



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Francisco Pais Baptista

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação de Tecnologias de Saúde: Avaliação Farmacoterapêutica de Medicamentos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Paulo Monteiro, da Dra. Dina Lopes e do Professor Doutor Carlos Miguel Costa Alves apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Francisco Pais Baptista

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação de Tecnologias de Saúde: Avaliação Farmacoterapêutica de Medicamentos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Paulo Monteiro, da Dra. Dina Lopes e do Professor Doutor Carlos Miguel Costa Alves, e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2019

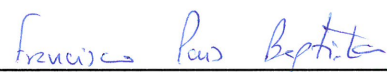


UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Eu, Francisco Pais Baptista, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013140414, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação de Tecnologias de Saúde: Avaliação Farmacoterapêutica de Medicamentos” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade 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 2019.



(Francisco Pais Baptista)

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Carlos Alves pelo acompanhamento, orientação científica e disponibilidade demonstrada durante a realização desta monografia.

Ao Dr. Alex Correia do Departamento de Avaliação de Tecnologias de Saúde (DATS) do INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.. A sua disponibilidade e apoio dado durante o meu estágio no INFARMED, I.P. foram fulcrais para que melhor compreendesse o panorama nacional da avaliação de tecnologias de saúde.

Às equipas técnicas da Farmácia São José e da Unidade de Introdução do Mercado do INFARMED, I.P. pelas excelentes experiências profissionais proporcionadas.

À minha família pelo apoio incondicional.

À Rita e aos meus amigos.

ÍNDICE

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
1 INTRODUÇÃO	9
2 ANÁLISE SWOT	9
2.1 PONTOS FORTES.....	10
2.1.1 Localização e Frequência da Farmácia.....	10
2.1.2 Equipa Técnica.....	10
2.1.3 Instalações.....	11
2.1.4 Multiplicidade de Tarefas Desempenhadas.....	11
2.1.5 Diversidade de Produtos.....	12
2.2 PONTOS FRACOS.....	13
2.2.1 Conhecimento Limitado em Algumas Áreas de Aconselhamento.....	13
2.2.2 Associação DCI ao Nome de Marca.....	13
2.3 OPORTUNIDADES.....	14
2.3.1 Acompanhamento Farmacoterapêutico.....	14
2.3.2 Diversificação do Espaço Farmácia.....	14
2.4 AMEAÇAS.....	15
2.4.1 Medicamentos Esgotados	15
2.4.2 Desconfiança nos Medicamentos Genéricos	15
2.4.3 Locais de Venda de MNSRM	16
2.4.4 Políticas de Concorrência Entre Farmácias.....	16
3 CONCLUSÃO	17
ANEXOS.....	18

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ASSUNTOS REGULAMENTARES

LISTA DE ABREVIATURAS.....	21
1 INTRODUÇÃO	22
2 BREVE ENQUADRAMENTO DO INFARMED, I.P.....	22
2.1 DIREÇÃO DE AVALIAÇÃO DE MEDICAMENTOS (DAM) – UNIDADE DE INTRODUÇÃO NO MERCADO (UIM).....	23
3 ANÁLISE SWOT	25

3.1	PONTOS FORTES.....	25
3.1.1	Integração e Acolhimento.....	25
3.1.2	Equipa Técnica.....	26
3.1.3	Consolidação de Conhecimentos Teóricos.....	26
3.1.4	Comunicação com Entidades.....	26
3.2	PONTOS FRACOS.....	27
3.2.1	Monotonia das Tarefas Desempenhadas.....	27
3.2.2	Sobrecarga dos Colaboradores.....	27
3.3	OPORTUNIDADES.....	27
3.3.1	Visita ao Laboratório de Controlo de Qualidade do INFARMED, I.P.	27
3.3.2	Participação em Plenários da CAM.....	28
3.4	AMEAÇAS.....	28
3.4.1	Recursos Humanos Escassos.....	28
3.4.2	Sistemas Informáticos.....	29
4	CONCLUSÃO.....	29

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE: AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA DE MEDICAMENTOS

	LISTA DE ABREVIATURAS.....	32
	RESUMO.....	33
	ABSTRACT.....	34
I	INTRODUÇÃO.....	35
1.1	AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE EM PORTUGAL.....	35
1.2	PROCEDIMENTO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE NO ÂMBITO DO SINATS.....	36
1.2.1	Pedido de Participação e Pedido de Avaliação Prévia Hospitalar.....	36
1.3	AVALIAÇÃO EX-ANTE E EX-POST.....	37
1.3.1	Avaliação Farmacoterapêutica.....	37
1.3.1.1	Operacionalização da Avaliação.....	37
1.3.1.2	Dossier de Avaliação.....	38
1.3.1.2.1	Ensaio de Superioridade.....	38
1.3.1.2.2	Ensaio de Equivalência.....	40
1.3.1.2.3	Ensaio de Não-Inferioridade.....	40
1.3.1.3	Metodologia Geral.....	41
1.3.1.4	Resultado da Avaliação.....	42
2	MATERIAL E MÉTODOS.....	44

3 RESULTADOS	45
4 DISCUSSÃO	48
5 CONCLUSÃO	51
BIBLIOGRAFIA.....	52
ANEXOS.....	60

PARTE I.

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA
COMUNITÁRIA**

Lista de Abreviaturas

ANF – Associação Nacional de Farmácias

CHUC – Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

DCI – Denominação Comum Internacional

FSJ – Farmácia São José

IPOCFG, E.P.E. – Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil,
Entidade Pública Empresarial

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I Introdução

O farmacêutico comunitário, enquanto agente de prestação de cuidados de saúde de proximidade, assume cada vez mais um papel preponderante na promoção da saúde pública. A farmácia constitui, muitas vezes, o primeiro local a que os cidadãos acorrem para procurar soluções ou se aconselharem no domínio da saúde, sendo este um espaço essencial nos planos de prestação de cuidados de saúde primários e de sustentabilidade dos sistemas de saúde.

O término do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é marcado pela realização de um estágio curricular em Farmácia Comunitária. Neste período, os estudantes têm contacto com a profissão farmacêutica na sua forma mais antiga, ao mesmo tempo que aplicam os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo dos cinco anos do curso.

Neste sentido, serve o presente relatório para descrever o estágio que realizei na Farmácia São José em Coimbra entre janeiro e abril de 2019, com orientação do Dr. Paulo Monteiro. A minha experiência será relatada sob a forma de uma análise SWOT onde são resumidos os pontos fortes e fracos inerentes ao estágio, assim como as oportunidades e ameaças externas percecionadas para o farmacêutico comunitário.

2 Análise SWOT

Tabela 2.1 – Sistematização da Análise SWOT

Pontos Fortes	Pontos Fracos
Localização e Frequência da Farmácia Equipa Técnica Instalações Multiplicidade de Tarefas Desempenhadas Multiplicidade de Produtos	Conhecimentos Limitados em Algumas Áreas de Aconselhamento Associação DCI ao Nome de Marca
Oportunidades	Ameaças
Acompanhamento Farmacoterapêutico Diversificação do Espaço Farmácia	Medicamentos Esgotados Desconfiança nos Medicamentos Genéricos Locais de Venda de MNSRM Políticas de Concorrência entre Farmácias

2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Localização e Frequência da Farmácia

A Farmácia São José (FSJ) situa-se na Avenida Calouste Gulbenkian, em Celas. Esta zona é caracterizada por uma elevada densidade populacional, assim como por uma forte presença de serviços de prestação de cuidados de saúde públicos e privados. Nas imediações da farmácia, destaca-se o Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra (CHUC), o Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E. (IPOCFG, E.P.E.) a Maternidade Bissaya Barreto, o Centro de Saúde de Celas e os inúmeros consultórios e clínicas privados. A conjugação destas duas características faz com que a população da FSJ inclua não só os clientes habituais e fidelizados que habitam nas redondezas, mas também utentes dos serviços de saúde supracitados que se deslocam à farmácia para aviar as receitas prescritas, resultando numa grande afluência de utentes ao longo do dia. De uma forma geral, pode afirmar-se que a população que se desloca à FSJ é heterogénea no que à sua faixa etária e estrato socioeconómica diz respeito. Esta característica permite ao estagiário contactar com uma multiplicidade de casos clínicos e, conseqüentemente, necessidades terapêuticas, permitindo rever e aplicar uma grande parte do conteúdo lecionado durante o curso. Além disso, a forma como o atendimento é conduzido depende sempre do tipo de utente, pelo que a capacidade de adequação do discurso ao utente foi um instrumento aperfeiçoado ao longo deste estágio.

2.1.2 Equipa Técnica

A equipa técnica da FSJ é constituída por farmacêuticos, técnicos e auxiliares de farmácia, num total de 15 elementos. Pelo facto do funcionamento de uma farmácia não se resumir ao atendimento ao balcão, exige-se que sejam alocados recursos humanos às restantes tarefas, como a gestão de stocks e encomendas, conferência de receituário, atendimento a delegados, a preparação de manipulados ou o registo dos medicamentos psicotrópicos. Neste sentido, cada elemento da FSJ é responsável por determinada função, havendo, no entanto, alguma transversalidade nas tarefas que cada profissional desempenha. Esta rotatividade é benéfica na medida em que permite salvaguardar o normal funcionamento da farmácia no caso de algum dos elementos da equipa faltar.

Por ter realizado um estágio de verão na FSJ em Setembro de 2018, a grande parte da equipa já me era familiar. O acolhimento foi feito de forma irrepreensível. Por sermos cinco estagiários, foi atribuído a cada um de nós um sub-orientador informal que seguiríamos e nos

guiaria nos primeiros momentos do atendimento ao balcão. No decorrer do estágio, saliento a constante disponibilidade de toda a equipa em esclarecer alguma dúvida que surgisse, assim como a manifesta vontade de ensinar construtivamente em situações em que algum erro fosse cometido.

2.1.3 Instalações

A FSJ estende-se ao longo de dois andares, sendo o piso térreo maioritariamente destinado ao atendimento ao público e exposição de MNSRM e outros produtos. Existem também dois gabinetes destinados ao apoio ao atendimento e à prestação de serviços farmacêuticos, como a medição de parâmetros bioquímicos e administração de vacinas/medicamentos injetáveis. O piso de cima inclui o robot de arrumação e dispensa de medicamentos, gavetas de arrumação, um laboratório e dois gabinetes onde é feita a receção e conferência de encomendas. A considerável afluência de utentes justifica um grande número de encomendas recebidas, sendo a sua arrumação feita logo que possível, por forma a evitar o congestionamento da farmácia. As instalações estão otimizadas para as atividades desempenhadas, conciliando funcionalidade e modernidade no mesmo espaço. Desta forma, consegue-se maximizar o trabalho dos funcionários e tornar a farmácia um espaço agradável para os utentes.

2.1.4 Multiplicidade de Tarefas Desempenhadas

Como espaço dinâmico que é, existem numa farmácia uma miríade de tarefas que podem ser desempenhadas. Durante os quatro meses de estágio, tive a oportunidade de participar nas diversas funções levadas a cabo por um farmacêutico comunitário.

O início do estágio focou-se na organização e gestão do *stock* da farmácia. Gradualmente, foram-me apresentadas as características, necessidades e estratégias da FSJ, o que me permitiu enquadrar o estágio na realidade da farmácia. Por outro lado, desde cedo que fui incentivado a acompanhar os profissionais no atendimento ao balcão, consolidando as noções que já me haviam sido transmitidas durante o estágio de verão. Este acompanhamento foi profícuo e permitiu uma evolução sustentada da minha prestação ao balcão. Neste sentido, destaco a autonomia que me foi sendo concedida na realização das tarefas, tendo o resultado positivo sido possível devido à supervisão e disponibilidade do Dr. Paulo Monteiro e dos restantes trabalhadores.

Ainda que a preparação de manipulados seja cada vez menos frequente devido aos avanços tecnológicos da indústria farmacêutica, existem situações que requerem medicação personalizada. A título de exemplo, destacam-se o caso de preparações não comercializadas e ajustes de posologias para uso pediátrico. Existe na FSJ uma procura frequente de manipulados por parte dos utentes, existindo um laboratório que reúne todas as condições para o efeito. Destaco a existência do software SoftGaleno[®] como uma importante ferramenta de apoio na gestão dos manipulados. No decorrer do estágio tive a oportunidade de observar e colaborar na preparação de dois manipulados: Álcool 70% Boricado à saturação e Pomada de Hidroquinona + Dexaval[®] + Ketrel[®]. As fichas de preparação dos manipulados podem ser encontradas nos Anexos 1 e 2, respetivamente. Considero importante a minha participação nestas tarefas, na medida em que permitiu recordar e aplicar num contexto real os conceitos e técnicas lecionados no âmbito da unidade curricular de Farmácia Galénica.

A introdução da receita eletrónica desmaterializada resultou indubitavelmente numa melhoria ao atendimento aos utentes. Não obstante a este facto, aparecem regularmente na FSJ utentes com prescrições manuais. Pelos trâmites do atendimento serem relativamente distintos, particularmente no que diz respeito à interpretação e verificação da conformidade da receita, desde o início do estágio que executei a conferência do receituário que antecede o envio para a Associação Nacional de Farmácias (ANF). Esta tarefa permitiu familiarizar-me com o processo de avaliação da validade da receita manual, assim como com os regimes de comparticipação existentes, facilitando o atendimento ao balcão.

A determinação de parâmetros bioquímicos (colesterol total, triglicéridos, glicémia e pressão arterial) foi igualmente uma oportunidade de participar ativamente na rotina de um farmacêutico comunitário. O contacto direto com os utentes que requisitavam este tipo de serviço afigurou-se de extrema importância, visto que me permitiu, mediante a análise dos resultados, fazer um aconselhamento mais personalizado, sugerindo medidas não farmacológicas que complementassem as terapêuticas farmacológicas em curso.

2.1.5 Diversidade de Produtos

As alterações conjunturais do mercado farmacêutico acentuaram a importância da vertente comercial da farmácia. O vasto sortido da FSJ é um dos seus pontos fortes, não se limitando aos MSRM e MNSRM. Pode-se encontrar uma larga variedade de produtos de dermocosmética, fitoterapia, veterinários, dispositivos médicos e suplementos alimentares. Esta abrangência foi importante, na medida em que pude contactar com uma vasta gama de

produtos e perceber o seu enquadramento terapêutico, cimentando áreas exploradas durante o curso e criando bases em áreas menos aprofundadas no mesmo.

2.2 Pontos Fracos

2.2.1 Conhecimento Limitado em Algumas Áreas de Aconselhamento

A integração deste estágio no plano curricular do MICEF visa não só a consolidação de conhecimentos adquiridos ao longo do curso, como também a obtenção de novos conhecimentos decorrentes da experiência prática num contexto real em farmácia comunitária. No entanto, considero que, em áreas como os medicamentos de uso veterinário e dermocosmética deveria ser feita uma abordagem mais representativa da circunstância real que um estudante encontra aquando do estágio em farmácia comunitária. Foram frequentes as vezes em que me senti incapaz de prestar aconselhamento aos utentes nas áreas supracitadas, ainda que destaque a evolução da minha prestação fruto do apoio dos colaboradores da FSJ. Os dispositivos médicos foram outro domínio no qual senti que não estava preparado para prestar aconselhamento ao balcão. Neste sentido, penso que o carácter opcional da unidade curricular de Dispositivos Médicos deveria ser revisto.

2.2.2 Associação DCI ao Nome de Marca

Ao longo do estágio foram frequentes as situações em que os utentes solicitavam medicação pelo nome da marca, sendo que a relação com o respetivo princípio ativo não me era imediata. Esta hesitação natural, mais marcada no início do estágio, acabava por tornar a comunicação menos fluída, gerando-se casos de desconfiança por parte de utentes que pensavam tratar-se de desconhecimento científico. Não considero que este fator seja uma lacuna do curso, pois são conhecimentos que rapidamente se adquirem com a prática em farmácia, como pude constatar ao longo dos 4 meses que estive na FSJ. No entanto, não posso deixar de considerar como um ponto fraco do meu estágio, na medida em que me dificultou alguns atendimentos por alteração da perceção do estagiário por parte dos utentes.

