

PROTOCOLO DE ESTUDO

LOOK-UP: ESTUDO DE FARMACOVIGILÂNCIA ATIVA DO MEDICAMENTO RINVOQ® (UPADACITINIB)

VERSÃO 0

31/03/2024

Investigador Principal: Inês Ribeiro Vaz

1. O LOOK-UP é um estudo clínico da iniciativa do investigador cujo promotor é o INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. O centro coordenador (planeamento e execução) e responsável pelo tratamento dos dados é a Unidade de Farmacovigilância do Porto da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.
2. O objetivo do estudo é a monitorização da segurança pós-comercialização do medicamento Rinvoq® (Upadacitinib) indicado para o tratamento de artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilartrite axial, dermatite atópica, colite ulcerosa e Doença de Crohn, e cujo Titular de Autorização de Introdução no Mercado é a AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.
3. Por força contratual, o recrutamento de participantes terá de cessar a 30 de outubro de 2024, para que seja possível analisar os dados recolhidos e elaborar o relatório final a enviar ao promotor do estudo (Infarmed, I.P.) até ao dia 31 de dezembro de 2024.
4. Este estudo é da iniciativa do investigador e o protocolo será registado na plataforma do *Catalogue of RWD Studies* da Agência Europeia de Medicamentos, após aprovação do promotor. Os resultados e as conclusões resultantes da realização deste estudo serão objeto de elaboração de um relatório final a ser enviado ao promotor.

ESTE DOCUMENTO É CONFIDENCIAL

As informações contidas neste documento são confidenciais e destinam-se exclusivamente aos investigadores, consultores e comités de ética independentes aplicáveis. Fica entendido que esta informação não será divulgada a terceiros sem uma autorização prévia, formalmente concedida por escrito pelo promotor do estudo.

**LOOK-UP: ESTUDO DE FARMACOVIGILÂNCIA ATIVA DO MEDICAMENTO RINVOQ®
(UPADACITINIB)**

Versão do protocolo	0	Data do documento	31/03/2024
Investigador Principal	Inês Ribeiro Vaz <i>Unidade de Farmacovigilância do Porto, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto / Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde (CINTESIS)</i> <i>Rua Doutor Plácido da Costa, 4200-450 Porto, Portugal</i>		
Autores do protocolo	IRV, RFS, MQ, CS, JP		

LOOK-UP: ESTUDO DE FARMACOVIGILÂNCIA ATIVA DO MEDICAMENTO RINVOQ® (UPADACITINIB)

1. Apresentação do estudo

Título do estudo (PT / ENG)

Estudo de Farmacovigilância Ativa do Medicamento Rinvoq® (Upadacitinib) / Active Pharmacovigilance Study of Rinvoq® (Upadacitinib)

Acrónimo do estudo

LOOK-UP

Timeline

Início do estudo: 01/05/2024

Fim do estudo: 31/12/2024

Promotor e Instituição coordenadora do estudo

O presente estudo, cujo protocolo se encontra descrito nas páginas seguintes, é promovido e financiado pelo INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

A responsabilidade pelo planeamento e execução deste estudo foi encomendada à Unidade de Farmacovigilância do Porto, sediada na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Esta unidade regional é parte integrante do Sistema Nacional de Farmacovigilância, sob coordenação da Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM) do INFARMED, I.P.

Equipa de investigação

Função no estudo	Nome	Afiliação institucional
Investigador Principal	Inês Ribeiro Vaz, PharmD, PhD	Unidade de Farmacovigilância do Porto / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto / CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde inesvaz@med.up.pt
Co-investigador	Renato Ferreira da Silva, PharmD	Unidade de Farmacovigilância do Porto / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto / CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde rsilva@med.up.pt
Co-investigador	Mário Quesada, PharmD	Unidade de Farmacovigilância do Porto mquesada@med.up.pt
Co-investigador	Carolina Rodriguez, PharmD, PhD	Unidade de Farmacovigilância do Porto carolinaamei@med.up.pt
Co-investigador	Cristina Santos, Stat, PhD	Faculdade de Medicina da Universidade do Porto / CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde csantos@med.up.pt
Co-investigador	Jorge Junqueira Polónia, MD, PhD	Unidade de Farmacovigilância do Porto / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto / CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde jjpolonia@gmail.com
Colaboradores	Augusto Santos, Luís Gouveia, Inês Lourenço, Beatriz Mós, Isabel Vieira, Juliana Macedo, Ana Abreu	Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Centros de estudo previstos		
Investigador local	Manuela Pinto, PharmD	Unidade Local de Saúde de São João, EPE manuela.milne@chsj.min-saude.pt
Investigador local	Marta Pereira, PharmD	Unidade Local de Saúde de Santo António, EPE martapereira.farmacia@chporto.min-saude.pt
Investigador local	Nuno Miguel Rodrigues, PharmD	Unidade Local de Saúde de Gaia/Espinho, EPE nuno.miguel.rodrigues@ulsge.min-saude.pt

2. Introdução e Racional

Evidência clínica da segurança do medicamento

O upadacitinib (Rinvoq[®]) é um inibidor seletivo e reversível da Janus Kinase (JAK) do tipo 1, aprovado na Europa a 16 de dezembro de 2019, e está indicado para o tratamento artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilartrite axial, dermatite atópica, colite ulcerosa e Doença de Crohn (1).

