



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mariana Rainho Simões

Relatório de Estágio sob a orientação da Dra. Diana Margarida Matias Rocha e Monografia intitulada “Caracterização dos processos de avaliação terapêutica de medicamentos utilizados no tratamento de fibrose quística” sob orientação da Professora Doutora Ana Sofia Martins Penedones, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mariana Rainho Simões

Relatório de Estágio sob a orientação da Dra. Diana Margarida Matias Rocha e Monografia intitulada “Caracterização dos processos de avaliação terapêutica de medicamentos utilizados no tratamento de Fibrose Quística” sob orientação da Professora Doutora Ana Sofia Martins Penedones, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Eu, Mariana Rainho Simões, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017254572, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Caracterização dos processos de avaliação terapêutica de medicamentos utilizados no tratamento de Fibrose Quística” apresentado 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, 6 de setembro de 2023.

Mariana Rainho Simões

(Mariana Rainho Simões)

AGRADECIMENTOS

Os meus agradecimentos estendem-se a todos aqueles que, de maneira direta ou indireta, fizeram parte deste meu percurso académico.

Aos meus familiares, particularmente pais e irmão, por todas as conversas, conselhos e advertências, fundamentais em cada passo dado.

À Bia, incondicional companheira, desde o primeiro dia. Presente em todos os momentos e em todas as aventuras.

À Teresa, presença assídua, pela entreaajuda e apoio. Por toda a motivação a cada obstáculo.

A todos os meus amigos e colegas de jornada, com quem pude partilhar momentos de desafio e de celebração.

À Professora Doutora Ana Sofia Martins Penedones, por toda a maestria em descomplicar o complexo, sensibilidade, auxílio e orientação na escrita da presente Monografia.

À Dra. Diana Rocha e a toda a equipa da Farmácia Dos Condados, pela oportunidade de aprendizagem proporcionada durante o meu estágio curricular, que contribuiu significativamente para a minha formação.

À Faculdade de Farmácia, à Universidade de Coimbra e a todos os seus docentes e não docentes, agradeço pela formação rigorosa e pela oportunidade de crescimento pessoal e académico.

Este percurso não teria sido igual sem vocês.

Celebro-o com todos aqueles que estiveram ao meu lado.

A todos vós,

Obrigada!

ÍNDICE GERAL

PARTE I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução.....	8
2. Análise SWOT	9
2.1. Pontos fortes (<i>Strengths</i>)	9
2.1.1. Localização e horário de funcionamento	9
2.1.2. Medicação hospitalar	10
2.1.3. Autonomia	10
2.2. Pontos fracos (<i>Weaknesses</i>)	10
2.2.1. Duração do estágio.....	10
2.2.2. Limitações do plano de estudos do MICF	11
2.2.3. Preparação de medicamentos manipulados.....	11
2.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	12
2.3.1. Aprendizagem e aplicação de conhecimentos	12
2.3.2. Serviços Farmacêuticos.....	12
2.3.3. Desenvolvimento de competências sociais e de comunicação	12
2.4. Ameaças (<i>Threats</i>).....	13
2.4.1. Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (LVMNSRM)	13
2.4.2. Aumento do preço de medicamentos.....	13
2.4.3. Medicamentos rateados e esgotados	14
2.4.4. Receita manual	14
2.4.5. Desacreditar medicamentos genéricos	14
3. Casos Práticos.....	15
3.1. Isotretinoína.....	15
3.2. Infecção urinária.....	15
3.3. Hemorroidas.....	16
3.4. Picadas de insetos	17
3.5. Micose nos pés	17
4. Conclusão	18
5. Referências Bibliográficas	19

PARTE II - MONOGRAFIA "Caracterização dos processos de avaliação terapêutica de medicamentos utilizados no tratamento de fibrose quística"

Resumo	24
Abstract	25
1. Introdução.....	26
1.1. Processo de avaliação de tecnologias de saúde em Portugal.....	27
2. Objetivo.....	27
3. Métodos.....	28
4. Resultados.....	28
4.1. Relatório de Avaliação de Financiamento Público - Symkevi® (Tezacaftor e Ivacaftor) em combinação com Kalydeco (Ivacaftor).....	29
4.2. Relatório de Avaliação de Financiamento Público - Orkambi® (Lumacaftor e Ivacaftor)	33
4.3. Relatório de Avaliação de Financiamento Público - Orkambi® (Lumacaftor e Ivacaftor)	36
4.4. Relatório de Avaliação de Financiamento Público - Kaftrio® (F/any).....	39
4.5. Relatório de Avaliação de Financiamento Público - Kaftrio® (F/F e F/MF).....	42
5. Discussão e Conclusão	46
6. Referências Bibliográficas.....	48

Índice de tabelas

Tabela 1. Análise SWOT relativa ao estágio na Farmácia Dos Condados	9
Tabela 2. Síntese dos medicamentos identificados de acordo com as suas designações comerciais e DCI (Denominação Comum Internacional)	29
Tabela 3. Análise comparativa entre os <i>outcomes</i> eleitos pela CATS e os <i>outcomes</i> avaliados nos ensaios clínicos de Symkevi® em doentes com a mutação <i>F508del</i> (F/F)	33
Tabela 4. Análise comparativa entre os <i>outcomes</i> eleitos pela CATS e os <i>outcomes</i> avaliados nos ensaios clínicos de Orkambi® para doentes com idades entre os 2 e os 11 anos e homocigóticos para a mutação <i>F508del</i> (F/F).....	36
Tabela 5. Análise comparativa entre os <i>outcomes</i> eleitos pela CATS e os <i>outcomes</i> avaliados nos ensaios clínicos de Orkambi® para doentes com idades superior a 12 anos e homocigóticos para a mutação <i>F508del</i> (F/F).....	39
Tabela 6. Análise comparativa entre os <i>outcomes</i> eleitos pela CATS e os <i>outcomes</i> avaliados nos ensaios clínicos de Kaftrio® para doentes com idade superior a 12 anos e com, pelo menos, uma mutação <i>F508del</i>	42
Tabela 7. Análise comparativa entre os <i>outcomes</i> eleitos pela CATS e os <i>outcomes</i> avaliados nos ensaios clínicos de Kaftrio® para doentes com idade superior a 12 anos, homocigóticos para a mutação <i>F508del</i> ou heterocigóticos para a mutação <i>F508del</i> com uma mutação MF.....	45

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Dos Condados



farmácia[®]
dos condados

Sob orientação da Dra. Diana Matias Rocha

Lista de Abreviaturas

ANF	Associação Nacional de Farmácias
DCI	Denominação Comum Internacional
FC	Farmácia Comunitária
FDC	Farmácia Dos Condados
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FGV	Farmácia Grão Vasco
FPS	Fator de Proteção Solar
IM	Interação Medicamentosa
LVMNSRM	Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MG	Medicamentos Genéricos
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
NCM	Nome Comercial do Medicamento
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PNV	Plano Nacional de Vacinação
PVA	Preço de Venda ao Armazenista
PVP	Preço de Venda ao Público
RM	Revisão da Medicação
SF	Serviços Farmacêuticos
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças (<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>)
TAF	Técnica Auxiliar de Farmácia

I. Introdução

Ao chegar ao final do quinto ano de estudos, e para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, é obrigatória a realização de, pelo menos, um estágio no âmbito da unidade curricular “Estágio Curricular” do quinto ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC)¹. No meu caso, e pelo facto de esta faculdade oferecer tal oportunidade aos seus estudantes, decidi realizar dois estágios curriculares: em Farmácia Comunitária (FC) e em Farmácia Hospitalar.

Após estabelecer contacto com a Farmácia Dos Condados (FDC) no sentido de avaliar a possibilidade de ser admitida para a realização do estágio, prontamente aceite, fui acolhida e recebida com total disponibilidade por parte de toda a equipa: claros sinais de elevada dedicação e profissionalismo. Tive, desta forma, a oportunidade de realizar o meu estágio curricular na FDC sob a orientação da Dra. Diana Rocha.

Durante o meu estágio em FC pude presenciar uma equipa de profissionais bem organizada, contemplando no seu grupo de trabalho oito farmacêuticos, uma Técnica Auxiliar de Farmácia (TAF) e uma responsável pela limpeza e manutenção do espaço. A FDC dispõe de espaço interior e exterior, zona de atendimento ao público, gabinete de atendimento personalizado, zona de lineares, aprovisionamento, receção de encomendas, armazém e laboratório em concordância com os requisitos legais². Faz, ainda, parte da Associação Nacional de Farmácias (ANF) e do grupo PhirstPharma, sendo aderente ao Programa Saúde.

Ao longo do estágio tive uma experiência abrangente da FC. Inicialmente, desempenhei tarefas de *back-office*, como receção de encomendas, organização da gestão e controlo de *stocks* e controlos de prazos de validade. Com o tempo, passei a observar atendimentos, assimilando conhecimentos valiosos sobre as interações e práticas adotadas. Por fim, com o desenvolvimento de várias competências, tive a oportunidade de realizar atendimentos autonomamente.

Neste relatório irei mencionar atividades e conhecimentos adquiridos e consolidados, realizar uma análise SWOT (Pontos Fortes – *Strengths*, Pontos Fracos – *Weaknesses*, Oportunidades – *Opportunities*, Ameaças – *Threats*) e fornecer observações de casos práticos, fazendo uma avaliação geral do estágio curricular de 670 horas realizado na FDC.

2. Análise SWOT

A seguinte análise SWOT apresenta as vantagens competitivas e as limitações/deficiências de uma organização (Pontos Fortes – *Strengths* e Pontos Fracos – *Weaknesses*), bem como estuda fatores externos que possam ser úteis ou negativos (Oportunidades – *Opportunities* e Ameaças – *Threats*), oferecendo perspectiva própria fundamentada. Ao analisar estes fatores, é possível traçarem-se novos planos, visando, simultaneamente, melhorar os pontos fortes, eliminar os pontos fracos, aproveitar as oportunidades e reduzir as ameaças³.

Tabela 1. Análise SWOT relativa ao estágio na Farmácia Dos Condados.

Pontos Fortes – <i>Strengths</i>	Pontos Fracos – <i>Weaknesses</i>
<ul style="list-style-type: none">• Localização e horário de funcionamento;• Medicação hospitalar;• Autonomia.	<ul style="list-style-type: none">• Duração do estágio;• Limitações do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF);• Preparação de medicamentos manipulados.
Oportunidades – <i>Opportunities</i>	Ameaças – <i>Threats</i>
<ul style="list-style-type: none">• Aprendizagem e aplicação de conhecimentos;• Serviços Farmacêuticos (SF);• Desenvolvimento de competências sociais e de comunicação.	<ul style="list-style-type: none">• Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (LVMNSRM);• Aumento do preço de medicamentos;• Medicamentos rateados e esgotados;• Receita manual;• Desacreditar Medicamentos Genéricos (MG).

Legenda: LVMNSRM = Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica; MG = Medicamentos Genéricos; MICF = Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas; SF = Serviços Farmacêuticos.

2.1. Pontos fortes (*Strengths*)

2.1.1. Localização e horário de funcionamento

Por se localizar no Centro Comercial Foz Plaza, a FDC é, necessariamente, um espaço de saúde com horário de funcionamento alargado (9:00h-22:00h) bastante frequentado. Tais características, em conjunto com a diversificada tipologia de utentes – todas e quaisquer faixas etárias, turistas, doentes esporádicos, de passagem ou fidelizados – foram o principal motivo para escolha desta farmácia para realização do estágio. Estes traduziram-se, indubitavelmente, numa aprendizagem mais abrangente, única e desafiante a cada atendimento, por ter de adaptar

o discurso, comportamento ou língua a cada utente. Após vivenciar a ampla heterogeneidade de doentes durante este estágio, saio confiante de que estou habilitada para uma vasta gama de situações.

