

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

VERKAZIA (CICLOSPORINA)

Tratamento de queratoconjuntivite vernal (vernal keratoconjunctivitis, VKC) grave em crianças a partir dos 4 anos de idade e em adolescentes.

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

31/10/2024

Verkazia (Ciclosporina)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 25/10/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Ciclosporina

Nome do medicamento: Verkazia

Apresentação: 120 unidades – 0.3 ml, recipiente unidose, Colírio, emulsão, 1 mg/ml, registo n.º 5758644

Titular da AIM: Santen Oy

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento de queratoconjuntivite vernal grave em crianças a partir dos 4 anos de idade e em adolescentes.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Verkazia (Ciclosporina) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para tratamento de queratoconjuntivite vernal grave em crianças a partir dos 4 anos de idade e em adolescentes.

Face a melhores cuidados de suporte o medicamento Verkazia (ciclosporina) apresentou valor terapêutico acrescentado não quantificável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Verkazia (ciclosporina), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendada uma redução substancial do preço.

Neste seguimento prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A queratoconjuntivite vernal (QCV) é um dos tipos principais de alergia ocular, juntamente com a conjuntivite alérgica sazonal, conjuntivite alérgica perene, queratoconjuntivite atópica e a conjuntivite papilar gigante.

A QCV é caracterizada por uma inflamação ocular crónica severa e geralmente bilateral, mais frequentemente envolvendo a conjuntiva tarsal superior, que pode resultar em lesão permanente se não for reconhecida e tratada adequadamente. A perda de visão no QCV é rara, mas pode ocorrer devido a cicatrizes na córnea, neovascularização e ambliopia.

A QCV é uma doença rara, que ocorre principalmente em idade pediátrica e se resolve espontaneamente após a puberdade. A QCV atinge sobretudo doentes jovens do sexo masculino, mas é frequentemente observada em regiões tropicais onde pode afetar ambos os sexos igualmente.

Num estudo para determinar a prevalência de QCV na Europa envolvendo oftalmologistas de seis países (não estando incluído Portugal), a prevalência variou de 1,16 a 10,55 por 10.000 (Itália 2,4-27,8, Finlândia, 0,7-8,4, Suécia 1,2-8,7, Holanda 0,6-4,6, França 0,7-3,3 e Noruega 0,3-1,9). A prevalência de QCV com complicações da córnea (ex. queratocone, deficiência de células-tronco do limbo) variou de 0,30 a 2,26.

A QCV segue um padrão sazonal típico, com início na primavera, exacerbação no verão e tendência à remissão no período outono-inverno. Exacerbações sazonais com base na época do ano são mais frequentes na Europa e na Ásia, mas um número significativo de doentes pode desenvolver doença perene crónica.

Os mecanismos patogénicos exatos do QCV não são totalmente elucidados. Pensa-se que a hipersensibilidade mediada por imunoglobulina E (IgE) clássica e as respostas mediadas por células T auxiliares tipo 2 (Th2) tenham um papel importante.

Não há critérios de diagnóstico estabelecidos para a QCV. Assim, o diagnóstico da QCV é baseado nas características clínicas e epidemiológicas típicas (por exemplo, doentes jovens vivendo em climas

quentes que apresentam prurido ocular e papilas gigantes no revestimento conjuntival da pálpebra superior). Um sistema de classificação clínica foi proposto para auxiliar no diagnóstico e controlo da QCV.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A ciclosporina em colírio de 1 mg/ml é um imunomodulador que, após a administração ocular, é absorvido passivamente pelos linfócitos T, nos quais a ligação à ciclofilina A inativa a calcineurina e impede a translocação NF-AT para o interior do núcleo, bloqueando assim a libertação de citocinas pró-inflamatórias como a IL-2 e, por conseguinte, a ativação dos linfócitos T. O bloqueio de NF-AT também interfere no processo alérgico. A ciclosporina inibe a libertação de histamina a partir dos mastócitos e basófilos através de uma redução na produção de IL-5, e pode reduzir o recrutamento de eosinófilos e os efeitos na conjuntiva e na córnea.

O tratamento de primeira linha da queratoconjuntivite vernal passa por estabilizadores dos mastócitos de uso tópico, tais como a *iodoxamida tromethamine* 0.1%, *nedocromil sódico* 2%, *cromolyn sódico* 4%, ou *pemirolast*. Os anti-histamínicos tópicos também são uma das primeiras opções utilizadas, isolados ou em combinação com estabilizadores dos mastócitos. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tópicos podem ser utilizados e reduzir a necessidade de corticoides em casos mais ligeiros.

Os corticoides tópicos são úteis em casos moderados a graves não responsivos à terapêutica com estabilizadores dos mastócitos e anti-histamínicos, e são a terapêutica mais utilizada em Portugal. No entanto, devido ao seu perfil de eventos adversos e necessidade frequente de ciclos de corticóides para controlo dos casos graves, seria desejável uma alternativa com um perfil de segurança mais favorável a longo prazo. É nesta situação que podem ser úteis os agentes imunomoduladores tópicos, como a ciclosporina A, o tacrolimus ou a mitomicina C.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de ciclosporina “no tratamento de queratoconjuntivite vernal grave em crianças a partir dos 4 anos de idade e em adolescentes”.

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados para avaliação da ciclosporina.

