

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DO MEDICAMENTO

DCI – Azelastina + Fluticasona

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5596648	Dymista	Frasco nebulizador – 1 unidade, 23 g, suspensão para pulverização nasal, 137 µg/dose + 50 µg/dose	BGP Products, Unipessoal Lda.

Data de autorização: 12/03/2020

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica

Medicamento órfão: Sim ☐ Não ☒

Classificação Farmacoterapêutica: 14.1.2 Corticosteróides; 14.1.3. Anti-histamínicos

Indicações terapêuticas constantes do RCM: Alívio dos sintomas da rinite alérgica sazonal e perene moderada a grave se a monoterapia com o anti-histamínico ou com o glucocorticoide intranasal isolado não for considerada suficiente.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação – Alívio dos sintomas da rinite alérgica sazonal e perene moderada a grave se a monoterapia com o anti-histamínico ou com o glucocorticoide intranasal isolado não for considerada suficiente.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – Alívio dos sintomas da rinite alérgica sazonal moderada a grave se a monoterapia com o anti-histamínico ou com o glucocorticoide intranasal isolado não for considerada suficiente.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

Nota: Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistos periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento em avaliação, face a azelastina e fluticasona intranasal isoladamente, em doentes com rinite alérgica sazonal moderada a severa, em que a monoterapia com o antihistamínico ou com o glucocorticoide intranasal isolado não for considerada suficiente, foi indicativo de valor terapêutico acrescentado. Não existe evidência do benefício adicional da associação de azelastina com fluticasona intranasal em relação à azelastina e à fluticasona isoladamente, em doentes com rinite alérgica perene moderada a severa.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Dymista (DCI: azelastina e fluticasona) 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 especificadas do medicamento e da doença em causa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	Dymista contém cloridrato de azelastina e propionato de fluticasona, com diferentes modos de ação que apresentam efeito sinérgico em termos de melhoria dos sintomas da rinite alérgica e rino conjuntivite. O propionato de fluticasona é um corticosteroide sintético trifluorinado que possui uma grande afinidade para os recetores corticosteroides e apresenta uma potente ação anti-inflamatória, ex: 3–5 vezes mais potente que a dexametasona em ensaios de ligação a recetores glucocorticoides humanos clonados e de expressão dos genes. A azelastina, um derivado da ftalazinona é classificado como um potente composto anti-alérgico de longa duração com propriedades seletivas H1-antagonistas, estabilizadoras dos mastócitos e anti-inflamatórias. Dados dos estudos in vivo (pré-clínicos) e in vitro mostram que a azelastina inibe a síntese ou libertação dos mediadores químicos conhecidos por estarem envolvidos na fase imediata e retardada das reações alérgicas, ex: leucotrienos, histamina, fator de ativação plaquetária (PAF) e serotonina. Observa-se um alívio dos sintomas alérgicos nasais em 15 minutos após administração.
Comparador selecionado	Azelastina e fluticasona intranasal isoladamente
Valor terapêutico acrescentado	<u>Avaliação da evidência por outcome</u> Na análise foram considerados quatro estudos randomizados, em dupla ocultação (Estudos MP4001, MP4002, MP4004 e MP4006) e definidas como medidas de benefício e dano (outcomes) as seguintes: Score total de sintomas nasais (TNSS); Score total de sintomas oculares (TOSS); Avaliação de sintomas por escala visual analógica; Qualidade de vida relacionada com a saúde; nº de eventos adversos graves; Interrupção de tratamento por eventos adversos (definidas como críticas) e Nº de eventos adversos (definida como importante). O benefício adicional da associação azelastina/fluticasona foi analisado para cada <i>outcome</i> definido. <i>Score total de sintomas nasais (TNSS)</i> No estudo MP4002, a variação em relação ao basal do score total de sintomas nasais, avaliada ao dia 14 de tratamento, foi de $-5,5 \pm 5,2$ no grupo MP29-02, de $-5,0 \pm 4,7$ no grupo FP, de $-4,1 \pm 4,6$ no grupo azelastina, e de $-2,6 \pm 3,9$ no grupo placebo. A diferença média (quadrados mínimos) entre o grupo MP29-02 e o grupo FP foi de $-0,9$ (IC95% $-1,74$ a $-0,07$; $p=0,034$), entre o grupo MP29-02 e o grupo azelastina foi de $-1,4$ (IC95% $-2,22$ a $-0,54$; $P=0,002$), e entre o grupo MP29-02 e o

grupo placebo foi de -2,7 (IC95% -3,38 a -1,91; $p<0,001$).

