

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

LERGONIX (BILASTINA)

Tratamento de sinais e sintomas oculares de conjuntivite alérgica sazonal e perene, em adultos.

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

23 DE OUTUBRO DE 2023

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 11/10/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Bilastina

Nome do medicamento: Lergonix

Apresentação: *Lergonix - 1 Unidade, Colírio, solução, 6 mg/ml, registo n.º 5843750;*

Titular da AIM: Menarini International Operations Luxembourg, S.A.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento de sinais e sintomas oculares de conjuntivite alérgica sazonal e perene. Lergonix está indicado em adultos.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Lergonix (Bilastina) foi sujeito a avaliação de comparticipação para tratamento de sinais e sintomas oculares de conjuntivite alérgica sazonal e perene, em adultos.

Face aos comparadores olopatadina, epinastina e emedastina, o medicamento bilastina não demonstrou valor terapêutico acrescentado. Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 14.º, n.º 2, alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Lergonix (Bilastina), demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A conjuntivite alérgica tem origem no contacto direto ocular com alérgenos aéreos. Este contacto tem o potencial de desencadear uma reação local IgE mediada com desgranulação mastocitária e consequente processo inflamatório. Tipicamente apresenta-se com hiperemia, prurido e lacrimejo ocular bilateral.

Podem dividir-se em dois grupos: conjuntivite alérgica sazonal e perene, sendo que no segundo caso os sintomas manifestam-se independentemente da época do ano (nomeadamente primavera e outono na conjuntivite sazonal). Contudo, independentemente das duas classes definidas anteriormente, a abordagem não farmacológica e farmacológica é similar.

Vários estudos internacionais apontam para uma prevalência estimada de cerca de 20% (6-30%) para o diagnóstico de rinoconjuntivite.

No documento de consenso espanhol sobre conjuntivite alérgica (DECA, Sánchez-Hernández 2015) descreve-se a seguinte classificação:

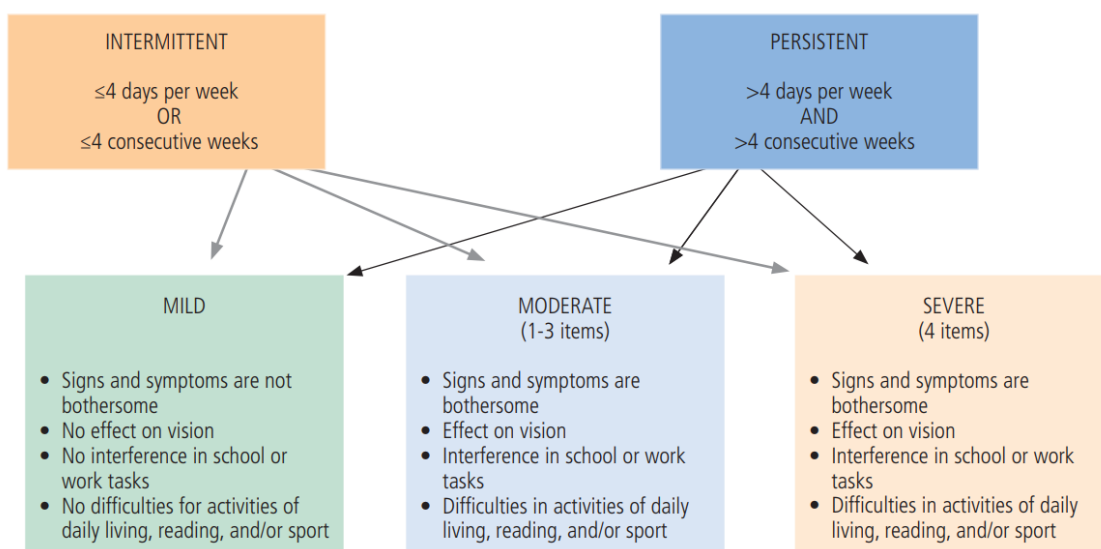


Figura 1. Classificação de sintomas de conjuntivite alérgica proposta por Sánchez-Hernández et al, 2015

Num estudo transversal que incluiu 220 doentes diagnosticados com conjuntivite alérgica, realizado em 16 departamentos oftalmológicos em hospitais centrais ou regionais em Portugal, o estado de saúde auto-avaliado durante um episódio de conjuntivite alérgica (pontuação EQ-5D VAS = $47,0 \pm 24,9$) foi significativamente inferior ($p < 0,001$) quando comparado com períodos assintomáticos ($88,7 \pm 15,7$) (Palmares et al., 2018).

O estudo de Smith et al. 2009 aferiu também o efeito na produtividade e abstencionismo da CAS. 19,9% dos participantes do grupo da CAS relatou abstencionismo devido aos sintomas de CAS sendo que o tempo médio de ausência destes indivíduos no ano de 2002 foi de 2.84 ± 4.47 dias (Smith et al., 2009). O tempo médio de ausência do trabalho no grupo completo dos participantes com CAS foi de 0.56 ± 2.28 dias (Smith et al., 2009). Dos participantes com CAS, 44,78% experienciou uma redução na produtividade no ano de 2002 devido aos sintomas da CAS que em termos quantitativos foi em média de 34.73 ± 18.58 %. (Smith et al., 2009). Analisados todos os participantes do grupo da CAS, a redução da produtividade em termos quantitativos foi em média de 15.72 ± 21.34 % (Smith et al., 2009).

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O medicamento Lergonix (bilastina) é um antagonista dos recetores histamina H1 de segunda geração, derivado da piperidina.

