



Tripla combinação fixa em um único dispositivo spray de dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg (TRIMBOW®) no tratamento da DPOC grave e muito grave

Dossiê CONITEC

Documento principal

MAPESolutions – Dossiê de Valor

Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

MAPESolutions – Dossiê de Valor

Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Tripla combinação fixa em um único dispositivo spray de dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg (TRIMBOW®) no tratamento da DPOC grave e muito grave

Elaborado por MapeSolutions em suporte à apresentação de Trimbow® para pacientes adultos com DPOC grave e muito grave conforme solicitação pela Chiesi.

18 DE AGOSTO DE 2023

MAPESolutions – Dossiê de Valor

Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

Lopes, Luana

Tripla combinação fixa em um único dispositivo spray de dipropionato de beclometasona 100 mcg + fumarato de formoterol di-hidratado 6 mcg + brometo de glicopirrônio 12,5 mcg (TRIMBOW®) no tratamento da DPOC grave e muito grave/ Luana Emanuely Sinhori Lopes, Patrícia Parreira, Gabriel Ogata, Marcelo Nita – São Paulo: 2023.

127.

Parecer Técnico-Científico – MapeSolutions.

1. DPOC. 2. Pulmão. 3. Tripla-terapia. I. Parreira, Patrícia.

II. Parreira, Patrícia. III. Mapesolutions. IV. Tripla combinação fixa em um único dispositivo spray de dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg (TRIMBOW®) no tratamento da DPOC grave e muito grave.

MAPESolutions – Dossiê de Valor

Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tendências das causas básicas de morte, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão, no Brasil, 2000-2016. Fonte: Macedo, 2019.	20
Figura 2. Ferramenta ABE de classificação da DPOC de acordo com a diretriz GOLD de 2023. Fonte: Adaptado de GOLD, 2023.	22
Figura 3. Tratamento farmacológico inicial recomendado pela GOLD.	24
Figura 4. Recomendação de tratamento para DPOC de acordo com a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2017)	24
Figura 5. Tratamento de manutenção.	25
Figura 6. Modo correto de utilização do inalador.....	30
Figura 7. Fluxograma dos estudos incluídos.	44
Figura 8. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (RoB2).....	56
Figura 9. Modelo de estados transicionais do tipo Markov.....	97
Figura 10. Análise probabilística considerando QALY ganho (esquerda) e ausência de exacerbação (direita) ao comparar BDP/FOR/G com BUD/UMEC/G.....	101
Figura 11. Análise univariada do cenário comparando BDP/FOR/G com BUD/UMEC/VI considerando QALY ganho (esquerda) e ausência de exacerbação.....	101
Figura 12. Impacto orçamentário - Cenário Proposto	106
Figura 13. Resultado da análise de sensibilidade probabilística.	106
Figura 14. Gráfico de tornado do AIO do cenário proposto.....	107

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da gravidade da limitação do fluxo aéreo na DPOC (baseado em VEF1) em pacientes com diagnóstico espirométrico estabelecido (VEF1/CVF <0,70).....	21
Tabela 2. Parecer das diretrizes internacionais para o tratamento de DPOC.....	27
Tabela 3. Parecer das agências de ATS internacionais para o tratamento de DPOC.....	36
Tabela 4. Acrônimo PICOS.....	39
Tabela 5. Estudos incluídos nas revisões sistemáticas.....	42
Tabela 6. Características dos estudos incluídos.....	50
Tabela 7. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas com meta-análise ou meta-análises em rede avaliadas pela ferramenta AMSTAR2.	55
Tabela 8. Descrição dos desfechos dos estudos incluídos.....	68
Tabela 9. Avaliação da qualidade de evidência através da ferramenta GRADE.	79
Tabela 10. Características da análise econômica.....	95
Tabela 11. Parâmetros usados no modelo econômico.....	97
Tabela 12. QALY considerado no estudo econômico de BDP/FOR/G.....	98
Tabela 13. Preço de aquisição dos medicamentos.....	99
Tabela 14. Resultados determinísticos da análise de custo-efetividade e custo-utilidade.....	100
Tabela 15. População elegível no ano de 2022 conforme demanda aferida pelo Datasus.....	102
Tabela 16. População do estudo.....	103
Tabela 17. <i>Market share</i>	103
Tabela 18. Resultados específicos do impacto orçamentário.....	105
Tabela 19. Descrição dos instrumentos e escalas utilizados para a avaliação dos desfechos dos estudos incluídos.....	124

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Sigla/Abreviatura	Significado
AUC	Área sob a curva
BDP	Dipropionato de Beclometasona
BGF	Budesonida / glicopirrônio / fumarato de formoterol
BID	Duas vezes ao dia
BUD	Budesonida
CAT	<i>COPD Assessment Test™</i>
CVF	Capacidade Vital Forçada
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DPI	Inalador de pó seco
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
efSITT	Terapia tripla extrafina de inalador único
EVA	Escala Visual Analógica
FEF	Fluxo Expiratório Forçado
FF ou FP	Furoato de Fluticasona
FOR	Formoterol
G	Glicopirrônio
IC	Intervalo de confiança
ICS	Corticosteroide Inalatório
ITT	Intenção de tratar
LABA	β 2 agonista de ação prolongada
LAMA	Antagonista muscarínicos de ação prolongada
mMRC	Escala de dispneia modificada do <i>Medical Research Council</i>
OD	Uma vez ao dia
pMDI ou MDI	Inalador Pressurizado de Dose Calibrada
RR	Razão de risco
RS	Revisão Sistemática
RSMA	Revisão Sistemática e Metanálise em Rede
SABA	β 2 agonista de curta ação
SAMA	Antagonista muscarínico de curta duração
SAL	Salmeterol
SGRQ	Questionário do Hospital <i>Saint George</i> na Doença Respiratória
sRtot	Resistência respiratória específica
TDI	Índice de transição de dispneia
TFP	Taxa de Função Pulmonar

TIO	Tiotrópio
UMEC	Umeclidínio
VEF1	Volume Expiratório Forçado em 1 segundo
VI	Vilanterol
VR	Volume Residual

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	5
LISTA DE TABELAS.....	1
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	2
SUMÁRIO	4
APRESENTAÇÃO.....	7
RESUMO EXECUTIVO	8
FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	10
1. DESCRIÇÃO CLÍNICA	18
Características da doença	18
Epidemiologia.....	18
Diagnóstico.....	20
Tratamento.....	23
Posicionamento das diretrizes clínicas internacionais.....	27
Trimbow	29
Tecnologias comparadoras	32
Vantagens e desvantagens da tecnologia avaliada em relação às tecnologias do SUS.....	33
Análise de conformidade	35
Parecer das agências de ATS.....	36
2. DOMÍNIO CLÍNICO.....	39
Objetivo.....	39
Pergunta de pesquisa.....	39
Critérios de elegibilidade.....	40
Fontes de informação e estratégias de busca.....	40
Seleção dos estudos	41
Extração de dados.....	41
Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	41
Análise dos dados.....	41
Avaliação da qualidade da evidência	43
Resultados	43
Estudos selecionados	43
Caracterização dos estudos incluídos	44
Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	55

Síntese dos resultados.....	56
Avaliação da qualidade da evidência	78
Evidências complementares	82
Discussão.....	93
3. DOMÍNIO ECONÔMICO.....	95
Análise de custo-efetividade e custo-utilidade.....	95
População.....	96
Intervenção e comparadores	96
Desfechos - Medidas de efetividade e utilidade	96
Modelo escolhido.....	96
Parâmetros e utilidade.....	97
Perspectiva	98
Horizonte Temporal	98
Custos.....	98
Análise de sensibilidade probabilística e determinística univariada	100
Resultados	100
Análise de sensibilidade	101
Análise de impacto orçamentário	102
População.....	102
Dinâmica de mercado	103
Horizonte temporal.....	104
Perspectiva	104
Custos.....	104
Suposições.....	104
Resultados.....	104
Análise de sensibilidade	106
CONSIDERAÇÕES FINAIS	108
REFERÊNCIAS.....	113
APÊNDICES	120
Apêndice I – Estratégias de busca	120
Apêndice II – Artigos excluídos na fase de elegibilidade	121
Apêndice III – Detalhamento dos estudos	124

MAPESolutions – Dossiê de Valor

Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

APRESENTAÇÃO

O Parecer Técnico-Científico é desenvolvido com o objetivo de promover uma análise crítica das evidências científicas disponíveis a respeito de determinada tecnologia. Desta forma, é possível identificar se as evidências apresentadas são sólidas e robustas o suficiente para suportar uma conclusão ou recomendação.

Na presente revisão, apresentamos as evidências existentes sobre o perfil de eficácia e segurança da terapia tripla fixa com Dipropionato de Beclometasona (BDP), fumarato de formoterol di-hidratado e brometo de glicopirrônio (Trimbow®) para o tratamento de pacientes com diagnóstico de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC).

A DPOC é uma doença pulmonar obstrutiva que bloqueia a passagem de ar, crônica, progressiva e irreversível. Os sintomas característicos da doença envolvem falta de ar, tosse crônica, produção de muco e chiado no peito. O diagnóstico da DPOC é feito por uma combinação de histórico clínico e exames (laboratoriais e espirometria).

Seu tratamento considera fatores relacionados ao paciente, bem como características e gravidade da doença. Visando otimizar a terapia inalatória, reduzir a frequência e a severidade das exacerbações, novos tratamentos, tais como a terapia inalatória tripla, devem ser considerados no manejo destes pacientes.

RESUMO EXECUTIVO

Título/Pergunta

Trimbow® (dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg) é eficaz e seguro como tratamento para pacientes diagnosticados com DPOC grave e muito grave?

População-alvo

Pacientes adultos com DPOC grave e muito grave

Tecnologia

Inalador pressurizado dosimetrado de combinação tripla (dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg - Trimbow®)

Comparador

Qualquer tecnologia utilizada para tratar DPOC.

Delineamento de estudos elegíveis

Foram considerados elegíveis para a revisão, qualquer estudo que comparasse o uso de Trimbow® a outros tratamentos para DPOC, revisões sistemáticas com meta-análise ou meta-análise em rede, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais de mundo real ou não.

Processo de busca e análise de evidências científicas

Após a exclusão das duplicatas e leitura dos estudos incluídos na íntegra, ao total, foram incluídos e descritos de forma narrativa os resultados de 12 estudos incluídos.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados

Foram identificadas quatro revisões sistemáticas com meta-análises em rede, além de sete ensaios clínicos randomizados, que avaliaram o inalador de combinação tripla contendo dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol di-hidratado e brometo de glicopirrônio como agente broncodilatador no tratamento da DPOC. Essas revisões e estudos forneceram evidências consistentes sobre a eficácia e segurança da combinação tripla. A combinação tripla demonstrou superioridade em relação aos outros comparadores em diversos parâmetros da função pulmonar, como o Volume Expiratório Forçado em 1 segundo (VEF1) e a Capacidade Vital Forçada (CVF). Além disso, a combinação tripla também se mostrou superior na redução da taxa de exacerbação, um importante desfecho na DPOC. Quanto à segurança, não foram observadas diferenças significativas nos eventos adversos relacionados ao medicamento entre a combinação tripla e os comparadores. Essas evidências sugerem que a combinação tripla fixa - Trimbow® - possui potencial para ser uma opção de tratamento eficaz e segura para pacientes com DPOC grave ou muito grave.

Qualidade da evidência

Com base nos resultados do GRADE, a certeza na evidência foi a alta nos desfechos avaliados.

Análise de custo-efetividade

Para a análise de custo efetividade, a população-alvo foi composta por pacientes adultos com DPOC grave e muito grave — seguindo a mesma população apresentada na revisão sistemática, comparando a associação de beclometasona, formoterol e glicopirrônio (BDP/FOR/G) em um único dispositivo com a terapia tripla aberta que representa a associação de budesonida, umeclidínio e vilanterol (BUD/UMEC/VI). Os desfechos avaliados para a efetividade das tecnologias foram: ausência de exacerbação e anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). A avaliação teve por base ciclos de 30 dias de tratamento (1 mês). O resultado é apresentado como a razão entre o custo-efetividade incremental e o custo-utilidade incremental, calculados pela diferença entre os custos da intervenção (BDP/FOR/G) e o comparador (BUD/UMEC/VI). O valor da razão de custo-efetividade incremental por QALY ganho e ausência de exacerbação foi dominante para BDP/FOR/G quando comparado com BUD/UMEC/VI, isto é, com maior benefício clínico e mais econômico. A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados iniciais, demonstrando que a maioria das interações está concentrada no quadrante inferior direito, ou seja, maior benefício e menor custo em relação ao comparador. A sensibilidade do modelo foi avaliada através da análise univariada determinística, demonstrando que as alterações dos parâmetros mais críticos do modelo não causaram uma alteração significativa na interpretação do resultado.

Análise do impacto orçamentário

Para a análise de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), utilizou-se pacientes adultos com DPOC grave e muito grave como população. A estimativa de pacientes elegíveis foi feita com demanda aferida do DATASUS. O *market share* foi estimado considerando uma incorporação de 5% ao ano, chegando a 30% no quinto ano. Observa-se que com a incorporação de BDP/FOR/G para pacientes com DPOC grave e muito grave, há uma economia de R\$ 24 a 91 milhões no cenário proposto (totalizando R\$ 293 milhões nos cinco anos).

FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Tipo: Outros produtos para o aparelho respiratório.

Tecnologia: dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg.

Nome comercial: Trimbow®.

Apresentação: Solução aerossol.

Detentor do registro: 100580120.

Fabricante: CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Indicação aprovada na Anvisa: É indicado para o tratamento de manutenção em pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave, que não estão adequadamente controlados com tratamento regular com associação de corticosteroides inalatórios e agonistas beta-2 de ação prolongada ou com associação de agonistas beta-2 de ação prolongada e antagonista muscarínico de ação prolongada.

Indicação proposta: Uso para o tratamento de pacientes com DPOC grave e muito grave.

Posologia e forma de administração: Adultos: A dose recomendada é de 2 (duas) inalações, a cada 12 horas (duas vezes por dia). A dose máxima recomendada é de 4 (quatro) inalações por dia (2 inalações, 2 vezes por dia). O tratamento deve ser administrado regularmente e diariamente com TRIMBOW® é para uso por via inalatória oral.

O inalador de TRIMBOW® é fornecido com um contador de dose, localizado na parte de trás do inalador, e mostra a quantidade de doses restantes. Toda vez que o paciente pressiona o frasco de alumínio, uma dose (jato) do medicamento é liberada e o contador faz a contagem regressiva da dose. Os pacientes devem ser orientados a não deixar o inalador cair, pois deste modo pode fazer com que o contador conte uma dose.

Patente:

BR112012015336-6 – Data de depósito: 22/12/2010 – Status: Em análise

BR112012015337-4 - Data de depósito: 22/12/2010 – Status: Concedida

BR112012031451-3 – Data de depósito: 13/06/2011 – Status: Em análise

BR112016014583-6 – Data de depósito: 23/12/2014 – Status: Concedida

MAPESolutions – Dossiê de Valor

Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

BR112016014586-0 – Data de depósito: 23/12/2014 – Status: Em análise

BR112019003173-1 – Data de depósito: 17/08/2021 – Status: Em análise

Contraindicações: Hipersensibilidade ao dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol di-hidratado, brometo de glicopirrônio ou a qualquer um dos excipientes presentes na formulação. Pacientes com hipersensibilidade ao álcool não devem usar o TRIMBOW®. Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Precauções: TRIMBOW® não deve ser usado no tratamento agudo. TRIMBOW® não é recomendado como uma terapia de resgate para o tratamento de episódios agudos de broncoespasmos ou para o tratamento de uma exacerbação aguda da doença (ou seja, como terapia de resgate).

Hipersensibilidade: Reações de hipersensibilidade imediata foram relatadas após a administração de TRIMBOW®. Se surgirem sinais que indiquem reações alérgicas, como angioedema (que pode ser caracterizado por dificuldade respiratória ou engolir, além de inchaço da língua, lábios e face), urticária ou erupções cutâneas, o TRIMBOW® deve ser suspenso imediatamente e a terapia alternativa instituída.

Broncoespasmo paradoxal: Pode ocorrer broncoespasmo paradoxal com aumento imediato de sibilos e falta de ar após a administração. Isto deve ser tratado imediatamente com um broncodilatador inalatório de ação rápida (alívio). TRIMBOW® deve ser interrompido imediatamente, o paciente observado e instituída uma terapêutica alternativa, se necessário.

Agravamento da doença: Recomenda-se que o tratamento com TRIMBOW® não seja interrompido abruptamente. Se os pacientes considerarem o tratamento ineficaz, deverão continuar o tratamento e procurar assistência médica. O aumento da utilização de broncodilatadores para alívio da crise indica um agravamento da patologia, sendo necessária uma reavaliação da terapia. O aumento súbito e progressivo dos sintomas é potencialmente fatal e o paciente deve ser avaliado com urgência.

Efeitos cardiovasculares: Devido à presença de um agonista beta-2 de ação prolongada e um antagonista muscarínico, TRIMBOW® deve ser usado com precaução em pacientes com arritmias cardíacas, especialmente com bloqueio atrioventricular de terceiro grau e taquiarritmias, estenose aórtica subvalvar idiopática, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, doença cardíaca grave (particularmente infarto agudo do miocárdio, doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca congestiva), doenças vasculares oclusivas (particularmente

arteriosclerose), hipertensão arterial e aneurisma. Atenção também deve ser dada no tratamento de pacientes com prolongamento conhecido ou suspeito do intervalo QTc (QTc > 450 milissegundos para os homens ou >470 milissegundos para as mulheres), congênito ou induzido por medicamentos. Os pacientes diagnosticados com as doenças cardiovasculares descritas foram excluídos dos ensaios clínicos com TRIMBOW®. Os dados limitados em pacientes asmáticos com comorbidades ou fatores de risco cardiovascular sugerem que estes pacientes também apresentam um risco maior de reações adversas, como infecções fúngicas localizadas ou disfonia.

Se a anestesia com agentes anestésicos halogenados for prevista, deve ser assegurado que TRIMBOW® não seja administrado por pelo menos 12 horas antes do início da anestesia, pois há risco de arritmias cardíacas. Atenção também é necessária quando TRIMBOW® for utilizado por pacientes com tireotoxicose, diabetes mellitus, feocromocitoma e hipocalcemia não tratada.

Pneumonia em pacientes com DPOC: Um aumento na incidência de pneumonia, incluindo pneumonia com necessidade de hospitalização, tem sido observado em pacientes com DPOC que receberam corticosteroides inalatórios. Há alguma evidência de um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteroides, mas isto não foi demonstrado conclusivamente em todos os estudos. Não há evidência clínica conclusiva para as diferenças intraclasse na magnitude do risco de pneumonia entre os corticosteroides inalatórios. Os médicos devem permanecer atentos para o possível desenvolvimento de pneumonia em pacientes com DPOC, pois as características clínicas de tal infecção podem coincidir com os sintomas de exacerbações da DPOC.

Fatores de risco para pneumonia em pacientes com DPOC incluem tabagismo, idade avançada, baixo Índice de Massa Corporal (IMC) e DPOC grave.

Efeitos sistêmicos dos corticosteroides: Efeitos sistêmicos podem ocorrer com qualquer corticosteroide inalado, particularmente em doses elevadas prescritas por longos períodos. A dose diária de TRIMBOW® corresponde a uma dose média de corticosteroide inalado; além disso, estes efeitos são muito menos prováveis do que com corticosteroides orais. Os efeitos sistêmicos possíveis incluem: síndrome de Cushing, características de síndrome de Cushing, supressão adrenal, diminuição da densidade mineral óssea, cataratas, glaucoma e, mais raramente, uma série de efeitos psicológicos ou comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressão. Portanto, é importante que

o paciente seja regularmente avaliado e a dose do corticosteroide inalatório, seja reduzida para a dose mínima com a qual seja mantido um controle eficaz da asma.

TRIMBOW® deve ser administrado com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ativa ou latente, infecções fúngicas e virais das vias aéreas.

Hipocalemia: Hipocalemia potencialmente grave pode resultar de terapia com beta2-agonista. Isso tem o potencial de produzir efeitos cardiovasculares adversos. Cuidado específico é recomendado na doença grave, uma vez que esse efeito pode ser potencializado pela hipóxia. Hipocalemia também pode ser potencializada pelo tratamento concomitante com outros medicamentos que podem induzir hipocalemia, como derivados de xantina, esteroides e diuréticos (ver item 06, Interações medicamentosas). Também se recomenda cuidado quando vários broncodilatadores de alívio são usados. Recomenda-se que os níveis séricos de potássio sejam monitorados em tais situações.

Hiperglicemia: A inalação de formoterol pode causar um aumento nos níveis de glicose no sangue. Portanto, a glicemia deve ser monitorada em pacientes com diabetes.

Efeito antagonista de receptores muscarínicos: Glicopirrônio deve ser usado com precaução em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia prostática ou retenção urinária. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas do glaucoma de ângulo fechado agudo e devem ser informados para interromper o uso de TRIMBOW® e contatar o seu médico imediatamente se algum destes sinais ou sintomas surgirem. Além disso, devido ao efeito antagonista de receptores muscarínicos do glicopirrônio, não é recomendada a coadministração a longo prazo de TRIMBOW® com outros medicamentos contendo antagonistas dos receptores muscarínicos (ver item 06, Interações medicamentosas).

Pacientes com insuficiência renal grave: Em pacientes com insuficiência renal grave ou em fase terminal da doença renal que necessitam de diálise, especialmente se associada a uma redução significativa de peso corporal, TRIMBOW® deve ser utilizado apenas se o benefício esperado superar o risco potencial. Estes pacientes devem ser monitorados para reações adversas potenciais.

Pacientes com insuficiência hepática grave: Em pacientes com insuficiência hepática grave, TRIMBOW® deve ser usado somente se o benefício esperado superar o risco potencial. Estes pacientes devem ser monitorados para reações adversas potenciais.

Uso com um espaçador: Os dados farmacocinéticos de dose única demonstraram que a utilização de TRIMBOW® com o espaçador AeroChamber Plus aumentou a exposição sistêmica total (ASC 0-t) para glicopirrônio, em comparação com a utilização de rotina, sem uso de espaçador. Porém, dados de segurança provenientes dos estudos clínicos de longo prazo não demonstraram questões significativas de segurança.

Prevenção de infecções da orofaringe: A fim de reduzir o risco de infecção orofaríngea por cândida, os pacientes são aconselhados a enxaguar a boca ou bochechar com água, sem engolir, ou escovar os dentes após a inalação da dose prescrita.

Distúrbio visual: Distúrbios visuais podem ser relatados com o uso sistêmico e tópico de corticosteroides. Se algum paciente apresentar sintomas como visão turva ou outras alterações visuais, o paciente deve ser encaminhado a um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir catarata, glaucoma ou doenças raras, como a coriorretinopatia serosa central, que têm sido notificadas após o uso de corticosteroides sistêmicos e tópicos.

Redução gradual do tratamento: Os pacientes devem ser regularmente reavaliados por um médico, de forma que as suas doses de beclometasona/formoterol/glicopirrônio permaneçam ideais e sejam apenas alteradas pelo médico. As doses devem ser tituladas para as doses mínimas com as quais seja mantido o controle eficaz dos sintomas da asma.

Excipientes: Os pacientes devem ser alertados de que TRIMBOW® contém uma pequena quantidade de álcool etílico (cerca de 9 mg por dose), no entanto, no regime de dose prescrita a ingestão de álcool é insignificante e não representa risco para os pacientes. Existe um potencial teórico para interação, especialmente em doentes sensíveis que estejam tomando dissulfiram ou metronidazol.

Fertilidade, gravidez e amamentação: Não existe experiência ou evidência de problemas de segurança sobre o uso do gás propelente norflurano (HFA134a) durante a gravidez ou a lactação em humanos. Entretanto, os estudos sobre o efeito do HFA134a sobre a função reprodutiva e desenvolvimento embrionário em animais não revelou quaisquer efeitos adversos clinicamente relevantes.

Gravidez: Não existem dados, ou, os dados disponíveis são limitados sobre o uso de TRIMBOW® em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. Agentes glicocorticoides são conhecidos por causarem efeitos na fase inicial da gestação, enquanto os agentes beta2-simpaticomiméticos, como o formoterol, têm efeito tocolítico. Portanto, como medida de precaução, é preferível evitar o uso de TRIMBOW® durante a gravidez e durante o

MAPESolutions – Dossiê de Valor

trabalho de parto. TRIMBOW® só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício previsto para a paciente justificar o potencial risco para o feto. Bebês e recém-nascidos de mães que receberam doses substanciais de TRIMBOW® devem ser observados devido ao risco de supressão adrenal.

Categoria C – Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação: Não existem dados clínicos relevantes sobre o uso de TRIMBOW® durante a amamentação em humanos. Os glicocorticoides são excretados no leite humano. É razoável presumir que o BDP e os seus metabolitos também são excretados no leite humano. É desconhecida a passagem de formoterol ou glicopirrônio (incluindo seus metabolitos) para o leite materno humano, mas foram detectados no leite de animais em lactação. Agentes antagonistas dos receptores muscarínicos como o glicopirrônio podem suprimir a lactação. Deve-se tomar a decisão sobre descontinuar a amamentação ou de descontinuar a terapia com TRIMBOW®, considerando o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para as mães.

Genotoxicidade: A genotoxicidade do TRIMBOW® não foi avaliada, no entanto, os princípios ativos isolados não demonstraram atividade genotóxica nos sistemas de testes convencionais.

Carcinogenicidade: Estudos de carcinogenicidade não foram realizados com TRIMBOW®. Entretanto, o brometo de glicopirrônio não apresentou potencial carcinogênico em estudo de carcinogenicidade por inalação em ratos de 104 semanas, e em estudo oral de carcinogenicidade de 26 semanas em ratos transgênicos. Dados publicados sobre estudos de longo prazo realizados com BDP e fumarato de formoterol em ratos não indicam potencial carcinogênico clinicamente relevante.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas: TRIMBOW® não possui ou possui influência insignificante na capacidade de conduzir e operar máquinas.

Riscos associados: Este medicamento pode causar doping, se utilizado acima da dosagem recomendada.

Fertilidade: Não foram realizados estudos específicos com TRIMBOW® para avaliar a segurança na fertilidade humana. Estudos em animais mostraram comprometimento da fertilidade.

Eventos adversos: As reações adversas associadas ao dipropionato de beclometasona/formoterol/glicopirrônio que ocorreram durante os ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, bem como as reações adversas listadas para os componentes individuais comercializados, são fornecidas abaixo.

- **Reação muito comum (> 1/10):** não foram listadas até o momento.
- **Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10):** pneumonia (em pacientes com DPOC), faringite, candidíase oral, infecção do trato urinário¹, nasofaringite¹, dor de cabeça, disfonia.
- **Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100):** gripe¹, infecção oral por fungos, candidíase orofaríngea, candidíase esofágica, faringite fúngica, sinusite¹, rinite¹, gastroenterite¹, candidíase vulvovaginal¹, granulocitopenia¹, dermatite alérgica¹, hipocalcemia, hiperglicemia, inquietação¹, tremor, tonturas, disgeusia¹, hipoestasia¹, otite¹, fibrilação atrial, prolongamento do intervalo QT em eletrocardiograma, taquicardia, taquiarritmia, palpitações, hiperemia¹, rubor¹, hipertensão, crise de asma¹, tosse, tosse produtiva¹, irritação da garganta, epistaxe¹, diarreia¹, boca seca, disfagia¹, náuseas, dispepsia¹, sensação de queimação dos lábios¹, carie dentária¹, estomatite (aftosa), erupção cutânea¹, urticária, prurido, hiperidrose¹, espasmos musculares, mialgia, dor nas extremidades¹, dor torácica músculo-esquelética¹, fadiga¹, elevação da proteína C reativa¹, elevação da contagem de plaquetas¹, elevação de ácidos graxos livres¹, elevação da insulina no sangue¹, elevação de corpos da cetônicos, diminuição de cortisol¹.
- **Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000):** infecção do trato respiratório inferior (fungos), reações de hipersensibilidade, incluindo eritema e edema de lábios, rosto, olhos e faringe, diminuição do apetite, insônia, hipersonia, angina de peito (estável¹ e instável), extra-sístoles ventriculares¹, ritmo nodal, bradicardia sinusal, extravasamento de sangue, broncoespasmo paradoxal¹, exacerbação da asma, dor orofaríngea, inflamação na faringe, garganta seca, angioedema¹, disuria, retenção urinária, nefrite¹, astenia, aumento da pressão arterial¹, diminuição da pressão arterial¹.
- **Reação muito rara (≤ 1/10.000):** trombocitopenia¹, supressão adrenal¹, glaucoma¹, catarata¹, dispneia¹, retardo do crescimento¹, edema periférico¹, diminuição da densidade óssea¹.
- **Desconhecido (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis):** hiperatividade psicomotora¹, distúrbios do sono¹, ansiedade, depressão¹, agressividade¹, alterações comportamentais¹, visão turva¹.

Entre as reações adversas observadas, as seguintes estão tipicamente associadas com: Dipropionato de beclometasona: pneumonia, infecções fúngicas orais, infecção fúngica do trato respiratório inferior, disfonia, irritação da garganta, hiperglicemia, desordens psiquiátricas, diminuição de cortisol no sangue, visão turva.¹

Formoterol: hipocalemia, hiperglicemia, tremor, palpitações, espasmos musculares, prolongamento QT no eletrocardiograma, aumento da pressão arterial, diminuição da pressão arterial, fibrilação atrial, taquicardia, taquiarritmia, angina de peito (estável e instável), extrassístoles ventriculares, ritmo nodal.

Glicopirrônio: glaucoma, fibrilação atrial, taquicardia, palpitações, boca seca, carie dentária, disúria, retenção urinária, infecção do trato urinário.

¹ Reações adversas relatadas em bula de pelo menos um dos princípios ativos individuais, mas não observadas durante o desenvolvimento clínico de TRIMBOW®. Entre as reações adversas observadas, as seguintes estão tipicamente associadas com: Dipropionato de beclometasona: pneumonia, infecções fúngicas orais, infecção fúngica do trato respiratório inferior, disfonia, irritação da garganta, hiperglicemia, desordens psiquiátricas, diminuição de cortisol no sangue, visão turva.

1. DESCRIÇÃO CLÍNICA

Características da doença

A Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD 2023) define a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) como: uma condição pulmonar variada que se caracteriza por sintomas respiratórios crônicos, tais como dispneia, tosse, expectoração e/ou exacerbações. Esses sintomas são causados por anormalidades nas vias aéreas (bronquite, bronquiolite) e/ou nos alvéolos (enfisema), o que resulta em uma obstrução persistente e, frequentemente, progressiva do fluxo de ar. À medida que a doença progride, as alterações estruturais nos pulmões se agravam, mas é importante salientar que essas alterações podem persistir mesmo após a cessação do tabagismo (1).

O desenvolvimento da DPOC é resultado da interação entre diversos fatores, incluindo a interação genética e ambiental do indivíduo. Os fatores genéticos podem estar relacionados à deficiência de alfa-1 antitripsina, a mutações no gene SERPINA1 e outras condições, como prematuridade, baixo peso ao nascer, asma parental, displasia broncopulmonar, infecções respiratórias, asma grave, envelhecimento, hiper-reatividade das vias aéreas e desequilíbrio nutricional (2–4). Além desses fatores genéticos, os fatores ambientais têm um impacto significativo no desenvolvimento da DPOC. O tabagismo ativo e passivo é considerado um dos principais fatores ambientais, juntamente com a inalação de partículas e gases provenientes da poluição atmosférica. Indivíduos expostos a altas doses de pesticidas, agentes químicos e fumos apresentam maior incidência de sintomas respiratórios e, conseqüentemente, desenvolvimento de DPOC (1).

Epidemiologia

Cinco doenças respiratórias representam as principais causas de doença e mortalidade em escala global: asma, infecção aguda do trato respiratório ou pneumonia, tuberculose (TB), câncer de pulmão e DPOC. Estima-se que aproximadamente 200 milhões de pessoas sofrem de **DPOC** no mundo, sendo registrados anualmente cerca de 3,2 milhões de óbitos relacionados a essa condição. Esses números destacam a magnitude do impacto dessas doenças respiratórias na saúde pública e evidenciam a necessidade urgente de medidas preventivas e estratégias eficazes de diagnóstico e tratamento para combater essa carga global de morbidade e mortalidade (5,6).

Através do Projeto Latino-Americano para Investigação de Doença Pulmonar Obstrutiva (PLATINO), foi possível verificar a prevalência da DPOC na América Latina em uma amostra de indivíduos com idade acima de 40 anos no Brasil, Chile, México, Uruguai e Venezuela. Os resultados revelaram um aumento significativo no número de casos de DPOC, especialmente entre homens, a partir dos 60 anos. No Brasil, a cidade escolhida para o estudo foi a de São Paulo – SP, que apresentou 15,8% de prevalência (7).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, em 2019, a DPOC foi a terceira causa de mortes no mundo, responsável por 6% dos óbitos, aproximadamente 3.324.000 pessoas, sendo mais frequente em países com maior renda quando comparados aos países de baixa renda (8). Em países de alta renda, estima-se que mais de 70% dos casos de DPOC sejam atribuídos ao tabagismo. Por outro lado, em países de baixa renda, essa proporção é um pouco menor, variando de 30% a 40% (6).

Uma Revisão Sistemática (RS) conduzida por Cruz et al. (2020) investigou a incidência da DPOC no Brasil, considerando dados até o ano de 2018. Os resultados revelaram que a incidência de DPOC no país foi estimada em 19% (IC95%: 14-24). A análise regional apontou diferenças na prevalência, com a região Centro-Oeste apresentando a maior taxa, correspondendo a aproximadamente 25% dos casos. Em seguida, a região Sudeste registrou uma prevalência de 23%. Por outro lado, a região Sul demonstrou a menor prevalência de DPOC, estimada em cerca de 12% (9).

No Brasil, as taxas de mortalidade da DPOC ajustadas pela idade diminuíram nas regiões com índices socioeconômicos mais elevados, o que pode estar relacionado a uma melhor adesão ao tratamento e a menores taxas de tabagismo, além de outros fatores socioeconômicos que parecem estar envolvidos neste desfecho (10).

O estudo conduzido por Macedo et al. (2019) apresenta a taxa de mortalidade por DPOC no Brasil, em 2016, foi estimada em cerca de 40 mil mortes por 100.000 habitantes. A Figura 1, a seguir, apresenta o número de mortes causadas por DPOC entre os anos de 2000 e 2016 (10).

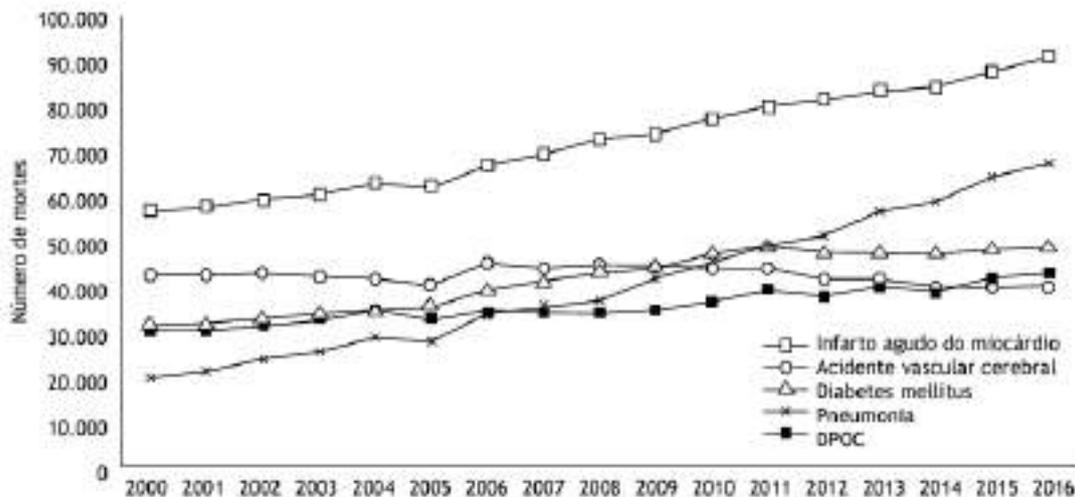


Figura 1. Tendências das causas básicas de morte, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão, no Brasil, 2000-2016. Fonte: Macedo, 2019.

A DPOC é uma condição crônica que persiste ao longo do tempo, e seus sintomas tendem a progredir gradualmente. Essa progressão dos sintomas pode levar a limitações funcionais e diminuição da qualidade de vida dos pacientes afetados. Muitas pessoas convivem com essa doença por períodos prolongados e, em alguns casos, acabam falecendo prematuramente devido à própria DPOC ou como resultado de complicações associadas a ela (1). Desta forma, é essencial a implementação de estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado, a fim de reduzir a incidência da doença e minimizar seu impacto negativo na saúde e no bem-estar da população afetada.

Diagnóstico

O **diagnóstico** leva em consideração os sintomas e o histórico do paciente. A dispneia crônica é o sintoma mais característico da DPOC. Tosse com produção de escarro está presente em até 30% dos pacientes (1,11).

A confirmação da doença é realizada por meio da espirometria, que é um exame que mede o volume máximo de ar exalado com força a partir do ponto de inalação máxima (Capacidade Vital Forçada – CVF) e o volume de ar exalado durante o primeiro segundo desta manobra (Volume expiratório forçado em 1 segundo – VEF1), e a relação entre essas duas medições (VEF1/CVF) deve ser calculada. Pacientes com DPOC geralmente apresentam uma redução no VEF1 e na CVF (11).