Contendo uma substância ativa recentemente introduzida no mercado, o Rinvoq[®] encontra-se incluído na lista de medicamentos sob monitorização adicional (2) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA, da denominação em inglês) pelo que se justifica uma monitorização ativa da sua segurança em contexto real. Além disso, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC, da denominação em inglês), recomendou medidas adicionais para minimização do risco de ocorrência de efeitos indesejáveis graves associados aos medicamentos da classe de inibidores das JAK, quando utilizados para tratar doenças inflamatórias crónicas. Estes efeitos indesejáveis incluem doenças cardiovasculares, coágulos sanguíneos, cancro e infeções graves (3).

Estudos recentes destacam o papel crucial dos inibidores de JAK no tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias, conforme o âmbito deste estudo. Em países ocidentais, estima-se que as doenças autoimunes afetem entre 3% a 5% da população. A manifestação da autoimunidade e de muitas condições inflamatórias acredita-se resultar de uma interação multifacetada e não completamente compreendida de vários fatores, incluindo genética do hospedeiro, microbiota e influências ambientais, que levam a respostas aberrantes de células T e/ou células B contra tecidos do hospedeiro, resultando em danos teciduais. Mutações germinativas específicas são identificadas como a causa de síndromes autoinflamatórias raras, enquanto as respostas imunes também são cruciais na patogénese de doenças atópicas (4).

Para os seguintes grupos de doentes, o PRAC recomenda que estes medicamentos só devam ser utilizados caso não existam alternativas de tratamento adequadas: (i) doentes com 65 anos de idade ou mais; (ii) fumadores atuais ou com um longo histórico de tabagismo; e (iii) indivíduos com risco elevado de problemas cardiovasculares graves, como ataques cardíacos ou AVC, ou com maior probabilidade de desenvolver cancro (5).

Adicionalmente, é aconselhável que os inibidores das JAK sejam utilizados com precaução em doentes com fatores de risco para tromboembolismo venoso, como a formação de coágulos sanguíneos em veias profundas ou nos pulmões. Sempre que possível, deve

considerar-se a redução das doses em doentes com risco aumentado de tromboembolismo venoso, cancro ou problemas cardiovasculares graves. (3)

Dentro dos extensos dados de segurança para todos os inibidores de JAK, foram observados eventos adversos cardíacos significativos entre os participantes dos ensaios clínicos, especialmente aqueles predispostos a tais riscos. A análise das taxas de incidência em populações de ensaios clínicos mostra pouca diferença entre os vários inibidores de JAK. Esta observação poderia levar à hipótese de que os efeitos anti-inflamatórios dos inibidores JAK podem potencialmente mitigar esses riscos. No entanto, é crucial reconhecer a possibilidade de que mecanismos opostos possam cancelar os efeitos uns dos outros, resultando em um impacto global neutro (6).

Numa meta-análise envolvendo 14 fontes de pós-comercialização em toda a Europa, Estados Unidos e Japão, 84 % dos doentes tratados com um inibidor de JAK, Baricitinib, foram emparelhados por score de propensão 1:1 com receptores de inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) para uma análise comparativa de episódios trombóticos venosos (ETV). Este estudo é o maior até à data a avaliar ETV, eventos adversos cardíacos (EAC) e infeções graves entre pacientes tratados com baricitinib versus TNFi. Os doentes tiveram um seguimento médico de 9 meses, 97 pacientes apresentaram VTE no grupo do baricitinib, resultando em taxas de incidência relativas (IRR) globais do Baricitinib comparado com TNFi de 1,51 (IC 95% 1,10, 2,08) para ETV, 1,54 (IC 95% 0,93, 2,54) para EAC e 1,36 (IC 95% 0,86, 2,13) para infeção grave (7)(8).

Relativamente a malignidades, ao examinar os inibidores de JAK, todos os doentes apresentaram taxas de incidência de malignidade aproximadamente iguais. Linfoma e cancro do pulmão são as malignidades mais comumente observadas. Quanto ao upadacitinib, existem estudos de segurança provenientes de ensaios clínicos acessíveis. Um deles mostra um período de dados de 3 anos de um estudo em curso, revelando um perfil de segurança semelhante ao Adalimumab para certos eventos adversos, incluindo cancros (6). Um outro estudo, ainda mais extenso no número de doentes, combina dados de ensaios do upadacitinib para várias condições; a revisão consolidada de segurança, com mais de 15,000 anos-paciente de exposição, demonstra um perfil de segurança globalmente favorável, com incidências de cancro semelhante às dos comparadores ativos. Outra meta-análise, englobando dados de 78 ensaios e estudos de longo prazo com vários inibidores de JAK, avaliou as taxas de incidência de cancro em diferentes tratamentos. Embora os inibidores de JAK não tenham mostrado riscos aumentados de cancro quando comparados com placebo

ou metotrexato, houve um aumento notável quando comparados com TNFis (9).

Racional para a realização do estudo

Tendo em consideração a consulta prévia dos prestadores de cuidados na região adstrita à UFPorto, em particular farmacêuticos especialistas em farmácia hospitalar, constatou-se um crescente uso do Rinvoq® nos esquemas terapêuticos de diversas condições clínicas. Esta tendência é particularmente notória no tratamento de doenças inflamatórias intestinais, tais como a colite ulcerosa e a Doença de Crohn, cuja incidência tem vindo a aumentar na população. Este fenómeno não só destaca a relevância do medicamento como uma opção terapêutica emergente, mas também a necessidade urgente de monitorizar de forma rigorosa e contínua a sua segurança no contexto da prática clínica real.

