Rituximab
<b>Ensaio clínico fase III, citados no EPAR<sup>28</sup></b>	<p><i>The efficacy of tofacitinib in rheumatoid arthritis was investigated in a variety of settings relevant to 2nd line (MTX/csDMARD inadequately responsive), 3rd line (biologic inadequately responsive) and also 1st line (MTX naïve) treatment. The primary focus of the Phase III programme which consisted of 6 pivotal clinical studies was to assess the efficacy and safety of tofacitinib as a <b>second line treatment in patients who had responded inadequately to a csDMARD, mostly methotrexate (MTX)</b>. Two studies also addressed tofacitinib administered as monotherapy (one in the first line setting and one in 2nd line).</i></p> <p><i>Efficacy of tofacitinib was also compared with established standard of care drugs in two studies:</i></p> <p><i>1. A3921064: as a secondary objective, to evaluate <b>non-inferiority</b> compared to the biologic therapy <b>adalimumab</b>, in the second line setting, both given in combination with background MTX.</i></p> <p><i>2. A3921069: as a primary objective, to evaluate <b>superiority</b> in MTX naïve patients of tofacitinib as monotherapy compared to <b>methotrexate</b> as monotherapy, in the slowing of structural progression. The updated dossier contains study data to 24 months.</i></p>	<p><b>A3921044:</b> Superiority versus placebo</p> <p><b>A3921069:</b> Superiority versus MTX</p> <p><b>A3921045:</b> Superiority</p> <p><b>A3921064:</b> adalimumab as active comparator</p> <p><b>A3921046:</b> Superiority versus placebo</p> <p><b>A3921032:</b> Superiority versus placebo</p>

De acordo com o relatório da CATS, a população alvo do estudo com o tofacitinib incluiu doentes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada a, ou que sejam intolerantes a um ou mais medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença biológicos. No que diz respeito aos comparadores, foram selecionados o abatacept, o adalimumab, o certolizumab pegol, o etanercept, o golimumab, o infliximab e o rituximab. No entanto, apenas o abatacept, o golimumab e o rituximab foram incluídos e analisados nos estudos. Para além destes e apesar

de o tocilizumab não estar previsto como comparador, a empresa submeteu uma revisão sistemática e uma meta-análise em rede em que o incluía e, sendo este relevante para a avaliação, os seus resultados foram tidos em conta.

Já em relação aos ensaios clínicos de fase III, estes consistiram em 6 estudos fundamentais, nos quais o principal objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança do tofacitinib como tratamento de segunda linha em doentes que tinham respondido inadequadamente a um csDMARD, principalmente metotrexato (MTX).

Dois desses estudos também abordaram o tofacitinib administrado como monoterapia (um na primeira linha e outro na segunda linha) e a eficácia do tofacitinib foi também comparada com a dos medicamentos padrão de tratamento estabelecidos:

- A3921064: como objetivo secundário, para avaliar a não inferioridade em comparação com a terapia biológica adalimumab, em segunda linha, ambos administrados em combinação com MTX de base.
- A3921069: como objetivo primário, avaliar a superioridade do tofacitinib em monoterapia, em comparação com o metotrexato em monoterapia, no abrandamento da progressão estrutural, em doentes que não tenham recebido MTX.

### III. Análise do PICO (Intervention)

Relativamente ao estudo ORAL-STEP, que analisa o medicamento tofacitinib, este incluiu 399 doentes com artrite reumatoide e resposta inadequada a tratamento com um ou mais inibidores do fator de necrose tumoral (iTNF), ou seja, uma população ligeiramente distinta do nosso alvo, dado que o nosso estudo inicial incluía todos os DMARDs biológicos e não só os iTNF. Este grupo de doentes foi aleatorizado numa proporção 2:2:1:1, na qual 133 receberam por via oral tofacitinib 5mg duas vezes por dia, 134 receberam tofacitinib 10mg duas vezes por dia, 66 receberam placebo 5mg duas vezes por dia e os restantes 66 receberam placebo 10mg duas vezes por dia. Ao fim de três meses foi avaliada a taxa de resposta ACR20, a variação em relação ao basal do HAQ-DI e as taxas de atividade da doença avaliada pela pontuação DAS28<2,6. Todos os doentes receberam tratamento com MTX adicionalmente.

### IV. Análise do PICO (Outcomes)

Na tabela 7, apresentam-se as medidas de avaliação e a sua importância, designadas pela CATS e nos ensaios clínicos de fase III citados no EPAR, para o tofacitinib.