A DPOC pode ser classificada de acordo com a gravidade da obstrução do fluxo aéreo em quatro estágios, conforme observado na Tabela 1:

Tabela 1. Classificação da gravidade da limitação do fluxo aéreo na DPOC (baseado em VEF1) em pacientes com diagnóstico espirométrico estabelecido ($VEF1/CVF < 0,70$).

GOLD I	Leve	$VEF1 \geq 80\%$ do valor predito
GOLD II	Moderada	$50\% \leq VEF1 < 80\%$ do valor predito
GOLD III	Grave	$30\% \leq VEF1 < 50\%$ do valor predito
GOLD IV	Muito grave	$VEF1 < 30\%$ do valor predito

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; VEF1 – Volume expiratório forçado em 1 segundo; CVF – Capacidade vital forçada.

Fonte: Adaptado de GOLD, 2023 (2).

O diagnóstico da DPOC nos estágios iniciais constitui um desafio, uma vez que, em geral, os pacientes apresentam poucos sintomas nessa fase. A ausência de sintomas evidentes dificulta a identificação da doença, o que afeta significativamente a taxa de diagnóstico precoce. Desta forma, na maioria das vezes, na confirmação da doença através de testes de função pulmonar, a DPOC já está em um estágio mais avançado, o que resulta em uma maior gravidade da doença nestes pacientes (12). Além disto, estima-se que cerca de 86 a 98% dos indivíduos com DPOC tenham pelo menos uma comorbidade, o que torna mais complexo o manejo destes pacientes e contribui para piores resultados associados a maior utilização de serviços de saúde e mortalidade (13).

Os pacientes diagnosticados com DPOC podem ainda apresentar **exacerbações** que são definidas como episódios agudos de piora dos sintomas da doença, muitas vezes associadas ao aumento do processo inflamatório local ou sistêmico. As exacerbações podem ocorrer devido a infecções respiratórias causadas por bactérias, vírus, poluentes ambientais, que geram uma resposta característica levando ao aumento da inflamação das vias aéreas. Durante as exacerbações, há um aumento da hiperinsuflação e do aprisionamento de gases, o que diminui o fluxo expiratório, resultando em aumento da dispneia (1). A frequência com que ocorrem é fator crucial na história natural da doença, pois está relacionada ao declínio da função pulmonar, ao comprometimento da qualidade de vida e mortalidade, além de contribuir para o aumento das hospitalizações e, conseqüentemente, dos gastos com saúde (14). Um estudo realizado na Bahia analisou o perfil de uso de medicamentos em pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) em relação às diretrizes internacionais e nacionais. Os resultados revelaram que uma proporção pequena dos pacientes estava recebendo tratamento farmacológico adequado, sendo mais

comum o subtratamento (15). De acordo com as diretrizes internacionais, apenas 17,0% dos pacientes receberam tratamento adequado, enquanto segundo as diretrizes nacionais, essa proporção foi de 36,3%. Isso destaca a necessidade de melhorar a adesão às diretrizes de tratamento e promover uma abordagem mais efetiva no manejo das exacerbações da DPOC (15).

Após a atualização do GOLD 2021, a versão GOLD 2023 propõe uma evolução da ferramenta de avaliação combinada denominada ABCD, reconhecendo a relevância clínica das exacerbações independentemente do nível de sintomas apresentado pelo paciente. Nessa nova proposta, os grupos A e B permanecem inalterados, isto é, pacientes que experimentam nenhuma ou uma exacerbação que não leve a hospitalização, escala de mMRC (escala de dispneia modificado do *Medical Research Council*) entre 0-1 e CAT (teste de avaliação da DPOC) <10. Os grupos C e D foram combinados em uma única categoria denominada "E". A categoria "E" inclui pacientes que experimentam duas ou mais exacerbações moderadas ou pelo menos uma exacerbação que resulte em hospitalização no último ano, mMRC ≥ 2 e CAT ≥ 10 (1) conforme apresentado na Figura 2.

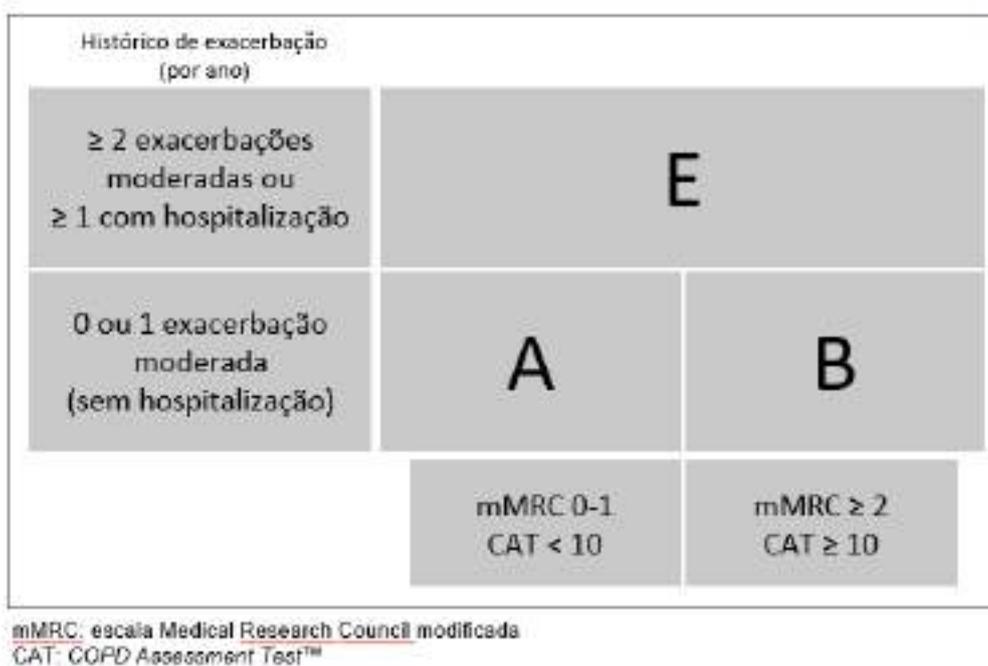


Figura 2. Ferramenta ABE de classificação da DPOC de acordo com a diretriz GOLD de 2023. Fonte: Adaptado de GOLD, 2023.

Tratamento

Por se tratar de uma doença crônica e progressiva, o tratamento da DPOC tem o objetivo de controlar a evolução da doença, garantindo seu bem-estar. O **tratamento não farmacológico** envolve mudanças comportamentais, como a interrupção do tabagismo, prática da atividade física, reabilitação pulmonar, vacinação para prevenção de infecções virais e pneumonias, manejo de comorbidades, oxigenoterapia, reabilitação, educação sobre a doença e seu curso, bem como tratamento cirúrgico, quando necessário. Essas medidas, aliadas ao tratamento farmacológico individualizado (com base na gravidade da doença, comorbidades e disponibilidade dos medicamentos), permitem ao paciente um tratamento adequado, um melhor controle da doença e, conseqüentemente, uma melhor qualidade de vida (16).

O **tratamento farmacológico** visa reduzir os sintomas, a frequência e a severidade das exacerbações. Deve ser individualizado e guiado de acordo com a severidade dos sintomas, risco de exacerbação, reações adversas, comorbidades, disponibilidade, custos do tratamento e resposta do paciente. As classes que podem ser utilizadas no tratamento da DPOC são: broncodilatadores β 2 agonista, antagonistas de receptores muscarínicos, combinação de broncodilatadores β 2 agonista de curta ação + antagonistas dos receptores muscarínicos de curta ação (SABA/SAMA), broncodilatadores β 2 agonista de longa ação + antagonistas dos receptores muscarínicos de longa ação (LABA/LAMA), metilxantinas, combinação de broncodilatadores β 2 agonista de longa ação + corticosteroide (LABA/ICS), combinação tripla: broncodilatadores β 2 agonista de longa ação + antagonista de receptores muscarínicos de longa ação + corticosteroide (LABA/LAMA/ICS), inibidores da fosfodiesterase-4 e agentes mucolíticos (1).

O tratamento farmacológico inicial atualmente recomendado pelas diretrizes da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* (1) está representado na Figura 3.

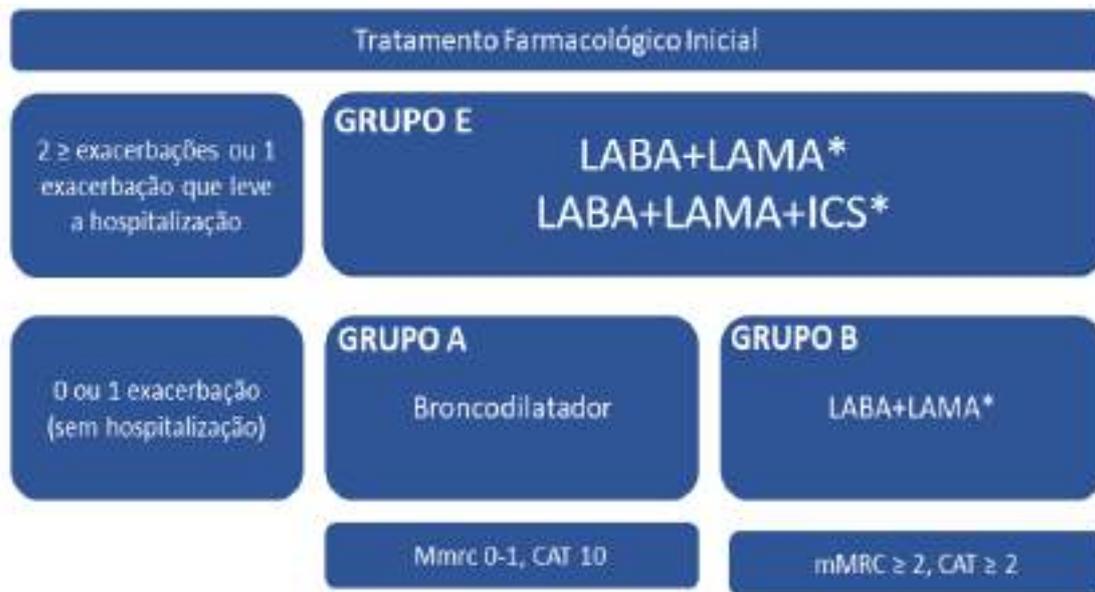


Figura 3. Tratamento farmacológico inicial recomendado pela GOLD.

Legenda: Eo - contagem de eosinófilos no sangue por microlitro; mMRC - escala de dispneia modificado do Medical Research Council; CAT - teste de avaliação da DPOC; LAMA - Antagonistas dos receptores muscarínicos de ação prolongada; LABA - broncodilatadores β_2 agonistas de ação prolongada; CI - corticoide inalatório. *LABA+LAMA+ICS quando a contagem de eosinófilos no sangue for ≥ 300 por μ l.

Fonte: Adaptado de GOLD, 2023.

Além das recomendações dadas pela GOLD 2023, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (16) aponta a tripla terapia em suas recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC, a classificação e tratamento farmacológico da DPOC, como mostra a Figura 4.

Gravidade	Terapia dupla broncodilatadora (LABA + LAMA)			
	Não exacerbador	Monoterapia broncodilatadora (LABA ou LAMA)		
Dispneia (Escala mMRC)	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
Dispneia (Escala mMRC)	0-1	2	3	4
Sintomas (CAT)	<10	≥ 10		
Obstrução (VEF ₁ Pós-BD)	≥ 80	< 80 ≥ 50	< 50 ≥ 30	< 30
Exacerbações Frequentes (último ano)		Terapia dupla (LABA + LAMA)* Terapia Combinada (LABA + CI) Monoterapia (LAMA)		
≥ 2 exacerbações ou ≥ 1 hospitalização		Terapia tripla* Associar Roflumilaste† Considerar macrolídeo* ou IAC*		

LABA: β_2 -agonista de longa duração; LAMA: anticolinérgico de longa duração; mMRC: escala de dispneia do Medical Research Council modificada; CAT: Teste de Avaliação da DPOC; VEF₁%: VEF₁ em % do predito; BD: broncodilatador; CI: corticoide inalatório; e NAC: N-acetilcisteína.

Figura 4. Recomendação de tratamento para DPOC de acordo com a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2017).

Fonte: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

O tratamento farmacológico de manutenção atualmente recomendado pelas diretrizes da GOLD está representado na Figura 5. A diretriz GOLD estabelece que a intensificação do tratamento inalatório através da terapia tripla com LABA (agonista beta2 de longa duração) associado a LAMA (antagonista muscarínico de longa duração) e ICS (corticosteroide inalatório) pode ser adotada por meio de diversas abordagens. A terapia tripla demonstrou melhora na função pulmonar e na redução nas exacerbações em comparação com a LAMA monoterapia, LABA+LAMA e LABA+ICS, dentro do esquema terapêutico de manutenção da DPOC. De acordo com o GOLD 2023, se o tratamento inicial estiver respondendo apropriadamente, a diretriz sugere a manutenção do mesmo. Caso contrário, recomenda o seguinte esquema de tratamento (1) (Figura 5).

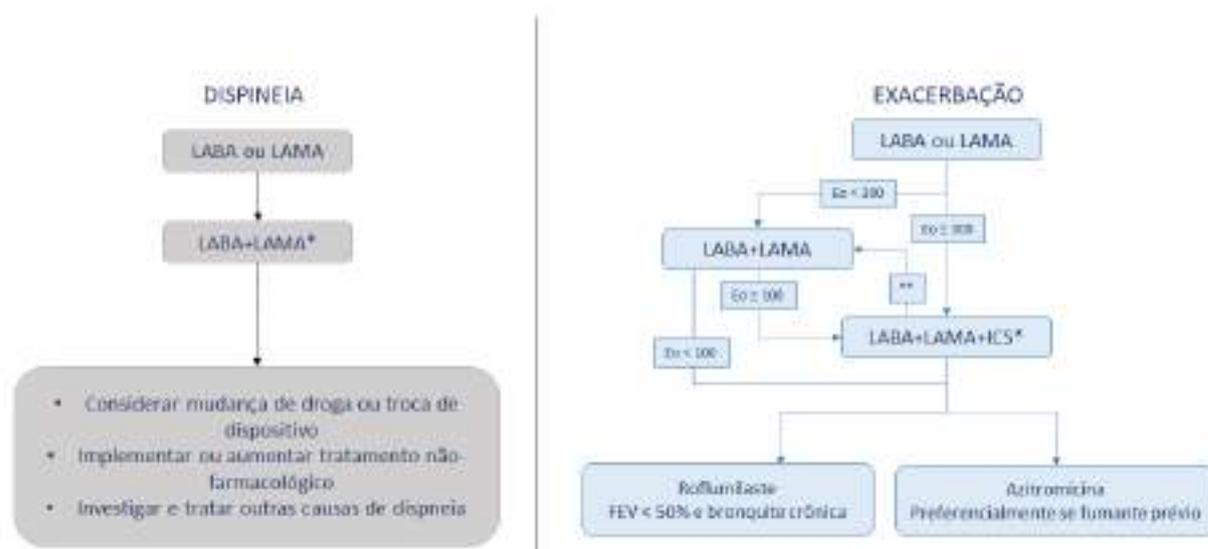


Figura 5. Tratamento de manutenção.

Legenda: Eo: contagem de eosinófilos no sangue (células/microlitro). * Inalador único pode ser considerado mais efetivo em relação a inaladores múltiplos. ** Considerar redução de ICS ou mudança em caso de pneumonia, indicação original inapropriada ou falta de resposta ao ICS; LAMA - Antagonistas dos receptores muscarínicos de ação prolongada; LABA - broncodilatadores β_2 agonistas de ação prolongada; ICS - corticoide inalatório. Fonte: Adaptado de GOLD, 2023.

No Brasil, o tratamento da DPOC no SUS é realizado de acordo os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)(17), publicado em 2021. O PCDT preconiza que a base do tratamento medicamentoso seja realizada com broncodilatadores por via inalatória, de acordo com a gravidade e o perfil de risco da doença. Para pacientes com sintomas leves e intermitentes, é recomendado o uso de broncodilatadores de ação curta, como salbutamol, fenoterol e ipratrópio, que são administrados de acordo com a necessidade. No caso de pacientes com sintomas mais intensos e persistentes são indicados broncodilatadores de longa ação em um

esquema de uso regular para o tratamento de manutenção. Se não houver melhoras sintomáticas com esses medicamentos, deve-se considerar a associação com corticosteroides inalatórios, especialmente se o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) após broncodilatador for inferior a 50%, houver eosinofilia sanguínea ou histórico de asma.

Os medicamentos padronizados no SUS de acordo com o PCDT são:

- Broncodilatadores agonistas adrenérgicos de curta ação (salbutamol, fenoterol);
- Broncodilatadores agonistas adrenérgicos de ação longa (salmeterol, formoterol);
- Broncodilatadores antimuscarínicos de ação curta (brometo de ipratrópio) e ação longa (brometo de glicopirrônio, tiotrópio ou umeclidínio);
- Corticosteroides inalatórios (budesonida, beclometasona);
- Corticosteroides sistêmicos não inalatórios (prednisona, prednisolona, hidrocortisona);
- Corticosteroides inalatórios e antimuscarínicos e broncodilatadores beta-2 adrenérgicos de longa ação;
- Oxigenoterapia domiciliar;

De acordo com o PDCT para DPOC, os dispositivos inalatórios dosimétricos, como aerossóis e cápsulas inalantes, são as apresentações mais indicadas para a administração de medicamentos inalatórios. Esses dispositivos inalatórios apresentam vantagens em relação à nebulização, incluindo maior portabilidade, custo de manutenção reduzido e menor risco de contaminação por agentes infecciosos. Embora as combinações em um único inalador possam dificultar a titulação individual dos componentes ativos, elas podem ser benéficas, uma vez que têm devido potencial para melhorar a adesão ao tratamento (17). A adesão ao tratamento é crucial para a eficácia terapêutica, uma vez que a DPOC é uma doença crônica e progressiva com alto impacto na vida dos pacientes e no sistema de saúde.

Um estudo econômico conduzido por Nascimento et al (2023) reportou dados sobre o impacto da DPOC no sistema de saúde privado no Brasil. Os tempos médios de internação foram de 16,6 dias, para hospitalização geral, 8,7 dias, para hospitalização sem necessidade de UTI e 27,6 dias para hospitalização com necessidade de UTI. Quanto aos custos médios, a visita de emergência teve um valor médio de 258,2 BRL, enquanto os custos médios da hospitalização foram de 38.165,4 BRL. Os pacientes que não necessitaram de UTI apresentaram custos médios de 11.810,1 BRL enquanto aqueles que necessitaram de UTI apresentaram custos médios de 74.585,3 BRL (18).

Posicionamento das diretrizes clínicas internacionais

A Tabela 2 a seguir apresenta as recomendações das diretrizes clínicas nacionais e internacionais para o uso da terapia tripla no tratamento de pacientes com DPOC. Essas recomendações são referentes ao posicionamento das diretrizes de tratamento para a doença.

Tabela 2. Parecer das diretrizes internacionais para o tratamento de DPOC.

Diretriz	Recomendação
GOLD, 2023 (1)	Recomenda o uso da terapia tripla com ICS/LABA/LAMA em pacientes que apresentam persistência dos sintomas após terapia dupla como dispneia, além, de pacientes que apresentam duas ou mais exacerbações moderadas a grave ou pelo menos uma exacerbação que resultou em hospitalização, e que tenham ≥ 300 eosinófilos por μL .
SBPT (16)	Recomenda o uso da terapia tripla (ICS/LABA/LAMA) em pacientes com DPOC moderada a grave, que não apresentaram controle dos sintomas após tratamento com a terapia dupla (LABA/LAMA) e que apresentaram duas ou mais exacerbações nos últimos 12 meses. E em pacientes com asma em que os sintomas permanecem após associação da terapia dupla ICS/LABA.
Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline on pharmacotherapy in patients with COPD – 2019 (19)	Recomenda o uso da terapia tripla com ICS/LABA/LAMA em pacientes com DPOC moderada a grave que apresentem dispneia persistente, estado de saúde debilitado e alto risco de exacerbação, quando o tratamento com terapia dupla de ICS/LABA ou LABA/LAMA, ou monoterapia com LAMA já não é eficaz no controle dos sintomas.
GesEPOC, 2021 (20)	Recomenda a terapia tripla com ICS/LABA/LAMA em pacientes com exacerbações mesmo após o tratamento com LABA/LAMA. A terapia tripla com ICS/LABA/LAMA oferece uma maior redução no risco de exacerbações e uma maior melhora nos sintomas em comparação com a dupla broncodilatação (LABA/LAMA).
ALAT (21)	Recomenda o uso de terapia tripla (ICS/LABA/LAMA) no tratamento de pacientes com DPOC grave e muito grave e que apresentam casos de

MAPESolutions – Dossiê de Valor

Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

	exacerbações. Uma vez que a terapia tripla melhora os sintomas, qualidade de vida e taxa de exacerbações em comparação com a terapia dupla.
PCDT (17)	Recomenda o uso da terapia tripla para pacientes com dispneia persistente, limitações nas atividades físicas ou exacerbações graves e frequentes. Para pacientes em tratamento com combinação de antimuscarínicos e broncodilatadores de longa ação, a terapia tripla pode ser recomendada nos casos de exacerbações graves e frequentes, devido ao efeito dos corticoides inalatórios na redução das exacerbações.
COPD-X Australian guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease (22)	A terapia tripla deve ser limitada a pessoas com exacerbações e sintomas de DPOC mais graves que não podem ser tratados adequadamente pela terapia dupla (LABA/LAMA) (Nível de evidência segundo NHMRC: recomendação forte)

Legenda: GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; COPD: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*; PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas; ALAT: *Asociación Latinoamericana del Tórax*; GesEPOC: *GUÍA Española de la EPOC*; ICS: Corticosteroide Inalatório; LABA: β 2 agonista de ação prolongada; LAMA: Antagonista muscarínicos de ação prolongada

As diretrizes internacionais são consistentes em recomendar o uso da terapia tripla no tratamento de pacientes com DPOC. Essa abordagem é indicada quando a terapia dupla não consegue controlar efetivamente os sintomas da doença e quando os pacientes apresentam, pelo menos, uma exacerbação grave em um período de 12 meses. Algumas diretrizes são mais específicas em relação ao número de exacerbações ou ao tipo de sintoma. O Programa de Diretrizes Clínicas e Terapêuticas (PCDT) atual também recomenda o uso da terapia tripla para pacientes com sintomas persistentes, como dispneia, e que apresentam limitações físicas ou exacerbações graves frequentes. Além disso, o PCDT ressalta a importância dos corticosteroides no controle das exacerbações e recomenda a terapia tripla para pacientes que não respondem adequadamente à terapia dupla.

Trimbow

O Trimbow® é a combinação fixa de beclometasona/formoterol/glicopirrônio (BDP/FOR/G) disponibilizado em forma de solução aerossol em um único inalador pressurizado dosimetrado (pMDI). Este inalador contém doses de 100, 6 e 12,5 µg, respectivamente, dos medicamentos LABA, LAMA e ICS. A principal característica desta formulação é o uso de partículas ultrafinas, que possibilitam uma maior penetração tanto nas grandes vias aéreas quanto nas pequenas vias aéreas, quando comparadas a outras combinações de partículas de tamanho maior, além de ser a apresentação com menor dose de ICS. Isso permite um melhor alcance terapêutico e um potencial benefício adicional para o tratamento eficaz da DPOC (23).

Esta formulação deve ser administrada em 2 inalações e 2 vezes ao dia, totalizando dose diária de 400, 24 e 50 µg para BDP/FOR/G, respectivamente. A combinação da terapia tripla fixa (Trimbow®) tem mostrado melhora na função pulmonar, nos sintomas, no estado de saúde e redução das exacerbações da DPOC (24).

Considerando que a DPOC é uma doença crônica e progressiva, que, quando não é controlada, causa altos custos para o sistema de saúde e para o paciente. A eficácia terapêutica no tratamento da DPOC está diretamente relacionada à adesão ao tratamento. Nesse contexto, a combinação tripla de BDP, FOR e G em forma de inalador pressurizado dosimetrado apresenta vantagens significativas no manejo terapêutico da doença. Dessa forma, este estudo tem como objetivo apresentar as principais evidências sobre o Trimbow®.

TRIMBOW® é indicado para o tratamento de manutenção em pacientes adultos com DPOC moderada a grave, que não estão adequadamente controlados com tratamento regular com corticosteroides inalatórios e agonistas beta-2 de ação prolongada ou com associação de agonistas beta-2 de ação prolongada e antagonista muscarínico de ação prolongada (25).

Para segurar a administração adequada do medicamento, o paciente deve ser instruído sobre como utilizar o inalador corretamente por um médico ou outro profissional de saúde, que também deve verificar regularmente a adequação da técnica de inalação do paciente. O uso correto do inalador é essencial para o sucesso do tratamento. O paciente deve ser aconselhado a ler a bula com cuidado e seguir as instruções de utilização. Após a inalação, os pacientes devem enxaguar a boca ou fazer gargarejo com água, sem engoli-la, ou, escovar os dentes (25).

O inalador de TRIMBOW® é fornecido com um contador de dose, localizado na parte de trás do inalador, e mostra a quantidade de doses restantes. Toda vez que o paciente pressiona o frasco

MAPESolutions – Dossiê de Valor

de alumínio, uma dose (jato) do medicamento é liberada e o contador faz a contagem regressiva da dose. Os pacientes devem ser orientados a não deixar o inalador cair, pois, dessa forma, o contador poderá contar uma dose (25)

Preparando o inalador: Antes de iniciar a utilização do inalador, o paciente deve liberar uma dose no ar para assegurar que o dispositivo esteja funcionando adequadamente (preparação). No primeiro uso, o contador de dose deve indicar 121 e após liberar o primeiro jato, o contador deve indicar 120, respectivamente.

Utilização do inalador: Sempre que possível, os pacientes devem permanecer em pé ou sentar-se em posição vertical ao fazer uso do seu inalador. As etapas abaixo devem ser seguidas conforme demonstrado na Figura 6:

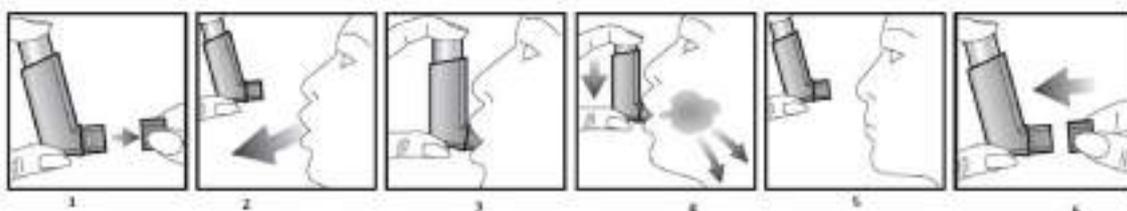


Figura 6. Modo correto de utilização do inalador. Adaptado da bula de Trimbow®(25).

- O paciente deve retirar a tampa de proteção do dispositivo e certificar-se de que o bocal esteja limpo, isento de poeira e sujeira, bem como de outros objetos estranhos.
- O paciente deve segurar o inalador na posição vertical, com o bocal na parte de baixo, conforme indicado na figura, e expirar o mais devagar e profundamente possível.
- O paciente deve posicionar o bocal do inalador entre os lábios bem fechados, mas não morder o objeto. Além disso, deve manter a ponta da língua abaixo do bocal, de modo a não atrapalhar a inalação.
- O paciente deve inspirar, devagar e profundamente, através da boca, e ao mesmo tempo pressionar firmemente o frasco para acionar o inalador e liberar a dose.

Terminada a inalação, o paciente deve segurar a respiração o maior tempo possível e, em seguida, remover o inalador da boca e respirar normalmente. O paciente não deve respirar no inalador. Após o uso, o paciente deve fechar o dispositivo com a tampa de proteção e verificar se o contador de doses diminuiu em uma unidade (37). Para inalar a segunda dose (jato), os pacientes devem manter o inalador na posição vertical por aproximadamente 30 segundos e repetir as etapas 2-6.

MAPESolutions – Dossiê de Valor

Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

IMPORTANTE: Os pacientes não devem executar as etapas de 2 a 5 muito rapidamente. Se a névoa aparecer após a inalação, pelo inalador ou pelos cantos da boca, o procedimento deve ser repetido a partir da etapa 2. Após o uso, os pacientes devem fechar o inalador com a tampa de proteção e verificar o contador de doses. Após a inalação, o paciente deve lavar a boca ou bochechar com água sem engolir, ou escovar os dentes (25).

TRIMBOW® contém dipropionato de beclometasona, formoterol e glicopirrônio numa formulação em solução, resultando em um aerossol extrafino com um diâmetro aerodinâmico mediano de massa média (MMAD) de cerca de 1,1 micrômetros e codeposição dos três componentes. As partículas de aerossol de TRIMBOW® são, em média, muito menores do que as partículas em formulações não extrafinas. Para o dipropionato de beclometasona, isto resulta num efeito mais potente do que as formulações com uma distribuição de tamanho de partícula não extrafino (100 µg de dipropionato de beclometasona extrafina em TRIMBOW® é equivalente a 250 µg de dipropionato de beclometasona numa formulação não extrafina) (25).

Dipropionato de beclometasona:

Dipropionato de beclometasona, administrado por inalação, nas doses recomendadas, tem uma ação anti-inflamatória de glicocorticoide no interior dos pulmões. Os glicocorticoides são amplamente utilizados para a diminuição da inflamação nas doenças inflamatórias crônicas das vias aéreas como a DPOC. Sua ação é mediada pela ligação aos receptores de glicocorticoides no citoplasma, resultando no aumento da transcrição de genes que codificam proteínas anti-inflamatórias (25).

Embora os corticosteroides inalatórios (ICS) apresentem benefícios terapêuticos em alguns pacientes com DPOC, seu uso generalizado é recomendado com cautela devido ao aumento do risco de desenvolver pneumonia (1). Existem variações no risco entre os ICS e o tamanho de partícula da formulação foi identificado como um modificador de efeito potencial. Em um estudo de coorte histórica utilizando o *Optimum Patient Care Research Database* (maior Banco de dados do Reino Unido), os pesquisadores avaliaram o risco de desenvolvimento de pneumonia sensitiva (diagnosticada pelo médico) ou específica (diagnosticada pelo médico e confirmada por RX de tórax ou internação hospitalar por pneumonia grave) entre pacientes com DPOC que iniciaram o uso de CI contendo partículas extrafinas de beclometasona ou partículas finas de fluticasona. Também se avaliou a diferença na incidência de infecções do trato

respiratório superior e inferior, de exacerbação, hospitalização por pneumonia grave e, se existe diferença nesses desfechos, entre os ésteres de fluticasona, propionato e furoato.

No total, 13.316 pacientes foram analisados e encontrou-se que novos usuários de fluticasona partícula fina apresentam risco maior de 38% (HR 1,38 IC 95% 1,14–1,68) de desenvolver pneumonia sensitiva e um risco maior de 31% (HR 1,31 IC 95% 1,05–1,62) de desenvolver pneumonia específica. O uso de fluticasona com partícula fina também se associou a aumento no risco de hospitalização por pneumonia em 44% (HR 1.44; 95% CI 1.11–1.88; p = 0,007), um maior risco de desenvolver infecções do trato respiratório superior e inferior em 8% (HR 1.06; 95% CI 1.01–1.16; p = 0,019) e um aumento no risco de exacerbação em 6% (HR 1.06; 95% CI 1.01–1.11; p = 0,028). A análise dos subgrupos indicou que as duas moléculas de fluticasona, tanto o propionato quanto o furoato, se associam a um maior risco de desenvolver pneumonia, infecções do trato respiratório superior e inferior comparado à beclometasona com partículas ultrafinas. Esses achados suportam a ideia de que nem todos os corticoides são iguais. Existem diferenças entre as classes de corticoides inalados e essas diferenças devem ser consideradas no tratamento na hora de prescrever um corticoide inalado para o seu paciente portador de DPOC (26).

Formoterol:

O formoterol é um agonista beta2-adrenérgico seletivo que produz relaxamento do músculo liso brônquico em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito broncodilatador se inicia rapidamente, dentro de 1-3 minutos após a inalação, e tem uma duração de 12 horas após uma única dose (25).

Glicopirrônio:

Glicopirrônio é um antagonista de receptor muscarínico de alta afinidade e de longa ação utilizado para inalação como tratamento broncodilatador na DPOC. O glicopirrônio funciona bloqueando a ação bronco constritora da acetilcolina nas células do músculo liso, consequentemente, dilatando as vias aéreas. O brometo de glicopirrônio é um antagonista do receptor muscarínico de alta afinidade, com seletividade 4 vezes maior para os receptores M3 em comparação com os receptores M2, como já demonstrado (25).

Tecnologias comparadoras

Os medicamentos inalatórios são a base para o tratamento das doenças pulmonares. Para que a terapia seja eficaz, o dispositivo escolhido deve gerar partículas de fármaco de tamanho

adequado que possam atingir o trato respiratório inferior. A seleção do inalador é importante devido ao seu impacto na administração e na adesão do paciente no uso do medicamento, visto que a baixa adesão as terapias inalatórias na DPOC estão associadas a pior estado de saúde e mais exacerbações (27). A satisfação com o uso do inalador está diretamente relacionada à adesão ao tratamento e, conseqüentemente, à melhoria do estado de saúde (28).

Várias opções estão disponíveis atualmente, dentre elas: inaladores pressurizados dosimetrados (pMDI), inaladores de pó seco (DPI), inaladores de névoa suave e nebulizadores, onde os benefícios clínicos estão relacionados com a entrega eficaz do medicamento nas vias aéreas. Diversos fatores interferem na deposição das drogas nas vias aéreas, sendo que o fluxo inspiratório é o mais relevante, uma vez que interfere na administração do medicamento e na eficácia clínica. (29).

É importante ressaltar que a diminuição no fluxo inspiratório pode ocorrer devido à comorbidades, idade, doença neuromuscular, obstrução das vias aéreas superiores, ou exacerbações (30). Atenção especial também deve ser dada a pacientes que recebem alta do hospital após uma exacerbação. Como uma exacerbação da DPOC pode ter um impacto negativo no fluxo inspiratório devido à hiperinsuflação pulmonar, um pico de fluxo inspiratório abaixo do ideal é de fato comum, tornando o uso do spray indispensável também para esses pacientes (31,32).

Vantagens e desvantagens da tecnologia avaliada em relação às tecnologias do SUS

Com o intuito de aumentar o acesso aos medicamentos destinados ao tratamento da DPOC, o Relatório de Recomendação nº 585, divulgado em 2020 pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), avaliou diversos aspectos, como eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário dos broncodilatadores antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA) combinados com agonistas Beta 2 adrenérgicos de longa duração (LABA), seja em dose fixa combinada ou em dispositivos separados, para o tratamento de pacientes com DPOC (33).

Como resultado dessa avaliação, o relatório recomendou a incorporação do brometo de umeclidínio + trifrenatato de vilanterol como uma opção terapêutica. Além disso, também foi

recomendada a incorporação do brometo de tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol para pacientes com DPOC em estágios graves e muito graves (estágio 3 e 4), que apresentam um alto risco (classificação C e D), conforme estabelecido na Portaria nº 66, publicada no Diário Oficial da União, edição número 248, seção 1, página 815, em 29 de dezembro de 2020. Essas recomendações têm como objetivo proporcionar acesso adequado a opções terapêuticas eficazes para pacientes com DPOC, especialmente aqueles em estágios mais avançados da doença. A combinação de broncodilatadores com diferentes mecanismos e durações de ação pode aumentar o grau de broncodilatação com menor risco de efeitos colaterais em comparação com o aumento da dose de um único broncodilatador (1). Outra vantagem da terapia tripla em comparação com as terapias duplas e monoterapia é a diminuição das exacerbações moderadas a graves, o que demonstra uma melhora na função pulmonar e, conseqüentemente, na qualidade de vida desses pacientes (34).

É importante salientar que, dentro das opções terapêuticas recomendadas pelo PCDT, a abordagem de tratamento através da terapia tripla aberta é uma alternativa viável. Contudo, é importante ressaltar que o GOLD recomenda o uso de dispositivos únicos, uma vez que a adoção de múltiplos dispositivos prejudica a adesão terapêutica e aumenta o risco de exacerbações (1,35), o que, por sua vez, aumenta a probabilidade de mortalidade do paciente (36). Neste contexto, a terapia tripla de broncodilatadores β_2 agonista de longa ação + antagonistas dos receptores muscarínicos de longa ação + corticosteroide (LABA/LAMA/ICS) em partículas ultrafinas (diâmetro aerodinâmico mediano de massa menor que $2\mu\text{m}$), tem demonstrado superioridade nos desfechos clínicos em relação às terapias duplas, com LABA/LAMA e/ou com ICS/LABA (37,38), por exemplo, sendo melhor também que o LAMA tiotrópio (39–41). Além disso, em relação à terapia tripla aberta, o uso da terapia tripla fixa resultou em uma redução de 29% na taxa de exacerbações moderadas a graves em pacientes que apresentaram mais de uma exacerbação nos últimos 12 meses. Essa observação evidencia que a transição da terapia tripla aberta para a terapia tripla fixa com BDP/FOR/G um único inalador não apenas reduz as exacerbações, mas também mitigando o risco de hospitalização e óbito entre os pacientes (26).

Ao comparar a terapia tripla (LABA/LAMA/ICS) com inalador único com terapias duplas (LAMA/LABA) em pacientes com DPOC sintomática, verificam-se benefícios na função pulmonar, reduções significativas em exacerbações e hospitalizações e redução da mortalidade por todas as causas. Benefícios que superam o efeito da classe ICS de maior incidência de pneumonia relatada no estudo em comparação com LAMA/LABA (42).