A bilastina é um antagonista seletivo dos recetores H1 periféricos da histamina, não sedante e de ação prolongada e sem afinidade para os recetores muscarínicos. A bilastina antagoniza a histamina, estabiliza os mastócitos e previne a produção de citocinas inflamatórias induzidas pela histamina pelas células epiteliais da conjuntiva humana e, assim, previne o prurido, a vasodilatação e o vazamento vascular levando a vermelhidão ocular, quemose e blefarite.

Para o tratamento da conjuntivite alérgica sazonal ou perene a primeira linha deve recair nos antihistamínicos tópicos com propriedade de estabilização mastocitária. Estes fármacos permitem uma abordagem das situações agudas e crónicas. Os fármacos que possuem esta característica e atualmente comercializados em Portugal são os seguintes: olopatadina (Opatanol), azelastina (Allergodil, Tebarat, Vivilin), epinastina (Relestat), cetotifeno (Lidina, Zabak, Zaditen) e emedastina (Emadine).

Estes fármacos têm duas ações principais:

1. Como antihistamínico bloqueiam de forma competitiva e reversível os recetores H1 na conjuntiva e mucosa palpebral, inibindo a ação dos mediadores derivados de mastócitos. Através deste mecanismo também reduzem a fase tardia da resposta alérgica.
2. Como estabilizadores mastocitários inibem a sua desgranulação, limitando a libertação de histamina, triptase e prostaglandina D2. A libertação destes mediadores pró-inflamatórios consiste na primeira fase da cascata alérgica. Estes fármacos também inibem a ativação leucocitária e reduzem a libertação de mediadores por parte dos basófilos, eosinófilos e neutrófilos.

Para doentes com conjuntivite alérgica sazonal o tratamento deve ser iniciado, pelo menos e sempre que seja possível prever, duas a quatro semanas antes do aparecimento de sintomas (história pregressa e experiência do doente).

Como eventos adversos comuns incluem-se o ardor e sensação de picada no momento da aplicação (habitualmente podem ser reduzidos através da refrigeração das gotas). Outros eventos adversos descritos incluem cefaleia e secura ocular.

Existem outras alternativas terapêuticas, mas com menor eficácia comparativa face ao tratamento tópico com estes fármacos.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional da bilastina na indicação “Tratamento de sinais e sintomas oculares de conjuntivite alérgica sazonal e perene, em adultos”.

A Tabela 1 mostra as subpopulações, a intervenção, e os comparadores selecionados para avaliação da bilastina.

Tabela 1 - População, intervenção e comparadores selecionados

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador
	Tratamento de sinais e sintomas oculares de conjuntivite alérgica sazonal e perene, em adultos.	bilastina	olopatadina epinastina emedastina

Termos de comparação

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Bilastina 6mg/ml: A dose diária recomendada em adultos é: uma gota no(s) olho(s) afetado(s) uma vez ao dia. Uma vez estabelecida a melhoria sintomática, a terapêutica deve ser continuada pelo tempo necessário para sustentar a melhoria. A terapêutica não deve ser instituída durante mais de 8 semanas sem indicação médica.
	Medicamento comparador	Olopatadina 1mg/ml: 1 gota duas vezes ao dia. O tratamento pode ser mantido durante 4 meses. Epinastina 0,5mg/ml: 1 gota duas vezes ao dia. O tratamento pode ser mantido até 8 semanas. Emedastina 0,5mg/ml: 1 gota duas vezes ao dia. O tratamento pode ser mantido até 6 semanas.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável
	Medicamento comparador	Não aplicável

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidas encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
Medidas de eficácia		
Qualidade de vida avaliada por escala validada para a patologia em apreço	9	Crítico
Redução de sintomas agudos	7	Crítico
Prevenção/Redução do número de episódios de conjuntivite por ano	6	Importante
Redução do número de dias com sintomas	4	Importante
Medidas de Segurança		
Descontinuação por reações adversas	9	Crítico
Reações adversas graves	8	Crítico
Eventos adversos globais	6	Importante
Eventos adversos locais	5	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Descrição dos estudos avaliados

Estudo BOFT-0418-SAFE² - Ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação e contra placebo, tendo como objetivo a avaliação da eficácia, tolerabilidade e segurança da administração a longo prazo de solução oftálmica de bilastina 0,6%.

Estudo 17-100-0012/BOFT-0218/AC-CAC³ – Ensaio clínico multicêntrico de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação, *versus* comparador ativo. Este estudo teve o objetivo principal de avaliar a eficácia e

segurança da solução oftálmica de bilastina 0,6% em comparação com placebo e cetotifeno 0,025% para o tratamento dos sinais e sintomas da conjuntivite alérgica.

Na ausência de evidência comparativa direta entre o medicamento bilastina e os medicamentos selecionados como comparadores, foi realizada uma **pesquisa bibliográfica e integrada uma revisão sistemática**⁴ com o objetivo de avaliar os efeitos de antihistamínicos tópicos e estabilizadores mastocitários, isoladamente ou em conjugação, no tratamento da conjuntivite alérgica perene e sazonal.

Esta revisão sistemática que não contempla estudos com bilastina, permite analisar a comparação entre olapatadina e cetotifeno. O cetotifeno foi comparador de bilastina no ensaio BOFT-0218/AC-CAC, mas não se encontra participado e por isso não foi incluído nos comparadores para esta avaliação.

Estudo BOFT-0418-SAFE²

Ensaio clínico multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação e contra placebo, tendo como objetivo primário a avaliação de segurança da administração a longo prazo de solução oftálmica de bilastina 0,6%.