Tabela 1: *Sub-populações e comparadores selecionados*

População	Intervenção	Comparador
Crianças e adolescentes a partir dos 4 anos de idade com queratoconjuntivite vernal grave.	Ciclosporina	Corticoides tópicos

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos encontram-se na Tabela 2. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 2: *Medida de resultados e classificação da sua importância*

Medidas de Resultado	Pontuação	Classificação da importância
Medidas de Eficácia		
Mortalidade	9	Crítica
Qualidade de Vida	9	Crítica
Melhoria dos sintomas oculares	9	Crítica
Taxa de complicações oculares	8	Crítica
Redução da necessidade de corticoterapia tópica	7	Crítica
Melhoria dos sinais oculares	6	Importante
Medidas de Segurança		
Descontinuação por eventos adversos	8	Crítica
Eventos adversos graves	8	Crítica
Eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

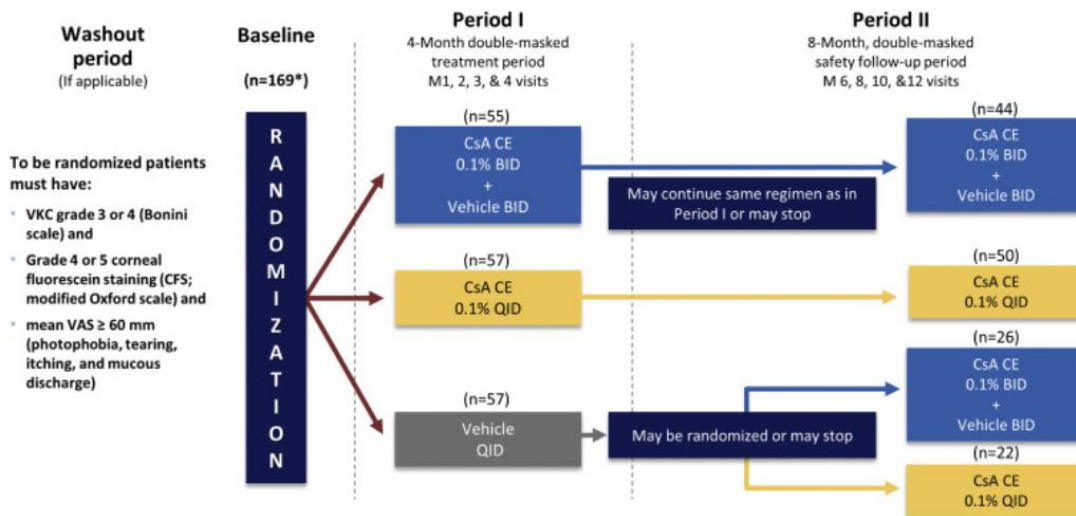
Estudo VEKTIS²

Desenho de estudo

Estudo de fase III, confirmatório, aleatorizado, duplamente ocultado, de 3 grupos paralelos, controlado com placebo (emulsão ocular sem substância ativa), desenhado para avaliar a eficácia e segurança de duas doses (baixa e alta dose) de ciclosporina ocular no tratamento da QCV grave em crianças e adolescentes.

O desenho do estudo está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo VEKTIS*



Fonte: Extraído de referência 2

Crêterios de inclusão e exclusão

Os doentes foram considerados elegíveis se tivessem idade igual ou superior a 4 anos e inferior a 18 anos, com QCV grave (grau 3 ou 4 na escala de Bonini) e queratite grave com um *score corneal*

fluorescein staining (CFS) de grau 4 ou 5 na escala de Oxford modificada. Os doentes tinham de apresentar 1 ou mais recorrências de QCV no ano anterior, e um *score* médio de 60mm ou mais nos 4 principais sintomas de QCV (fotofobia, lacrimejo, prurido e exsudado mucoso), numa escala visual analógica (VAS) de 0 a 100 mm (0 = sem sintomas).

Foram excluídos do ensaio doentes que apresentavam anomalias na superfície ocular que não QCV; anormalidades das pálpebras, canal lacrimal ou função de pestanejo; infeção ocular ativa ou história de infeção por herpes ocular, *varicella zoster* ou *virus vaccinia*, qualquer doença ocular que requeira tratamento com corticosteróides tópicos; presença ou história de doença alérgica sistémica grave; tratamento com corticoides tópicos ou sistémicos na semana prévia; tratamento com tacrolimus, sirolimus ou qualquer imunossupressor tópico nos 90 dias prévios ao recrutamento; raspagem cirúrgica da placa vernal no mês prévio ou outra cirurgia ocular nos 6 meses prévios.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

No dia 0 do estudo, os doentes elegíveis foram assignados aleatoriamente num rácio de 1:1:1 para receber: 1 gota de ciclosporina ocular 0,1% (1mg/ml) 4 x por dia (alta dose), 1 gota de ciclosporina ocular 0,1% (1mg/ml) 2 x por dia (baixa dose), 1 gota de emulsão ocular sem substância ativa.

A aleatorização foi estratificada de acordo com o local de recrutamento (país).

A alocação foi realizada através de um esquema computadorizado de aleatorização, e usando um sistema centralizado de resposta interativa.

Os doentes e clínicos estavam ocultados para os grupos de tratamento. De acordo com o protocolo, os avaliadores de resultados estavam também ocultados para os grupos de tratamento.

Procedimentos

O recrutamento para o estudo decorreu durante o início da época de alergias, de forma a que o curso de tratamento de 4 meses ocorresse durante esta época.

Os doentes e cuidadores foram instruídos a colocar 1 gota da medicação atribuída cada manhã, ao meio-dia, de tarde e à noite, aproximadamente separadas por 4h. A medicação era dada em recipientes de utilização única, com 2 gotas cada (1 para cada olho).

As visitas médicas ocorreram a cada 4 semanas durante o período de avaliação de eficácia.

Era permitida a utilização de medicação de resgate (dexametasona 0,1%, 4 vezes por dia até 5 dias) se ocorresse agravamento da queratite (ou não melhoria em 2 meses), agravamento de sintomas de 10 mm ou mais na VAS, num máximo de 2 cursos entre as visitas médicas.

Medidas de resultado

O *endpoint* primário era um *outcome* composto constituído por: Queratite avaliada pelo *score* CFS e utilizando a escala de Oxford modificada (sinal de dano inflamatório à superfície ocular, que se traduz em agravamento de fotofobia, dor e sensação de queimadura); Necessidade de medicação de resgate; Ocorrência de ulceração da córnea (sinal de agravamento da doença e fraca resposta ao tratamento). O *endpoint* composto era calculado a cada visita médica como a diferença no *score* CFS desde a *baseline*, com atribuição de pontos negativos (-1 ponto) para cada curso de medicação de resgate ou cada ocorrência de ulceração da córnea. O *endpoint* primário era a média dos *scores* compostos das avaliações mensais durante o estudo.

Os *endpoints* secundários principais incluíram o *score* CFS, a utilização de medicação de resgate, a ocorrência de ulceração da córnea (isolados), os *scores* VAS para os 4 sintomas principais da QCV, a qualidade de vida, o uso de lágrimas artificiais, a taxa de resposta e a avaliação de eficácia pelo investigador.