A implementação de um estudo de vigilância metodologicamente robusto é essencial para garantir a segurança e eficácia do Rinvoq® na prática clínica. Neste contexto, surge o estudo LOOK-UP, que visa contribuir para aumentar o conhecimento existente sobre o perfil de segurança do medicamento.

3. Questão de investigação e Objetivos

Finalidade do estudo

A finalidade principal do LOOK-UP é implementar um estudo de farmacovigilância ativa dentro do contexto dos cuidados de saúde, com o objetivo primário de gerar evidência clínica sobre a segurança do Rinvoq® para suporte à tomada de decisão clínica e regulatória.

Objetivo primário

Quantificar a incidência de eventos adversos em doentes com prescrição médica de Rinvoq®. Será dada particular atenção a eventos adversos graves e já descritos na literatura prévia:

- Neoplasias malignas, excluindo cancro de pele não-melanoma;
- Cancro de pele não-melanoma (NMSC);
- Eventos cardiovasculares adversos *major* (MACE);
- Tromboembolismo venoso (VTE);
- Infecções graves e oportunistas, incluindo herpes zóster e tuberculose;
- Perfurações gastrointestinais;

- Lesões hepáticas, incluindo lesão hepática induzida por medicamento;
- Fraturas ósseas;
- Mortalidade por todas as causas.

Objetivos secundários

- Descrever a incidência dos eventos adversos (com base no objetivo principal) entre subgrupos de doentes expostos ao Rinvoq[®]: (i) os muito idosos (≥ 75 anos de idade); (ii) doentes com insuficiência hepática moderada (quando possível, utilizando medidas substitutivas disponíveis dentro de uma determinada fonte de dados); e (iii) doentes com insuficiência renal grave (quando possível, utilizando medidas substitutivas disponíveis dentro de uma determinada fonte de dados).
- Caracterizar o perfil de eventos adversos autoreportados pelos doentes, classificando-os de acordo com os termos MedDRA.

Objetivo exploratório

Avaliar a adesão às medidas de minimização de risco recomendadas pelo PRAC para uma utilização segura do Rinvoq[®].

4. Métodos

Tipo de estudo

Estudo de segurança pós-autorização (PASS) de fase 4.

Desenho de estudo

Estudo de coorte observacional, de natureza multicêntrica e ambispetiva.

O desenho ambispetivo permitirá incluir duas abordagens distintas na monitorização dos doentes: prospetiva e retrospectiva. Este desenho assegura uma análise abrangente da segurança do medicamento, incluindo dados de segurança tanto dos doentes que iniciam o tratamento após o recrutamento (prospetivo), como daqueles que já se encontram em tratamento (retrospectivo).

Centros de estudo

O Rinvoq[®] é um medicamento sujeito a prescrição médica obrigatória e restrito a uso exclusivamente hospitalar. Em virtude deste enquadramento, os centros envolvidos no

estudo serão exclusivamente instituições hospitalares. Para fins de praticidade e eficiência logística, a seleção dos hospitais participantes será limitada à região adstrita à UFPorto, especificamente o distrito do Porto.

Seleção de participantes

Serão incluídos doentes, retrospectivamente e prospetivamente à data de início do estudo, de hospitais do distrito do Porto que cumpram, cumulativamente, com os seguintes critérios de inclusão:

- (i) prescrição médica de Rinvoq[®] a partir de 01 de janeiro de 2024;
- (ii) 18 ou mais anos de idade à data do recrutamento; e
- (iii) consentimento expresso para participação no estudo.

Serão excluídos doentes que, à data do recrutamento:

- (i) apresentem algum grau de incapacidade cognitiva que os impeça de responder a um questionário implementado por via telefónica;
- (ii) participem num ensaio clínico de fase I, II ou III;
- (iii) esperança média de vida inferior a 1 mês; ou
- (iv) não apresentem um contacto telefónico válido.

O processo de seleção e recrutamento será da responsabilidade dos farmacêuticos hospitalares em cada centro de estudo, realizado no ato da dispensa do Rinvoq[®] na farmácia de ambulatório hospitalar.

Tamanho da amostra

Com base numa estimativa de que 25% dos doentes na população em estudo possam apresentar reações adversas (1), seria necessário um tamanho de amostra de 289 indivíduos para estimar esta proporção com uma margem de erro de 5% e um nível de confiança de 95% (10). No entanto, devido ao tempo limitado disponível para o recrutamento e monitorização dos participantes, previsto para 3 meses, e para assegurar a viabilidade do estudo, optou-se por um tamanho de amostra de 150 indivíduos. Com este número de participantes, e mantendo um nível de confiança de 95%, a margem de erro esperada ajusta-se para aproximadamente 7% (10).

Período de seguimento

O período de seguimento prospetivo de cada doente recrutado será de 3 meses a partir do início do tratamento com Rinvoq[®] (*index treatment*). No caso de doentes que já fazem tratamento com Rinvoq[®] à data do recrutamento, para além da recolha de dados retrospectiva, será também feita a sua monitorização por 3 meses após o recrutamento.