O estudo recrutou 356 doentes em 26 centros na Húngria, Lituânia, Polónia, Eslováquia e Ucrânia (Portugal não incluído).

O estudo teve a duração de 56 dias e dividiu-se em três fases: a fase de *screening*, a fase de tratamento e a fase de seguimento.

A fase de tratamento iniciou-se com a Visita 2a, após confirmação de elegibilidade, e foram realizados exames de base e aleatorização na proporção de 2:1, estratificado por indicação [conjuntivite alérgica sazonal (CAS)/conjuntivite alérgica perene (CAP)]).

O tratamento foi dispensado e a primeira dose foi administrada na casa do participante. A segurança e tolerabilidade do tratamento foi avaliada através de chamadas telefónicas após 2 semanas (Visita 2b).

Na Visita 3a (semana 4) e na Visita 4a (semana 8), o tratamento foi administrado novamente na residência.

A tolerabilidade e o potencial desconforto do tratamento eram avaliadas pelos doentes, e o investigador verificava a agenda eletrónica dos participantes. Nas restantes visitas, foi novamente avaliada a segurança e tolerabilidade, através de uma chamada telefónica. A fase de seguimento teve início com a Visita 4b que se deu dois dias após a Visita 4a, onde se realizaram de novo exames oftalmológicos. Por fim, na Visita 5, procedeu-se a uma chamada telefónica com vista a avaliar a segurança e tolerabilidade.

Crítérios de inclusão e exclusão

Os principais critérios de inclusão foram: Idade igual ou superior a 18 anos; historial documentado de conjuntivite alérgica; teste alérgico cutâneo positivo documentado e/ou teste de IgE validado positivo para alergénio perene ou a alergia sazonal realizados no prazo de 6 meses antes da Visita 1a ou na Visita 1a; Sinais e sintomas de conjuntivite alérgica (por exemplo, lacrimejamento, prurido e vermelhidão) com uma pontuação mínima de quatro numa escala de classificação numérica de 11 itens em pelo menos uma das três categorias na Visita 1a e Visita 2ª. Nos critérios de exclusão destaca-se: Gravidez ou lactação; historial ou evidência clínica de infeção ocular pelo vírus herpes simplex ou herpes zoster; Presença de olho seco, blefarite ativa, disfunção das glândulas meibomian, rosácea ativa que afeta estruturas oculares, conjuntivite folicular ativa ou crónica, adenopatia pré-auricular, ou qualquer outra adenopatia ocular ou anormalidade periocular que pode afetar o resultado do estudo; historial de fracasso com o tratamento com anti-histamínicos tópicos.

Aleatorização e Ocultação

Foram randomizados, 333 doentes adultos, 218 para o braço bilastina e 115 para placebo, aleatorizados na proporção de 2:1, estratificado por indicação [conjuntivite alérgica sazonal (CAS)/conjuntivite alérgica perene (CAP)]. Na Visita 1a, a cada participante foi atribuído, por ordem cronológica, um número de doente único no âmbito do ensaio. Cada número aleatório atribuído correspondia a um número de kit de tratamento.

A lista de aleatorização foi produzida por um estatístico sem ocultação utilizando o software validado *Statistical Analysis System* (SAS), Versão 9.4. O tratamento a realizar pelos participantes era determinado pelo seu número aleatório atribuído, havendo ocultação do tratamento para investigadores e participantes. A solução oftálmica bilastina e placebo eram indistinguíveis. Não houve acesso ao código de aleatorização antes do final da intervenção. A ocultação só poderia ser desvendada caso se estivesse na presença de uma emergência.

Medidas de resultado

A medida de resultado primária foi a incidência de eventos adversos oculares emergentes relacionados com o tratamento (r-TEAE oculares). As medidas de resultados secundárias foram a incidência de eventos adversos ao tratamento, oculares e não oculares e a medida de eficácia que avaliou o valor absoluto bem como variação absoluta e relativa em relação ao valor base do *total eye symptoms score* (TESS), durante as 8 semanas de tratamento.

Análise estatística

A análise estatística foi baseada nos seguintes conjuntos de populações: População de segurança (SAF) que incluiu todos os doentes aleatorizados com administração do tratamento (solução oftálmica de bilastina ou placebo); população de análise completa (FAP) constituída por todos os doentes aleatorizados que receberam qualquer um dos tratamentos (solução oftálmica bilastina ou placebo); população por protocolo (PPP) consiste em todos os doentes que completaram o estudo até à Visita 5 sem violações graves do protocolo. A análise da medida de resultado primária, de segurança, foi baseada na população SAF e PPP, ao passo que a análise das medidas de resultado secundárias, de segurança, foram baseadas apenas na SAF.

No final, 211 indivíduos completaram o estudo no grupo da bilastina 0,6% e 109 completaram o estudo no grupo do placebo.