2.3 Oportunidades

2.3.1 Acompanhamento Farmacoterapêutico

A existência de uma população fidelizada que se desloque com regularidade à farmácia confere uma oportunidade ímpar para o farmacêutico se destacar. Na FSJ foi-me possível acompanhar alguns utentes, sobretudo utentes polimedicados, no que à terapêutica e à adesão à mesma diz respeito, tendo-me socorrido da base de utentes da farmácia do sistema operativo Sifarma 2000[®] para o efeito. À luz do que já é feito em países como a Austrália, este serviço de seguimento poderá ser formalmente desenvolvido para uma consulta farmacoterapêutica na farmácia, melhorando os resultados decorrentes do acompanhamento e maximizando o potencial do farmacêutico comunitário.

2.3.2 Diversificação do Espaço Farmácia

Como já previamente mencionado, a farmácia é um espaço de grande dinamismo. Face ao crescente mercado concorrencial interno e externo, cada farmácia tem a oportunidade de se diferenciar dos demais espaços concorrentes, quer seja a nível físico como dos serviços oferecidos. Durante o meu período na FSJ pude constatar a preocupação dos colaboradores em tornar a farmácia num espaço atrativo para os utentes, sendo regularmente feita a modificação dos produtos expostos nas gôndolas e lineares de acordo com campanhas promocionais e com a própria sazonalidade dos produtos, assim como das montras da farmácia. Para além desta dinamização física, pude igualmente observar o vasto leque de serviços de que a farmácia dispunha, como consultas de nutrição regular e desportiva, assim como as inúmeras campanhas de produtos de dermocosmética, em que colaboradores da marca se deslocavam à farmácia para promover o produto, com resultados notórios. No caso da FSJ, existe ainda uma abordagem digital através da rede social *Facebook*. Esta diversificação é benéfica para a farmácia, na medida em que a dinamização do espaço resulta, quase sempre, numa maior afluência de utentes. No entanto, esta diversificação deverá ser moderada, mantendo-se sempre dentro do âmbito dos serviços que uma farmácia e os farmacêuticos podem oferecer e evitando eventuais desvirtuamentos da profissão.

2.4 Ameaças

2.4.1 Medicamentos Esgotados

Um dos fatores que caracterizou este período de 4 meses em que estagiei na FSJ foi a constante falta de medicamentos nos fornecedores. Se, por um lado, é um problema que se arrasta há algum tempo, este acentuou-se significativamente no primeiro semestre de 2019, tendo sido amplamente divulgado nos meios de comunicação social e até, entre outros motivos, dado origem a uma petição por parte da ANF. A lista dos medicamentos em falta era extensa, sendo que em várias situações eram medicamentos ainda sem genérico, o que implicava a interrupção dos regimes terapêuticos por parte dos utentes. Esta escassez de determinados medicamentos tem diferentes origens, desde problemas na produção por parte dos laboratórios até ao desvio para outros países em exportações paralelas. Para além de medicamentos, destaco também a situação dos sensores Abbott Freestyle Libre para a medição da glicémia, em que a escassez dos mesmos obrigou à criação de uma lista de espera na farmácia. Sendo que a resolução desta situação não está ao alcance do farmacêutico comunitário, é ele que acaba por ser quem enfrenta o problema perante os utentes, os principais lesados. A escassez foi sendo amenizada através de contactos constantes com os distribuidores, mas esta solução não é sustentável, acabando por surtir efeitos potencialmente graves na população.

2.4.2 Desconfiança nos Medicamentos Genéricos

Apesar dos esforços conjuntos feitos pelos farmacêuticos, Ministério da Saúde, INFARMED, I.P., ANF, entre outros, para a credibilização dos medicamentos genéricos junto da população, esta continua a desconfiar da sua eficácia e segurança. Tal aversão muitas vezes é justificada pelo preço mais baixo do genérico poder estar associado a uma diminuição da sua qualidade face ao medicamento de marca. A condição da bioequivalência face ao medicamento de marca necessária para a comercialização do genérico ainda encontra alguma resistência no balcão da farmácia, tendo inclusivamente presenciado situações de recusa da compra do medicamento genérico por indisponibilidade do medicamento de marca. As razões deste ceticismo devem ser esclarecidas junto da população e desmitificados os preconceitos associados aos medicamentos genéricos.

2.4.3 Locais de Venda de MNSRM

Em 2005 mais um passo foi dado na liberalização do mercado farmacêutico, com a autorização de venda de MNSRM fora das farmácias. O aparecimento desta nova figura na comercialização de medicamentos constitui indubitavelmente uma ameaça para as farmácias, na medida em que se cria um novo concorrente. Esta concorrência assume particular importância no domínio económico, já que, ainda que o espectro de produtos comercializados seja inferior, frequentemente estes espaços conseguem praticar preços mais competitivos do que os praticados na farmácia. O reconhecimento das competências técnicas dos farmacêuticos permanece intacto, havendo, no entanto, situações em que o aconselhamento é feito na farmácia e a compra num dos espaços acima mencionados. Para que estas situações não se generalizem, a farmácia deve continuar a reinventar-se enquanto espaço de saúde, diversificando os serviços oferecidos, assegurando sempre a qualidade dos mesmos, para que a fidelização volte a ser técnica e comercial, e não apenas a primeira.

2.4.4 Políticas de Concorrência Entre Farmácias

A conjuntura económica dos anos transatos trouxe consigo dificuldades acrescidas para o país, não tendo sido as farmácias exceção. A sustentabilidade de muitos espaços foi e continua a estar ameaçada, com maior predominância das farmácias do interior onde o desinvestimento e conseqüente desertificação se acentua. Como tal, cada farmácia procura sobreviver na sua circunstância e com todas as ameaças que dela advêm. Ao longo do estágio deparei-me, sobretudo por comentários dos utentes, de manobras de vendas que, pessoalmente, nada acrescentam nem dignificam a profissão farmacêutica. A diversificação da farmácia pode e deve ser feita, como anteriormente referido, desde que não se desvirtue a profissão e o espaço farmácia.

3 Conclusão

Terminados estes quatro meses de estágio na FSJ, considero este estágio uma experiência enriquecedora e essencial. O carácter obrigatório deste estágio faz todo o sentido no plano curricular do MICEF, na medida em que permite, não só aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos de curso, como também contactar com o consumidor último dos medicamentos, o utente da farmácia. Este contacto afigura-se-me como essencial, independentemente da área do mercado farmacêutico em que o estudante finalista venha a trabalhar.

Na FSJ pude constatar o papel insubstituível que o farmacêutico comunitário assume na sociedade e a responsabilidade subjacente a esta profissão. Pessoalmente, foi um período de crescimento pessoal e profissional, pelo que agradeço à equipa técnica da FSJ pelo acolhimento, integração e ensinamentos transmitidos.

Anexos

Anexo I. Ficha de Preparação do Manipulado Álcool 70% Boricado à Saturação

FARMÁCIA S. JOSÉ

Ficha de Preparação do Manipulado
Álcool 70% Boricado à saturação

Cliente: 1
 Forma Farmacêutica: SOLUÇÃO
 Data de Preparação: 05/04/2019 Prazo Validade: 05/05/2019
 N° Lote: 4.IV.19 Registo Copiador: 1.825
 Condições de Conservação:
 Posologia:
 Qtd. Total Medicamento: 1 X 30.00 ml
 Director Técnico: Dr. Paulo Monteiro
 Operador: Dra. Marta Abreu
 Médico:

Honorários:	5,03 €	Valor Net:	21,97 €	Valor PVP 23,29 €
Factor Multiplicativo:	3,00	Valor IVA:	1,32 €	
		Valor Total:	23,29 €	

Matérias Primas	Usar	N° Lote	Origem	Qtd. Usada	Unid	Preço Ap. s/ IVA	Factor Multiplic.	Preço Mat.prima
Ácido Bórico		151402-G	Acofarma	1,50	g	0,01 €	2,30	0,04 €
Subtotal								0,04 €

Produto	Cod de Iva	% Iva	P V P	Preço
Álcool a 70% (lt: 19/02/10)	NOR	23,00	0,80 €	0,65 €

Preparação

Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.

Colocar em proveta rotulada uma quantidade de álcool a 70% correspondente a cerca de 3/4 da quantidade total de solução a preparar.

Penar o ácido bórico e adicionar, aos poucos, ao álcool a 70%, agitando fortemente durante 20 seg após cada adição.

Após a adição de todo o ácido bórico, completar o volume com álcool a 70% e agitar durante 20 seg.

Deixar a proveta em repouso durante uma hora, agitando-a, durante 20 seg, de 15 em 15 min.


Filtrar a solução.

Limpar e arrumar o laboratório.

Aparelhiagem

Embalagem	Tipo	N° Lote	Fornecedor	Capac	Qtd	Preço	Fact. Mult.	Valor Net
Frasco Conta-Gotas Vidro	EMBAL		Plural	30 mL	1,00	1,05 €	1,20	1,27 €
Subtot								1,27 €

Ensaio	Especificação	Conforme	Utilizador	Assinatura
Cor	Inodoro	<input checked="" type="checkbox"/>		
Aspecto	Homogéneo	<input checked="" type="checkbox"/>		
Quantidade	30 mL, +- 5%	<input checked="" type="checkbox"/>		
Cor	Incolor	<input checked="" type="checkbox"/>		


 Data: _____

FARMÁCIA S. JOSÉ
 1.ª.

Anexo 2. Ficha de Preparação do Manipulado Pomada de Hidroquinona + Dexaval® + Ketrel®

FARMÁCIA S. JOSÉ

Ficha de Preparação do Manipulado

Pomada de Hidroquinona+Dexaval cr+Ketrel cr

Cliente: Paula F. Gomes
 Forma Farmacêutica: **POMADA**
 Data de Preparação: **05/04/2019** Prazo Validade: **02/10/2019**
 Nº Lote: **3.IV.19** Registo Copiador: **1.824**
 Condições de Conservação: **À temperatura ambiente e ao abrigo da luz.**
 Posologia:
 Qtd. Total Medicamento: **1 X 63,00 g**
 Director Técnico: **Dr. Paulo Monteiro**
 Operador: **Dra. Marta Abreu**
 Médico: **Dr. Paulo Monteiro**

Honorários:	5,03 €	Valor Net:	31,33 €	Valor PVP 33,21 €
Factor Multiplicativo:	3,00	Valor IVA:	1,88 €	
		Valor Total:	33,21 €	

Matérias Primas	Usar	Nº Lote	Origem	Qtd. Usada	Unid.	Preço Atiq. si IVA	Factor Multiplic.	Preço Mat.prima
Hidroquinona		171467	Acofarma	3,19	g	0,23 €	2,20	1,59 €
Subtotal								1,59 €

Produto	Cod de Iva	% Iva	P.V.P	Preço
Dexaval cr (L115LQ129)	RED	6,00	3,97 €	3,75 €
Ketrel Cr 30g (L1CH300P)	RED	6,00	3,50 €	3,30 €

Preparação

Verificar estado de limpeza e conservação do laboratório.

Pesar e pulverizar a hidroquinona, ao abrigo da luz.

Para um recipiente ungular transferir a totalidade das pastilhas de Dexaval cr e Ketrel cr.

Adicionar a hidroquinona a mistura anterior.

Homogeneizar no ungular. Fechar e rotular a embalagem.

Limpar e arrumar o laboratório.

Aparelhagem

Balança electrónica.

Ungular B.

Embalagem	Tipo	Nº Lote	Fornecedor	Capac.	Qtd.	Preço	Fact. Mult.	Valor Net
Ungular 5070	EMBAL		Plural	5070 ml	1,00	1,67 €	1,20	2,00 €
Subtot								2,00 €

Ensaio	Especificação	Confirma	Utilizador	Assinatura
Cor	Esbranquiçada	<input checked="" type="checkbox"/>		
Odor	Inodoro	<input checked="" type="checkbox"/>		
Aspeito	Homogeneo	<input checked="" type="checkbox"/>		
Quantidade	63,20g +- 5%	<input checked="" type="checkbox"/>		

FARMÁCIA S. JOSÉ unv

Data: _____

PARTE II.

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ASSUNTOS
REGULAMENTARES**

Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AUE – Autorização de Utilização Especial

CAM – Comissão de Avaliação de Medicamentos

DAM – Direção de Avaliação de Medicamentos

DCP – Procedimento Descentralizado

EDQM – *European Directorate for the Quality of Medicines*

EM – Estado-Membro

EME – Estado-Membro Envolvido

EMR – Estado-Membro de Referência

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FI – Folheto Informativo

INFARMED, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, Instituto Público

IPAC – Instituto Português de Acreditação

MRP – Procedimento de Reconhecimento Mútuo

OMS – Organização Mundial de Saúde

QRD – *Quality Review of Documents*

RCM – Resumo das Características do Medicamento

ROT – Rotulagem

RPA – Relatório Público de Avaliação

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

UAC – Unidade de Avaliação Científica

UE – União Europeia

UEC – Unidade de Ensaio Clínicos

UIM – Unidade de Introdução no Mercado

UIM – Unidade de Introdução no Mercado

UMM – Unidade de Manutenção no Mercado

I Introdução

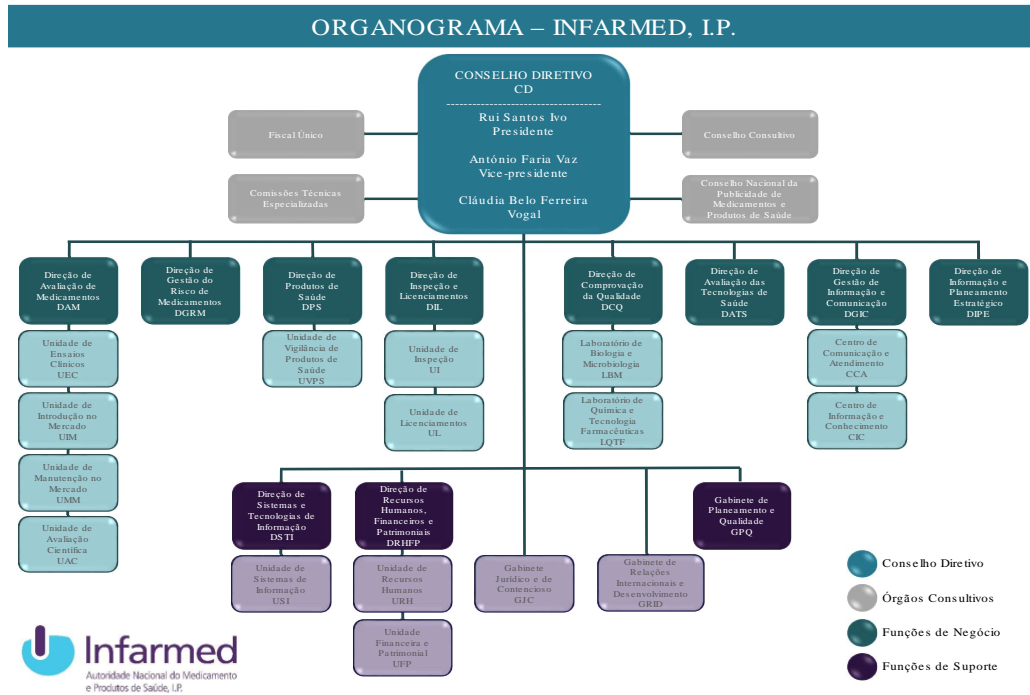
Enquanto especialista do medicamento, o farmacêutico é um profissional dotado de todas as ferramentas que asseguram a qualidade, segurança, eficácia e correta utilização dos mesmos. Há muito que a atividade farmacêutica não se cinge à farmácia comunitária, compreendendo um vasto número de valências no âmbito da promoção da saúde pública. Neste sentido, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) possibilita aos seus alunos finalistas contactar com outros contextos profissionais através realização de um estágio fora do âmbito tradicional farmácia comunitária.

Já tendo anteriormente realizado um estágio em Assuntos Regulamentares na ótica de um laboratório farmacêutico, a hipótese dada pela Faculdade de estagiar no INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.) afigurou-se como uma oportunidade ímpar de contactar com outra realidade profissional.

Serve o presente relatório para descrever o estágio que realizei durante três meses no INFARMED, I.P., mais concretamente na Unidade de Introdução de Mercado (UIM) integrada na Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM), sob orientação da Dra. Dina Lopes. A minha experiência será relatada sob a forma de uma análise SWOT onde são resumidos os pontos fortes e fracos inerentes ao estágio, assim como as oportunidades e ameaças externas percecionadas no decorrer do mesmo.