No estudo MP4004, a variação em relação ao basal do *score* total de sintomas nasais, avaliada ao dia 14 de tratamento, foi de $-5,6\pm 5,2$ no grupo MP29-02, de $-5,0\pm 5,2$ no grupo FP, de $-4,4\pm 4,6$ no grupo azelastina, e de $-2,8\pm 3,9$ no grupo placebo. A diferença média (quadrados mínimos) entre o grupo MP29-02 e o grupo FP foi de -1,0 (IC95% -1,91 a -0,05; $p=0,038$), entre o grupo MP29-02 e o grupo azelastina foi de -1,0 (IC95% -1,90 a -0,09; $P=0,032$), e entre o grupo MP29-02 e o grupo placebo foi de -2,5 (IC95% -3,33 a -1,67; $p<0,001$).

No estudo MP4006, a variação em relação ao basal do *score* total de sintomas nasais, avaliada ao dia 14 de tratamento, foi de $-5,6\pm 5,2$ no grupo MP29-02, de $-5,1\pm 4,7$ no grupo FP, de $-4,5\pm 4,8$ no grupo azelastina, e de $-3,2\pm 4,3$ no grupo placebo. A diferença média (quadrados mínimos) entre o grupo MP29-02 e o grupo FP foi de -0,6 (IC95% -1,22 a -0,07; $p=0,029$), entre o grupo MP29-02 e o grupo azelastina foi de -0,7 (IC95% -1,30 a -0,13; $P=0,016$), e entre o grupo MP29-02 e o grupo placebo foi de -2,1 (IC95% -2,70 a -1,57; $p<0,001$).

Na meta-análise incluindo os três estudos, a variação em relação ao basal do *score* total de sintomas nasais foi de $-5,7\pm 5,3$ no grupo MP29-02, de $-5,1\pm 4,9$ no grupo FP, de $-4,4\pm 4,8$ no grupo azelastina, e de $-3,0\pm 4,2$ no grupo placebo. A diferença média (quadrados mínimos) entre o grupo MP29-02 e o grupo FP foi de -0,8 (IC95% -1,18 a -0,34; $p=0,001$), entre o grupo MP29-02 e o grupo azelastina foi de -0,9 (IC95% -1,37 a -0,52; $P<0,001$), e entre o grupo MP29-02 e o grupo placebo foi de -2,3 (IC95% -2,75 a -1,95; $p<0,001$).

No estudo MP4001 a variação em relação ao basal do *score* total de sintomas nasais, avaliada ao dia 14 de tratamento, foi de -5,3 no grupo MP29-02, de -3,8 no grupo FP, de -3,3 no grupo azelastina, e de -2,2 no grupo placebo. A diferença média entre o grupo MP29-02 e o grupo FP foi de -1,47 (IC95% -2,44 a -0,50; $p=0,003$), entre o grupo MP29-02 e o grupo azelastina foi de -2,06 (IC95% -2,98 a -1,14; $p<0,001$), e entre o grupo MP29-02 e o grupo placebo foi de -3,11 (IC95% -4,03 a -2,19; $p<0,001$). Na análise post hoc de avaliação da proporção de doentes com resposta clínica significativa foi verificada a existência de uma maior percentagem de doentes com resposta na terapêutica de associação com a fluticasona e azelastina comparativamente aos grupos da azelastina, fluticasona e placebo, qualquer que seja o cutoff utilizado.

Assim, existe demonstração de benefício adicional da associação azelastina/FP em relação à azelastina e ao propionato de fluticasona isoladamente, em relação ao *outcome score* total de sintomas nasais.