2.1.2. Medicação hospitalar

No decurso deste estágio acedi ao procedimento de dispensa de medicamentos hospitalares de regime ambulatorio, maioritariamente para doenças infecciosas, endócrinas e relacionadas com transplantes. O papel do farmacêutico torna-se, então, fulcral, por atuar como intermediário entre serviços hospitalares e doente. É, nestas situações, o responsável por questionar os doentes acerca de manifestações de nova/diferente sintomatologia e de possíveis efeitos secundários ou reações adversas, prezando assegurar a máxima eficácia e segurança da terapêutica. Também acaba por dar resposta a determinadas necessidades, dado que são evitadas deslocações a hospitais e, por conseguinte, se reduzem gastos e riscos intrínsecos para o doente. Tornam-se, então, recolhas mais rápidas, cómodas e seguras, com melhor gestão dos recursos hospitalares. Importa destacar que estes fármacos são alvos de receção, confirmação e dispensa de forma distinta dos demais, com a qual me pude familiarizar, e que, portanto, não chegam a ser adicionados ao stock da farmácia⁴.

2.1.3. Autonomia

Desde o início que toda a equipa me concedeu bastante autonomia, revelando-se esta, mais tarde, fundamental no meu desenvolvimento. A possibilidade de tomar decisões e assumir as suas responsabilidades contribuiu, forçosamente, para o meu desenvolvimento na prática e aconselhamento farmacêutico. Foi devido a esta autonomia que fui, gradualmente, acumulando confiança e aperfeiçoando as naturais incorreções. Desenvolvi faculdades na tomada rápida de decisão sob pressão e adquiri maior capacidade de enfrentar desafios. Foi um dado que me foi providenciado e que se tornou extremamente enriquecedor, fortalecendo a minha preparação para o mundo laboral.

2.2. Pontos fracos (Weaknesses)

2.2.1. Duração do estágio

Com a realização destes estágios, embarquei numa experiência única e enriquecedora de aprendizagem. Ao dedicar 670 horas na FDC e 140 horas de Estágio de Verão na Farmácia Grão Vasco (FGV), tive a oportunidade de entrar num ambiente ímpar de obtenção de novas competências e aplicação e consolidação de conhecimentos. No entanto, penso que a duração do estágio possa não ter sido aproveitada da melhor maneira, uma vez que seria vantajoso o contacto com outras situações sazonais específicas e maior exercício prático na interação com

o doente. Apesar de me sentir confiante e com bases sólidas, reconheço que estes estágios apenas se traduzem num começo de uma jornada contínua de aprendizagem, onde procurarei constantemente o aperfeiçoamento de ferramentas de comunicação e a expansão de novos conceitos.

2.2.2. Limitações do plano de estudos do MICF

Terminado este estágio, considero que seriam benéficas atualizações no plano de estudos, indo ao encontro das recentes necessidades e realidades dos farmacêuticos comunitários, uma vez que é esta a saída profissional mais frequente após o MICF. Creio que certas unidades curriculares, como Dermofarmácia e Cosmética, Preparações de Uso Veterinário e Dispositivos Médicos (não constante no meu plano de estudos por ser opcional), deveriam ser mais direcionadas para casos clínicos que ocorrem com frequência em FC. Realço, porém, que as mesmas me capacitaram para uma base sólida e abrangente de compreensão nestas áreas. Sob outro enfoque, o contacto com o programa Sifarma®, que desempenha um papel crucial na gestão e dispensa de medicamentos, fica muito aquém do necessário nesta etapa, tendo sido outra fragilidade adicional. Por último, além do supracitado, uma das principais adversidades enfrentadas no início do estágio foi a associação entre os Nomes Comerciais dos Medicamentos (NCM) e a sua Denominação Comum Internacional (DCI), devido à ênfase dada aos princípios ativos durante o curso. No entanto, todos estes entraves foram rapidamente ultrapassados ao longo do estágio graças ao meu empenho e à dedicação da restante equipa, havendo lugar para uma progressiva aquisição de experiência.

2.2.3. Preparação de medicamentos manipulados

Infelizmente, ao longo destes meses não houve oportunidade para atender à preparação de medicamentos manipulados. Apesar de haver procura por este serviço, ainda que reduzida, todas estas situações são prontamente encaminhadas para a Farmácia Saúde, que se destaca por possuir um desenvolvido laboratório de produtos manipulados. Desta forma, ainda que a FDC apresente um laboratório que cumpre todos os requisitos legais, este é um procedimento pouco usual, já que a FDC não é especializada nestes Serviços Farmacêuticos (SF) e não detém as melhores condições e equipamentos². No entanto, devido à eficiente preparação teórica e prática durante todo o curso, sinto-me adequadamente capacitada para enfrentar, sempre que necessário, tais desafios.

2.3. Oportunidades (*Opportunities*)

2.3.1. Aprendizagem e aplicação de conhecimentos

Chegada a hora do estágio, considero esta experiência, de certo modo, o período de aprendizagem e de aplicação de conhecimentos mais valioso ao longo destes anos. Foi nesta etapa que tive a oportunidade de aprimorar capacidades práticas essenciais, além de aplicar os conceitos teóricos já adquiridos em contextos práticos e reais. Foi, sem dúvida, um ambiente propício à gênese de aptidões profissionais, que me possibilitou vivenciar diretamente a prática farmacêutica e a interação farmacêutico-doente. Pude, inclusive, compreender mais acerca das nuances e desafios inerentes à profissão. Em suma, a realização do estágio representou, indubitavelmente, um papel fundamental na minha formação, através de uma suave transição para o contexto de prática profissional, crescendo pessoalmente e profissionalmente.

2.3.2. Serviços Farmacêuticos

Durante o meu estágio curricular pude contactar e aprofundar conhecimentos previamente adquiridos sobre diversos SF vigentes na FDC, tendo, nomeadamente, a oportunidade de realizar meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica, como medições de pressão arterial e de glicémia e de acompanhar doentes fidelizados, monitorizando proximamente os seus parâmetros biológicos. Nestes SF da FDC está ainda contemplada a administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV) e de outros medicamentos injetáveis, mediante solicitação prévia, bem como consultas de nutrição. No entanto, findado o estágio, considero pertinente o debate sobre a integração de novos SF que seriam uma mais-valia para a farmácia, tais como: Revisão da Medicação (RM), Preparação Individualizada da Medicação (PIM), entrega de medicamentos ao domicílio, Programa Troca de Seringas e recolha de radiografias.

2.3.3. Desenvolvimento de competências sociais e de comunicação

Durante o estágio foram desenvolvidas competências sociais e de comunicação, basilares no meu futuro profissional. A interação com doentes e com a restante equipa permitiu ampliar a minha capacidade de comunicação verbal e não verbal, além de desenvolver simpatia, empatia e sentido crítico, tão requeridos na interação diária com doentes e outros profissionais de saúde, tornando cada aconselhamento farmacêutico num atendimento personalizado e de qualidade.

2.4. Ameaças (*Threats*)

2.4.1. Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (LVMNSRM)

A apenas escassos metros da farmácia, justamente diante desta, situa-se o supermercado Auchan Retail Portugal, SA, detentor do Espaço Saúde e Bem-Estar. A existência destes Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (LVMNSRM) apresenta diversas vantagens e desvantagens. Como principais vantagens, destacam-se: acessibilidade – fácil aquisição, em lugares convenientes e frequentemente movimentados; preço acessível – a existência de preço de venda ao armazenista (PVA) livre culmina numa maior concorrência, permitindo preços mais competitivos e, por conseguinte, mais atrativos para o utente, afetando economicamente as farmácias e as suas margens. Por outro lado, também apresentam desvantagens, tais como: automedicação – desajustada e/ou imprópria que, iniciada sem aconselhamento farmacêutico adequado e tratando sintomas, pode ocultar problemas subjacentes; risco de Interação Medicamentosa (IM) – sem o adequado conhecimento da história clínica, e não havendo o correto aconselhamento, é possível a existência de IM com outros medicamentos e/ou suplementos. Desta forma, o aconselhamento farmacêutico, tão diferenciado, torna-se, em certa parte, menosprezado pelos utentes. Embora os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) possam ser facilmente adquiridos sem receita médica, a atenção e disponibilidade com o utente em LVMNSRM será, inevitavelmente, diferente quando comparada com as FC. É sempre desejável o aconselhamento inerente, característico e individual de profissionais de saúde e, em particular, de farmacêuticos, antes do início de qualquer tratamento.

2.4.2. Aumento do preço de medicamentos

O atual e contínuo aumento de preço dos fármacos representa uma ameaça para as FC na medida em que afeta, inexoravelmente, a sua rentabilidade e sustentabilidade. Por exemplo, maiores custos na aquisição culminam em margens de lucro afetadas. Também o acesso a medicamentos, com sucessivos aumentos do Preço de Venda ao Público (PVP), pode ser perturbado, já que muitos doentes podem perder capacidade financeira para o acesso à terapêutica. Por conseguinte, a (quase) constante alteração de PVP exige atenção redobrada no momento da receção de encomendas, a título de minimizar erros e otimizar, mais tarde, o atendimento. Desta forma, estas alterações podem levar, ainda, a ajustes nas práticas de prescrição, favorecendo a escolha de medicamentos mais baratos em detrimento de outros mais eficazes ou inovadores (também para a minha aprendizagem). Por outro lado, os recursos disponíveis serão, igualmente, impactados, passando a ser mais limitados e com consequências

nas perspetivas profissionais futuras, dado que poderá haver lugar a restrições em investimentos, formações, atualizações e modernizações de espaços e/ou tecnologias. Todavia, pude ganhar consciencialização sobre Economia da Saúde, já que esta inflação também exercerá uma maior pressão financeira sobre os sistemas de saúde.

2.4.3. Medicamentos rateados e esgotados

Analisando enquanto estagiária, esta questão também se torna um entrave à aprendizagem, visto que há menor/inexistente exposição a vários medicamentos, reduzindo oportunidades de interação e limitando a prestação de cuidados farmacêuticos. Todavia, também nos capacita para a previsão e procura de alternativas. A título ilustrativo, menciono situações de descontinuação de medicamentos, como é exemplo o Cartia®, que exigiram a preparação para possíveis esclarecimentos, visando um atendimento adequado e informado; de medicamentos rateados como o Inderal® 10mg ou Ovestin®, havendo limite para o número de embalagens dispensadas por doente; e de MG esgotados sem previsão de regresso, como o bisoprolol 2,5mg, sendo a solução encontrada a prévia encomenda de centenas de unidades de Concor® IC.

2.4.4. Receita manual

Quando confrontada com receitas manuais, rapidamente constatei o desafio e atenção subjetivos a este modelo de receita médica. É necessária a prestação de especial atenção à conformidade de certos pormenores: 40 anos do Serviço Nacional de Saúde (SNS), identificação do doente, exceção utilizada, dados do prescriptor, local de prescrição, prescrição por DCI, forma farmacêutica, dosagem, apresentação, posologia, quantidades prescritas, data de validade, assinatura do prescriptor e organismos que participam a receita⁵. Adicionalmente, a caligrafia do médico prescriptor, muitas vezes dúbia, pode propiciar erros na dispensa. Por outro lado, receitas incompletas, com rasuras ou falta de assinaturas impossibilitam a dispensa nos moldes habituais, sendo o doente, muitas vezes, sujeito à sua dispensa sem participação. Estes entraves originam atendimentos complexos, prolongados e mais propensos a erros, progressivamente superáveis à medida que a experiência é aprimorada, por forma a garantir a precisão e conformidade de toda a dispensa, assegurando a segurança e bem-estar do doente.