Outros *endpoints* secundários foram a avaliação de eritema conjuntival, exsudado, quemose, papilas, infiltrados no limbo, avaliados por exame objetivo e biomicroscopia com lâmpada de fenda, e anotados numa escala numérica.

Foram avaliadas ainda medidas de segurança.

Análise estatística

De acordo com um estudo prévio em doentes com QCV, os resultados após 1 mês mostraram uma melhoria no score CFS de 1,5 graus no grupo ativo. Assumiu-se uma diferença ligeiramente inferior, mas mantida durante os 4 meses de tratamento (1,25 graus face a placebo). Foi então calculado um tamanho amostral de 50 doentes por grupo, assumindo um desvio padrão de 2 (observado no estudo prévio), um erro alfa (*two-sided*) de 2,5%, para um poder de 80% de encontrar uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo sob dose alta de ciclosporina e o placebo. Foi assumida uma taxa de *drop out* de 12%, sendo o tamanho amostral final de 56 doentes por grupo.

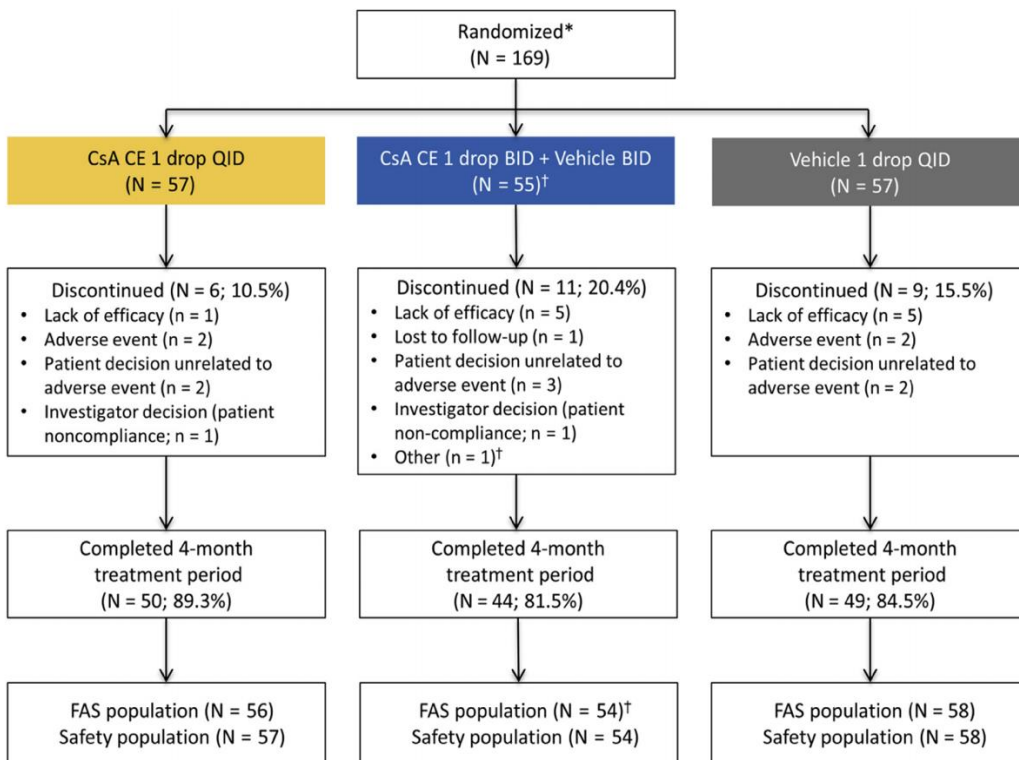
Na análise primária, foi considerado o *score* no pior olho à entrada do estudo.

Resultados

Fluxo de doentes

Um total de 169 doentes foram aleatorizados, dos quais 143 (84,6%) completaram o período de tratamento de 4 meses. Um doente aleatorizado não apresentava QCV grave na avaliação basal pelo que foi excluído do FAS (Figura 2).

Figura 2: Fluxo de doentes



Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

As características basais dos participantes estavam equilibradas entre os 3 grupos de tratamento. A idade média dos participantes era 9,2 anos e 78,6% eram do sexo masculino.

As características demográficas e clínicas das populações incluídas no estudo por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3: *Características basais das populações*

Characteristic	Cyclosporine A Cationic Emulsion 0.1% (1 mg/ml) 4 Times Daily (n = 56)	Cyclosporine A Cationic Emulsion 0.1% (1 mg/ml) Twice Daily (n = 54)	Vehicle (n = 58)
Age (yrs), mean (SD)	9.1 (3.3)	9.6 (3.4)	8.9 (3.2)
Age group (yrs), no. (%)			
4–11	43 (76.8)	38 (70.4)	46 (79.3)
12–18	13 (23.2)	16 (29.6)	12 (20.7)
Gender, no. (%)			
Male	44 (78.6)	42 (77.8)	46 (79.3)
Female	12 (21.4)	12 (22.2)	12 (20.7)
Race, no. (%)			
White	40 (71.4)	38 (70.4)	41 (70.7)
Asian	11 (19.6)	11 (20.4)	13 (22.4)
Black	3 (5.4)	5 (9.3)	2 (3.4)
Other	2 (3.6)	0 (0)	2 (3.4)
Form of VKC, no. (%)			
Limbal	8 (14.3)	2 (3.7)	7 (12.1)
Tarsal	15 (26.8)	13 (24.1)	13 (22.4)
Mixed	33 (58.9)	39 (72.2)	38 (65.5)
Type of VKC, no. (%)			
Seasonal	29 (51.8)	25 (46.3)	21 (36.2)
Perennial	27 (48.2)	29 (53.7)	37 (63.8)
Time since diagnosis, years: mean (SD)	3.5 (2.5)	3.6 (2.8)	3.1 (2.6)
VKC grade, no. (%)*			
3	32 (57.1)	32 (59.3)	40 (69.0)
4	24 (42.9)	22 (40.7)	18 (31.0)
CFS score, no. (%)*			
4	42 (75.0)	49 (90.7)	54 (93.1)
5	14 (25.0)	5 (9.3)	4 (6.9)
Asthma, no. (%)	12 (21.4)	10 (18.5)	11 (19.0)

CFS = corneal fluorescein staining; SD = standard deviation; VKC = vernal keratoconjunctivitis.