Perdas de seguimento:

- Doente recrutado para o estudo que não atende às chamadas telefónicas dos investigadores até um máximo de 2 ou 5 dias após o contacto de acompanhamento (ver secção “*Monitorização & contactos de seguimento*”). Os participantes receberão até um máximo de 5 chamadas para os contactos telefónicos disponíveis, em diferentes dias e horários; ou
- Doente que falece durante o período de estudo.

Desistência:

Os participantes podem retirar-se voluntariamente do estudo por qualquer motivo, a qualquer momento. Podem ainda ser considerados retirados se manifestarem a intenção de se retirar.

Variável de exposição

Exposição ao Rinvoq[®] (Upadacitinib) em formulação aprovada pela autoridade reguladora portuguesa (comprimido de libertação prolongada de 15, 30 ou 45mg).

Variáveis dependentes (*outcomes*)

Outcome primário

Incidência de eventos adversos que surgem durante o período de seguimento estabelecido, codificados de acordo com a terminologia MedDRA.

A ocorrência de eventos adversos será questionada de forma aberta / não direcionada. Os doentes serão incentivados a reportar, quando questionados, qualquer evento indesejado que experienciem durante o tratamento, sem se restringir a eventos adversos específicos previamente definidos.

Para cada evento adverso reportado, será solicitada a data de início, evolução, duração dos sintomas (se recuperado), gravidade/impacto dos sintomas (incluindo assistência médica e hospitalização) e a dosagem do Rinvoq[®] à data do evento reportado (15, 30 ou 45mg).

Evento Adverso:

Qualquer acontecimento prejudicial que ocorra durante o tratamento com um medicamento que pode ou não ter uma relação causal com esse tratamento (11).

Evento Adverso Grave:

Um evento adverso grave é qualquer acontecimento prejudicial que:

- Resulta em morte;
- É potencialmente fatal*;
- Motiva hospitalização ou prolongamento da hospitalização existente;
- Resulta em incapacidade persistente ou significativa;
- É uma anomalia congênita ou defeito de nascimento;
- É um evento médico importante†.

*O termo "potencialmente fatal" na definição de "grave" refere-se a um evento no qual o doente estava em risco de morte no momento do evento; não se refere a um evento que, hipoteticamente, poderia ter causado a morte se fosse mais grave.

†Eventos médicos importantes que podem não ser imediatamente potencialmente fatais ou resultar em morte ou hospitalização, mas podem colocar o doente em risco ou exigir intervenção para evitar um dos outros resultados listados na definição acima.

Reação Adversa a Medicamento:

Qualquer evento adverso para o qual existe uma relação causal estabelecida entre o evento e o medicamento.

Avaliação de causalidade

A avaliação da causalidade dos eventos adversos ao Rinvoq[®] será realizada através do método de introspeção global. Para classificar a probabilidade de causalidade, será adotada a escala da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 1991 (11): definitiva (certa), provável e possível.

Outcome exploratório

Taxa de incumprimento das recomendações do PRAC, i.e., quantificar a frequência com que os doentes com fatores de risco identificados recebem prescrição de Rinvoq[®], apesar da existência de alternativas terapêuticas viáveis. São considerados doentes com fatores de risco:

- doentes com 65 anos de idade ou mais;
- fumadores atuais ou com um longo histórico de tabagismo;
- indivíduos com risco elevado de problemas cardiovasculares graves, como ataques cardíacos ou AVCs, ou com maior probabilidade de desenvolver cancro.

Para avaliar este outcome, será realizado um contacto direto com o especialista clínico do hospital onde o doente foi recrutado, para averiguar a existência de uma alternativa terapêutica. Um caso será considerado como *em incumprimento* face às recomendações aprovadas, sempre que um doente medicado com Rinvoq[®] apresente um dos fatores de risco mencionados e, simultaneamente, existir uma alternativa terapêutica viável disponível.

Co-variáveis

A seguinte informação será recolhida após recrutamento:

- Peso e altura (para calcular o índice de massa corporal [IMC]);
- Detalhes de contacto;
- Profissão/atividade;
- Data de início do tratamento;
- Número do lote;
- Data prevista de término da monitorização;
- Hábitos tabágicos;
- Hábitos de consumo de álcool;
- Histórico de alergias alimentares;
- Histórico de alergias a medicamentos (substâncias ativas e/ou excipientes);
- Gravidez (incluindo idade gestacional) e amamentação;
- Dosagem do Rinvoq[®] (15, 30 ou 45mg);

- Medicação concomitante (nas últimas 2 semanas), incluindo qualquer tratamento antibacteriano em curso;
- Antecedentes de ataques cardíacos ou AVC;
- Doença oncológica ativa;
- Antecedentes de doença oncológica;
- História familiar de doença oncológica;
- Diagnóstico médico de infeção ativa;
- Sinais ou sintomas sugestivos de infeção ativa;
- Histórico de artrite reumatóide;
- Histórico de artrite psoriática;
- Histórico de espondilartrite axial;
- Histórico de dermatite atópica;
- Histórico de colite ulcerosa;
- Histórico de doença de Crohn.