Características demográficas e clínica dos doentes

Tabela 4. Caracterização demográfica dos participantes por braço de tratamento

	Statistic	Bilastine (N=218)	Placebo (N=115)	Total (N=333)
Age (years)	n	218	115	333
	Mean (SD)	39.4 (14.01)	38.4 (13.01)	39.0 (13.66)
	Median	38.0	38.0	38.0
	Min/Max	18/81	18/79	18/81
Age (years)				
≥ 18 - < 65	n (%)	210 (96.3)	111 (96.5)	321 (96.4)
≥ 65 - < 85	n (%)	8 (3.7)	4 (3.5)	12 (3.6)
≥ 85	n (%)	0	0	0
Gender				
Male	n (%)	69 (31.7)	52 (45.2)	121 (36.3)
Female	n (%)	149 (68.3)	63 (54.8)	212 (63.7)
Race				
White	n (%)	218 (100.0)	115 (100.0)	333 (100.0)

Fonte: Extraído de Ref.2

Tabela 5. Caracterização da carga de doença dos participantes por braço de tratamento

Allergy	Allergen	Bilastine (N=218) n (%)	Placebo (N=115) n (%)	Total (N=333) n (%)
Perennial allergic conjunctivitis	Overall	80 (36.7)	42 (36.5)	122 (36.6)
	House dust mite	29 (13.3)	17 (14.8)	46 (13.8)
	Cat	16 (7.3)	7 (6.1)	23 (6.9)
	Dermatophagoides pteronyssinus	13 (6.0)	8 (7.0)	21 (6.3)
	Dermatophagoides farinae	11 (5.0)	2 (1.7)	13 (3.9)
	Dust mite	9 (4.1)	3 (2.6)	12 (3.6)
	Dog	7 (3.2)	1 (0.9)	8 (2.4)
Seasonal allergic conjunctivitis	Overall	138 (63.3)	73 (63.5)	211 (63.4)
	Ragweed	32 (14.7)	19 (16.5)	51 (15.3)
	Grass	26 (11.9)	14 (12.2)	40 (12.0)
	Grass pollen	19 (8.7)	10 (8.7)	29 (8.7)
	Wormwood	15 (6.9)	7 (6.1)	22 (6.6)
	Mugwort	11 (5.0)	9 (7.8)	20 (6.0)
	Ragweed (dominant)	11 (5.0)	4 (3.5)	15 (4.5)
	Weeds	8 (3.7)	7 (6.1)	15 (4.5)
	Birch	7 (3.2)	4 (3.5)	11 (3.3)
	Pollen	7 (3.2)	2 (1.7)	9 (2.7)

Fonte: Extraído de Ref.2

Os grupos de tratamento não apresentaram diferenças significativas entre si nos parâmetros apresentados nem em termos de antecedentes clínicos.

Resultados

Relativamente ao resultado secundário de eficácia verificou-se um decréscimo nos valores de *total eye symptoms score* (TESS) tanto no grupo bilastina como no grupo placebo face aos valores base.

Tabela 6. Resumo dos resultados de eficácia no estudo BOFT-0418-SAFE

Timepoint		Bilastine (N=218)		Placebo (N=115)		
Statistic	Observed Value	Absolute Change from Baseline Week	Relative Change from Baseline Week (%)	Observed Value	Absolute Change from Baseline Week	Relative Change from Baseline Week (%)
Baseline Week						
n	218			115		
nmiss	0			0		
Mean (SD)	14.94 (4.698)			14.99 (4.343)		
Median	14.86			14.83		
Min/Max	4.0/26.8			4.7/27.0		
Overall						
n	215	215	215	115	115	115
nmiss	3	3	3	0	0	0
Mean (SD)	6.23 (4.478)	-8.69 (4.989)	-57.53 (27.375)	7.43 (5.026)	-7.56 (4.665)	-50.36 (30.541)
Median	5.27	-8.34	-61.85	6.74	-7.50	-52.31
Min/Max	0.0/23.1	-22.1/2.2	-100.0/29.1	0.0/20.0	-19.1/3.6	-100.0/75.4

Fonte: Extraído de Ref.2

Relativamente aos eventos adversos oculares relacionados com o tratamento, no total, 11 (3,3%) doentes referiram 12 r-TEAE oculares, 6 (2,8%) doentes no grupo da bilastina (7 eventos) e 5 (4%) doentes do grupo placebo (5 eventos). Não foram relatadas r-TEAE oculares graves. Um total de 2 r-TEAE oculares experienciados por 2 doentes, um pertencente a cada grupo, levou ao seu abandono do ensaio.

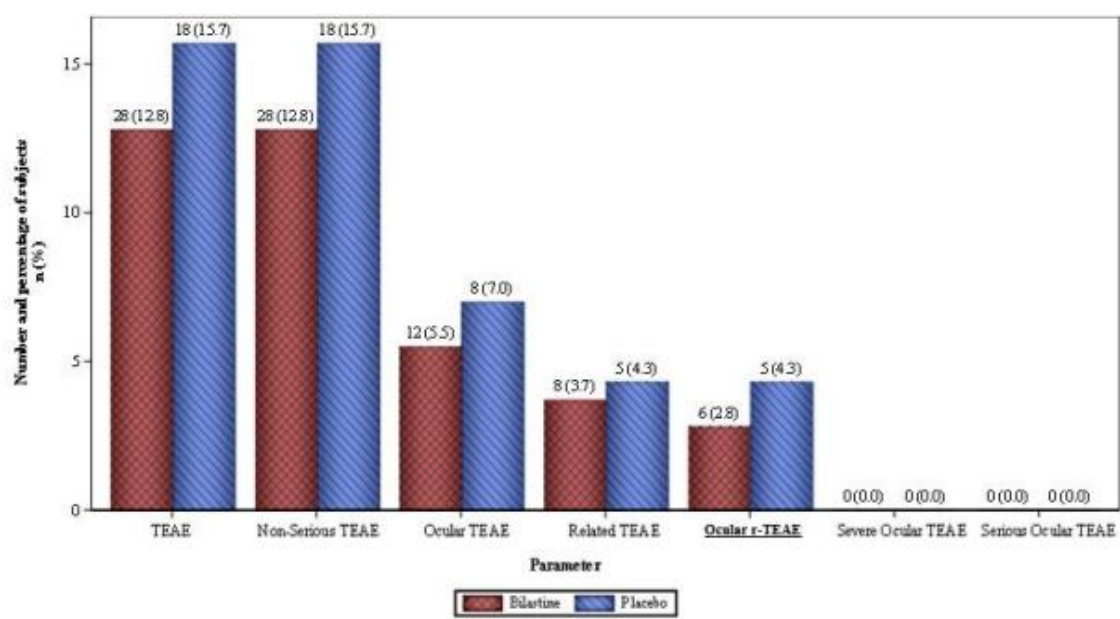


Figura 2. Resumo geral de TEAE do estudo BOFT0418-SAFE - População de segurança (SAF)

Fonte: Extraído de Ref.2

Este estudo não inclui os comparadores de interesse, definidos para esta avaliação.