2 Breve Enquadramento do INFARMED, I.P.

O INFARMED, I.P. é um instituto público português cuja missão se centra na regulação, supervisão e fiscalização das atividades relacionadas com os medicamentos, dispositivos médicos e cosméticos durante todo o seu ciclo de vida, garantindo que estes estão acessíveis aos profissionais de saúde e à população, de acordo com os mais elevados padrões de segurança, eficácia e qualidade (INFARMED, I.P., 2019). As funções de negócio e suporte assumem diferentes âmbitos, pelo que o INFARMED, I.P. se divide em doze direções. O organograma (Fig.1) disponível no website oficial sistematiza as diferentes direções do INFARMED, I.P..



Figural - Organograma oficial do INFARMED, I.P..

[Acedido em 28 de agosto de 2019]. Disponível na Internet:

<http://www.infarmed.pt/documents/15786/1269448/Organograma+2019/c8343cd0-df7f-490c-84ef-15db7d43dfc2>

2.1 Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM) – Unidade de Introdução no Mercado (UIM)

A DAM é uma das funções de negócio do INFARMED, I.P., sendo atualmente dirigida pela Dra. Marta Marcelino. Esta direção divide-se, por sua vez, em quatro unidades distintas: Unidade de Ensaios Clínicos (UEC), Unidade de Avaliação Científica (UAC), Unidade de Manutenção de Mercado (UMM) e Unidade de Introdução no Mercado (UIM). O meu estágio decorreu na UIM, unidade responsável pelo (i) controlo da tramitação da introdução de medicamentos no mercado, no que ao seu registo e autorização diz respeito e pelo (ii) controlo das autorizações de utilização especial (AUE) e excecional de medicamentos e importações paralelas (INFARMED, I.P., 2019).

Para que um medicamento seja registado (e comercializado) em Portugal, deve ser concedida uma Autorização de Introdução de Mercado (AIM) pelo INFARMED, I.P.. De forma resumida, os procedimentos pelos quais uma AIM é concedida podem ser distinguidos em Nacionais, caso o registo apenas vise Portugal, Reconhecimento Mútuo (MRP), caso o medicamento já esteja registado num Estado-Membro (EM) da União Europeia (EU) ou Descentralizado (DCP), em situações em que o registo seja feito simultaneamente em mais do que um EM. Este último procedimento é conduzido por um EM de referência (EMR), sendo

os restantes EM denominados como EM envolvido (EME). Na UIM, para além dos procedimentos nacionais e MRP, apenas eram trabalhados procedimentos em que Portugal atuasse como EME.

O meu estágio focou-se na finalização dos procedimentos de registo Nacionais, de MRP ou DCP em que Portugal fosse o EME. De forma genérica, a finalização dos procedimentos é o passo que antecede a concessão da AIM de um medicamento. Para o efeito, é validado o nome proposto e é carregada a plataforma informática interna GIMED com informações constantes no dossier de AIM do medicamento como a constituição do medicamento, cadeia de produção e detalhes acerca dos acondicionamentos. Estes dados alimentam outra plataforma interna, GestProc, que, entre outras funções, permite a emissão do certificado de AIM. Para procedimentos de MRP ou DCP, foi-me concedido acesso à plataforma europeia CTS. Adicionalmente, foi-me incumbida a tarefa de revisão dos textos do medicamento de acordo com as normas do *Quality Review of Documents* (QRD), nomeadamente o resumo das características do medicamento (RCM), folheto informativo (FI), rotulagem (ROT). Em situações de deteção de inconformidades quer no carregamento da plataforma GIMED, quer na revisão dos textos, era efetuado o contacto via email ou telefone com o titular de AIM para correção das mesmas inconformidades. Em procedimentos nacionais, elaborava adicionalmente o relatório público de avaliação (RPA). Após a validação dos drafts dos certificados de AIM e textos do medicamento pelo titular de AIM e pela equipa da UIM, estes documentos eram enviados para despacho superior.

3 Análise SWOT

Tabela 3.1 – Sistematização da Análise SWOT

Pontos Fortes	Pontos Fracos
Integração e Acolhimento Equipa Técnica Consolidação de Conhecimentos Teóricos Contacto com Entidades	Monotonia das Tarefas Desempenhadas Sobrecarga dos Colaboradores
Oportunidades	Ameaças
Visita ao Laboratório de Controlo de Qualidade do INFARMED, I.P. Participação em plenários da CAM	Recursos Humanos Escassos Sistemas Informáticos

3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Integração e Acolhimento

O primeiro dia de estágio foi dividido em dois momentos de acolhimento. Na parte da manhã, a receção foi feita pela equipa de Recursos Humanos, na pessoa da Dra. Elisabete Vicente. Participei numa sessão de apresentação do INFARMED, I.P. acerca da sua estrutura, funções e infraestruturas. Esta contextualização geral foi essencial para um melhor enquadramento dos estagiários no funcionamento interno e externo da autoridade. O segundo momento de integração, a cargo da Dra. Dina Lopes, foi direccionado para as funções que iria desempenhar doravante na UIM. Para o efeito, participei numa sessão onde foram abordados os pontos chave do panorama regulamentar europeu atual, o que permitiu relembrar conceitos lecionados na unidade curricular de Assuntos Regulamentares.

Foram-me atribuídos um número mecanográfico, um email institucional e um computador com acesso à rede interna do INFARMED, I.P. e às plataformas informáticas internas e externas GIMED, GestProc, SMUH-ALTER, GSUB e CTS.

Ambos os momentos de integração e acolhimento foram bem estruturados e afiguraram-se como essenciais no desenrolar do estágio.

3.1.2 Equipa Técnica

A UIM é uma unidade constituída por três colaboradoras, onde o clima de trabalho profissional foi um fator chave para o sucesso do estágio. O meu estágio decorreu num período sensível da unidade, na medida em que a equipa estava desfalcada por motivos médicos. Não obstante ao aumento da carga de trabalho de cada colaboradora, destaco a constante disponibilidade demonstrada pelas minhas colegas para o esclarecimento de dúvidas e de outros aspetos relacionados com o quadro regulamentar europeu. Foram-me sempre explicados os conceitos teóricos antes da realização de qualquer tarefa, tendo sido sempre devidamente acompanhado no decurso das mesmas. Ao longo dos quatro meses, o meu trabalho foi reconhecido com uma progressiva concessão de autonomia por parte das minhas colegas, nunca tendo sido descurado o seu apoio quando por mim solicitado.

3.1.3 Consolidação de Conhecimentos Teóricos

As tarefas realizadas ao longo do estágio estiveram diretamente relacionadas com os conceitos lecionados na unidade curricular de Assuntos Regulamentares. Por um lado, os conhecimentos adquiridos na unidade curricular acima mencionada foram essenciais para que conseguisse perceber e desempenhar as tarefas propostas com o máximo de brio e sucesso. Por outro, a experiência prática com medicamentos com diferentes bases legais e, por conseguinte, com enquadramentos regulamentares diferentes, permitiu-me complementar estes conhecimentos, tornando-me um profissional mais capaz e ciente da realidade regulamentar.

3.1.4 Comunicação com Entidades

O trabalho realizado numa autoridade regulamentar é caracterizado pela comunicação constante com as diferentes partes envolvidas no desenvolvimento, registo e aprovação de um medicamento. Neste sentido, diariamente era confrontado com situações que exigiam pedidos de elementos aos responsáveis pelo registo do medicamento, assim como pedidos de esclarecimentos a outras autoridades regulamentares europeias. Esta diversidade de contactos permitiu-me aperfeiçoar a minha linguagem e abordagem profissional, adequando o meu discurso à situação em causa. Por outro lado, pude constatar a importância da comunicação entre as diversas entidades regulamentares europeias para o cumprimento da harmonização regulamentar almejada entre EM.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Monotonia das Tarefas Desempenhadas

Um dos pontos menos favoráveis do meu estágio foi a monotonia das tarefas que me eram atribuídas. A finalização de processos AIM acaba por se tornar quase mecânica ao fim de algum tempo, visto que são raras as vezes em que os processos diferem entre si no que a esta tarefa diz respeito. Na UIM existem outras tarefas passíveis de serem realizadas durante um estágio deste âmbito, como por exemplo a validação dos processos, passo anterior à finalização. Apesar de me ter sido dada formação acerca desta tarefa, não tive a oportunidade de a realizar devido à necessidade de haver alguém permanentemente focado nas finalizações, motivada pela escassez de recursos humanos.

Desta forma, considero que uma maior variedade das tarefas desempenhadas teria tornado o estágio mais dinâmico e proveitoso.

3.2.2 Sobrecarga dos Colaboradores

Como anteriormente referido, o estágio decorreu num período em que a equipa não estava presente na sua totalidade, o que motivou a redistribuição de tarefas pelas colaboradoras, levando a uma sobrecarga de trabalho. Para além da acumulação de processos e consequentes atrasos, os colaboradores viram o seu tempo para nos apoiar notoriamente reduzido. Apesar da vontade dos membros da equipa em ajudar, verificaram-se situações em que era necessária a ajuda ou validação das minhas colegas, sendo que o excesso de trabalho impossibilitava esse suporte, implicando a interrupção dos processos a meu cargo.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Visita ao Laboratório de Controlo de Qualidade do INFARMED, I.P.

O fim do estágio foi marcado pela oportunidade única de visitar o laboratório de referência nacional para a comprovação da qualidade de medicamentos, dispositivos médicos e produtos de dermocosmética. Este laboratório integra a rede europeia de Laboratórios Oficiais de Controlo de Medicamentos, sendo acreditado por diversas instituições como a IPAC, a OMS e a EDQM (INFARMED, I.P., 2019).

O plano de monitorização anual do laboratório é definido de acordo com uma abordagem baseada no risco. Para tal, estão preconizados critérios para a escolha dos medicamentos a incluir no referido plano. Adicionalmente, são levados a cabo ensaios motivados por suspeitas de defeito de qualidade ou por apreensões de falsificações na alfândega portuguesa (INFARMED, I.P., 2019).

Nesta visita, tive a oportunidade de contactar com as instalações do laboratório de química e tecnologia farmacêutica, assim como com as instalações do laboratório de microbiologia, tendo-me sido apresentadas as diversas valências e dinâmicas de funcionamento de ambos.

3.3.2 Participação em Plenários da CAM

A Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM) agrega um conjunto de peritos que se reúne com periodicidade definida com o intuito de emitir e discutir pareceres relacionados com a qualidade, eficácia e segurança de medicamentos a introduzir ou já introduzidos no mercado português (INFARMED I.P., 2019). No decorrer do estágio, foi-me dada a oportunidade de assistir a duas reuniões plenárias da CAM. Os assuntos lá abordados são de carácter confidencial, pelo que não os aprofundarei no presente relatório.

A possibilidade de participar em duas reuniões plenárias assume-se como uma oportunidade única de assistir a discussões de cariz técnico-científico que suportam os pareceres que aprovam ou rejeitam a concessão de uma AIM e os impactos destas decisões.

3.4 Ameaças

3.4.1 Recursos Humanos Escassos

Não obstante o problema pontual anteriormente relatado referente ao menor número de colaboradores por baixa médica, considero que a equipa da UIM se encontra subdimensionada. A carga de trabalho envolvida na gestão de processos Nacionais, RM e DCP-EME é elevada, o que leva, muitas vezes, ao incumprimento dos prazos preconizados. Adicionalmente, origina uma sobrecarga das colaboradoras, tornando a gestão de tarefas extremamente desgastante. Pela sua importância na DAM, penso que a UIM beneficiaria de um aumento do número de colaboradores.

3.4.2 Sistemas Informáticos

Uma das questões que merece a melhor atenção por parte da direção da DAM e da equipa de sistemas e tecnologias informação do INFARMED, I.P. são os *softwares* utilizados na gestão de processos na UIM. À parte dos alguns melhoramentos menores que julgo de fácil resolução, o principal problema reside na emissão de certificados de AIM através do programa GestProc. A exportação do ficheiro do programa causa uma desformatação geral do documento, apagando e misturando informação, como é o caso da secção dos tipos de acondicionamento. Esta situação resulta na geração de um certificado com inúmeros erros, erros esses que têm de ser corrigidos manualmente. Cria-se, portanto, uma situação em que a falha humana é passível de originar um certificado errado ou incompleto, causando constrangimentos no término do processo. A resolução deste problema, a par com a simplificação dos restantes programas, diminuiria a quantidade de erros humanos e aceleraria a emissão de certificados.

4 Conclusão

Terminado este estágio em assuntos regulamentares, faço um balanço francamente positivo da minha experiência na UIM do INFARMED, I.P.. Fruto do plano de estágios diversificado da FFUC, tive a oportunidade de estagiar na entidade máxima de regulação do mercado farmacêutico e de saúde em Portugal e perceber as suas dinâmicas de funcionamento.

Em termos técnicos, aprofundei conhecimentos no universo regulamentar nacional e europeu, complementando os que já havia adquirido na unidade curricular de assuntos regulamentares e no estágio anteriormente feito numa indústria farmacêutica. Ressalvo igualmente as competências profissionais que pude desenvolver através do ambiente profissional que encontrei durante os quatro meses que trabalhei na UIM. Senti que o trabalho que desenvolvi foi valorizado e que este foi relevante para o bom funcionamento da DAM.

Bibliografia

INFARMED, I.P. – **Apresentação**. [Acedido a 25 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>

INFARMED, I.P. – **Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM)**. [Acedido a 25 de agosto de 2019]. Disponível na Internet em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dam>

INFARMED, I.P. – **Controlo Laboratorial de Medicamentos**. [Acedido a 30 de agosto de 2019]. Disponível na Internet em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/controlo-laboratorial-de-medicamentos>

INFARMED, I.P. – **Comissão de Avaliação de Medicamentos**. [Acedido a 30 de agosto de 2019]. Disponível na Internet em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao-de-avaliacao-de-medicamentos>

PARTE III.

Avaliação de Tecnologias de Saúde: Avaliação Farmacoterapêutica de Medicamentos

Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ATS – Avaliação de Tecnologias de Saúde

CATS – Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde

EUnetHTA – *European Network for Health Technology Assessment*

IC – Intervalo de Confiança

INFARMED, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, Instituto Público

ITT – *Intent-To-Treat*

MSC – Melhores Cuidados de Suporte

PP – *Per-Protocol*

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SG – Sobrevivência Global

SiNATS – Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde

SLP – Sobrevivência Livre de Progressão

SMA – Atrofia Muscular Espinhal

SNS – Sistema Nacional de Saúde

VTA – Valor Terapêutico Acrescentado

Resumo

A implementação do SiNATS em 2015 dotou o SNS português de um instrumento que melhorou a utilização das tecnologias de saúde ao mesmo tempo que permitiu um alinhamento com as melhores práticas europeias. No âmbito do SiNATS, o INFARMED, I.P. realiza avaliações farmacoterapêuticas (efetividade relativa) e económicas (custo-efetividade) que suportam as decisões de comparticipação ou financiamento dos medicamentos pelo Estado. As avaliações farmacoterapêuticas baseiam-se na comparação da evidência submetida pelos titulares de AIM (maioritariamente sob a forma de ensaios clínicos) com as alternativas existentes e comercializadas em Portugal. O resultado desta avaliação poderá ser de VTA, Equivalência ou Não-Inferioridade.

Esta monografia foi realizada com o objetivo de correlacionar o delineamento dos ensaios clínicos que suportam a avaliação farmacoterapêutica no âmbito do SiNATS em 2018 com o respetivo reconhecimento de valor terapêutico. Com recurso ao *website* do INFARMED, I.P., foram selecionados 21 medicamentos que cumpriram os critérios de inclusão previamente definidos. Foi consultada toda a informação disponibilizada nos relatórios públicos de financiamento. 11 medicamentos foram avaliados com base em ensaios clínicos de superioridade. Foi reconhecido VTA maior a 2, VTA moderado a 2, VTA menor a 1 e VTA não quantificável a 6. Registaram-se 3 medicamentos avaliados recorrendo a ensaios clínicos de equivalência/não-inferioridade, tendo-lhes sido reconhecida equivalência terapêutica. 7 medicamentos não tinham qualquer ensaio clínico associado. O resultado da avaliação foi de equivalência terapêutica para todos.