Procedimentos & Avaliações

Avaliação de elegibilidade & recrutamento

Sempre que uma dispensa de uma prescrição médica do medicamento em estudo surja na farmácia de ambulatório, o farmacêutico deverá proceder à avaliação da elegibilidade do doente, com base nos critérios descritos no protocolo. Caso o doente seja considerado elegível, ser-lhe-á proposta a participação no estudo.

É imperativo assegurar que toda a informação sobre o estudo e os direitos de participação sejam lidos ao doente. Adicionalmente, deverá ser entregue um folheto informativo detalhado acerca do estudo. Posteriormente, o consentimento informado livre e esclarecido será recolhido, e também assinado pelo farmacêutico. Concluída esta fase, o investigador local deverá ser prontamente informado sobre o recrutamento de um novo doente. A informação do doente deve ser, então, inserida na base de dados do estudo num prazo máximo de 48 horas.

No caso de uma nova prescrição, o doente será incluído apenas na monitorização prospetiva, devendo ser registada a data prevista para o início do tratamento. Se for identificado que se trata de uma renovação de prescrição, o doente será integrado na monitorização ambispetiva.

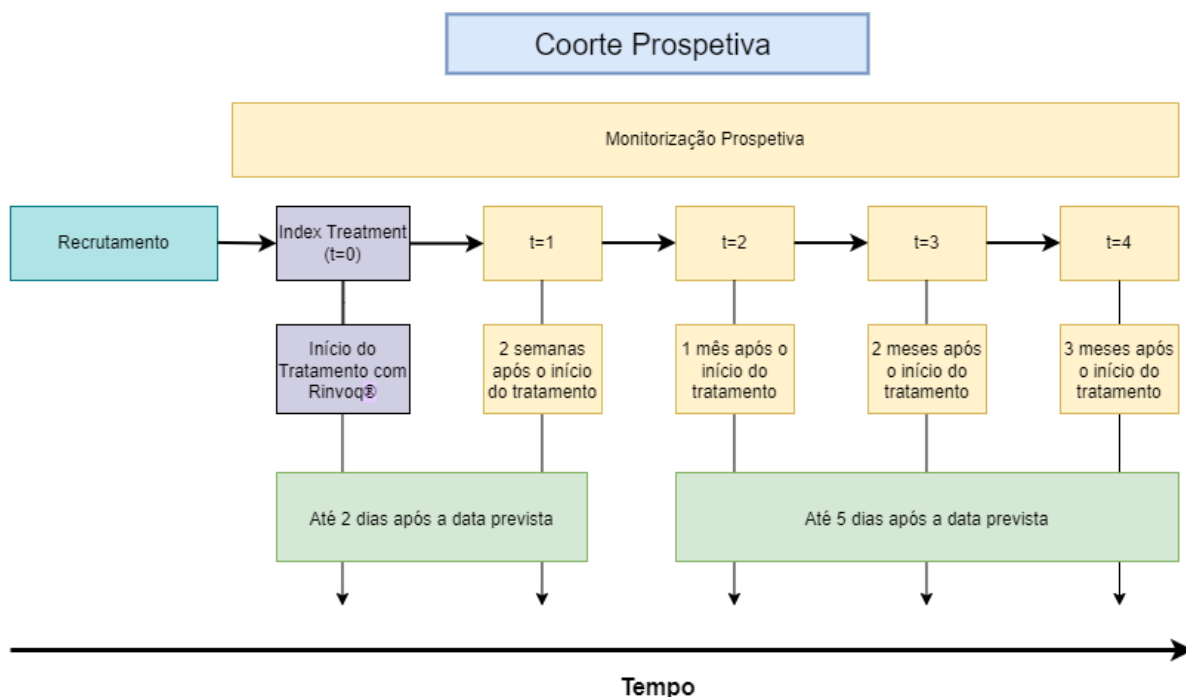
Monitorização & contactos de seguimento

Para efeitos de esquema de monitorização, foi definido que o *index date* corresponde à data da primeira prescrição de Rinvoq[®]. O *index treatment* foi definido como o primeiro dia de tratamento com Rinvoq[®].