*Grade or score of analysis eye; VKC grading by Bonini scale and CFS score by modified Oxford scale.

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

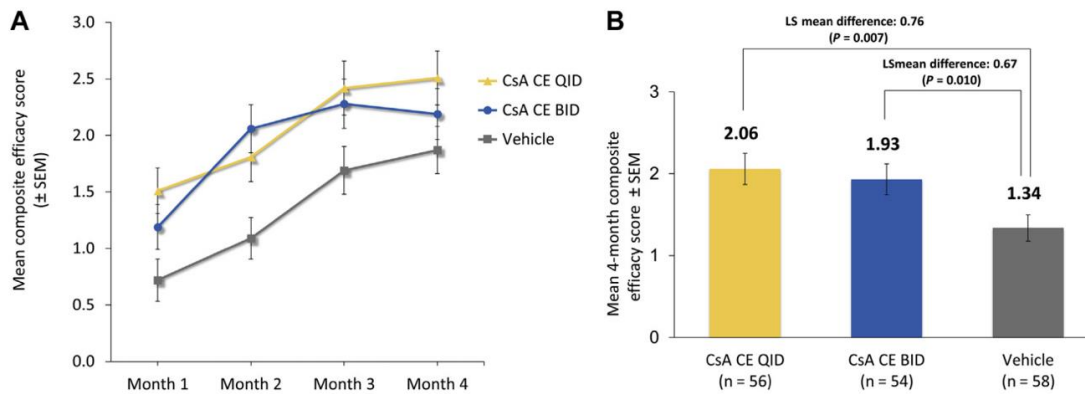
Outcome primário

Relativamente ao *outcome* primário (composto), o *score* médio durante os 4 meses de tratamento foi de 2,06 (IC 95% 1,67-2,45) no grupo de alta dose de ciclosporina, de 1,93 (IC 95% 1,56-2,30) no grupo de baixa dose de ciclosporina e de 1,34 (IC 95% 1,02-1,67) no grupo placebo.

Na comparação entre grupos, a diferença na média dos mínimos quadrados favorece tanto o grupo de alta dose de ciclosporina (0,76 IC 95% 0,26 a 1,27, $p=0,007$) como o grupo de baixa dose de ciclosporina (0,67 IC 95% 0,16 a 1,18, $p=0,010$) face ao grupo placebo. Relativamente aos componentes do *outcome* primário, a média no score CFS foi estatisticamente superior em ambos os grupos sob ciclosporina vs. Placebo.

Os resultados são apresentados na Figura 3.

Figura 3: *Outcome primário*



Fonte: Extraído de referência 2

Não houve diferenças estatisticamente significativas na média de ocorrência de úlceras por mês entre os grupos de tratamento (tabela 4).

Os resultados foram consistentes nos vários subgrupos analisados (Figura 4).

Tabela 4: *Resultados dos componentes do outcome primário*

End Point	High-Dose Cyclosporine A Cationic Emulsion 0.1% (1 mg/ml) vs. Vehicle	Low-Dose Cyclosporine A Cationic Emulsion 0.1% (1 mg/ml) vs. Vehicle
Composite efficacy score (primary end point)*		
LS mean (95% CI)	0.76 (0.26–1.27)	0.67 (0.16–1.18)
Adjusted P value [†]	0.007	0.010
Mean CFS score per month (change from baseline)		
LS mean (95% CI)	0.52 (0.11–0.94)	0.53 (0.11–0.94)
Adjusted P value [†]	0.014	0.014
Relative contribution to primary end point (%)	70.3	77.6
Mean no. of rescue medication courses per month		
LS mean (95% CI)	0.22 (0.07–0.37)	0.15 (0.00–0.30)
Adjusted P value [†]	0.010	0.055
Relative contribution to primary end point (%)	29.6	21.9
Mean no. of ulcer occurrences per month		
LS mean (95% CI)	0.001 (–0.04 to 0.04)	0.003 (–0.03 to 0.04)
Adjusted P value [†]	0.966	0.966
Relative contribution to primary end point (%)	0.1	0.5

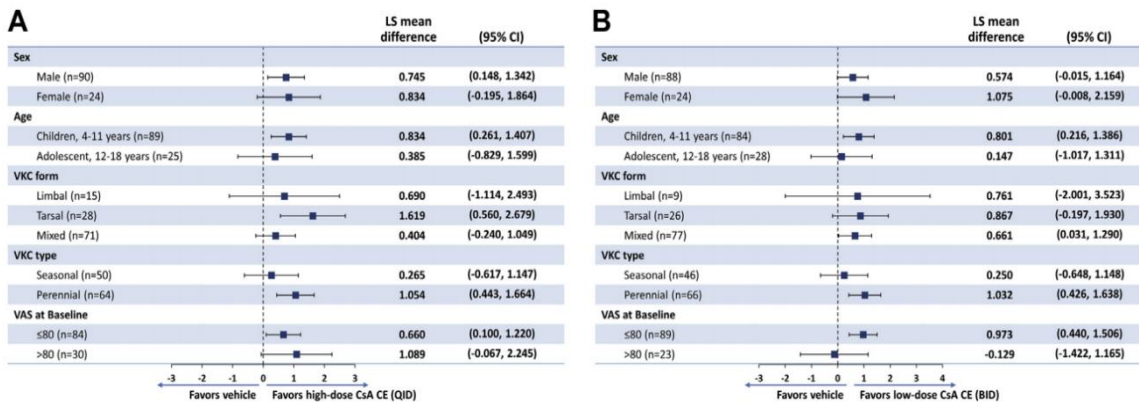
CFS = corneal fluorescein staining; CI = confidence interval; LS = least-squares.

*The composite score at each monthly visit was calculated as the difference in CFS score from baseline, with penalties of –1 for each course of rescue medication or occurrence of corneal ulceration; a positive value indicated improvement.

[†]Analysis of covariance model with adjustment through the Hochberg's procedure.