**Tabela 7** - Medidas de avaliação e sua classificação em importância, relativas ao tofacitinib.

	<b>Medidas de avaliação</b>	<b>Classificação da importância das medidas</b>	
<b>CATS (ORAL-STEP)<sup>27</sup></b>	Artrite avaliada por um índice composto aceite (por exemplo: ACR, DAS28, CDAI ou SDAI)	Crítico	
	Proporção de doentes em remissão clínica e em baixa atividade da doença.	Importante	
	Proporção de doentes com melhoria da função clinicamente significativa (por exemplo: $\Delta$ HAQ $\geq$ 0.22)	Crítico	
	Qualidade de vida relacionada com a saúde (avaliada por um instrumento validado)	Importante	
	Eventos adversos	Crítico	
	Eventos adversos graves	Crítico	
	Descontinuação do tratamento por eventos adversos	Crítico	
	Eventos adversos de especial interesse:		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eventos cardiovasculares, incluindo tromboembólicos</li> </ul>	Crítico	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infeções oportunistas (incluindo tuberculose e herpes zóster)</li> </ul>	Crítico	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidade</li> </ul>	Crítico		
<b>Ensaios clínicos fase III, citados no EPAR<sup>28</sup></b>	<p><b>A3921044:</b> ACR20 at month 6; mTSS at month 6; HAQ-DI at month 3; DAS28-4(ESR) &lt;2.6 at month 6.</p> <p><b>A3921069:</b> ACR70 at month 6 mTSS at month 6</p> <p><b>A3921045 / A3921032:</b> ACR 20 at month 3; Change from baseline HAQ-DI at month 3; DAS28-4 (ESR) &lt; 2.6 at month 3.</p> <p><b>A3921064:</b> ACR 20 at month 6; HAQ-DI change at month 3; DAS28-4 (ESR) &lt;2.6 at month 6</p> <p><b>A3921046:</b> ACR 20 at month 6; Change from baseline HAQ-DI at month 3; DAS28-4 (ESR) &lt; 2.6 at month 3</p>		

Após terem sido efetuadas comparações entre o medicamento em estudo (tofacitinib) e os seus comparadores (abatacept, golimumab, tocilizumab e rituximab), concluiu-se o benefício adicional (ou a falta dele) para cada outcome. Em relação ao outcomes de “Qualidade de Vida” e “Eventos adversos de especial interesse: eventos cardiovasculares, infeções oportunistas e mortalidade” não foi submetida evidência comparativa. No que diz respeito aos restantes outcomes avaliados: melhoria da artrite avaliada por um índice composto aceite (por

exemplo: ACR, DAS28, CDAI ou SDAI), remissão clínica, melhoria da função articular, eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação do tratamento por eventos adversos, o tofacitinib 5mg BID mostrou ser comparável a abatacept, golimumab, tocilizumab e rituximab.

Em relação aos outcomes analisados nos ensaios clínicos, podemos observar que a resposta ACR20 DAS28-4(ESR)<2.6 foi analisada em 5 dos 6 estudos, no 3º ou no 6º mês. Apenas no estudo A3921069 foi dada prioridade à resposta ACR70. No estudo A3921044 e A3921069 foi analisado o mTSS ao 6º mês e o HAQ-DI foi analisado ao 3º mês em todos os estudos, exceto no A3921069.

#### V. Número e tipo de estudos avaliados pela CATS

Inicialmente, a empresa submeteu uma comparação indireta por meta-análise em rede entre tofacitinib e certolizumab pegol. No entanto, dado esta meta-análise apenas permitir uma comparação entre dois tratamentos e apenas serem descritos os efeitos do tratamento sobre vários outcomes sem analisar as características basais da população, a Comissão considerou que a informação facultada era insuficiente para permitir uma avaliação adequada, e por isso os resultados desse estudo não foram ponderados nesta avaliação.

Em contrapartida, foi submetida pela empresa uma revisão sistemática e uma meta-análise em rede comparando tocilizumab (Estudo RADIATE), tofacitinib (Estudo ORAL-STEP), abatacept (Estudo ATTAIN), rituximab (Estudo REFLEX), e golimumab (Estudo GO-AFTER).

De salientar que, embora a comparação com tocilizumab estivesse fora do âmbito da avaliação, a Comissão considerou o estudo relevante para a avaliação e por isso, os seus resultados foram incluídos na análise.