Monitorização da coorte prospectiva

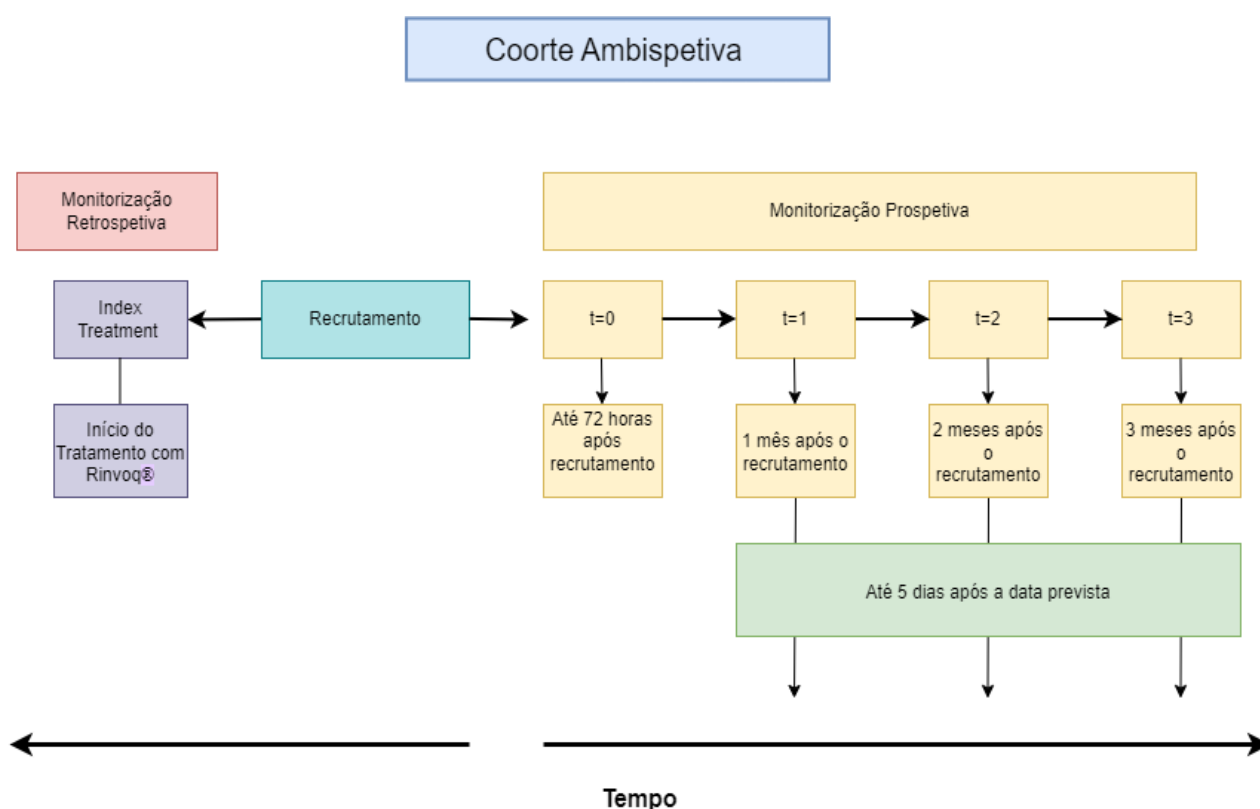
No caso da monitorização prospectiva, a equipa de investigação deve proceder a um primeiro contacto à data documentada no recrutamento para o início de tratamento (contacto de *baseline*; **t=0**). O t=0 (*index treatment*) estabelece a referência para os contactos subsequentes. As tentativas para os contactos t=0 e t=1 são consideradas válidas se realizadas até dois dias após a data prevista. Para os contactos t=2, t=3 e t=4, as tentativas são consideradas válidas se ocorrerem até cinco dias após a data prevista.

Os contactos de seguimento foram planeados para avaliar continuamente os eventos adversos e quaisquer alterações no estado clínico dos doentes. Os intervalos para estes contactos foram estabelecidos com base no tempo decorrido desde o t=0: **t=1** ocorre duas semanas após; **t=2**, um mês após; **t=3**, dois meses após; e **t=4** três meses após.



Monitorização da coorte ambispetiva

Esta monitorização terá a componente retrospectiva associada à prospetiva. O primeiro contacto ao doente irá registar dados retrospectivos, e será realizado até um prazo máximo de 72 horas após o recrutamento (contacto de *baseline*; $t=0$). Os contactos de seguimento (monitorização prospetiva) foram planeados para avaliar continuamente os eventos adversos e quaisquer alterações no estado clínico dos doentes. Os intervalos para estes contactos foram estabelecidos com base no tempo decorrido desde o recrutamento: $t=1$ ocorre um mês após; $t=2$, dois meses após; e $t=3$, três meses após. As tentativas de contacto são consideradas válidas se realizadas até cinco dias após a data de recrutamento.



Limitações previstas

Considerando o desenho e as metodologias adotadas neste protocolo de estudo, algumas limitações são inevitáveis e devem ser reconhecidas. A dependência dos relatos dos doentes quanto aos eventos adversos introduz potenciais vieses de memória ou informação, particularmente nos casos de eventos leves ou de manifestação tardia. Este risco é particularmente acentuado na fase retrospectiva, ainda que não esteja ausente na prospetiva. Para minimizar estas limitações, será adotada uma metodologia aberta e não dirigida a eventos

adversos específicos. Os doentes serão incentivados a relatar todos os eventos adversos que experienciarem ao longo do período de monitorização, sem restrições quanto à sua natureza, duração ou à aparente relação de causalidade com o medicamento. Este incentivo à comunicação aberta visa garantir uma recolha integral e fidedigna de todos os eventos adversos.

A janela temporal de 3 meses para o seguimento dos doentes constitui outra limitação, especialmente para a identificação de eventos adversos tardios que possam ocorrer além do período de seguimento de três meses. A perda de seguimento, seja devido à progressão da doença para estados mais graves, óbito, ou simples desistência dos doentes, representa uma limitação importante, particularmente pela dificuldade ou impossibilidade de obter informações adicionais nesses casos. Nos casos de progressão para agravamento do estado de saúde ou óbito, a recolha de dados até o ponto de interrupção do seguimento será maximizada para garantir a inclusão desses dados na análise. Estratégias estatísticas, como a análise de sobrevivência e o uso de métodos para lidar com dados censurados, serão empregues para compensar a perda de dados e minimizar o seu impacto na interpretação dos resultados do estudo.