Score total de sintomas oculares (TOSS)

A associação de azelastina com fluticasona intranasal esteve associada a uma maior redução do score total de sintomas oculares que a fluticasona isoladamente, mas não mostrou diferenças em relação à azelastina isoladamente.

No estudo MP4002, a diferença média do score total de sintomas oculares (quadrados mínimos) entre o grupo MP29-02 e o grupo FP foi de -0,52 (IC95% - 1,14 a 0,10; $p=0,097$), entre o grupo MP29-02 e o grupo azelastina foi de -0,25 (IC95% -0,90 a 0,41; $P=0,457$), e entre o grupo MP29-02 e o grupo placebo foi de -1,17 (IC95% -1,77 a -0,57; $p<0,001$).

No estudo MP4004, a diferença média do score total de sintomas oculares (quadrados mínimos) entre o grupo MP29-02 e o grupo FP foi de -0,88 (IC95% - 1,54 a -0,23; $p=0,009$), entre o grupo MP29-02 e o grupo azelastina foi de -0,6 (IC95% -1,25 a 0,05; $P=0,069$), e entre o grupo MP29-02 e o grupo placebo foi de -1,54 (IC95% -2,16 a -0,92; $p<0,001$).

No estudo MP4006, a diferença média do score total de sintomas oculares (quadrados mínimos) entre o grupo MP29-02 e o grupo FP foi de -0,26 (IC95% - 0,69 a 0,18; $p=0,247$), entre o grupo MP29-02 e o grupo azelastina foi de -0,03 (IC95% -0,47 a 0,42; $P=0,912$), e entre o grupo MP29-02 e o grupo placebo foi de -1,07 (IC95% -1,50 a -0,64; $p<0,001$).

No meta-análise incluindo os três estudos, a diferença média do score total de sintomas oculares (quadrados mínimos) entre o grupo MP29-02 e o grupo FP foi de -0,47 (IC95% -0,78 a -0,16; $p=0,003$), entre o grupo MP29-02 e o grupo azelastina foi de -0,21 (IC95% -0,53 a 0,11; $P=0,196$), e entre o grupo MP29-02 e o grupo placebo foi de -1,20 (IC95% -1,51 a -0,90; $p<0,001$).

No estudo MP4001, a diferença média do score total de sintomas oculares entre o grupo MP29-02 e o grupo FP foi de -1,17 (IC95% -1,91 a -0,42; $p=0,002$), entre o grupo MP29-02 e o grupo azelastina foi de -0,72 (IC95% -1,49 a 0,06; $p=0,071$), e entre o grupo MP29-02 e o grupo placebo foi de -2,02 (IC95% -2,70 a -1,33; $p<0,001$).

Assim, existe demonstração de benefício adicional da associação azelastina/FP em relação ao propionato de fluticasona isoladamente, em relação ao *outcome score* total de sintomas nasais. Não existe benefício adicional da associação azelastina/FP em relação à azelastina isoladamente, em relação ao *outcome score* total de sintomas nasais.

Qualidade de vida relacionada com a saúde

Os scores basais de qualidade de vida (RQLQ) foram de $3,9\pm 1,0$ nos grupos

MP29-02, azelastina e placebo, e $3,8 \pm 1,0$ no grupo fluticasona. No final do estudo (dia 14), observou-se uma melhoria no RQLQ no grupo MP29-02 ($-1,6 \pm 1,3$), no grupo fluticasona ($1,5 \pm 1,3$), e no grupo azelastina ($-1,4 \pm 1,3$), que foi superior à do grupo placebo ($-1,0 \pm 1,2$; $p < 0,001$).

No estudo MP4001, 3 tratamentos levam a uma melhoria estatisticamente significativa ($p < 0,001$) do score de qualidade de vida RQLQ entre o basal e o dia 14. A terapêutica de combinação com a azelastina + fluticasona melhora significativamente o score global RQLQ comparativamente à azelastina ($p = 0,005$) e placebo ($p < 0,001$) mas não relativamente à fluticasona ($p = 0,290$).