Fonte: Extraído de referência 2

Figura 4: Análise de subgrupos



Fonte: Extraído de referência 2

Redução do uso de corticoterapia

A proporção de doentes com 1 ou mais cursos de corticoterapia de resgate foi de 32,1%, 31,5% e 53,4% nos grupos de alta dose, baixa dose e placebo, respetivamente, e a média de doses usadas de 0,66, 0,69 e 1,31 ($p=0,0010$ alta dose vs. placebo; $p=0,055$ baixa dose vs. placebo).

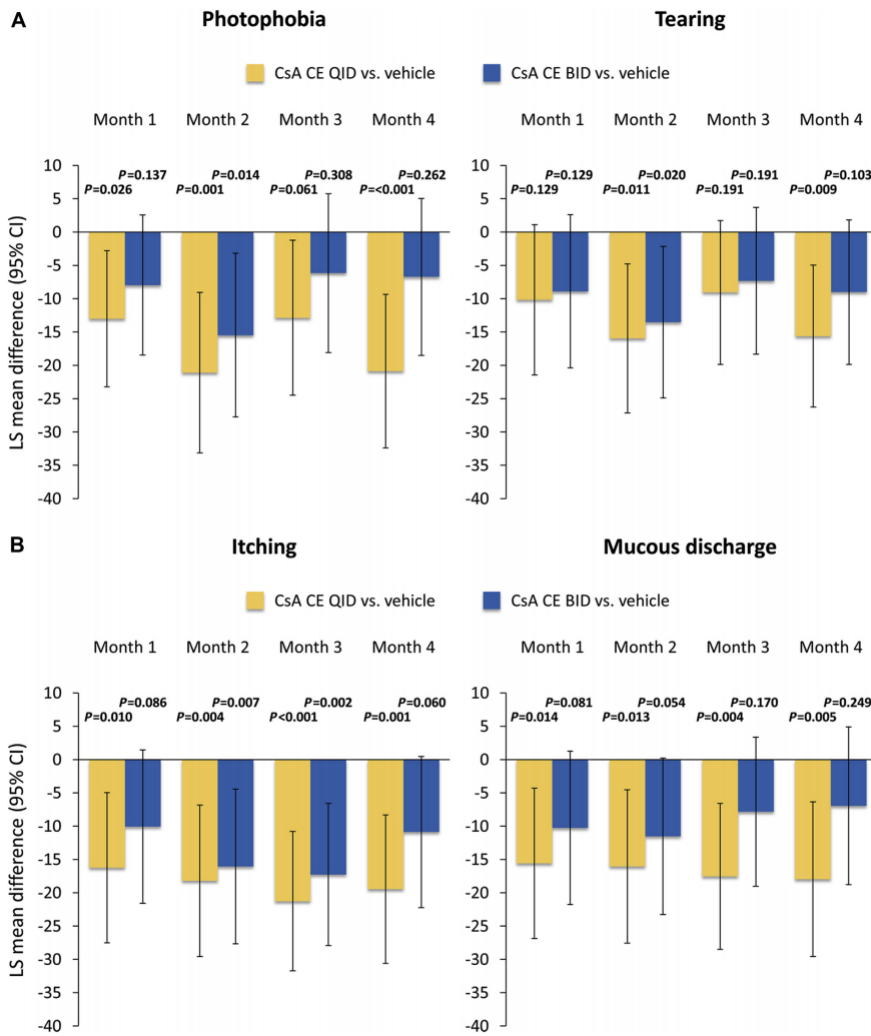
Sintomas e sinais oculares

Os 4 sintomas-chave de QCV medidos pela VAS melhoraram nos 3 grupos ao longo do estudo. Relativamente à comparação ciclosporina de alta dose vs. placebo, a diferença foi no global favorável, sendo estatisticamente significativa nos domínios ‘fotofobia’, ‘prurido’ e ‘exsudado mucoso’ em todos os meses (exceto mês 3 na ‘fotofobia’), e no domínio ‘lacrimejo’, foi estatisticamente superior nos meses 2 e 4. Também foi notada uma tendência de melhoria na comparação ciclosporina de baixa dose vs. placebo, mas a maioria das diferenças não foi estatisticamente significativa.

Relativamente aos sinais oculares, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa na avaliação de eritema conjuntival entre os tratamentos ativos vs. placebo ($p=0,017$ e $p=0,031$ para alta e baixa dose, respetivamente).

A figura 5 mostra os resultados principais dos sintomas no estudo.

Figura 5: Resultados dos sintomas no estudo



Fonte: Extraído de referência 2

Qualidade de Vida

A qualidade de vida, medida pelos domínios de sintomas e atividades diárias do *Quality of life on Children with Vernal Keratoconjunctivitis questionnaire* (QLCVK) melhorou desde a *baseline* até ao fim do estudo nos 3 grupos de tratamento.

Na comparação alta dose de ciclosporina vs. placebo, verificou-se superioridade estatisticamente significativa nos 4 meses de tratamento no domínio ‘sintomas’, e nos 3 últimos meses no domínio ‘atividades’. Na comparação baixa dose de ciclosporina vs. placebo, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na maioria das medições em ambos os domínios.

Taxa de resposta

Relativamente à taxa de resposta (doentes cuja CFS média durante os últimos 3 meses de tratamento foi de 50% ou menos do seu valor basal e não descontinuaram a terapêutica por eventos adversos, não apresentaram ulceração nem utilizaram medicação de resgate nos 3 meses prévios), a proporção de respondedores foi estatisticamente superior no grupo sob ciclosporina de alta dose (57,1%) vs. placebo (34,5%, $p=0,015$) e no grupo de baixa dose (61,1%) vs. placebo (34,5%, $p=0,004$).

Segurança

A maioria dos eventos adversos emergentes do tratamento foram ligeiros ou moderados. A taxa de eventos adversos global foi semelhante entre os 3 grupos de tratamento, exceto a dor no local de instilação, que foi mais frequente no grupo sob ciclosporina de alta dose.

Três doentes experienciaram eventos adversos graves (1 doentes com queratite ulcerativa grave e 1 com fratura da tíbia no grupo sob ciclosporina de alta dose e 1 com traumatismo craneano no grupo sob ciclosporina de baixa dose). Nenhum destes eventos foi considerado relacionado com o tratamento.