Adicionalmente, a natureza observacional do estudo traz limitações intrínsecas e não modificáveis quanto à capacidade de estabelecer inferências causais definitivas. É importante salientar que o objetivo primário do estudo não é determinar causalidade, mas sim documentar, caracterizar e quantificar eventos adversos da utilização deste medicamento na prática clínica real, ainda que a análise de causalidade de cada caso esteja prevista.

O facto do recrutamento se concentrar essencialmente em hospitais do distrito do Porto pode suscitar questões sobre a generalização dos resultados. Ainda assim, não se antecipa um padrão de pacientes substancialmente diferente de outras regiões, tendo em conta a epidemiologia das doenças para o qual o medicamento tem indicação terapêutica aprovada e, por isso, no padrão de prescrição. Em consequência, e embora a dificuldade no recrutamento seja uma possibilidade, prevê-se que o elevado padrão de prescrição do Rinvoq[®] minimize este risco, assegurando a obtenção de uma amostra representativa e relevante para o estudo.

Análise de dados

Será realizada uma análise descritiva das variáveis de interesse. Variáveis categóricas serão apresentadas através de frequências absolutas e relativas, e variáveis contínuas, através de estatísticas descritivas, como média e desvio padrão, quartis, mediana, e valores mínimos e máximos.

Dados sociodemográficos serão descritos usando as medidas acima, conforme a caracterização de cada variável. As informações de história clínica de cada paciente também serão detalhadas.

Análises de regressão, univariada e multivariada, serão conduzidas para avaliar a relação entre fatores de risco e eventos adversos, dependendo do tamanho da amostra para conferir poder estatístico a esses testes.

Para responder ao objetivo primário do estudo, serão estimadas taxas de incidência de eventos adversos em termos globais, bem como por subgrupos. Serão realizadas sub-análises estratificadas por variáveis de interesse clínico, como a gravidade dos eventos, a dosagem do Rinvoq® (15mg, 30mg, 45mg), histórico de alergias, entre outras.

Será realizada análise de sobrevivência para avaliar o tempo até à ocorrência de eventos adversos, permitindo a identificação de padrões temporais nos eventos adversos, considerando a possibilidade de censura de dados (por exemplo, quando os doentes deixam de ser seguidos no estudo por desistência ou outro motivo). Serão utilizadas curvas de Kaplan-Meier para ilustrar graficamente a probabilidade acumulada de não ocorrência de eventos adversos ao longo do tempo. Adicionalmente, empregar-se-ão testes estatísticos como o log-rank para comparar as curvas de sobrevivência entre diferentes subgrupos de pacientes, permitindo identificar diferenças significativas na incidência de eventos adversos entre estes grupos. Quando apropriado, a modelagem de riscos proporcionais de Cox será utilizada para avaliar o impacto de variáveis específicas, como idade, sexo, comorbilidades e outros fatores relevantes, no risco de ocorrência de eventos adversos.

Por fim, serão ainda consideradas análises de subgrupos e de sensibilidade.

5. Considerações éticas e proteção dos participantes

Conformidade Regulamentar e Ética

Este estudo foi concebido e será implementado e reportado de acordo com as *ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice*, com as regulamentações locais aplicáveis e com os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsínquia.

Proteção dos participantes / Consentimento informado

Este estudo observacional não trará aos participantes qualquer risco ou encargo. O único desconforto previsto é a resposta a questionários telefónicos para os quais será solicitado previamente o consentimento informado livre e esclarecido a cada participante. Não existindo benefícios imediatos, a análise dos dados pode resultar em benefícios futuros para melhoria da prática clínica e segurança dos doentes.

A privacidade e a proteção dos dados estão asseguradas de acordo com o Regulamento Geral de Proteção de Dados da UE. Os dados recolhidos são exclusivamente para fins de investigação científica no âmbito deste trabalho de investigação a pedido do INFARMED, I.P.. A confidencialidade e a privacidade dos dados são garantidas pelo anonimato na transcrição das respostas telefónicas, assegurando-se que a identificação dos participantes é irreversível. A segurança e a proteção dos dados são asseguradas através do armazenamento dos mesmos num equipamento protegido por palavra-passe acedido apenas pelos investigadores.

O tratamento dos dados é considerado legal quando o participante dá o seu consentimento. Neste estudo, é dado o consentimento por escrito através de template próprio. A participação é de carácter livre e voluntário e o consentimento pode ser retirado a qualquer momento. O participante pode recusar participar, sem que tal facto tenha consequências para o mesmo.

6. Questões adicionais ao protocolo

Controlo de Qualidade

O estudo deverá ser conduzido de acordo com as *Good Pharmacoepidemiology Practices* (GPP; International Society for Pharmacoepidemiology, 2008) e o código de conduta da ENCePP (*European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance; European Medicines Agency*, 2018). Todos os investigadores têm experiência na realização de estudos de investigação clínica. A investigadora principal e os co-investigadores têm experiência adicional em estudos de farmacovigilância ativa e farmacoepidemiologia.

Reuniões internas periódicas da equipa de investigação serão realizadas no decurso do estudo, com o objetivo de harmonizar a codificação MedDRA dos eventos adversos e a análise de dados.