Assim, não existe demonstração de benefício adicional em relação à azelastina e ao propionato de fluticasona isoladamente, em relação ao *outcome* qualidade de vida (RQLQ).

Número de eventos adversos

Observaram-se eventos adversos em 136/853 doentes (15,9%) no grupo MP29-02, em 111/846 doentes (13,1%) no grupo propionato de fluticasona, e em 124/851 doentes (14,6%) no grupo azelastina.

Assim, não existe demonstração de benefício adicional (menor dano) da associação azelastina/propionato de fluticasona em relação ao *outcome* número de eventos adversos.

Número de eventos adversos graves

Observaram-se eventos adversos graves em 2/853 doentes (0,2%) no grupo MP29-02, em 0/846 doentes (0%) no grupo propionato de fluticasona, e em 0/851 doentes (0%) no grupo azelastina.

Assim, não existe demonstração de benefício adicional (menor dano) da associação azelastina/propionato de fluticasona em relação ao *outcome* número de eventos adversos graves.

Interrupção do tratamento por eventos adversos

Interromperam o tratamento por eventos adversos, 10 de 853 doentes (1,2%) no grupo MP29-02, em 4/846 doentes (0,5%) no grupo propionato de fluticasona, e em 6/851 doentes (0,7%) no grupo azelastina.

Assim, não existe demonstração de benefício adicional (menor dano) da associação azelastina/propionato de fluticasona em relação ao *outcome* interrupção do tratamento por eventos adversos.

Avaliação e Comentários à Evidência Submetida

Notou-se que o critério de utilização na indicação aprovada é vago e não definido, deixando para o médico a decisão sobre se a monoterapia com o antihistamínico ou com o glucocorticóide intranasal isolado é ou não considerada suficiente.

Foi discutido o benefício adicional da associação de azelastina com fluticasona intranasal na população pediátrica e constatou-se que a evidência é muito limitada.

O estudo de Carr e colaboradores incluiu a análise de 3 estudos (MP4002, MP4004, e MP4006), e uma análise de síntese (meta-análise) dos mesmos estudos. Os estudos foram estudos de fase 3, multicêntricos, randomizados, em dupla ocultação, que incluíram no total 3398 doentes com rinite alérgica sazonal moderada a grave, que foram aleatorizados para administração intranasal de MP-29-02 (azelastina em combinação com fluticasona) [n=848], azelastina (n=847), fluticasona (n=846), ou placebo (n=857), e avaliou a variação do score total reflectivo de 12 horas de sintomas nasais (rTNSS), entre o basal e fim de estudo (dia 14).

Foram incluídos doentes com rinite alérgica sazonal moderada a grave, definida de acordo com critérios estabelecidos por protocolo. Os estudos avaliados não incluíram doentes com rinite alérgica perene pelo que a evidência de benefício adicional da associação de azelastina com fluticasona intranasal na população com rinite alérgica perene moderada a grave é limitada ou inexistente.

Considerou-se que as características basais dos doentes estavam em geral equilibradas entre grupos, e que a saída precoce do estudo ocorreu numa baixa percentagem de doentes.

A associação de azelastina com fluticasona intranasal esteve associada a uma maior redução do score total de sintomas nasais que a azelastina e que a fluticasona isoladamente. Esta conclusão resultou da análise dos três estudos individualmente. Em relação à meta-análise, a informação em relação à metodologia utilizada e aos resultados obtidos é escassa (por exemplo, não existe qualquer informação sobre o grau de heterogeneidade). Adicionalmente trata-se de uma análise *post-hoc*, pelo que o grau de confiança nos resultados é baixo.

No estudo MP4002, a variação em relação ao basal do score total de sintomas nasais, avaliada ao dia 14 de tratamento, foi de $-5,5 \pm 5,2$ no grupo MP29-02, de $-5,0 \pm 4,7$ no grupo FP, de $-4,1 \pm 4,6$ no grupo azelastina, e de $-2,6 \pm 3,9$ no grupo

placebo. A diferença média (quadrados mínimos) entre o grupo MP29-02 e o grupo FP foi de -0,9 (IC95% -1,74 a -0,07; $p=0,034$), entre o grupo MP29-02 e o grupo azelastina foi de -1,4 (IC95% -2,22 a -0,54; $P=0,002$), e entre o grupo MP29-02 e o grupo placebo foi de -2,7 (IC95% -3,38 a -1,91; $p<0,001$).