Houve 1 descontinuação por eventos adversos no grupo sob ciclosporina de alta dose (1,8%), nenhuma no grupo de baixa dose e 2 no grupo placebo (3,4%).

Os eventos adversos mais frequentes são descritos na Tabela 5.

Tabela 5: *Eventos adversos mais frequentes*

Parameter	Cyclosporine A Cationic Emulsion 0.1% (1 mg/ml) 4 Times Daily (n = 57)	Cyclosporine A Cationic Emulsion 0.1% (1 mg/ml) Twice Daily (n = 54)	Vehicle (n = 58)
TEAEs*			
Patients with ≥1 TEAEs	24 (42.1)	18 (33.3)	23 (39.7)
Patients with serious TEAEs	2 (3.5)	1 (1.9)	0 (0)
Discontinuations because of TEAEs	1 (1.8)	0 (0)	2 (3.4)
Most common TEAEs*			
Eye disorders			
Ulcerative keratitis	4 (7.0)	3 (5.6)	3 (5.2)
Corneal leukoma	2 (3.5)	0 (0)	1 (1.7)
Foreign body sensation in eyes	2 (3.5)	0 (0)	0 (0)
Other TEAEs			
Instillation site pain	6 (10.5)	3 (5.6)	2 (3.4)
Instillation site pruritus	2 (3.5)	2 (3.7)	2 (3.4)
Headache	4 (7.0)	0 (0)	1 (1.7)
Instillation site erythema	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (3.4)
Nasopharyngitis	0 (0)	3 (5.6)	1 (1.7)
Pharyngitis	2 (3.5)	0 (0)	0 (0)
Cough	2 (3.5)	0 (0)	0 (0)
Pyrexia	0 (0)	1 (1.9)	2 (3.4)
Treatment-related TEAEs			
Patients with treatment-related TEAEs	11 (19.3)	5 (9.3)	9 (15.5)
Patients with serious treatment-related TEAEs	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Discontinuations because of treatment-related TEAEs	1 (1.8)	0 (0)	2 (3.4)
Eye disorders			
Eye irritation	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)
Eye pain	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)
Ocular hyperemia	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)
Blepharospasm	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)
Eyelid erosion	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)
Corneal leukoma	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)
Cataract, subcapsular	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)
Eyelid edema	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)
Visual acuity reduced	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)
Other treatment-related TEAEs			
Instillation site pain	6 (10.5)	3 (5.6)	2 (3.4)
Instillation site pruritus	1 (1.8)	2 (3.7)	2 (3.4)
Instillation site erythema	0 (0)	1 (1.9)	2 (3.4)
Rhinorrhea	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)
Headache	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)
Application site swelling	0 (0)	1 (1.9)	0 (0)
Application site discharge	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)
Throat tightness	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)
Rash	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)
Intraocular pressure increased	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)

TEAE = treatment-emergent adverse events.
Data are no. (%).
*Treatment-emergent adverse events occurring in 2 or more patients in any group.

Fonte: Extraído de referência 2

Revisão Sistemática da Literatura

A revisão sistemática da literatura foi realizada para encontrar estudos adequados para a indicação em avaliação e o PICO definido pelo Infarmed.

A pesquisa foi realizada com os critérios definidos na tabela 6.

Tabela 6 – Critérios definidos para a pesquisa na RSL

P	Population	- Children and adolescents (from 4 to 18 years of age) with severe vernal keratoconjunctivitis (VKC)
I	Intervention	- Ciclosporin or topical corticosteroids
C	Comparators	- Active comparators - Placebo
O	Outcomes	- Improvement of ocular symptoms - Improvement of ocular signs
		- Improvement of quality of life - Rate of ocular complications - Mortality - Global adverse events - Serious adverse events - Treatment withdrawal due to adverse events - Reduction in topical corticosteroids therapy need
S	Study design	- Randomised studies - Non-randomised, controlled studies - Non-randomised, non-controlled studies, N ≥ 50 patients - Study duration ≥ 4 weeks

A revisão sistemática da literatura foi realizada com a metodologia adequada de seleção dos estudos e extração dos dados.

A figura 6 mostra o fluxograma PRISMA da RSL.