Além dos benefícios quando comparadas terapia tripla fixa com LAMA/LABA, estudos clínicos com pacientes com DPOC apresentara também os benefícios em comparação com LABA/ICS e com compostos únicos. Nestes estudos, a terapia tripla fixa reduziu significativamente as taxas de exacerbação e pontuações de dispneia e melhorou a função pulmonar, bem como a qualidade de vida, em relação as medicações comparadoras (43).

Diferentes combinações triplas estão presentes hoje no mercado, dentre elas, temos a formulação de beclometasona / formoterol / glicopirrônio, comercialmente conhecida como Trimbow®, na forma farmacêutica spray (solução aerossol em dispositivo dosimetrado).

Análise de conformidade

O presente dossier cumpre todos os critérios estabelecidos pelo Decreto nº 11.161, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta a incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS). Em conformidade com o artigo 16 do referido Decreto, foram adotados todos os critérios que compreendem as boas práticas metodológicas recomendadas, garantindo a robustez e a fidedignidade dos resultados obtidos por meio das evidências disponível. Em contraste com a submissão anterior, o presente dossier foi elaborado com base no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, conforme estabelecido pela Portaria Conjunta nº 19, de 16 de novembro de 2021. Adicionalmente, foram considerados os comparadores indicados no PCDT, bem como aqueles disponíveis no SUS, por meio de uma análise de demanda aferida utilizando dados do DATASUS, garantindo, assim, uma avaliação abrangente e representativa da realidade do Sistema Único de Saúde. Apesar das considerações sobre o custo-minimização mencionados no parecer emitido pela CONITEC referente a apreciação do primeiro dossier, é pertinente ressaltar que o presente documento incorpora um modelo de análise de custo-efetividade adequado as evidências científicas disponíveis.

A condução de uma meta-análise para avaliar a tecnologia em questão é inviável devido aos comparadores encontrados na literatura não estarem identificados, o que implica em desafios significativos na sistematização de evidências. A meta-análise, como uma metodologia estatística para a síntese de dados provenientes de estudos independentes, visa proporcionar uma avaliação sistemática e objetiva dos resultados. Entretanto, a disponibilidade de uma quantidade substancial de comparadores não identificados dificulta a seleção de um número adequado de estudos que atendam aos critérios de inclusão, desta maneira foi realizada uma análise de efeito de classe com o objetivo de ter análises robustas acerca da efetividade da tecnologia em questão, sem fragilizar a integridade do presente dossier.

MAPESolutions – Dossiê de Valor

Parecer das agências de ATS

O resumo do posicionamento das agências de ATS internacionais que reportaram a terapia tripla no tratamento da DPOC está descrito na Tabela 3.

Tabela 3. Parecer das agências de ATS internacionais para o tratamento de DPOC.

Agência	Recomendação
Canadá – CADTH (44)	Recomenda que Trimbow seja reembolsado para o tratamento de manutenção de longo prazo para a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em pacientes com bronquite crônica e/ou enfisema que não são adequadamente tratados com uma combinação de corticosteroides inalatórios e um agonista beta2-adrenérgico de longa ação (LABA) ou uma combinação de um antagonista muscarínico de longa ação (LAMA) e um LABA.
Inglaterra – NICE (45)	Recomendação a favor da terapia tripla para pacientes cujos sintomas não são controlados adequadamente pela combinação de LAMA+LABA. Embora houvesse menos evidências disponíveis para comparar os efeitos da terapia tripla, a redução nas exacerbações graves foi importante para incluir uma recomendação a favor de seu uso para pessoas com DPOC que continuam a apresentar sintomas graves apesar de terem sido prescritos LAMA+LABA.
Escócia – SMC (46)	O Trimbow (dose fixa de beclometasona/formoterol/glicopirrônio) foi aceito para uso pelo <i>NHS Scotland</i> com indicação de tratamento de manutenção em pacientes adultos com DPOC moderada a grave, que não são adequadamente tratados por uma combinação de corticosteroide inalado e beta2-agonista de longa duração.
Austrália – PBAC (47)	O PBAC recomendou a inclusão sob autorização exigida (PROCEDIMENTO OTIMIZADO) da combinação de dose fixa (FDC) de beclometasona (BDP) com formoterol (FOR) e glicopirrônio (G), Trimbow®, para o tratamento de manutenção da DPOC moderada a grave que não é adequadamente tratada por uma combinação de corticosteroide inalado (ICS) com beta2-agonista de longa duração (LABA) ou LABA com antagonista muscarínico de longa duração (LAMA).
França – HAS (48)	Na França, recomenda o Trimbow na indicação de tratamento da DPOC moderada a grave em pacientes que não obtiveram resultado satisfatório na terapia com ICS/LABA. Porém, ressalta que a prescrição inicial seja feita

	apenas por especialistas em pneumologia. O seu reembolso foi autorizado em farmácias e hospitais no tratamento de manutenção da DPOC grave.
Holanda – Zorginstituut Nederland (49)	O Instituto de Saúde comunicou que a tecnologia Trimbow já está inclusa no sistema de reembolso de medicamento. Sendo, seu uso indicado como uma alternativa quando o paciente necessita da associação de medicamentos, na forma de terapia tripla fixa, quando a terapia dupla já não se mostra eficaz no controle da doença.
Espanha – AEMPS (50)	Trimbow® é recomendado no tratamento de pacientes que necessitam de terapia tripla com ICS/LABA/LAMA, apresentando exacerbações frequentes ou hospitalização, obstrução grave ao fluxo aéreo e falta de controle com outras combinações de medicamentos. O reembolso do Trimbow® está disponível para pacientes que já estejam em tratamento com terapia tripla e tenham respondido positivamente aos componentes isolados, com o tratamento estabilizado e eficaz.

Legenda: ICS: Corticosteroide Inalatório; LABA: β 2 agonista de ação prolongada; LAMA: Antagonista muscarínicos de ação prolongada

As recomendações das agências mencionadas na Tabela 3, mostram que a maioria das diretrizes internacionais adota uma abordagem classificatória para o tratamento medicamentoso da DPOC, classificando-os de acordo com a sua classe terapêutica em detrimento do princípio ativo específico. Com base nessas recomendações, é possível identificar similaridades nas orientações relacionadas ao uso da terapia tripla. A terapia tripla, composta por ICS+LABA+LAMA, é recomendada quando a terapia dupla, seja com LABA+LAMA, ICS+LABA ou ICS+LAMA, não consegue controlar efetivamente os sintomas dos pacientes.

Além das diretrizes fornecidas pelas agências de ATS, foi conduzida uma pesquisa para identificar os protocolos específicos de tratamento da DPOC adotados nos diversos estados do Brasil. Alguns estados apresentaram publicações que orientam sobre o manejo e o tratamento da DPOC, como Pernambuco (PE), Goiás (GO), Rio Grande do Sul (RS), Distrito Federal (DF) e São Paulo (SP).

O protocolo suplementar de tratamento para DPOC, publicado em 2021 pelo governo do estado de Goiás, inclui dentro dos esquemas de tratamentos disponíveis atualmente a terapia tripla fixa com BDP/FOR/G (Trimbow) para casos de DPOC moderada a grave e que não houve controle dos sintomas mediante tratamento com a terapia dupla (51). Além do estado de Goiás, o governo do estado de Pernambuco, publicou uma nova norma técnica emitida que inclui a terapia

tripla fixa BDP/FOR/G (Trimbow) na lista de medicamentos disponíveis para o tratamento de pacientes com DPOC no estado de Pernambuco(52).

As recomendações para o Distrito Federal estabelecem que os Corticosteroides Inalatórios (CI) devem ser utilizados no tratamento da DPOC somente em combinação com broncodilatadores de longa duração. A inclusão dos CI deve ser criteriosamente avaliada, principalmente se houver indicadores de resposta favorável aos CI, como histórico de asma na infância, hiperresponsividade brônquica, eosinofilia sanguínea ou $VEF1 < 50\%$ (53). No caso do estado do Rio Grande do Sul (RS), recomenda-se que pacientes enquadrados no grupo E de alto risco, ou seja, aqueles com sintomas muito ou pouco sintomáticos, sejam tratados com a combinação de LAMA + LABA ou LABA + LAMA + CI (se apresentarem eosinófilos ≥ 300 , história de asma ou persistência dos sintomas com LABA + LAMA), além de SABA e/ou SAMA, se necessário (54).

O estado de São Paulo (SP) emitiu um comunicado para o manejo da DPOC, recomendando novas opções de tratamento devido a atualização do PCDT, que ocorreu em 2021. Nesse comunicado é sugerido que pacientes em terapia tripla utilizem broncodilatadores e corticosteroides inalatórios do mesmo tipo de dispositivo (pó ou spray), visando facilitar o uso e a adesão ao tratamento. No caso de pacientes que estão usando LAMA + LABA em dispositivos separados, a recomendação é migrar para uma combinação LABA + LAMA em um único dispositivo. Além disso, pacientes utilizando LAMA em conjunto com a associação LABA + CI devem migrar para a combinação de LABA + LAMA em dispositivo único, enquanto o CI (beclometasona ou budesonida) deve ser administrado em dispositivo separado. Em relação à hierarquização dos broncodilatadores, é recomendado o uso de LAMA + LABA em pacientes sintomáticos e/ou exacerbadores (grupos GOLD B, C e D), bem como em casos de doença grave com $VEF1$ inferior a 50% do valor previsto (55). Além dos estados citados acima, outros, como Santa Catarina, Mato Grosso e Rio de Janeiro, divulgaram comunicados reforçando as novas abordagens terapêuticas para a DPOC que foram descritas após a atualização do PCDT publicado pelo ministério da saúde, ou seja, a indicação da terapia tripla para pacientes com DPOC em que os sintomas são persistentes, com limitações para a prática de atividades físicas ou com exacerbações graves e/ou frequentes (56,57). O protocolo publicado pelo Rio de Janeiro, indica a terapia tripla para pacientes com classificação grave e muito grave ($VEF1 < 50\%$)(58).

2. DOMÍNIO CLÍNICO

Este documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde (59), que tratam das boas práticas de RS, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

Objetivo

O objetivo deste Parecer Técnico Científico é avaliar a eficácia e a segurança da terapia tripla de dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol di-hidratado e brometo de glicopirrônio em um inalador único, pressurizado, e dosimetrado – Trimbow® – em pacientes com diagnóstico de DPOC grave e muito grave não controlada.

Pergunta de pesquisa

Com o intuito de tornar transparente e consistente, esclarece-se que a RS foi norteada pela seguinte pergunta de pesquisa:

Trimbow® é eficaz e seguro como tratamento para pacientes diagnosticados com DPOC não controlada classificada como grave e muito grave?

A pergunta de pesquisa foi construída no formato acrônimo PICOS, para busca e seleção de evidência, conforme segue na Tabela 4 a seguir:

Tabela 4. Acrônimo PICOS.

PICOS		
P	Paciente	Pacientes com DPOC com sintomas persistentes classificada como grave e muito grave
I	Intervenção	Beclometasona/ Formoterol/Glicopirrônio (Trimbow®)
C	Comparador	Outros tratamentos para DPOC
O	Desfecho	Eficácia: <ul style="list-style-type: none">• Volume expiratório forçado (VEF1)• Taxa de exacerbação• Taxa de função pulmonar (TFP)• Pneumonia• Capacidade vital forçada (CVF)• Qualidade de vida Segurança: <ul style="list-style-type: none">• Eventos adversos gerais
S	Tipo de estudo	Ensaio clínico, estudos observacionais do tipo coorte, quase-experimentais, revisões sistemáticas com ou sem meta-análises

Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão

- Pacientes adultos com diagnóstico de DPOC;
- Estudos que avaliaram o uso de dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg (Trimbow®) para os seguintes desfechos: Volume expiratório forçado (VEF1), taxa de exacerbação, taxa de função pulmonar (TFP), hospitalizações e visitas à emergência, pneumonia, capacidade vital forçada (CVF) e qualidade de vida, eventos adversos gerais e sérios e contraindicações;
- Estudos que compararam o uso de dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg (Trimbow®) a outros tratamentos para DPOC;
- Estudos que fossem: ensaios clínicos randomizados e não randomizados (independentemente do cegamento), revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, estudos observacionais do tipo coorte e *quasi*-experimentais.

Critérios de exclusão

- Resumos ou pôsteres de congresso, comentários, cartas ao editor, editoriais, diretrizes, relatórios técnicos, protocolos de estudos, estudos *in silico*;
- Estudos publicados em caracteres não-romanos (chinês, russo, etc.);
- Estudos com dados incompletos, não sendo passíveis de extração.

Fontes de informação e estratégias de busca

A presente RS segue as recomendações preconizadas pela Colaboração Cochrane e foi reportada seguindo critérios do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (60), os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

A partir dos acrônimos PICOS foram propostas estratégias de buscas para Medline, via PubMed e Scopus. Salienta-se que Scopus e Embase compreendem o mesmo universo de publicações, com o diferencial de que Scopus inclui literatura cinza, de forma que por estes motivos, Embase não foi buscada. Também foi feita a busca manual de lista de referências incluídas. As estratégias de busca contemplaram descritores, palavras-chave e sinônimos para população, intervenção,

comparadores e tipos de estudos, estruturadas segundo linguagem das respectivas bases de dados ou utilizando filtros validados, quando disponíveis (Apêndice I).

Seleção dos estudos

Após as pesquisas nas bases de dados eletrônicas, os registros encontrados foram reunidos e as duplicatas removidas. Em seguida, dois revisores realizaram uma primeira etapa de triagem, utilizando a ferramenta *Rayyan Intelligent Systematic Review* (61), que consiste na leitura de títulos e resumos dos registros reunidos para identificar aqueles potencialmente elegíveis para as pesquisas. Todas as referências com a menor indicação de preenchimento dos critérios de inclusão seguiram para a próxima etapa. Em uma segunda etapa, dois revisores revisaram os artigos e procederam a leitura integral do texto, verificando a concordância com os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos (Apêndice II apresenta a lista de estudos excluídos).

Para ilustrar o processo seleção e inclusão de estudos, um fluxograma foi elaborado para sintetizar as evidências e está apresentado juntamente aos resultados.

Extração de dados

Os dados foram extraídos por um revisor em planilha no Microsoft Office Excel®, contemplando dados gerais sobre o estudo, características dos pacientes e desfecho. Dados adicionais de materiais suplementares dos estudos identificados também foram extraídos. Como parte de um processo de validação, os extratos coletados dos estudos foram destacados e registrados em cópias PDF das publicações. Os documentos PDF estão disponíveis mediante solicitação.

Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pelas respectivas ferramentas: AMSTAR e RoB II. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados.

Análise dos dados

A presente revisão apresenta os resultados dos estudos incluídos de forma sintética e narrativa, agrupados por desfecho. Essa abordagem facilita a identificação de tendências e padrões em relação aos diferentes tipos de estudos considerados.

Para a análise qualitativa e quantitativa dos estudos incluídos na RS, coletados dados quanto à caracterização da população em estudo, metodologia, e resultados para os desfechos de interesse.

Foram localizadas revisões sistemáticas atuais com meta análise em rede (Tabela 5). Contudo, nenhuma foi capaz de responder integralmente à pergunta do presente parecer, dessa forma, a condução de uma meta-análise para avaliar a tecnologia em questão é inviável devido aos comparadores encontrados na literatura não estarem identificados, o que implica em desafios significativos na sistematização de evidências. A meta-análise, como uma metodologia estatística para a síntese de dados provenientes de estudos independentes, visa proporcionar uma avaliação sistemática e objetiva dos resultados. Entretanto, a disponibilidade de uma quantidade substancial de comparadores não identificados dificulta a seleção de um número adequado de estudos que atendam aos critérios de inclusão, desta maneira foi realizada uma análise de efeito de classe com o objetivo de ter análises robustas acerca da efetividade da tecnologia em questão, sem fragilizar a integridade do presente dossier. Para garantir a transparência dos resultados, optou-se por reportar os resultados dos estudos individuais incluídos nas metas análises assim como os ECRs publicados posteriormente. O detalhamento dos instrumentos e escalas utilizados para a avaliação dos desfechos dos estudos incluídos encontra-se no Anexo III.

Tabela 5. Estudos incluídos nas revisões sistemáticas

Desfecho	Autor, ano	Estudos individuais incluídos	Metanálise realizada
VEF 1	Rogliani, 2022	Calzetta 2021 TRILOGY Singh 2016a (IMPACT)	Rede e pareada
	Ismaila, 2022	Singh 2016a (IMPACT) Singh 2016b (TRIDENT) Papi 2018 (TRIBUTE)	Pareada
Exacerbação	Lee, 2019	Singh 2016a (IMPACT) Papi 2018 (TRIBUTE)	Pareada
	Axson, 2020	Singh 2016a (IMPACT) Singh 2016b (TRIDENT) Papi 2018 (TRIBUTE)	Pareada
	Ismaila, 2022	Singh 2016a (IMPACT) Singh 2016b (TRIDENT) Papi 2018 (TRIBUTE)	Pareada
	Rogliani, 2022	Calzetta 2021 TRILOGY Singh 2016a (IMPACT)	Rede e pareada
TDI	Rogliani, 2022	Calzetta 2021 TRILOGY Singh 2016a (IMPACT)	Rede e pareada
	Ismaila, 2022	Singh 2016a (IMPACT) Singh 2016b (TRIDENT) Papi 2018 (TRIBUTE)	Pareada
	Rogliani, 2022	Calzetta 2021 TRILOGY	Rede e pareada

Desfecho	Autor, ano	Estudos individuais incluídos	Metanálise realizada
Qualidade de vida		Singh 2016a (IMPACT)	
	Ismaila, 2022	Singh 2016a (IMPACT) Singh 2016b (TRIDENT) Papi 2018 (TRIBUTE)	Pareada
Eventos Adversos	Lee, 2019	Singh 2016a (IMPACT) Papi 2018 (TRIBUTE)	Pareada
	Axson, 2020	Singh 2016a (IMPACT) Singh 2016b (TRIDENT) Papi 2018 (TRIBUTE)	Pareada
	Rogliani, 2022	Calzetta 2021 TRILOGY Singh 2016a (IMPACT)	Rede e pareada

Avaliação da qualidade da evidência

Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (62). A qualidade de evidência refere-se ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

Resultados

Estudos selecionados

A busca pelas evidências resultou em 94 referências (54 no MEDLINE via PubMed, 33 no SCOPUS). Foram excluídas 13 duplicatas. Um total de 87 referências foram triadas por meio da leitura de títulos e resumos, das quais 29 referências tiveram seus textos avaliados para confirmação da elegibilidade. Doze referências tiveram sua elegibilidade confirmada por meio da leitura completa do estudo, sendo sete ensaios clínicos randomizados, cinco revisões sistemáticas com meta-análise ou meta-análise em rede. O fluxograma a seguir (Figura 7) ilustra as etapas do processo de seleção dos estudos.

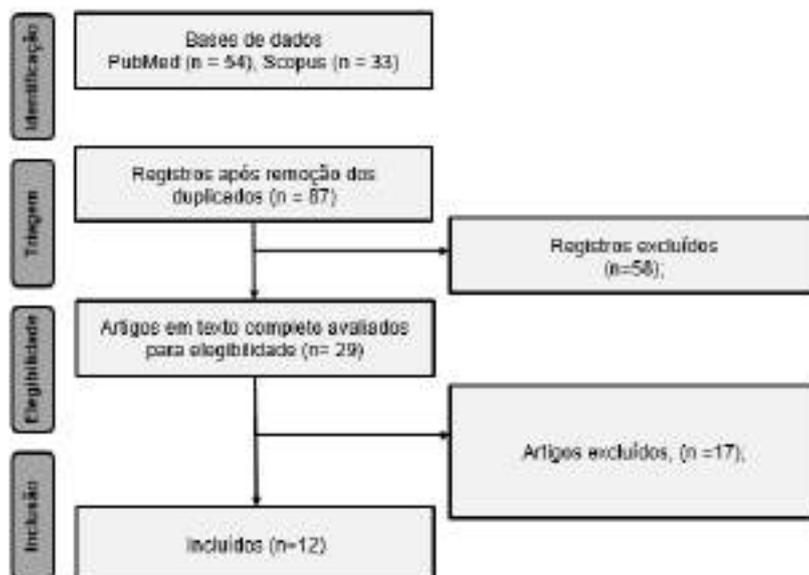


Figura 7. Fluxograma dos estudos incluídos. Fonte: Elaboração própria.

Caracterização dos estudos incluídos

A caracterização dos estudos incluídos foi dividida de acordo com o desenho. As características mais detalhadas estão reportadas na Tabela 6.

Ensaio clínico randomizados

O estudo de **Singh, 2016a (TRILOGY)**(63), conduzido em 159 centros de 14 países, foi um ensaio clínico randomizado, pareado, duplo-cego, controlado e multicêntrico. Os participantes incluídos no estudo tinham idade superior a 40 anos e foram diagnosticados com DPOC, apresentando um volume expiratório forçado após broncodilatador em 1 segundo (VEF1) inferior a 50% e uma relação VEF1/capacidade vital forçada (CVF) menor que 0,7. Além disso, esses participantes já haviam experimentado pelo menos, uma exacerbação moderada ou grave da DPOC nos 12 meses anteriores. Os pacientes que atenderam aos critérios de inclusão foram submetidos a um tratamento inicial com dipropionato de beclometasona (100 µg) e fumarato de formoterol (6 µg) por duas semanas, administrados através de um inalador dosimetrado pressurizado, duas inalações duas vezes ao dia. Após esse período inicial, os participantes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber um dos dois tratamentos: dipropionato de beclometasona (100 µg)/formoterol (6 µg) (681 pacientes) ou dipropionato de beclometasona (100 µg)/formoterol (6 µg)/brometo de glicopirrônio (12,5 µg) (687 pacientes). Ambos os tratamentos foram administrados duas vezes ao dia por 52 semanas, utilizando um

inalador dosimetrado pressurizado. Os desfechos avaliados foram a progressão da função pulmonar, redução de exacerbações e a ocorrência de eventos adversos ao longo do período de um ano.

O estudo TRINITY de **Vestbo e col. (2017)**(41) é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado, de grupo paralelo e multicêntrico, realizado em 224 locais localizados em 15 países. O estudo incluiu pacientes com DPOC que apresentavam um volume expiratório forçado (VEF1) pós-broncodilatador em 1 segundo inferior a 50%, pelo menos uma exacerbação moderada a grave da DPOC nos 12 meses anteriores e uma pontuação total de pelo menos 10 no Teste de Avaliação de DPOC. Durante as duas primeiras semanas do estudo, os pacientes receberam uma dose diária de 18 µg de tiotrópio, administrada uma vez ao dia pela manhã, através de um inalador de pó seco (SDDPI; HandiHaler). Após esse período, os pacientes foram randomizados em três grupos de tratamento na proporção de 2:2:1. O primeiro grupo foi composto pelo tiotrópio, no qual os pacientes continuaram recebendo 18 µg de tiotrópio uma vez por dia, através do SDDPI. O segundo grupo foi a tripla fixa, no qual os pacientes receberam uma combinação fixa de 100 µg de dipropionato de beclometasona (BDP) extrafino, 6 µg de formoterol (FOR) e 12,5 µg de brometo de glicopirrônio (G), administrados duas vezes ao dia por meio de um inalador dosimetrado pressurizado (pMDI). O terceiro grupo foi a tripla aberta, no qual os pacientes receberam uma combinação de 100 µg de BDP extrafino, 6 µg de FOR, administrados duas vezes ao dia via pMDI, juntamente com 18 µg de tiotrópio, administrado uma vez ao dia via SDDPI. Durante o estudo, caso fosse necessário um tratamento de resgate, os pacientes tinham permissão para usar salbutamol (100 µg por atuação), administrado via pMDI. Os desfechos avaliados foram o uso de tiotrópio como monoterapia, bem como a adição de uma combinação tripla fixa ou aberta de BDP, FOR e G na taxa de exacerbação e na alteração de VEF1 em relação a linha de base. Os desfechos de interesse foram avaliados ao longo de 52 semanas de acompanhamento.

Papi e col. (2018)(39) conduziram o estudo TRIBUTE, que se trata de um ensaio clínico randomizado de grupos paralelos, duplo-cego e duplo placebo, realizado em 187 locais distribuídos em 17 países. Esse estudo foi classificado como uma pesquisa de fase 3. Os participantes incluídos foram pacientes com idade acima de 40 anos, diagnosticados com DPOC sintomática e apresentando uma limitação grave ou muito grave do fluxo de ar (VEF1 < 50%). Além disso, esses pacientes haviam experimentado pelo menos uma exacerbação moderada ou

grave no ano anterior e estavam recebendo medicação inalatória de manutenção. Durante um período de duas semanas, os pacientes foram submetidos a um tratamento com Indacaterol (IND) e Glicopirrônio (G), administrados em uma única inalação diária, nas doses de 85 µg e 43 µg, respectivamente. Após esse período inicial, os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1. Um dos grupos recebeu uma combinação extrafina de Dipropionato de Beclometasona (BDP), Fumarato de Formoterol (FOR) e Glicopirrônio (G) duas vezes por dia, nas doses de 100 µg, 6 µg e 12,5 µg, respectivamente. O outro grupo recebeu uma inalação por dia contendo Indacaterol (IND) e Glicopirrônio (G) nas doses de 110 µg e 50 µg, respectivamente. Esses tratamentos foram mantidos por um período de 52 semanas. Foram analisados desfechos como melhoria na função pulmonar, taxa de exacerbações e ocorrência de eventos adversos ao longo das 52 semanas de acompanhamento.

O estudo TRIVERSITY de **Zheng e col. (2021)**(38) é um ECR multinacional, duplo-cego, duplo-placebo, controlado, de grupos paralelos, em um total de 63 centros localizados na China, República da Coreia e Taiwan, durante o período de dezembro de 2016 a maio de 2020. O estudo tinha como objetivo avaliar o efeito de diferentes regimes de tratamento em pacientes com DPOC. Foram incluídos no estudo participantes com idade igual ou superior a 40 anos, que haviam sido diagnosticados com DPOC há pelo menos 12 meses. Esses pacientes apresentavam um volume expiratório forçado pós-broncodilatador em 1 segundo (VEF1) inferior a 50% do valor previsto, tinham experimentado pelo menos uma exacerbação nos últimos 12 meses e estavam recebendo terapia por pelo menos 2 meses com ICS/LABA, ICS/LAMA, LABA/LAMA, LAMA ou LABA (exceto ICS/LABA/LAMA). No total, 708 pacientes foram randomizados para receber duas inalações duas vezes ao dia (BID) de BDP/FOR não extrafino na dose de 200/6 µg via inalador de pó seco, durante um período de duas semanas. Após esse período inicial, os pacientes foram divididos igualmente em dois grupos: o primeiro grupo recebeu BDP/FOR/G extrafino na dose de 100/6/12,5 µg, duas inalações BID, por meio de um inalador dosimetrado pressurizado; o segundo grupo continuou recebendo BUD/FOR via inalador de pó seco por um período adicional de 24 semanas. Os desfechos avaliados foram função pulmonar, frequência de exacerbações e ocorrência de eventos adversos.

Singh, e col. 2016b (64) conduziram o ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, cruzado, em um total de 31 centros. O estudo TRIDENT teve como objetivo avaliar o efeito de diferentes doses do medicamento glicopirrônio (G) administradas

duas vezes ao dia em pacientes com DPOC, com idades entre 40 e 80 anos. O estudo foi composto por quatro períodos de tratamento de sete dias cada, intercalados por períodos de *washout* de sete dias. Durante as primeiras quatro semanas (*run-in*), todos os pacientes receberam BDP/FOR (beclometasona/formoterol) na dose de 100/6 µg, duas inalações (totalizando 200/12 µg) duas vezes ao dia, através de um inalador pressurizado dosimetrado (pMDI). Após esse período de *run-in*, 178 pacientes foram randomizados para seguir quatro sequências de tratamento, que consistiam em doses de G de 12,5 µg, 25 µg e 50 µg administradas duas vezes ao dia (resultando em doses diárias totais de 25 µg, 50 µg ou 100 µg) e um placebo correspondente, todos administrados via inalador pressurizado de dose calibrada de hidrofluoroalcano (HFA) pMDI. Durante todo o estudo, incluindo os períodos de *run-in*, tratamento e *washout*, todos os pacientes continuaram recebendo BDP/FOR na dose de 200/12 µg duas vezes ao dia, através do mesmo inalador pMDI. Os desfechos de interesse incluíram a função pulmonar, sintomas respiratórios, qualidade de vida relacionada à saúde e eventos adversos.

Dean e col. (2020)(65) conduziram o estudo TRIFLOW, que é um ensaio clínico randomizado, aberto e cruzado em pacientes com DPOC, com idades entre 40 e 75 anos, que apresentavam um volume expiratório forçado (VEF1) pós-broncodilatador em 1 segundo de 30% a 80% do previsto, uma relação VEF1/CVF inferior a 0,70 e um Volume Residual (VR) acima de 120% do previsto. Os pacientes elegíveis eram fumantes atuais ou ex-fumantes com um histórico de tabagismo igual ou superior a 10 anos-maço. Todos os pacientes deveriam estar recebendo tratamento com corticosteroides inalatórios (ICS) como parte do regime de tratamento com ICS/LABA (corticosteroides inalatórios/beta-agonistas de longa duração) ou ICS/LABA/LAMA (corticosteroides inalatórios/beta-agonistas de longa duração/antagonistas muscarínicos de longa duração) (usando inaladores separados ou um único inalador). Vinte e três pacientes foram incluídos no estudo e submetidos a um período de *run-in* de 10 a 28 dias, durante o qual receberam beclometasona (Clenil Modulite) na dose de 200 µg duas vezes ao dia. Após pelo menos 10 dias de *run-in*, foi realizada uma análise de linha de base, seguida por dois períodos de tratamento de 5 dias cada, separados por um período de *washout* de 7 a 21 dias, durante o qual foram utilizados beclometasona e broncodilatadores de curta ação. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber terapia tripla (Trimbow®: BDP/F/G, 100/6/10 µg pMDI, 2 inalações, duas vezes ao dia), seguida de terapia dupla (Fostair: BDP/F, 100/6 µg pMDI, 2 inalações, duas vezes ao dia) ou vice-versa. O tratamento com BDP/F/G ou

BDP/F foi iniciado na manhã do dia 1, e uma dose final foi administrada na manhã do dia 5 (totalizando 9 doses).

Beeh e col. (2021),⁽⁶⁶⁾ conduziram um estudo multicêntrico (TRI-D), duplo-cego, duplo placebo, ativo-controlado, cruzado de três vias, conduzido em 48 locais em seis países, em pacientes com DPOC e VEF1 pós-broncodilatador de 30–80% do previsto. Os pacientes incluídos passaram por um período de *run-in* de duas semanas, recebendo BDP/FOR 100/6 µg, duas inalações duas vezes ao dia (BID) via pMDI. Após este período os pacientes foram randomizados para uma das seis sequências de tratamento. Em cada sequência, os pacientes receberam três tratamentos, com cada tratamento realizado por quatro semanas, e com períodos de tratamento separados por períodos de *washout* de duas semanas, quando os pacientes receberam novamente BDP/FOR 100/6 µg. Os três tratamentos do estudo foram BDP/FOR/G 100/6/10 µg via DPI, BDP/FOR/G 100/6/10 µg via pMDI e BDP/FOR 100/6 µg via pMDI, todas as duas inalações, duas vezes ao dia.

Revisões Sistemáticas e Metanálises em rede

A RS de **Axson e col. (2020)** ⁽⁶⁷⁾ teve como objetivo realizar uma análise integrada de evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais para avaliar a eficácia de diferentes tratamentos inalatórios para a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). As intervenções avaliadas foram as seguintes: LABA (agonistas beta-2 de longa duração), LAMA (antagonistas muscarínicos de longa duração), LABA+LAMA (combinação de agonistas beta-2 de longa duração e antagonistas muscarínicos de longa duração), ICS (corticosteroides inalatórios), LABA+ICS (combinação de agonistas beta-2 de longa duração e corticosteroides inalatórios) e terapia tripla (LABA+LAMA+ICS). Essas intervenções foram avaliadas em comparação umas com as outras ou em relação ao placebo. Os estudos incluídos na análise abrangiam diferentes tipos de inaladores, tanto de dose aberta quanto de dose fixa.

O estudo de **Rogliani e col. (2022)**⁽⁶⁸⁾ incluiu ensaios clínicos randomizados com duração de pelo menos 24 semanas, e que incluíram pelo menos um braço avaliando o impacto da terapia de dose fixa tripla combinada (ICS/LABA/LAMA) em comparação com a mesma dose fixa dupla combinada (ICS/LABA ou LABA/LAMA), ambos administrados pelo mesmo dispositivo inalatório. Para a realização da metanálise em rede, foram reunidos dados de um total de 21.809 pacientes

com DPOC provenientes de quatro estudos clínicos randomizados: ETHOS, IMPACT, KRONOS e TRILOGY.

A revisão de **Lee e col. 2019** (69) teve como objetivo integrar evidências de ECRs sobre a eficácia de tratamentos inalados para DPOC na redução de exacerbações, mortalidade e eventos adversos usando metanálises de rede. Foram incluídos 219 ECRs com 228.710 pacientes adultos com DPOC comparando tratamento com LAMAs, LABAs, ICSs, tratamento combinado (ICS/LAMA/LABA, LAMA/LABA ou ICS/LABA), ou placebo com duração ≥ 12 meses. Ao total, 219 estudos envolvendo 228.710 pacientes foram incluídos para comparar exacerbação, mortalidade e eventos adversos entre todas as classes regulares de medicamentos.

Ismaila e col. 2022 (70) conduziram uma RS com metanálise em rede que compara a eficácia da terapia tripla versus outras terapias para DPOC. Os estudos incluídos na revisão foram ECRs com pacientes adultos com diagnóstico de DPOC. Os estudos deveriam comparar diferentes combinações de ICS/LABA/LAMA ou uma combinação de ICS/LABA/LAMA com qualquer terapia dupla (ICS/LABA ou LAMA/LABA). As análises foram feitas após 12, 24 e 52 semanas.

O estudo de **Calzetta e col. (2021)** (71) é uma RS com metanálise em rede (NMA), que teve como objetivo comparar combinações triplas e duplas de dose fixa (FDC) de FDCs ICS/LABA/LAMA, ICS/LABA e LABA/LAMA administradas através do mesmo dispositivo inalador em relação a mortalidade em pacientes com DPOC. O nível das doses de corticosteroides foi avaliado através das recomendações atuais da *Global Initiative for Asthma* (GINA) em dose baixa (LD) e dose média (MD). Dados de ≈ 22.000 pacientes com DPOC foram extraídos de quatro ensaios clínicos randomizados de alta qualidade: estudos ETHOS, KRONOS, IMPACT e TRILOGY. Entre os pacientes analisados, 9,73% foram tratados com dose baixa de ICS/LABA/LAMA, 34,91% com dose média ICS/LABA/LAMA, 33,28% com dose média ICS/LABA FDC e 20,08% com dose média LABA/LAMA FDC. De acordo com a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), o nível de obstrução das vias aéreas foi grave (estágio GOLD III) nos estudos ETHOS, IMPACT e TRILOGY, e moderado (estágio GOLD II) no estudo KRONOS.

Tabela 6. Características dos estudos incluídos.