Estudo 17-100-0012/BOFT-0218/AC-CAC³

Este estudo teve como objetivo principal a avaliação da eficácia e segurança da solução oftálmica de bilastina 0,6% em comparação com placebo e cetotifeno 0,025%, para o tratamento dos sinais e sintomas da conjuntivite alérgica.

Procedimentos

O desenho do estudo foi dividido em três períodos: o período de *screening*, o período de tratamento e o período de seguimento.

Na segunda visita (Visita 2), os participantes foram submetidos a um teste alérgico bilateral conjuntival (CAC) com o alérgénio que testou positivo no teste cutâneo. Na terceira visita (Visita 3) realizou-se um teste CAC de confirmação aos participantes que tinham testado previamente positivo na segunda visita. O período de tratamento teve também um total de 3 visitas aos centros num intervalo de cerca de 8 dias.

Na primeira visita nesta fase do estudo (Visita 4a), os indivíduos já alocados aleatoriamente para um dos braços do estudo, eram sujeitos a administração no centro do tratamento ao qual tinham sido alocados, sendo que 16 horas após a administração do tratamento, os participantes voltavam aos centros para uma segunda visita (Visita 4b) onde eram submetidos a um teste CAC.

Na terceira visita que se realizou sensivelmente 8 dias depois (Visita 5), os participantes receberam uma dose final do tratamento alocado aproximadamente 15 minutos antes de realizar de novo um teste CAC.

O período de seguimento consistiu na realização de uma chamada telefónica por parte do investigador, aproximadamente uma semana após a sua última visita, para averiguar quaisquer alterações no seu historial médico ou medicações e visita a alguma urgência ou hospitalização desde a sua última visita. O estudo consistiu, assim, em seis visitas aos centros durante uma janela temporal de aproximadamente cinco a nove semanas seguidas de um período de seguimento de uma semana.

Crítérios de inclusão e exclusão

Os principais critérios de inclusão foram: Ter pelo menos 18 anos de idade; ter historial de alergias oculares e uma reação positiva num teste cutâneo de alergias a um alérgénio sazonal ou perene efetuado na primeira visita ao centro ou nos últimos dois meses; ter uma acuidade visual calculada de 0,7 logMAR ou melhor em cada olho, tal como medido usando o gráfico ETDRS; ter uma reação positiva bilateral pós-CAC (definida como tendo pontuação de ≥ 2 comichão ocular e ≥ 2 vermelhidão conjuntival) 10 (± 2) minutos após a administração da última titulação de um alérgénio na Visita 2 e Visita 3. Nos principais critérios de exclusão inclui-se: Ter uma história conhecida de descolamento da retina, retinopatia diabética, ou doença da retina ativa; ter uma infeção ocular ativa (bacteriana, viral ou fúngica) ou historial de uma infeção herpética ocular em qualquer visita; ter utilizado qualquer um dos seguintes medicamentos contraindicados no período indicado antes da Visita 2 e durante o estudo: - 7 dias: anti-histamínico sistémico ou ocular, combinação anti-histamínico com vasoconstritor, descongestionantes, inibidores da monoaminoxidase, todas as outras formulações oftálmicas incluindo lágrimas artificiais, prostaglandinas ou derivados tópicos, AINEs oftálmicos, tópicos ou sistémicos. - 14 dias: Corticosteroides ou estabilizadores dos mastócitos inalados, oculares, tópicos ou sistémicos. - 45 dias: Corticosteroides depositáveis; ter recebido imunoterapia nos últimos dois anos; manifestar sinais ou sintomas de conjuntivite alérgica em qualquer um dos olhos no início da Visita 2 ou 3 no período de *screening* ou Visita 4a no período de tratamento; gravidez ou lactação.

Aleatorização e Ocultação

Foram aleatorizados 225 participantes na proporção de 2:2:1 ao longo de três braços de tratamento (90 bilastina, 90 cetotifeno e 45 placebo). Foi atribuído aos indivíduos o menor número de 4 dígitos de aleatorização disponível sendo que nenhum número foi ignorado ou omitido. Os participantes e todos os investigadores e membros das empresas Ora/SDC foram ocultados durante o estudo, com a exceção de um estatístico da SDC e o técnico responsável pela administração dos medicamentos.

Medidas de resultados

A medida de resultado primária de eficácia foi a avaliação do prurido ocular, avaliado pelo participante aos 3, 5 e 7 minutos após o CAC nas visitas 4b e 5 do período de tratamento, usando uma escala Ora Calibra de 0 a 4, onde 0= nenhum e 4= vontade irresistível de coçar.

As medidas de resultado secundárias de eficácia incluíram: Vermelhidão da conjuntiva avaliada pelo investigador; vermelhidão ciliar avaliada pelo investigador; vermelhidão episcleral avaliada pelo investigador; quimose avaliada pelo investigador; inchaço das pálpebras avaliado pelo participante; lacrimejamento avaliado pelo participante; rinorreia, prurido nasal, prurido do palato ou orelha e congestão nasal avaliada pelo sujeito.