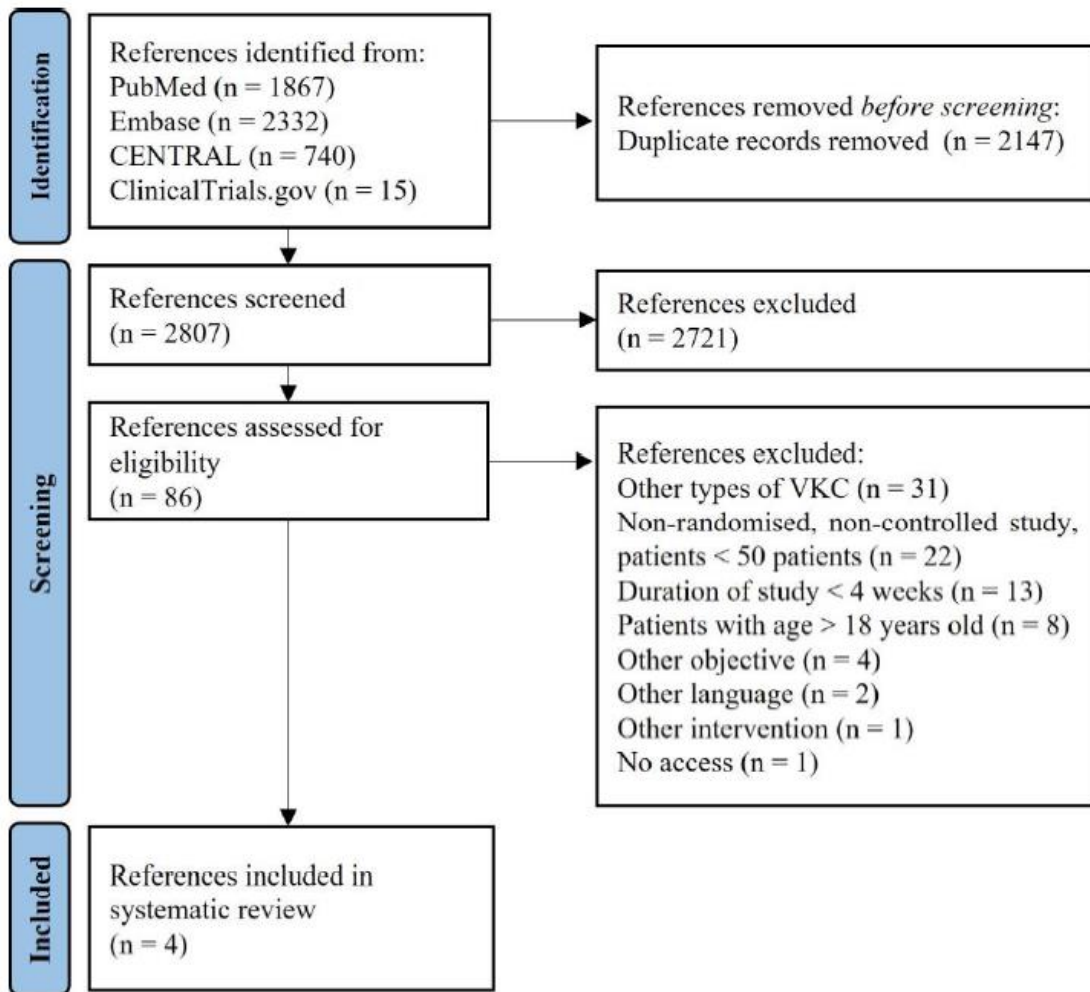


Figura 6 – Fluxograma PRISMA da RSL.

Os estudos encontrados são todos referentes à utilização de ciclosporina, não sendo encontrados estudos relativos aos corticosteroides tópicos (Tabela 7).

Tabela 7 – Estudos encontrados na RSL

Reference	Country	Study Design	Time point of assessment (weeks)	Therapeutic indication	Patients (N)	Age range (years)	Intervention	Comparator	Outcomes
Keklikci et al, 2008	Turkey	Prospective	0, 12	Severe VKC	54	5 - 14	CsA 0.05% emulsion (Restasis®)	-	Ocular symptoms: itching, tearing, discomfort, discharge, and photophobia. Ocular signs: bulbar conjunctival hyperaemia, tarsal conjunctival papillary, punctate keratitis, neovascularization of the cornea, cicatrizing conjunctivitis, and blepharitis.
Tesse et al, 2010	Italy	Prospective	0, 2, 16	Severe VKC	197	5 - 14	Ciclosporin 1% eyedrops suspension*	-	Ocular symptoms: itching, photophobia, tearing, foreign body sensation, and burning sensation. Ocular signs: conjunctival hyperaemia, giant papillae, papillae hypertrophy, and bulbar nodules. Safety: adverse events.
Leonardi et al, 2019**	International	RCT (VEKTIS study)	4, 8, 12, 16	Severe VKC	169	4 - 18	CsA CE (Verkazia®) 0.1% high dose -CsA CE (Verkazia®) 0.1% low dose + placebo -Placebo	-CsA CE (Verkazia®) 0.1% low dose + placebo -Placebo	Primary endpoints: Composite efficacy score (keratitis assessed by CFS, need for rescue medication, occurrence of corneal ulceration). Secondary endpoints: CFS score, use of rescue therapy, occurrence of corneal ulceration; VAS scores, quality of life, and use of artificial tears. Other outcomes: responder rate, investigator global evaluation of efficacy; hyperaemia, discharge, conjunctival chemosis, papillae, and limbal infiltrates. Safety: adverse events, best-corrected distance visual acuity, intraocular pressure.
Bremond-Gignac et al, 2020***	International	RCT (VEKTIS study follow-up)	24, 32, 40, 48	Severe VKC	142	4 - 18	CsA CE (Verkazia®) 0.1% high dose	CsA CE (Verkazia®) 0.1% low dose	Safety: adverse events, best-corrected distance visual acuity, intraocular pressure. Efficacy endpoints: CFS score, use of rescue therapy, occurrence of corneal ulceration; VAS scores, quality of life, investigator global evaluation of efficacy.

CE: Cationic Emulsion; CFS: Corneal Fluorescein Staining; CsA: Ciclosporin A; RCT: Randomised Controlled Trials; USA: United States of America; VKC: Vernal Keratoconjunctivitis.

* Ciclosporin 1% eyedrops suspension (Sandimmun®), include one part of commercially available ciclosporin solution for intravenous infusion (Sandimmun®), diluted in aqueous vehicle (Lacrimart®).

** VEKTIS study has three arms: CsA CE high dose: CsA CE 0.1% four times daily; CsA CE low dose: CsA CE 0.1% twice daily plus placebo twice daily; and placebo four times daily.

*** Patients in placebo arm of VEKTIS study were randomised through CsA CE 0.1% four times daily or CsA CE 0.1% twice daily.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Não foi submetida evidência que permita avaliar de forma comparativa a ciclosporina com o comparador selecionado.

7. Qualidade da evidência submetida

Não foi avaliada a qualidade de evidência de acordo com a metodologia GRADE uma vez que a evidência submetida não responde à questão PICO definida na matriz inicial de avaliação (comparador ativo: corticoterapia tópica).

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de ciclosporina “no tratamento de queratoconjuntivite vernal grave em crianças a partir dos 4 anos de idade e em adolescentes”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de ciclosporina em comparação com a utilização de corticóides tópicos, dado ser essa a prática clínica atual.

A empresa apresentou como evidência o estudo VETKIS² de fase III, confirmatório, aleatorizado, duplamente ocultado, de 3 grupos paralelos, controlado com placebo (emulsão ocular sem substância ativa), desenhado para avaliar a eficácia e segurança de duas doses (baixa e alta dose) de ciclosporina ocular no tratamento da QCV grave em crianças e adolescentes.

Salienta-se que no estudo VETKIS a ciclosporina apresentou melhoria da qualidade de vida, dos sintomas oculares, dos sinais oculares e redução da necessidade de corticoterapia. Não apresentou dados ou benefício em relação à mortalidade ou à taxa de complicações oculares. Os resultados foram contra placebo, não sendo esse o comparador definido no PICO.

No estudo VETKIS não foram evidenciados problemas significativos de segurança.