Autor, ano	Delineamento	Local	N	População	Tecnologia e comparador	Dosagem/duração/frequência
Singh, 2016a	ECR/Adesão	14 Países	1368 pacientes	Pacientes acima de 40 anos com diagnóstico de DPOC, FEV1 < 50% e FEV1/CVF < 0,7	<ul style="list-style-type: none"> • BDP/FOR/G • BDP/FOR 	<ul style="list-style-type: none"> • BDP (100 µg)/FOR (6 µg)/G (12,5 µg) – 2x ao dia por 52 semanas • BDP (100 µg)/FOR (6 µg) – 2x ao dia por 52 semanas
Singh, 2016b	ECR/Adesão	Alemanha, Hungria, Itália, Polônia, Rússia e Reino Unido	178 pacientes	Pacientes com idade entre 40 e 80 anos, com diagnóstico de DPOC, com VEF1/CVF < 0,7, VEF1 entre 30 e 60%	<ul style="list-style-type: none"> • BDP/FOR/G • BDP/FOR+G 	<ul style="list-style-type: none"> • BDP (100 µg)/FOR (6 µg)/G (12,5 µg) 2x ao dia • BDP (100 µg)/FOR (6 µg)/G (25 µg) 2x ao dia • BDP (100 µg)/FOR (6 µg)/G (50 µg) 2x ao dia <ul style="list-style-type: none"> • BDP (100 µg)/FOR (6 µg) 2x ao dia <p>Quatro períodos de sete dias em cada período</p>
Vestbo, 2017	ECR/Adesão	Argentina, Bielorrússia, Bulgária, Croácia, Alemanha, Hungria, Itália, México,	2691 pacientes	Pacientes com 40 anos ou mais, fumantes ou ex-fumantes, com diagnóstico de DPOC, com FEV1/CVF < 0,7, VEF1 < 50%, com pelo menos uma exacerbação moderada a grave nos últimos doze meses em uso de terapia	<ul style="list-style-type: none"> • BDP/FOR/G • BDP/FOR+TIO <ul style="list-style-type: none"> • TIO 	<ul style="list-style-type: none"> • BDP (100 µg)/FOR (6 µg)/G (12,5 µg) – 2x ao dia por 52 semanas • BDP (100 µg)/FOR (6 µg) (inalador) + TIO (18 µg) (inalador) – 2x ao dia por 52 semanas • TIO (18 µg) (inalador pó seco) – 1x ao dia por 52 semanas

				Polônia, Romênia, Rússia, Eslováquia, Turquia, Reino Unido e Ucrânia	dupla ou mono terapia nos últimos dois meses		
Papi, 2018	ECR/Adesão	17 países	1532 pacientes		Pacientes com 40 anos ou mais, fumantes ou ex-fumantes, com diagnóstico de DPOC, com FEV1/CVF <0,7, VEF1 < 50%, com pelo menos uma exacerbação moderada a grave nos últimos doze meses em uso de terapia dupla ou mono terapia nos últimos dois meses, com sintomas durante a triagem e CAT de pelo menos 10	<ul style="list-style-type: none"> • BDP/FOR/G • IND/G 	<ul style="list-style-type: none"> • BDP (100 µg)/FOR (6 µg)/G (12,5 µg) – 2x ao dia por 52 semanas • IND (85 µg)/ G (43 µg) – 1x ao dia por 52 semanas
Dean, 2020	ECR	Reino Unido	23 pacientes		Pacientes com idade entre 40 e 75 anos, fumantes ou ex fumantes com VEF1 de 30 a 80%, VEF1/CVF <0,7 e CRF>120%.	<ul style="list-style-type: none"> • BDP/FOR/G • BDP/FOR 	<ul style="list-style-type: none"> • BDP (100 µg)/FOR (6 µg)/G (12,5 µg) – 2x ao dia por 5 dias • BDP (100 µg)/FOR (6 µg) – 2x ao dia por 5 dias

				Todos os pacientes deveriam estar fazendo uso de ICS como parte do tratamento com ICS/LABA ou ICS/LABA/LAMA		
Zheng, 2021	ECR	China, república da Coréia e Taiwan	708 pacientes	Pacientes com 40 anos ou mais, fumantes ou ex-fumantes, com diagnóstico de DPOC a mais de 12 meses, VEF1/,50%, com uma ou mais exacerbações nos últimos 12 meses e em tratamento com ICS/LABA, ICS/LAMA, LABA/LAMA, LAMA ou LABA por ≥ 2 meses (mas não ICS/LABA/LAMA)	<ul style="list-style-type: none"> • BDP/FOR/G • BUD/FOR 	<ul style="list-style-type: none"> • BDP (100 µg)/FOR (6 µg)/G (12,5 µg) – 2x ao dia por 24 semanas • BUD (160 µg)/FOR (4,5 µg) em pó seco – 2x ao dia por 24 semanas
Beeh, 2021	ECR	Bulgária, República Tcheca, Alemanha, Hungria, Itália, Polônia	366 pacientes	Pacientes com DPOC com idade entre 40 e 85 anos, FEV1 entre 30 e 80% e que estavam em monoterapia por pelo menos 30 dias	<ul style="list-style-type: none"> • BDP/FOR/G • BDP/FOR/G 	<ul style="list-style-type: none"> • BDP (100 µg)/FOR (6 µg)/G (12,5 µg) via DPI – 2x ao dia por 4 semanas • BDP (100 µg)/FOR (6 µg)/G (12,5 µg) via pMDI– 2x ao dia por 4 semanas • BDP (100 µg)/FOR (6 µg) via pMDI – 2x ao dia por 4 semanas

Lee, 2019	RSMNA	218 estudos com 228.710 pacientes	Adultos com DPOC	<ul style="list-style-type: none"> • LAMAs • LABAs • ICSs, • ICS/LAMA/LABA • LAMA/LABA • ICS/LABA • Placebo 	Estudos com duração de mais de 12 semanas
Axson, 2020	RSMNA	218 estudos	Pacientes com DPOC	<ul style="list-style-type: none"> • LABA, • LAMA • LABA+LAMA • ICS • LABA+ICS 	Tratamento a curto prazo <20 semanas e a longo prazo ≥ 20 semanas para exacerbação e ≥ 12 semanas para função pulmonar
Calzetta, 2021	RSMNA	18.864 pacientes	Pacientes com DPOC	<ul style="list-style-type: none"> • ICS/LABA/LAMA • LABA/LAMA • ICS/LAMA 	BUD (80 µg) 2x BUD (160 µg) 2x FF (100 µg) 2x BDP (100 µg) 2x
Rogliani, 2021	RSMNA	21.809 pacientes	Pacientes com DPOC	<ul style="list-style-type: none"> • BUD/GLY/FOR • FF/UMEC/ VI • ICS/LABA • LABA/LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> • BDP (200 µg)/FOR (12 µg) • BUD (320 µg)/FOR (9,6 µg) • FF (100 µg)/VI (25 µg) • FF (100 µg)/UMEC (62,5 µg)/VI (25 µg) • BUD (320 µg)/FOR (9,6 µg)/ G (18 µg)

Ismaila,
2022

RSMNA

23 Pacientes com DPOC com idade
estudos mínima de 40 anos

- ICS/LABA/LAMA
- ICS/LABA
- LAMA/LABA

- BUD (160 µg)/FOR (9,6 µg)/ G (18 µg)
- BDP (200 µg)/FOR (12 µg)/ G (25 µg)
 - FOR (9,6 µg)/ G (18 µg)
 - UMEC (62,5 µg)/VI (25 µg)
- FP (500 µg)/SAL (50 µg) + TIO (18 µg)
- BUD (400 µg)/FOR (12 µg) +TIO (18 µg)
- FF (100 µg µg)/VI (25 µg) + UMEC (62,5 µg)
- BDP (100 µg)/FOR (6 µg)/G (12,5 µg)
- BUD (320 µg)/FOR (9,6 µg)/G (18 µg)
- BUD (320 µg)/FOR (9,6 µg)/G (18 µg)

Legenda: LAMA - Antagonistas dos receptores muscarínicos de ação prolongada; LABA – broncodilatador β2 agonistas de ação prolongada; ICS - corticoide inalatório; ECR – Ensaio Clínico Randomizado; RSMA – Revisão Sistemática com Metanálise
Fonte: Elaboração própria.

Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Revisões sistemáticas

As RS apresentaram qualidade metodológica alta avaliada pela ferramenta AMSTAR-2. As falhas nos domínios críticos foram ausência de uma lista dos estudos excluídos e justificativas para as exclusões. Os detalhes das avaliações estão descritos na Tabela 8.

Tabela 7. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas com metanálise ou metanálises em rede avaliadas pela ferramenta AMSTAR2.

Critérios críticos do AMSTAR2																	
Estudo	Item 1	Item 2*	Item 3	Item 4*	Item 5	Item 6	Item 7*	Item 8	Item 9*	Item 10	Item 11*	Item 12	Item 13*	Item 14	Item 15*	Item 16	TOTAL
Axson et al., 2020	Sim	Sim	Sim	sim	Sim	sim	sim	sim	sim	Sim	sim	Sim	Sim	sim	sim	sim	16/16
Calzetta et al., 2021	sim	Sim	Sim	sim parcial	Sim	Sim	não	sim	Sim	Sim	sim	Sim	Sim	sim	sim	sim	14/16
Lee et al., 2019	sim	Não	sim	sim parcial	Sim	sim	Não	sim	sim	Sim	sim	sim	Sim	sim	sim	sim	13/16
Rogliani et al., 2022	sim	Sim	sim	sim parcial	Sim	sim	Não	sim	sim	Sim	sim	sim	Sim	sim	sim	sim	14/16
Ismaila et al., 2022	sim	Sim	sim	sim parcial	Sim	sim	Não	sim	sim	Sim	sim	sim	Sim	sim	sim	sim	14/16

OBS: Os domínios identificados com asterisco correspondem a domínios críticos

Ensaio clínico randomizados

Os ensaios clínicos incluídos foram avaliados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (RoB 2.0). Os estudos, de maneira geral, apresentaram baixo risco de viés.

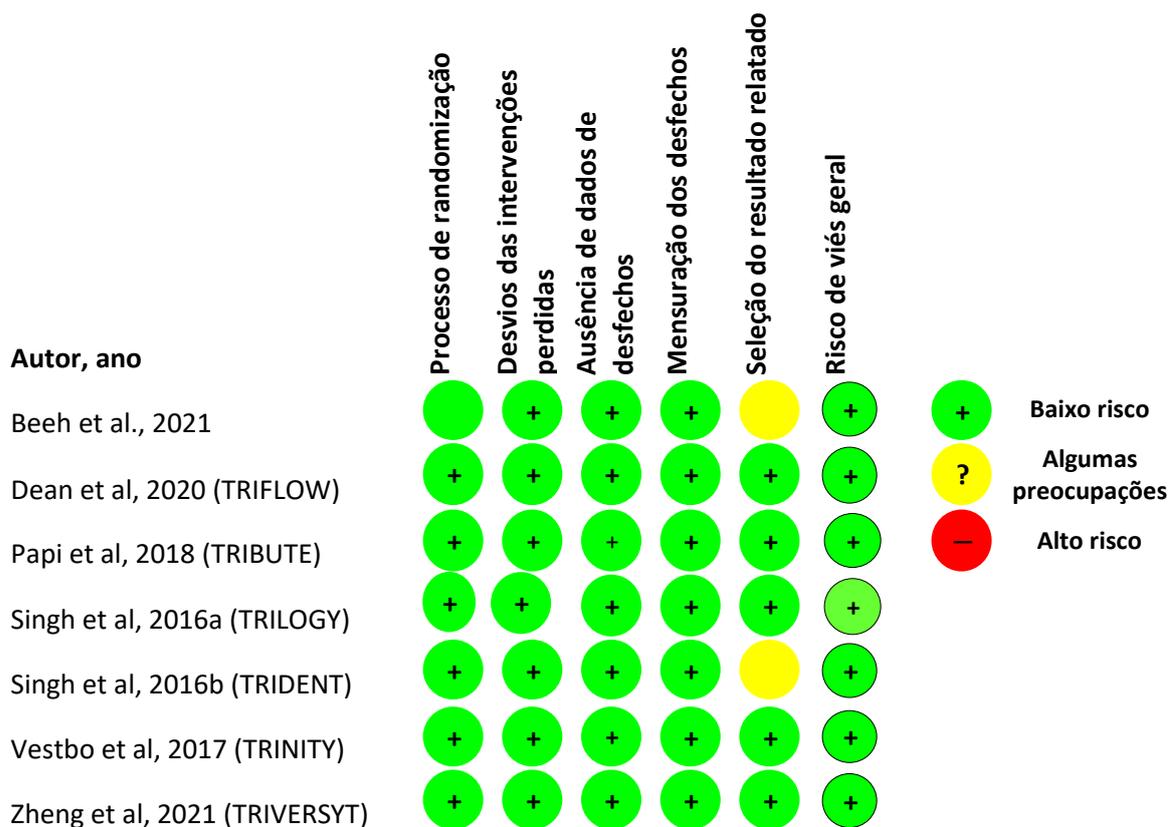


Figura 8. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (RoB2).

Síntese dos resultados

- Exacerbação**

BDP/FOR/G vs BDP/FOR

De acordo com resultados reportados por **Singh, 2016a(63)**, as frequências ajustadas de exacerbação anual moderada a grave foram de 0,41 para BDP/FOR/G e 0,53 para BDP/FOR, resultando em uma **redução de 23%** nas exacerbações com BDP/FOR/G em comparação com BDP/FOR. A frequência de exacerbação ajustada em pacientes com histórico de uma exacerbação foi de 0,37 para BDP/FOR/G e 0,44 para BDP/FOR. Já em pacientes com histórico de mais de uma exacerbação, a frequência foi de 0,65 para BDP/FOR/G e 0,97 para BDP/FOR. Além da redução nas exacerbações, o tratamento com BDP/FOR/G também mostrou um benefício em relação ao tempo para a primeira exacerbação moderada a grave. O grupo que

recebeu BDP/FOR/G apresentou um tempo significativamente **maior** até a ocorrência da primeira exacerbação em comparação com o grupo que recebeu BDP/FOR.

BDP/FOR/G vs BDP/FOR+TIO vs TIO monoterapia

Os resultados do estudo TRINITY de **Vestbo e col. (2017)**(41) indicaram que as taxas de exacerbações moderadas a graves foram de 0,46 para a terapia tripla fixa, 0,57 para o tiotrópio e 0,45 para o grupo tripla aberta. A terapia tripla fixa foi considerada superior ao tiotrópio, demonstrando uma redução significativa nas taxas de exacerbações, com uma razão de taxa ajustada (RR) de 0,80. As taxas de exacerbações moderadas a graves foram semelhantes entre a terapia tripla fixa e a terapia tripla aberta. **Além disso, comparado com a tripla terapia aberta, a tripla terapia fixa reduziu 29% a taxa de exacerbações moderadas a graves no subgrupo de pacientes com mais de uma exacerbação nos últimos 12 meses (RR: 0.713; CI 95%: 0.511, 0.995; p=0.047). Isto demonstra que a troca de tripla terapia aberta para tripla terapia BDP/FF/G extrafina em inalador único reduz as exacerbações e consequentemente o risco de hospitalização e morte dos pacientes.**

Em relação ao tempo para a primeira exacerbação moderada a grave, observou-se um aumento significativo com o uso da terapia tripla fixa em comparação com o tiotrópio. Isso sugere que a terapia tripla fixa foi capaz de prolongar o intervalo de tempo até a ocorrência da primeira exacerbação. Por fim, tanto a terapia tripla fixa quanto a terapia tripla aberta apresentaram efeitos semelhantes no que diz respeito ao tempo para a primeira exacerbação moderada a grave. Isso significa que ambas as estratégias foram eficazes em retardar o início dessas exacerbações.

BDP/FOR/G vs IND/G

Os resultados do estudo **Papi e col. (2018)** (39) indicaram que as taxas ajustadas de exacerbações moderadas a graves foram de 0,50 para os pacientes que receberam BDP/FOR/G e 0,59 para aqueles que receberam IND/G. Esses resultados mostraram que o grupo BDP/FOR/G apresentou taxas significativamente menores de exacerbações em comparação com o grupo IND/G, com uma razão de taxa ajustada de 0,848. Isso indica uma **redução de 15%** na taxa de exacerbação no grupo que recebeu a terapia tripla.

BDP/FOR/G vs BUD/FOR

Os resultados do estudo TRIVERSITY de **Zheng e col. (2021)** (38) demonstraram que a terapia tripla com BDP/FOR/G foi associada a uma **redução significativa de 43%** na taxa de exacerbações moderadas a graves em comparação com outras terapias avaliadas. Isso indica que os pacientes que receberam BDP/FOR/G apresentaram uma taxa menor de exacerbações em comparação com os grupos de comparação. O estudo também revelou que o tempo até a ocorrência da primeira exacerbação moderada ou grave foi significativamente estendido nos pacientes tratados com BDP/FOR/G. Isso indica que a terapia tripla com BDP/FOR/G contribuiu para um período maior de estabilidade clínica e redução da frequência de exacerbações.

A revisão sistemática de **Axson e col. (2020)** (67) mostrou que a terapia tripla (LABA+LAMA+ICS) foi significativamente mais eficaz na redução de exacerbações (0,85 de longo prazo e 0,67 de curto prazo) quando comparado LABA+LAMA. A longo prazo, a terapia tripla foi classificada como a mais eficaz na prevenção de exacerbações (100% de chance de ser a melhor terapia conforme determinado pelas curvas SUCRA).

Os resultados da revisão sistemática de **Rogliani e col. (2022)**(68) mostram que quando comparados a terapia fixa dupla, ICS/LABA/LAMA reduziu significativamente ($p < 0,001$) o risco de exacerbação moderada ou grave.

A revisão de **Lee e col. (2019)** (69) mostrou que em comparação com o placebo, todas as classes de drogas reduziram significativamente as exacerbações totais e exacerbações moderadas a graves. ICS/LABA/LAMA foi o tratamento mais eficaz para a redução do risco de exacerbação. Além disso, em contraste com as outras classes de medicamentos, ICS/LABA/LAMA e ICS/LABA foram associados a uma probabilidade significativamente maior de redução da mortalidade do que o placebo (OR = 0,74, e OR = 0,86, respectivamente). Em comparação com o placebo, todas as classes de drogas reduziram significativamente as exacerbações totais e exacerbações moderadas a graves, contudo, **ICS/LABA/LAMA** foi o tratamento mais eficaz para a redução do risco de exacerbação.

No estudo de **Ismaila e col. 2022**(70), o tratamento FF/UMEC/VI apresentou melhores taxas anuais de exacerbações moderadas ou graves quando comparado com terapia UMEC (62,5) + FF/VI (100/25) e quando comparado BUD/FOR/G para as concentrações 320/18/9,6 e 160/18/9,8. Quando incluído todos os estudos, o mesmo resultado pode ser observado,

adicionalmente, a terapia tripla FF/UMEC/VI não apresentou melhorias significativas em relação a terapia tripla BDP/FOR/G ($p=0,0774$).

- **VEF1**

BDP/FOR/G vs BDP/FOR

O estudo de **Singh, 2016a**(63), mostrou que para o desfecho de FEV-1 pré-dose e pós dose de 2 horas após 26 e após 52 semanas. Na semana 26, o **BDP/FOR/G** melhorou o VEF1 pré-dose em 0,081 ml e VEF1 pós-dose de 2 h em 0,17 ml em comparação com **BDP/FOR**. Além disso, houve melhora em VEF1 pré-dose e VEF1 2h pós dose em todas as outras visitas clínicas, com uma proporção significativamente maior de pacientes respondendo a BDP/FOR/G do que BDP/FOR (definido como aumento ≥ 100 ml no VEF1 pré-dose) nas semanas 26 e 52, a diferença média do VEF1 pré-dose ao longo da duração do estudo entre os tratamentos foi de 0,072 ml (IC 95% 0,048–0,096; $p<0,001$).

No estudo de **Singh, 2016b** (64), o VEF 1 médio AUC_{0-12h} no dia 7 foi significativamente maior para todas as três doses de BDP/FOR+G em comparação com BDP/FOR sozinho, onde as doses de 25 e 50 μ g BID sendo se mostraram clinicamente relevante (ou seja, ≥ 100 ml). BDP/FOR+G resultou em aumentos estatisticamente significativos na **AUC do VEF1** $_{0-12h}$ no dia 1, os valores de **pico para VEF 1** e **CVF** nos três grupos BDP/FOR+G foram significativamente maiores ($p \leq 0,001$) do que o grupo BDP/FOR no dia 1 e no dia 7. No Dia 7, as diferenças no pico de VEF 1 entre BDP/FOR+G foram de 83 ml para a dose de 12,5 μ g, 90 ml para a dose de 25 μ g e 101 ml para a dose de 50 μ g. O VEF1 atingiu um pico 2 h após a dose com todos os tratamentos no dia 1 e no dia 7, com uma melhoria maior observada em todos os pontos de tempo nos três grupos BDP/FOR+G comparado com o grupo BDP/FOR sozinho. Resultados semelhantes foram observados para CVF e capacidade inspiratória.

Dean e col. (2020) (65) mostraram que tanto o **BDP/FOR/G** quanto o BDP/FOR causaram melhorias no VEF1 e VR no dia 5 em comparação com a pré-dose do dia 1. A mudança de VEF1 AUC_{0-12} com **BDP/FOR/G** foi maior em comparação com BDP/FOR; diferença média de 104 ml. A alteração da AUC_{0-12} do VR foi maior com **BDP/FOR/G** em comparação com BDP/FOR; diferença média - 163 ml. A mudança no pico de VEF1 foi maior para **BDP/FOR/G versus** BDP/FOR (diferença média de 120 ml). As diferenças entre as medições da linha de base e os tratamentos **BDP/FOR/G** ou BDP/F (dia 5) mostraram para diferenças em VEF1 AUC_{0-12}

MAPESolutions – Dossiê de Valor

(diferença média de 227 ml), VR AUC₀₋₁₂ (diferença média - 558 ml) para BDP/F, e para **BDP/FOR/G** houve diferenças em VEF1 AUC₀₋₁₂ (diferença média 320 ml), VR AUC₀₋₁₂ (diferença média - 678 ml).

Beeh e col. (2021)(66) mostraram que as alterações da linha de base no VEF 1 AUC_{0-12h} e no VEF 1 no dia 28 semelhantes para as duas formulações de **BDP/FOR/G** (pMDI e DPI). Foi verificado também que **BDP/FOR/G** pMDI e DPI foram estatisticamente superiores a BDP/FOR (p <0,001). Os **desfechos secundários** foram semelhantes aos primários, pois não houve diferença relevante entre as duas formulações de **BDP/FOR/G** para VEF1 matinal pré-dose e VEF1 AUC_{0-4h} no dia 28, VEF1 AUC_{0-12h} no dia 1, ou pico VEF1 nos dias 1 e 28, com ambas as formulações superiores a BDP/ FOR em todas as análises. No dia 28, 128 (36,2%), 125 (35,0%) e 67 (18,8%) pacientes que receberam **BDP/FOR/G** DPI, BDP/FOR/G pMDI e BDP/FOR, respectivamente, responderam ao VEF₁ (ou seja, ≥100 ml mudança da linha de base no VEF1 matinal pré-dose).

A revisão sistemática conduzida por **Axson e col. (2020)**(67) mostrou que o efeito médio do tratamento com terapia tripla no pico de VEF1 não apresentou diferença significativa em comparação com a combinação LABA+LAMA, com uma diferença média (MD) de 0,02 ml (p > 0,05). Na análise SUCRA, a terapia tripla demonstrou as maiores melhorias no pico do VEF1, com uma pontuação de 62,5%, seguida pela combinação LABA+LAMA, que obteve uma pontuação de 36,9%. No que diz respeito ao valor mínimo do VEF1, o efeito médio do tratamento com terapia tripla não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação à combinação LABA+LAMA, com uma diferença média (MD) de 0,03 ml (p > 0,05). Na análise SUCRA, a terapia tripla demonstrou a maior melhora no valor mínimo do VEF1, com uma pontuação de 78,6%, enquanto a combinação LABA+LAMA obteve uma pontuação de 21,2%.

A revisão conduzida por **Rogliani et al. (2022)** (68) revelou que a terapia fixa tripla com ICS/LABA/LAMA, em comparação com a terapia fixa dupla, resultou em uma melhora significativa do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), com uma diferença média geral de 59 ml (IC 95%: 45-72). Com relação ao desfecho de VEF1, a revisão sistemática com metanálise em rede de **Ismaila e col. 2022** (70) identificou valores de VEF1 em 12 ou 24 semanas. Após a comparação indireta pela metanálise em rede, os resultados após 24 semanas, mostram que o tratamento FF/UMEC/VI foi mais eficaz em no aumento de VEF1 em relação a linha de base em comparação com terapia dupla e em relação a terapia tripla. Após 12 semanas, o mesmo resultado pode ser observado, a terapia tripla foi superior em relação as outras

MAPESolutions – Dossiê de Valor

terapias triplas avaliadas exceto para as combinações: tiotrópio+salmeterol/propionato de fluticasona, tiotrópio+BDP/FOR e para UMEC+FF/VI.

BDP/FOR/G vs BDP/FOR+TIO vs TIO

O ECR conduzido por **Vestbo et al. (2017)** (41) demonstrou que em relação ao desfecho de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), as alterações médias ajustadas em relação à linha de base na semana 52 foram de 0,082 ml para a terapia tripla fixa, 0,021 ml para o tiotrópio e 0,085 ml para a terapia tripla aberta. Portanto, a terapia tripla fixa mostrou-se superior ao tiotrópio, com uma diferença média ajustada de 0,061 ml, e não inferior à terapia tripla aberta em relação ao VEF1 pré-dose na semana 52.

BDP/FOR/G vs IND/G

Papi et al. (2018) mostrou que a mudança média ajustada no VEF1 em relação aos valores basais foi significativamente maior com BDP/FOR/G do que com IND/GLY nas semanas 12 e 40 e quando avaliada ao longo do período de tratamento ($p < 0,001$).

BDP/FOR/G vs BUD/FOR

Os resultados apresentados pelo ECR conduzido por **Zheng e col. (2021)** (38) indicam que, em relação ao VEF1 pré-dose e 2 horas pós-dose na semana 24, a terapia com BDP/FOR/G mostrou-se superior à terapia com BUD/FOR. Foram observadas diferenças médias ajustadas de 62 ml e 113 ml, respectivamente. Esses resultados foram consistentes em outras visitas, com diferenças significativas entre BDP/FOR/G e BUD/FOR na população geral. Na semana 24, 25,9% dos pacientes no grupo BDP/FOR/G apresentaram uma alteração de pelo menos 100 ml em relação à linha de base no VEF1 matinal pré-dose, em comparação com 12,1% no grupo BUD/FOR. Além de VEF1, pacientes que receberam terapia tripla fixa apresentaram melhora significativa na CVF e capacidade inspiratória em todas as semanas avaliadas.

- **Desfecho de índice de Dispneia Transicional (TDI):**

BDP/FOR/G vs BDP/FOR

No ECR de **Singh, 2016a**(63), as pontuações focais médias do TDI na semana 26 foram 1,71 para BDP/FOR/G e 1,50 para BDP/FOR, com uma diferença de 0,21. Aumentos na pontuação focal

MAPESolutions – Dossiê de Valor

Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

TDI foram observados em ambos os grupos em todas as visitas, com uma diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos favorecendo o BDP/FOR/G nas duas primeiras visitas. Mais da metade dos pacientes de cada grupo relataram melhorias clinicamente relevantes (≥ 1 unidade) na pontuação focal TDI nas semanas 26 e 52, e ainda, verificou-se que os pacientes eram significativamente mais propensos a responder ao BDP/FOR/G do que ao BDP/FOR na semana 26. Já na semana 52, o Índice de dispneia transicional (TDI) para BDP/FOR/G foi de 2,03 versus BDP/FOR 1,81, com uma diferença de 0,21 em favor da terapia tripla novamente.

Já a revisão sistemática conduzida por **Rogliani e col. (2022)** (68), apresentou resultados que mostram que a combinação de ICS/LABA/LAMA melhorou significativamente o índice de dispneia transicional (0,30) quando comparado a terapias duplas.

- **Qualidade de vida**

BDP/FOR/G vs BDP/FOR

Com relação ao desfecho de qualidade de vida, **Sing, 2016a**(63) apresentou que houve melhorias clinicamente relevantes da pontuação total do SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*) em todas as visitas à clínica em relação a linha de base (diminuição ≥ 4 unidades), que ocorreu no grupo **BDP/FOR/G** em todas as visitas da semana 12 em diante, com diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos nas semanas 4, 12 e 52 (diferença média de tratamento na semana 52 de -1,69 [IC95% -3,20 a -0,17]; $p=0,029$). Os pacientes eram significativamente mais propensos a ter uma melhora clinicamente relevante na pontuação total do SGRQ com **BDP/FOR/G** do que com **BDP/FOR** nas semanas 26 e 52. **Beeh e colaboradores (2021)** mostraram que a terapia tripla (via pMDI e DPI) melhorou as pontuações de SGRQ após 28 semanas de tratamento em relação a terapia dupla.

BDP/FOR/G vs BDP/FOR+TIO vs TIO monoterapia

Vestbo et al. (2017) (39) mostrou que a terapia tripla fixa foi associada a uma melhora maior na pontuação total média no SGRQ em comparação com o tiotrópio em todos os pontos no tempo, exceto na semana 26, e uma mudança média semelhante em relação ao valor inicial na pontuação total no SGRQ em relação ao triplo aberto na maioria dos pontos no tempo, com exceção das semanas 26 e 52.

BDP/FOR/G vs IND/G

Papi et. al. (2018)(39) mostrou melhora na pontuação total média do SGRQ foi significativamente melhor com BDP/FOR/G do que com IND/GLY tanto no geral quanto em todas as visitas durante o tratamento ($p < 0,01$). As alterações médias da linha de base na pontuação total do *COPD Assessment Test* no final do tratamento foram -0,8 com BDP/FOR/G e -0,6 com IND/G.

BDP/FOR/G vs BUD/FOR

No estudo de **Zheng e col. (2021)**(38), foi observada melhora nos escores totais do SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*) e CAT (*COPD Assessment Test*) em relação à linha de base com o uso de BDP/FOR/G, enquanto esses escores permaneceram inalterados com o uso de BUD/FOR. As diferenças entre os grupos foram estatisticamente significativas tanto nas avaliações do SGRQ quanto nas semanas 12 e 24 para as avaliações do CAT. Na semana 24, um total de 149 pacientes (42,5%) apresentaram uma resposta positiva ao SGRQ (redução de ≥ 4 unidades em relação à linha de base) no grupo que utilizou BDP/FOR/G, em comparação com 119 pacientes (33,5%) no grupo que utilizou BUD/FOR.

A revisão sistemática realizada por **Axson et al. (2020)**(67) não encontrou diferenças estatisticamente significativas nos questionários de qualidade de vida relacionados à saúde (-1,12) entre os tratamentos avaliados. No entanto, a revisão sistemática conduzida por **Rogliani et al. (2022)**(68) evidenciou que a terapia combinada de ICS/LABA/LAMA resultou em uma melhora significativa na pontuação do questionário de saúde respiratória de *St. George's* (MD geral de -1,55 pontos, IC 95% de -1,89 a -1,22).

A revisão sistemática de **Ismaila e col. 2022**(70) mostrou que a combinação de terapia tripla FF/UMEC/VI melhorou o escore de SGRQ em relação a outras terapias triplas após 12 semanas e o mesmo foi identificado após 24 semanas, exceto pela comparação com a terapia BUD/FOR/TIO. Não houve diferença significativa entre FF/UMEC/VI e BDP/FOR/G.

- **Eventos adversos**

BDP/FOR/G vs BDP/FOR

Com relação aos desfechos de eventos adversos, quando comparado com a terapia dupla, os seguintes resultados foram encontrados por ECRs, sendo no estudo de **Singh, 2016a** (63) foram

relatados eventos adversos por 368 (54%) pacientes com **BDP/FOR/G** e 379 (56%) com **BDP/FOR**. Em **Singh, 2016b** (64) foram relatados em 7,4, 5,7 e 8,0% dos pacientes que receberam **BDP/FOR/+G** 12,5, 25 e 50 µg, respectivamente, contra 11% dos pacientes que receberam apenas BDP/ FOR. O ECR de **Dean, 2020** reportou 3 eventos adversos para terapia tripla fixa comparado com 7 para terapia dupla. Já no ECR conduzido por **Beeh, 2021**(66): foi verificada semelhança na ocorrência dos eventos entre os tratamentos (15,5%, 18,7% e 15,4% com **BDP/FOR/G** DPI e pMDI, e BDP/FOR, respectivamente); a maioria era leve ou moderada, com poucos relacionados ao tratamento.

BDP/FOR/G vs BDP/FOR+TIO vs TIO

Os resultados do estudo conduzido por **Vestbo, 2017**(41) reportaram que os três grupos apresentaram eventos adversos: 594 (55%) no grupo de terapia tripla fixa, 622 (58%) no grupo tiotrópio e 309 (58%) no grupo tripla aberta. Os eventos adversos, foram, na sua maioria, de intensidade leve a moderada.

BDP/FOR/G vs IND/G

Papi, e col. 2018 (39) reportaram eventos adversos similares entre os ambos os grupos, com manifestações leves a moderadas na sua maioria, tendo apenas um evento adverso em cada grupo, que foi disuria e fibrilação atrial, no grupo **BDP/FOR/G** e **IND/G**, respectivamente

BDP/FOR/G vs BUD/FOR

Zheng, e col. 2021 (38) reportaram eventos adversos em 61,1% dos pacientes do grupo **BDP/FOR/G** e 67,0% nos pacientes do grupo **BUD / FOR**. A maioria dos EA foram classificadas como leve ou moderada.

As revisões sistemáticas com metanálise mostraram resultados compatíveis, **Axson, 2020**(67), mostrou que não foram encontradas diferenças em eventos adversos (1,02 (IC95%: 0,96 a 1,08) para as terapias avaliadas, o mesmo foi observado por **Rogliani, 2022**(68), em que os resultados de segurança mostraram que ICS/LABA/LAMA FDC não proporcionou aumento no risco de eventos adversos totais (RR geral 1,03, IC95% 0,98–1,08) quando comparado com terapia fixa dupla, contudo, houve aumento significativo no risco de eventos adversos cardiovasculares (RR 1,29, IC95% 1,10–1,51; p < 0,01).

- **Mortalidade**

Em relação ao desfecho mortalidade, a revisão sistemática de **Lee et al. (2019)** (69) indicou uma tendência de redução do risco de mortalidade cardiovascular com essa terapia, mas sem significância estatística. No entanto, as revisões de **Axson et al. (2020)** (67) e **Rogliani et al. (2022)** (68) demonstraram de forma mais conclusiva que a terapia tripla reduz significativamente o risco de mortalidade em comparação com terapias duplas. O estudo de **Calzetta et al. (2021)** (71) concluiu que a terapia ICS/LABA/LAMA teve uma redução significativa no risco de mortalidade por todas as causas em comparação com terapias duplas, especialmente nos estudos ETHOS e IMPACT. Adicionalmente, a análise destacou a superioridade das combinações de dose fixa contendo ICS na redução da mortalidade. A análise agrupada dos estudos TRILOGY (Trimbow® vs BDP/FF extrafino), TRINITY (Trimbow® vs tiotrópio ou BDP/FF extrafino + tiotrópio) e TRIBUTE (Trimbow® vs indacaterol/glicopirrônio) revelaram o efeito potencial das combinações contendo ICS extrafino em um único inalador na mortalidade dos de pacientes com DPOC grave a muito grave com risco aumentado de exacerbações (≥ 1 exacerbação moderado ou grave no último ano). Na análise, o risco de eventos fatais não respiratórios foi significativamente reduzido com tratamentos contendo corticoide inalatório extrafino versus tratamentos sem corticoide inalatório (HR: 0,65, 95% IC: 0,43–0,97, p=0,037). É importante ressaltar que, de acordo com as orientações do GOLD 2023, as diminuições na mortalidade estão associadas a um efeito de classe, o que torna as terapias triplas fixas seguras para o tratamento da DPOC e importantes na redução da mortalidade. Essas evidências, juntamente com as orientações do GOLD 2023, indicam que as terapias triplas fixas são seguras e associadas a uma diminuição na mortalidade em pacientes com DPOC.

- **Pneumonia**

BDP/FOR/G vs BDP/FOR

Quando comparado BDP/FOR/G com BDP/FOR para o desfecho de pneumonia, o ECR de **Sing, 2016a** (63), mostrou que pneumonia relacionada ao tratamento foi relatada em 23 pacientes no grupo BDP/FOR/G (3%) e em 18 (3%) do grupo BDP/FOR, destas 15 (2%) e 7 (1%) foram consideradas como eventos adversos sérios. No estudo de **Beeh, 2021** (66) a pneumonia foi relatada em 1 caso (0,3%) no grupo BDP/FOR/G DPI, em 2 casos (0,6%) no grupo BDP/FOR/G pMDI, sendo ambos consideradas como eventos adversos sérios. Não foi observada pneumonia no grupo BDP/FOR pMDI.

MAPESolutions – Dossiê de Valor

Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

BDP/FOR/G vs BDP/FOR+TIO vs TIO

No estudo de **Vestbo, 2017**(41) casos de pneumonia foram relatados em 28 (3%), 19(2%) e 12 (2%), nos grupos terapia tripla fixa, tiotrópio e terapia tripla aberta, respectivamente, das quais, 21, (2%), 14 (1%) e 9 (2%) foram consideradas como sérias.

BDP/FOR/G vs IND/G

No estudo de **Papi, 2018**(39) casos de pneumonia foram relatados em 28 (4%) e 27 (4%) nos grupos BDP/FOR/G e IND/G, respectivamente, das quais, 18 (2%) e 17 (2%) foram consideradas como sérias.

BDP/FOR/G vs BUD/FOR

No estudo de **Zheng, 2021**(38), quadro de pneumonia foi relatado em 8 casos (2,3%) no grupo BDP/FOR/G e em 13 casos (3,7%) no grupo BUD/FOR, das quais 4 (1,1%) e 9 (2,5%) foram consideradas como eventos adversos sérios.

As revisões sistemáticas com metanálise em rede de **Lee, 2019**(69), **Axson, 2020**(67) e **Rogliani, 2022** (68) reportaram resultados semelhantes para o desfecho de pneumonia, ou seja, quando comparado a outros tratamentos, a terapia tripla aumentou o risco de desenvolvimento de pneumonia em pacientes com DPOC.

Adesão ao tratamento

BDP/FOR/G vs BDP/FOR

O estudo de **Sing, 2016a** (TRILOGY) mostrou que a adesão ao tratamento por pacientes que receberam terapia tripla fixa com BDP/FOR/G foi de 95,6% comparado com a adesão ao tratamento de pacientes que receberam terapia dupla BDP/FOR de 95%. O estudo TRIDENT (**Sing, 2016b**) apenas avaliou a adesão geral dos pacientes ao tratamento, resultando em 99,4% de adesão.

BDP/FOR/G vs BDP/FOR+TIO vs TIO em monoterapia

Pacientes que receberam terapia tripla fixa com BDP/FOR/G apresentaram adesão ao tratamento de 94,6%, pacientes que receberam monoterapia com TIO apresentou uma aderência de 94,3% e pacientes que receberam tratamento com a terapia tripla aberta BDP/FOR+TIO apresentaram aderência de 94,4%.

MAPESolutions – Dossiê de Valor

BDP/FOR/G vs IND/G

O estudo **TRIBUTE** mostrou que pacientes que receberam tratamento com a terapia tripla fixa BDP/FOR/G apresentaram adesão de 98,6% em comparação com pacientes que receberam tratamento com a terapia dupla IND/G, com adesão de 98,4%.