Outras medidas de resultados avaliadas relacionaram-se com a segurança e tolerabilidade: Eventos adversos avaliados em todas as visitas; acuidade visual à distância avaliada pelo gráfico ETDRS; biomicroscopia; pressão intraocular; fundoscopia dilatada; avaliação do conforto da administração da gota ocular; inquérito à dispensa da gota.

Análise estatística

Foi estimado um tamanho amostral (90 indivíduos no grupo da bilastina, 90 indivíduos no grupo do cetotifeno e 45 indivíduos no grupo do placebo) que permitisse calcular as diferentes hipóteses primárias com um poder estatístico de >99,9%, 99,4%, 97,65%, 96%, 88,5% e 81,88%. A análise da medida de resultado primária de eficácia foi conduzida na população *intention-to-treat* (ITT) com imputação múltipla usando a *Markov Chain Monte Carlo* (MCMC) para dados em falta. Foi utilizado um teste de não-inferioridade para comparar a diferença de tratamento entre a bilastina 0,6% e cetotifeno 0,025% (bilastina menos cetotifeno), como estimado pelo modelo ANCOVA, assumindo uma margem de não-inferioridade de 0,40.

Características demográficas e clínicas dos doentes

Um total de 228 indivíduos iniciaram o estudo, 91 aleatorizados para receber bilastina 0,6%, 90 para receber cetotifeno 0,025% e 47 para placebo. No final, 90 indivíduos completaram o estudo no braço bilastina 0,6%, 89 no braço cetotifeno 0,025% e 47 no braço placebo.

Tabela 7. Características demográficas e sintomáticas dos participantes do estudo BOFT 0218

	Bilastine 0.6% (N = 91)	Ketotifen 0.025% (N = 90)	Vehicle (N = 47)	All Subjects (N = 228)
Age (Years)				
mean (SD)	45.9 (12.88)	41.7 (12.10)	45.1 (16.03)	44.1 (13.38)
< 65, n (%)	85 (93.4%)	89 (98.9%)	43 (91.5%)	217 (95.2%)
≥ 65, n (%)	6 (6.6%)	1 (1.1%)	4 (8.5%)	11 (4.8%)
Sex, n (%)				
Female	58 (63.7%)	53 (58.9%)	25 (53.2%)	136 (59.6%)
Male	33 (36.3%)	37 (41.1%)	22 (46.8%)	92 (40.4%)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	11 (12.1%)	10 (11.1%)	6 (12.8%)	27 (11.8%)
Not Hispanic or Latino	80 (87.9%)	79 (87.8%)	41 (87.2%)	200 (87.7%)
Unknown	0	1 (1.1%)	0	1 (0.4%)
Race, n (%)				
American Indian or Alaskan Native	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (2.1%)	3 (1.3%)
Asian	14 (15.4%)	13 (14.4%)	6 (12.8%)	33 (14.5%)
Black or African-American	25 (27.5%)	27 (30.0%)	14 (29.8%)	66 (28.9%)
Native Hawaiian or Other Pacific	0	0	0	0
White	49 (53.8%)	48 (53.3%)	26 (55.3%)	123 (53.9%)
Multiple	2 (2.2%)	1 (1.1%)	0	3 (1.3%)
Iris color (OD), n (%)				
Black	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
Blue	11 (12.1%)	15 (16.7%)	7 (14.9%)	33 (14.5%)
Brown	61 (67.0%)	60 (66.7%)	30 (63.8%)	151 (66.2%)
Hazel	8 (8.8%)	8 (8.9%)	5 (10.6%)	21 (9.2%)
Green	10 (11.0%)	7 (7.8%)	5 (10.6%)	22 (9.6%)
Gray	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Iris color (OS), n (%)				
Black	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
Blue	11 (12.1%)	15 (16.7%)	7 (14.9%)	33 (14.5%)
Brown	61 (67.0%)	60 (66.7%)	30 (63.8%)	151 (66.2%)
Hazel	8 (8.8%)	8 (8.9%)	5 (10.6%)	21 (9.2%)
Green	10 (11.0%)	7 (7.8%)	5 (10.6%)	22 (9.6%)
Gray	0	0	0	0
Other	0	0	0	0

Fonte: Extraído de Ref.3

Característica	Bilastina 0,6% Solução Oftálmica	Cetotifeno 0,025% Solução Oftálmica	Placebo	Total
Prurido Ocular na <i>baseline</i> (média, DP)				
Visita 4b: Pré-CAC	0,014 (0,0945)	0,011 (0,1054)	0,043 (0,2949)	0,023 (0,1649)
Visita 5: Pré-CAC	0,000 (0,0000)	0,000 (0,0000)	0,000 (0,0000)	0,000 (0,0000)

Fonte: Extraído de Ref.1

Resultados

Relativamente ao objetivo primário de eficácia, prurido ocular, a bilastina relacionou-se com uma melhoria significativa face ao grupo que realizou apenas veículo. A solução oftálmica de bilastina 0,6% demonstrou eficácia na redução do prurido ocular aos 15 minutos pós-CAC e às 16 horas pós-CAC face ao placebo ($p < 0,001$). A melhoria no prurido ocular face ao placebo foi maior ou igual a 1 unidade na escala Ora Calibra (escala de 0 a 4, onde 0=nenhum e 4=vontade irresistível de coçar) nos três períodos de aferição na Visita 5. Resultados semelhantes se verificaram para os objetivos secundários (bilastina 0,6% demonstrou uma melhoria em relação ao placebo ($p < 0,05$)), nomeadamente, hiperemia conjuntival, hiperemia palpebral, eritema esclerótico, edema palpebral, descamação, lacrimejo, rinorreia, prurido nasal, prurido auricular ou do palato ou congestão nasal.