2.4.5. Desacreditar medicamentos genéricos

Durante o estágio fui sujeita a constante desconfiança em relação aos MG. Considero um desafio a explicação repetida da sua eficácia e o verdadeiro motivo de serem mais acessíveis para o doente. No entanto, persisti na transmissão de informações fidedignas, ressaltando que

os MG são sujeitos, igualmente, a testes de qualidade e que possuem os mesmos princípios ativos dos medicamentos de marca. Explanei que a diferença de preço se justifica devido à ausência de custos de investigação e desenvolvimento. Termino, desta forma, o estágio com plena compreensão do papel decisivo do farmacêutico na estimulação da literacia em saúde, ao providenciar informações que capacitem os doentes na tomada de decisões conscientes e informadas.

3. Casos Práticos

3.1. Isotretinoína

Uma utente, com cerca de 50 anos, dirige-se à farmácia após consulta de especialidade de Dermatologia, apresentando receita médica manual de Isotretinoína 10mg. Prossigo o atendimento, perguntando se era a primeira vez que fazia esta medicação, à qual me responde que era, de facto, uma terapêutica a iniciar pela sua filha adolescente. Continuo perguntando se está a par dos cuidados e orientações necessárias, referindo-me esta que tem conhecimento de que deve evitar a exposição solar, bem como ter um cuidado redobrado com a hidratação de pele e mucosas. Posto isto, informo também que, por a isotretinoína ser considerada teratogénica, se devem adotar métodos contraceptivos eficazes, mesmo após o fim do tratamento. Após aconselhar a redução de exposição solar e o uso de protetor solar com Fator de Proteção Solar 50+ (FPS) não comedogénico e sem óleo, diariamente e em toda a zona exposta, bem como de hidratação aumentada da pele, lábios, olhos e mucosa nasal, esta refere que aceitaria apenas, naquele momento, a compra de um bálsamo labial com FPS, visto que já teria alguns dos produtos mencionados, e que regressaria à farmácia caso os sintomas de xerose assim o exigissem. Desta forma, foi dispensada a receita médica e o produto ISDIN Protector Labial FPS 50+⁶.

3.2. Infeção urinária

Uma doente com cerca de 25 anos solicita Monuril®. Prontamente a informo de que este é um antibiótico e, portanto, um Medicamento Sujeito a Receita Médica (MSRM). Ao solicitar a receita médica é-me dito, então, que, apesar de não a possuir, sofre de recorrentes infeções urinárias, rapidamente resolvidas com a terapêutica mencionada. Posto isto, e lamentando a situação, explico que a dispensa sob estes moldes não é possível. Peço, desta forma, mais detalhes, nomeadamente se tem outras doenças associadas ou se toma habitualmente alguma medicação. Pergunto, nomeadamente, quais os sintomas e a sua duração, sendo estes apenas frequente vontade de micção, pouca urina e ardor nas últimas horas durante as idas à casa de banho. Responde, ainda, negativamente quando questionada

acerca da presença de comichão e corrimento anormal, tendo sido alertada para a necessidade de observação médica nos casos de presença de sangue na urina, dor na bexiga e região lombar ou febre. Posto isto, aconselho o uso de suplementos alimentares, tais como Advancis® Uritabs (arando vermelho: evita a adesão de bactérias ao trato urinário e antioxidante; uva-ursina: antimicrobiano, anti-inflamatório e diurético; futooligossacáridos: promovem o crescimento de probióticos; posologia: dois comprimidos após pequeno-almoço e jantar até melhoria, passando, depois, a um por dia após pequeno almoço⁷) e Symbiosys® Cystalia (estirpes bacterianas: fortalecem o sistema imunitário e reduzem o risco de infeções do trato urinário; arando vermelho; posologia: uma saqueta de manhã⁸), do MNSRM Cecrisina® (ácido ascórbico: auxilia na função imunológica e na acidificação da urina; posologia: um comprimido efervescente por dia⁹) e do uso diário do gel lavante de uso externo Lactacyd® Pharma Higiene Íntima com Prebóticos (estimula e mantém a microflora natural)¹⁰. Para finalizar, recomendei a adoção de medidas não farmacológicas, tais como a ingestão de elevadas quantidades de água para facilitar a excreção de agentes patogénicos, urinar regularmente, esvaziando completamente a bexiga, particularmente importante após relações sexuais, e a manutenção de uma correta higienização da zona íntima, usando tecidos adequados e evitando produtos irritantes.

3.3. Hemorroidas

Um homem com cerca de 60 anos procura aconselhamento farmacêutico para hemorroidas, dizendo que sente dor, irritação e comichão na zona anal há 2 dias e que já teve os mesmos sintomas recentemente. Comecei por perguntar se apresenta outras condições de saúde ou se toma habitualmente alguma medicação, tendo negado ambos. Prossegui explicando que o mais completo seria a toma do MNSRM Flabien® 1000mg (diosmina micronizada: venotónico; posologia: três comprimidos por dia durante quatro dias, seguidos de dois por dia durante três dias e, por fim, um por dia)¹¹ em concomitância com a aplicação em zona previamente higienizada do creme Procto-Glyvenol® (tribenosido: venotónico; lidocaína: anestésico; posologia: duas vezes por dia, de manhã e à noite até melhoras, seguido de uma vez por dia) para alívio local da sintomatologia¹². Sugeri, de igual forma, o creve lavante NeoFitoroid®, sendo este recusado. Dei igualmente ênfase à importância de manter boas rotinas de higiene anal, evitar certas atividades físicas, como levantamento de pesos, e esforços intensos na evacuação, manter uma dieta e peso equilibrados, praticar exercício físico regularmente, ingerir bastante água e evitar estar sentado durante longos períodos.

3.4. Picadas de insetos

Uma utente com cerca de 25 anos requisita algo para as picadas de insetos que tem desde o dia anterior. Referiu que reaplicou várias vezes Fenistil® gel enquanto estava na praia, mas que continua com imensa comichão e inflamação. Posto isto, após verificar as picadas e assegurar-me de que não tem outras patologias ou medicação habitual, que não a pílula contraceptiva, aconselho o fim desta aplicação, uma vez que pode causar fotossensibilidade da pele à luz solar¹³. Sugiro, neste sentido, o uso do repelente Jungle Formula® e do antipruriginoso Uriage Pruriced®, tendo sido ambos recusados. No entanto, por se mostrar indecisa acerca do creme, pude oferecer-lhe uma amostra. Acabou, finalmente, por adquirir Cetirizina 10 mg (anti-histamínico; posologia: um comprimido por dia, idealmente ao final do dia devido ao seu potencial efeito de sonolência)¹⁴.

3.5. Micose nos pés

Um utente com aproximadamente 30 anos expressa odor intenso, rubor, comichão e descamação nos seus pés há cerca uma semana. Acrescenta que os tentou lavar e secar com mais atenção, mas que não verifica melhoras. Questiono-o acerca de patologias associadas ou de medicação habitual que, segundo este, não existem. De seguida, aconselho o líquido cutâneo de lavagem Cyteal® (antisséptico e desinfetante)¹⁵, o creme antifúngico Micolysin® (clotrimazol: antifúngico; posologia: duas vezes por dia durante quatro semanas)¹⁶ e Hidrocortisona (posologia: duas vezes por dia durante cinco dias, evitando exposição solar)¹⁷. Não obstante, e para finalizar, relembro a necessidade de lavar os pés e de os secar bem, com atenção particular entre dedos, de usar meias de algodão e calçado confortável e respirável, de evitar caminhar descalço em locais públicos e de manter as unhas aparadas e cuidadas.

4. Conclusão

Realizar este estágio na FDC foi uma vivência transformadora onde pude interagir com doentes e profissionais experientes, enquanto desenvolvia habilidades e competências profissionais. Apesar dos desafios iniciais, as graduais progressões das minhas responsabilidades permitiram-me uma visão aprofundada e abrangente do funcionamento da farmácia. Por estas razões, sinto-me preparada para enfrentar futuros obstáculos, após ter desenvolvido a minha determinação em adquirir e consolidar conhecimentos. Foi aqui o meu primeiro contacto com a responsabilidade e exigência inerentes a esta função, moldando o meu futuro.

Os farmacêuticos e os SF são essenciais para o bem-estar da população (e gratificantes para o profissional). Apesar de muitos doentes valorizarem a profissão, muitos outros não atentam suficientemente para a sua importância, tempo, atenção e aconselhamento despendidos, frequentemente sem qualquer custo associado. Importa, então, consciencializar toda esta fração para a sua importância na sociedade. Findada esta etapa, considero estar pronta para ingressar no mercado de trabalho como farmacêutica dedicada e atenta. Pude constatar, em primeira mão, que a evolução é contínua e unicamente dependente de cada um, devendo manter-me interessada, atualizada e perçetiva a novos conhecimentos. O farmacêutico é, muitas vezes, o profissional de saúde mais capacitado à sensibilização da população para a literacia em saúde e para os seus benefícios na sociedade.

Ser farmacêutico requer não só um amplo conhecimento técnico e científico, mas também faculdades interpessoais sólidas, exigindo-se a capacidade de transmitir conhecimentos, confiança e aconselhamento individual e atualizado aos doentes. São características essenciais o profissionalismo, a ética e a dedicação, convertendo e capacitando a FC num espaço de promoção da saúde, muito além da sua função comercial.

Finalizo com especial gratidão à Dra. Diana Rocha, farmacêutica adjunta com poder de substituição, por ter sido uma supervisora tão dedicada e solidária durante o meu estágio, bem como a toda a restante equipa. Só me resta agradecer por esta oportunidade única de crescimento pessoal e profissional.

5. Referências Bibliográficas

1. Directive 2013/55/EU of the European Parliament and of the Council of 20 November 2013 amending Directive 2005/36/EC on the recognition of professional qualifications and Regulation (EU) No 1024/2012 on administrative cooperation through the Internal Market Information System ('the IMI Regulation'). Articles 44 and 45. [Em linha] (13- 140–141. Disponível em WWW:<URL:https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:354:0132:0170:en:PDF>.
2. Regulamentação das áreas mínimas das farmácias, de acordo com n.os 4 e 5 do artigo 29.º e do artigo 57.º-A do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, na sua redação atual. [Em linha]. DR, 2.ª série, n.º 145, de 30 de julho de 2014 [Consult. 1 jul. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-C5_Delib_1502_2014_VF.pdf>.
3. NAMUGENYI, Christine; NIMMAGADDA, Shastri L.; REINERS, Torsten - Design of a SWOT Analysis Model and its Evaluation in Diverse Digital Business Ecosystem Contexts. **Procedia Computer Science**. ISSN 18770509. 159:2019) 1145–1154. doi: 10.1016/j.procs.2019.09.283.
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Dispensa de Medicamentos Hospitalares em Farmácias Comunitárias e ao Domicílio** [Em linha], atual. 2020. [Consult. 1 jul. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2019/WWW/noticias/Perguntas_frequentes_med_hosp.pdf>.
5. INFARMED - **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde** [Em linha]. Lisboa : [s.n.] [Consult. 1 jul. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%C3%A7%C3%A3o/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872>.
6. **ISDIN Protector labial FPS 50** - [Em linha] [Consult. 1 jul. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://www.isdin.com/pt-PT/produto/labiales-isdin/fps-50>.
7. Advancis Uritabs - Cuidados Femininos - Advancis, [s.d.]. [Consult. 5 set. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://www.advancispharma.com/pt/cuidados-especificos/uritabs/>.
8. **SYMBIOSYS Cystalia para o equilíbrio do trato urinário - Symbiosys** - [Em linha] [Consult. 5 set. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://pt.symbiosys.com/symbiosys-cystalia-74245.html>.