#### VI. Conclusão da avaliação farmacoterapêutica

Segundo o relatório da CATS, após a interpretação da revisão sistemática e meta-análise em rede que incluiu os quatro estudos abordados anteriormente, concluiu-se que o tofacitinib, em combinação com metotrexato, apresenta comparabilidade em relação aos comparadores (rituximab, tocilizumab, abatacept e golimumab), em relação ao efeito do tratamento na artrite (ACR20, ACR50, ACR70), remissão clínica (DAS28<2,6), eventos adversos, eventos adversos graves, e descontinuação de tratamento por eventos adversos.

## VII. Qualidade global da evidência

Em relação à qualidade global da evidência, esta foi classificada como moderada para todos os outcomes nas comparações de tofacitinib com rituximab, abatacept e tocilizumab, isto é, “o verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.” No entanto, na comparação entre tofacitinib e golimumab a qualidade de evidência foi classificada como baixa, o que significa que “verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito” e que a “confiança nas estimativas de efeito é limitada”.

## VIII. Conclusão da avaliação económica

De modo a investigar o benefício económico da terapêutica com tofacitinib e os restantes comparadores, foi realizada uma “análise comparativa de custos médios de tratamento a um ano”, tendo-se deduzido que o custo da terapêutica com tofacitinib é inferior ao custo da terapêutica com rituximab + metilprednisolona.

### **3.3.3 Upadacitinib**

#### I. Indicação terapêutica

Na tabela 8, apresentam-se as indicações terapêuticas constantes no RCM e no relatório público de avaliação relativas ao upadacitinib.

*Tabela 8 - Indicações Terapêuticas aprovadas no RCM e proposta para financiamento do medicamento upadacitinib.*

<b>Indicação Terapêutica no RCM</b>	<b>Indicação terapêutica proposta para financiamento</b>
RINVOQ é indicado para o tratamento da artrite reumatóide ativa moderada a grave em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada ou que são intolerantes a um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). RINVOQ pode ser utilizado em monoterapia ou em combinação com o metotrexato <sup>29</sup> .	Tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada ou que são intolerantes a um ou mais fármacos anti-reumáticos modificadores da doença, em monoterapia ou em combinação com metotrexato <sup>30</sup> .

De acordo com as indicações terapêuticas apresentadas no RCM e no relatório da CATS, podemos concluir que em ambas o upadacitinib é utilizado para o tratamento da artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave em doentes adultos que tiveram uma resposta

inadequada ou que são intolerantes a um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD), em monoterapia ou em combinação com metotrexato.

## II. Análise do PICO (Population and Comparators)

Na tabela 9, apresenta-se a população e os comparadores, designadas pela CATS e nos ensaios clínicos de fase III citados no EPAR, para o upadacitinib.

**Tabela 9** - População e comparadores do medicamento upadacitinib aprovadas pela CATS e ensaio clínico de fase III.

	<b>População</b>	<b>Comparador</b>
<b>CATS (SELECT-BEYOND)<sup>30</sup></b>	Doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a DMARDs clássicos sintéticos (csDMARD)  (Subpopulação 1)	Adalimumab Certolizumab pegol Etanercept  Golimumab Infliximab Tocilizumab Tofacitinib Baricitinib
	Doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a DMARDs biológicos (bDMARD)  (Subpopulação 2)	Abatacept Adalimumab Certolizumab pegol Etanercept  Golimumab Infliximab Rituximab Tocilizumab
<b>Ensaio clínico fase III (M13-545, M13-549, M14-465, M15-555 M13-542), citados no EPAR<sup>31</sup></b>	<i>Upadacitinib (ABT-494) Once Daily Monotherapy to Methotrexate (MTX) Monotherapy in MTX-Naïve Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis</i>	MTX
	<i>Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Are on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs) and Have an Inadequate Response to csDMARDs</i>	Placebo
	<i>Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who are on a Stable Background of Methotrexate (MTX) and Who Have an Inadequate Response to MTX (MTX-IR)</i>	Adalimumab  Placebo
	<i>Upadacitinib (ABT-494) Monotherapy to Methotrexate (MTX) in Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to MTX</i>	cMTX

<i>Upadacitinib (ABT-494) to Placebo on Stable Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs) in Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response or Intolerance to Biologic DMARDs (bDMARDs)</i>	<i>Placebo</i>
--	----------------