Em suma, os resultados descritos acima, tanto dos ensaios clínicos randomizados como das revisões sistemáticas evidenciam que a utilização da terapia tripla fixa composta por dipropionato de beclometasona a 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado a 6 µg e brometo de glicopirrônio a 12,5 µg em indivíduos com DPOC resulta em melhorias significativas nos indicadores de VEF1, bem como na redução das taxas de exacerbações e promovem prolongamento do intervalo até a primeira exacerbação moderada a grave. Além disso, essa abordagem terapêutica proporciona ganhos nos escores dos questionários de qualidade de vida, abrangendo tanto o *St. George's* como o *CAT*, sugerindo uma notável melhoria na qualidade de vida dos pacientes que adotam o tratamento com dispositivo único. Os estudos indicam uma diminuição no risco de eventos adversos e, conseqüentemente, de mortalidade. Os resultados também destacam uma alta adesão a esse tratamento entre os pacientes.

A Tabela 8 a seguir detalha os resultados dos desfechos avaliados pelos estudos reportados acima com detalhes de valores de p e intervalo de confiança, estão separados por tipo de estudo.

Tabela 8. Descrição dos desfechos dos estudos incluídos

Autor, ano	Delineamento	Tecnologia e comparador	Desfecho	Resultado por Braço	Tamanho do efeito	Direção do efeito
Singh, 2016a	ECR/Adesão	BDP/FOR/G vs BDP/FOR	<ol style="list-style-type: none"> Adesão FEV1 TDI SGRQ Exacerbação Eventos adversos Pneumonia 	<ol style="list-style-type: none"> BDP/FOR/G 95,6 e BDP/FOR 95% na adesão A terapia tripla melhorou VEF1 pré e pós dose de 2h após 26 e 52 semanas Na semana 26 foi 1,71 para DBP/FORG e 1,50 para DBP/FOR; Semana 52 BDP/FOR/G 2,03 E BDP/FOR 1,81 Melhorou a pontuação na semana 4,12 e 52 BDP/FOR/G taxa anual de 0,41 BDP/FOR taxa anual de 0,53 BDP/FOR/G: 368 (54%) e BDP/FOR: 379 (56%) BDP/FOR/G 23 (3%) e BDP/FOR 18 (3%) 	<ol style="list-style-type: none"> Não se aplica VEF1 pré-dose semana 26: 0,081 ml (IC 95% 0,052- 0,0109; p <0,001); VEF1 pré-dose na semana 52: 0,063 ml (IC 95% 0,032-0,094; p <0,001); VEF1 2 h pós dose na semana 26: 0,17 ml (IC 95% 0,086–0,147; p <0,001) VEF1 2h pós-dose na semana 52: 0,103 ml (IC 95% 0,069–0,137; p<0,001); VEF1 pré-dose (aumento ≥100 ml da linha de base) semana 26: 42% vs 24%; p <0,001; VEF1 pré-dose (aumento ≥100 ml da linha de base) na semana 52: 38% vs 23%; p <0,001 TDI na semana 26 0,21 unidades [IC95%: -0,08 a 0,51]) Na semana 52: -1,69 (IC95%: -3,20 a -0,17; p=0,029) RR (razão de taxa) 0,77 (IC95%: 0,65 a 0,92;p=0,005); Não se aplica Não se aplica 	<ol style="list-style-type: none"> Sem avaliação estatística Favorece o dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol dihidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg Sem diferenças Favorece dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol dihidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg Favorece o dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol dihidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg Menor no dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-

						hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg 7. Não se aplica
Singh, 2016b	ECR/Adesão	BDP/FOR/G vs BDP/FOR+G	<ol style="list-style-type: none"> 1. VEF1 2. Eventos adversos 3. Adesão 	<p>1. Média VEF1 AUC_{0-12h} no dia 7: BDP / FOR /G 12,5 µg: 0,087 ml; BDP / FOR /G 25 µg 0,100 ml; BDP / FOR /G 50 µg 0,112 ml; BDP / FOR /G 50 µg vs G 12,5 µg 0,025 ml;</p> <p>AUC_{0-12h} de VEF1 no dia 1: BDP/FOR 1,437 ml; BDP/FOR/G 12,5 µg 1,488 ml; BDP/FOR/G 25 µg 1,514 ml; BDP/FOR/G 52 µg 1,534 ml</p> <p>No Dia 7, as diferenças no pico de VEF1 entre BDP/FOR/G foram de 83 ml para a dose de 12,5 µg, 90 ml para a dose de 25 µg e 101 ml para a dose de 50 µg;</p> <p>2. BDP/FOR/G 12,5 µg: 13 (7,4%), BDP/FOR/G 25 µg: 10 (5,7%), BDP/FOR/G 50 µg: 14 (8%), BDP/FOR: 19 (11%)</p> <p>3. 99,4%</p>	<p>1. Média VEF1 AUC_{0-12h} no dia 7: BDP / FOR /G 12,5 µg: 0,087 ml (IC95%: 0,059 a 0,114, p< 0,01); BDP / FOR /G 25 µg 0,100 ml (IC95%: 0,073 a 0,128, p< 0,01); BDP / FOR /G 50 µg 0,112 ml (IC95%: 0,085 a 0,139, p< 0,01); BDP / FOR /G 50 µg vs G 12,5 µg 0,025 ml (IC95%: 0,003 a 0,048, p=0,027);</p> <p>AUC_{0-12h} de VEF1 no dia 1: BDP/FOR/G 12,5 µg vs BDP/FOR p <0,001; BDP/FOR/G 25 µg vs G BDP/FOR/G 12,5 µg p <0,05; BDP/FOR/G 50 µg vs G 12,5 µg e 25 µg + BDP/FOR p <0,05</p> <p>Os valores de pico para VEF1 e CVF nos grupos de BDP/FOR/G (p<0,001) do que o grupo de BDP/FOR nos Dias 1 e 7</p> <p>2. Sem avaliação estatística</p> <p>3. Sem avaliação estatística</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Favorece o dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol dihidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg 2. Sem análise estatística porém favorece o dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol dihidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg 3. Não se aplica
Vestbo, 2017	ECR/Adesão	BDP/FOR/G vs BDP/FOR+TIO vs TIO	<ol style="list-style-type: none"> 1. VEF1 2. Exacerbação 3. Eventos adversos 4. Pneumonia 5. Adesão 	<p>1. Alterações médias ajustadas da linha de base no VEF1 pré-dose na semana 52: BDP/FOR/G: 0,082 ml, TIO: 0,021 vs BDP/FOR+TIO: 0,085 ml;</p>	<p>1. Terapia tripla fixa foi superior ao tiotrópio (diferença média ajustada 0,061 ml [IC 95% 0,037 a 0,086]; p <0,0001) e não inferior para o triplo</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Em favor do Trimbow quando comparado com monoterapia com TIO e não inferior a terapia tripla aberta

<p>6. Qualidade de vida</p>	<p>Na média ao longo do período de tratamento, as mudanças médias ajustadas em relação ao valor basal no VEF1 pré-dose foram de 0,080 ml BDP/FOR/G, 0,022 ml para TIO e 0,091 ml para BDP/FOR+TIO</p> <p>2. Taxa de exacerbação anual por paciente para BDP/FOR/G : 0,46 (0,41-0,51), TIO: 0,57 (0,52-0,63) e BDP/FOR+TIO: 0,45 (0,39-0,52)</p> <p>3. DBP/FOR/G: 5290 (55%), TIO: 622 (58%) e BDP/FOR+TIO: 309 (58%)</p> <p>4. DBP/FOR/G: 28 (3%), TIO: 19 (2%) e BDP/FOR+TIO: 12 (2%)</p> <p>5. DBP/FOR/G: 94,6%, TIO: 94,3% e BDP/FOR+TIO: 94,3%</p> <p>6. Semana 26: BDP/FOR/G 508 (47%), TIO 438 (41%), BDP/FOR+G 276 (51%) Semana 52 DBP/FOR/G: 494 (46%), TIO 423 (39%) BDP/FOR+TIO 254 (47%)</p>	<p>aberto (0,003 ml [-0,033 a 0,027]; p = 0,085);</p> <p>A diferença média ajustada no VEF1 entre BDP/FOR/G vs TIO: 0,058 ml (0,039 a 0,077; p<0,0001), BDP/FOR/G vs BDP/FOR+TIO: -0,011 ml (-0,034 a 0,012; p = 0,34).</p> <p>2. BDP/FOR/G vs TIO: RR 0,80 (IC95%: 0,69-0,92, p = 0,0025) e similar entre as terapias triplas</p> <p>3. Não se aplica</p> <p>4. Não se aplica</p> <p>5. Não se aplica</p> <p>6. Semana 26 BDP/FOR/G vs TIO: 1,32 (IC95% 1,10 a 1,57, p=0,0024) BDP/FOR/G vs BDP/FOR+G 0,81 (IC95% 0,65 a 1,00, p=0,0486) BDP/FOR+G vs TIO 1,63 (IC95% 1,32 a 2,02, p<0,0001) Semana 52 BDP/FOR/G vs TIO 1,33 (IC95% 1,11 a 1,59, p=0,0019) BDP/FOR/G vs BDP/FOR+G 0,91</p>	<p>2. Em favor do dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol dihidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg quando comparado com monoterapia com TIO e similar a tripla aberta</p> <p>3. Menor para o Trimbow</p> <p>4. Menor para os comparadores</p> <p>5. Maior para o dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol dihidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg</p> <p>6. Favorece o dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol dihidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg</p>
-----------------------------	---	---	---

				(IC95% 0,73 a 1,13, p=0,37)	
				BDP/FOR+G vs TIO 1,47	
				(IC95% 1,18 a 1,83, p=0,0006)	
Papi, 2018	ECR/Adesão	BDP/FOR/G vs IND/G	<p>1. Redução de VEF1 na semana 12 e semana 40 em relação a terapia dupla IND/G</p> <p>2. Exacerbação anual</p> <p>1. VEF1 BDP/FOR/G: 0,25 e IND/G: 0,59</p> <p>2. Exacerbação 3. BDP/FOR/G: 490 (64%) e</p> <p>3. Eventos adversos IND/G: 516 (67%)</p> <p>4. Pneumonia 4. BDP/FOR/G: 28 (4%) e IND/G: 17 (4%)</p> <p>5 Adesão 5. BDP/FOR/G: 98,6% e IND/G: 98,4%</p> <p>6. Qualidade de vida 6. Redução no escore nas semanas 4 (-1,96), 12 (-1,75) 26 (-1,43), 40 (-1,62), 52 (-1,64) e ao longo de todo tratamento (-1,68)</p>	<p>1. p<0,001</p> <p>2. RR 0,848 (IC95%: 0,723-0,995; p = 0,043)</p> <p>3. Não se aplica</p> <p>4. Não se aplica</p> <p>5. Não se aplica</p> <p>6. Semana 26 p<0,05; semana 40 e 52 p<0,01; Semana 4, 12 e todo tratamento p<0,001</p>	<p>1. Favorece o dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg</p> <p>2. Favorece o dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg</p> <p>3. Menor no dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg</p> <p>4. Menor no comparador</p> <p>5. Maior no dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg</p> <p>6. Favorece dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e</p>

brometo de glicopirrônio
12,5 µg

Dean, 2020	ECR	BDP/FOR/G vs BDP/FOR	1. FEV1	<p>1. VEF1 AUC 0-12 no dia 5 comparado ao dia 1 pré-dose: BDP/F/G teve um efeito maior do que BDP/F com diferença média de 104 ml (IC95%: 37 a 171, p = 0,0071)</p> <p>VR AUC 0-12 no dia 5 comparado ao dia 1 pré-dose: maior com BDP / F / G em comparação com BDP / F, com diferença média - 163 ml (IC95%: - 263 a - 64, p = 0,0028)</p> <p>Pico VEF1: diferença média de 120 ml; p = 0,0016; Pico VR: diferença média - 79 ml; p = 0,11</p> <p>AUC 0-12 mudança no dia 5 em relação a linha de base (onde pacientes receberam apenas BDP):</p> <p>Comparando com BDP/F: VEF1 AUC 0-12 (diferença média 227 ml p <0,0001), VR AUC 0-12 (diferença média - 558 ml p <0,0001)</p> <p>Comparando com BDP/F/G: VEF1 AUC 0-12 (diferença média 320 ml p <0,0001), VR AUC 0-12 (diferença média - 678 ml p <0,0001)</p>	<p>1. Favorece dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg</p>	
Zheng, 2021	ECR	BDP/FOR/G vs BUD/FOR	<p>1. VEF1</p> <p>2. Exacerbação</p> <p>3. Eventos adversos</p> <p>4. Pneumonia</p> <p>5. Qualidade de vida</p>	<p>2. Redução de 43% no grupo de BDP/FOR/G vs BUD/FOR; no grupo BDP/FOR/G 66 (18%) tiveram 1 ou mais exacerbação vs com 109 (30,7% em BUD/FOR</p> <p>3. BDP/FOR/G: 215 (61,1%) vs BUD/FOR: 238 (67%)</p> <p>4. BDP/FOR/G: 8 (2,3%) vs BUD/FOR: 13 (3,7%)</p>	<p>1. VEF1 pré-dose e pós-dose de 2 horas na Semana 24, BDP/FF/G vs BUD/FF, com diferença média de 62 ml (IC95%: 38 a 85) e 113 ml (IC95%: 87 a 140) respectivamente (p < 0,001)</p> <p>Na Semana 24, 91 (25,9%) pacientes apresentaram uma alteração de ≥100 ml em relação ao valor basal no VEF1 pré-dose da manhã no grupo BDP/FF/G, vs com 43 (12,1%) no grupo BUD/FF (RC 2,58 IC95%: 1,72 a 3,85; p < 0,001)</p>	<p>1. Favorece dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg</p> <p>2. Favorece dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol</p>

5. Na semana 24, 149 pacientes (42,5%) no geral foram respondedores do SGRQ (redução de pelo menos 4 unidades em relação ao valor basal) com BDP/FF/G, em comparação com 119 (33,5%) com BUD/FF

2. Taxa de exacerbação anual 43% menor em BDP/FOR/G ($p < 0,001$); Tempo até a primeira exacerbação menor em BDP/FOR/G RR 0,55 (IC95%: 0,40 a 0,75 $p < 0,001$)
3. Não se aplica
4. Não se aplica
5. Diferença média BDP/FOR/G vs BUD/FOR OR 1,48 (IC95%: 1,07 a 2,05 $p = 0,018$)

di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg
3. Menor para dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg
4. Menor para dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg
5. Favorece dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg

Beeh, 2021	ECR	BDP/FOR/G vs BDP/FOR	1. FEV1 2. Eventos adversos	<p>1. Redução em relação a linha de base em VEF1 auc 0-12H: BDP/FOR/G pMDI 105 (IC95%: 90 a 120, p<0,001); BDP/FOR/G DPI 85 ml (IC95%:70 a 99, p<0,001);</p> <p>VEF1 no repouso: BDP/FOR/G pMDI 54 ml (IC95%: 37 a 72, p<0,001) e BDP/FOR/G DPI 57 ml (IC95%: 40 a 74, p<0,001).</p> <p>No dia 28, apresentaram redução de FEV1 de ≥100 ml em relação a linha de base, resultando em RR de 1,03 (IC95%: 0,69 a 1,53; p=0,890) para BDP/ FOR /G DPI vs pMDI, 3,13 (IC95%: 2,00 a 4,88; p<0,001) para BDP/ FOR /G pMDI vs BDP/FF e 3,22 (IC95%: 2,06 a 5,01; p<0,001) para BDP/ FOR /G DPI vs BDP/FOR.</p> <p>2. BDP/FOR/G DPI 55 (15,5%); BDP/FOR/G pMDI 67 (18,7%) e BDP/FOR pMDI 55 (15,4%)</p>	<p>1. Favorece dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg</p> <p>2. Não se aplica</p>
Lee, 2019	RSNMA	LAMAs vs LABAs vs ICSs, vs ICS/LAMA/LABA vs LAMA/LABA vs ICS/LABA vs Placebo	1. Exacerbação 2. Mortalidade 3. Pneumonia	<p>1. Reduziu exacerbações totais ICS/LABA/LAMA vs placebo -0,81 (IC95%: -1,00 a -0,64); reduziu exacerbações moderadas a grave ICS/LABA/LAMA vs placebo -0,82 (IC95%: -1,10 a -0,56); 2. Reduziu mortalidade ICS/LABA/LAMA vs placebo -0,43 (IC95%: -0,75 a -0,11); reduziu mortalidade cardiovascular ICS/LABA/LAMA vs placebo -0,56 (IC95%: -1,49 a -0,33);</p> <p>3. Pneumonia ICS/LABA/LAMA vs placebo -0,66 (IC95%: 0,33 a 1,00);</p>	<p>1. Favorece ICS/LABA/LAMA</p> <p>2. Favorece ICS/LABA/LAMA</p> <p>3. Maior com ICS/LABA/LAMA</p>
Axson, 2020	RSNMA	LABA vs LAMA vs LABA+LAMA vs ICS LABA+ICS	1. Exacerbação 2. Mortalidade 3. Eventos adversos 4. Pneumonia	<p>1. Reduziu exacerbações de longo prazo HR 0,85 (95% CI: 0,78 a 0,94); Reduziu exacerbações no curto prazo HR 0,67 (IC 95%: 0,49 a 0,92)</p> <p>2. Reduziu mortalidade HR: 0,72 (95% CI: 0,59 a 0,89);</p> <p>3. Redução de eventos adversos HR: 1,02 (95% CI: 0,96 a 1,08)</p> <p>4. Aumentou o risco de pneumonia HR: 1,35 (95% CI: 1,10 a 1,67)</p>	<p>1. Favorece ICS/LABA/LAMA</p> <p>2. Favorece ICS/LABA/LAMA</p> <p>3. Favorece ICS/LABA/LAMA</p> <p>4. Maior em ICS/LABA/LAMA</p>

Calzetta, 2021	RSNMA	ICS/LABA/LAMA vs LABA/LAMA vs ICS/LAMA	1. Mortalidade	<p>1. Mortalidade total (por todas as causas): não houve diferença significativa $P > 0,05$ (estudos ETHOS, KRONOS, IMPACT e TRILOGY)</p> <p>Mortalidade como desfecho pré-especificado: redução no risco de mortalidade por todas as causas durante o tratamento para MD ICS / LABA / LABA FDC vs LABA / LABA FDC (RR 0,59 IC95% 0,35 - 0,97, $P < 0,05$) e MD ICS / LABA FDC vs LABA / LABA FDC (RR 0,61 IC95% 0,38 - 0,99, $P < 0,05$);</p> <p>Superioridade das combinações de dose fixa contendo MD ICS na redução do risco de mortalidade por todas as causas (SUCRA); Mortalidade cardiovascular menor para MD ICS / LABA / LABA FDC vs LABA / LABA FDC (RR 0,44 IC 95% 0,19 - 0,97, $P < 0,05$) (ETHOS e IMPACT)</p>	1. Favorece ICS/LABA/LAMA
Rogliani, 2021	RSNMA	BUD/GLY/FOR vs FF/UMEC/ VI vs ICS/LABA vs LABA/LAMA	<p>1. VEF1</p> <p>2. Exacerbação</p> <p>3. TDI</p> <p>4. Qualidade de vida</p> <p>5. Eventos adversos</p> <p>6. Mortalidade</p> <p>7. Pneumonia</p>	<p>1. ICS/LABA/LAMA FDC melhorou significativamente ($p < 0,001$) VEF 1 (MD geral 59 ml, IC95% 45–72) comparado com a terapia dupla. Na metanálise em rede, não foram identificadas diferenças entre as diferentes combinações de terapias triplas ICS/LABA/LAMA. TIO + BDP/FOR e UMEC + FF /VI.</p> <p>2. Na metanálise pareada ICS/LABA/LAMA FDC reduziu significativamente ($p < 0,001$) o risco de exacerbação moderada ou grave (RR geral 0,77, IC95% 0,71–0,83) comparado com a terapia dupla; Na metanálise em rede, não foram identificadas diferenças na taxa de exacerbação entre as diferentes combinações de terapias triplas ICS/LABA/LAMA</p> <p>3. Na metanálise pareada ICS/LABA/LAMA FDC melhorou TDI (MD geral 0,30 pontos, IC 95% 0,23–0,37) comparado com a terapia dupla.</p>	<p>1. Favorece ICS/LABA/LAMA</p> <p>2. Favorece ICS/LABA/LAMA</p> <p>3. Favorece ICS/LABA/LAMA</p> <p>4. Favorece ICS/LABA/LAMA</p> <p>5. Não se aplica</p> <p>6. Favorece ICS/LABA/LAMA</p> <p>7. Aumentou em ICS/LABA/LAMA</p>

Na metanálise em rede, não foram identificadas diferenças no TDI entre as diferentes combinações de terapias triplas ICS/LABA/LAMA

4. Na meta-análise pareada ICS/LABA/LAMA FDC melhorou escore do SGRQ (MD geral -1,55 pontos, IC 95% -1,89 – -1,22) comparado com a terapia dupla; Na meta-análise em rede, não foram identificadas diferenças no escore do questionário SGRQ entre as diferentes combinações de terapias triplas ICS/LABA/LAMA

5. Na metanálise pareada ICS/LABA/LAMA não aumentou o risco de eventos adversos totais (RR geral 1,03, IC 95% 0,98–1,08), porém, aumentou significativamente o risco de eventos adversos cardiovasculares (RR 1,29, 95% CI 1,10–1,51; $p < 0,01$) comparado com a terapia dupla. Na meta-análise em rede, não foram identificadas diferenças risco de eventos adversos entre as diferentes combinações de terapias triplas ICS/LABA/LAMA;

6. Na metanálise pareada ICS/LABA/LAMA reduziu significativamente o risco de mortalidade por todas as causas (RR 0,75, IC 95% 0,58–0,96; $p < 0,05$) comparado com a terapia dupla. Na metanálise em rede, não foram identificadas diferenças na mortalidade entre as diferentes combinações de terapias triplas ICS/LABA/LAMA

7. Risco de pneumonia (RR 1,66, 95% CI 1,42– 1,94; $p < 0,001$) aumentado para ICS/LABA/LAMA

Ismaila,
2022

RSNMA

ICS/LABA/LAMA
vs ICS/LABA vs

1. VEF1
2. Exacerbação

1. Após 24 semanas, a combinação FF/UMEC/VI apresentou melhores resultados na alteração da linha de base de VEF1 em comparação a

LAMA/LABA

3. Qualidade de vida

terapias triplas com BUD/GOR/G ($p < 0,0001$). Após 12 semanas foi melhor que todas as terapias triplas comparadas exceto para as combinações tiotrópio+salmeterol/propionato de fluticasona e TIO + BDP/FOR e UMEC + FF /VI ($p < 0,0001$ e $p = 0,0037$)).

2. A terapia tripla FF/UMEC/VI não apresentou melhorias significativas em relação a terapia tripla BDP/FOR/G ($p = 0,0774$).

3. Após 24 semanas FF/UMEC/VI resultou em uma melhora no TDI em comparação com UMEC + FF/VI e BUD/GLY/FOR. Não comparou com BDP/FOR/G para esse desfecho. A combinação de terapia tripla FF/UMEC/VI melhorou o escore de SGRQ em relação a outras terapias duplas após 12 e 24 semanas. O mesmo foi identificado após 24 semanas comparado com terapias triplas, exceto pela comparação com a terapia BUD/FOR/TIO.

Legenda:VEF1: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; BDP: Beclometasona ; FOR: Formoterol ;G: Glicopirrônio ; BUD: Budesonida; IND: Indacaterol; TIO: Tiotrópio; UMEC: Umeclidínio; VI: Vilanterol; FF: Fluticasona; SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*; TDI: índice de Dispnea Transicional; ICS: Corticosteroide Inalatório; LABA: $\beta 2$ agonista de ação prolongada; LAMA: Antagonista muscarínicos de ação prolongada; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; RSNMA: Revisão Sistemática com Meta-Análise em Rede

Avaliação da qualidade da evidência

Com o objetivo de avaliar a qualidade na evidência analisada, foi aplicada a *ferramenta Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*, em que foram consideradas diferentes características metodológicas e resultados provenientes do corpo de evidências para avaliação da qualidade dos desfechos de interesse (Tabela 9). A qualidade da evidência foi alta para todos os desfechos analisados.

Tabela 9. Avaliação da qualidade de evidência através da ferramenta GRADE.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA							RESULTADOS*		
Nº dos estudos	Desenho	Risco viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Efeito [IC 95%]	Qualidade da evidência	Importância
BDP/FOR/G versus BDP/FOR									
VEF1									
1	ECR ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	0,103 ml (0,069–0,137)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Exacerbação									
1	ECR ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	0,77 (0,65 a 0,92)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos Adversos									
1	ECR ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Emergentes do tratamento: 368 (54%) vs 379 (56%) Descontinuação do medicamento: 35 (5%) vs 33 (5%) Morte: 15 (2%) vs 16 (2%)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Pneumonia									
1	ECR ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	23 pacientes no grupo BDP/FOR/G (3%) 18 pacientes (3%) do grupo BDP/FOR, destas 15 (2%) e 7 (1%) foram consideradas como eventos adversos sérios.	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
BDP/FOR/G versus Tiotrópio versus BDP/FOR + Tiotrópio									
VEF1									
1	ECR ^b	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	0,058 L (0,039 a 0,077)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Exacerbação									
1	ECR ^b	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	0,52 a 0,95	⊕⊕⊕⊕	IMPORTANTE

MAPESolutions – Dossiê de Valor

Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

								ALTA	
Eventos Adversos									
1	ECR ^b	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	EA gerais 594 (55%) vs 622 (58%) vs 309 (58%) Descontinuação do medicamento: 33 (3%) vs 62 (6%) vs 15 (3%)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Pneumonia									
1	ECR ^b	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	28 (3%) vs 19 (2%) vs 12 (2%)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
BDP/FOR/G versus BUD/FOR									
VEF1									
1	ECR ^c	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	OR: 2,58 (IC95%: 1,72 a 3,85)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Exacerbação									
1	ECR ^c	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	0,57 (IC95%: 0,42 a 0,77)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos									
1	ECR ^c	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	EA: 215 (61,1%) vs 238 (67%) Morte: 1 (0,3) vs 3 (0,8)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Pneumonia									
1	ECR ^c	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	8 (2,3%) vs 13 (3,7%)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
BDP/FOR/G versus IND/G									
Exacerbação									
1	ECR ^d	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	0,848 (0,723 a 0,995),	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos									
1	ECR ^d	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	EA: 490 (64%) vs 516 (67%) Morte: 16 (2%) vs 21 (3%), não relacionadas aos medicamentos em estudo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

Pneumonia									
1	ECR ^e	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	28 (4%) vs 17 (4%)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
BDP/FOR/G vs BDP/FOR									
VEF1									
1	ECR ^d	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	104 ml (IC95%: 37 a 171, p = 0,0071)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos									
1	ECR ^e	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	EA: BDP/FOR/G 12,5 µg = 13/175 (7,4%), BDP/FOR/G 25 µg = 10/175 (5,7%), BDP/FOR/G 50 µg = 14/175 (8,0%), BDP/FOR = 19/172 (11,0%)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

*Resultados reportados referentes ao último desfecho avaliado

Legenda:VEF1: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; BDP: Beclometasona; FOR: Formoterol ;G: Glicopirrônio ; BUD: Budesonida; IND: Indacaterol

Explicação:

- a- Dados referentes ao estudo Singh et al, 2016^a
- b- Dados referentes ao estudo Vestbo et al, 2017
- c- Dados referentes ao estudo Zheng et al, 2021
- d- Dados referentes ao estudo Papi et al, 2018
- e- Dados referentes ao estudo Singh et al, 2016^b

Evidências complementares

Marth, 2021 (72)

Estudo prospectivo, não intervencional, aberto, multicêntrico, realizado em clínicas pulmonares e gerais em toda a Áustria, em pacientes com DPOC moderada a grave, classificadas de acordo com GOLD, e não tratadas adequadamente por uma combinação de ICS e LABA ou LABA e LAMA e por este motivo precisavam de tratamento de manutenção com terapia tripla de dose fixa, com ICS, LABA e LAMA administrados via pMDI (Trimbow®), o qual foi prescrito de forma habitual dentro da prática médica.

Os pacientes foram acompanhados por um período entre 48-56 semanas (posteriormente referido como 52 semanas). Foram coletados dados demográficos, dados relacionados à história médica, incluindo grau de DPOC, gravidade dos sintomas antes do tratamento. Além disto, foram coletados na primeira visita e nas visitas subsequentes parâmetros da função pulmonar como: volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1), capacidade vital forçada (CVF), pico de fluxo expiratório (PFE), fluxo expiratório forçado médio 25% e 50% (FEF 25, FEF 50), VR (opcional) ou capacidade pulmonar total (CPT) (opcional). As pontuações dos sintomas para dispneia, expectoração e tosse foram avaliadas através de um questionário que classifica os sintomas como “ausente”, “<2 vezes por semana”, “≥ 2 vezes por semana até diariamente” e “diário”. Finalmente, no início do estudo, após 12 semanas e após 52 semanas, a carga da DPOC para o paciente individual foi medida usando o Teste de Avaliação da DPOC (CAT), e os pacientes foram classificados com base na gravidade da limitação do fluxo de ar (GOLD grau 1-4) e utilizando a ferramenta de avaliação ABCD do GOLD. A tolerabilidade ao tratamento com BDP / FOR / G extrafino foi avaliada após 12 e 52 semanas e classificada em uma escala de 4 pontos de “muito boa” a “insatisfatória”.

Os objetivos deste estudo foram avaliar a eficácia da dose fixa de BDP/FOR/G extrafina em termos de mudança nos sintomas e redução das exacerbações em comparação com a linha de base, alteração nos parâmetros da função pulmonar determinados como parte do monitoramento de rotina da DPOC, melhora na carga da DPOC medida com o CAT, o grau de atividade física dos pacientes e a ocorrência de eventos adversos e sua gravidade no curso do tratamento.

Foram incluídos 265 pacientes adultos com diagnóstico de DPOC moderada a grave, que foram acompanhados de junho de 2018 a janeiro de 2020. Destes, 205 completaram todo o período

de observação, com 16 descontinuando devido a eventos adversos não graves (por exemplo, micose oral) e 5 devido a eventos adversos graves não relacionados ao medicamento (morte), e 39 pacientes foram perdidos para acompanhamento.

A idade média dos pacientes era de 67 anos, dois terços eram do sexo masculino e a duração média da DPOC antes da inclusão no estudo era de 7,8 anos. Um terço dos pacientes relatou atividades esportivas, 58% dessas 1–2 vezes por semana e 30% relataram praticar exercícios 3–4 vezes por semana. Oitenta e sete por cento (87%) dos pacientes eram fumantes ou ex-fumantes, 56% haviam parado de fumar antes do estudo e a média de anos-maço era de 43,8. A distribuição pela gravidade da DPOC de acordo com os critérios GOLD de 2018 indicou que 62,3% dos pacientes estavam no grupo B e 34% no grupo D. A distribuição por graduação espirométrica indicou que 24,9% dos pacientes estavam no GOLD Grau 2, 48,7% no Grau 3, e 22,6% no Grau 4. Comorbidades foram relatadas em 69% dos pacientes, sendo a mais frequente hipertensão (45%). Quase metade dos pacientes já estava em terapia tripla ICS + LABA + LAMA com múltiplos inaladores (terapia tripla aberta) no início do estudo, usando uma combinação de dois e, muitas vezes, três dispositivos inaladores diferentes; 23% estavam em um tratamento duplo LABA / LAMA; e 12,5% na terapia combinada ICS / LABA; já os demais pacientes receberam monoterapia LAMA, broncodilatadores de curta ação ou não receberam nenhum tipo de terapia anteriormente.

Em relação aos desfechos avaliados pelo estudo, verificou-se que a alteração nos parâmetros da função pulmonar VEF1 e CVF melhoraram significativamente ao longo de 52 semanas de tratamento com terapia tripla de dose fixa extrafina, VEF1 aumentando de um valor basal médio de $1,23 \pm 0,62$ ml para $1,33 \pm 0,62$ ml (médias, \pm DP; $p < 0,001$) após 52 semanas, VEF1 previsto de $43,41 \pm 17,07\%$ a $48,08 \pm 19,37\%$ ($p < 0,001$). Simultaneamente, a CVF aumentou de $2,22 \pm 0,87$ ml para $2,38 \pm 0,92$ ml ($p < 0,001$) e a CVF prevista de $62,32 \pm 18,40\%$ para $67,63 \pm 19,89\%$ ($p < 0,001$). Outras melhorias significativas também foram observadas para FEF 25 % e FEF 50%. A maioria dessas mudanças já eram aparentes após 12 semanas de observação e persistiram até o final do período de estudo.

Os escores de sintomas para dispneia, expectoração e tosse também melhoraram significativamente, tanto em toda a população do estudo ($p < 0,001$) bem como nos pacientes GOLD grau 3 e 4 ($p < 0,001$) e em pacientes do grupo GOLD B e D ($p < 0,001$).

Em relação a mudanças na pontuação CAT, houve declínio significativo e clinicamente relevante na pontuação média do CAT de $22,7 \pm 7,6$ no início do estudo para $15,5 \pm 7,5$, na última visita, o que equivale a uma redução média de -7,2 pontos ($p < 0,001$).

O grau de atividade física dos pacientes e a proporção de pacientes que praticam atividade física aumentou de 33% no início do estudo para 47% após 52 semanas de tratamento, no entanto, essa mudança não atingiu significância estatística ($p = 0,053$).

Exacerbações foram relatadas em 162 (63%) de 265 pacientes, no início do estudo, os quais relataram um total de 257 exacerbações durante os 12 meses anteriores ao estudo, a grande maioria das exacerbações foi moderada. Na visita final de acompanhamento no final do período de observação de 12 meses, esta situação melhorou significativamente com 77 (37%) de 205 pacientes relatando um total de 118 exacerbações. Notavelmente, o número total de exacerbações moderadas e graves diminuiu em -57,4% e -27,3%, respectivamente ($p < 0,001$).

Durante o período de estudo houve uma mudança acentuada em direção a um menor grau e grupo de DPOC, de modo que dos 78 pacientes originalmente classificados como GOLD D, após 52 semanas apenas 23 permaneceram classificados naquele grupo, com 55 pacientes reclassificados como B e 3 como A ($p < 0,001$);

A tolerabilidade da terapia tripla em dose fixa de BDP/FOR/G foi avaliada como muito boa e boa em 80% e 18,5% dos pacientes, respectivamente, como aceitável em 1,5% e como ruim por nenhum. No final do período de estudo 93,7% dos pacientes inscritos indicaram sua intenção de continuar o tratamento com a terapia tripla de dose fixa além do estudo.

Os autores concluem assim que, além das melhorias nos parâmetros da função pulmonar e redução dos sintomas, o estudo também mostrou que o BDP/FOR/G é benéfico em pacientes com obstrução moderada ao fluxo de ar, uma população não previamente avaliada em ECRs, indicando seu uso prático como terapia de manutenção mesmo em um segmento mais amplo de pacientes com DPOC que não respondem adequadamente a ICS/LABA ou combinações LABA/LAMA. Além disso, o uso de BDP/FOR/G diminuiu o número de pacientes que sofriam de exacerbações moderadas e graves e reduziu a taxa e gravidade de exacerbações e, em última análise, causou uma mudança expressiva de pacientes de graus e grupos de DPOC muito graves para menos graves. Essas mudanças ocorreram com apenas um mínimo de eventos adversos e, em conjunto, fornecem evidências de eficácia da terapia tripla de dose fixa extrafina BDP/FF/G

para uma ampla variedade de pacientes com DPOC em condições do mundo real, confirmando os achados em ECRs.

Gessner, 2022 – TriOptimize (73)

O estudo TriOptimize foi um estudo multicêntrico, não intervencional e prospectivo realizado em 148 locais na Alemanha entre novembro de 2017 e abril de 2020. Foram incluídos pacientes que apresentaram DPOC moderada a grave (com e sem asma), com pelo menos uma exacerbação nos últimos 12 meses anteriores ao início do tratamento com Trimbrow. Foram avaliados nos estudos os parâmetros de qualidade de vida do paciente com DPOC, função pulmonar e a adesão ao tratamento.

Um total de 2.623 pacientes forneceram dados para análise, com idade variando entre 33 e 94 anos e média de idade de 65,8 anos. Dos pacientes, 35,2% eram fumantes atuais e 51,3% eram ex-fumantes. A maioria dos pacientes (76,9%) apresentava pelo menos uma comorbidade. A maioria dos pacientes tinha DPOC moderada a grave (estágios 2 e 3 do GOLD, 83,4%)

No início do estudo, a pontuação média do CAT foi de 21,5. Os valores médios iniciais de VEF1, VR e sRtot foram 48,1% do previsto, 174,2% do previsto e 356,7% do previsto, respectivamente. A média basal de VEF1/CVF foi de 57,0%. A contagem média de eosinófilos no sangue foi de 219 células/ μ L, com 94,5% dos valores dentro da faixa normal (0-550 células/ μ L).

Após 6 meses de tratamento com efsITT, houve uma melhora significativa na pontuação total do CAT, com mais pacientes apresentando pontuação baixa e menos pacientes com pontuação alta. Os pacientes previamente tratados com ICS/LABA ou LAMA/LABA apresentaram as maiores melhorias na pontuação do CAT. As reduções também foram observadas nos itens individuais do CAT, sendo mais pronunciadas nos pacientes previamente tratados com ICS/LABA ou LAMA/LABA e no grupo GOLD B. Todas as alterações foram estatisticamente significativas (p-valor <0,05).