9. **INFARMED - Resumo Das Características Do Medicamento - Cecrisina** [Em linha], atual. 2023. [Consult. 1 jul. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
10. **Lactacyd Pharma Prebióticos Higiene Íntima 250ml** - [Em linha] [Consult. 1 jul. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://farmacia.pt/lactacyd-pharma-prebioticos-higiene-intima-250ml>.
11. **INFARMED - Resumo Das Características Do Medicamento - Fiabien** [Em linha], atual. 2022. [Consult. 1 jul. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
12. **INFARMED - Resumo Das Características Do Medicamento - Procto-Glyvenol** [Em linha], atual. 2023. [Consult. 1 jul. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
13. **INFARMED - Resumo Das Características Do Medicamento - Fenistil Gel, 1 mg/g, Gel** [Em linha], atual. 2023. [Consult. 1 jul. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
14. **INFARMED - Resumo Das Características Do Medicamento - Cetirizina Aurobindo** [Em linha], atual. 2018. [Consult. 1 jul. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
15. **INFARMED - Resumo Das Características Do Medicamento - Cyteal** [Em linha], atual. 2018. [Consult. 1 jul. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://farmaciagualtar.pt/wp-content/uploads/Infarmed/8720805.pdf>.
16. **INFARMED - Resumo Das Características Do Medicamento - Micolysin** [Em linha], atual. 2009. [Consult. 1 jul. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
17. **INFARMED - Resumo Das Características Do Medicamento - Hidrocortisona Bluepharma** [Em linha], atual. 2020. [Consult. 1 jul. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.

PARTE II

MONOGRAFIA

“CARACTERIZAÇÃO DOS PROCESSOS DE AVALIAÇÃO TERAPÊUTICA DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE FIBROSE QUÍSTICA”

Orientada pela Professora Doutora Ana Sofia Martins Penedones

Lista de abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CATS	Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde
CFQ-R	Questionário de Fibrose Quística - Versão Revista (<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>)
CFTR	Gene Regulador da Condutância Transmembranar da Fibrose Quística (<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene</i>)
CFTR	Proteína Reguladora da Condutância Transmembranar da Fibrose Quística (<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein</i>)
DCI	Denominação Comum Internacional
EPAR	Relatório Europeu de Avaliação Pública (<i>European Public Assessment Report</i>)
FEV1	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo (<i>Forced Expiratory Volume in One Second</i>)
F/F	Homozigótico para a mutação <i>F508del</i> no gene <i>CFTR</i> (<i>Homozygous for the F508del CFTR mutation</i>)
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
F/MF	Heterozigótico para a mutação <i>F508del</i> no gene <i>CFTR</i> e com uma mutação mínima da função <i>CFTR</i> (<i>Heterozygous for the F508del-CFTR mutation and a minimal function CFTR mutation</i>)
FQ	Fibrose Quística
IMC	Índice de Massa Corporal
IRT	Tripsina Imuno-Reativa (<i>Immunoreactive Trypsinogen</i>)
LCI	Índice de Depuração Pulmonar (<i>Lung Clearance Index</i>)
MF	Mutação Mínima da Função (<i>Minimal Function</i>)
PAP	Proteína Associada à Pancreatite
PEx	Exacerbações Pulmonares (<i>Pulmonary Exacerbations</i>)
PNRN	Plano Nacional de Rastreio Neonatal

ppFEV1	Percentagem do Volume Expiratório Forçado Previsto no Primeiro Segundo (Percent Predicted Forced Expiratory Volume in One Second)
RAFP	Relatório de Avaliação de Financiamento Público
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SIATS	Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde
SNS	Serviço Nacional de Saúde
VTA	Valor Terapêutico Acrescentado

Resumo

A fibrose quística (FQ), por ser uma doença genética recessiva que afeta vários sistemas de órgãos, solicita uma rigorosa avaliação farmacoterapêutica e farmacoeconómica, com vista à obtenção de financiamento e aquisição de medicamentos e de tecnologias de saúde. Os pedidos de financiamento são submetidos através do Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde (SIATS), sendo avaliados pela Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS). A avaliação é conduzida por um Grupo de Avaliação de Evidência, incluindo uma análise técnico-científica, seguida de uma avaliação farmacoeconómica. As negociações entre o Infarmed e os titulares da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) resultam em contratos claramente delineados. A decisão final é divulgada num Relatório Público denominado de Relatório de Avaliação de Financiamento Público (RAFP). Este estudo tem como objetivo caracterizar os processos de avaliação terapêutica no contexto do tratamento da FQ, com base nos critérios de seleção adotados pela CATS para as medidas de resultado, *outcomes*. Utilizando os canais disponibilizados pelo Infarmed, foram analisados RAFP dos medicamentos usados no tratamento da FQ, entre 13/05/2020 e 31/12/2022. Estes relatórios fornecem informações essenciais, como dados acerca do medicamento, indicação terapêutica, comparadores, *outcomes*, número e tipo de estudos avaliados, qualidade global da evidência e conclusões. Foram identificados quatro medicamentos – Kalydeco®, Symkevi®, Orkambi® e Kaftrio® – com vários relatórios, dependendo da indicação terapêutica específica. Em síntese, este estudo oferece uma compreensão mais abrangente sobre os processos de avaliação farmacoterapêutica para terapêuticas da FQ. A análise dos RAFP e critérios de seleção destaca a importância de procedimentos transparentes e coerentes para assegurar financiamento adequado e tratamento eficaz aos doentes com FQ.

Palavras-chave: Fibrose Quística, Avaliação Terapêutica, Avaliação Económica, Eficácia, Farmacoterapia, Resultados Terapêuticos.

Abstract

Cystic fibrosis (FQ), being a recessive genetic disease affecting multiple organ systems, prompts a thorough pharmacotherapeutic and pharmacoeconomic assessment for securing reimbursement and acquiring drugs and healthcare technologies. Reimbursement applications are submitted through the Health Technology Assessment Information System (SIATS) and evaluated by the Health Technology Assessment Commission (CATS). Evaluation is carried out by an Evidence Evaluation Group, involving technical-scientific analysis followed by pharmacoeconomic assessment. Negotiations between Infarmed and Market Authorization (AIM) holders lead to clearly delineated contracts. The final decision is disclosed in a Public Report known as the Public Reimbursement Evaluation Report (RAFP). This study aims to characterize therapeutic evaluation processes within the context of FQ treatment, based on the selection criteria adopted by CATS for outcome measures. Utilizing resources provided by Infarmed, RAFP reports for medications used for FQ treatment between 13/05/2020 and 31/12/2022 were analyzed. These reports provide essential information, such as medication details, therapeutic indication, comparators, outcomes, number and type of evaluated studies, overall quality of evidence, and conclusions. Four medications – Kalydeco®, Symkevi®, Orkambi®, and Kaftrio® – were identified with multiple reports, depending on the specific therapeutic indication. In summary, this study provides a more comprehensive understanding of pharmacotherapeutic evaluation processes for FQ therapies. The analysis of RAFP and selection criteria underscores the importance of transparent and coherent procedures to ensure adequate reimbursement and effective treatment for FQ patients.

Keywords: Cystic Fibrosis, Therapeutic Evaluation, Economic Evaluation, Efficacy, Pharmacotherapy, Therapeutic Results.

I. Introdução

A fibrose quística (FQ) é uma doença autossômica recessiva que afeta, maioritariamente, os sistemas respiratório, digestivo e reprodutivo. É causada por mutações no gene Regulador da Condutância Transmembranar da Fibrose Quística (*CFTR*), podendo resultar na ausência ou produção anormal de uma proteína reguladora do transporte de iões nas membranas celulares. Desta forma, existe um transporte deficiente e uma menor permeabilidade a iões – principalmente de cloreto e hidrogenocarbonato – na membrana apical de células epiteliais. Tais condições culminam na produção de atípico muco espesso e viscoso, favorável a acumulação nos pulmões, pâncreas, fígado e demais órgãos de diferentes sistemas, suscitando problemas respiratórios e digestivos e outras complicações associadas, características da FQ¹.

A FQ é uma doença rara. Apesar de afetar doentes de quaisquer origens étnicas e raciais, apresenta maior prevalência em populações de ascendência caucasiana, com maior domínio na Europa e América do Norte². A sua incidência pode apresentar variações significativas, de acordo com diferentes grupos populacionais e regiões geográficas. Em Portugal, os mais recentes estudos estimam uma incidência à nascença de 1:7.769 nados vivos. Em consequência dos recentes e consecutivos progressos no diagnóstico e na terapêutica, a sobrevivência destes doentes tem aumentado, viabilizando o alcance da fase adulta com melhor qualidade de vida³.

Em Portugal, com a existência do Programa Nacional de Rastreio Neonatal (PNRN) e respetiva inclusão da FQ no seu painel, é possível um reconhecimento neonatal e a consequente implementação de medidas profiláticas e proativas à otimização de resultados clínicos. O diagnóstico da FQ tem sido realizado cada vez mais precocemente e requer a confirmação de vários parâmetros em diferentes etapas. Em primeiro lugar, é feita a determinação da Tripsina Imuno-Reativa (IRT). Em seguida, nos casos em que esta seja superior a 65mg/dL, recorre-se à Proteína Associada à Pancreatite (PAP) como biomarcador secundário. Caso a PAP apresente valores superiores a 1,6 mg/dL, é solicitada uma nova amostra. Nesta, quando o valor de IRT é superior a 50mg/dL, o recém-nascido é encaminhado para o centro de tratamento, onde, posteriormente à avaliação clínica, se realiza o teste do suor para confirmação de diagnóstico de FQ. Somente após a reunião de todos estes elementos, e mediante consentimento informado escrito, se realizam estudos de mutação no gene *CFTR*³.

Tal como a FQ, também o seu tratamento é complexo e exige uma abordagem multidisciplinar. Os principais procedimentos adotados visam controlar sintomas adjacentes e minimizar suscetíveis complicações, por forma a melhorar o bem-estar e a qualidade de vida do doente. Incluem-se terapias e medicamentos direcionados para o sistema respiratório – fisioterapia respiratória, nebulizadores, broncodilatadores, corticosteroides e antibióticos –, suplementação enzimática para auxiliar os processos digestivos e a incorporação de insulina para garantir uma função metabólica adequada⁴.

Adicionalmente, terapias recentes moduladoras do *CFTR*, como medicamentos e associações de medicamentos, foram desenvolvidas e estudadas para se direcionarem à correção de mutações genéticas específicas. Por se focarem na fisiopatologia da doença, ao contrário de exclusivo tratamento de sintomas, representam uma nova abordagem terapêutica, potencializando a função do *CFTR* e conduzindo a progressos inovadores e direcionados ao tratamento da FQ⁴.

1.1. Processo de avaliação de tecnologias de saúde em Portugal

No âmbito dos processos de financiamento e aquisição de medicamentos e tecnologias de saúde é indispensável a realização de uma avaliação individual e coerente, garantindo um procedimento fundamentado e transparente, para que estes possam ser corretamente deferidos. Todos estes pedidos de financiamento são submetidos através do Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde (SIATS), sendo que a Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS) estabelece uma proposta inicial de avaliação antes da análise da evidência. A avaliação farmacoterapêutica é realizada por um Grupo de Avaliação da Evidência. Se o resultado for favorável (i.e. demonstração técnico-científica da inovação terapêutica ou da sua equivalência terapêutica) segue-se a avaliação farmacoeconómica. Posteriormente, a negociação ocorre entre o Infarmed e o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), firmando contratos com condições de utilização do medicamento devidamente delineadas. A decisão final é divulgada mediante um Relatório Público – Relatório de Avaliação de Financiamento Público (RAFP) – que reúne de forma concisa todas as conclusões provenientes da avaliação⁵.

2. Objetivo

A seguinte monografia teve como objetivo caracterizar, numa perspetiva global, os processos de avaliação farmacoterapêutica no contexto do tratamento da FQ, bem como os critérios de seleção adotados pela CATS, relativamente às medidas de resultado, ou *outcomes*.