Avaliadas as razões que motivaram o resultado da avaliação, concluiu-se que não existem discrepâncias assinaláveis entre o delineamento dos ensaios clínicos e o resultado da avaliação farmacoterapêutica. No entanto, encontraram-se discrepâncias no conteúdo dos relatórios que complicaram a sua interpretação.

Palavras-Chave: ATS; SiNATS; Avaliação Farmacoterapêutica; Efetividade Relativa; Valor Terapêutico Acrescentado

Abstract

SiNATS implementation in 2015 equipped the Portuguese NHS with an instrument that improved the use of health technologies while evening it with European best practices. In the framework of SiNATS, INFARMED, I.P. carries out pharmacotherapeutic (relative effectiveness) and economic (cost-effectiveness) evaluations which support medicines reimbursement and funding by the Government. Pharmacotherapeutic evaluations rely on the comparison of evidence submitted by MA holders (mostly randomized clinical trials) with the existent alternatives marketed in Portugal. The result of this assessment can be Added Therapeutic Value, Therapeutic Equivalence or Non-Inferiority.

The aim of this monography is to correlate the design of the clinical trials which supported the pharmacotherapeutic evaluation under SiNATS in 2018 with the acknowledgment of therapeutic value. Using the official INFARMED, I.P. website, 21 medicines were selected according to previously defined inclusion criteria. All the information available in the public funding reports was consulted. 11 medicines were evaluated based on clinical trials with superiority design. Major Added Therapeutic Value was acknowledged to 2 medicines, Moderate Added Therapeutic Value to 2 medicines, Minor Added Therapeutic Value to 1 medicine and Unquantifiable Added Therapeutic Value to 6 medicines. In 3 cases the evaluation was supported by equivalence/non-inferiority clinical trials. The result was Therapeutic Equivalence in all of them. 7 medicines did not have any identified clinical trials. For all these situations the result was Therapeutic Equivalence.

After analysing the reasons which led to the evaluation result, it emerges that no considerable discrepancies were found between the clinical trials design and the pharmacotherapeutic evaluation result. However, content mismatches were found across the reports which hampered their interpretation.

Keywords: HTA; SiNATS; Pharmacotherapeutic Evaluation; Relative Effectiveness; Added Therapeutic Value

I Introdução

1.1 Avaliação de Tecnologias de Saúde em Portugal

O último século foi marcado por avanços médicos e terapêuticos de extrema relevância, que resultaram em ganhos incrementais na saúde e qualidade de vida das populações. Se, por um lado, os ganhos desta prolífica evolução tecnológica no campo da saúde são inegáveis, por outro, os custos associados a estas intervenções podem perturbar o equilíbrio financeiro dos sistemas que as suportam (BATEL MARQUES, 2008). Desta forma, torna-se essencial enquadrar a tecnologia na circunstância em que poderá ser utilizada para perceber quais as diferenças de efetividade em relação às alternativas já existentes e os custos associados a essas diferenças (BATEL MARQUES, 2008; DRUMMOND *et al.*, 2008). Surge então o conceito de avaliação de tecnologias de saúde (ATS) enquanto processo de avaliação sistemática das propriedades e impactos de uma dada tecnologia de saúde, que aborda os efeitos diretos e indiretos resultantes da utilização dessa tecnologia (INTERNATIONAL NETWORK OF AGENCIES FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT, 2019).

O ano de 2015 marcou a alteração do paradigma da ATS em Portugal. Com a entrada em vigor do Decreto-Lei n° 105/2015 de 1 de junho (posteriormente alterado pelo Decreto-Lei n° 115/2017 de 7 de setembro) implementa-se o Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS), dotando o sistema de saúde português (SNS) de um instrumento que se propõe a melhorar a utilização das tecnologias de saúde, ao mesmo tempo que se nivela com as práticas europeias (MARTINS, 2014). Nesta então nova abordagem, preconizaram-se como objetivos fundamentais 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 eficiência 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. Cabe ao INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e de Produtos de Saúde, I. P. a gestão do SiNATS, encarregando-se de promover avaliações de ordem técnica, farmacoterapêutica e económica para todo tipo de tecnologias de saúde, que suportarão a decisão de financiamento pelo Governo (DECRETO-LEI N° 115/2017 DE 7 DE SETEMBRO, 2017; MARTINS, 2017).

Um dos pilares fundamentais de um processo de ATS é a independência científica em relação aos centros de decisão (MARTINS, 2017). Dada a conjuntura em que foi criado, o SiNATS contempla parcialmente a separação das funções de avaliação e de decisão através da

Avaliação de Tecnologias de Saúde: Avaliação Farmacoterapêutica de Medicamentos
criação da Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS), composta por um conjunto de peritos independentes encarregados de estruturar a evidência científica que apoiará a decisão final (MARTINS, 2017).

1.2 Procedimento de Avaliação de Tecnologias de Saúde no Âmbito do SiNATS

O financiamento de uma dada tecnologia de saúde pelo Estado implica que sejam demonstradas efetividades relativas e relações custo-efetividade favoráveis de uma dada tecnologia em relação às alternativas existentes (RAMOS *et al.*, 2014). Para que tal aconteça, deve ser desencadeado um procedimento de avaliação dessa tecnologia, cuja tramitação está descrita na Portaria N° 195-A/2015 de 30 de junho. De acordo com este regulamento, o início do processo é marcado pelo pedido de avaliação pelo titular da autorização de introdução de mercado (AIM). Podem ser definidos dois tipos de pedidos: de comparticipação e de avaliação prévia hospitalar.

1.2.1 Pedido de Comparticipação e Pedido de Avaliação Prévia Hospitalar

Ainda que a tramitação dos pedidos de comparticipação e de avaliação prévia hospitalar seja idêntica, e por isso sejam incluídos na mesma portaria, existem diferenças que se prendem sobretudo com os medicamentos abrangidos e o destino da utilização (RAMOS *et al.*, 2014).

Um pedido de comparticipação é referente a um medicamento prescrito “aos beneficiários do SNS ou de outro subsistema público de saúde” em que o Estado assume uma percentagem do preço de venda ao público desse medicamento (DECRETO-LEI N° 115/2017 DE 7 DE SETEMBRO, 2017). Estes medicamentos destinam-se ao mercado ambulatorio ou a regimes especiais hospitalares (RAMOS *et al.*, 2014).

Um pedido de avaliação prévia hospitalar abrange “os medicamentos sujeitos a receita médica que se destinem a ser adquiridos pelas entidades tuteladas pelo (...) Governo” (DECRETO-LEI N° 115/2017 DE 7 DE SETEMBRO, 2017). Caso a avaliação prévia do medicamento tenha um desfecho favorável, é celebrado um contrato de avaliação prévia entre o titular de AIM e o Governo para que o medicamento possa ser utilizado nos hospitais do SNS (DECRETO-LEI N° 115/2017 DE 7 DE SETEMBRO, 2017).

1.3 Avaliação Ex-Ante e Ex-Post

No SiNATS, a avaliação que precede a introdução do medicamento no mercado é apelidada de ex-ante e consiste em dois momentos principais: a fase de avaliação das tecnologias e a fase de negociação dos preços e condições de financiamento (MARTINS, 2014). A primeira baseia-se em critérios científicos e compreende três avaliações distintas: (i) avaliação técnica, relacionada com a conformidade com o modelo de avaliação; (ii) avaliação farmacoterapêutica, relacionada com a efetividade relativa e (iii) avaliação económica, relacionada com o custo-efetividade (MARTINS, 2014). Consoante as características do medicamento, estas avaliações são da responsabilidade da CATS ou dos serviços competentes do INFARMED, I.P. e acontecem de forma sucessiva e interdependente, estando preconizado na Portaria n.º 195-A/2015 de 30 de Junho que “só há lugar à avaliação económica se a avaliação terapêutica não for desfavorável”.

Sendo um dos objetivos do SiNATS a avaliação do medicamento em todo o seu ciclo de vida, foi introduzida a avaliação ex-post, que corresponde à monitorização e reavaliação do medicamento no seu contexto real de utilização (MARTINS, 2014).

1.3.1 Avaliação Farmacoterapêutica

A avaliação farmacoterapêutica de um medicamento consiste na avaliação de efetividade relativa (MARTINS, 2014), com o objetivo de compreender se o tratamento em análise apresenta um efeito clínico e estatisticamente significativo nos *outcomes* relevantes face a um comparador (EUROPEAN NETWORK FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT, 2015). Esta avaliação é realizada pela CATS quando a denominação comum internacional (DCI) ou indicação terapêutica do medicamento ainda não esteja comparticipada ou a sua utilização autorizada nas entidades e serviços do SNS (PORTARIA N.º 195-A/2015 DE 30 de JUNHO).

1.3.1.1 Operacionalização da Avaliação

O grupo de avaliação, após aceitar o pedido de avaliação, deve redigir uma proposta de avaliação, onde são definidas: (i) sub-populações/sub-indicações; (ii) medicamento(s) comparador(es) e (iii) medidas de eficácia e segurança (*outcomes*). O delineamento destes três elementos de avaliação acontece *a priori* da receção do *dossier* submetido pelo titular de AIM que suportará a avaliação (METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA, 2016).

O medicamento comparador escolhido para a avaliação deve ser de utilização habitual na prática clínica e a sua eficácia e segurança deverá estar validada para a respetiva indicação/população, sendo que a dosagem e intervalo de administração deverão estar de acordo com o resumo das características do medicamento (RCM) (METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA, 2016). Nas situações em que duas ou mais alternativas verifiquem o anteriormente disposto, o racional da escolha passa pela seleção do medicamento com os menores custos associados. Adicionalmente, o medicamento deverá já ser financiando, comercializado e os respetivos consumos registados (METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA, 2016).

Os *outcomes* são definidos de acordo com a sua relevância para o doente (METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA, 2016) e são classificadas como críticas, importantes ou pouco importantes (GUYATT *et al.*, 2011).

1.3.1.2 Dossier de Avaliação

A responsabilidade da submissão da evidência que suporta a efetividade relativa e custo-efetividade do medicamento recai sobre o Titular de AIM, pelo que este deve enviar ao INFARMED, I.P. toda a documentação que considerar relevante para a avaliação (DECRETO-LEI Nº 115/2017 DE 7 DE SETEMBRO, 2017).

Historicamente, os ensaios clínicos randomizados são considerados pelas agências de ATS o método por excelência para demonstrar evidência clínica de determinada intervenção, suportando a maioria dos processos de avaliação desencadeados (GRIFFITHS *et al.*, 2017). Os ensaios são desenhados com o intuito de comparar a eficácia de determinada intervenção em relação um comparador ativo (ou placebo). Neste sentido, pode ser demonstrada a superioridade do novo produto, a sua equivalência ou a sua não-inferioridade em relação ao comparador (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2000).

1.3.1.2.1 Ensaios de Superioridade

Quando o objetivo do ensaio é demonstrar que o tratamento experimental é superior ao tratamento controlo (comparador), o ensaio diz-se de superioridade. Esta comprovação de superioridade é feita recorrendo a um teste de significância estatística onde se testa a hipótese nula (LESSAFRE, 2008). Num ensaio de superioridade, a hipótese nula (H_0) afirma que o tratamento experimental e o comparador são iguais, ou seja, a diferença entre tratamentos (Δ_s) é zero ($H_0: \Delta_s = 0$) (LESSAFRE, 2008). A demonstração da superioridade do tratamento

Avaliação de Tecnologias de Saúde: Avaliação Farmacoterapêutica de Medicamentos experimental em relação ao comparador consiste na rejeição da hipótese nula ($H_a: \Delta_s \neq 0$), através do cálculo do valor-p (LESSAFRE, 2008). Neste contexto, o valor-p é a probabilidade da Δ_s ser obtida no ensaio caso a hipótese nula seja verdade, ou seja, a diferença Δ_s ter ocorrido por acaso (BRODY, 2016). Foi estabelecido que a hipótese nula pode ser rejeitada caso se obtenha um valor-p inferior a 0.05 (α), o que, em termos práticos, significa que a diferença Δ_s pertence aos 5% de casos mais extremos que ocorrem caso os tratamentos sejam iguais (H_0 é verdade), podendo, portanto, ser considerada estatisticamente significativa (LESSAFRE, 2008; BRODY, 2016). A obtenção de um resultado não-significativo ($p \geq 0.05$) impossibilita a rejeição da hipótese nula, pelo que não se pode afirmar que o tratamento experimental seja diferente do controlo. Outro motivo que pode determinar que um estudo seja negativo é o tamanho da amostra (LESSAFRE, 2008). Uma amostra populacional subdimensionada origina um estudo com baixo poder estatístico e, conseqüentemente, a impossibilidade de rejeição da hipótese nula. Por convenção, considera-se aceitável um tamanho de amostra que confira ao estudo um poder de, pelo menos, 0.8 (β) (LESSAFRE, 2008).

Por ser considerado de difícil uso e interpretação, o valor-p é acompanhado do intervalo de confiança a 95% (LESSAFRE, 2008). Este intervalo compreende os valores onde pode ser encontrado, com 95% de probabilidade, o real valor da diferença entre tratamentos (LESSAFRE, 2008). Para que se considere o efeito nulo rejeitado, o intervalo de confiança não deve conter o valor 0 em variáveis contínuas ou o valor 1 em rácios (METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA, 2016).

A análise dos resultados obtidos num ensaio clínico pode ser feita de duas formas distintas no que à amostra populacional diz respeito. A análise *Intent-to-Treat* (ITT) compreende todos os indivíduos que iniciaram o ensaio, independentemente da sua adesão ao tratamento do grupo a que estavam alocados (INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 1998). A análise ITT inclui também as perdas por abandono do ensaio (BRODY, 2016). A análise *Per-Protocol* (PP) apenas tem em conta os indivíduos que tenham completado o ensaio e satisfeito todos os critérios definidos no protocolo do mesmo (LE HENANFF *et al.*, 2006). Para os ensaios de superioridade é aconselhada uma análise ITT devido ao seu carácter conservativo, na medida em que um estudo mal conduzido dificilmente se traduzirá na demonstração de eficácia e segurança superiores do tratamento experimental em relação ao comparador (LESSAFRE, 2008).

1.3.1.2.2 Ensaios de Equivalência

Na impossibilidade de se demonstrar estatisticamente que dois tratamentos são iguais, recorre-se a ensaios que demonstrem a sua equivalência, isto é, a inexistência de uma diferença significativa entre ambos (LESSAFRE, 2008; EWALD, 2013). À semelhança do disposto para os ensaios de superioridade, é definida uma margem de equivalência clínica $[-\Delta_E; \Delta_E]$ dentro da qual se acredita que a diferença entre tratamentos não se traduz em diferenças relevantes na prática clínica (METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA, 2016). O delineamento do ensaio deve ser referido e a escolha da margem devidamente justificada (INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 1998). Caso se verifique que a diferença (Δ_E) obtida no ensaio e o seu intervalo de confiança de 95% bilateral se encontram dentro da margem de equivalência clínica, a hipótese nula ($H_0: \Delta > \Delta_E$ ou $\Delta < -\Delta_E$) pode ser rejeitada e os tratamentos considerados equivalentes (LESSAFRE, 2008). Incluem-se neste tipo de delineamento, os ensaios de bioequivalência para a comparação de um medicamento genérico com o medicamento original (INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 1998). Para estes casos é aceite a utilização de intervalos de confiança de 90% (METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA, 2016).

1.3.1.2.3 Ensaios de Não-Inferioridade

O desenho de um ensaio de superioridade para um novo fármaco nem sempre é possível, quer pelas alternativas existentes já traduzirem o máximo benefício clínico possível ou pela utilização de placebo no grupo controlo não ser ético (EWALD, 2013). No entanto, novas intervenções podem ser vantajosas para as populações caso sejam mais baratas, seguras ou aumentem a adesão à terapêutica (EWALD, 2013). Um ensaio de não-inferioridade admite que a nova intervenção seja menos eficaz que o controlo dentro de uma determinada margem. A esta margem dá-se o nome de não-inferioridade (Δ_{NI}) e pode ser definida como a perda máxima de eficácia em relação ao comparador que é considerada aceitável, tendo em conta as vantagens do novo fármaco (ACUNA, 2019). Ao contrário dos ensaios de superioridade, a Δ_{NI} deve ser definida aquando da elaboração do protocolo do estudo, visto estar dependente de julgamento clínico. A definição posterior da margem aumenta significativamente o risco de

Avaliação de Tecnologias de Saúde: Avaliação Farmacoterapêutica de Medicamentos viés (METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA, 2016). Os métodos utilizados para a escolha da Δ_{NI} podem ser de ordem clínica ou estatística, sendo este último o mais usado (EWALD, 2013). O método estatístico requer que seja estimada a diferença entre o grupo controlo e um placebo com o respetivo intervalo de confiança de 95%. A regra é que a Δ_{NI} a utilizar seja metade do limite inferior deste intervalo, devendo esta, no entanto, ser clinicamente validada (LESSAFRE, 2008).