Após 6 meses de tratamento com efsITT, alterações médias significativas de 2,0 pontos percentuais no VEF 1%, 1,21% no VEF 1/FVC, -24,5 pontos percentuais (\pm -0,23kPa*s) no sRtot %pred, e -4,4 pontos percentuais (\pm -0,1 ml) em VD %pred foram observados na população geral. Os pacientes previamente tratados com ICS/LABA apresentaram as maiores alterações médias no VEF 1%pred (5,1 pontos percentuais \pm 134ml), sRtot %pred (-58,4 pontos percentuais \pm -0,53 kPa*s) e RV %pred (-16,0 pontos percentuais \pm -0,35 ml) em comparação com outros

MAPESolutions – Dossiê de Valor

Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

grupos de tratamento anteriores. sRtot %pred diminuiu significativamente em todos os subgrupos, exceto para pacientes previamente tratados com LAMA/LABA.

Observou-se uma redução significativa na porcentagem predita de VR apenas em pacientes previamente tratados com ICS/LABA, mas não em outro subgrupo.

No início do estudo, constatou-se que 12,8% dos pacientes apresentavam adesão ruim, 19,3% tinham adesão moderada e 67,8% demonstraram boa adesão ao tratamento. Após 6 meses, 43,9% dos pacientes com baixa adesão inicial e 64,8% dos pacientes com adesão moderada inicial melhoraram para uma boa adesão. No geral, após 6 meses de tratamento com efSITT, a grande maioria dos pacientes (76,5%) apresentou boa adesão, enquanto apenas 8,2% mantiveram uma adesão ruim.

Como resultado, 13,6% dos pacientes que abandonaram prematuramente o estudo (ou seja, a avaliação de eficácia não estava disponível após 6 meses) fizeram isso devido à baixa adesão ao tratamento.

Em conclusão, os resultados deste estudo não intervencionista indicam que a terapia tripla extrafina de inalador único é uma opção de tratamento valiosa para pacientes com DPOC moderada a grave que apresentam controle deficiente dos sintomas e risco de exacerbações, apesar do tratamento atual. O tratamento com terapia tripla extrafina de inalador único resultou em melhora da qualidade de vida relacionada à saúde, dos sintomas específicos da DPOC e dos parâmetros da função pulmonar após seis meses. Especificamente, os pacientes que receberam tratamento prévio com broncodilatadores de longa ação e antagonistas muscarínicos ou corticosteroides inalatórios combinados com broncodilatadores de longa ação obtiveram maior benefício com o escalonamento da terapia. Além disso, observou-se uma melhora na adesão do paciente ao tratamento com terapia tripla extrafina de inalador único, o que é particularmente importante para o controle a longo prazo da DPOC.

Pelaia, 2023 (74)

Estudo de centro único realizado na Unidade Respiratória do Hospital Universitário 'Magna Grécia' em Catanzaro, Itália, com pacientes diagnosticados com DPOC que estavam recebendo tratamento com a terapia de inalação única BDP/FF/G na dosagem de 87/5/9 µg. O principal objetivo do estudo foi investigar os efeitos da tripla terapia combinada em termos de controle dos sintomas, função pulmonar, redução de exacerbações e qualidade de vida dos pacientes

MAPESolutions – Dossiê de Valor

Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

com DPOC. Os dados foram coletados retrospectivamente ou prospectivamente, a partir de registros médicos, questionários de avaliação de sintomas e testes de função pulmonar.

No início do estudo, todos os pacientes inscritos tomavam regularmente combinações de ICS/LABA ou LABA/LAMA, mas apresentavam exacerbações frequentes de DPOC, falta de ar persistente e limitação de exercícios. A terapia BDP/FF/G foi prescrita de acordo com as indicações atuais de elegibilidade e foi administrada na dosagem de duas inalações a cada 12 horas. Terapias inalatórias previamente administradas, incluindo também agonistas β_2 - adrenérgicos de ação curta (SABA) ou LABA, foram descontinuadas.

O estudo incluiu um total de 22 pacientes com média de idade de $65,82 \pm 8,02$ anos e um índice de massa corporal (IMC) médio $23,50$ ($22,00$ – $29,25$) kg/m^2 . Na linha de base, a mediana do fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% (FEF25-75) foi de $29,00$ ($15,75$ – $35,75$) % do valor previsto. Além disso, as médias dos volumes residuais (VR) e VEF1 na linha de base foram de $168,2\% \pm 45,10\%$ e $43,91\% \pm 14,34\%$ do valor previsto, respectivamente.

Após um período de 12 meses de tratamento com BDP/FF/G, observou-se um aumento significativo nos valores de FEF75, de $1,79 \pm 1,17$ L/s para $2,23 \pm 1,41$ L/s ($p < 0,01$), FEF50, de $0,74 \pm 0,53$ L/s para $0,93 \pm 0,61$ L/s ($p < 0,01$), e FEF25, de $0,25 \pm 0,10$ L/s para $0,33 \pm 0,20$ L/s ($p < 0,05$). Esses resultados foram acompanhados por uma melhora concomitante no valor de FEF25-75, que aumentou de $0,58 \pm 0,31$ L/s no início do estudo para $0,74 \pm 0,42$ L/s ($p < 0,01$).

Em relação aos efeitos da BDP/FF/G na resistência das vias aéreas, após um ano de tratamento, observou-se uma redução significativa no valor médio de resistência total (R_{tot}), que diminuiu de $0,66 \pm 0,29$ kPa·s/L para $0,53 \pm 0,27$ kPa·s/L ($p < 0,01$), no valor de resistência efetiva (R_{eff}), que diminuiu de $0,59 \pm 0,26$ kPa·s para $0,48 \pm 0,24$ kPa·s ($p < 0,01$), e no valor de resistência efetiva específica (sR_{eff}), que diminuiu de $2,89 \pm 1,52$ kPa·s para $2,42 \pm 1,58$ kPa·s ($p < 0,01$). Houve também uma redução significativa no VR, que diminuiu de $3,91 \pm 1,09$ ml para $3,48 \pm 1,10$ ml ($p < 0,01$). Essa redução no RV foi acompanhada por uma melhora no valor de VEF1, que aumentou de $1,16 \pm 0,43$ ml para $1,36 \pm 0,56$ ml ($p < 0,01$), e um aumento na capacidade inspiratória (IC), que aumentou de $1,78 \pm 0,69$ ml para $1,99 \pm 0,72$ ml ($p < 0,05$).

No entanto, não foram observadas mudanças estatisticamente significativas nos valores médios de TLC ($6,26 \pm 1,24$ L vs $6,23 \pm 1,32$ ml, $p = 0,84$), CVF ($2,11 \pm 0,64$ ml vs $2,28 \pm 0,65$ ml, $p = 0,06$) e PFE ($3,68 \pm 1,38$ L/s vs $4,06 \pm 1,81$ L/s, $p = 0,08$) durante o período de acompanhamento de um ano.

Em 16 dos 22 pacientes, também foi observado um aumento significativo na medida de difusão de monóxido de carbono de respiração única corrigida (DLCOcSB), que passou de $3,55 \pm 1,46$ mmol/min/kPa para $4,01 \pm 1,78$ mmol/min/kPa ($p < 0,01$). Além disso, o tratamento com BDP/FF/G resultou em melhorias clínicas consideráveis nos sintomas de DPOC e no estado de saúde, conforme evidenciado pela melhoria na escala de dispneia mMRC e na pontuação do CAT, que diminuíram de $3,14 \pm 0,71$ para $2,13 \pm 1,24$ ($p < 0,001$) e de $25,45 \pm 8,34$ para $17,27 \pm 8,21$ ($p < 0,0001$), respectivamente. Adicionalmente, o número de exacerbações de DPOC ocorridas no ano anterior reduziu significativamente de $5,14 \pm 1,35$ para $3,31 \pm 1,49$ ($p < 0,0001$).

Em conclusão, o tratamento com BDP/FF/G por um período de 12 meses demonstrou resultados positivos e significativos na função pulmonar e na melhora dos sintomas em pacientes com DPOC. Houve um aumento significativo nos valores de fluxo expiratório forçado em diferentes pontos (FEF25, FEF50 e FEF75), indicando uma melhora no desempenho das vias aéreas. Além disso, observou-se uma redução na resistência das vias aéreas e na hiperinsuflação pulmonar, sugerindo um efeito benéfico na capacidade ventilatória. Os pacientes também apresentaram melhorias nos parâmetros clínicos, como dispneia, qualidade de vida e redução das exacerbações da doença. Esses achados destacam o potencial terapêutico da combinação tripla inalatória BDP/FF/G como uma abordagem eficaz no manejo da DPOC.

Porpodis, 2023 (75)

O estudo TRIBUNE foi um estudo prospectivo, multicêntrico e observacional de 24 semanas em 1.195 pacientes com DPOC moderada/grave e história de pelo menos uma exacerbação durante o ano anterior, apesar da terapia dupla. O estado de saúde (CAT), parâmetros de função pulmonar e uso de medicação de resgate foram registrados no início do estudo, 3 (Visita 2/V2) e 6 meses (Visita 3/V3) após o início do tratamento. Adesão (Teste de Adesão a Inaladores/TAI) e condição de saúde autorreferida (Escala Visual Analógica - EVA) foram registradas em V2 e V3.

O estudo revelou que a pontuação média do CAT diminuiu de 20,9 pontos em V1 para 15,1 em V2 e 13 em V3 ($p < 0,001$, todas as comparações de pares). Cerca de 85,9% dos pacientes alcançaram uma diminuição de CAT de diferença clinicamente importante mínima (MCID) ou mais (≥ 2) em V3, em comparação com V1. O VEF1 médio aumentou de $1,4 \pm 0,5$ L em V1 para $1,6 \pm 0,5$ L em V3 ($p < 0,001$, $N = 275$). A porcentagem de pacientes com “boa adesão” aumentou

de 58,4% (V2) para 64,0% (V3). O uso de medicação de resgate e a EVA também melhoraram significativamente.

A terapia tripla extrafina de inalador único alcançou melhores resultados no estado de saúde, função pulmonar e uso de medicação de resgate, bem como adesão satisfatória e melhora do estado de saúde relatada pelo paciente, em pacientes com DPOC moderada/grave previamente tratados com uma combinação dupla em um cenário do mundo real.

Brusselle, 2023 (76)

O uso incorreto do inalador e a má adesão ao tratamento têm um impacto negativo nos resultados da DPOC. Em estudo recente de Brusselle et al. (2023) – estudo TRIVOLVE: estudo multicêntrico, de braço único, não intervencionista, de fase IV – foi investigado se a técnica de inalação, a adesão ao tratamento e os resultados dos pacientes mudam quando os pacientes evoluem da terapia dupla ou da terapia tripla com múltiplos inaladores (tripla aberta) para a tripla terapia extrafina em inalador único (BDP/FF/G) em combinação com treinamento de técnica de inalação. Um total de 126 pacientes com DPOC foram incluídos no conjunto de protocolos e a técnica de inalação e a adesão ao tratamento foram avaliadas no início do estudo e em duas visitas em aproximadamente 3 e 6 meses após a troca para BDP/FF/G extrafino. Além disso, a função pulmonar, a pontuação de sintomas, satisfação do paciente e exacerbações foram acompanhadas.

Neste estudo a idade média (\pm DP) dos pacientes foi de 66,2 (\pm 8,2) anos, sendo 67,5% do sexo masculino. A gravidade dos sintomas da DPOC foi classificada como alta (>20) com uma pontuação média (\pm DP) de CAT de 20,9 (\pm 6,9). A distribuição por classificação espirométrica GOLD indicaram que 31,8% eram pacientes GOLD 2, 58,0% GOLD 3 e 10,2% GOLD 4. Uma distribuição por exacerbações e sintomas mostrou que 2,4% eram GOLD A, 54,8% eram GOLD B, 1,6% eram GOLD C e 41,3% eram pacientes GOLD D. A taxa média (\pm DP) de exacerbação baseada no ano anterior ao início do estudo foi de 1,43 (\pm 1,40) para as exacerbações moderadas e 0,52 (\pm 0,76) para as exacerbações graves. Dos 126 pacientes, 72 (57,1%) tiveram pelo menos pelo menos uma das seguintes comorbidades: doença cardiovascular (39,7%), depressão (12,7%), síndrome metabólica (10,3%), osteoporose (7,1%), ansiedade (7,1%), câncer de pulmão (4,8%) e disfunção muscular esquelética (2,4%). Os pacientes estavam previamente sendo tratados com ICS/LAB (4,8%), LABA/LAMA (19,0%) ou tripla terapia com múltiplos inaladores

ICS/LABA/LAMA (76,2%). De todos os dispositivos utilizados, 77,0% eram DPI (pó), 29,4% eram pMDI (spray) e 47,6% eram inaladores de névoa. A maioria dos pacientes utilizava dois dispositivos (77,78%), enquanto 21,43% usavam um dispositivo e 0,79% três dispositivos. Quanto ao motivo da troca de terapia, 33,3% mudaram para BDP/FF/G extrafino em inalador único devido a doença instável, 65,1% pela facilidade de uso e 1,6% por outros motivos.

Os resultados do estudo mostraram que antes de mudar para o inalador único BDP/FF/G extrafino, os erros com o uso de qualquer dispositivo (críticos e não críticos) foram detectados em 28,8% de todos os pacientes e em 30,2% dos pacientes previamente tratados com tripla terapia com múltiplos dispositivos. Erros críticos no uso dos dispositivos foram relatados em 9,6% de todos os pacientes e 11,5% em pacientes utilizando a tripla terapia aberta. Após mudar para a tripla terapia BDP/FF/G extrafina em inalador único, a porcentagem de pacientes com qualquer erro no uso do dispositivo diminuiu para 14,0% (na visita 2) e 16,3% (na visita 3) no geral, e 13,0% (visita 2) e 17,7% (visita 3) especificamente nos pacientes que estavam em uso prévio de múltiplos dispositivos. Não foram relatados erros críticos na técnica de inalação após a troca para inalador único contendo BDP/FF/G extrafino durante as visitas de acompanhamento.

Antes de mudar para BDP/FF/G extrafino em inalador único, 67,5% dos pacientes apresentaram boa adesão ao tratamento, 21,4% apresentaram adesão intermediária e 11,1% má adesão ao tratamento. Na visita 2 e 3, 75,8% e 80,0% dos pacientes tiveram boa adesão ao tratamento, 18,3% e 16,2% tiveram adesão intermediária ao tratamento e 5,8% e 3,8% dos pacientes tiveram baixa adesão ao tratamento, respectivamente. No subgrupo dos pacientes em uso de tripla terapia aberta, no início do estudo 71,9% apresentaram boa adesão ao tratamento, 17,7% apresentaram adesão intermediária e 10,4% má adesão ao tratamento. Nas visitas 2 e 3, 74,7% e 83,8% pacientes tiveram boa adesão ao tratamento, 19,8% e 12,5% tiveram adesão intermediária e 5,5% e 3,7% dos pacientes tiveram adesão inadequada ao tratamento, respectivamente.

As análises de sintomas foram realizadas em pacientes cujos dados estavam disponíveis para todas as três visitas consecutivas. Tratamento com inalador único extrafino BDP/FF/G resultou em uma diminuição clinicamente relevante na pontuação média do CAT de $21,0 \pm 7,0$ no início do estudo para $17,8 \pm 7,8$ na visita 2 e $18,3 \pm 7,9$ na visita 3. Essa melhora também foi observada no subgrupo de pacientes previamente tratado com tripla terapia com múltiplos dispositivos.

Neste subgrupo de pacientes, o escore CAT diminuiu de $19,8 \pm 6,2$ no início do estudo para $17,8 \pm 7,4$ na visita 2 e $18,0 \pm 7,6$ na visita 3.

A satisfação geral com o tratamento aumentou de $7,3 \pm 2,2$ no início do estudo para $8,2 \pm 1,7$ e $8,4 \pm 1,5$ na visita 2 e na visita 3, respectivamente. No subgrupo de pacientes previamente tratados com terapia tripla com múltiplos inaladores aumento semelhante foi observado, de $7,4 \pm 2,2$ no início do estudo para $8,2 \pm 1,7$ e $8,5 \pm 1,5$ na visita 2 e na visita 3, respectivamente. Neste subgrupo de pacientes a satisfação com o alívio dos sintomas aumentou de $6,7 \pm 2,3$ para $7,3 \pm 2,2$ e $7,8 \pm 1,7$ na visita 2 e na visita 3, respectivamente.

Os dados completos da função pulmonar das três visitas foram analisados em 54 pacientes. No geral, o VEF1 pós-broncodilatação aumentou após a troca para inalador único BDP/FF/G extrafino de $1,23 \text{ L} \pm 0,39 \text{ L}$ no início do estudo para $1,27 \text{ L} \pm 0,43 \text{ L}$ e $1,29 \text{ L} \pm 0,48 \text{ L}$ na visita 2 e na visita 3, respectivamente. O CVF pós-broncodilatação aumentou de $2,72 \text{ L} \pm 0,75 \text{ L}$ no início do estudo para $2,81 \text{ L} \pm 0,84 \text{ L}$ e $2,78 \text{ L} \pm 0,80 \text{ L}$ na visita 2 e na visita 3, respectivamente.

No início do estudo, 91 (72,2%) dos 126 pacientes relataram ter tido pelo menos pelo menos uma exacerbação moderada e 50 (39,7%) pacientes relataram ter tido pelo menos uma exacerbação grave no ano anterior. A taxa de exacerbação anual moderada e grave no início do estudo foram $1,43 \pm 1,40$ e $0,52 \pm 0,76$, respectivamente. Na visita 3 (acompanhamento médio de 7,97 meses) foram coletados dados de 105 pacientes em relação a exacerbação moderada e grave. Todas as taxas de exacerbação foram recalculadas para uma duração de 12 meses para adquirir o valor da taxa anual de exacerbação. As taxas de exacerbações anuais na visita 3 foram $0,63 \pm 1,47$ para exacerbações moderadas e $0,25 \pm 0,80$, para exacerbações graves. Estes resultados revelam uma redução de 66% na taxa de exacerbações moderadas e redução 52% na taxa de exacerbações graves os pacientes mudam de terapia dupla e ou tripla terapia aberta para a terapia tripla BDP/FF/G extrafina em inalador único.

Este estudo observacional demonstra que em pacientes com DPOC em um ambiente de vida real, a mudança de terapia dupla ou terapia tripla com múltiplos inaladores para BDP/FF/G extrafino em inalador único, combinada com o treinamento da técnica de inalação, está associado a uma melhor técnica de inalação e adesão.

Os dados do mundo real coletados por este estudo não intervencionista em pacientes DPOC confirmam a eficácia e segurança do tratamento em inalador único de BDP/FF/G extrafino em comparação com terapias duplas demonstradas em ensaios controlados randomizados.

Melhorias na técnica de inalação e adesão à terapia foram observadas quando pacientes com DPOC moderada a muito grave foram transferidos de terapia dupla e/ou tripla aberta para a terapia tripla BDP/FF/G extrafino em inalador único em combinação com o treinamento técnico de inalação. Além disso, a função pulmonar, os sintomas e os índices de satisfação melhoraram, enquanto as taxas de exacerbação diminuem após o início do BDP/FF/G extrafino em inalador único. Isso ocorre ainda com um mínimo de eventos adversos, confirmando um bem tolerado perfil de segurança do inalador único BDP/FF/G extrafino em condições de mundo real.

Discussão

O tratamento da DPOC atualmente, envolve diversos fatores, principalmente a sua classificação de acordo com sintomas e estado de saúde (leve, moderada ou grave)(1,77). Para os pacientes classificados como DPOC moderada, grave e muito grave, a função pulmonar já está comprometida, ou seja, esse é um dos desfechos de interesse em relação ao tratamento indicado. Visto isso, vale ressaltar que o dispositivo que entrega o medicamento está intimamente relacionado a adesão ao tratamento, uma vez que, estudos de mundo real demonstram que pacientes com múltiplos inaladores têm baixa adesão ao tratamento, por outro lado, o uso de inaladores únicos com terapia tripla melhora a função pulmonar e a qualidade de vida em comparação com terapias que envolvem múltiplos inaladores(1,35).

Além do número de inaladores, o tipo de dispositivo e a habilidade do paciente em manuseá-lo também podem afetar os resultados do tratamento. Dispositivos de pó inalante exigem um esforço inspiratório e um fluxo mínimo para superar a resistência interna e garantir a dispersão adequada do pó. Pacientes que sofrem exacerbações frequentes podem ter dificuldade em obter o máximo benefício desse tipo de dispositivo(30). Ademais, o uso de inaladores em spray aerossol são adequados para pacientes com taxa de pico de fluxo inspiratório abaixo do mínimo necessário para dispositivos de pó inalante. Além disso, o uso de dispositivos em spray permite que a medicação seja administrada pelo próprio paciente ou por seus familiares e cuidadores, pois a ativação é feita manualmente, não dependendo do esforço direto do usuário(1,23).

Após a busca na literatura de estudos comparando a terapia tripla fixa com BDP/FOR/G a outras terapias disponíveis para DPOC, foram identificados 11 estudos que se enquadraram nos critérios de inclusão, destes, sete ensaios clínicos randomizados e cinco revisões sistemáticas com meta-análise. Os estudos incluídos neste parecer avaliaram como desfechos de eficácia: volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), a taxa de exacerbação, taxa da função pulmonar, a incidência de pneumonia, a capacidade vital forçada, qualidade de vida e adesão ao tratamento. Além disso, os desfechos de segurança foram avaliados através da análise de eventos adversos gerais e eventos adversos graves.

Nos ensaios clínicos randomizados, o Trimbow® demonstrou ser estatisticamente superior em relação ao BDP/FOR, BUD/FOR e tiotrópio quando avaliados em termos de (VEF1). Em relação ao desfecho de exacerbação, o Trimbow® mostrou superioridade em relação ao BDP/FOR, BUD/FOR, Indacaterol/G e tiotrópio. Em comparação com a combinação tripla aberta de BDP/FOR + tiotrópio, o Trimbow® também apresentou uma redução significativa na taxa de

exacerbação (-29%) em pacientes com histórico de exacerbação frequente, ou seja, aqueles que tiveram duas ou mais exacerbações anteriores. Quanto aos eventos adversos, os resultados são semelhantes para o Trimbow® e os comparadores mencionados anteriormente. A taxa de adesão ao tratamento foi considerada alta, sendo relatada taxa de adesão maior que 94% em todos os ensaios clínicos que avaliaram esse desfecho, reforçando que a taxa de adesão ao tratamento é um diferencial que impacta no resultado do tratamento e na qualidade de vida dos pacientes.

As evidências compiladas neste parecer foram consideradas de boa qualidade, com baixo risco de viés, e a força dessas evidências foi avaliada como alta. Essas evidências destacam o potencial do Trimbow® como um tratamento eficaz para pacientes com DPOC grave e muito grave.

3. DOMÍNIO ECONÔMICO

Análise de custo-efetividade e custo-utilidade

Essa análise tem por objetivo avaliar a relação de custo-efetividade do uso da tripla terapia fixa (associação de três componentes em um único dispositivo) beclometasona, formoterol e glicopirrônio (BDP/FOR/G) em pacientes com DPOC grave e muito grave com sintomas persistentes, comparado com o tratamento vigente atualmente no SUS: a tripla terapia aberta budesonida, umeclidínio e vilanterol (BUD/UMEC/VI), através dos dados obtidos no estudo de comparação direta Zheng et al. (2021) (38).

Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos das análises foram sumarizados conforme o *checklist* CHEERS *Task Force Report* apresentado na Tabela 10.

Tabela 10. Características da análise econômica

População-alvo	Pacientes adultos com DPOC grave e muito grave com sintomas persistentes
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Tripla terapia fixa de beclometasona, formoterol e glicopirrônio (BDP/FOR/G)
Comparador	Tripla terapia aberta de budesonida, umeclidínio e vilanterol (BUD/UMEC/VI)
Horizonte temporal	1 ano
Ciclos	Mensais
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	Anos de vida justados pela qualidade (QALY) Ausência de exacerbação grave.
Modelo matemático	Markov
Tipo de análise	Análise de custo-utilidade e análise de custo-efetividade
Estimativa de custos	Custos médicos diretos: aquisição de medicamentos e assistência hospitalar
Moeda	Real (R\$)
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade probabilística e análise de sensibilidade determinística

O modelo de custo-efetividade foi conduzido conforme a Diretriz Metodológica para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (78), na perspectiva do SUS e do *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS). O modelo foi criado para avaliar a razão de

custo-utilidade incremental (RCUI) foi usado o desfecho de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e para avaliar a razão de custo-efetividade incremental foi usado o desfecho ausência de exacerbação grave.

População

A população-alvo da análise de custo-efetividade/custo utilidade consistiu em pacientes adultos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave e muito grave – seguindo a mesma população apresentada na revisão sistemática.

Intervenção e comparadores

A intervenção analisada foi a associação de beclometasona, formoterol e glicopirrônio (BDP/FOR/G) em um único dispositivo. O comparador foi a tripla terapia aberta hoje disponível no SUS estabelecida pela associação entre budesonida, umeclidínio e vilanterol (BUD/UMEC/VI).

Desfechos - Medidas de efetividade e utilidade

Os desfechos avaliados para a efetividade das tecnologias foram: ausência de exacerbação grave e muito grave e anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), estimados a partir da qualidade de vida (utilidade). A avaliação teve por base ciclos mensais (30 dias). O resultado é apresentado como a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) e custo utilidade incremental calculados pela diferença entre os custos da intervenção (BDP/FOR/G) e o comparador (BUD/MUC/VI).

Modelo escolhido

Um modelo baseado em Markov com quatro estados de saúde foi desenvolvido para capturar os benefícios, consequências e custos desde o início do tratamento até a morte do paciente. Os estados de saúde no modelo foram: DPOC controlada, DPOC com exacerbação, DPOC com exacerbação grave e morte (Figura 9).

A transição dos pacientes de um estado de saúde em cada ciclo foi informada pelos dados da probabilidade de ter exacerbação, exacerbação grave e morte. Um horizonte temporal de um ano foi usado.

Todos os pacientes entraram no modelo no estado de saúde DPOC controlada e podiam transitar para os estados DPOC com exacerbação e DPOC com exacerbação grave até a morte.

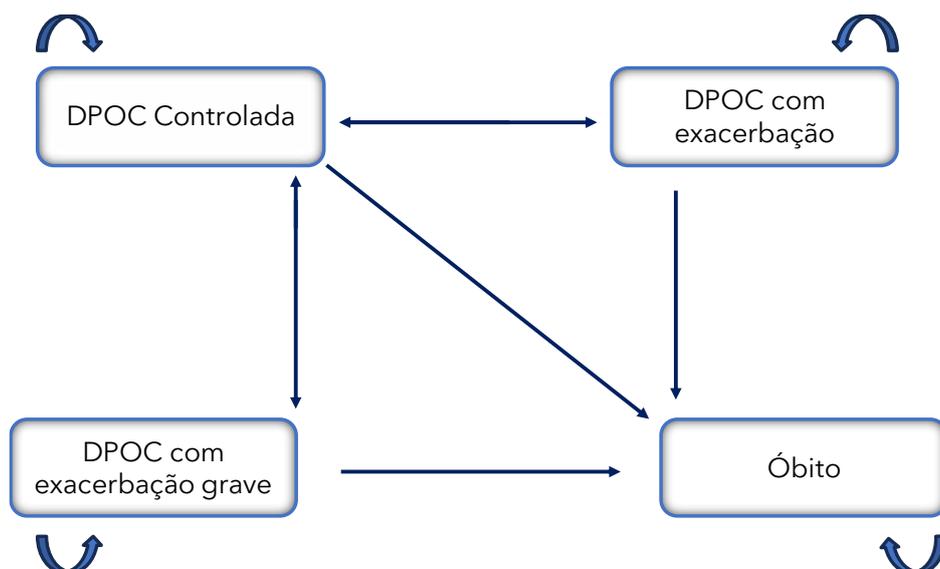


Figura 9. Modelo de estados transicionais do tipo Markov.

Parâmetros e utilidade

Os parâmetros considerados para estimar a probabilidade de transição na comparação de BDP/FOR/G com BUD/UMEC/VI foram baseados no estudo Zheng et al. (2021) (38), Lai et al. (2019) (79) e de Hoogendoorn et al. (2014) (80). Todos os parâmetros são apresentados na Tabela 11.

Tabela 11. Parâmetros usados no modelo econômico

Parâmetro	BDP/FOR/G	BUD/UMEC/VI	Referência
Probabilidade DPOC controlada → DPOC com exacerbação	0,0086	0,0089	Zheng et al. (2021); Lai et al. (2019)
Probabilidade DPOC controlada → DPOC com exacerbação grave	0,0024	0,0025	Zheng et al. (2021); Lai et al. (2019)
Probabilidade DPOC controlada → morte	0,0001	0,0007	Zheng et al. (2021); Lai et al. (2019)
Probabilidade DPOC exacerbação → morte	0,0020	0,0020	Hoogendoorn et al. (2014)
Probabilidade DPOC exacerbação grave → morte	0,0027	0,0027	Hoogendoorn et al. (2014)

Os QALY foram baseados nos estudos de Hettle et al. (2012) (81) e Molken et al. (2007) (82). Os valores considerados são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12. QALY considerado no estudo econômico de BDP/FOR/G.

Parâmetro	Valores	Referência
QALY DPOC controlada	0,749	Hettle et al. (2012)
QALY DPOC exacerbação	0,637	Molken et al. (2007)
QALY DPOC exacerbação grave	0,375	Molken et al. (2007)

Perspectiva

A análise foi realizada sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

Horizonte Temporal

O horizonte temporal utilizado foi de um ano, sendo este tempo limitado aos seguimentos dos estudos. Ao extrapolar o horizonte temporal sem ajustar a probabilidade, tende-se a aumentar as incertezas do modelo, resultando em vieses importantes. Além disso, uma revisão sistemática de modelos econômicos de DPOC conduzida por van der Schans et al. (2017) destacou que um dos principais vieses nos estudos econômicos está associado a extrapolação dos dados com longo horizonte temporal (83).

Custos

Preço de medicamentos

Para calcular o custo da associação BUD/UMEC/VI foi extraído da tabela BPS (Banco de Preços em Saúde) no período entre 23 de dezembro de 2021 e 23 de junho de 2023 o preço mínimo de aquisição destes medicamentos para compras públicas administrativas. Para estabelecer o modelo em sua forma mais conservadora, optou-se, ainda, por analisar a tripla terapia aberta de menor valor disponível no SUS a partir dos valores mínimos das compras públicas do Governo Federal como comparador. Dentre as combinações possíveis de duplas terapias umeclidínio + vilanterol e tiotrópio olodaterol podendo ser adicionados a budesonida ou beclometasona para formar uma tripla terapia, foi possível constatar que a tripla terapia aberta com menor valor de tratamento medicamentoso é no SUS é BUD/UMEC/VI (Tabela 13).

Para a apresentação farmacêutica de BDP/FOR/G (dipropionato de beclometasona 100 µg / fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg / brometo de glicopirrônio 12,5 µg, solução aerossol, frasco com 120 doses - jatos) assumiu-se o preço proposto de R\$ 79,00, conforme verificado na

Tabela 12. A dose diária de BDP/FOR/G é de duas inalações, a cada 12 horas (duas vezes por dia), por via inalatória, logo, é de quatro inalações ao dia, 120 inalações/mês.

Tabela 13. Preço de aquisição dos medicamentos

Apresentação	Posologia	Doses por mês	Valor do BPS	Custo mensal	Referência
BDP/FOR/G	2 doses/dia	120	-	R\$ 79,00	Preço proposto pelo Fabricante
UMEC/VI*	62,5 mcg + 25 mcg doses/dia	30	R\$ 70,00 (30 doses)	R\$ 70,00	BPS
TIO/OLO**	2,5 mcg + 2,5 mcg doses/dia	60	R\$ 45,00 (30 doses)	R\$ 90,00	BPS
Budesonida	400 mcg/dia***	30	R\$ 16,80	R\$ 16,80	BPS
Beclometasona	800mcg/dia	30	R\$ 12,00 (200 doses)	R\$ 48,00	BPS
BUD/UMEC/VI	62,5mcg + 25 mcg + 400 mcg/dia		-	R\$ 86,80	Calculado
BUD/TIO/OLO	5 mcg + 5 mcg + 400 mcg/dia		-	R\$106,80	Calculado

*UMEC/VI: umeclídínio/vilanterol;

**TIO/OLO: tiotrópio/olodaterol;

***A dose diária recomendada de budesonida de acordo com o PCDT de DPOC (17) é de 800 mcg ao dia, podendo ser reduzida pra 400 mcg ao dia para pacientes com alto risco de pneumonia. Com o objetivo de estabelecer o modelo em sua forma mais conservadora, optou-se por utilizar a dose de 400 mcg ao dia para compor a tripla terapia com a budesonida.

Custos por estado de transição

Para o estado de transição de DPOC controlada foi considerado somente o custo do medicamento, enquanto para DPOC no estado de exacerbação foi incluído custo do medicamento e exacerbação. Para DPOC com exacerbação grave foram considerados o custo do medicamento, custo da exacerbação e hospitalização.

O custo da exacerbação foi estabelecido como R\$ 1.832,56 de acordo com o estudo de Miravittles, 2003 (84) que estimou um custo de \$ 211 (dólares americanos). A partir disso, este valor foi corrigido pelo valor Dólar PPP, *Purchasing Power Parity*, para abril de 2023 de 2,66 e pela inflação acumulada no período entre janeiro de 2003 e junho de 2023 de 3,26507550 (85). No custo da exacerbação foi considerado o custo dos corticosteroides, antibióticos, e visitas na emergência. Enquanto para exacerbação grave, foi considerado o custo de uma diária hospitalar extraído do DATASUS, sendo um valor médio de R\$ 978,12. Além disso, foi assumido um tempo médio de hospitalização de 17 dias para pacientes com DPOC de acordo com o estudo de MAPESolutions – Dossiê de Valor

Camargo, 2017 (86). Deste modo, foi estabelecido o valor de R\$ 16.628,04 para o parâmetro custo de hospitalização. É importante ressaltar que no estado de saúde DPOC com exacerbação, apresentado na Figura 9, incide o valor da exacerbação e no estado de saúde DPOC com exacerbação grave, incide o custo da exacerbação e o custo de hospitalização.

Análise de sensibilidade probabilística e determinística univariada

Uma análise de sensibilidade probabilística foi conduzida para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros utilizando simulação de Monte Carlo de segunda ordem. As variáveis do modelo foram associadas com distribuições probabilísticas. Para cada análise, 1.000 simulações foram realizadas. Variáveis relativas a recursos financeiros foram conduzidas imputando distribuição Gama. Os hiperparâmetros alfa e beta foram estimados a partir das equações oriunda do *método dos momentos*, tendo por base erro padrão e média. Para variáveis de *utilidade* aplicou-se distribuição do tipo Beta. Os resultados para ausência de exacerbação grave e muito grave e QALY (anos de vida ganho por QALY) também foram testados na análise probabilística.

A análise de sensibilidade determinística univariada é apresentada em diagrama de tornado, a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida pelo intervalo de confiança de 95%. Segundo Diretriz de Metodológica de Avaliação Econômica (78).

Resultados

Resultados determinísticos

Utilizando os parâmetros discutidos e o horizonte temporal de um ano, o valor RCEI por QALY ganho e ausência de exacerbação moderada e grave ao comparar BDP/FOR/G com BUD/UMEC/VI, são apresentados na Tabela 14. Para ambos os modelos BDP/FOR/G mostrou-se dominante, isto é, com maior benefício clínico e mais econômico.

Tabela 14. Resultados determinísticos da análise de custo-efetividade e custo-utilidade

Tratamento	Custo	QALYs	RCEI	Ausência de exacerbação	RCEI
BDP/FOR/G vs BUD/UMEC/VI					
BDP/FOR/G	R\$ 9.223,88	8,96		11,86	
BUD/UMEC/VI	R\$ 9.546,48	8,92	Dominante	11,81	Dominante
Incremental	- R\$ 322,60	0,04		0,05	

Análise de sensibilidade

Resultados probabilísticos

A análise probabilística corrobora com os resultados iniciais, mostrando que 98,40% das iterações estão concentradas no quadrante inferior direito, ou seja, o BDP/FOR/G apresenta maior benefício clínico e menor custo total de tratamento com relação a ausência de exacerbação e anos de vida ajustados pela qualidade ao comparar com BUD/UMEC/VI (Figura 10).

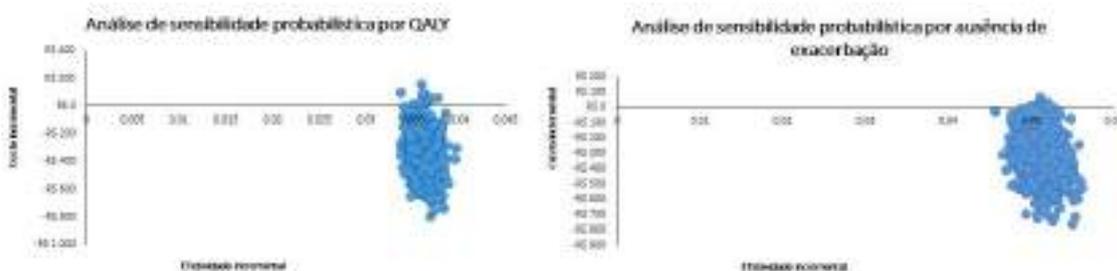


Figura 10. Análise probabilística considerando QALY ganho (esquerda) e ausência de exacerbação (direita) ao comparar BDP/FOR/G com BUD/UMEC/G.

Análise de sensibilidade univariada

Ainda, a sensibilidade do modelo foi avaliada por meio da análise univariada determinística, mostrando que as alterações dos parâmetros mais críticos ao modelo não foram capazes de alterar drasticamente a interpretação do resultado. Os resultados são apresentados na Figura 11, nota-se que para todos os testes realizados, o custo do umeclidínio/vilanterol+ICS é o que mais impacta na análise.