Segundo o relatório da CATS, a população alvo do estudo com o upadacitinib incluiu doentes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada ou que são intolerantes a um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD). Contudo, foi necessário dividir-se esta em duas subpopulações: (i) subpopulação 1, que restringe os DMARDs aos apenas clássicos sintéticos (csDMARD); (ii) subpopulação 2, que se limita aos DMARDs biológicos (bDMARD). Em relação aos comparadores, foram selecionados o adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, tocilizumab, tofacitinib e baricitinib, no caso da Subpopulação 1. Já na Subpopulação 2, foram selecionados o abatacept, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab e tocilizumab. De salientar que, foram excluídos os estudos que incluíam golimumab e certolizumab pegol, dado que a população incluída não coincidia com a população de interesse, um dos estudos com tocilizumab, pois não coincidia com a dose aprovada e o adalimumab, etanercept e infliximab, visto não ter sido identificada qualquer evidência que incluísse o efeito do tratamento na população de interesse.

Segundo o ensaio clínico de fase III, para o estudo do medicamento upadacitinib, foram selecionadas 5 populações distintas em que se analisou e interpretou os resultados: (i) upadacitinib, uma vez por dia, em monoterapia *versus* metotrexato (MTX) em indivíduos MTX-Naïve com artrite reumatoide moderada a gravemente ativa; (ii) upadacitinib *versus* placebo em indivíduos com artrite reumatoide moderada a severamente ativa que estão a tomar uma dose estável de fármacos antirreumáticos modificadores da doença sintéticos convencionais (csDMARDs) e têm uma resposta inadequada aos csDMARDs; (iii) upadacitinib *versus* placebo e *versus* adalimumab em indivíduos com artrite reumatoide moderada a severamente ativa que estão a receber um regime estável de metotrexato (MTX) e que têm uma resposta inadequada ao MTX (MTX-IR); (iv) upadacitinib em monoterapia *versus* metotrexato (MTX) em indivíduos com artrite reumatoide moderadamente a gravemente ativa com resposta inadequada ao MTX; (v) upadacitinib *versus* placebo em medicamentos antirreumáticos modificadores da doença sintéticos convencionais estáveis (csDMARDs) em indivíduos com artrite reumatoide moderada a gravemente ativa com resposta inadequada ou intolerância a DMARDs biológicos (bDMARDs).

### III. Análise do PICO (Intervention)

O estudo SELECT-BEYOND analisou o upadacitinib, numa população de 499 com diagnóstico de artrite reumatoide há pelo menos 3 meses, ativa, com resposta inadequada ou intolerância a pelo menos um bDMARD associado a um csDMARD. Este grupo de doentes foi aleatorizado numa proporção 2:2:1:1, na qual 165 receberam por via oral upadacitinib oral 15mg uma vez por dia, 165 receberam upadacitinib oral 30mg uma vez por dia e 169 receberam placebo em combinação com um csDMARD. Na semana 12, os doentes do grupo placebo foram aleatorizados na relação de 1:1 e 85 receberam upadacitinib 15 mg oral uma vez por dia e 84 receberam upadacitinib oral 30mg uma vez por dia. De salientar que, apenas a dose de 15mg está conforme com a dose autorizada. A medida de eficácia primária foi a resposta ACR20 avaliada na semana 12 e a variação do HAQ-DI avaliada na semana 12.

### IV. Análise do PICO (Outcomes)

Na tabela 10, apresentam-se as medidas de avaliação e a sua importância, designadas pela CATS e nos ensaios clínicos de fase III citados no EPAR, para o upadacitinib.

**Tabela 10** - Medidas de avaliação e sua classificação em importância, relativas ao upadacitinib.

	<b>Medidas de avaliação</b>	<b>Classificação da importância das medidas</b>
<b>CATS (SELECT-BEYOND)<sup>30</sup></b>	Melhoria da artrite avaliada por um índice composto aceite (por exemplo: ACR, DAS28, CDAI ou SDAI)	Crítico
	Proporção de doentes em remissão clínica e em baixa atividade da doença.	Crítico
	Proporção de doentes com melhoria da função clinicamente significativa (por exemplo: $\Delta$ HAQ $\geq$ 0.22)	Crítico
	Melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde (avaliada por um instrumento validado)	Importante
	Progressão estrutural	Importante
	Eventos adversos	Crítico
	Eventos adversos graves	Crítico
	Eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento	Crítico
	Eventos cardiovasculares, incluindo tromboembólicos	Crítico
	Infeções oportunistas (incluindo tuberculose e herpes zóster)	Crítico
Mortalidade	Crítico	