1.3.1.3 Metodologia Geral

O efeito das intervenções sobre medidas de eficácia e segurança são avaliadas pelo Grupo de Avaliação, considerando os efeitos intencionais e não-intencionais da intervenção em análise (METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA, 2016). Devem ser tidas em conta (i) a mortalidade, (ii) a morbilidade, (iii) a duração da doença e (iv) a qualidade de vida relacionada com saúde no que ao impacto da doença e respetivo tratamento diz respeito (METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA, 2016). A avaliação de efeitos adversos é de importância acrescida, sendo que a avaliação deve também ser focada nos efeitos adversos relevantes (METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA, 2016).

A análise da qualidade de evidência é realizada para cada *outcome* de acordo com a metodologia do GRADE e permite qualificar a certeza dos resultados. Um estudo aleatorizado inicia a avaliação com a classificação inicial de alta qualidade, que pode ser reduzida caso se verifiquem incongruências com origem em 5 fatores distintos: (i) risco de viés, (ii) imprecisão, (iii) inconsistência, (iv) evidência indireta e (v) viés de publicação (BALSHEM *et al.*, 2011). A tabela I.1 resume os fatores GRADE para diminuição da evidência e respetivos critérios. O conjunto das avaliações feitas individualmente para cada *outcome* suporta a classificação global da intervenção. O *outcome* crítico cuja confiança seja mais baixa dita a classificação atribuída à qualidade da evidência global (METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA, 2016).

Para a redução da qualidade por evidência indireta, incluem-se como critérios a população, a intervenção, as comparações e os *outcomes* (GUYATT *et al.*, 2011).

As comparações podem ser distinguidas entre diretas e indiretas. As comparações diretas envolvem um conjunto de ensaios em que se compara o tratamento de interesse com o mesmo comparador (EUROPEAN NETWORK FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT, 2015). As comparações indiretas são utilizadas para concluir acerca da eficácia de dois ou mais

Avaliação de Tecnologias de Saúde: Avaliação Farmacoterapêutica de Medicamentos tratamentos na ausência de ensaios *head-to-head* (EUROPEAN NETWORK FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT, 2015).

Relativamente aos *outcomes*, a qualidade da evidência pode ser reduzida caso sejam utilizados *outcomes* diferentes dos definidos como sendo de interesse (GUYATT *et al.*, 2011). O exemplo mais comum é a utilização de *outcomes* sub-rogados. Considera-se como sub-rogado todo o *outcome* que, substituindo um *outcome* clínico, tenta prever um efeito terapêutico. Estes *outcomes* não representam diretamente nenhuma medida de benefício para o doente (EUROPEAN NETWORK FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT, 2015).

Tabela 1.1 – Fatores e critérios GRADE para redução da classificação da qualidade da evidência

Fatores GRADE	Critérios
Risco de Viés	Ausência de alocação oculta
	Ausência de ocultação
	Inclusão incompleta de doentes
	Reporte seletivo de <i>outcomes</i>
	Outros (p.e. uso de <i>outcomes</i> não validados)
Imprecisão	IC 95% amplo e inclui hipótese nula
	Poder estatístico insuficiente
Inconsistência	Estimativas de efeito não variam entre estudos
	IC 95% mostram sobreposição significativa
	Testes estatísticos não mostram valor-p significativo
	Valor de I^2 baixo
Evidência Indireta	População do estudo diferente da população de interesse
	Intervenção testada diferente da intervenção de interesse
	<i>Outcomes</i> são diferentes dos <i>outcomes</i> de interesse
	Recurso a comparações indiretas
Viés de Publicação	-

1.3.1.4 Resultado da Avaliação

A avaliação da qualidade da evidência submetida permite ao Grupo de Avaliação concluir acerca do benefício da intervenção. Entende-se por “benefício” os efeitos positivos atribuídos à intervenção testada. Por oposição, define-se “dano” como os efeitos negativos decorrentes da intervenção em análise (METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA, 2016). Da conjugação entre os benefícios e danos da intervenção

Avaliação de Tecnologias de Saúde: Avaliação Farmacoterapêutica de Medicamentos percebidos através do *dossier* de avaliação, conclui-se sobre o “Valor Terapêutico Acrescentado” (VTA), “Comparabilidade”, “Equivalência Terapêutica”, “Não Inferioridade” ou “Inferioridade Terapêutica”. Consoante o grau de certeza dos resultados, atribui-se a classificação de “prova”, “indicativo”, “sugestivo” ao resultado da avaliação. Nas situações em que não existem dados suficientes ou a qualidade da evidência é muito baixa não é atribuída classificação (METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA, 2016).

Quando a classificação é de “Valor Terapêutico Acrescentado”, existe uma sub-divisão que qualifica a extensão do VTA em “maior”, “moderado”, “menor” e “não quantificável”. A determinação da extensão tem em conta a qualidade dos *outcomes* e o risco relativo/*hazard ratio* e respetivo intervalo de confiança de 95% (METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA, 2016). Ainda que semelhantes, existem diferenças subtis entre o risco relativo e o *hazard ratio* (DUERDEN, 2009). O *hazard ratio* está relacionado com *outcomes time-to-event* ou sobrevivência e é uma relação de probabilidades que, neste contexto, pode ser definida como o quociente entre a probabilidade de um *outcome*/evento ocorrer no grupo experimental e a probabilidade de o mesmo *outcome*/evento ocorrer no grupo controlo (DUERDEN, 2009; DAWSON, 2004; BRODY, 2016). O risco relativo é a medida de quantos eventos ocorreram no estudo por comparação entre o rácio de eventos no grupo experimental e controlo (DUERDEN, 2009). A tabela do Anexo I especifica os limites superiores dos intervalos de confiança do *hazard ratio*/risco relativo estipulados por *outcome* para classificação da extensão do VTA. Nos casos em que não seja possível quantificar a magnitude do VTA, este é classificado como “não quantificável”. De acordo com a metodologia para avaliação farmacoterapêutica da CATS, tal pode verificar-se quando existir “um efeito estatisticamente significativo num sub-rogado considerado validado, mas não existirem dados de confiança sobre o efeito sobre um *outcome* relevante para o doente” (METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA, 2016).

1.1 **Objetivo da Monografia**

O objetivo desta monografia é correlacionar o delineamento dos estudos que suportaram a avaliação farmacoterapêutica no âmbito do SiNATS em 2018 com o respetivo reconhecimento de valor terapêutico.

2 Material e Métodos

Foi realizada uma pesquisa eletrónica no *website* oficial do INFARMED, I.P. em que se identificaram todos relatórios de avaliação de financiamento público disponíveis com data de decisão compreendida entre janeiro e dezembro de 2018.

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) os ensaios clínicos que suportaram a evidência de eficácia e segurança não fossem observacionais e de braço único e (iii) a avaliação farmacoterapêutica levada a cabo tivesse sido baseada numa comparação direta. Consideraram-se comparações diretas os casos em que o grupo controlo dos ensaios clínicos que suportam a avaliação e o comparador definido pelo grupo de avaliação do INFARMED, I.P. fosse o mesmo. Para esta análise foram incluídos tanto os pedidos de comparticipação como os pedidos de avaliação prévia hospitalar.

De cada relatório de avaliação de financiamento público foi retirada a seguinte informação: (i) as indicações terapêuticas constantes no resumo das características do medicamento (RCM); (ii) as indicações terapêuticas validadas na avaliação; (iii) os ensaios clínicos submetidos que suportaram a evidência de eficácia e segurança; (iv) o comparador definido pelo grupo de avaliação do INFARMED, I.P. e (v) o resultado da avaliação farmacoterapêutica.

Adicionalmente, para os ensaios clínicos atrás mencionados, foi realizada uma pesquisa no RCM do medicamento avaliado disponível na plataforma INFOMED, na base de dados CLINICALTRIALS e nos respetivos artigos publicados, protocolos e suplementos. Desta pesquisa retirou-se a seguinte informação: (i) o delineamento do estudo – superioridade, equivalência ou não-inferioridade; (ii) a intervenção do grupo controlo; (iii) o(s) outcome(s) primário(s) e (iv) o resultado do ensaio clínico para o(s) outcome(s) primários.

3 Resultados

De acordo com o Relatório de Atividades do SINATS de 2018, foram concluídos 374 processos de avaliação, dos quais 63 correspondem a novas denominações comuns internacionais e/ou novas indicações. Segundo o mesmo relatório, deste universo resultou a aprovação de 46 processos. No *website* do INFARMED, I.P. foram disponibilizados os relatórios públicos de avaliação de 54 medicamentos para o ano de 2018, tendo sido deferidos 43. Em virtude dos critérios de inclusão definidos para esta análise, consideraram-se elegíveis 21 medicamentos. (Fig. 1). Os restantes foram excluídos por se tratarem de comparações indiretas ou pela evidência ser suportada por estudos observacionais de braço único. A tabela do Anexo 2 orienta esta análise.

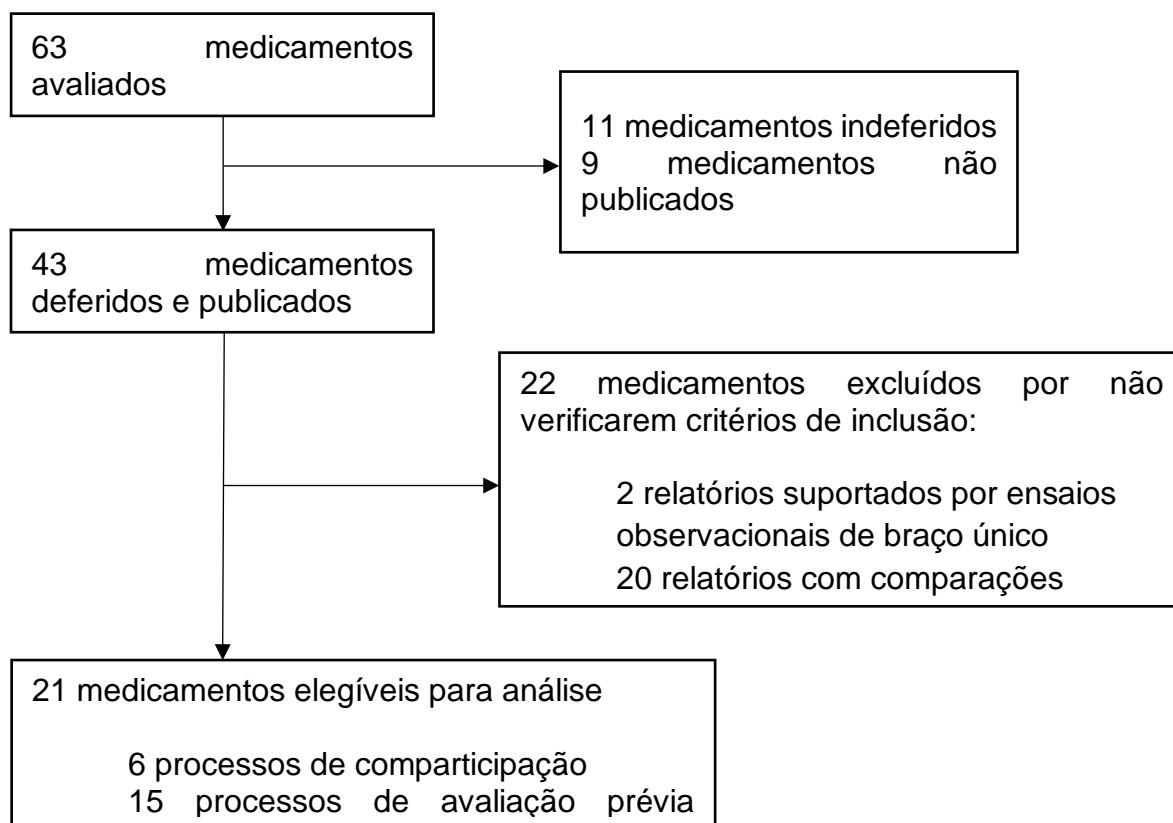


Figura 1 – Fluxograma do estudo

Foram tidos em conta medicamentos correspondentes a pedidos de participação, assim como a pedidos de avaliação prévia hospitalar. Dos 21 medicamentos analisados, 6 correspondem a processos de participação e 15 a processos de avaliação prévia hospitalar.

Os ensaios que suportam a evidência das indicações terapêuticas constantes nos relatórios públicos de avaliação foram divididos de acordo com o seu delineamento e cruzados com o respetivo resultado da avaliação farmacoterapêutica. Foram igualmente analisadas as razões que poderão ter motivado a magnitude de valor terapêutico acrescentado atribuída (Tabela 3.1)

Tabela 3.1 – Relação entre delineamento do ensaio e resultado do relatório público de avaliação

Delineamento do Ensaio por Medicamento (n)	Conclusão da Avaliação (n)	Razões (n)
Superioridade (11)	VTA maior (2)	
	VTA moderado (2)	- <i>Hazard ratio</i> de <i>outcome</i> primário (1) - Ausência de benefício adicional em sub-população analisada (1)
	VTA menor (1)	- Benefício menor em sub-população da indicação (1)
	VTA não quantificável (6)	- <i>Hazard ratio</i> de <i>outcome</i> secundário sem expressão (1) - Relevância de <i>outcomes</i> não críticos (1) - Ausência de dados de confiança para <i>outcome</i> relevante para o doente (2) - Sem razão discriminada (2)
Equivalência / Não Inferioridade (3)	Equivalência (3)	
Não Identificado (7)	Equivalência (7)	

Em 11 dos 21 medicamentos analisados a eficácia e segurança foi estudada com base em ensaios com delineamento de superioridade. Existiram 2 medicamentos avaliados com “valor terapêutico acrescentado maior”, tendo a evidência dos estudos submetidos sido suficiente para suportar este resultado nas indicações avaliadas. 2 medicamentos foram avaliados com “valor terapêutico acrescentado moderado” e 1 foi avaliado como tendo “valor terapêutico menor”. Nas situações em que não é possível quantificar a magnitude do valor terapêutico acrescentado, é atribuído ao medicamento “valor terapêutico acrescentado não quantificável”. Verificou-se este resultado em 3 medicamentos. Foram igualmente incluídos neste grupo 4 medicamentos cuja extensão de valor terapêutico acrescentado não foi mencionada no relatório público de avaliação. Nestes casos apenas foi referido que o medicamento apresentava “valor terapêutico acrescentado”.

Registaram-se 2 casos de medicamentos cujos ensaios clínicos tiveram delineamento de equivalência e 1 com delineamento de não-inferioridade. Para estes casos, o resultado foi de “equivalência terapêutica” em relação ao comparador selecionado para efeitos de avaliação.

Adicionalmente, registaram-se 7 situações em que não foram identificados nos relatórios públicos de avaliação os ensaios clínicos que suportaram a avaliação farmacoterapêutica. Em todos eles, o resultado da avaliação foi de “equivalência terapêutica”.

O aprofundamento das razões que levaram a estes resultados de avaliação será apresentado na secção da discussão dos resultados.

Em 4 dos medicamentos analisados verificou-se uma restrição da indicação terapêutica para a qual foi solicitada avaliação. Para esta análise não foram contabilizados os casos em que apenas tenha havido uma restrição das indicações aprovadas no RCM para efeitos de avaliação.

Relativamente aos *outcomes* utilizados nos ensaios clínicos randomizados com delineamento de superioridade, por sete vezes foram utilizados *outcomes* primários subrogados para a demonstração de eficácia dos medicamentos. Salienta-se que em cinco destas situações, o medicamento em análise era uma terapia oncológica cujo *outcome* utilizado foi a sobrevivência livre de progressão (SLP). Em todas as situações o resultado da avaliação foi de “valor terapêutico acrescentado” ainda que com diferentes magnitudes.