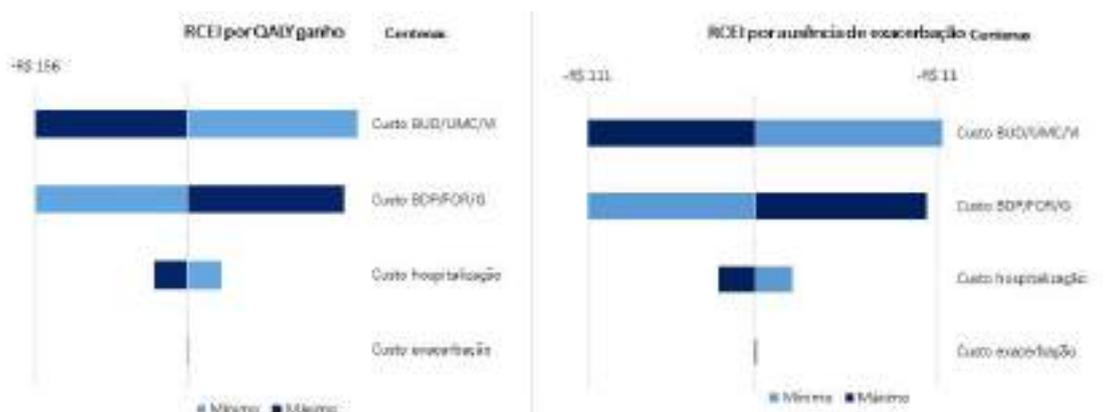


Figura 11. Análise univariada do cenário comparando BDP/FOR/G com BUD/UMEC/VI considerando QALY ganho (esquerda) e ausência de exacerbação.

Análise de impacto orçamentário

Foi realizada análise de impacto orçamentário referente à incorporação BDP/FOR/G no SUS. O impacto orçamentário foi conduzido conforme a Diretriz Metodológica para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (78), na perspectiva do SUS. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, o relato da presente análise segue recomendações da ISPOR (87).

População

A população da análise foi formada por pacientes adultos (>18 anos) com DPOC grave a muito grave. A estimativa do número de pacientes elegíveis ao tratamento com BDP/FOR/G parte da demanda aferida do Datasus para o ano completo de 2022. A Tabela 15 apresenta a população elegível no ano de 2022. A partir disso, foi feita a projeção da população de 2024 a 2028, pelo crescimento populacional da população brasileira do IBGE (Tabela 16).

Tabela 15. População elegível no ano de 2022 conforme demanda aferida pelo Datasus.

Procedimento	Descrição	Total
604040024	FORMOTEROL 12 MCG (POR CAPSULA INALANTE)	13.325
604040040	FORMOTEROL 12 MCG + BUDESONIDA 400 MCG Â (POR CAPSULA INALANTE)	58.273
604040059	FORMOTEROL 12 MCG + BUDESONIDA 400 MCG PO INALANTE (POR FRASCO DE 60 DOSES)	60.544
604040067	FORMOTEROL 6 MCG + BUDESONIDA 200 MCG PO INALANTE (POR FRASCO DE 60 DOSES)	2.272
604040075	FORMOTEROL 6MCG + BUDESONIDA 200 MCG (POR CAPSULA INALANTE)	2.873
604850018	BROMETO DE UMECLIDÍNIO 62,5 MCG + TRIFENATATO DE VILANTEROL 25 MCG (PÓ INALANTE)	16.405
604850026	BROMETO DE TIOTRÓPIO MONOIDRATADO 2,5 MCG + CLORIDRATO DE OLODATEROL 2,5 MCG (SOLUÇÃO PARA INALAÇÃO ORAL))	17.470

A demanda aferida no ano de 2022 foi de 171.162. A partir disso, foi aplicada a taxa de crescimento populacional estimada pelo IBGE. Como o impacto orçamentário busca estimar o impacto econômico no SUS a partir de 2024 (ano 1), a demanda para o ano de 2023 foi calculada

usando a estimativa populacional e, a partir desta, foi calculada a demanda para o ano de 2024 para começar o impacto orçamentário.

Tabela 16. População do estudo

	2024	2025	2026	2027	2028
População elegível	173.438	174.509	175.535	176.514	177.445
% de crescimento	0,65%	0,62%	0,59%	0,56%	0,53%

Dinâmica de mercado

O *market share* foi estimado considerando uma incorporação de 12,3% ao ano, chegando a 30% no quinto ano. O *market share* é apresentado na Tabela 17.

Tabela 17. *Market share*

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual					
Formoterol	5,0%	5,0%	5,0%	4,0%	4,0%
Budesonida/formoterol	60,0%	55,0%	50,0%	46,0%	46,0%
Umeclidínio/vilanterol	22,5%	24,3%	26,1%	28,8%	27,0%
Tiotrópio/olodaterol	2,5%	2,7%	2,9%	3,2%	3,0%
BUD/UMEC/VI*	9,0%	11,7%	14,4%	16,2%	18,0%
BUD/TIO/OLO**	1,0%	1,3%	1,6%	1,8%	2,0%
BDP/FOR/G	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cenário proposto					
Formoterol	4,9%	4,8%	4,6%	3,6%	3,5%
Budesonida/formoterol	58,5%	52,3%	46,3%	41,4%	40,3%
Umeclidínio/vilanterol	21,9%	23,1%	24,1%	25,9%	23,6%
Tiotrópio/olodaterol	2,4%	2,6%	2,7%	2,9%	2,6%
BUD/UMEC/VI*	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
BUD/TIO/OLO**	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
BDP/FOR/G	12,3%	17,4%	22,3%	26,2%	30,0%

*BUD/UMEC/VI: budesonida/umeclidínio/vilanterol;

**BUD/TIO/OLO: budesonida/tiotrópio/olodaterol;

Horizonte temporal

O horizonte temporal do case base foi de 5 anos, como preconizado pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (78).

Perspectiva

A perspectiva da análise de impacto orçamentário é do SUS.

Custos

Nessa análise de impacto orçamentário os custos considerados foram os mesmos da análise de custo-efetividade, apresentada no item 3.2.8.

Suposições

É inerente a todo modelo econômico a necessidade de se assumir determinadas premissas. Na presente análise de impacto orçamentário assume-se que:

- I) Foram utilizados dados epidemiológicos; assume-se que esses dados permaneçam constantes ao longo dos 5 anos, sendo que a população elegível é ajustada pelo crescimento da população brasileira com base nas tabelas de expectativa populacional para próximos anos (IBGE);
- II) Não houve suposição de troca de tratamento;
- III) Não foram consideradas variações de doses durante o tratamento;
- IV) Foi considerado que um ano tem 52 semanas e um mês 30 dias;
- V) Como os estudos têm duração de um ano, não é possível estimar o efeito do tratamento a longo prazo.

Resultados

Os resultados da análise de impacto orçamentário são apresentados na Tabela 18 e Figura 12. Observa-se que com a incorporação de BDP/FOR/G para pacientes com DPOC grave e muito grave, há uma economia de R\$ 24 a 91 milhões de reais no cenário proposto (totalizando R\$ 293 milhões nos cinco anos).

Tabela 18. Resultados específicos do impacto orçamentário

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual					
Formoterol	R\$ 72.289.217	R\$ 72.735.746	R\$ 73.163.281	R\$ 58.857.050	R\$ 59.167.463
Budesonida/formoterol	R\$ 1.865.557.631	R\$ 1.720.657.702	R\$ 1.573.428.730	R\$ 1.455.627.434	R\$ 1.463.304.449
Umeclidínio/vilanterol	R\$ 355.493.430	R\$ 386.304.447	R\$ 417.358.458	R\$ 463.101.864	R\$ 436.447.757
Tiotrópio/olodaterol	R\$ 40.599.159	R\$ 44.117.934	R\$ 47.664.460	R\$ 52.888.590	R\$ 49.844.555
BUD/UMEC/VI*	R\$ 145.523.436	R\$ 190.349.029	R\$ 235.652.784	R\$ 266.587.896	R\$ 297.770.985
BUD/TIO/OLO**	R\$ 16.609.226	R\$ 21.725.367	R\$ 26.896.083	R\$ 30.426.843	R\$ 33.985.905
BDP/FOR/G	R\$ -				
Custo total	R\$ 2.496.072.099	R\$ 2.435.890.226	R\$ 2.374.163.796	R\$ 2.327.489.675	R\$ 2.340.521.114
Cenário proposto					
Formoterol	R\$ 70.481.987	R\$ 69.098.958	R\$ 67.676.035	R\$ 52.971.345	R\$ 51.771.530
Budesonida/formoterol	R\$ 1.818.918.690	R\$ 1.634.624.817	R\$ 1.455.421.575	R\$ 1.310.064.690	R\$ 1.280.391.392
Umeclidínio/vilanterol	R\$ 346.606.094	R\$ 366.989.225	R\$ 386.056.574	R\$ 416.791.677	R\$ 381.891.787
Tiotrópio/olodaterol	R\$ 39.584.180	R\$ 41.912.037	R\$ 44.089.626	R\$ 47.599.731	R\$ 43.613.986
BUD/UMEC/VI*	R\$ -				
BUD/TIO/OLO**	R\$ -				
BDP/FOR/G	R\$ 195.971.678	R\$ 279.274.367	R\$ 361.061.962	R\$ 426.573.129	R\$ 491.018.572
Custo total	R\$ 2.471.562.629	R\$ 2.391.899.404	R\$ 2.314.305.771	R\$ 2.254.000.572	R\$ 2.248.687.268
Cenário atual	R\$ 2.496.072.099	R\$ 2.435.890.226	R\$ 2.374.163.796	R\$ 2.327.489.675	R\$ 2.340.521.114
Cenário proposto	R\$ 2.471.562.629	R\$ 2.391.899.404	R\$ 2.314.305.771	R\$ 2.254.000.572	R\$ 2.248.687.268
Impacto orçamentário	- R\$ 24.509.470	- R\$ 43.990.822	- R\$ 59.858.025	- R\$ 73.489.103	- R\$ 91.833.846
Total em 5 anos			-R\$ 293.681.266		

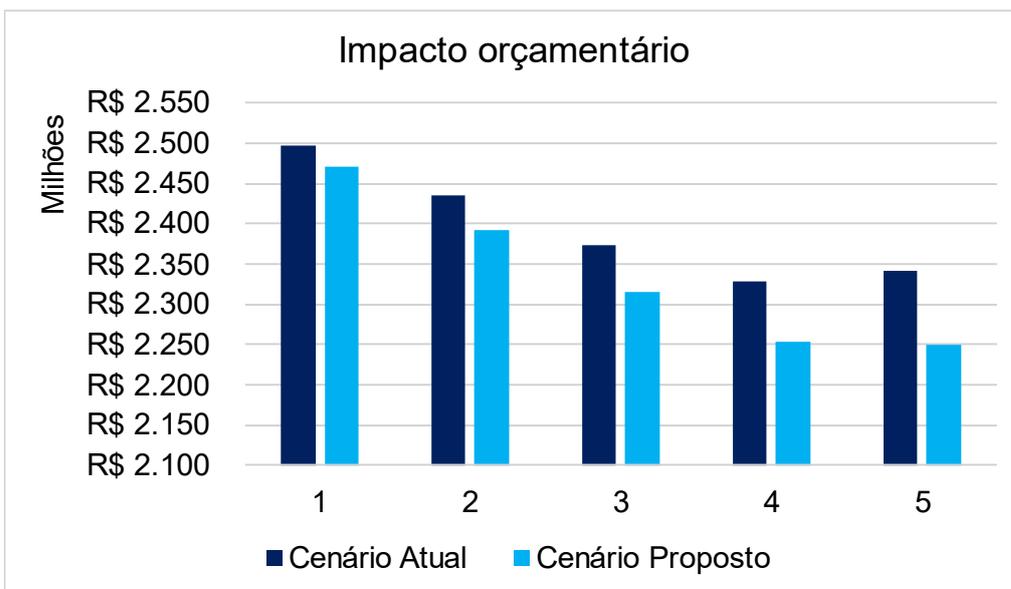


Figura 12. Impacto orçamentário- Cenário Proposto

Análise de sensibilidade

Os resultados da análise probabilística são apresentados na Figura 13. Nota-se que os valores desta análise de sensibilidade reforçam os resultados obtidos na análise de impacto orçamentário, ou seja, o cenário proposto gera menor custo que o cenário atual.

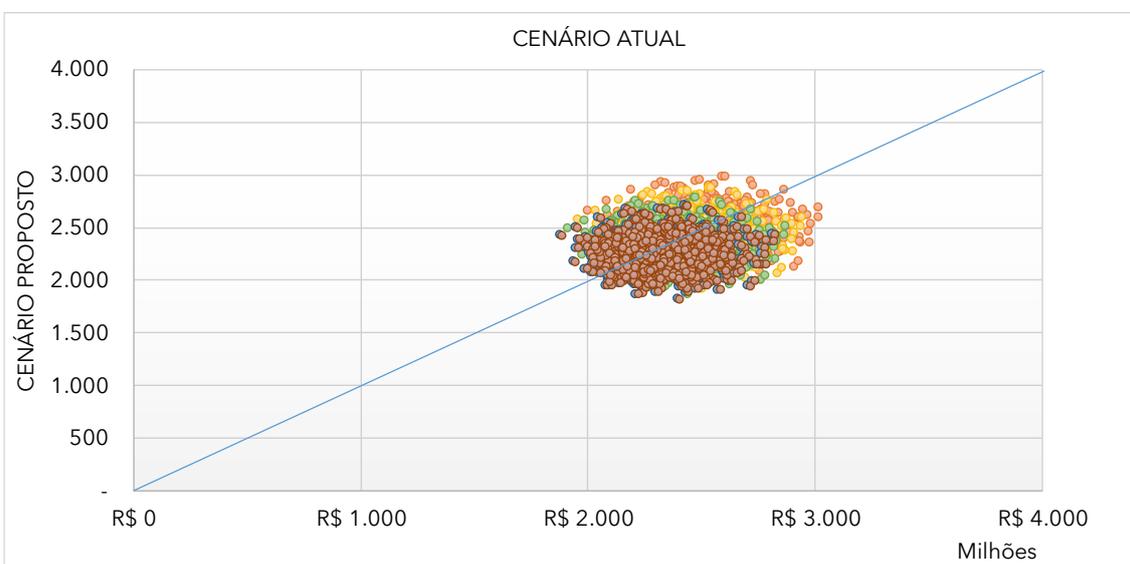


Figura 13. Resultado da análise de sensibilidade probabilística.

Além disso, na Figura 14, é apresentado o resultado da análise determinística, mostrando que as alterações dos parâmetros mais críticos ao modelo não foram capazes de alterar drasticamente a interpretação do resultado. Observa-se que o custo do comparador

BUD/UMEC/VI e o custo da hospitalização são os que mais impactam no resultado do impacto orçamentário.

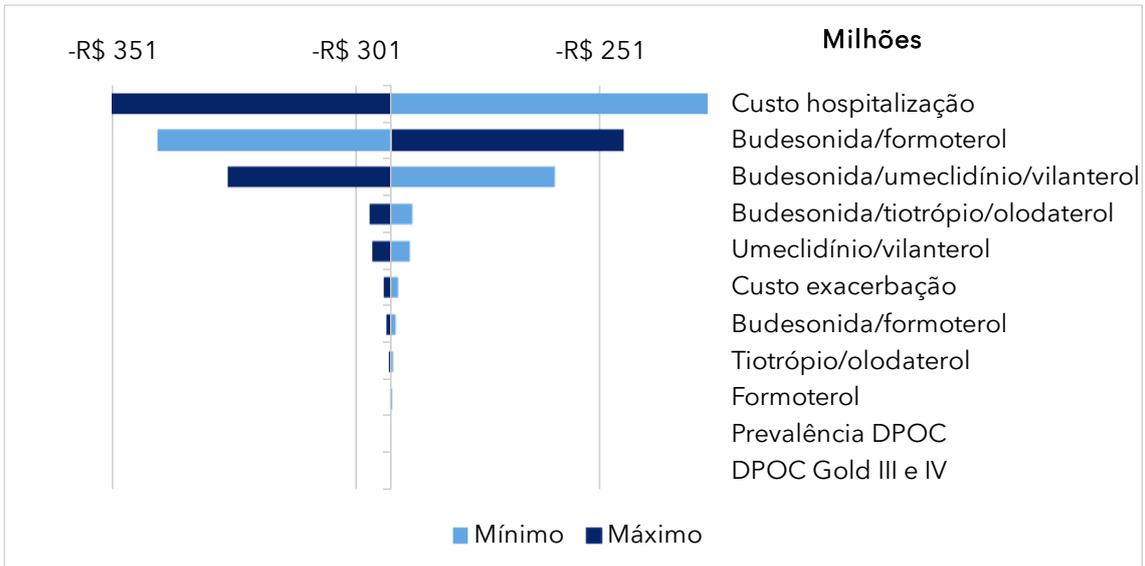


Figura 14. Gráfico de tornado do AIO do cenário proposto.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma condição patológica de natureza progressiva, notável por apresentar sintomatologia respiratória crônica persistente, incluindo dispneia, tosse crônica e produção de escarro, além de episódios de exacerbações agudas. No escopo da abordagem farmacológica da DPOC, o enfoque reside na atenuação dos sintomas supracitados, bem como na mitigação do risco associado a recorrências de exacerbações futuras. Indivíduos portadores de DPOC que acumulam um histórico de exacerbações enfrentam uma maior propensão a eventos subsequentes, concomitantemente incrementando a susceptibilidade à redução da qualidade de vida, declínio acelerado da função pulmonar e aumento na mortalidade (41,63).

De acordo com as diretrizes e agências de ATS internacionais, em casos de pacientes com DPOC com risco de exacerbações é recomendado o tratamento com um antagonista muscarínico de longa duração ou uma combinação de corticosteróide inalado e β_2 -agonista de longa duração. Em situações em que exacerbações perseverem apesar do tratamento inicial, a terapia tripla envolvendo corticosteróide inalado, β_2 -agonista de longa duração e antagonista muscarínico de longa duração é recomendada (1,19,22,44,47–50,88). O tratamento disponível no Brasil para esta população pela CONITEC é umeclidínio/vilanterol + ICS. Contudo, a evidência reunida neste parecer demonstra a superioridade de BDP/FOR/G quando comparado a esta combinação para o tratamento de DPOC moderada a grave nos desfechos de eficácia e segurança.

Para o desfecho VEF1, em comparação com a terapia dupla BDP/FOR, os resultados deste parecer mostram que a terapia tripla resultou em melhorias significativas no VEF1 pré-dose e no VEF1 duas horas após a dose nas avaliações após 26 e 52 semanas. Também foi observado que uma proporção significativamente maior de pacientes respondeu à terapia tripla, com aumento ≥ 100 ml no VEF1 pré-dose. Resultados consistentes foram observados em diferentes comparações, revelando que a terapia tripla fixa proporciona benefícios superiores em termos de VEF1 em comparação com outras terapias, como tiotrópio isolado e terapia dupla BUD/FOR. Também se destacou que a terapia tripla fixa apresentou melhorias relevantes no VR e capacidade inspiratória, mostrando-se uma opção promissora para melhorar a função pulmonar em pacientes com DPOC.

Em relação ao desfecho exacerbações, a terapia tripla fixa BDP/FOR/G demonstrou vantagens em comparação com outras abordagens. Em comparação com BDP/FOR, a terapia tripla resultou

em uma redução de 23% nas exacerbações anuais moderadas a graves. Ademais, a terapia tripla fixa mostrou ser superior ao tiotrópio isolado, com uma redução significativa nas taxas de exacerbações (RR de 0,80). Embora as taxas de exacerbações moderadas a graves tenham sido semelhantes entre a terapia tripla fixa e a terapia tripla aberta, a primeira mostrou um prolongamento no tempo até a primeira exacerbação. Comparado com outras terapias, o uso de BDP/FOR/G associou-se a uma redução de 43% na taxa de exacerbações moderadas a graves. Portanto, a terapia tripla fixa demonstrou eficácia superior na redução de exacerbações em comparação com outras opções de tratamento avaliadas.

Em relação ao desfecho índice de Dispneia Transicional (TDI), estudos comparativos demonstraram que a terapia tripla fixa BDP/FOR/G proporciona melhorias clinicamente relevantes na pontuação focal do TDI em comparação com a terapia dupla BDP/FOR. O estudo de Singh (2016a) mostrou aumentos nas pontuações TDI em ambos os grupos ao longo das semanas 26 e 52, com vantagem significativa para o BDP/FOR/G nas duas primeiras visitas. Mais de metade dos pacientes em ambos os grupos relataram melhorias clinicamente relevantes na pontuação TDI, sendo o grupo BDP/FOR/G mais propenso a responder positivamente. Adicionalmente, a revisão sistemática conduzida por Rogliani et al. (2022) corroborou esses achados ao evidenciar que a combinação de ICS/LABA/LAMA resultou em melhorias significativas no Índice de Dispneia Transicional em comparação com terapias duplas.

No que concerne ao desfecho qualidade de vida, o resultado deste parecer revelou melhorias clinicamente relevantes na pontuação total do questionário respiratório de *St. George (SGRQ)* com o uso de BDP/FOR/G em comparação com BDP/FOR, com diferenças estatisticamente significativas em várias visitas ao longo do tratamento. Além disso, o tratamento triplo fixo demonstrou melhorias significativas na pontuação total do SGRQ em comparação com tiotrópio em vários momentos, exceto na semana 26, e foi comparável ao triplo aberto em outras avaliações de pontuação. A melhora na pontuação total do SGRQ também foi observada quando comparando BDP/FOR/G com IND/GLY e BUD/FOR. No entanto, revisões sistemáticas indicam resultados variáveis, com algumas não encontrando diferenças estatisticamente significativas, enquanto outras destacam melhorias significativas na pontuação do SGRQ com terapia combinada ICS/LABA/LAMA. A terapia tripla FF/UMEC/VI também demonstrou melhorias no escore de SGRQ em comparação com outras terapias triplas em algumas análises, com exceção da comparação com BUD/FOR/TIO.

Um aspecto adicional de grande relevância é a questão da adesão ao tratamento. De acordo com o boletim do Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP), tem havido um notável aumento na variedade de dispositivos inalatórios disponíveis no mercado, impulsionado pelos avanços tecnológicos. No entanto, assegurar a administração precisa e eficaz de medicamentos inalatórios permanece um desafio tanto para os pacientes quanto para os cuidadores, o que também representa um desafio complexo para os profissionais de saúde. Dados de pesquisa destacam que cerca de 90% dos pacientes cometem erros na técnica de inalação, e aproximadamente 77% executam incorretamente 20% ou mais das etapas do procedimento(89).

No cenário atual, pacientes com DPOC submetidos à terapia tripla necessitam utilizar no mínimo dois inaladores distintos: um com a combinação de corticosteroide inalado e β_2 -agonista de longa duração, e outro contendo o antagonista muscarínico de longa duração. Esses inaladores, frequentemente apresentando diferentes tipos e designs, podem prejudicar a correta utilização e aderência ao tratamento (41). Nesse contexto, a introdução da terapia tripla através de um único inalador mostra-se uma perspectiva promissora para otimizar a adesão, conferindo melhorias substanciais na função pulmonar e outros parâmetros clinicamente relevantes, incluindo o controle da doença e o aprimoramento da qualidade de vida.

Este parecer avaliou a adesão como desfecho e vários estudos compararam diferentes abordagens terapêuticas. No estudo TRILOGY, BDP/FOR/G demonstrou uma adesão de 95,6%, enquanto BDP/FOR atingiu 95%. Já o estudo TRIDENT evidenciou uma alta adesão geral de 99,4% entre os pacientes. Ao comparar BDP/FOR/G com BDP/FOR+TIO ou TIO em monoterapia, a terapia tripla fixa apresentou uma adesão de 94,6%, enquanto a monoterapia com TIO e a terapia tripla aberta BDP/FOR+TIO alcançaram aderências similares de 94,3% e 94,4%, respectivamente. No estudo TRIBUTE, a terapia tripla fixa BDP/FOR/G mostrou uma adesão de 98,6%, comparada à terapia dupla IND/G, que registrou adesão de 98,4%.

Quanto ao desfecho eventos adversos diversos estudos comparativos foram realizados para avaliar a segurança das terapias. No estudo de Singh, 2016a, foram relatados eventos adversos por pacientes que receberam BDP/FOR/G e BDP/FOR, com percentuais semelhantes entre os grupos. Em outro estudo, Singh, 2016b, observou-se uma proporção de eventos adversos ligeiramente menor nos pacientes que receberam BDP/FOR/G em diferentes doses. No estudo conduzido por Beeh, 2021, não houve diferenças significativas na ocorrência de eventos adversos entre os grupos tratados com BDP/FOR/G e BDP/FOR. No estudo de Vestbo, 2017,

MAPESolutions – Dossiê de Valor

eventos adversos foram relatados em todos os grupos, predominantemente de intensidade leve a moderada.

Em relação ao desfecho mortalidade, a revisão sistemática de Lee et al. (2019) indicou uma tendência de redução do risco de mortalidade cardiovascular com essa terapia, mas sem significância estatística. No entanto, as revisões de Axson et al. (2020) e Rogliani et al. (2022) demonstraram de forma mais conclusiva que a terapia tripla reduz significativamente o risco de mortalidade em comparação com terapias duplas. O estudo de Calzetta et al. (2021) concluiu que a terapia ICS/LABA/LAMA teve uma redução significativa no risco de mortalidade por todas as causas em comparação com terapias duplas, especialmente nos estudos ETHOS e IMPACT. Adicionalmente, a análise destacou a superioridade das combinações de dose fixa contendo ICS na redução da mortalidade. Essas evidências, juntamente com as orientações do GOLD 2023, indicam que as terapias triplas fixas são seguras e associadas a uma diminuição na mortalidade em pacientes com DPOC.

A formulação do BDP/FOR/G em um inalador dosimetrado pressurizado (pMDI) oferece a possibilidade de administrar medicamento contendo partículas ultrafinas, permitindo uma alta deposição nas vias aéreas pulmonares, tanto as pequenas como as grandes. Este enfoque tem se mostrado uma opção farmacológica eficaz e segura para tratar pacientes com DPOC em estágios moderados a graves. Além disso, esse inalador pode ser usado em conjunto com um espaçador, tornando-o uma opção viável para pacientes com baixo pico de fluxo inspiratório e aqueles com limitações cognitivas que podem ter dificuldades com dispositivos inalatórios de pó seco.

BDP/FOR/G foi avaliado em relação a benefícios clínicos: anos de vida ganho ajustados pela qualidade e ausência de exacerbação. Os desfechos de efetividade foram obtidos utilizando estudos com comparação direta para BUD/UMEC/VI. A análise de custo-efetividade e custo-utilidade mostrou BDP/FOR/G como dominante quando comparado com BUD/UMEC/VI, ou seja, BDP/UMEC/VI gerou maior benefício clínico e econômico quando comparado às tecnologias atualmente disponíveis no SUS. Na análise de custo-utilidade incremental, o valor de QALY incremental em favor de BDP/FOR/G quando comparado a BUD/UMEC/VI foi de 0,04. A partir disso, a análise de sensibilidade probabilística demonstra a consistência da superioridade de BDP/FOR/G em QALY, pois 98,4% das iterações permanecem no quadrante em que BDP/FOR/G é dominante e 1,6% das iterações permanecem no quadrante de maior custo

com maior efetividade. Ou seja, dentro das 1.000 iterações BDP/FOR/G apresenta maior QALY em relação a BUD/UMEC/VI.

Na análise de impacto orçamentário, foi projetado o seguinte cenário para a incorporação de BDP/FOR/G: cenário proposto variando de 12% a 30% do primeiro ao quinto ano. Em termos orçamentários, projeta-se economia de R\$ 24 a 91 milhões no cenário proposto (totalizando R\$ 293 milhões nos cinco anos).

Dessa forma, pode-se concluir que BDP/FOR/G em um único dispositivo é uma opção custo-efetiva e custo-utilitária em comparação com as terapias triplas abertas para o tratamento de pacientes com DPOC moderada a grave. Essa análise fornece evidências para apoiar a decisão de incorporação de BDP/FOR/G no sistema de saúde, considerando tanto os benefícios clínicos quanto os aspectos econômicos, visando a disponibilização de uma alternativa terapêutica comprovadamente eficaz e econômica.

REFERÊNCIAS

1. GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (2023 REPORT) [Internet]. 2023. Available from: www.goldcopd.org
2. Lu HH, Zeng HH, Chen Y. Early chronic obstructive pulmonary disease: A new perspective. Vol. 7, *Chronic Diseases and Translational Medicine*. KeAi Communications Co.; 2021. p. 79–87.
3. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. Combined impact of smoking and early-life exposures on adult lung function trajectories. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Oct 15;196(8):1021–30.
4. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. Vol. 195, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2017. p. 557–82.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease. World Lung Day 2022: Lung Health for All [Internet]. 2022 [cited 2023 May 28]. Available from: <https://goldcopd.org/world-lung-day-2022/>
6. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2023.
7. Menezes A, Perez-Padilla R, Jardim J, Muiño A, Lopez V, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366:1875–81.
8. World Health Organization. The top 10 causes of death. [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 15]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
9. Cruz MM, Pereira M. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in Brazil: A systematic review and meta-analysis. Vol. 25, *Ciencia e Saude Coletiva*. Associacao Brasileira de Pos - Graduacao em Saude Coletiva; 2020. p. 4547–57.
10. Gonçalves-Macedo L, Lacerda EM, Markman-Filho B, Lundgren FLC, Luna CF. Trends in morbidity and mortality from COPD in Brazil, 2000 to 2016. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2019;45(6).
11. Pauwels R, Buist S, Calverley P, Jenkins C, Hurd S. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary [Internet]. Vol. 163, *Am J Respir Crit Care Med*. 2001. Available from: www.atsjournals.org
12. Mapel DW, Dalal AA, Blanchette CM, Petersen H, Ferguson GT. Severity of COPD at initial spirometry-confirmed diagnosis: Data from medical charts and administrative claims. *International Journal of COPD*. 2011;6(1):573–81.
13. Putcha N, Drummond MB, Wise RA, Hansel NN. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Aug 5;36(4):575–91.

14. Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. Vol. 41, Clinics in Chest Medicine. W.B. Saunders; 2020. p. 421–38.
15. Pinto CR, Lemos ACM, Assunção-Costa L, de Alcântara AT, Yamamura LLL, Souza GS, et al. Management of COPD within the Brazilian unified health care system in the state of bahia: An analysis of real-life medication use patterns. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2019;45(1).
16. Fernandes FLA, Cukier A, Camelier AA, Fritscher CC, da Costa CH, Pereira EDB, et al. Recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC: Perguntas e respostas. Vol. 43, *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; 2017. p. 290–301.
17. Ministério da Saúde. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica [Internet]. 2021. Available from: <http://conitec.gov.br/>
18. Nascimento O, Saturnino L, Santos F, Silva D, Gazzotti M, Martins F, et al. The impact of COPD on the private healthcare system in Brazil: an economic analysis. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* [Internet]. 2023 Apr;15(1):59–66. Available from: <https://jbes.com.br/wp-content/uploads/2023/06/07-JBES-15-01-The-impact-of-COPD-on-the-private-healthcare-system-in-Brazil.pdf>
19. Bourbeau J, Bhutani M, Hernandez P, Aaron SD, Balter M, Beauchesne MF, et al. Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline on pharmacotherapy in patients with COPD – 2019 update of evidence. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*. 2019 Oct 2;3(4):210–32.
20. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2022 Jan 1;58(1):69–81.
21. de Oca M, Varela M, Acuña A, Schiavi E, Casas A, Tokumoto A, et al. *Guía de Práctica Clínica Latinoamericana de EPOC – 2019*. 2019.
22. Dabscheck E, George J, Hermann K, McDonald CF, McDonald VM, McNamara R, et al. COPD-X Australian guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: 2022 update. *Medical Journal of Australia*. 2022 Oct 17;217(8):415–23.
23. Usmani OS, Scichilone N, Mignot B, Belmans D, Van Holsbeke C, De Backer J, et al. Airway deposition of extrafine inhaled triple therapy in patients with copd: A model approach based on functional respiratory imaging computer simulations. *International Journal of COPD*. 2020;15:2433–40.
24. Singh D, Corradi M, Spinola M, Papi A, Usmani OS, Scuri M, et al. Triple therapy in COPD: New evidence with the extrafine fixed combination of beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide. Vol. 12, *International Journal of COPD*. Dove Medical Press Ltd.; 2017. p. 2917–28.
25. Chiesi Farmacêutica Ltda. Trimbrow ® - Bula do medicamento. 2021;
26. Price DB, Henley W, Cançado JED, Fabbri LM, Kerstjens HAM, Papi A, et al. Interclass Difference in Pneumonia Risk in COPD Patients Initiating Fixed Dose Inhaled Treatment Containing Extrafine Particle Beclometasone versus Fine Particle Fluticasone. *International Journal of COPD*. 2022;17:355–70.

27. Montes De Oca M, Menezes A, Wehrmeister FC, Lopez Varela MV, Casas A, Ugalde L, et al. Adherence to inhaled therapies of COPD patients from seven Latin American countries: The LASSYC study. *PLoS One*. 2017 Nov 1;12(11).
28. Chrystyn H, Small M, Milligan G, Higgins V, Gil EG, Estruch J. Impact of patients' satisfaction with their inhalers on treatment compliance and health status in COPD. *Respir Med*. 2014 Feb;108(2):358–65.
29. Mahler DA. The role of inspiratory flow in selection and use of inhaled therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 161, *Respiratory Medicine*. W.B. Saunders Ltd; 2020.
30. Janssens W, VandenBrande P, Hardeman E, De Langhe E, Philips T, Troosters T, et al. Inspiratory flow rates at different levels of resistance in elderly COPD patients. *European Respiratory Journal*. 2008 Jan;31(1):78–83.
31. Sharma G, Mahler DA, Mayorga VM, Deering KL, Harshaw Q, Ganapathy V. Prevalence of Low Peak Inspiratory Flow Rate at Discharge in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*. 2017;4(3):217–24.
32. Loh CH, Peters SP, Lovings TM, Ohar JA. Suboptimal inspiratory flow rates are associated with chronic obstructive pulmonary disease and all-cause readmissions. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Aug 1;14(8):1305–11.
33. CONITEC. Broncodilatadores Antagonistas Muscarínicos de Longa Ação (LAMA) + Agonistas Beta2-Adrenérgicos de Longa Ação (LABA) para o tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica . 2020;
34. Langham S, Lewis J, Pooley N, Embleton N, Langham J, Han MLK, et al. Single-inhaler triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. Vol. 20, *Respiratory Research*. BioMed Central Ltd.; 2019.
35. Yu AP, Guérin A, De Leon DP, Ramakrishnan K, Wu EQ, MocarSKI M, et al. Clinical and economic outcomes of multiple versus single long-acting inhalers in COPD. *Respir Med*. 2011 Dec;105(12):1861–71.
36. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005 Nov;60(11):925–31.
37. Singh D, Fabbri LM, Vezzoli S, Petruzzelli S, Papi A. Extrafine triple therapy delays COPD clinically important deterioration vs ICS/LABA, LAMA, or LABA/LAMA. *International Journal of COPD*. 2019;14:531–46.
38. Zheng J, Baldi S, Zhao L, Li H, Lee KH, Singh D, et al. Efficacy and safety of single-inhaler extrafine triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2 agonist in eastern Asian patients with COPD: the TRIVERSITYTI randomised controlled trial. *Respir Res*. 2021 Dec 1;22(1).
39. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1076–84.
40. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *New England Journal of Medicine*. 2018 May 3;378(18):1671–80.