<b>Ensaio clínico fase III (M13-545, M13-549, M14-465, M15-555 M13-542), citados no EPAR<sup>31</sup></b>	<i>Clinical Remission based on DAS28 CRP &lt;2.6 (primary endpoint) - M13-545; M14-465</i>
	<i>Low Disease Activity based on DAS28 CRP ≤3.2 (primary endpoint) - M13-549; M15-555; M13-542</i>
	<i>LDA based on DAS28 (CRP) ≤ 3.2 (including non-inferiority of upadacitinib versus adalimumab) (secondary endpoint) - M14-465</i>

No que diz respeito ao relatório emitido pela CATS, podemos constatar que foram selecionados diversos outcomes e classificados em termos de importância como “importante” ou “crítico” e incluíram os parâmetros que podemos observar na tabela acima. Contudo, é importante destacar que a análise de segurança não foi incluída na avaliação, visto que a maioria dos estudos permitiu o uso de tratamento de resgate no braço controlo caso não se observasse uma resposta ACR20, o que fez com que se excluísse a análise dos outcomes de segurança. Para além disto, o titular de AIM (TAIM) apenas reporta o efeito do tratamento na medida resposta ACR50, embora maior parte das medidas de resultado definidas nos critérios de avaliação estivessem disponíveis para análise. Assim, houve um desvio considerável em relação à avaliação previamente planeada, pois “não foi apresentado o efeito do tratamento sobre as seguintes medidas de eficácia: artrite avaliada por ACR20 e ACR70, remissão clínica e baixa atividade da doença avaliada por DAS28<2,6 e <3,2, melhoria da função avaliada pela variação HAQ ou % variação HAQ≥0,22.”

Já nos ensaios clínicos, pela análise dos seis estudos incluídos, foram identificados dois *endpoints* primários: remissão clínica baseada no DAS28<2,6 ou atividade da doença reduzida baseada no DAS28≤3,2, dependendo do estudo avaliado. Em relação a *endpoints* secundários, foi identificado apenas um, para um dos estudos, baseado no DAS28≤3,2 para atividade da doença reduzida.

#### V. Número e tipo de estudos avaliados pela CATS

Para ambas as subpopulações foram submetidas diversas comparações múltiplas indiretas através da meta-análise em rede, tendo em conta os estudos revelantes, a dose aprovada em estudo e os comparadores selecionados previamente.

Na subpopulação I foram incluídos 65 estudos na análise, comparando upadacitinib com etanercept, infliximab, adalimumab, baricitinib, rituximab, tocilizumab, golimumab, abatacept, certolizumab pegol, sarilumab, sirukumab e tofacitinib. Todavia, a evidência apresentou limitações na interpretação dos resultados devido à forma como os estudos foram agrupados na análise de rede, “uma vez que não é apropriado misturar dois tipos de controle como se fossem o mesmo tratamento na rede, uma vez que não é esperado que o efeito relativo em comparações com placebo seja o mesmo que em comparações com csDMARDs.”

Na subpopulação 2, foram identificados 13 estudos que incluíam baricitinib, rituximab, tocilizumab, golimumab, abatacept, certolizumab pegol, tofacitinib, sarilumab, sirukumab e upadacitinib, mas apenas quatro estudos e três comparações foram considerados relevantes para a avaliação. Alguns foram rejeitados, dado haver disparidades nas características basais das populações ou pela falta de comparadores de interesse.

## VI. Conclusão da avaliação farmacoterapêutica

Os critérios de avaliação foram definidos para analisar o benefício adicional do upadacitinib em duas subpopulações distintas, no entanto este não pode ser avaliado devido à falta de dados e relatórios fornecidos pelo TAIM. Adicionalmente, na subpopulação 2, não foi identificada qualquer evidência que permitisse comparar o upadacitinib com alguns dos comparadores previamente selecionados.

Assim, a evidência submetida para a avaliação apresentou limitações que dificultaram a interpretação dos resultados. Na subpopulação 1, houve uma mistura inadequada de estudos com diferentes tipos de controlo e, na subpopulação 2, alguns estudos não incluíram todos os comparadores selecionados por falta de evidência que incluisse o efeito do tratamento na população de interesse e também se verificaram diferenças nos critérios de inclusão e nas características basais dos participantes, o que levanta incerteza sobre a comparabilidade das populações e a aplicabilidade dos resultados obtidos.

Para além disto, em ambas as subpopulações, o upadacitinib não demonstrou diferenças estatisticamente significativas em relação aos comparadores avaliados em termos de evolução da artrite medida pela resposta ACR50, pois foi possível utilizar terapia de resgate, caso não se observasse resposta ACR20.