3. Métodos

O sítio online do Infarmed “Lista de novas DCI/ indicações terapêuticas com financiamento público” (<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/relatorios-de-avaliacao-de-financiamento-publico>) foi consultado a fim de identificar os RAFP dos medicamentos indicados no tratamento de FQ.

O hiato temporal abordado foi entre 13/05/2020 e 31/12/2022, por corresponder ao início do período em que os RAFP cedidos pelo Infarmed sofreram alterações, passando, então, a ser disponibilizados sob novo formato, que facilita a identificação dos critérios de avaliação utilizados.

Para garantir a obtenção de informações precisas e relevantes, foram examinados os RAFP referentes aos medicamentos em análise. A partir desses RAFP, foram extraídas as seguintes informações essenciais:

- Medicamento (designação comercial e Denominação Comum Internacional (DCI));
- Indicação terapêutica descrita no Resumo das Características do Medicamento (RCM);
- Indicação terapêutica proposta para financiamento;
- Comparadores avaliados definidos pela CATS;
- *Outcomes* avaliados definidos pela CATS;
- Número e tipo de estudos avaliados pela CATS;
- Qualidade global da evidência conforme avaliada pela CATS;
- Conclusão da avaliação farmacoterapêutica;
- Conclusão da avaliação económica;
- Data da decisão e resultado do deferimento.

Ainda, de modo a caracterizar os critérios de seleção adotados pela CATS, nomeadamente os *outcomes*, foram consultados os ensaios clínicos descritos nos Relatórios Europeus de Avaliação Pública (EPAR) de cada medicamento (<https://www.ema.europa.eu/en>).

4. Resultados

Quatro medicamentos foram identificados, abrangendo múltiplos relatórios conforme a especificidade da indicação terapêutica de cada um: Kalydeco®, Symkevi®, Orkambi® e Kaftrio®. Com o intuito de promover maior clareza e apreensão, apresenta-se descrito um resumo conciso através seguinte tabela de referência.

Tabela 2. Síntese dos medicamentos identificados de acordo com as suas designações comerciais e DCI (Denominação Comum Internacional).

Designação comercial do medicamento	Denominação Comum Internacional (DCI)	Indicação terapêutica avaliada no RAFP
Kalydeco®	Ivacaftor	Indicado para o tratamento de doentes com fibrose quística (FQ), com 6 ou mais anos de idade, peso igual ou superior a 25 kg e com uma das seguintes mutações de regulação (classe III) no gene <i>CFTR</i> : <i>G551D</i> , <i>G1244E</i> , <i>G1349D</i> , <i>G178R</i> , <i>G551S</i> , <i>S1251N</i> , <i>S1255P</i> , <i>S549N</i> ou <i>S549R</i> . É também indicado para o tratamento de doentes com FQ com idade igual ou superior a 18 anos com uma mutação <i>R117H</i> no gene <i>CFTR</i> . Kalydeco® granulado é indicado para o tratamento de crianças com FQ, com 2 ou mais anos de idade e com um peso inferior a 25 kg, com uma das seguintes mutações de regulação (classe III) no gene <i>CFTR</i> : <i>G551D</i> , <i>G1244E</i> , <i>G1349D</i> , <i>G178R</i> , <i>G551S</i> , <i>S1251N</i> , <i>S1255P</i> , <i>S549N</i> ou <i>S549R</i> ^{6,*} .
Symkevi®	Tezacaftor + Ivacaftor	Indicado num regime de associação com Ivacaftor 150 mg comprimidos para o tratamento de doentes com FQ, com idade igual ou superior a 12 anos, que sejam homocigóticos para a mutação <i>F508del</i> ⁷ .
Orkambi®	Lumacaftor + Ivacaftor	Tratamento da FQ em crianças com idades entre os 2 e os 11 anos de idade homocigóticas para a mutação <i>F508del</i> no gene <i>CFTR</i> ⁸ ; Tratamento da FQ em doentes com 12 ou mais anos de idade que são homocigóticos para a mutação <i>F508del</i> no gene <i>CFTR</i> ⁹ .
Kaftrio®	Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor	Indicado num regime de associação com Ivacaftor 150 mg comprimidos para o tratamento da FQ, em doentes com idade igual ou superior a 12 anos, que têm pelo menos uma mutação <i>F508del</i> no gene <i>CFTR</i> ¹⁰ ; Tratamento da FQ, em doentes com idade igual ou superior a 12 anos, que são homocigóticos para a mutação <i>F508del</i> no gene <i>CFTR</i> ou heterocigóticos para a <i>F508del</i> no gene <i>CFTR</i> , com uma mutação mínima da função (<i>MF</i>) (em regime de associação com Ivacaftor 150 mg comprimidos) ¹¹ .

Legenda: *CFTR* = gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística; FQ = fibrose quística; *MF* = mutação mínima da função.

* O RAFP relativo a Kalydeco® foi excluído da análise desta monografia, uma vez que a CATS apresentou os seus resultados sob o formato anterior que não permite a extração das variáveis relevantes para caracterizar o processo de avaliação farmacoterapêutica, tal como descrito na secção anterior.

4.1. Relatório de Avaliação de Financiamento Público - Symkevi® (Tezacaftor e Ivacaftor) em combinação com Kalydeco (Ivacaftor) Medicamento (designação comercial e DCI)

Symkevi® (Tezacaftor e Ivacaftor) é frequentemente usado em associação com Kalydeco® (Ivacaftor). Apresenta-se na forma de embalagens de 28 comprimidos revestidos por película, contendo 100 mg de Tezacaftor e 150 mg de Ivacaftor. Administrado em conjunto, Kalydeco® é constituído por 150 mg de Ivacaftor, também em comprimidos revestidos por película¹².

Indicações terapêuticas no RCM

Utilizado em conjunto com Kalydeco®, Symkevi® é indicado no tratamento de doentes com FQ, com 6 ou mais anos de idade, caso estes sejam homozigóticos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* (*F/F*) ou heterozigóticos para igual mutação com, concomitantemente, uma das seguintes mutações no gene *CFTR*: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G*, e *3849+10kbC→T*¹².

Indicação terapêutica proposta para financiamento

A proposta de indicação terapêutica para financiamento visa o tratamento de doentes com FQ, com 12 anos ou mais anos de idade, homozigóticos para a mutação *F508del* (*F/F*) ou heterozigóticos para a mutação *F508del* com uma das seguintes mutações no gene *CFTR*: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G*, e *3849+10kbC→T*⁷.

Comparadores avaliados

Conforme definido pela CATS, foi selecionada como comparador para a avaliação a melhor terapêutica de suporte não específica, que engloba tratamentos como antibióticos, solução hipersalina, dornase alfa, vitaminas e proteínas⁷.

Outcomes avaliados

Os *outcomes* a serem avaliados, em concordância com a CATS, incluem mortalidade global (9 – crítico), alteração do FEV1 previsto (6 – importante), hospitalização (8 – crítico), exacerbações pulmonares (8 – crítico), consumo de broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertônica (4 – importante), sintomas (exemplo, dispneia) e sinais respiratórios (7 – crítico), alteração do Índice de Massa Corporal (IMC) (4 – importante), outros parâmetros espirométricos (por exemplo, alteração da capacidade vital) (5 – importante), qualidade de vida relacionada com a saúde (9 – crítico), n.º de eventos adversos (5 – importante), n.º de eventos adversos graves (8 – crítico) e interrupção do tratamento por eventos adversos (6 – importante)⁷.

Número e tipo de estudos avaliados

Os vários estudos avaliados pela CATS incluíram dois ensaios clínicos, aleatorizados e controlados, e um estudo observacional não comparativo:

- O Estudo VX14-661-106 (EVOLVE)² foi um estudo de fase 3, aleatorizado com dupla ocultação e controlado por placebo. Abrangeu doentes com FQ estável, idades a partir de 12 anos e homozigóticos para a mutação *F508del* (*F/F*) que, cumulativamente, apresentassem uma Percentagem do Volume Expiratório Forçado Previsto no Primeiro Segundo (ppFEV1) entre 40% e 90%. Estes doentes receberam Tezacaftor 100 mg 1 id, em combinação com Ivacaftor 150 mg 2 id, ou placebo 2 id. Foram avaliadas as variações absoluta (*endpoint* primário) e relativa (*endpoint* secundário) da ppFEV1, a variação absoluta do IMC, o score do domínio respiratório do Questionário de FQ - Versão Revista (CFQ-R) e do número de exacerbações pulmonares, entre as semanas 0 e 24⁷.
- O Estudo VX14-661-108 (EXPAND)³, multicêntrico e de fase 3, foi conduzido de forma aleatorizada e com dupla ocultação, usando placebo como controlo. O estudo envolveu doentes com FQ estável, com idade igual ou superior a 12 anos, heterozigóticos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* (*F/F*), e com mutação *CFTR* com função residual (*F/RF*), apresentando ppFEV1 entre 40% e 90%, concentração de cloreto no suor igual ou superior a 60 mmol por litro ou, no caso de tal condição não se verificar, evidência documentada de doença sino-pulmonar crónica. Os doentes foram distribuídos em grupos de tratamento, recebendo Tezacaftor 100 mg 1 id e Ivacaftor 150 mg 2 id, tratamento isolado com Ivacaftor 150 mg 2 id ou placebo. Importa destacar que cada doente recebeu duas destas três opções terapêuticas em intervalos de 8 semanas, seguidas de intervalo de igual duração para eliminação dos fármacos, e uma consulta para avaliação de segurança. Por este estudo apresentar tais características inerentes, a interpretação final dos seus resultados pode ser considerada restrita. No entanto, o estudo avaliou a variação absoluta da ppFEV1, assim como a variação média absoluta no domínio respiratório do CFQ-R, ambos entre a semana 0 e a média das semanas 4 e 8⁷.
- O Estudo VX14-661-110, extensão dos estudos 103, 106, 107, 108, 109 e 111. Todavia, a contribuição deste estudo aberto, observacional e não comparativo foi classificado como não relevante na avaliação da eficácia e da segurança comparativa dos tratamentos em questão⁷.

Qualidade global da evidência

A qualidade global da evidência foi avaliada como moderada, indicando uma certeza moderada nos resultados obtidos. É apresentada uma confiança moderada na estimativa de

efeito, sugerindo que o verdadeiro efeito provavelmente se encontra próximo da estimativa de efeito, embora exista a possibilidade de que possa diferir substancialmente⁷.

Conclusão da avaliação farmacoterapêutica

No contexto da avaliação farmacoterapêutica e considerando as duas populações avaliadas, o resultado foi o seguinte:

- Na população com FQ homozigótica para a mutação *F508del*, existe indicação de que Symkevi® adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, apresenta valor terapêutico acrescentado⁷.
- Na população com FQ heterozigótica para a mutação *F508del*, recomenda-se que Symkevi® não seja financiado nesta população, por não se estar confiante no benefício clínico, dadas as limitações da evidência disponível⁷.

Conclusão da avaliação económica

Após análise económica fundamentada em resultados de custo-efetividade e considerações de repercussão financeira, foi deliberada a aprovação do medicamento Symkevi® para utilização hospitalar em doentes com a mutação *F508del* homozigótica (*F/F*)⁷.

Data da decisão e resultado do deferimento

Após a análise de todos estes critérios, formalizou-se a aprovação de Symkevi® para utilização hospitalar em doentes com a mutação genética *F508del* homozigótica (*F/F*), através do seu deferimento a 18 de maio de 2021⁷.

Comparação entre os *outcomes* eleitos pela CATS e os *outcomes* avaliados nos ensaios clínicos

Tabela 3. Análise comparativa entre os *outcomes* eleitos pela CATS e os *outcomes* avaliados nos ensaios clínicos de Symkevi® em doentes com a mutação *F508del* homocigótica (F/F)^{7,13}.