Este estudo não incluiu os comparadores de interesse definidos para esta avaliação.

Revisão sistemática⁴

Revisão sistemática com objetivo de avaliar os efeitos de antihistamínicos tópicos e estabilizadores mastocitários, isoladamente ou em conjugação, no tratamento da conjuntivite alérgica perene e sazonal.

Foi realizada uma pesquisa da CENTRAL, Ovid MEDLINE, Ovid MEDLINE *In-Process and Other Non-Indexed Citations*, Ovid MEDLINE *Daily*, Ovid OLDMEDLINE (janeiro 1946 até julho 2014), EMBASE (janeiro 1980 até julho 2014), o metaRegister of Controlled Trials (mRCT) (www.controlled-trials.com), ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov) e a *World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) (www.who.int/ictip/search/en). Não foram utilizadas restrições de datas ou linguagem. Foram também pesquisadas as referências bibliográficas dos artigos identificados na procura de outras publicações relevantes.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados comparando antihistamínicos tópicos e estabilizadores mastocitários, isoladamente ou em combinação, tanto com placebo, sem outros tratamentos ou com outro antihistamínico ou estabilizador mastocitário, ou ambos. A medida de resultado primária consistiu

na avaliação, pelos participantes através de questionário, da gravidade de quadro sintomas principais: Prurido, irritação, lacrimejo e fotofobia

O tempo de seguimento dos indivíduos nos ensaios deveria estar compreendido entre uma semana um ano.

Dois autores independentemente extraíram os dados e avaliaram o risco de viés. As situações de desacordo foram resolvidas entre os revisores e um terceiro autor.

A avaliação do risco de viés foi feita por dois autores, independentemente e segundo a metodologia *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* para todos os ensaios incluídos.

Foram identificados 30 ensaios contabilizando um total de 4344 participantes aleatorizados, tendo sido analisados 17 fármacos diferentes ou comparações de tratamentos. Foram avaliados os seguintes fármacos: cromoglicato de sódio/nedocromil, olopatadina, cetotifeno, azelastina, emedastina, levocabastina, mequitazina, bepotastina, combinação de antazolina e tetrizolina e combinação de levocabastina e pemirolast.

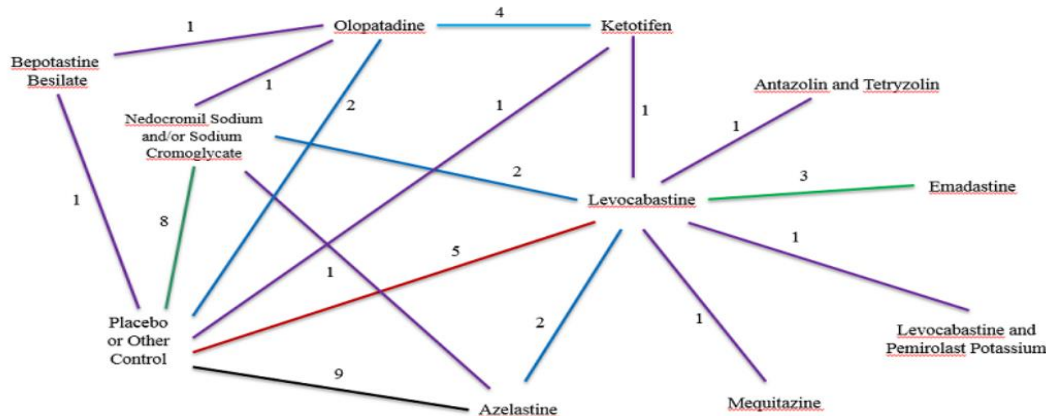


Figura 3. Diagrama de ensaios clínicos englobados na revisão: número de estudos por comparação de tratamentos

Fonte: Extraído de Ref.4

Apenas foi possível realizar meta-análise na comparação olopatadina vs. cetotifeno devido à variedade e heterogeneidade das medidas de resultado e ausência de reporte de desvios padrão. Não foi realizada análise de sensibilidade devido ao reduzido número de estudos englobados na meta-análise.

Apesar do número elevado de RCT's analisados, apenas foi possível realizar uma meta análise formal para duas medidas de resultado, na comparação olopatadina *versus* cetotifeno. Esses resultados devem ser interpretados com cautela devido à elevada heterogeneidade estatística, tanto na avaliação do prurido ($I^2 = 83\%$) como para o lacrimejo ($I^2 = 90\%$).

A nível de eficácia, identificou-se alguma evidência de benefício na utilização de anti-histamínicos tópicos e estabilizadores de mastócitos, comparativamente com placebo, no controlo de sintomas relacionados com conjuntivite alérgica. Contudo, estes resultados surgem de estudos isolados, para os diferentes tratamentos englobados na revisão sistemática e com diferenças metodológicas significativas (já referido como razão limitativa à realização de meta-análise). Os dados desta revisão sistemática não permitem, com segurança, definir uma diferença significativa entre os fármacos analisados.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Não foi possível comparar a bilastina com os comparadores de interesse, na indicação em avaliação, por não ter sido submetido nenhum estudo relevante para a presente avaliação.

7. Qualidade da evidência submetida

Não foi possível comparar a bilastina com os comparadores de interesse, na indicação em avaliação, por não ter sido submetido nenhum estudo relevante para a presente avaliação.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Não foi possível comparar a bilastina com os comparadores de interesse, na indicação em avaliação, por não ter sido submetido nenhum estudo relevante para a presente avaliação.