## VII. Qualidade global da evidência

No que diz respeito à subpopulação 1, os resultados obtidos revelaram que, a evidência submetida apresenta limitações significativas que dificultam a interpretação dos resultados, dado que não foi possível demonstrar qualquer benefício adicional do upadacitinib em relação aos comparadores de interesse. Contudo, apesar dessas limitações, o efeito do fármaco foi considerado benéfico, tendo sido recomendado o seu financiamento.

Quanto à subpopulação 2, também não foi demonstrado qualquer benefício adicional do upadacitinib em relação aos comparadores e apesar da falta de evidência de benefício adicional, o efeito do fármaco foi considerado benéfico, e, por conseguinte, foi recomendado o seu financiamento.

### VIII. Conclusão da avaliação económica

Foi conduzida uma investigação para avaliar o impacto económico do tratamento de upadacitinib em comparação com a alternativa de tratamento considerada, através de uma “análise comparativa de custos médios de tratamento a um ano”, que revelou que o custo da terapêutica com upadacitinib é inferior ao custo do tratamento com baricitinib.

#### **3.4 Discussão dos resultados**

Primeiramente, através da análise das indicações terapêuticas dos três medicamentos (baricitinib, tofacitinib e upadacitinib) pudemos constatar um alinhamento quanto às indicações terapêuticas para as quais foram solicitadas financiamento público, nomeadamente para o tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em doentes adultos com resposta inadequada ou intolerância a outros antirreumáticos modificadores da doença. Todavia, no baricitinib e no tofacitinib verificou-se uma diferença entre a indicação terapêutica constante no RCM e a proposta para financiamento, nomeadamente uma maior abrangência populacional no RCM, já que a CATS conduziu as avaliações farmacoterapêuticas em populações de doentes mais estreitas, o que limitará o número e o tipo de candidatos aos tratamentos na prática clínica, com maiores ganhos terapêuticos potenciais e melhor controlo orçamental. O mesmo acontece na análise das populações escolhidas, na qual a população alvo do upadacitinib nos ensaios clínicos diferiu do RAFT, disparidade que poderá estar relacionada com estratégias de acesso ao mercado, visto ter sido o último medicamento desta classe a ser comercializado.

A avaliação dos comparadores eleitos pela CATS para a avaliação farmacoterapêutica revelou que a grande maioria não foi analisado nos ensaios clínicos realizados para a obtenção de AIM. Esta discrepância verificada nos três medicamentos, poderá ser explicada pela inexistência desses comparadores na altura da realização dos ensaios clínicos ou pela seleção específica de certos comparadores com base na prática clínica recomendada (considerar anexo I).

A análise dos *outcomes* torna-se fundamental para determinar se os mesmos são clinicamente relevantes e se retratam a eficácia e a segurança dos medicamentos adequadamente. Assim, no decorrer da avaliação dos três medicamentos para o tratamento da artrite reumatoide pôde-se observar que havia algumas disparidades na seleção dos mesmos pela CATS, dado que apenas foram analisados os *outcomes* de eficácia no decorrer do processo de avaliação, deixando de parte os *outcomes* de segurança, tais como: eventos adversos, infeções oportunistas, mortalidade, etc. É importante salientar que a análise de segurança não foi incluída na avaliação, dado que a maioria dos estudos permitiu o uso de

tratamento de resgate no braço controlo (caso não houvesse resposta ACR20), o que comprometeu a análise específica dos outcomes de segurança. Não obstante, este facto pode influenciar as conclusões finais e pode mesmo haver outros medicamentos em que a segurança se revelou determinante na decisão de financiamento.

Para além disso, o facto de todos os medicamentos analisados neste estudo terem sido avaliados através de comparações indiretas, como meta-análises em rede, levanta a questão de como a inclusão de evidência de comparações diretas poderia ter impactado as conclusões da avaliação, visto que a comparação direta entre medicamentos é essencial para precisar a eficácia e segurança em relação aos comparadores e, por isso, a falta dela pode limitar a certeza das conclusões obtidas nesta avaliação.