Os questionários serão inicialmente submetidos a um pré-teste com 10 doentes que estão a usar outro medicamento da classe dos inibidores de JAK, e que, portanto, não são elegíveis para o nosso estudo. Esta fase de teste visa garantir a adequação e compreensão do questionário para os participantes. Durante este pré-teste, será dada especial atenção à identificação e correção de quaisquer questões críticas relacionadas com a redação, erros ortográficos, sequência lógica e estrutura geral do questionário.

Gestão e notificação de eventos adversos

Todos os eventos adversos documentados durante o estudo, independentemente do seu propósito de gerar evidência científica neste estudo de vigilância pós-comercialização, devem também ser notificados para a base de dados *Eudravigilance* – através da plataforma Portal RAM

– de acordo com as orientações das GVP. Assim, todos os dados serão integrados na base de dados nacional e europeia de eventos adversos, como um mecanismo de partilha e transferência de dados de segurança e transparência, independentemente da sua relevância científica.

Os dados documentados no decorrer do estudo serão arquivados e mantidos em segurança e cumprindo os princípios de confidencialidade, e não serão partilhados com entidades externas ao Portal RAM. A proteção da identificação dos doentes está assegurada pelos procedimentos nacionais de notificação ao Portal RAM, com anonimato para os doentes e confidencialidade para os notificadores.

Alterações ao protocolo

Qualquer alteração ou adição ao protocolo só pode ser feita numa nova versão do protocolo que deve ser aprovada pelo Promotor e pelas Comissões de Ética locais. As alterações ao protocolo devem ser incluídas numa nova versão do protocolo, e uma descrição da alteração deve ser incluída no Registo de Revisões.

Adesão ao protocolo

Os investigadores asseguram que irão aplicar o protocolo com a devida diligência para evitar desvios. Se o Investigador Principal entender que um desvio ao protocolo melhoraria a condução do estudo, isto deve ser considerado uma alteração ao protocolo e aprovado pela Comissão de Ética. Todos os desvios ao protocolo serão documentados e discutidos com a equipa da estatística antes do fecho da base de dados e da realização da análise estatística.

Financiamento

Este estudo resultou de um contrato estabelecido entre o INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., e a Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP), através da Unidade de Farmacovigilância do Porto. Este contrato formaliza a colaboração entre as duas entidades, delineando as responsabilidades da FMUP na prestação do serviço, e os compromissos financeiros assumidos pelo INFARMED para apoiar a realização do estudo.

7. Referências

1. European Medicines Agency. Rinvoq: Upadacitinib [Internet]. [cited 2024 Mar 28]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq>

2. European Medicines Agency. [Internet]. [cited 2024 Mar 28]. Medicines under additional monitoring | European Medicines Agency. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medicines-under-additional-monitoring>
3. Hoisnard L, Lebrun-Vignes B, Maury S, Mahevas M, El Karoui K, Roy L, et al. Adverse events associated with JAK inhibitors in 126,815 reports from the WHO pharmacovigilance database. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1).
4. Damsky W, Peterson D, Ramseier J, Al-Bawardy B, Chun H, Proctor D, et al. The emerging role of Janus kinase inhibitors in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021 Mar 1;147(3):814–26.
5. Wlassits R, Müller M, Fenzl KH, Lamprecht T, Erlacher L. JAK-Inhibitors – A Story of Success and Adverse Events. Vol. 16, *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. Dove Medical Press Ltd; 2024. p. 43–53.
6. Fleischmann R. Recent issues in JAK inhibitor safety: perspective for the clinician. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022 Mar 4;18(3):295–307.
7. Salinas CA, Louder A, Polinski J, Zhang TC, Bower H, Phillips S, et al. Evaluation of VTE, MACE, and Serious Infections Among Patients with RA Treated with Baricitinib Compared to TNFi: A Multi-Database Study of Patients in Routine Care Using Disease Registries and Claims Databases. *Rheumatol Ther*. 2023 Feb 1;10(1):201–23.
8. Taylor PC, Takeuchi T, Burmester GR, Durez P, Smolen JS, Deberdt W, et al. Safety of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 4.6 and up to 9.3 years of treatment: final results from long-term extension study and integrated database. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Mar 28];81(3):335–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34706874/>
9. Russell MD, Stovin C, Alvey E, Adeyemi O, Chan CKD, Patel V, et al. JAK inhibitors and the risk of malignancy: a meta-analysis across disease indications. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Mar 28];82(8):1059–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37247942/>
10. Sample Size Calculator for Estimating a Proportion [Internet]. [cited 2024 Mar 29]. Available from: <https://statulator.com/SampleSize/ss1P.html>

11. Uppsala Monitoring Centre | UMC [Internet]. [cited 2024 Mar 29]. Available from: <https://who-umc.org/>

ATIVIDADES	PERÍODO (semanas)																																															
	Janeiro				Fevereiro				Março				Abril				Maio				Junho				Julho				Agosto				Setembro				Outubro				Novembro				Dezembro			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
1. Elaboração do protocolo e envio ao promotor																																																
2. Submissão à Comissão de Ética																																																
3. Recrutamento																																																
4. Tratamento e análise de dados																																																
5. Elaboração do relatório final																																																

M1

M2

M3

M4

- MILESTONES
- M1 - Parecer do promotor
 - M2 - Parecer da Comissão de Ética
 - M3 - Finalização do pré-tratamento da base de dados e da análise estatística
 - M4 - Submissão ao protomor do relatório final