Foram submetidos pelo TAIM, o estudo BOFT-0418-SAFE - Ensaio clínico multicêntrico de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação e contra placebo, tendo como objetivo a avaliação da eficácia, tolerabilidade e segurança da administração a longo prazo de solução oftálmica de bilastina 0,6% e o estudo 17-100-0012/BOFT-0218/AC-CAC – Ensaio clínico multicêntrico de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação, *versus* comparador ativo, com o objetivo principal de avaliar a eficácia e segurança da solução oftálmica de bilastina 0,6% em comparação com placebo e cetotifeno 0,025% para o tratamento dos sinais e sintomas da conjuntivite alérgica.

Os ensaios clínicos apresentados tiveram como objetivo estudar o impacto das intervenções definidas nos sintomas de conjuntivite alérgica, sem diferenciação entre sazonal ou perene.

Estes estudos foram considerados não relevantes para a presente avaliação, por não incluírem os comparadores de interesse.

Na ausência de evidência comparativa direta entre o medicamento bilastina e os medicamentos selecionados como comparadores, foi realizada uma pesquisa bibliográfica e integrada uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar os efeitos de antihistamínicos tópicos e estabilizadores mastocitários, isoladamente ou em conjugação, no tratamento da conjuntivite alérgica perene e sazonal.

Esta revisão sistemática que não contempla estudos com bilastina, permite analisar a comparação entre olapatadina e cetotifeno. O cetotifeno foi comparador de bilastina no ensaio BOFT-0218/AC-CAC, mas não se encontra participado e por isso não foi incluído nos comparadores para esta avaliação.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de Lergonix (bilastina) no tratamento de sinais e sintomas oculares de conjuntivite alérgica sazonal e perene, em adultos.

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de bilastina em relação a nenhum dos comparadores (olopatadina, epinastina e emedastina). Contudo, o fármaco tem efeito benéfico, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 14º, n.º 2, alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Não foi apresentada evidência, direta ou indireta, face aos comparadores olopatadina, epinastina e emedastina, para deliberação de valor terapêutico acrescentado.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Não foi realizada uma análise comparativa direta/indireta, pelo que não é possível avaliar o potencial benefício do medicamento bilastina face aos seus comparadores.
- No estudo 17-100-0012/BOFT-0218/AC-CAC, relativamente ao objetivo primário de eficácia, prurido ocular, a bilastina relacionou-se com uma melhoria significativa face ao grupo que realizou apenas veículo. A solução oftálmica de bilastina 0,6% demonstrou eficácia na redução do prurido ocular aos 15 minutos pós-CAC e às 16 horas pós-CAC face ao placebo ($p < 0,001$). A melhoria no prurido ocular face ao placebo foi maior ou igual a 1 unidade na escala Ora Calibra (escala de 0 a 4, onde 0=nenhum e 4=vontade irresistível de coçar) nos três períodos de aferição na Visita 5. Resultados semelhantes se verificaram para os objetivos secundários (bilastina 0,6% demonstrou uma melhoria em relação ao placebo ($p < 0,05$)), nomeadamente, hiperemia conjuntival, hiperemia palpebral, eritema esclerótico, edema palpebral, descamação, lacrimejo, rinorreia, prurido nasal, prurido auricular ou do palato ou congestão nasal.
- Não foram identificadas diferenças a nível de segurança, para as várias medidas analisadas, quando comparado com placebo, sendo a sua tolerabilidade aparentemente semelhante.
- Os resultados globais da revisão sistemática apresentada (*Castillo et.al 2015*), conclui-se por evidência de benefício dos diferentes anti-histamínicos e estabilizadores mastocitários face a placebo (com diferenças limiares e pontuais entre os diferentes fármacos analisados). A

evidência apresentada apenas permite comparar a bilastina com cetotifeno, substância ativa atualmente não comparticipada em Portugal para esta indicação.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo do tratamento com o Lergonix (Bilastina) é inferior ao custo do tratamento da alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

11. Conclusões

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de bilastina em relação a nenhum dos comparadores (olopatadina, epinastina e emedastina). Contudo, o fármaco tem efeito benéfico, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 14º, n.º 2, alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

12.1. Documentação comprovativa do Valor Terapêutico Acrescentado (BILAXTEN®) para o tratamento de sinais e sintomas oculares de conjuntivite alérgica sazonal e perene. Janeiro 2023

12.2. Clinical Trial Report BOFT-0418-SAFE, Multi-centre, randomised, double blind, placebo-controlled, parallel, phase III study to assess the safety, tolerability and efficacy of bilastine ophthalmic solution 0.6% in adults, 20-JUL-2020. Final Version 1.0

12.3. Study 17-100-0012/BOFT-0218/AC-CAC, Clinical Study Report, A Multi-Center, Double-Masked, Randomized, Vehicle- and Active-Controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bilastine Ophthalmic Solution 0.6% Compared to Vehicle and Zaditen (Ketotifen Ophthalmic Solution 0.025%) for the Treatment of Allergic Conjunctivitis in the Conjunctival Allergen Challenge (Ora-CAC®) Model. 21 May 2019

12.4. Castillo M, Scott NW, Mustafa MZ, Mustafa MS, Azuara-Blanco A, Topical antihistamines and mast cell stabilisers for treating seasonal and perennial allergic conjunctivitis (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 6. Art. No.: CD009566. DOI: 10.1002/14651858.CD009566.pub2.