Por último, a qualidade global da evidência foi considerada baixa para todos os medicamentos, o que pode comprometer a nossa certeza em relação aos resultados obtidos no estudo. Esta baixa qualidade de evidência poderá dever-se a limitações metodológicas dos estudos avaliados, como as comparações indiretas que tiveram de ser conduzidas na ausência de estudos de comparação direta que correspondessem ao PICO definido pelo avaliador, e não necessariamente a limitações metodológicas dos ensaios clínicos conduzidos com os medicamentos em avaliação. Não obstante, destaca-se a necessidade de um maior rigor metodológico na condução de ensaios clínicos, de modo a considerar não apenas a AIM, mas também os processos de avaliação de tecnologias de saúde, uma vez que deles depende o sucesso no acesso ao mercado e o acesso pelos doentes aos tratamentos na prática clínica.

Todos os medicamentos avaliados obtiveram parecer favorável para financiamento público pelo Estado devido a vantagem económica e não por superioridade farmacoterapêutica face a outros tratamentos disponíveis. Este facto pode sugerir que a evidência clínica produzida para obtenção de uma AIM não está alinhada ou é insuficiente para responder integralmente às necessidades e critérios definidos para a avaliação de tecnologias de saúde e para a tomada de decisão de financiamento público de medicamentos.

## 4 Conclusão

Este estudo permitiu caracterizar os processos de avaliação terapêutica para financiamento público de medicamentos indicados no tratamento da artrite reumatoide. Esta caracterização baseou-se na análise dos RAFTs emitidos pela CATS, nos dados científicos apresentados pelos requerentes e nos ensaios clínicos de fase III que justificaram a atribuição de AIM a baricitinib, tofacitinib e upadacitinib.

Os resultados obtidos revelaram que as indicações terapêuticas propostas para financiamento público restringem frequentemente a população de doentes candidata ao tratamento com o medicamento em avaliação, em comparação com as indicações terapêuticas aprovadas no RCM de cada medicamento, assim como se verifica na escolha da população alvo. Em relação aos comparadores e aos outcomes, a evidência científica existente revelou-se insuficiente para responder ao PICO de avaliação farmacoterapêutica proposta pela CATS e as análises de dados de segurança foram muito limitadas. Ademais, a ausência de comparações diretas entre o medicamento em questão e o seu respetivo comparador, assim como a baixa qualidade geral da evidência limitam a confiança nas estimativas obtidas no contexto das avaliações.

## 5 Bibliografia

1. MARTINS, J. *et al.* - **O SiNATS - Um Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde para Portugal.** (2014).
2. DIÁRIO DA REPÚBLICA 1ª SÉRIE - Nº 173 - **Decreto-lei 115/2017 de 7 de Setembro.** (2017) 5316–5332.
3. MARTINS, J. - **SiNATS: Criar o Futuro.** (2017).
4. SCHERER, Hans Ulrich; HÄUPL, Thomas; BURMESTER, Gerd R. - **The etiology of rheumatoid arthritis.** *Journal of Autoimmunity.* ISSN 10959157. 110:2020). doi: 10.1016/j.jaut.2019.102400.
5. SANMARTÍ, R.; RUIZ-ESQUIDE, V.; VICTORIA HERNÁNDEZ, M. - **Rheumatoid Arthritis: A Clinical Overview of New Diagnostic and Treatment Approaches.** *Current Topics in Medicinal Chemistry.* (2013) 698–704.
6. SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA - **Artrite Reumatoide** [Consult. 19 jul. 2023]. Disponível em: <https://spreumatologia.pt/artrite-reumatoide/>
7. KONDO, N.; KURODA, T.; KOBAYASHI, D. - **Cytokine networks in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.** *International Journal of Molecular Sciences.* ISSN 14220067. 22:20 (2021). doi: 10.3390/ijms222010922.
8. BIRCH, T.; BHATTACHARYA, S. - **Emerging Trends in Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis.** *Primary Care: Clinics in Office Practice.* ISSN 0095-4543. 37:4 (2010) 779–792. doi: 10.1016/J.POP.2010.07.001.
9. GIBOFSKY, A. - **Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis of Rheumatoid Arthritis: A Synopsis.** *The American journal of managed care.* (2014).
10. JANG, S.; KWON, E.; LEE, J. - **Rheumatoid Arthritis: Pathogenic Roles of Diverse Immune Cells.** *International Journal of Molecular Sciences.* ISSN 14220067. 23:2 (2022). doi: 10.3390/ijms23020905.
11. SMOLEN, J.; ALETAHA, D. - **Rheumatoid Arthritis.** *Lancet.* 388. (2016).
12. GUO, Qiang *et al.* - **Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies.** *Bone Research.* ISSN 20956231. 6:1 (2018). doi: 10.1038/s41413-018-0016-9.
13. WASSERMAN, A. - **Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis.** Boston, Massachusetts. 84:11 (2011).