No estudo MP4004, a variação em relação ao basal do *score* total de sintomas nasais, avaliada ao dia 14 de tratamento, foi de $-5,6\pm 5,2$ no grupo MP29-02, de $-5,0\pm 5,2$ no grupo FP, de $-4,4\pm 4,6$ no grupo azelastina, e de $-2,8\pm 3,9$ no grupo placebo. A diferença média (quadrados mínimos) entre o grupo MP29-02 e o grupo FP foi de -1,0 (IC95% -1,91 a -0,05; $p=0,038$), entre o grupo MP29-02 e o grupo azelastina foi de -1,0 (IC95% -1,90 a -0,09; $P=0,032$), e entre o grupo MP29-02 e o grupo placebo foi de -2,5 (IC95% -3,33 a -1,67; $p<0,001$).

No estudo MP4006, a variação em relação ao basal do *score* total de sintomas nasais, avaliada ao dia 14 de tratamento, foi de $-5,6\pm 5,2$ no grupo MP29-02, de $-5,1\pm 4,7$ no grupo FP, de $-4,5\pm 4,8$ no grupo azelastina, e de $-3,2\pm 4,3$ no grupo placebo. A diferença média (quadrados mínimos) entre o grupo MP29-02 e o grupo FP foi de -0,6 (IC95% -1,22 a -0,07; $p=0,029$), entre o grupo MP29-02 e o grupo azelastina foi de -0,7 (IC95% -1,30 a -0,13; $P=0,016$), e entre o grupo MP29-02 e o grupo placebo foi de -2,1 (IC95% -2,70 a -1,57; $p<0,001$).

Na meta-análise incluindo os três estudos, a variação em relação ao basal do *score* total de sintomas nasais foi de $-5,7\pm 5,3$ no grupo MP29-02, de $-5,1\pm 4,9$ no grupo FP, de $-4,4\pm 4,8$ no grupo azelastina, e de $-3,0\pm 4,2$ no grupo placebo. A diferença média (quadrados mínimos) entre o grupo MP29-02 e o grupo FP foi de -0,8 (IC95% -1,18 a -0,34; $p=0,001$), entre o grupo MP29-02 e o grupo azelastina foi de -0,9 (IC95% -1,37 a -0,52; $P<0,001$), e entre o grupo MP29-02 e o grupo placebo foi de -2,3 (IC95% -2,75 a -1,95; $p<0,001$).

No estudo MP4001 a variação em relação ao basal do *score* total de sintomas nasais, avaliada ao dia 14 de tratamento, foi de -5,3 no grupo MP29-02, de -3,8 no grupo FP, de -3,3 no grupo azelastina, e de -2,2 no grupo placebo. A diferença média entre o grupo MP29-02 e o grupo FP foi de -1,47 (IC95% -2,44 a -0,50; $p=0,003$), entre o grupo MP29-02 e o grupo azelastina foi de -2,06 (IC95% -2,98 a -1,14; $p<0,001$), e entre o grupo MP29-02 e o grupo placebo foi de -3,11 (IC95% -4,03 a -2,19; $p<0,001$). Na análise *post hoc* de avaliação da proporção de doentes com resposta clínica significativa foi verificada a existência de uma maior percentagem de doentes com resposta na terapêutica de associação com a

fluticasona e azelastina comparativamente aos grupos da azelastina, fluticasona e placebo, qualquer que seja o *cutoff* utilizado.

A associação de azelastina com fluticasona intranasal esteve associada a uma maior redução do score total de sintomas oculares que a fluticasona isoladamente, mas não mostrou diferenças em relação à azelastina isoladamente. Esta conclusão deriva da meta-análise, uma vez que os resultados dos estudos individuais apresentam resultados inconsistentes, o que reduz marcadamente a confiança nos resultados.