Symkevi®	RAFP	Ensaio clínico VX14-661-106 (EVOLVE) ²	Ensaio clínico Estudo 108 (EXPAND) ³
Outcomes	Críticas	Primárias	Primárias
	Mortalidade global; Hospitalização; Exacerbações pulmonares (Pex); Sintomas e sinais respiratórios; Qualidade de vida relacionada com o doente; N.º de eventos adversos graves.	Alteração absoluta da ppFEV1	Alteração absoluta da ppFEV1
	Importantes	Secundárias	Secundárias
	Alteração da ppFEV1; Consumo de broncodilatores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertónica; Alteração do IMC; Outros parâmetros espirométricos; N.º de eventos adversos; Interrupção do tratamento por eventos adversos.	Alteração relativa da ppFEV1; Número de exacerbações pulmonares (PEx); Alteração do IMC; CFQ-R; Tempo até primeira PEx; Concentração de cloreto de suor; Peso corporal.	Alteração relativa da ppFEV1; CFQ-R; Concentração de cloreto de suor.

Legenda: CFQ-R = Questionário de Fibrose Quística - Versão Revista; IMC = Índice de Massa Corporal; PEx = Exacerbações Pulmonares; ppFEV1 = Percentagem do Volume Expiratório Forçado Previsto no Primeiro Segundo.

4.2. Relatório de Avaliação de Financiamento Público - Orkambi® (Lumacaftor e Ivacaftor)

Medicamento (designação comercial e DCI)

O medicamento Orkambi® (Lumacaftor + Ivacaftor) está disponível em diferentes apresentações. São elas: comprimidos revestidos por película com 100 mg de Lumacaftor e 125 mg de Ivacaftor em cada um dos 112 comprimidos e granulado em 56 saquetas com a combinação de 100 mg de Lumacaftor e 125 mg de Ivacaftor ou de 150 mg de Lumacaftor e 188 mg de Ivacaftor¹⁴.

Indicações terapêuticas no RCM

Este tratamento destina-se a doentes com idades superiores a 6 anos, diagnosticados com FQ e que sejam homozigóticos para a mutação *F508del (F/F)* no gene *CFTR*¹⁴.

Indicação terapêutica proposta para financiamento

A indicação terapêutica proposta para financiamento vincula o tratamento de doentes diagnosticados com FQ, com idades compreendidas entre os 2 e 11 anos, que sejam homozigóticos para a mutação *F508del (F/F)* no gene *CFTR*⁸.

Comparadores avaliados

Os comparadores – definidos pela CATS – selecionados para a avaliação incluem a melhor terapêutica de suporte, que engloba pó de manitol para inalação, solução inalatória com propriedades hipertónicas e medicamentos antibióticos, anti-inflamatórios e broncodilatadores e mucolíticos inalados⁸.

Outcomes avaliados

Foram avaliados diversos *outcomes*, incluindo mortalidade global (9 – crítico), alteração do FEV1 previsto (6 – importante), hospitalização (8 – crítico), exacerbações pulmonares (8 – crítico), consumo de broncodilatores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertónica (4 – importante), sintomas (exemplo, dispneia) e sinais respiratórios (7 – crítico), progressão estatoponderal (7 – crítico), outros parâmetros espirométricos (por exemplo, alteração da capacidade vital) (6 – importante), qualidade de vida relacionada com a saúde (9 – crítico), n.º de eventos adversos (6 – importante), n.º de eventos adversos graves (8 – crítico) e interrupção do tratamento por eventos adversos (7 – crítico)⁸.

Número e tipo de estudos avaliados

A avaliação tomada a cabo pela CATS incluiu a análise de cinco estudos distintos:

- O Estudo VX14-809-109² foi um ensaio clínico multicêntrico de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação e com placebo como grupo de controlo. Teve a duração de 24 semanas, abrangendo doentes com FQ estável, entre 6 e 11 anos de idade, com peso igual ou superior a 15kg, homozigóticos para a mutação *F508del (F/F)* no gene *CFTR*, ppFEV1 de, pelo menos, 70% e Índice de Depuração Pulmonar (LCl_{2,5}) igual ou superior a 7,5. Foi realizada a comparação entre Lumacaftor 100 mg e Ivacaftor 125 mg 2 id com placebo, tendo como foco a variação absoluta de LCl_{2,5} entre as semanas 0 e 24⁸.
- O Estudo VX13-809-011 (parte B)³ foi um estudo aberto, de fase 3, sem comparador⁸.

- O Estudo VX15-809-110⁴ foi um estudo de extensão dos estudos 109 e 011B. Tratou-se de um estudo aberto, observacional⁸.
- O Estudo VX15-809-115⁵ foi um estudo de fase 3, sem comparador⁸.
- O Estudo VX16-809-116⁶ foi um estudo de fase 3, sem comparador⁸.

A CATS considerou que os estudos VX13-809-011 (parte B)³, VX15-809-110⁴, VX15-809-115⁵ e VX16-809-116⁶ não possuem relevância uma vez que são de natureza não comparativa⁸.

Qualidade global da evidência

A qualidade global da evidência é considerada moderada, refletindo uma certeza moderada nos resultados. Há um grau moderado de confiança na estimativa de efeito, no entanto, existe a possibilidade de que possa variar significativamente⁸.

Conclusão da avaliação farmacoterapêutica

Comparativamente à melhor terapêutica de suporte isoladamente, conclui-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável adicionado à melhor terapêutica de suporte, pelo que se recomenda que Orkambi® seja financiado nesta indicação⁸.

Conclusão da avaliação económica

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Orkambi® no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa⁸.

Data da decisão e resultado do deferimento

Após análise detalhada de todos estes parâmetros, Orkambi® foi aprovado para utilização hospitalar direcionada a doentes com idades compreendidas entre os 2 e 11 anos, que sejam homozigóticos para a mutação *F508del* (*F/F*) no gene *CFTR*. O deferimento desta avaliação foi oficializado a 21 de julho de 2021⁸.

Comparação entre os *outcomes* eleitos pela CATS e os *outcomes* avaliados nos ensaios clínicos

Tabela 4. Análise comparativa entre os *outcomes* eleitos pela CATS e os *outcomes* avaliados nos ensaios clínicos de Orkambi® para doentes com idades entre os 2 e os 11 anos e homocigóticos para a mutação *F508del (FIF)*^{8,15}.

Orkambi®	RAFP	Ensaio clínico VX14-809-109 ²
Outcomes	Críticas	Primárias
	Mortalidade global; Hospitalização; Exacerbações pulmonares (PEX); Sintomas e sinais respiratórios; Progressão estatoponderal; Qualidade de vida relacionada com a saúde; N.º de eventos adversos graves; Interrupção do tratamento por eventos adversos.	Alteração absoluta do LCl _{2,5}
	Importantes	Secundárias
	Alteração do FEV1; Consumo de broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertónica; Outros parâmetros espirométricos; N.º de eventos adversos.	Alteração média absoluta de cloreto de suor; Alteração absoluta do IMC; Alteração absoluta no domínio respiratório de CFQ-R.

Legenda: CFQ-R = Questionário de Fibrose Quística - Versão Revista; FEV1 = Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; IMC = Índice de Massa Corporal; LCl_{2,5} = Índice de Depuração Pulmonar; PEX = Exacerbações Pulmonares.

4.3. Relatório de Avaliação de Financiamento Público - Orkambi® (Lumacaftor e Ivacaftor)

Medicamento (designação comercial e DCI)

O medicamento Orkambi® consiste na combinação das substâncias Lumacaftor (200 mg) e Ivacaftor (125 mg), sendo apresentado na forma de 112 comprimidos revestidos por película¹⁴.

Indicações terapêuticas no RCM

No âmbito das indicações terapêuticas estabelecidas no RCM do medicamento Orkambi®, destaca-se a sua utilização no tratamento de doentes com FQ homocigóticos para a mutação *F508del (FIF)* no gene *CFTR*, com idade igual ou superior a 6 anos de idade¹⁴.

Indicação terapêutica proposta para financiamento

A indicação terapêutica submetida para análise de financiamento compreende o tratamento de indivíduos diagnosticados com FQ, homocigóticos para a mutação *F508del* (*F/F*) no gene *CFTR*, cuja idade seja igual ou superior a 12 anos de idade⁹.

Comparadores avaliados

Os comparadores selecionados para avaliação conforme estabelecidos pela CATS, em relação ao tratamento com Lumacaftor e Ivacaftor, englobam a melhor terapêutica de suporte⁹.

Outcomes avaliados

Foram avaliados diversos *outcomes*, incluindo mortalidade global (crítico), alteração absoluta da ppFEV1 (importante), hospitalização (crítico), número de exacerbações pulmonares (crítico), consumo de broncodilatores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertônica (importante), sintomas (exemplo, dispneia) e sinais respiratórios (crítico), alteração do IMC (crítico), outros parâmetros espirométricos (por exemplo, capacidade vital) (importante), qualidade de vida relacionada com a saúde (crítico), n.º de eventos adversos (importante), n.º de eventos adversos graves (crítico) e interrupção do tratamento por eventos adversos (crítico)⁹.

Número e tipo de estudos avaliados

A CATS avaliou dois estudos aleatorizados, com dupla ocultação e com a duração de 24 semanas. Ambos abrangeram doentes com idade igual ou superior a 12 anos com o diagnóstico de FQ estável, homocigóticos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* e com ppFEV1 entre 40% e 90%:

- O Estudo TRAFFIC foi um estudo de fase 3, aleatorizado com dupla ocultação^{9,16}.
- O Estudo TRANSPORT² foi um estudo de fase 3, aleatorizado com dupla ocultação^{9,16}.

Nestes, os doentes receberam Lumacaftor 600 mg e Ivacaftor 250 mg 2 id, Lumacaftor 400 mg e Ivacaftor 250 mg 2 id, ou placebo 2 id. A análise centrou-se na variação absoluta da ppFEV1 em relação ao início do tratamento, destacando observações importantes à compreensão dos efeitos terapêuticos⁹.

Qualidade global da evidência

A qualidade global da evidência foi avaliada como qualidade global moderada, indicando uma moderada certeza de resultados: alta para o *outcome* da variação absoluta da ppFEV1 e moderada para os restantes⁹.

Conclusão da avaliação farmacoterapêutica

Findada a análise farmacoterapêutica, sugere-se um valor terapêutico acrescentado de natureza moderada, fundamentado nos estudos previamente discutidos⁹.

Conclusão da avaliação económica

Após uma avaliação aprofundada do estudo de custo-utilidade e das implicações orçamentais associadas, bem como após negociações destinadas a estabelecer as condições de utilização pelos SNS, considera-se a incorporação deste medicamento no âmbito hospitalar⁹.

Data da decisão e resultado do deferimento

Após análise detalhada de todos estes critérios, a aprovação de utilização hospitalar de Orkambi® foi concedida a doentes com idade superior a 12 anos e que sejam homozigóticos para a mutação *F508del* (*F/F*) no gene *CFTR*. O deferimento desta avaliação foi publicado a 26 de janeiro de 2021⁹.

Comparação entre os *outcomes* eleitos pela CATS e os *outcomes* avaliados nos ensaios clínicos

Tabela 5. Análise comparativa entre os *outcomes* eleitos pela CATS e os *outcomes* avaliados nos ensaios clínicos de Orkambi® para doentes com idades superior a 12 anos e homozigóticos para a mutação *F508del (FF)* no gene *CFTR*^{9,17}.