14. LIN, Y.; ANZAGHE, M.; SCHÜLKE, S. - **Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis.** *Cells.* ISSN 20734409. 9:4 (2020). doi: 10.3390/cells9040880.
15. SMOLEN, S. *et al.* - **EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update.** *Annals of the Rheumatic Diseases.* ISSN 14682060. 82:1 (2022) 3–18. doi: 10.1136/ard-2022-223356.
16. MORINOBU, A. - **JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis.** *Immunological Medicine.* ISSN 25785826. 43:4 (2020) 148–155. doi: 10.1080/25785826.2020.1770948.
17. RADU, A.; BUNGAU, S. - **Management of rheumatoid arthritis: An overview.** *Cells.* ISSN 20734409. 10:11 (2021). doi: 10.3390/cells10112857.
18. LE, M. *et al.* - **Systematic Review on the Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis.** *Frontiers in Medicine.* ISSN 2296858X. 8:2021). doi: 10.3389/fmed.2021.682547.
19. MCINNES, B. *et al.* - **Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations.** *Arthritis Research and Therapy.* ISSN 14786362. 21:1 (2019). doi: 10.1186/s13075-019-1964-1.
20. GHORESCHI, K.; LAURENCE, A.; O'SHEA, J. - **Janus kinases in immune cell signaling.** *Immunological Reviews.* ISSN 01052896. 228:1 (2009) 273–287. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x.
21. FIRESTEIN, S.; MCINNES, B. - **Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis.** *Immunity.* ISSN 10974180. 46:2 (2017) 183–196. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.006.
22. INFARMED, I.P. - **Lista de novas DCI/ indicações terapêuticas com financiamento público** - [Consult. 20 mai. 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/relatorios-de-avaliacao-de-financiamento-publico>
23. CHMP - INFARMED, I.P. - **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (olumiant)** [Consult. 5 ago. 2023]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pt.pdf)

24. **INFARMED, I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO OLUMIANT (baricitinib)** - [Consult. 5 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Olumiant+%28baricitinib%29+2020/387863a2-116f-e579-1e35-7c51f9b41b96>
25. **CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report: Olumiant** [Consult. 5 ago. 2023]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/olumiant-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/olumiant-epar-public-assessment-report_en.pdf)
26. **CHMP - INFARMED, I.P. - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (xeljanz)** [Consult. 5 ago. 2023]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_en.pdf)
27. **INFARMED, I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO XELJANZ (tofacitinib)** - [Consult. 5 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Xeljanz+%28tofacitinib%29++2020/7b03cf35-adc3-9f87-7e13-488ec5e51283>
28. **CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report: Xeljanz** [Consult. 5 ago. 2023]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xeljanz-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xeljanz-epar-public-assessment-report_en.pdf)
29. **CHMP - INFARMED, I.P. - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (rinvoq)** [Consult. 5 ago. 2023]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pt.pdf)
30. **INFARMED, I.P. - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO RINVOQ (Upadacitinib)** - [Consult. 5 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Rinvoq+%28upadacitinib%29+21/a2169ed7-cfae-a02a-d1ba-bdbb2e16150d>
31. **CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report: Rinvoq** [Consult. 5 ago. 2023]. Disponível em:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rinvoq-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rinvoq-epar-public-assessment-report_en.pdf)

32. MOTA FILIPE, H *et al.* - **Análise crítica da versão 3.0 da “Metodologia de avaliação farmacoterapêutica”**. (2020).

## 6 Anexo

### Anexo I - Metodologia de Análise Farmacoterapêutica. Retirado de <sup>32</sup>.

1.3. Medicamento comparador ou medicamentos comparadores a utilizar. O comparador ou alternativa de referência selecionado deve cumprir cumulativamente os seguintes requisitos:

- 1.3.1.1. Ser utilizado habitualmente na prática clínica;
- 1.3.1.2. Estar validado para a respectiva indicação/população por evidência científica em relação à sua eficácia e segurança;
- 1.3.1.3. Caso existam mais do que uma terapêutica que cumpra os anteriores pontos 1.3.1.1. e 1.3.1.2. deve ser selecionada a com menores custos, preferivelmente uma terapêutica para a qual exista um preço de referência ou preço máximo;
- 1.3.1.4. Quando o comparador é um fármaco, a dosagem e o intervalo de administração devem, obrigatoriamente, estar de acordo com o RCM.
- 1.3.1.5. Ter já decisão de financiamento, comercializados e com consumos reportados;