Em três situações a superioridade foi demonstrada recorrendo a *outcomes* primários clínicos. Todos os ensaios estudavam terapias oncológicas, tendo sido utilizado o *outcome* sobrevivência global (SG).

4 Discussão

A partir da informação disponibilizada nos relatórios públicos de avaliação analisados, foram reunidos os motivos que levaram à conclusão de valor terapêutico acrescentado. As principais limitações deste estudo foram o desconhecimento de quais os *outcomes* críticos e importantes considerados pelo Grupo de Avaliação e o desconhecimento da classificação do VTA cuja extensão não estava definida nos relatórios. Em virtude do relatório de atividades de 2018 disponibilizado, destaca-se igualmente o facto de não estarem disponíveis para consulta pública todos os relatórios referentes aos medicamentos avaliados no ano em questão.

Como referido na secção dos resultados, para os medicamentos avaliados com VTA maior, a evidência submetida foi suficiente para suportar o resultado. Apenas dois medicamentos obtiveram este resultado: o Stivarga para o tratamento do carcinoma hepatocelular e o Spinraza para o tratamento da atrofia muscular espinhal (SMA). No caso do Spinraza, o VTA maior apenas foi considerado para tratamento das populações com SMA tipo I, o subtipo mais comum da doença. Para as populações com SMA tipo II e III, o VTA foi qualificado como “não quantificável”. Apesar de no relatório não ser feita menção à razão desta separação, a análise dos ensaios clínicos avaliados revela que a amostra populacional dos mesmos na *baseline* era condizente com SMA tipo I (FINKEL *et al.*, 2017; MERCURI *et al.*, 2017), o que poderá justificar este resultado da avaliação.

No caso dos medicamentos avaliados com VTA moderado, as razões que motivaram o resultado foram semelhantes, ainda que com enquadramentos diferentes. No caso do medicamento Blynicyto para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda, é explicitamente referido no relatório que a classificação da extensão do VTA como “moderado” se deveu ao valor do limite superior do IC 95% do *hazard ratio* para o *outcome* primário SG. O limite superior de 0.93 encontra-se no intervalo [0.85;0.95] correspondente à categoria “moderado” do VTA (Tabela do Anexo I). No relatório do medicamento Kyprolis para o tratamento do mieloma múltiplo, o fator preponderante que justifica o resultado da avaliação não é evidentemente exposto. Os ensaios clínicos submetidos permitiram avaliar apenas duas das quatro subpopulações definidas (doentes refratários ao tratamento com bortezomib e doentes recidivantes após tratamento com bortezomib). Na sub-população de doentes refratários ao bortezomib foi considerado não haver benefício adicional em relação ao comparador. Ainda que neste grupo o *hazard ratio* seja de 0.8, o IC 95% do *hazard ratio* para o *outcome* primário SLP [0.49;1.30] é amplo e não exclui a hipótese nula (KEITH STEWART *et al.*, 2015). Na sub-

Avaliação de Tecnologias de Saúde: Avaliação Farmacoterapêutica de Medicamentos
população de doentes recidivantes após tratamento com bortezomib, o *hazard ratio* para o mesmo *outcome* foi de 0.8 e o respetivo IC 95% [0.56;0.88] (KEITH STEWART *et al.*, 2015).

O medicamento Vargatef para o tratamento de adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células foi o único com classificação de VTA menor. O ensaio clínico ter sido realizado para todas as histologias do cancro do pulmão e demonstrou superioridade moderada para o *outcome* primário SLP (RECK *et al.*, 2014). No entanto, a indicação avaliada apenas dizia respeito à histologia de adenocarcinoma, pelo que, para este grupo, os limites superiores do *hazard ratio* do IC 95% para o *outcome* primário SLP - [0.62;0.96] - e para o *outcome* secundário SG – [0.70;0.99] – justificam a atribuição da extensão menor ao VTA.

A classificação do VTA como “não quantificável” é atribuída quando não é possível quantificar o VTA a nível do *outcome*. O facto de não se conhecerem quais os *outcomes* críticos e relevantes para cada avaliação assumiu particular relevância na análise da maioria dos medicamentos cujo VTA foi qualificado como “não quantificável”. O medicamento Stivarga foi analisado num segundo relatório com a indicação para o tratamento de tumores do estroma gastrointestinal. Ao *outcome* primário SLP foi associado um *hazard ratio* de 0,268 com um IC95% [0,185;0.388] (DEMETRI *et al.*, 2013). A avaliação poderá ter sido motivada pelos resultados pouco significativos do *outcome* secundário (e provavelmente *outcome* crítico) SG em que foi calculado um *hazard ratio* de 0.772 com um IC 95% [0.423;1.408] e $p = 0.199$ (DEMETRI *et al.*, 2013). De forma semelhante, registaram-se os casos dos medicamentos Kisqali para o tratamento do cancro da mama e Darzalex para o tratamento do mieloma múltiplo. Em ambos os casos foi utilizada a SLP como *outcome* primário, com obtenção de resultados significativos em ambas as situações. No ensaio do Kisqali associada a um *hazard ratio* de 0.56 com um IC95% [0.43;0.72] e no ensaio do Darzalex associada a um *hazard ratio* de 0.37 com um IC95% [0.27;0.52] (HORTOBAGYI *et al.*, 2016; DIMOUPoulos *et al.*, 2016). Para o *outcome* secundário SG (e provavelmente *outcome* crítico) é referida ausência de benefício adicional no caso do Darzalex, sendo mencionado no ensaio que monitorização futura permitirá avaliar diferenças a longo prazo para este *outcome*. No caso do Kisqali não existem dados para a SG. A extensão do VTA do medicamento Oncaspar para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda baseou-se na “relevância de *outcomes* não críticos e indiretos”, de acordo com o respetivo relatório público de avaliação. A decisão acerca do VTA deste medicamento prendeu-se sobretudo com aspetos de toxicidade e segurança e com características da molécula, já que a sua semivida mais longa permite uma diminuição da frequência de administração. Nos restantes dois relatórios não foi possível correlacionar os estudos com o resultado da avaliação. No relatório do medicamento Abraxane o *outcome* primário SG teve associado um *hazard ratio* de 0.72 com um IC95% [0.62;0.83] (VON HOFF *et al.*, 2013). Os

Avaliação de Tecnologias de Saúde: Avaliação Farmacoterapêutica de Medicamentos

outcomes secundários SLP e taxa de resposta obtiveram também resultados significativos. No relatório do medicamento Xolair apenas foi mencionado que o resultado foi de VTA, não sendo explicado o que motivou o resultado.

Na maioria dos ensaios analisados com delineamento de superioridade o *outcome* primário definido foi um *outcome* sub-rogado, destacando-se a utilização da SLP nos ensaios que estudavam terapias oncológicas. Esta constatação confirma a crescente tendência de utilização de *outcomes* sub-rogados em ensaios clínicos randomizados de medicamentos da área da oncologia (KEMP *et al.*, 2017; KUMAR *et al.*, 2019).

Se, por um lado, as possíveis vantagens da utilização da SLP em detrimento da SG e respetiva interligação foram definidas (BRODY, 2016; EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2017; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018), por outro, tem sido discutido se as recentes circunstâncias da sua utilização permitem obter resultados que se traduzam num benefício real para os doentes (KEMP *et al.*, 2017; BOOTH *et al.*, 2012). Os recentes resultados do ensaio BELLINI alertam para a importância do enquadramento da SLP (e da generalidade dos sub-rogados) no contexto da doença e para o perigo de decisões baseadas apenas em *outcomes* sub-rogados (KUMAR *et al.*, 2019).

Para os ensaios delineamento de equivalência/não-inferioridade e medicamentos cujo ensaio não foi identificado, o resultado da avaliação foi de “equivalência terapêutica” em relação ao comparador. Dos 10 medicamentos analisados, 7 correspondem a associações de dose fixa de substâncias já comercializadas. É o caso dos medicamentos Trinalion, Blocan, Valarox, Lipocomb, Rozor, Ramipril + Amlodipina KRKA e Symtuza cujo benefício reside na redução de número de tomas ou na redução de comprimidos por toma e consequente melhoria da adesão à terapêutica. Com exceção do medicamento Symtuza, os restantes medicamentos tinham indicação na substituição em doentes que já se encontrassem controlados com os monocomponentes em separado nas mesmas dosagens da combinação. Era, portanto, expectável a classificação de equivalência terapêutica. O medicamento Celsior é uma solução para conservação de órgãos, cuja avaliação teve a particularidade de ter como comparador um dispositivo médico, a glutatona reduzida. Tal se deveu ao facto de ser o primeiro medicamento aprovado para a indicação em causa.

A segurança do medicamento foi mencionada na maioria dos relatórios. Não foi registado nenhum caso em que a segurança tenha motivado *per se* a atribuição de VTA a um medicamento.

As indicações terapêuticas são restritas consoante a população que estudada no ensaio clínico, sendo os critérios de inclusão/exclusão e resultados menos representativos dos ensaios sobreponíveis com as restrições das indicações nos relatórios analisados. Importa referir que em nenhum relatório é referido que uma restrição da indicação esteja associada a uma diminuição do valor terapêutico acrescentado avaliado.

5 Conclusão

Os resultados obtidos na presente monografia revelam que não foram encontradas discrepâncias assinaláveis entre o delineamento dos ensaios que suportam a avaliação farmacoterapêutica e os resultados dessa mesma avaliação. Os relatórios públicos de avaliação disponíveis no *website* do INFARMED, I.P. são transversais na sua estrutura, não se verificando, no entanto, essa transversalidade no seu conteúdo. O grau de profundidade com que a evidência é relatada nos relatórios é variável, não sendo a sua relação com o ensaio clínico de onde proveio e com o próprio resultado da avaliação direta. Considera-se importante para o aumento da transparência e da facilidade de interpretação da avaliação, a uniformização da informação constante no relatório, assim como a divulgação dos *outcomes* críticos e importantes para cada processo.

O alinhamento com as melhores práticas europeias é essencial e revela-se em iniciativas como a participação do INFARMED, I.P. em avaliações conjuntas no âmbito da rede europeia de avaliação de tecnologias de saúde (EUnetHTA). À luz da crescente utilização de *outcomes* sub-rogados que estimam com menor grau de certeza a eficácia e segurança do medicamento, as tarefas de monitorização e reavaliação do medicamento (*ex-post*) assumem um papel crucial na segurança das populações.

A profunda alteração do paradigma português da ATS que adveio da implementação do SiNATS é inegável. Novos desafios surgirão com o aparecimento de novas terapias e de novas necessidades da população. Como tal, o SiNATS deverá manter-se atualizado e adaptar-se às novas circunstâncias, tendo por base os objetivos preconizados na sua criação. Só assim serão servidos os melhores interesses da população e do país.

Bibliografia

ACUNA, S.A., CHESNEY, T.R., BAXTER, N.N. - **Incorporating Patient Preferences in Noninferiority Trials.** JAMA, 322:4 (2019) p. 305-306.

AVRAMIS, V.I., SENCER, S., PERICLOU, A.P., SATHER, H., BOSTROM, B.C., COHEN, L.J., ETTINGER, A.G., ETTINGER, L.J., FRANKLIN, J., GAYNON, P.S., HILDEN, J.M., LANGE, B., MAJLESSIPOUR, F., MATHEW, P., NEEDLE, M., NEGLIA, J., REAMAN, G., HOLCENBERG, J.S. - **A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study.** Blood. 99:6 (2002) p. 1986-1994.

BALSHEM, H., HELFAND, M., SCHÜNEMANN, H.J., OXMAN, A.D., KUNZ, R., BROZEK, J., VIST, G.E., FALCK-YTTER, Y., MEERPOHL, J., NORRIS, S., GUYATT, G.H. - **GRADE guidelines 3. Rating the quality of evidence.** Journal of Clinical Epidemiology. 64:4 (2011) p. 401-406.

BATEL MARQUES, F. - **Avaliação de tecnologias de saúde: perspectiva geral.** Revista Portuguesa de Clínica Geral, 24 (2008) 705-707.

BOOTH, C.M., EISENHAUER, E.A. - **Progression-free survival: Meaningful or simply measurable?.** Journal of Clinical Oncology. 30:10 (2012) p. 1030-1033.

BRODY, T. - **Biostatistics – Part I.** In: BRODY, T., Clinical Trials (Second Edition). London: Academic Press, 2016, ISBN: 978-0-12-804217-5. p. 203-226.

BRODY, T. - **Intent-to-Treat Analysis Versus Per Protocol Analysis.** In: BRODY, T., Clinical Trials (Second Edition). London: Academic Press, 2016, ISBN: 978-0-12-804217-5. p. 173-201.

BRODY, T. - **Oncology Endpoints: Overall Survival and Progression-Free Survival.** In: BRODY, T., Clinical Trials (Second Edition). London: Academic Press, 2016, ISBN: 978-0-12-804217-5. p. 269-289.

BRUIX, J., QIN, S., MERLE, P., GRANITO, A., HUANG, Y.H., BODOKY, G., PRACHT, M., YOKOSUKA, O., ROSMORDUC, O., BREDER, V., GEROLAMI, R., MASI, G., ROSS, P.J., SONG, T., BRONOWICKI, J., OLLIVIER-HOURMAND, I., KUDO, M., CHENG, A., LLOVET, J., FINN, R.S.,

LEBERRE, M., BAUMHAUER, A., MEINHARDT, G., HAN, G. - **Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial**. The Lancet. 389:10064 (2017) p. 56-66.

DAWSON, B., TRAPP, R.G. - **Basic and clinical biostatistics**. 4ª Ed. Nova Iorque: Lange Medical Books, 2004. ISBN 978-0071410175.

DEMETRI, G.D., REICHARDT, P., KANG, Y., BLAY J., RUTKOWSKI, P., GELDERBLOM, H., HOHENBERGER, P., LEAHY, M., MEHREN M.V., JOENSUU, H., BADALAMENTI, G., BLACKSTEIN, M., CESNE, A.L., SCHÖFFSKI, P., MAKI, R.G., BAUER, S., NGUYEN, B.B., XU, J., NISHIDA, T., CHUNG, J., KAPPELER, I.K., KUSS, I., LAURENT, D., CASALI, P. - **Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial**. The Lancet. 381:9863 (2012) p. 295-302.

DIÁRIO DA REPÚBLICA - **Decreto-Lei n.º 115/2017 de 7 de setembro**. (2017) p. 5316–5332.

DIÁRIO DA REPÚBLICA - **Portaria n.º 195-A/2015**: 2 (2015) p. 2-5.

DIMOPOULOS, M.A., ORIOL, A., NAHI, H., SAN-MIGUEL, J., BAHLIS, N.J., USMANI, S.Z., RABIN, N., ORLOWSKI, R.Z., KOMARNICKI, M., SUZUKI, K., PLESNER, T., YOON, S.S., BEN YEHUDA, D., RICHARDSON, P.G., GOLDSCHMIDT, H., REECE, D., LISBY, S., KHOKHAR, N.Z., O'ROURKE, L., CHIU, C., QIN, X., GUCKERT, M., AHMADI, T., MOREAU, P. - **Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma**. New England Journal of Medicine. 375:14 (2016) p. 1319-1331.

DRUMMOND, M.F., SCHWARTZ, J.S., JÖNNSON, B., LUCE, B.R., NEUMANN, P.J., SIEBERT, U., SULLIVAN, S.D. - **Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions**. International Journal of Technology Assessment in Health Care, 24:3 (2008) p. 244-258.