Salienta-se que a empresa demonstrou que não existe evidência para o comparador definido na avaliação, motivo pelo qual não é possível avaliar de forma comparativa a ciclosporina com os corticóides tópicos.

Considerou-se que não foram submetidos dados que permitam avaliar de forma comparativa a ciclosporina na indicação em avaliação, no entanto por ausência de dados relativos ao comparador selecionado.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de ciclosporina “no tratamento de queratoconjuntivite vernal grave em crianças a partir dos 4 anos de idade e em adolescentes”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de ciclosporina em comparação com a utilização de corticóides tópicos, dado ser essa a prática clínica atual.

Concluiu-se que a empresa demonstrou que não existe evidência para o comparador definido na avaliação, motivo pelo qual não é possível avaliar de forma comparativa a ciclosporina com os corticóides tópicos. No entanto, constatou-se que existe evidência de valor terapêutico acrescentado não quantificável da ciclosporina em comparação com melhores cuidados de suporte na indicação em avaliação.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

- Estudo VETKIS² de fase III, confirmatório, aleatorizado, duplamente ocultado, de 3 grupos paralelos, controlado com placebo (emulsão ocular sem substância ativa), desenhado para avaliar a eficácia e segurança de duas doses (baixa e alta dose) de ciclosporina ocular no tratamento da QCV grave em crianças e adolescentes.
- No estudo VETKIS a ciclosporina apresentou melhoria da qualidade de vida, dos sintomas oculares, dos sinais oculares e redução da necessidade de corticoterapia. Não apresentou dados ou benefício em relação à mortalidade ou à taxa de complicações oculares.
- No estudo VETKIS não foram evidenciados problemas significativos de segurança.
- Salienta-se que os resultados foram contra placebo, não sendo esse o comparador definido no PICO.
- Salienta-se que a empresa submeteu uma revisão sistemática da literatura que demonstrou a impossibilidade de ser efetuada a avaliação comparativa da ciclosporina por ausência de estudos com utilização dos corticosteroides tópicos.

10. Avaliação económica

Foi realizado um estudo de avaliação económica da ciclosporina (CsA) no tratamento de queratoconjuntivite vernal (QCV) grave em crianças a partir dos 4 anos de idade e em adolescentes.

A avaliação farmacoterapêutica considerou que a avaliação deveria ser feita através da comparação com corticoides tópicos. Contudo, foi demonstrada a impossibilidade desta avaliação comparativa, tendo em conta a ausência de estudos com utilização de corticosteroides tópicos. Assim, a avaliação da ciclosporina foi realizada face aos melhores cuidados de suporte (MCS).

Foi desenvolvido um modelo Markov com duas componentes, de curto prazo e de longo prazo. O modelo de curto prazo tem ciclos de duração mensal e segue os doentes até estes atingirem os 18 anos. Este modelo distingue os indivíduos vivos com e sem sintomas. Para além disso considera-se que doentes com QCV grave sazonal estão 6 meses no estado sintomático, enquanto doentes com QCV grave perene estão 12 meses no estado sintomático. O modelo de longo prazo tem ciclos com duração anual e segue os doentes a partir dos 18 anos. A possibilidade de morte é tida em conta nos dois modelos.

Os principais parâmetros de efetividade foram retirados do estudo VEKTIS, utilizado como principal fonte de informação.. Trata-se de um estudo multicêntrico de fase III controlado, aleatorizado, com dupla ocultação e de braço paralelo, com duração de 12 meses.

Assumiu-se que a utilização de CsA não tem impacto na sobrevivência, tal como indicado nos resultados do ensaio VEKTIS. Assim, o modelo considerou um risco de mortalidade igual ao da população portuguesa.

Para a utilidade basal dos doentes com QCV grave, foram utilizados os valores médios de pontuações EQ-5D-5L da população geral portuguesa da mesma idade. Foi considerado um decréscimo anual por idade. Os impactos negativos da QCV grave na qualidade de vida dos doentes foram estimados a partir de dados do estudo VEKTIS, baseados nos dados do questionário QUICK, ferramenta desenvolvida especificamente para doentes pediátricos com QCV. Estes impactos negativos foram convertidos em desutilidades com base na literatura. De forma análoga, recorreu-se à literatura para definir as desutilidades associadas às complicações. Os métodos de conversão não foram detalhados, suscitando dúvidas em relação aos valores de utilidade obtidos.

O consumo de recursos foi estimado com base num painel de peritos especialistas em oftalmologia, para seguimento dos doentes em tratamento e tratamento das complicações. Os peritos foram identificados e foi descrito o racional para a sua escolha. Os recursos foram valorizados com base em dados oficiais.

Foi considerado que o estudo é válido para a tomada de decisão, apesar de ser marcado por várias incertezas. De notar, em particular, o horizonte temporal muito curto do estudo VEKTIS (4 meses), que serviu de base para medição da efetividade, e cujos resultados na qualidade de vida são assumidos constantes até aos doentes atingirem a maioridade. O mesmo comentário aplica-se ao tempo em tratamento e às taxas de complicações, onde a vantagem do medicamento em avaliação é assumida manter-se após o final do ensaio, no longo prazo. Assim, considerou-se que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, podendo o rácio de custo efetividade incremental ser substancialmente superior ao estimado no caso de referência, no caso de opções mais conservadoras serem adotadas relativamente à efetividade. Por isso, o medicamento apenas poderá ser financiado mediante uma redução substancial do seu preço.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de ciclosporina “no tratamento de queratoconjuntivite vernal grave em crianças a partir dos 4 anos de idade e em adolescentes”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED, I.P. previam a avaliação do benefício adicional de ciclosporina em comparação com a utilização de corticóides tópicos, dado ser essa a prática clínica atual.

Concluiu-se que a empresa demonstrou que não existe evidência para o comparador definido na avaliação, motivo pelo qual não é possível avaliar de forma comparativa a ciclosporina com os corticóides tópicos. No entanto, constatou-se que existe evidência de valor terapêutico acrescentado não quantificável da ciclosporina em comparação com melhores cuidados de suporte na indicação em avaliação.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

Clinical Study Report do estudo VETKIS;

Titular de AIM. Dossier de Valor Terapêutico. Agosto 2020.