No estudo MP4002, a diferença média do score total de sintomas oculares (quadrados mínimos) entre o grupo MP29-02 e o grupo FP foi de -0,52 (IC95% - 1,14 a 0,10; $p=0,097$), entre o grupo MP29-02 e o grupo azelastina foi de -0,25 (IC95% -0,90 a 0,41; $P=0,457$), e entre o grupo MP29-02 e o grupo placebo foi de -1,17 (IC95% -1,77 a -0,57; $p<0,001$).

No estudo MP4004, a diferença média do score total de sintomas oculares (quadrados mínimos) entre o grupo MP29-02 e o grupo FP foi de -0,88 (IC95% - 1,54 a -0,23; $p=0,009$), entre o grupo MP29-02 e o grupo azelastina foi de -0,6 (IC95% -1,25 a 0,05; $P=0,069$), e entre o grupo MP29-02 e o grupo placebo foi de -1,54 (IC95% -2,16 a -0,92; $p<0,001$).

No estudo MP4006, a diferença média do score total de sintomas oculares (quadrados mínimos) entre o grupo MP29-02 e o grupo FP foi de -0,26 (IC95% - 0,69 a 0,18; $p=0,247$), entre o grupo MP29-02 e o grupo azelastina foi de -0,03 (IC95% -0,47 a 0,42; $P=0,912$), e entre o grupo MP29-02 e o grupo placebo foi de -1,07 (IC95% -1,50 a -0,64; $p<0,001$).

Na meta-análise incluindo os três estudos, a diferença média do score total de sintomas oculares (quadrados mínimos) entre o grupo MP29-02 e o grupo FP foi de -0,47 (IC95% -0,78 a -0,16; $p=0,003$), entre o grupo MP29-02 e o grupo azelastina foi de -0,21 (IC95% -0,53 a 0,11; $P=0,196$), e entre o grupo MP29-02 e o grupo placebo foi de -1,20 (IC95% -1,51 a -0,90; $p<0,001$).

No estudo MP4001, a diferença média do score total de sintomas oculares entre o grupo MP29-02 e o grupo FP foi de -1,17 (IC95% -1,91 a -0,42; $p=0,002$), entre o grupo MP29-02 e o grupo azelastina foi de -0,72 (IC95% -1,49 a 0,06; $p=0,071$), e entre o grupo MP29-02 e o grupo placebo foi de -2,02 (IC95% -2,70 a -1,33; $p<0,001$).

Por *outcome*, a associação de azelastina com fluticasona intranasal mostrou ser superior, em relação aos dois comparadores (azelastina e fluticasona), no que diz respeito a *score* total de sintomas nasais, e não mostrou diferenças ou não foi possível comparar em relação a qualidade de vida, número de eventos adversos, número de eventos adversos graves, e interrupção por eventos adversos. A associação de azelastina com fluticasona intranasal mostrou ser superior, em relação à fluticasona, no que diz respeito ao *outcome* score total de sintomas oculares, e não mostrou diferenças em comparação com a azelastina em relação ao mesmo *outcome*.

De referir que os estudos MP4001, MP4002, MP4004 e MP4006 foram estudos de curta duração (14 dias) pelo que através destes estudos não foi possível avaliar se o efeito da associação de azelastina com fluticasona intranasal era mantido a longo termo.

Conclusões

Concluiu-se que existe indicação de benefício adicional da associação de azelastina com fluticasona intranasal em relação à azelastina e à fluticasona isoladamente, em doentes com rinite alérgica sazonal moderada a severa, em que a monoterapia com o antihistamínico ou com o glucocorticóide intranasal isolado não for considerada suficiente.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Em quatro estudos de fase 3, randomizados, em dupla ocultação, a associação de azelastina com fluticasona intranasal mostrou ser superior em relação à azelastina e à fluticasona isoladamente, em relação ao *outcome* score total de sintomas nasais, numa população de doentes com rinite alérgica sazonal moderada a severa, em que a monoterapia com o antihistamínico ou com o glucocorticóide intranasal isolado não foi considerada suficiente.