DUERDEN, M. - **What are hazard ratios?** - Hayward Medical Communications, Hayward Group, Ltd., (2009). [Acedido a 27 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.whatisseries.co.uk/what-are-hazard-ratios/>

ERON, J.J., ORKIN, C., GALLANT, J., MOLINA, J.M., NEGREDO, E.; ANTINORI, A., MILLS, A., REYNES, J., LANDUYT, E.V., LATHOUWERS, E., HUFKENS, V., JEZORWSKI, J., VANVEGGEL, S., OPSOMER, M. - **A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naive HIV-1 patients.** *Aids.* 32:11 (2018) p. 1431-1442.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man.** (2017). [Acedido a 05 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Points to Consider on Switching Between Superiority and Non-Inferiority** (2000). [Acedido a 28 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-switching-between-superiority-non-inferiority_en.pdf

EUROPEAN NETWORK FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT - **COMPARATORS & COMPARISONS: Direct and Indirect comparisons** (2015). [Acedido a 30 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/01/Endpoints-used-for-Relative-Effectiveness-Assessment-Health-related-quality-of-life-and-utility-measures_Amended-JAI-Guideline_Final-Nov-2015.pdf

EUROPEAN NETWORK FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT - **Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment: Clinical Endpoints.** Adapted version (2015). [Acedido a 28 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/02/WP7-SG3-GL-clin_endpoints_amend2015.pdf

EUROPEAN NETWORK FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT - **Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment: Surrogated Endpoints.** Adapted version (2015). [Acedido a 28 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/surrogate_endpoints.pdf

EWALD, B. - **Making sense of equivalence and non-inferiority trials.** *Australian Prescriber*, 36 (2013) p. 170-173.

FINKEL, R.S., TIZZANO, E., TOPALOGLU, H., TULINIUS, M., GLANZMAN, A.M., BISHOP, K., BENNETT, C.F., SCHNEIDER, E., ZHONG, Z.J., GHEUENS, S., FARWELL, W., MERCURI, E., SAITO,

K., DARRAS, B.T., CONNOLLY, A.M., KUNTZ, N.L., KIRSCHNER, J., CHIRIBOGA, C.A., SERVAIS, L., MONTEIS, J., DE VIVO, D.C. - **Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy**. *New England Journal of Medicine*. 377:18 (2017) p. 1723-1732.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Guidance for Industry. Clinical Trials Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics**. (2018). [Acedido a 05 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/media/71195/download>

GRIFFITHS, E.A., MACAULAY, R., VADLAMUDI, N.K., UDDIN, J., SAMUELS, E.R. - **The Role of Noncomparative Evidence in Health Technology Assessment Decisions**. *Value in Health*, 20:5 (2017) p. 1245-1251.

GUYATT, G.H., OXMAN, A.D., KUNZ, R., ATKINS, D., BROZEK, J., VIST, G., ALDERSON, P., GLASZIOU, P., FALCK-YTTER, Y., SCHÜNEMANN, H.J. - **GRADE guidelines 2. Framing the question and deciding on important outcomes**. *Journal of Clinical Epidemiology*. 64:4 (2011) p. 395-400.

GUYATT, G.H., OXMAN, A.D., KUNZ, R., WOODCOCK, J., BROZEK, J., HELFAND, M., ALONSO-COELLO, P., FALCK-YTTER, Y., JAESCHKE, R., VIST, G., AKL, E.A., POST, P.N., NORRIS, S., MEERPOHL, J., SHUKLA V.J., NASSER, M., SCHÜNEMANN, H.J. - **GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence - Indirectness**. *Journal of Clinical Epidemiology*. 64:12 (2011) p. 1303-1310.

HORTOBAGYI, G.N., STEMMER, S.M., BURRIS, H.A., YAP, Y.S., SONKE, G.S., PALUCH-SHIMON, S., CAMPONE, M., BLACKWELL, K.L., ANDRÉ, F., WINER, E.P., JANNI, W., VERMA, S., CONTE, P., ARTEAGA, C.L., CAMERON, D.A., BURDAEVA, O., GRISCHKE, E.M., ALBA, E., WIST, E., MARSCHNER, N., FAVRET, A.M., YARDLEY, D., BACHELOT, T., TSENG, L.M., BLAU, S., XUAN, F., SOUAMI, F., MILLER, M., GERMA, C., HIRAWAT, S., O'SHAUGHNESSY, J. - **Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer** - *New England Journal of Medicine*. 375:18 (2016) p. 1738-1748.

INFARMED – AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I.P. - **Metodologia Para Avaliação Farmacoterapêutica**. Versão 2.0 (2016) [Acedido a 16 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet:

<http://www.infarmed.pt/documents/15786/1963929/Metodologia+CATS/77f97467-01a9-4a82-8012-d6a608f420e1>

Avaliação de Tecnologias de Saúde: Avaliação Farmacoterapêutica de Medicamentos
INFARMED – AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I.P. -
Relatório de Atividades 2018 do SiNATS (2019). [Acedido a 03 de agosto de 2019].
Disponível na Internet: <https://bit.ly/2KuYSmx>

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR
PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE - **ICH TOPIC E9: Statistical Principles for Clinical
Trials** (1998). [Acedido a 28 de julho de 2019]. Disponível na Internet:
[https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/statistical-principles-
for-clinical-trials.html](https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/statistical-principles-for-clinical-trials.html)

INTERNATIONAL NETWORK OF AGENCIES FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT - **What
is Health Technology Assessment (HTA)?** [Acedido a 27 de julho de 2019]. Disponível
na Internet: <http://www.inahta.org>

KANTARJIAN, H., STEIN, A., GÖKBUGET, N., FIELDING, A.K., SCHUH, A.C., RIBERA, J., WEI, A.,
DOMBRET, H., FOÀ, R., BASSAN, R., ARSLAN, Ö., SANZ, M.A., BERGERON, J., DEMIRKAN, F.,
LECH-MARANDA, E., RAMBALDI, A., THOMAS, X., HORST, H., BRÜGGEMAN, M., KLAPPER, W.,
WOOD, B.L., FLEISHMAN, A., NAGORSEN, D., HOLLAND, C., ZIMMERMAN, Z., TOPP, M.S. -
**Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic
Leukemia.** New England Journal of Medicine. 376:9 (2017) p. 836-847.

KEMP, R., PRASAD, V. - **Surrogate endpoints in oncology: When are they acceptable
for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused?** BMC
Medicine. 15:1 (2017) p. 1–7.

KUMAR, S., RAJKUMAR, S.V. - **Surrogate endpoints in randomised controlled trials:
a reality check.** The Lancet. 10195:394 (2019) p. 281-283.

LE HENANFF, A.L., GIRAUDEAU, B., BARON, G., RAVAUD, P. - **Quality of reporting of
noninferiority and equivalence randomized trials.** JAMA, 295:10 (2006) p. 1147-1151

LESAFFRE, E. - **Superiority, equivalence, and non-inferiority trials.** Bulletin of the NYU
Hospital for Joint Diseases, 66:2 (2008) p. 150-154.

LESAFFRE, E. - **Use and Misuse of the P-value.** Bulletin of the NYU Hospital for Joint
Diseases, 66:2 (2008) p. 146-149.

MARTINS, J. - **O SiNATS - Um Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde para Portugal.** In MARTINS, J., RODRIGUES, J., ANTUNES, M., FERRADOR, F., RAMOS, I., RAMOS, R., SANTOS, C., CALDEIRA, S., CASTRO, J., ARRIEGAS, M., DIAS ALMEIDA, P., MOTA-FILIFE, H., CASTRO ALVES, E. - Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde para Portugal (SiNATS) – Criar o futuro. Lisboa: INFARMED, I.P. (2014) p. 64-74.

MARTINS, J. - **SiNATS: Criar o Futuro.** Revista Portuguesa de Farmacoterapia, 9 (2017) p. 222-242.

MERCURI, E., DARRAS, B.T., CHIRIBOGA, C.A., DAY, J.W., CAMPBELL, C., CONNOLLY, A.M., IANNACCONI, S.T., KIRSCHNER, J., KUNTZ, N.L., SAITO, K., SHIEH, P.B., TULINIUS, M., MAZZONE, E.S., MONTES, J., BISHOP, K.M., YANG, Q., FOSTER, R., GHEUENS, S., BENNET, C.F., FARWELL, W., SCHNEIDER, E., DE VIVO, D.C., FINKEL, R.S. - **Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy.** New England Journal of Medicine. 378:7 (2018) p. 625-635.

MESSERLI, F.H., BAKRIS, G.L., FERRERA, D., HOUSTON, M.C., PETRELLA, R.J., FLACK, J.M., SUN, W., LEE, E.M., NEUTEL, J.M. - **Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial.** Journal of clinical hypertension. 8:8 (2006) p. 571-581.

MILLS, A., CROFOOT, G., MCDONALD, C., SHALIT, P., FLAMM, J.A., GATHE, J., SCRIBNER, A., SHAMBLAW, D., SAAG, M., CAO, H., MARTIN, H., DAS, M., THOMAS, A., LIU, H.C., YAN, M., CALLEBAUT, C., CUSTODIO, J., CHENG, A., MCCALLISTER, S. - **Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in the first protease inhibitor-based single-tablet regimen for initial HIV-1 therapy: A randomized phase 2 study.** Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 69:4 (2015) p. 439-445.

ORKIN, C.; MOLINA, J.M., NEGREDO, E., ARRIBAS, J.R., GATHE, J., ERON, J.J., LANDUYT, E.V., LATHOUWERS, E., HUFKENS, V., PETROVIC, R., VANVEGGEL, S., OPSOMER, M., - **Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial.** The Lancet HIV. 5:1 (2018) p. 23-34.

PLACE, A.E., STEVENSON, K.E., VROOMAN, L.M., HARRIS, M.H., HUNT, S.K., O'BRIEN, J.E.,

SUPKO, J.G., ASSELIN, B.L., ATHALE, U.H., CLAVELL, L.A., COLE, P.D., KELLY, K.M., LAVERDIERE, C., LECLERC, J., MICHON, B., SCHORIN, M.A., WELCH, J.J., LIPSHULTZ, S.E., KUTOK, J.L., BLONQUIST, T.M., NEUBERG, D.S., SALLANM S.E., SILVERMAN, L.B. - **Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native Escherichia coli L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): A randomised, open-label phase 3 trial.** The Lancet Oncology. 16:16 (2015) p. 1677-1690.

RAMOS, I., RAMOS, R., - **A avaliação de tecnologias de saúde. Como surgiu no âmbito dos processos de participação e avaliação prévia hospitalar.** In MARTINS, J., RODRIGUES, J., ANTUNES, M., FERRADOR, F., RAMOS, I., RAMOS, R., SANTOS, C., CALDEIRA, S., CASTRO, J., ARRIEGAS, M., DIAS ALMEIDA, P., MOTA-FILIFE, H., CASTRO ALVES, E.. - Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde para Portugal (SiNATS) – Criar o futuro. Lisboa: INFARMED, I.P. (2014) p. 34-42.

RECK, M., KAISER, R., MELLEMGAARD, A., DOUILLARD, J.Y., ORLOV, S., KRZAKOWSKI, M., PAWEL, J.V., GOTTFRIED, M., BONDARENKO, I., LIAO, M., GANN, C.N., BARRUECO, J., GASCHLER-MARKEFSKI, B., NOVELLO, S. - **Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): A phase 3, double-blind, randomised controlled trial.** The Lancet Oncology. 15:2 (2014) p. 143-155.

SAINI, S., ROSEN, K.E., HSIEH, H.J., WONG, D.A., CONNER, E., KAPLAN, A., SPECTOR, S., MAURER, M. - **A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H 1 -antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria.** Journal of Allergy and Clinical Immunology. 128:3 (2011) p. 567-573.

STEWART, A.K., RAJKUMAR, S.V., DIMOPOULOS, M.A., MASSZI, T., ŠPIČKA, I., ORIOL, A., HÁJEK, R., ROSIÑOL, L., SIEGEL, D.S., MIHAYLOV, G.G., GORANOVA-MARINOVA, V., RAJNICS, P., SUVOROV, A., NIESVIZKY, R., JAKUBOWIAK, A.J., SAN-MIGUEL, J.F., LUDWIG, H., WANG, M., MAISNAR, V., MINARIK, J., BENSINGER, W.I., MATEOS, M., BEN-YEHUDA, D., KUKRETI, V., ZOJWALLA, N., TONDA, M.E., YANG, X., XING, B., MORREAU, P., PALUMBO, A. - **Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma.** New England Journal of Medicine. 372:2 (2014) p. 142-152.

VEGA, J.D., OCHSNER, J.L., JEEVANANDAM, V., MCGIFFIN, D.C., MCCURRY, K.R., MENTZER, R.M., STRINGHAM, J.C., PIERSON, R.N., FRAZIER, O.H., MENKIS, A.H., STAPLES, E.D., MODRY, D.L., EMERY, R.W., PICCIONE, W., CARRIER, M., HENDRY, P.J., AZIZ, S., FURUKAWA, S., PHAM, S.M. - **A multicenter, randomized, controlled trial of celsior for flush and hypothermic storage of cardiac allografts.** Annals of Thoracic Surgery. 71:5 (2001) p. 1442-1447.

VON HOFF, D.D., RAMANATHAN, R.K., ERVIN, T., ARENA, F.P., MA, W.W., CHIOREAN, E.G., INFANTE, J., MOORE, M., SEAY, T., SALEH, M.N., TJULANDIN, S.A., HIDALGO, M., GOLDSTEIN, D., HARRIS, M., RENI, M., DOWDEN, S., LAHERU, D., BAHARY, N., TABERNERO, J., VAN CUTSEM, E., WEI, X., IGLESIAS, J., RENSCHLER, M.F. - **Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine.** New England Journal of Medicine. 369:18 (2013) p. 1691-1703.

Todos os relatórios de avaliação de financiamento público utilizados na realização desta monografia estão disponíveis no *website* do INFARMED, I.P. e podem ser consultados em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/relatorios-de-avaliacao-de-financiamento-publico>

Anexos

Anexo I. Tabela orientadora da classificação da extensão do VTA.

	Categoria de outcome			
	Mortalidade global	Sintomas (ou complicações tardias) e eventos adversos graves (ou severos)	Sintomas (ou complicações tardias) e eventos adversos não graves (ou não severos)	
Categorias de extensão	Maior Grande melhoria de forma sustentada na medida de avaliação de benefício, que não foi anteriormente atingida em relação ao comparador apropriado	0,85	0,75 e risco $\geq 5\%$	Não aplicável
	Moderado Melhoria marcada na medida de avaliação de benefício, que não foi anteriormente atingida em relação ao comparador apropriado	0,95	0,90	0,80
	Menor Melhoria moderada e não apenas marginal na medida de avaliação de benefício, que não foi anteriormente atingida em relação ao comparador apropriado	1,00	1,00	0,90

Adaptado de Metodologia para Avaliação Farmacoterapêutica. [Acedido em 3 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1963929/Metodologia+CATS/77f97467-01a9-4a82-8012-d6a608f420e1>

Anexo 2. Informação retirada dos relatórios públicos de financiamento e dos ensaios clínicos que suportaram a avaliação

Medicamento	Data de Decisão	Indicações Terapêuticas			RCT			Avaliação INFARMED, I.P.	
		RCM	Validadas	RCT	Delineamento	Conclusão	Comparador	Conclusão	
Trinalion (Amlodipina + Atorvastatina)	19/02/2018	Terapêutica de substituição em doentes que estão adequadamente controlados com amlodipina e atorvastatina administradas em simultâneo e com a mesma dose.	Substituição dos monocomponentes nas situações em que os doentes já se encontram adequadamente controlados com amlodipina e atorvastatina administradas em simultâneo e com a mesma dose.	MESSERLI <i>et al.</i>	Equivalência	Equivalente	Amlodipina e Atorvastatina isoladamente	Sugestão de Equivalência Terapêutica	
Blocan (Losartan + Amlodipina)	15/03/2018	Terapia de substituição em doentes cuja pressão arterial está controlada de forma adequada com losartan e amlodipina administrados concomitantemente nas mesmas doses.	Substituição dos monocomponentes em doentes cuja pressão arterial está adequadamente controlada com losartan e amlodipina administrados em simultâneo e nas mesmas doses	Não identificado	-	-	Losartan e Amlodipina isoladamente	Equivalência Terapêutica	

Medicamento	Data de Decisão	Indicações Terapêuticas			RCT			Avaliação INFARMED, I.P.	
		RCM	Validadas	RCT	Delineamento	Conclusão	Comparador	Conclusão	
Valarox (Rosuvastatina + Valsartan)	08/03/2018	Terapêutica de substituição em doentes adequadamente controlados com as substâncias valsartan e rosuvastatina administradas concomitantemente na mesma dose que na combinação para o tratamento da hipertensão em doentes adultos nos quais se estima existir um risco elevado de ocorrência do primeiro evento cardiovascular (para prevenção de eventos cardiovasculares major), ou com uma das seguintes condições coincidentes: hipercolesterolemia primária (tipo IIa incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica) ou dislipidemia mista (tipo IIb), - hipercolesterolemia familiar homozigótica	Terapêutica de substituição em doentes adequadamente controlados com as substâncias valsartan e rosuvastatina administradas concomitantemente na mesma dose	Não identificado	-	-	Rosuvastatina e Valsartan isoladamente	Equivalência Terapêutica	