Orkambi®	RAFP	Ensaio clínico VX12-809-103 e VX12-809-104
Outcomes	Críticas	Primárias
	Mortalidade global; Hospitalização; N.º de exacerbações pulmonares (PEx); Sintomas e sinais respiratórios; Alteração do IMC; Qualidade de vida relacionada com a saúde; N.º de eventos adversos graves; Interrupção do tratamento por eventos adversos.	Alteração absoluta da ppFEV1
	Importantes	Secundárias
	Alteração absoluta da ppFEV1; Consumo de broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertónica; Outros parâmetros espirométricos; N.º de eventos adversos.	Alteração relativa da ppFEV1; IMC; CFQ-R; Aumento de 5% na ppFEV1; N.º de PEx.

Legenda: CFQ-R = Questionário de Fibrose Quística - Versão Revista; IMC = Índice de Massa Corporal; PEx = Exacerbações Pulmonares; ppFEV1 = Percentagem do Volume Expiratório Forçado Previsto no Primeiro Segundo.

4.4. Relatório de Avaliação de Financiamento Público - Kaftrio® (*F/any*)

O medicamento Kaftrio® possui uma formulação capaz de atuar de forma abrangente, otimizando a funcionalidade da proteína CFTR em células com determinadas variações genéticas. Por permitir tratar um maior número de mutações, esta abordagem beneficia um maior espectro de doentes, alvos de diferentes variações no código genético. Deste modo, possibilita uma nova abordagem, seguida de novas oportunidades neste campo, já que proporciona melhorias significativas no tratamento e na qualidade de vida no decurso da doença¹⁸.

Medicamento (designação comercial e DCI)

Neste contexto terapêutico são introduzidos os medicamentos Kaftrio® em associação com Kalydeco®, cujas DCI são, respetivamente, Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor,

em associação com Ivacaftor. A formulação de Kaftrio® consiste em 100 mg de Elexacaftor, 50 mg de Tezacaftor e 75 mg de Ivacaftor. Segundo a posologia do RCM, recomenda-se a sua toma concomitante com Kalydeco®, que contém 150 mg de Ivacaftor. Enquanto que Kaftrio® se apresenta na forma de 56 comprimidos revestidos, Kalydeco® é disponibilizado em embalagens de 28 comprimidos, também revestidos¹⁹.

Indicações terapêuticas no RCM

Kaftrio® é prescrito em conjunto com Kalydeco® como parte de um regime terapêutico para o tratamento da FQ. Destina-se a doentes com idade igual ou superior a 6 anos e com, pelo menos, uma mutação *F508del* no gene *CFTR*. Tal abordagem terapêutica visa melhorar a qualidade de vida e otimizar os resultados clínicos de doentes afetados por estas condições genéticas¹⁹.

Indicação terapêutica proposta para financiamento

Este RAFF estuda a proposta de financiamento para o tratamento de doentes com FQ com idade igual ou superior a 12 anos de idade e com, pelo menos, uma mutação *F508del* no gene *CFTR*¹⁰.

Comparadores avaliados

Conforme definido pela CATS, foi selecionada como comparador para a avaliação a melhor abordagem terapêutica de suporte¹⁰.

Outcomes avaliados

Os *outcomes* a serem avaliados, de acordo com a CATS, incluem mortalidade global (9 – crítico), qualidade de vida relacionada com a saúde (9 – crítico), hospitalização (8 – crítico), exacerbações pulmonares (8 – crítico), sintomas (exemplo, dispneia) e sinais respiratórios (7 – crítico), alteração do FEV1 previsto (6 – importante), outros parâmetros espirométricos (por exemplo, alteração da capacidade vital) (6 – importante), alteração do IMC (5 – importante), consumo de broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertónica (4 – importante), eventos adversos graves (8 – crítico), descontinuação do tratamento por eventos adversos (7 – crítico) e n.º de eventos adversos (5 – importante)¹⁰.

Número e tipo de estudos avaliados

A CATS avaliou um estudo clínico multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação:

- O Estudo VX18-445-104⁵ teve a duração de 8 semanas e compreendeu doentes com FQ estável, com 12 ou mais anos e heterozigóticos para a mutação *F508del* no gene *CFTR*, com a manifestação de uma ppFEV1 entre 40% e 90%. Usou como comparador Tezacaftor e Ivacaftor. Assim, os doentes receberam Elexacaftor 200 mg 1 id, Tezacaftor 100 mg 1 id e Ivacaftor 150 mg 2 id ou controlo (Tezacaftor 100 mg 1 id e Ivacaftor 150 mg 2 id ou Ivacaftor 150 mg 2 id). Foi aferida a alteração média absoluta da ppFEV1 entre as semanas 0 e 8¹⁰.

Qualidade global da evidência

A qualidade global da evidência foi avaliada como qualidade global moderada. Tal classificação reflete um grau de confiança moderado na estimativa de efeito que se observa: o efeito real aproxima-se, provavelmente, da estimativa de efeito, embora persistam consideráveis possibilidades de discrepância¹⁰.

Conclusão da avaliação farmacoterapêutica

Considerando Tezacaftor e Ivacaftor, associados a Ivacaftor, Kaftrio® demonstrou valor terapêutico acrescentado não quantificável¹⁰.

Conclusão da avaliação económica

Após análise aprofundada do estudo de custo-efetividade e das implicações orçamentais associadas, bem como após negociações para definir as condições de utilização pelos hospitais e entidades do SNS, admite-se a sua utilização hospitalar¹⁰.

Data da decisão e resultado do deferimento

Após avaliação pormenorizada de todos estes indicadores, formalizou-se a aprovação de utilização hospitalar de Kaftrio® em doentes com idade superior a 12 anos com, pelo menos, uma mutação *F508del* (*F/F*) no gene *CFTR*. O deferimento referente a esta avaliação foi publicado a 7 de fevereiro de 2022¹⁰.

Comparação entre os *outcomes* eleitos pela CATS e os *outcomes* avaliados nos ensaios clínicos

Tabela 6. Análise comparativa entre os *outcomes* eleitos pela CATS e os *outcomes* avaliados nos ensaios clínicos de Kaftrio® para doentes com idade superior a 12 anos e com, pelo menos, uma mutação *F508del* no gene *CFTR*^{10,20}.

Kaftrio®	RAFP	Ensaio clínico VX18-445-104 ⁵
Outcomes	Críticas	Primárias
	Mortalidade global; Qualidade de vida relacionada com a saúde; Hospitalização; Exacerbações pulmonares (PEx); Sintomas e sinais respiratórios; Eventos adversos graves; Descontinuação do tratamento por eventos adversos.	Alteração absoluta da ppFEV1
	Importantes	Secundárias
	Alteração do FEV1 previsto; Outros parâmetros espirométricos; Alteração do IMC; Consumo de broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertónica; N.º de eventos adversos.	Alteração absoluta de cloreto de suor; Alteração absoluta da ppFEV1; CFQ-R; Avaliação de segurança e tolerabilidade.

Legenda: CFQ-R = Questionário de Fibrose Quística - Versão Revista; FEV1 = Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; IMC = Índice de Massa Corporal; PEx = Exacerbações Pulmonares; ppFEV1 = Percentagem do Volume Expiratório Forçado Previsto no Primeiro Segundo.

4.5. Relatório de Avaliação de Financiamento Público - Kaftrio® (F/F e F/MF)

As designações *F* e *MF* referem-se a mutações no gene *CFTR*. *F* representa a mutação *F508del* – a mais comum – enquanto que *MF* denota uma mutação mínima da função (*MF*), referindo-se a mutações menos severas que conferem atividade residual à proteína *CFTR*. Assim, doravante, *F/F* corresponde a doentes homozigóticos com a mutação *F508del* (*F/F*) e *F/MF* caracteriza doentes heterozigóticos, com a mutação *F508del* e uma mutação *MF*. Estas associações influenciam a gravidade dos sintomas e a resposta ao tratamento da FQ²¹.

Medicamento (designação comercial e DCI)

Kaftrio®, em associação com Kalydeco®, possui como DCI, respetivamente, Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor, em associação com Ivacaftor. Kaftrio® é constituído por 100 mg de Elexacaftor, 50 mg de Tezacaftor e 75 mg de Ivacaftor. De acordo com as

orientações presentes na posologia do RCM, é recomendada a sua administração simultânea com Kalydeco®, que apresenta uma formulação contendo 150 mg de Ivacaftor. Enquanto que Kaftrio® é disponibilizado na forma de 56 comprimidos revestidos, Kalydeco® está disponível no mercado em embalagens de 28 comprimidos, também revestidos¹⁹.

Indicações terapêuticas no RCM

Kaftrio®, em associação com Kalydeco®, é recomendado como parte integrante de um regime terapêutico direcionado ao tratamento de doentes com FQ com idade igual ou superior a 6 anos e que possuam, pelo menos, uma mutação *F508del* no gene *CFTR*¹⁹.

Indicação terapêutica proposta para financiamento

A proposta de indicação terapêutica para financiamento abrange o tratamento destinado a doentes com FQ com idade igual ou superior a 12 anos, quer sejam homozigóticos para a mutação *F508del* no gene *CFTR*, ou heterozigóticos para a mutação *F508del* no gene *CFTR*, com uma mutação *MF*¹¹.

Comparadores avaliados

De acordo com os critérios estabelecidos pela CATS, foi eleita como comparador para avaliação a melhor abordagem terapêutica de suporte¹¹.

Outcomes avaliados

Os *outcomes* a serem avaliados, em conformidade com a CATS, incluem mortalidade global (9 – crítico), alteração do FEV1 previsto (6 – importante), hospitalização (8 – crítico), exacerbações pulmonares (8 – crítico), consumo de broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertónica (4 – importante), sintomas (exemplo, dispneia) e sinais respiratórios (7 – crítico), alteração do IMC (5 – importante), outros parâmetros espirométricos (por exemplo, alteração da capacidade vital) (6 – importante), qualidade de vida relacionada com a saúde (9 – crítico), n.º de eventos adversos (6 – importante), n.º de eventos adversos graves (8 – crítico) e interrupção do tratamento por eventos adversos (7 – crítico)¹¹.

Número e tipo de estudos avaliados

Os diferentes estudos analisados pela CATS englobaram três distintos estudos clínicos – dois estudos de fase 3, aleatorizados e com dupla ocultação – e um estudo de extensão:

- O Estudo VX17-445-102⁴ foi um estudo de fase 3, aleatorizado e com dupla ocultação, com a duração de 24 semanas, realizado em doentes com 12 ou mais anos, com FQ estável, heterozigóticos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* com uma mutação *MF*, e com a manifestação de uma ppFEV1 entre 40% e 90%. Estes doentes receberam Elexacaftor 200 mg 1 id, Tezacaftor 100 mg 1 id + Ivacaftor 150 mg 2 id ou placebo. Foi aferida a alteração média absoluta da ppFEV1 entre as semanas 0 e 24¹¹.
- O Estudo VX17-445-103² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação, com a duração de 4 semanas, que seguiu doentes com FQ estável, com 12 ou mais anos, homozigóticos para a mutação *F508del* (*F/F*) no gene *CFTR* e com uma ppFEV1 entre 40% e 90%. Neste, os doentes receberam Elexacaftor 200 mg 1 id, Tezacaftor 100 mg 1 id e Ivacaftor 150 mg 2 id ou Tezacaftor 100 mg 1 id e Ivacaftor 150 mg 2 id. Foi estudado o impacto do tratamento na alteração absoluta da percentagem do FEV1 entre as semanas 0 e 4¹¹.
- O Estudo VX17-445-105, um estudo de extensão dos estudos 102 e 103 que, no entanto, se considerou não relevante, devido à ausência de natureza comparativa¹¹.

Qualidade global da evidência

Para a subpopulação homozigótica (*F/F*), a qualidade global da evidência foi classificada como moderada, correspondendo a moderada certeza de resultados. Mantém-se um nível de confiança moderado na estimativa de efeito, indicando que o efeito real é, provavelmente, semelhante à estimativa de efeito, embora haja uma possibilidade de que possa divergir substancialmente¹¹.