- Por *outcome*, a associação de azelastina com fluticasona intranasal mostrou ser superior, em relação aos dois comparadores (azelastina e fluticasona), no que diz respeito a *score* total de sintomas nasais, e não mostrou diferenças ou não foi possível comparar em relação a qualidade de vida, número de eventos adversos, número de eventos adversos graves, e interrupção por eventos adversos. A associação de azelastina com fluticasona intranasal mostrou ser superior, em relação à fluticasona, no que diz respeito ao *outcome* score total de sintomas

	oculares, e não mostrou diferenças em comparação com a azelastina em relação ao mesmo <i>outcome</i>. - A associação de azelastina com fluticasona intranasal não levantou preocupações especiais em relação a segurança. - Não existe evidência do benefício adicional da associação de azelastina com fluticasona intranasal em relação à azelastina e à fluticasona isoladamente, em doentes com rinite alérgica perene moderada a severa.
--	--

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Azelastina e fluticasona intranasal isoladamente.
Tipo de análise	Análise custo-efetividade
Vantagem económica	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a comparticipação do medicamento.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1282-9 e10
3. Hampel FC, Ratner PH, Bavel JV, et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 168-173
4. Meltzer E, Ratner P, Bachert C, et al. Clinically relevant effect of a new intranasal therapy (MP29-02) in allergic rhinitis assessed by responder analysis. *Int Arch Allergy and Immunol* 2013; 161:369-77
5. Meltzer EO, LaForce C, Ratner P, Price D, Ginsberg D, Carr W. MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate) in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of efficacy and safety. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:324-32
6. Berger W, Meltzer EO, Amar N, et al. Efficacy of MP-AzeFlu in children with seasonal allergic rhinitis: Importance of paediatric symptom assessment. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27:126-33.
7. Berger W, Bousquet J, Fox AT, Just J, Muraro A, Nieto A, Valovirta E, Wickman M, Wahn U. MP-AzeFlu is more effective than fluticasone propionate for the treatment of allergic rhinitis in children. *Allergy*. 2016 Aug;71(8):1219-22.
8. Price D, Shah S, Bhatia S, Bachert C, Berger W, Bousquet J, Carr W, Hellings P, Munzel U, Scadding G, Lieberman P. A new therapy (MP29-02) is effective for the long-term treatment of chronic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(7):495-503.
9. Klimek L, Bachert C, Mösges R, Munzel U, Price D, Virchow JC, Wahn U, Bousquet J. Effectiveness of MP29-02 for the treatment of allergic rhinitis in real-life: results from a noninterventional study. *Allergy Asthma Proc*. 2015 Jan-Feb;36(1):40-7. doi: 10.2500/aap.2015.36.3823.
10. Klimek L, Bachert C, Stjärne P, Dollner R, Larsen P, Haahr P, Agache I, Scadding G, Price D. MP-AzeFlu provides rapid

-
- and effective allergic rhinitis control in real life: A pan-European study. *Allergy Asthma Proc.* 2016 Sep;37(5):376-86
11. Metodologia de Avaliação Farmacoterapêutica. Versão 2.0, de 23 de Novembro de 2016. Acessível em [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1963929/Metodologia +CATS/77f97467-01a9-4a82-8012-d6a608f420e1](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1963929/Metodologia+CATS/77f97467-01a9-4a82-8012-d6a608f420e1)
 12. Klimek L, Demoly P, Price D. Effectiveness of allergic rhinitis treatments in real-life with a focus on MP-AzeFlu. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9:705-14.
 13. MEDAPharma. Dymista intranasal spray (Azelastine, as hydrochloride + Fluticasone, as propionate 137 µg + 50 µg/spray): Clinical Overview 2017.
 14. Borrego LM, Fonseca J, Pereira A, Pinto VR, Linhares D, Morais-Almeida M. Desenvolvimento do questionário CARATkids. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia* 2014;22:183-93.
 15. Ferreira MB. Opções de prescrição em rinite alérgica – Questionário OPERA. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia* 2009;17:261-82.
 16. Bousquet J, Cauwenbergh Pv. A rinite alérgica e o seu impacto na asma 2001.