Medicamento	Data de Decisão	Indicações Terapêuticas		RCT			Avaliação INFARMED, I.P.	
		RCM	Validadas	RCT	Delimitação	Conclusão	Comparador	Conclusão
Stivarga (Regorafenib)	08/03/2018	<p>Tratamento em monoterapia de doentes adultos com:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cancro colorectal (CCR) metastático que foram previamente tratados com, ou não são considerados elegíveis para as terapêuticas disponíveis (quimioterapia à base de fluoropirimidinas, uma terapêutica anti-VEGF e uma terapêutica anti-EGFR; - Tumores do estroma gastrointestinal (GIST) não ressecáveis ou metastáticos que progrediram ou que são intolerantes ao tratamento prévio com imatinib e sunitinib; - Carcinoma hepatocelular (CHC) que foram previamente tratados com sorafenib. 	<p>Doentes adultos com tumores do estroma gastrointestinal (GIST) não ressecáveis ou metastáticos que progrediram ou que são intolerantes ao tratamento prévio com imatinib e sunitinib</p>	DEMETRI et al.	<p>Superioridade para o outcome primário</p> <p>Sobrevivência livre de progressão (SLP)</p>	<p>O regorafenib associado aos MCS resultou numa SLP significativamente mais longa em comparação com o placebo associado aos melhores cuidados de suporte</p>	Melhores cuidados de suporte	VTA
Ramipril + Amlodipina KRKA	04/04/2018	<p>Terapêutica de substituição para o tratamento da hipertensão em doentes cuja tensão arterial já esteja adequadamente controlada com os componentes individuais administrados concomitantemente nas mesmas doses da combinação, mas em comprimidos separados.</p>	<p>Substituição dos monocomponentes nas situações em que os doentes já se encontram adequadamente controlados com ramipril e amlodipina administrados concomitantemente nas mesmas doses da combinação.</p>	Não identificado	-	-	Ramipril e Amlodipina isoladamente	Equivalência Terapêutica

Medicamento	Data de Decisão	Indicações Terapêuticas			RCT			Avaliação INFARMED, I.P.	
		RCM	Validadas	RCT	Delineamento	Conclusão	Comparador	Conclusão	
Lipocomb (Rosuvastatina + Ezetimiba)	10/04/2018	Adjuvante da dieta para o tratamento de hipercolesterolemia primária (exceto hipercolesterolemia familiar heterozigótica) como terapêutica de substituição em doentes adultos adequadamente controlados com as substâncias individuais administradas concomitantemente na mesma dose que na combinação de dose fixa, mas enquanto medicamentos separados.	Substituição dos monocomponentes nas situações em que os doentes já se encontram adequadamente controlados com rosuvastatina e ezetimiba administradas em simultâneo e na mesma dose	Não identificado	-	-	Rosuvastatina e Ezetimiba isoladamente	Equivalência Terapêutica	
Rozor (Rosuvastatina + Ezetimiba)	27/04/2018	Adjuvante da dieta para o tratamento de hipercolesterolemia primária, como terapêutica de substituição, em doentes adultos adequadamente controlados com as substâncias individuais administradas concomitantemente na mesma dose que na combinação de dose fixa, mas enquanto medicamentos separados	Substituição dos monocomponentes nas situações em que os doentes já se encontram adequadamente controlados com rosuvastatina e ezetimiba administradas em simultâneo e na mesma dose	Não identificado	-	-	Rosuvastatina e Ezetimiba isolados	Equivalência Terapêutica	

Medicamento	Data de Decisão	Indicações Terapêuticas		RCT			Avaliação INFARMED, I.P.	
		RCM	Validadas	RCT	Delineamento	Conclusão	Comparador	Conclusão
Vargatef (Nintedanib)	09/05/18	Associação com docetaxel para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não- pequenas células (CPNPC) localmente avançado, metastático ou localmente recorrente, com histologia tumoral de adenocarcinoma, após quimioterapia de primeira linha.	Associação com docetaxel para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não- pequenas células (CPNPC) localmente avançado, metastático ou localmente recorrente, com histologia tumoral de adenocarcinoma, após quimioterapia de primeira linha.	RECK <i>et al.</i>	Superioridade para o outcome primário Sobrevivência livre de progressão (SLP)	O nintedanib associado ao docetaxel resultou numa SLP significativamente mais longa em comparação com o grupo docetaxel associado a placebo	Docetaxel em combinação com os melhores cuidados médicos de suporte	Indicação de VTA Menor

Medicamento	Data de Decisão	Indicações Terapêuticas		RCT			Avaliação INFARMED, I.P.		
		RCM	Validadas	RCT	Delimitação	Conclusão	Comparador	Conclusão	
Blinicyto (Blinatumomab)	09/05/2018	Tratamento de adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo, em recaída ou refratária	Tratamento de adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo, em recaída ou refratária, com duas linhas prévias de tratamento (incluindo um tratamento prévio de salvamento)	KANTARJIAN et al.	Superioridade para o outcome primário Sobrevivência global (SG)	Aumento da SG a favorecer blinatumomab	Um regime contendo citarabina como, por exemplo, FLAG-IDA (associação de fludarabina, citarabina, idarrubicina e filgrastim) ou Um regime contendo vincristina como, por exemplo, hyper-CVAD (nos ciclos ímpares, ciclofosfamida hiperfraccionada, MESNA, vincristina, doxorubicina e dexametasona; nos ciclos pares, metotrexato em dose elevada e citosina arabinosido)	Sugestão de VTA moderado	
Symtuza (Darunavir + Cobicistate + Emtricitabina + Tenofovir alafenamida)	27/06/2018	Infeção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) em adultos e adolescentes	Infeção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) em adultos e adolescentes	ERON et al. MILLS et al. ORKIN et al.	Não-inferioridade para o outcome Resposta virológica	Não-inferioridade para o outcome Resposta virológica	Não-inferioridade para o outcome Resposta virológica	Darunavir + cobicistate e TDF (tenofovir disoproxil fumarate) + FTC (emtricitabine)	Indicativo de Equivalência

Medicamento	Data de Decisão	Indicações Terapêuticas		RCT			Avaliação INFARMED, I.P.	
		RCM	Validadas	RCT	Delimitação	Conclusão	Comparador	Conclusão
Oncaspar (Pegaspargase)	27/07/2018	Terapêutica combinada antineoplásica na leucemia linfocítica aguda (LLA) em doentes pediátricos desde o nascimento até aos 18 anos e em doentes adultos.	Em primeira linha Terapêutica combinada antineoplásica na leucemia linfocítica aguda (LLA) em doentes pediátricos desde o nascimento até aos 18 anos e em doentes adultos	PLACE <i>et al.</i>	Superioridade para o outcome primário Taxa de toxicidade associada à asparaginase Superioridade para o outcome primário	Frequência de reações adversas idêntica em ambos os grupos	L-asparaginase nativa de E. coli	Sugestão de VTA não quantificável em população pediátrica Comparabilidade de presumida em adultos
Xolair (Omalizumab)	16/08/2018	- Terapêutica complementar para melhorar o controlo da asma em doentes com asma alérgica grave persistente; - Urticária Crónica Espontânea (UCE)	Urticária Crónica Espontânea (UCE)	SAINI <i>et al.</i>	Superioridade para o outcome primário Alterações no UAS7	Dose única de 300 mg ou 600 mg demonstraram melhorias significativas no UAS7 em comparação com o placebo	Melhores cuidados de suporte	VTA
Kyprolis (Carfilzomib)	01/10/2018	Kyprolis em combinação com lenalidomida e dexametasona ou apenas com dexametasona está indicado para o tratamento de adultos com mieloma múltiplo que receberam, pelo menos, uma terapêutica prévia.	Kyprolis em combinação com lenalidomida e dexametasona está indicado para o tratamento de adultos com mieloma múltiplo que receberam, pelo menos, uma terapêutica prévia.	STEWART <i>et al.</i>	Superioridade para o outcome primário Sobrevivência livre de progressão (SLP)	Maior eficácia no outcome de SLP	Lenalidomida + Dexametasona	Indicação de VTA moderado

Medicamento	Data de Decisão	Indicações Terapêuticas		RCT			Avaliação INFARMED, I.P.	
		RCM	Validadas	RCT	Delineamento	Conclusão	Comparador	Conclusão
Celsior (Solu, -o para conserva, -o de (Fig-ós))	04/10/2018	Solução para conservação de órgãos torácicos (coração e pulmão) e órgãos abdominais (rim, fígado, pâncreas) para transplantação	Solução para conservação de órgãos torácicos (coração e pulmão) e órgãos abdominais (rim, fígado, pâncreas) para transplantação	VEGA et al.	Equivalência	Equivalente	Glutathione reduzida	Equivalência Terapêutica
Fenilefrina Aguettant	30/10/2018	Tratamento de hipotensão durante a anestesia espinal, epidural ou geral	Tratamento de hipotensão durante a anestesia espinal, epidural ou geral	Não identificado	-	-	Fenilefrina	Sugestão de Equivalência Terapêutica

Medicamento	Data de Decisão	Indicações Terapêuticas		RCT			Avaliação INFARMED, I.P.	
		RCM	Validadas	RCT	Delimitação	Conclusão	Comparador	Conclusão
Kisqali (Ribociclib)	22/11/2018	Em associação com um inibidor da aromatase e indicado para o tratamento de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático, recetor hormonal (HR) positivo, com fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo como terapêutica inicial de base endócrina com exclusão dos doentes com as seguintes características: - ECGO > I; - Com realização de terapêutica adjuvante ou neoadjuvante com um inibidor da aromatase nos últimos 12 meses; - Com metastização cerebral.	Em associação com um inibidor da aromatase e indicado para o tratamento de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático, recetor hormonal (HR) positivo, com fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo como terapêutica inicial de base endócrina com exclusão dos doentes com as seguintes características: - ECGO > I; - Com realização de terapêutica adjuvante ou neoadjuvante com um inibidor da aromatase nos últimos 12 meses; - Com metastização cerebral.	HORTOBAGYI <i>et al.</i>	Superioridade para o outcome primário Sobrevivência livre de progressão (SLP)	Melhoria com significado estatístico na SLP dos doentes a receber ribociclib e letrozol comparativamente com doentes a receber placebo e letrozol no conjunto de análise total	Letrozol	Prova de VTA

Medicamento	Data de Decisão	Indicações Terapêuticas		RCT			Avaliação INFARMED, I.P.	
		RCM	Validadas	RCT	Delimitação	Conclusão	Comparador	Conclusão
Spinraza (Nusinersen)	20/12/2018	Tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (SMA) 5q	Tratamento da SMA 5q, nos doentes com SMA tipo I, II e III	FINKEL <i>et al.</i>	Superioridade para ambos os outcomes primários (a) Evolução de resposta motora (b) Sobrevivência livre de evento	(a) % significativamente maior de crianças do grupo experimental tiveram respostas positivas (b) probabilidade superior de sobrevivência livre de evento significativamente superior no grupo experimental	Melhores Cuidados de Suporte	Prova de VTA maior em SMA tipo I Prova de VTA não quantificável em SMA tipo II e III
				MERCURI <i>et al.</i>	Superioridade para o outcome primário Evolução de resposta motora	Diferença significativa entre grupos a favor do grupo experimental		

Medicamento	Data de Decisão	Indicações Terapêuticas		RCT			Avaliação INFARMED, I.P.	
		RCM	Validadas	RCT	Delimitação	Conclusão	Comparador	Conclusão
Darzalex (Daratumumab)	28/12/2018	<p>Monoterapia no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída e refratário, cuja terapêutica anterior tenha incluído um inibidor do proteossoma e um imunomodulador e que tenham demonstrado progressão da doença à terapêutica anterior.</p> <p>- em combinação com lenalidomida e dexametasona ou com bortezomib e dexametasona no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos uma terapêutica anterior.</p> <p>- em combinação com bortezomib, melfalano e prednisona para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo não tratado previamente, não elegíveis para transplante autólogo de células estaminais.</p>	<p>Em combinação com lenalidomida e dexametasona ou com bortezomib e dexametasona no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos uma terapêutica anterior.</p>	DIMOPOULOS <i>et al.</i>	<p>Superioridade para o outcome primário</p> <p>Sobrevivência livre de progressão (SLP)</p>	<p>Maior eficácia no outcome de SLP</p>	<p>Lenalidomida + Dexametasona</p>	<p>Indicação de VTA não quantificável</p>

Medicamento	Data de Decisão	Indicações Terapêuticas		RCT			Avaliação INFARMED, I.P.	
		RCM	Validadas	RCT	Delimitação	Conclusão	Comparador	Conclusão
Abraxane (Nab-paclitaxel)	28/12/2018	<p>Abraxane em monoterapia é indicado para o tratamento do carcinoma da mama metastático em doentes adultos que falharam a terapêutica de primeira linha para a doença metastática e para os quais a terapêutica padrão com antraciclina não é indicada.</p> <p>Abraxane em associação com a gemcitabina é indicado para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com adenocarcinoma metastático do pâncreas, com utilização restrita a doentes com:</p> <ul style="list-style-type: none"> - níveis de bilirrubina total até 1,5 vezes o limite superior do normal (ULN), incluindo após colocação de stent; - idade inferior a 75 anos. 	<p>Abraxane em associação com a gemcitabina é indicado para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com adenocarcinoma metastático do pâncreas, com utilização restrita a doentes com:</p> <ul style="list-style-type: none"> - níveis de bilirrubina total até 1,5 vezes o limite superior do normal (ULN), incluindo após colocação de stent; - idade inferior a 75 anos. 	VON HOFF et al.	<p>Superioridade para o outcome primário</p> <p>Sobrevivência global (SG)</p>	<p>Aumento significativo da SG a favor de o nab-paclitaxel</p>	Gemcitabina	Prova de VTA

Medicamento	Data de Decisão	Indicações Terapêuticas		RCT			Avaliação INFARMED, I.P.	
		RCM	Validadas	RCT	Delimitação	Conclusão	Comparador	Conclusão
Stivarga (Regorafenib)	28/12/2018	<p>Monoterapia para o tratamento de doentes adultos com:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cancro colorectal (CCR) metastático que foram previamente tratados com, ou não são considerados elegíveis para as terapêuticas disponíveis. Estas incluem quimioterapia a base de fluoropirimidinas, uma terapêutica anti-VEGF e uma terapêutica anti-EGFR; - tumores do estroma gastrointestinal (GIST) não ressecáveis ou metastáticos que progrediram ou que são intolerantes ao tratamento prévio com imatinib e sunitinib; - carcinoma hepatocelular (CHC) que foram previamente tratados com sorafenib. 	<p>Monoterapia para o tratamento de doentes adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) que foram previamente tratados com sorafenib</p>	BRUIX et al.	<p>Superioridade para o outcome primário</p> <p>Sobrevivência global (SG)</p>	<p>Melhoria significativa na sobrevivência global para o grupo tratado com regorafenib</p>	Melhores Cuidados de Suporte	Indicação de VTA maior

Medicamento	Data de Decisão	Indicações Terapêuticas		RCT			Avaliação INFARMEDE, I.P.	
		RCM	Validadas	RCT	Delineamento	Conclusão	Comparador	Conclusão
Cloreto de Potássio 0.15% + Glucose 3.3% + Cloreto de sódio 0.3% Grifols Cloreto de Potássio 0.3% + Glucose 3.3% + Cloreto de sódio 0.3% Grifols	28/12/2018	Prevenção e tratamento da falta de potássio e/ou hipocalémia em casos em que seja necessário fornecimento de água, eletrólitos e hidratos de carbono, quando as medidas dietéticas ou os medicamentos por via oral não são adequados	Prevenção e tratamento da falta de potássio e/ou hipocalémia em casos em que seja necessário fornecimento de água, eletrólitos e hidratos de carbono, quando as medidas dietéticas ou os medicamentos por via oral não são adequados	Não identificado	-	-	Cloreto de Potássio 0,3% e Cloreto de Sódio 0,9% + Glucose 5%	Equivalência Terapêutica