Já para a subpopulação heterozigótica, a qualidade global da evidência foi considerada alta, indicando uma certeza significativamente elevada nos resultados. Reflete, desta forma, um grau alto de confiança de que os efeitos reais estão de acordo com as estimativas de efeito¹¹.

Conclusão da avaliação farmacoterapêutica

Para ambas as subpopulações (homozigótica e heterozigótica para a mutação *F508del* no gene *CFTR*) considera-se valor terapêutico acrescentado em relação à isolada melhor terapêutica de suporte¹¹.

Conclusão da avaliação económica

No contexto da avaliação económica, após avaliar estudos de custo-efetividade e de impacto financeiro, justifica-se a incorporação de Kaftrio®, em associação com Kalydeco®, nos recursos terapêuticos disponíveis para utilização em ambiente hospitalar¹¹.

Data da decisão e resultado do deferimento

Após avaliação pormenorizada de todos estes indicadores, formalizou-se a aprovação de utilização hospitalar de Kaftrio® em doentes com idade superior a 12 anos, homocigóticos para a mutação *F508del* no gene *CFTR*, ou heterocigóticos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* com uma mutação *MF*¹¹.

Comparação entre os *outcomes* eleitos pela **CATS** e os *outcomes* avaliados nos ensaios clínicos

Tabela 7. Análise comparativa entre os *outcomes* eleitos pela CATS e os *outcomes* avaliados nos ensaios clínicos de Kaftrio® para doentes com idade superior a 12 anos, homocigóticos para a mutação *F508del* ou heterocigóticos para a mutação *F508del* com uma mutação *MF*^{11,22}.

Kaftrio®	RAFP	Ensaio clínico VX17-445-102 ⁴ e VX17-445-103 ²
Outcomes	Críticas	Primárias
	Mortalidade global; Hospitalização; Exacerbações pulmonares (PEx); Sintomas e sinais respiratórios; Qualidade de vida relacionada com a saúde; N.º de eventos adversos graves; Interrupção do tratamento por eventos adversos.	Alteração absoluta da ppFEV1
	Importantes	Secundárias
	Alteração do FEV1 previsto; Consumo de broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertónica; Alteração do IMC; Outros parâmetros espirométricos; N.º de eventos adversos.	CFQ-R; Alteração absoluta de cloreto de suor.

Legenda: CFQ-R = Questionário de Fibrose Quística - Versão Revista; FEV1 = Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; IMC = Índice de Massa Corporal; PEx = Exacerbações Pulmonares; ppFEV1 = Percentagem do Volume Expiratório Forçado Previsto no Primeiro Segundo.

5. Discussão e Conclusão

Toda a anterior análise visou fornecer uma visão abrangente do processo de avaliação e das decisões da CATS, contribuindo para uma compreensão mais aprofundada dos processos relacionados com a terapêutica da FQ. Foram identificados, ao longo da presente monografia, quatro medicamentos (Kalydeco®, Symkevi®, Orkambi® e Kaftrio®), que se repartem por seis diferentes relatórios de avaliação, de acordo com a sua indicação terapêutica. O processo de seleção de medicamentos para avaliação revela-se, desde logo, determinante, por pré-definir quais as intervenções farmacoterapêuticas capacitadas para serem incluídas em novos protocolos de financiamento público.

A indicação terapêutica proposta para financiamento demonstrou estar, de modo geral, intrinsecamente relacionada com a indicação terapêutica já aprovada e descrita no RCM – condições em que um medicamento se demonstra seguro e eficaz –, garantindo que o financiamento esteja de acordo com as evidências já descritas^{12,14,19}. Deste modo, o financiamento reflete a indicação terapêutica aprovada no RCM, todavia, ajustada às restrições orçamentais e a outros aspetos económicos^{7,9,10,11}. Excetua-se, no entanto a aprovação de Orkambi® para doentes com idades compreendidas entre os 2 e 11 anos⁸.

Em todos os processos de avaliação, o comparador eleito foi os melhores cuidados de suporte. Reconhece-se, desta forma, uma abordagem padronizada sólida e imparcial na avaliação do verdadeiro valor terapêutico dos medicamentos em análise, uma vez que a melhor terapêutica de suporte representa o padrão dos comparadores avaliados^{7,8,9,10,11}.

Após esta análise, é possível extrair que os tipos de estudos submetidos foram estudos clínicos, tais como ensaios clínicos de fase 3, conduzidos de forma aleatorizada e controlada, o que representa o tipo de evidência mais elevado a nível de qualidade metodológica^{7,8,9,10,11}. Além destes, também os estudos de extensão observacionais puderam complementar os resultados obtidos nos ensaios clínicos, com informações sobre utilização a longo prazo e resultados pós-ensaios clínicos^{7,8}.

À exceção de Symkevi® para a subpopulação heterozigótica para a mutação *F508del*, todos os restantes medicamentos obtiveram financiamento para as respetivas indicações propostas para financiamento^{7,8,9,10,11}. Por este motivo, é destacada a necessidade de considerar variações genéticas que possam influenciar respostas terapêuticas aos medicamentos.

Com a exceção de Orkambi® para doentes com idades compreendidas entre os 2 e 11 anos, todos os *outcomes* eleitos pela CATS foram similares em todos os processos de avaliação farmacoterapêutica^{7,8,9,10,11}. Conclui-se, ainda, que os *outcomes* considerados como

críticos pela CATS nos seus RAFF, não refletiram os *outcomes* primários nos ensaios clínicos que levaram à aprovação do medicamento. No entanto, foram também identificados *outcomes* eleitos pela CATS que não foram avaliados nos ensaios clínicos (mortalidade global, hospitalização, sintomas e sinais respiratórios, qualidade de vida relacionada com o doente, n.º de eventos adversos graves). Em síntese, conclui-se que os processos de avaliação farmacoterapêutica na FQ são homogêneos, nomeadamente na definição da matriz de avaliação (que inclui comparadores e *outcomes*). No entanto, os *outcomes* críticos eleitos pela CATS nem sempre refletem os *outcomes* primários avaliados no desenvolvimento clínico dos medicamentos^{13,15,17,20,22}.

Em suma, a FQ é uma doença genética rara e crónica que afeta múltiplos sistemas de órgãos, requisitando, por esta razão, uma abordagem inter e multidisciplinar ao longo do seu tratamento. Ao longo deste trabalho, evidencia-se a importância da colaboração entre investigação e desenvolvimento, indústria e entidades reguladoras, com o objetivo de viabilizar novos tratamentos, mais eficazes e seguros. Assim, com o auxílio de todos estes avanços científicos, a expectativa e a qualidade de vida de doentes com FQ tem progredido significativamente, providenciando uma perspetiva mais positiva e confiante para tempos pósteros.

6. Referências Bibliográficas

1. BERGERON, Christelle; CANTIN, André M. - Cystic Fibrosis: Pathophysiology of Lung Disease. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**. ISSN 1069-3424, 1098-9048. 40:06 (2019) 715–726. doi: 10.1055/s-0039-1694021.
2. LÓPEZ-VALDEZ, Jaime A. et al. - Cystic fibrosis: current concepts. **Boletín Médico del Hospital Infantil de México**. ISSN 0539-6115. 78:6 (2021) 6536. doi: 10.24875/BMHIM.20000372.
3. VILARINHO, Laura et al. - **Programa Nacional de Rastreio Neonatal: relatório 2020** [Em linha], atual. 20 out. 2021. [Consult. 10 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL:http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/7787>.
4. JIA, Shijing; TAYLOR-COUSAR, Jennifer L. - Cystic Fibrosis Modulator Therapies. **Annual Review of Medicine**. 74:1 (2023) 413–426. doi: 10.1146/annurev-med-042921-021447.
5. INFARMED - **Avaliação terapêutica e económica** [Em linha] [Consult. 10 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-tecnologias-saude/avaliacao-terapeutica-e-economica>.
6. INFARMED - **Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Kalydeco** [Em linha], atual. 2021. [Consult. 30 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+de+avali%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Kalydeco+%28ivacaftor%29+21/90274c50-5f6e-2035-4feb-94cba1d7f4fb>.
7. INFARMED - **Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Symkevi** [Em linha], atual. 2021. [Consult. 9 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avali%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Symkevi+%28tezacaftor+%2B+ivacaftor%29+e+Kalydeco+%28ivacaftor%29/315a39b4-2fe1-3282-101e-067fa349fdd4>.
8. INFARMED - **Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Orkambi**. [Em linha], atual. 2021. [Consult. 5 abr. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avali%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Orkambi+%28Lumacaftor+%2B+Ivacaftor%29/41b311d5-e380-4e7f-6077-3f7553b8c1b7>.
9. INFARMED - **Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Orkambi** [Em linha], atual. 2021. [Consult. 5 abr. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+de+ava

lia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%ABlico+de+Orkambi+%28Lumacaftor+%2B+Ivacaftor%29+21/66e10a-6446-f152-4ba3-527e17b87830>.

10. INFARMED - **Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Kaftrio**. [Em linha], atual. 2021. [Consult. 27 jul. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%ABlico+de+Medicamento+Kaftrio+%28el+exacaftor+tezacaftor+ivacaftor%29+%2B+Kalydeco+%28ivacaftor%29/84b98e6c-abfd-e792-b856-be50429d773c>.

11. INFARMED - **Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Kaftrio** [Em linha], atual. 2021. [Consult. 27 jul. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%ABlico+de+Medicamento+Kaftrio+%28el+exacaftor+tezacaftor+ivacaftor%29+%2B+Kalydeco+%28ivacaftor%29/194f4377-dc61-ed10-c524-821fd3a1758e>.

12. INFARMED - **Resumo Das Características Do Medicamento - Symkevi** [Em linha], atual. 2018. [Consult. 25 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_pt.pdf>.

13. EMA - **European Public Assessment Report - Symkevi** [Em linha], atual. 2018. [Consult. 5 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/symkevi-epar-public-assessment-report_en.pdf>.

14. INFARMED - **Resumo Das Características Do Medicamento - Orkambi** [Em linha], atual. 2018. [Consult. 25 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_pt.pdf>.

15. EMA - **European Public Assessment Report - Orkambi**. [Em linha], atual. 2018. [Consult. 5 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/orkambi-epar-assessment-report-variation_en.pdf>.

16. ELBORN, J. Stuart *et al.* - Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup. **The Lancet. Respiratory medicine**. ISSN 2213-2600. 4:8 (2016) 617–626. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30121-7.

17. EMA - **European Public Assessment Report - Orkambi** [Em linha], atual. 2015. [Consult. 5 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orkambi-epar-public-assessment-report_en.pdf>.
18. FAJAC, Isabelle *et al.* - Non-respiratory health-related quality of life in people with cystic fibrosis receiving elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. **Journal of Cystic Fibrosis**. ISSN 15691993. 22:1 (2023) 119–123. doi: 10.1016/j.jcf.2022.08.018.
19. INFARMED - **Resumo Das Características Do Medicamento - Fenistil Gel, 1 mg/g, Gel** [Em linha], atual. 2023. [Consult. 1 jul. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
20. EMA - **European Public Assessment Report - Kaftrio** [Em linha], atual. 2021. [Consult. 5 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf>.
21. MUNCK, Anne *et al.* - Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for minimal function CFTR mutations. **Journal of Cystic Fibrosis**. ISSN 15691993. 19:6 (2020) 962–968. doi: 10.1016/j.jcf.2020.04.015.
22. EMA - **European Public Assessment Report - Kaftrio**. [Em linha], atual. 2020. [Consult. 5 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kaftrio-epar-public-assessment-report_en.pdf>.