MAPESolutions – Dossiê de Valor

Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

41. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1919–29.
42. Bourbeau J, Bafadhel M, Barnes NC, Compton C, Boscio V Di, Lipson DA, et al. Benefit/risk profile of single-inhaler triple therapy in copd. Vol. 16, *International Journal of COPD*. Dove Medical Press Ltd; 2021. p. 499–517.
43. Gillissen A, Paparoupa M, Frings D, Atique B, Koczulla R. Inhaled Triple Therapy in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Pneumologie*. 2018;72(12):832–42.
44. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Reimbursement Recommendation Budesonide / Glycopyrronium / Formoterol Fumarate Dihydrate (Breztri Aerosphere) 2. 2021;
45. NICE. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management [I] Inhaled triple therapy NICE guideline NG115. 2019.
46. Scottish Medicines Consortium. Beclometasone dipropionate anhydrous/formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium bromide (Trimbow) [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 28]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/beclometasone-dipropionate-anhydrousformoterol-fumarate-dihydrateglycopyrronium-bromide-trimbow-abbreviatedsubmission-127417/>
47. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. PBAC - POSITIVE RECOMMENDATIONS. 2020.
48. Haute Autorité de Santé. TRIMBOW (beclometasone / formoterol / glycopyrronium), inhaled corticosteroid (ICS), long-acting beta-2 agonist (LABA) bronchodilator and long-acting muscarinic antagonist (LAMA) bronchodilator combination. 2019;
49. Zorginstituut Nederland. Trimbow - Zorginstituut Nederland [Internet]. 2017. Available from: www.zorginstituutnederland.nl
50. Agência Española de Medicamentos y Productos Sanitario. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Beclometasona /Formoterol / Glicopirronio (Trimbow®) en EPOC. 2020.
51. Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde de Goiás - CEITS-GO. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS COMPLEMENTARES PARA TRATAMENTO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA GRAVE OU MUITO GRAVE NO ESTADO DE GOIÁS-versão nov/2021 Autoria: CEITS-GO. 2021.
52. Secretaria Executiva de Atenção a Saúde. Pernambuco. NORMA TÉCNICA 02/2013 DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA-DPOC. 2021.
53. Comissão Permanente de Protocolos de Atenção à Saúde da SES-DF - CPPAS. GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE SUBSECRETARIA DE ATENÇÃO INTEGRAL À SAÚDE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA ESTÁVEL Área(s): RTD Pneumologia/CATES/SAIS/SES-DF.
54. UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. TelessaúdeRS-UFRGS. TeleCondutas: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: versão digital [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 16]. Available from: <https://www.ufrgs.br/telessauders/materiais-teleconduta/>

55. Secretaria Executiva de Atenção Básica E e V em SC de ABÁT de AF. COMUNICADO SOBRE NOVO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZ TERAPÊUTICA (PCDT) DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC) [Internet]. 2022. Available from: <https://saude.sp.gov.br/medicamentos/medicamentos-do-componente-especializado-da-assistencia->
56. Mousquer GJ, Graciane C, Batista C, Helder M, De Oliveira C, Alcântara IC, et al. DIRETRIZ PARA MANEJO DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA-DPOC E PROTOCOLO DE USO DE UMECLIDÍNIO DO ESTADO DE MATO GROSSO.
57. Governo de Santa Catarina. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos->
58. Cardoso AP, José A, Filho N, Leonardo C, Cláudia P, Da Costa H, et al. PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA DA SOCIEDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO Coordenador da Comissão de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e Responsável pelo Protocolo.
59. da Saúde M. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 2021;
60. Page MJ, McKenzie JE, PM B, I B, TC H, et al. Mulrow CD. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2020;
61. Rayyan. Intelligent Systematic Review [Internet]. 2021; Available from: <https://rayyan.ai/>
62. da Saúde M. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014;
63. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016 Sep 3;388(10048):963–73.
64. Singh D, Schröder-Babo W, Cohuet G, Muraro A, Bonnet-Gonod F, Petruzzelli S, et al. The bronchodilator effects of extrafine glycopyrronium added to combination treatment with beclometasone dipropionate plus formoterol in COPD: A randomised crossover study (the TRIDENT study). *Respir Med*. 2016 May 1;114:84–90.
65. Dean J, Panainte C, Khan N, Singh D. The TRIFLOW study: a randomised, cross-over study evaluating the effects of extrafine beclometasone/formoterol/glycopyrronium on gas trapping in COPD. *Respir Res*. 2020 Dec 1;21(1).
66. Beeh KM, Kuna P, Corradi M, Viaud I, Guasconi A, Georges G. Comparison of dry-powder inhaler and pressurized metered-dose inhaler formulations of extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium in patients with COPD: The TRI-D randomized controlled trial. *International Journal of COPD*. 2021;16:79–89.
67. Axson EL, Lewis A, Potts J, Pang M, Dickinson S, Vioix H, et al. Inhaled therapies for chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020 Sep 29;10(9).
68. Rogliani P, Ora J, Cavalli F, Cazzola M, Calzetta L. Comparing the Efficacy and Safety Profile of Triple Fixed-Dose Combinations in COPD: A Meta-Analysis and IBiS Score. *J Clin Med*. 2022 Aug 1;11(15).

MAPESolutions – Dossiê de Valor

Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

69. Lee HW, Park J, Jo J, Jang EJ, Lee CH. Comparisons of exacerbations and mortality among regular inhaled therapies for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and Bayesian network meta-analysis. *PLoS Med.* 2019;16(11).
70. Ismaila AS, Haeussler K, Czira A, Youn JH, Malmenäs M, Risebrough NA, et al. Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) Triple Therapy Compared with Other Therapies for the Treatment of COPD: A Network Meta-Analysis. Vol. 39, *Advances in Therapy.* Adis; 2022. p. 3957–78.
71. Calzetta L, Ritondo BL, Matera MG, Chetta A, Rogliani P. Medium-dose ICS-containing FDCs reduce all-cause mortality in COPD patients: an in-depth analysis of dual and triple therapies. *Expert Rev Respir Med.* 2022;16(3):357–65.
72. Marth K, Renner A, Pohl W. TRICOP – A Real-world effectiveness study with a single-inhaler extrafine triple therapy over 52 weeks in Austrian patients with COPD. *Respir Med.* 2021 Jun 1;182.
73. Gessner C, Trinkmann F, Javan SB, Hövelmann R, Bogoevska V, Georges G, et al. Effectiveness of Extrafine Single Inhaler Triple Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Germany – The TriOptimize Study. *International Journal of COPD.* 2022;17:3019–31.
74. Pelaia C, Procopio G, Rotundo FL, Deodato MR, Ferrante Bannera A, Tropea FG, et al. Real-life therapeutic effects of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium combined triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2023 Jan 1;17.
75. Porpodis K, Bartziokas K, Chatziapostolou P, Korkontzelou A, Katerelos P, Efsthathopoulos P, et al. Extrafine single inhaler triple therapy effect on health status, lung function and adherence in COPD patients: A Panhellenic prospective non-interventional study – The TRIBUNE study. *Respir Med.* 2023 Jun 1;212.
76. Brusselle G, Himpe U, Fievez P, Leys M, Perez Bogerd S, Peché R, et al. Evolving to a single inhaler extrafine LABA/LAMA/ICS – Inhalation technique and adherence at the heart of COPD patient care (TRIVOLVE). *Respir Med.* 2023 Nov 1;218.
77. Fernandes FLA, Cukier A, Camelier AA, Fritscher CC, da Costa CH, Pereira EDB, et al. Recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC: Perguntas e respostas. Vol. 43, *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; 2017. p. 290–301.
78. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde. 2014;
79. Lai CC, Chen CH, Lin CYH, Wang CY, Wang YH. The effects of single inhaler triple therapy vs single inhaler dual therapy or separate triple therapy for the management of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of COPD.* 2019;14:1539–48.
80. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Asukai Y, Borg S, Hansen RN, Jansson SA, et al. Cost-Effectiveness Models for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Cross-Model Comparison of Hypothetical Treatment Scenarios. *Value in Health.* 2014 Jul 1;17(5):525–36.

81. Hettle R, Wouters H, Ayres J, Gani R, Kelly S, Lion M, et al. Cost-utility analysis of tiotropium versus usual care in patients with COPD in the UK and Belgium. *Respir Med*. 2012 Dec 1;106(12):1722–33.
82. Rutten-Van Mölken MPMH, Oostenbrink JB, Miravittles M, Monz BU. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *European Journal of Health Economics*. 2007 Jun;8(2):123–35.
83. van der Schans S, Goossens LMA, Boland MRS, Kocks JWH, Postma MJ, van Boven JFM, et al. Systematic Review and Quality Appraisal of Cost-Effectiveness Analyses of Pharmacologic Maintenance Treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Methodological Considerations and Recommendations. *Pharmacoeconomics*. 2017 Jan 1;35(1):43–63.
84. Miravittles M, Jardim JR, Zitto T, Rodrigues JE, López H. Estudio Farmacoeconómico del Tratamiento Antibiótico de las Agudizaciones de la Bronquitis Crónica y la EPOC en Latinoamérica. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(12):549–53.
85. Ministério da Saúde. Relatório nº 585 - Broncodilatadores Antagonistas Muscarínicos de Longa Ação (LAMA) + Agonistas Beta2-Adrenérgicos de Longa Ação (LABA) para o tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2020;
86. Da Rocha Camargo LAC, Castellano MVO, Ferreira FC, De Faria FV, Carvas N. Hospitalization due to exacerbation of COPD: “Real-life” outcomes. *Rev Assoc Med Bras*. 2017 Jun 1;63(6):543–9.
87. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis - Principles of good practice: Report of the ISPOR 2012 budget impact analysis good practice II task force. *Value in Health*. 2014 Jan;17(1):5–14.
88. de Oca M, Varela M, Acuña A, Schiavi E, Casas A, Tokumoto A, et al. Guía de Práctica Clínica Latinoamericana de EPOC – 2019. 2019.
89. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. PREVENÇÃO DE ERROS RELACIONADOS AO USO DE DISPOSITIVOS INALATÓRIOS EM PACIENTES COM DOENÇA RESPIRATÓRIA CRÔNICA [Internet]. 2021. Available from: www.ismp-brasil.org

APÊNDICES

Apêndice I – Estratégias de busca

Pubmed	
#54	((beclomethasone[Mesh Terms] OR BDP[Title/abstract] OR beclomethasone[Title/abstract] OR beclometasone[Title/abstract]) AND (formoterol[Title/abstract] OR form[Title/abstract]) AND glycopyrronium[Title/abstract])) OR (trimbow[Title/abstract] OR BDP/FF/GB [TIAB])

SCOPUS	
#33	TITLE-ABS-KEY ((beclomethasone OR bdp OR beclometasone) AND (formoterol OR form) AND glycopyrronium) OR trimbow OR bdp/ff/gb

Apêndice II – Artigos excluídos na fase de elegibilidade

Estudo	Razão
Budenholzer B. Adding glycopyrronium to beclomethasone plus formoterol improved pulmonary function in COPD [Internet]. Vol. 165, Annals of Internal Medicine. Ann Intern Med; 2016 [cited 2021 Jul 6]. p. JC67. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27992923/	Desfecho
Cook J, Bloom C, Lewis J, Marjenberg Z, Platz JH, Langham S. Impact of health technology assessment on prescribing patterns of inhaled fixed-dose combination triple therapy in chronic obstructive pulmonary disease. J Mark Access Heal Policy [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Jul 6];9(1):1929757. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34122781/	Desfecho
Corhay JL, Bonhomme O, Guiot J. Trimbrow® : Twice-daily triple combination for the treatment of COPD. Rev Med Liege [Internet]. 2018 [cited 2021 Jul 6];73(9):480–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30188035/	Desfecho
Gessner C, Trinkmann F, Javan S, Hövelmann R, Bogoevska V, Georges G, Nudo E, Criée C. Effectiveness of Extrafine Single Inhaler Triple Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Germany - The TriOptimize Study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. Dec 2; 17:3019-3031. 2022.	Comparador
Gillissen A, Paparoupa M, Frings D, Atique B, Koczulla R. Inhaled Triple Therapy in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Pneumologie [Internet]. 2018 [cited 2021 Jul 6];72(12):832–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30153695/	Desfecho
Gómez Punter, R. M.;Alonso, T.;Alcorta, Á Latest therapeutic news (Triple therapy) Revista de Patologia Respiratoria 2019; 22: S187-S194	Desfecho
Kupczyk M, Kuna P. Beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate and glycopyrronium bromide as a combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease. Expert Rev Respir Med [Internet]. 2019 Jan 2 [cited 2021 Jul 6];13(1):5–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30463457/	Desfecho
Marth K, Renner A, Pohl W. TRICOP - A Real-world effectiveness study with a single-inhaler extrafine triple therapy over 52 weeks in Austrian patients with COPD. Respiratory Medicine, Jun;182:106398. 2021.	Comparador

MAPESolutions – Dossiê de Valor

Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

Mariotti F, Ciurlia G, Spaccapelo L, Muraro A, Acerbi D. A Two-Period Open-Label, Single-Dose Crossover Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Drug–Drug Interaction Between Cimetidine and Inhaled Extrafine CHF 5993. <i>Eur J Drug Metab Pharmacokinet</i> [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 Jul 6];42(2):269–79. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27209586/	Desfecho
Micheletto, C.; Sparacino, A. Triple therapy in COPD. <i>Current Respiratory Medicine Reviews</i> 2019; 15:102-111	Desfecho
Montuschi P, Malerba M, Macis G, Mores N, Santini G. Triple inhaled therapy for chronic obstructive pulmonary disease. <i>Drug Discov Today</i> [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Jul 6];21(11):1820–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27452453/	Desfecho
Ritondo BL, Puxeddu E, Calzetta L, Cazzola M, Rogliani P. Efficacy and safety of triple combination therapy for treating chronic obstructive pulmonary disease: an expert review [Internet]. Vol. 22, <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> . <i>Expert Opin Pharmacother</i> ; 2021 [cited 2021 Jul 6]. p. 611–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33131340/	Desfecho
Singh D. Single inhaler triple therapy with extrafine beclomethasone, formoterol, and glycopyrronium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. <i>Expert Opin Pharmacother</i> [Internet]. 2018 Jul 24 [cited 2021 Jul 6];19(11):1279–87. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29985096/	Desfecho
Singh D, Corradi M, Spinola M, Papi A, Usmani OS, Scuri M, et al. Triple therapy in COPD: New evidence with the extrafine fixed combination of beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide [Internet]. Vol. 12, <i>International Journal of COPD</i> . Dove Medical Press Ltd.; 2017 [cited 2021 Jul 4]. p. 2917–28. Available from: /pmc/articles/PMC5638574/	Desfecho
Singh D, Fabbri LM, Vezzoli S, Petruzzelli S, Papi A. Extrafine triple therapy delays COPD clinically important deterioration vs ICS/LABA, LAMA, or LABA/LAMA. <i>Int J COPD</i> [Internet]. 2019 [cited 2021 Jul 6]; 14:531–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30880943/	Desfecho
Singh D, Scuri M, Collarini S, Vezzoli S, Mariotti F, Muraro A, et al. Bronchodilator efficacy of extrafine glycopyrronium bromide: The glyco 2 study. <i>Int J COPD</i> [Internet].	Desfecho

<p>2017 Jul 7 [cited 2021 Jul 6]; 12:2001–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28744115/</p>	
<p>Pelaia C, Procopio G, Rotundo F, Deodato M, Bannera A, Tropea F, Cancelliere A, Vatrella A, Pelaia, G. Real-life therapeutic effects of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium combined triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Ther Adv Respir Dis</i>. Jan-Dec; 17:17534666231155778. 2023.</p>	<p>Comparador</p>
<p>Vanfleteren L, Fabbri LM, Papi A, Petruzzelli S, Celli B. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: Time for a reappraisal [Internet]. Vol. 13, <i>International Journal of COPD</i>. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis</i>; 2018 [cited 2021 Jul 6]. p. 3971–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30587953/</p>	<p>Desfecho</p>

Apêndice III – Detalhamento dos estudos

Tabela 19. Descrição dos instrumentos e escalas utilizados para a avaliação dos desfechos dos estudos incluídos.

Desfecho	Escala/instrumento para avaliação	Autor, ano	Desenho do estudo	Períodos de avaliação/ Detalhamento dos desfechos
BDP/FOR/G vs BDP/FOR				
VEF1	Espirometria	Singh et al, 2016a	Ensaio clínico randomizado (N= 1368 participantes)	<ul style="list-style-type: none"> • VEF1 pré-dose (26 e 52 semanas) • VEF1 2 h pós- dose (26 e 52 semanas) • VEF1 pré-dose (aumento ≥ 100 mL da linha de base) (26 e 52 semanas)
Exacerbação	EXACT-PRO			52 semanas <ul style="list-style-type: none"> • Frequência de exacerbação em pacientes com história de uma exacerbação • Tempo para a primeira exacerbação • Frequência de exacerbação ajustada em pacientes com histórico de uma exacerbação • Frequência de exacerbação ajustada em pacientes com histórico de <i>mais</i> de uma • Tempo para primeira exacerbação moderada a grave
Dispneia	TDI			26 e 52 semanas
Qualidade de vida	SGRQ			26 e 52 semanas
Eventos Adversos	Relatos para o avaliador			52 semanas: <ul style="list-style-type: none"> • EA emergentes do tratamento • EA emergentes do tratamento que levaram à descontinuação do medicamento • EA emergentes do tratamento que levaram à morte
BDP/FOR/G vs BDP/FOR+G				
VEF1	Espirometria	Singh et al, 2016b	Ensaio clínico randomizado (N= 1368 participantes)	Primeiro dia <ul style="list-style-type: none"> • AUC do VEF1 0-12h (12,5 μg/ 25 μg/ 50 μg) Vale VEF1, CVF e IC (12 horas pós-dose)
Eventos Adversos	Relatos para o avaliador			Sétimo dia <ul style="list-style-type: none"> • Média VEF1 AUC 0-12h (12,5 μg/ 25 μg/ 50 μg) • Pico de VEF 1 (12,5 μg/ 25 μg/ 50 μg) • EA (12,5 μg/ 25 μg/ 50 μg) • Descontinuação por EA relacionados ao tratamento
BDP/FOR/G vs Tiotrópio vs BDP/FOR + Tiotrópio				

MAPESolutions – Dossiê de Valor

Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

Desfecho	Escala/instrumento para avaliação	Autor, ano	Desenho do estudo	Períodos de avaliação/ Detalhamento dos desfechos
VEF1	Espirometria	Vestbo et al, 2017	Ensaio clínico randomizado (N= 2691)	52 semanas: <ul style="list-style-type: none"> • VEF1 pré-dose *Resultado reportado a partir da diferença das médias ajustadas
Qualidade de vida	SGRQ			26 e 52 semanas
Exacerbação				<ul style="list-style-type: none"> • Taxas de exacerbações moderadas a graves da DPOC por paciente por ano • Tempo para a primeira exacerbação moderada a grave da DPOC
Eventos Adversos	Relatos para o avaliador			<ul style="list-style-type: none"> • EA • EA que levaram à descontinuação do medicamento em estudo
BDP/FOR/G vs BUD/FOR				
VEF1	Espirometria	Zheng et al, 2021	Ensaio clínico randomizado (N=708)	24 semanas <ul style="list-style-type: none"> • VEF1 pré-dose • 2 horas pós- dose • VEF1 pré-dose (aumento ≥ 100 mL da linha de base)
Exacerbação	EXACT-PRO			<ul style="list-style-type: none"> • Taxa anual de exacerbação moderada / grave (razão de taxas) • Tempo para primeira exacerbação moderada/grave
Eventos Adversos	Relatos para o avaliador			<ul style="list-style-type: none"> • EA • EA que levaram à descontinuação do medicamento em estudo • EA que levaram a morte
BDP/FOR/G vs IND/G				
Exacerbações	EXACT-PRO	Papi et al, 2018	Ensaio clínico randomizado (N= 1532 pacientes)	Taxas ajustadas de exacerbações de DPOC moderadas a graves por paciente por ano (razão de taxa ajustada)
Eventos adversos	Relatos para o avaliador			<ul style="list-style-type: none"> • EA gerais • EA que levaram à descontinuação do medicamento em estudo • EA que levaram a morte
BDP/FOR/G vs BDP/FOR				
VEF 1	Espirometria, volumes pulmonares, oscilometria	Dean et al, 2020	Ensaio clínico randomizado (N= 23 pacientes)	Dia 5 comparado ao dia 1 <ul style="list-style-type: none"> • VEF1 AUC0-12h pré-dose • VR AUC0-12 h • Pico VEF1 • Pico VR Dia 5 em relação a linha de base (onde pacientes receberam apenas BDP):

Desfecho	Escala/instrumento para avaliação	Autor, ano	Desenho do estudo	Períodos de avaliação/ Detalhamento dos desfechos
				• VEF ₁ AUC 0–12h
BDP/FOR/G pMD vs BDP/FOR/G DPI				
VEF 1	Espirometria	Beeh et al 2021	Ensaio clínico randomizado (N=366 pacientes)	Dia 1 (pré dose e até 12 horas após a dose) <ul style="list-style-type: none"> • VEF1 AUC 0-12h • VEF1 no repouso Dia 28 (24 horas após a dose) <ul style="list-style-type: none"> • FEV1 de ≥100 ml em relação a linha de base
Eventos adversos	Forma de avaliação não reportada			• EA gerais

LEGENDA= SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire, VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; AUC: Área Sob a Curva (Area Under the Curve); EA: eventos adversos; EXACT-PRO: Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool – Patient-Reported Outcom

MAPESolutions – Dossiê de Valor

Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com



CHIESI FARMACEUTICA LTDA
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691
14º andar - Torre Sigma
CEP: 04730-000
São Paulo, Brasil
Tel.: +55 11 3095 2300
www.chiesi.com.br

Anexo A

TRIMBOW

**dipropionato de beclometasona 100 mcg
fumarato de formoterol di-hidratado 6 mcg
brometo de glicopirrônio 12,5 mcg**

Chiesi Farmacêutica Ltda

Solução Aerossol



CHIESI FARMACEUTICA LTDA
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691
14º andar - Torre Sigma
CEP: 04730-000
São Paulo, Brasil
Tel.: +55 11 3095 2300
www.chiesi.com.br

TRIMBOW®

dipropionato de beclometasona 100 mcg
fumarato de formoterol di-hidratado 6 mcg
brometo de glicopirrônio 12,5 mcg

APRESENTAÇÕES:

Solução aerossol.

Cada dose (jato dosimetrado que sai da válvula) contém 100 mcg de dipropionato de beclometasona, 6 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado e 12,5 mcg de brometo de glicopirrônio.

Cada frasco contém 60 ou 120 doses (jatos). Acompanha um inalador com contador de dose (dispositivo para aplicação oral em forma de L).

USO INALATÓRIO POR VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada dose (jato) de **TRIMBOW®** contém:

dipropionato de beclometasona.....	100 mcg
fumarato de formoterol di-hidratado (equivalente a 5,7 mcg de fumarato de formoterol).....	6 mcg
brometo de glicopirrônio (equivalente a 10 mcg de glicopirrônio).....	12,5 mcg
Excipiente qsp.....	1 dose

Excipientes: ácido clorídrico, álcool etílico e norflurano (HFA-134a).

O produto não contém substâncias prejudiciais para a camada de ozônio.

Endereço da Matriz:
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2 - Estrada dos Romeiros
CEP: 06513-005 - Santana de Parnaíba - SP, Brasil
Tel: +55 11 4622 8500

WWW.CHIESI.COM.BR

Atenção: em cada dose:

- A dose medida (liberada pela válvula) de 100 mcg de dipropionato de beclometasona equivale à dose liberada (entregue para o paciente) de 87 mcg;
- A dose medida de 6 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado equivale à dose liberada de 5 mcg;
- A dose medida de 12,5 mcg de brometo de glicopirrônio equivale à dose liberada de 11 mcg (equivalente a 9 mcg de glicopirrônio).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DPOC:

TRIMBOW[®] é indicado para o tratamento de manutenção em pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave, que não estão adequadamente controlados com tratamento regular com associação de corticosteroides inalatórios e agonistas beta-2 de ação prolongada ou com associação de agonistas beta-2 de ação prolongada e antagonista muscarínico de ação prolongada. (para efeito sobre controle de sintomas e prevenção de exacerbação ver item 2, Resultados de Eficácia).

Asma:

TRIMBOW[®] é indicado para o tratamento de manutenção da asma em pacientes adultos que não estão adequadamente controlados com tratamento regular com associação de corticosteroide inalatório de dose média e um agonista beta-2 de ação prolongada, e que tenham apresentado uma ou mais exacerbações da asma no ano anterior

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

DPOC:

O programa de desenvolvimento clínico de fase III em pacientes com DPOC incluiu dois estudos controlados com duração de 52 semanas. O estudo TRILOGY¹ comparou **TRIMBOW**[®] com uma combinação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol 100/6 mcg por dose, duas inalações, duas vezes ao dia (1.368 pacientes randomizados). O estudo TRINITY² comparou **TRIMBOW**[®] com tiotrópio 18 mcg por dose em pó inalatório, uma inalação, uma vez ao dia, e em outro braço, uma combinação tripla aberta composta pela combinação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol 100/6 mcg por dose (duas inalações, duas vezes ao dia) mais tiotrópio 18 mcg/dose em pó inalatório (uma vez por dia) em 2.691 pacientes randomizados. Ambos os estudos foram conduzidos em pacientes com um diagnóstico clínico de DPOC com limitação grave ou muito grave de fluxo de ar (VEF1 inferior a 50% do previsto), com sintomas avaliados pelo teste de avaliação da DPOC (CAT) com pontuação ≥ 10 , e, com pelo menos uma exacerbação da DPOC no ano anterior. Os dois estudos incluíram aproximadamente 20% de pacientes que utilizaram espaçador (AeroChamber[®] Plus).

Além disso, foram realizados dois estudos de fase IIIb para demonstrar a eficácia clínica e a segurança do **TRIMBOW**[®]. TRISTAR³ foi um estudo aberto de 26 semanas, com controle ativo, comparando **TRIMBOW**[®] com uma terapia tripla aberta com uma combinação fixa de furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 microgramas em pó inalatório, uma inalação uma vez ao dia, mais tiotrópio 18 microgramas em pó inalatório, cápsula dura, uma inalação uma vez ao dia (1.157 pacientes randomizados). O estudo TRIBUTE⁴, um estudo randomizado, duplo-cego, com controle ativo, de 52 semanas comparou **TRIMBOW**[®] com uma combinação fixa de indacaterol/glicopirrônio 110/50 microgramas de pó para inalação, cápsula dura, uma inalação uma vez ao dia (1.532 pacientes randomizados). Ambos os estudos foram conduzidos em uma população semelhante de pacientes com DPOC, como os estudos TRILOGY e TRINITY.

Redução das exacerbações da DPOC^{1,2,3,4}

Em comparação com combinação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol, **TRIMBOW**[®] reduziu a taxa de exacerbações moderadas a graves em 23% (taxa de 0,41 *versus* 0,53 eventos por paciente/ano; $p = 0,005$) ao longo de 52 semanas. Comparado com tiotrópio, **TRIMBOW**[®] reduziu a taxa de exacerbações moderadas/graves ao longo de 52 semanas em 20% (0,46 *versus* 0,57 eventos por paciente/ano; $p = 0,003$). Comparado com uma combinação fixa de indacaterol e glicopirrônio, **TRIMBOW**[®] reduziu a taxa de exacerbações moderadas / graves em 52 semanas em 15% (taxa: 0,50 *versus* 0,59 eventos por paciente / ano; $p = 0,043$). Comparado ao tiotrópio, **TRIMBOW**[®] também reduziu a taxa de exacerbações graves

(ou seja, excluindo exacerbações moderadas) em 32% (0,067 *versus* 0,098 eventos por paciente/ano; $p = 0,017$). Não foram observadas diferenças entre **TRIMBOW**[®] e a combinação tripla aberta associação fixa de beclometasona e formoterol mais tiotrópio sobre as taxas de exacerbação moderada/grave (0,46 *versus* 0,45 eventos por paciente/ano).

Adicionalmente, em comparação com a combinação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol, e com tiotrópio, **TRIMBOW**[®] prolongou significativamente o tempo até à primeira exacerbação (taxa de risco de 0,80 e 0,84, respectivamente; $p = 0,020$ e $0,015$, respectivamente), com efeitos semelhantes observados ao comparar **TRIMBOW**[®] com a combinação tripla aberta da associação fixa de beclometasona e formoterol mais tiotrópio (taxa de risco de 1,06).

Efeitos sobre a função pulmonar^{1,2,3,4}

Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF1) pré-dose

Em comparação com uma combinação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol, **TRIMBOW**[®] melhorou o VEF1 pré-dose em 81 mL após 26 semanas de tratamento, e em 63 mL após 52 semanas de tratamento. Comparado com tiotrópio, **TRIMBOW**[®] melhorou o VEF1 pré-dose em 51 mL após 26 semanas de tratamento, e em 61 mL após 52 semanas de tratamento. Estas melhoras foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$). Comparado com uma combinação fixa de indacaterol e glicopirrônio, **TRIMBOW**[®] melhorou o VEF1 médio pré-dose no período de 52 semanas em 22 mL ($p = 0,018$). Melhorias semelhantes, embora não sejam estatisticamente significativas, foram observadas nas semanas 26 e 52.

Não foram observadas diferenças entre **TRIMBOW**[®] e a combinação tripla aberta da associação de dose fixa de beclometasona e formoterol mais tiotrópio em relação ao VEF1 pré-dose (diferença de 3 ml após 52 semanas de tratamento).

VEF1 2 horas pós-dose ¹

Em comparação com uma combinação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol, **TRIMBOW**[®] melhorou significativamente o VEF1 2 horas pós-dose em 117 mL, após 26 semanas de tratamento, e em 103 mL após 52 semanas de tratamento ($p < 0,001$). Este desfecho só foi avaliado no estudo TRILOGY.

Capacidade Inspiratória (CI)²

Comparado com tiotrópio, **TRIMBOW**[®] melhorou significativamente a CI em 39 mL ($p = 0,025$) e 60 mL ($p = 0,001$) após 26 e 52 semanas de tratamento, respectivamente.

Efeitos similares foram observados com **TRIMBOW**[®] e a combinação tripla aberta. Este desfecho só foi avaliado no estudo TRINITY.

Melhora dos sintomas^{1,2}

TRIMBOW[®] melhorou significativamente a dispneia (medida pela pontuação total do Índice Transicional de Dispneia - *TDI*) após 26 semanas de tratamento em comparação com os valores basais (em 1,71 unidades; $p < 0,001$), mas a diferença média ajustada comparada com a combinação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol não foi estatisticamente significativa (0,21 unidades; $p = 0,160$). Uma análise de pacientes respondedores mostrou uma porcentagem significativamente maior de pacientes com melhora clínica significativa (pontuação focal ≥ 1) após 26 semanas com **TRIMBOW**[®] quando comparado com a combinação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol (57,4% versus 51,8%; $p = 0,027$). A avaliação da dispneia pelo *TDI* só foi realizada no estudo TRILOGY.

TRIMBOW[®] também foi significativamente superior à combinação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol, e ao tiotrópio, e em relação a combinação fixa de indacaterol /glicopirrônio em termos de melhora na qualidade de vida medida pela pontuação total no questionário respiratório *SGRQ* (*Saint George's Respiratory Questionnaire*). Não foram observadas diferenças ao comparar **TRIMBOW**[®] e a combinação tripla aberta com a combinação fixa de furoato de fluticasona / vilanterol, mais tiotrópio. A análise de pacientes respondedores mostrou uma porcentagem significativamente maior de pacientes com melhora clinicamente significativa (redução em relação ao basal ≥ 4) após 26 e 52 semanas com **TRIMBOW**[®] quando comparada à combinação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol, mais tiotrópio, individualmente.

Asma:

O programa de desenvolvimento clínico de fase III de **TRIMBOW**[®] 100/6/12,5 mcg consistiu de um estudo controlado com comparador ativo, randomizado, duplo cego, com a duração de 52 semanas, com a dosagem média de corticosteroide inalatório (CI) – dipropionato de beclometasona 100 mcg - em combinação com fumarato de formoterol di-hidratado 6 mcg e brometo de glicopirrônio 12,5 mcg (Estudo TRIMARAN⁵).

O estudo foi conduzido em pacientes adultos com um diagnóstico clínico de asma, com asma não controlada (pontuação $\geq 1,5$ no questionário *ACQ-7*) em tratamento de manutenção com dose média de CI/LABA (**FOSTAIR**[®] 100/6 mcg)⁵. Os pacientes elegíveis tinham histórico de pelo menos uma exacerbação da asma que exigiu

tratamento com corticosteroides sistêmicos, uma visita a um serviço de urgência ou uma internação hospitalar no ano anterior⁵.

O estudo TRIMARAN comparou duas doses duas vezes por dia de **TRIMBOW**[®] 100/6/12,5 mcg (N=579) com duas doses duas vezes por dia de uma associação fixa de dipropionato de beclometasona (DPB) e formoterol (FF) 100/6 mcg (N=576).

O objetivo principal do estudo foi demonstrar a superioridade de **TRIMBOW**[®] 100/6/12,5 mcg (duas inalações duas vezes por dia) sobre a associação fixa dupla de dose média de CI/LABA pela avaliação de parâmetros co-primários (alteração de VEF1 pré-dose na semana 26 em relação a linha de base no início do estudo, e a taxa de exacerbação moderada e grave ao longo de 52 semanas).

A idade média dos pacientes incluídos no estudo TRIMARAN foi de aproximadamente 52 anos, com aproximadamente 60% dos pacientes do sexo feminino. Durante o estudo, cerca de 16% dos pacientes utilizaram o espaçador (aerocâmara) AeroChamber Plus (Estudo TRIMARAN⁵).

Redução das exacerbações da asma

No estudo TRIMARAN, **TRIMBOW**[®] 100/6/12,5 mcg reduziu significativamente a taxa de exacerbações moderadas e graves em comparação com a associação fixa de DPB/FF 100/6 microgramas [razão de taxa ajustada de 0,846; IC 95% (0,725; 0,987)].

Os dados do estudo TRIMARAN demonstraram que o tempo até a primeira exacerbação moderada/grave (parâmetro de avaliação secundário) foi prolongado no braço de pacientes em uso da associação tripla fixa (**TRIMBOW**[®] 100/6/12,5 mcg), quando comparado com o respectivo braço da associação dupla fixa (DPB/FF 100/6 mcg).

Efeitos sobre a função pulmonar

TRIMBOW[®] 100/6/12,5 mcg demonstrou melhora dos parâmetros de função pulmonar, como VEF1 pré-dose (parâmetro de avaliação co-primário), pico_{0-3h} de VEF1 e fluxo expiratório máximo matinal (parâmetros de avaliação secundários), em comparação com a associação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol 100/6 microgramas, após 26 semanas de tratamento, melhoras estatisticamente significativas (Tabela 1).

Tabela 1 - Resultados dos parâmetros de avaliação primários e secundários do

Estudo TRIMARAN (TRIMBOW® 100/6/12,5 mcg [N=579] vs FOSTAIR® 100/6 mcg, [N=576]).

Estudo	TRIMARAN ⁵
Comparação de interesse, N = pacientes andomizados por braço de tratamento	DPB/FF/BG 100/6/12,5 mcg (N=579) vs DPB/FF 100/6 mcg (N=576)
Parâmetros de avaliação primários	
<i>VEF1 pré-dose na semana 26 (parâmetro de avaliação co-primário)</i>	
Diferença entre os tratamentos	+57 ml
Valor de p	p = 0,008
<i>Exacerbações moderadas/gravas ao longo de 52 semanas (parâmetros de avaliação co-primários)</i>	
Taxa ajustada por paciente/ano	1,83 vs 2,16
Alteração da taxa	-15,4%
Valor de p	p = 0,033
Parâmetros de avaliação secundários-chave e secundários	
<i>Pico de VEF1 0-3h após 26 semanas (parâmetro de avaliação secundário-chave)</i>	
Diferença entre tratamentos	+84 mL
Valor de p	p < 0,001
<i>Pico de Fluxo Expiratório (PEF) matinal em 26 semanas (parâmetro de avaliação secundário)</i>	
Diferença entre os tratamentos	+8 L/min
Valor de p	p < 0,001
<i>Tempo até à primeira exacerbação moderada/grave ao longo de 52 semanas (parâmetro de avaliação secundário)</i>	
Razão de risco	0,84
Valor de p	p = 0,022*

*Valores de p nominais

Referências:

1. Singh D et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 388: 963-73.
2. Vestbo J et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389(10082):1919-1929.
3. CLINICAL STUDY CODE: CCD-05993AA1-07, Final version, 07 August 2017: A multinational, multicentre, randomised, open-label, active-controlled, 26-week, 2-arm, parallel group study to evaluate the non-inferiority of fixed combination of beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrronium bromide administered via pressurised metered dose inhaler (pMDI) (CHF 5993) versus (vs.) fixed combination of fluticasone furoate plus vilanterol administered via dry powder inhaler (DPI) (Relvar®) plus tiotropium bromide (Spiriva®) for the treatment of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (TRISTAR).
4. Papi A et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *www.thelancet.com* Published online February 8, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30206-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30206-X)
5. Virchow JC et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2019; 394(10210):1737-1749.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos para doenças obstrutivas das vias aéreas, adrenérgicos em combinações com anticolinérgicos incluindo combinação tripla com corticosteroides.

Código ATC: R03AL09.

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

TRIMBOW[®] contém dipropionato de beclometasona, formoterol e glicopirrônio numa formulação em solução, resultando em um aerossol extrafino com um diâmetro aerodinâmico mediano de massa média (*MMAD*) de cerca de 1,1 micrômetros e codeposição dos três componentes. As partículas de aerossol de **TRIMBOW**[®] são em média muito menores do que as partículas em formulações não extrafinas. Para o dipropionato de beclometasona, isto resulta num efeito mais potente do que as formulações com uma distribuição de tamanho de partícula não extrafino (100 mcg de dipropionato de beclometasona extrafina em **TRIMBOW**[®] é equivalente a 250 mcg de dipropionato de beclometasona numa formulação não extrafina).

Dipropionato de beclometasona

Dipropionato de beclometasona, administrado por inalação, nas doses recomendadas, tem uma ação anti-inflamatória de glicocorticoide no interior dos pulmões. Os glicocorticoides são amplamente utilizados para a supressão da inflamação nas doenças inflamatórias crônicas das vias aéreas como a DPOC. Sua ação é mediada pela ligação aos receptores de glicocorticoides no citoplasma, resultando no aumento da transcrição de genes que codificam proteínas anti-inflamatórias.

Formoterol

O formoterol é um agonista beta2-adrenérgico seletivo que produz relaxamento do músculo liso brônquico em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito broncodilatador se inicia rapidamente, dentro de 1-3 minutos após a inalação, e tem uma duração de 12 horas após uma única dose.

Glicopirrônio

Glicopirrônio é um antagonista de receptor muscarínico (anticolinérgico) de alta afinidade e de longa ação utilizado para inalação como tratamento broncodilatador na DPOC. O glicopirrônio funciona bloqueando a ação broncoconstritora da acetilcolina nas células do músculo liso, consequentemente dilatando as vias aéreas. O brometo de glicopirrônio é um antagonista do receptor muscarínico de alta afinidade, com seletividade 4 vezes maior para os receptores M3 em comparação com os receptores M2, como já demonstrado.

Propriedades Farmacocinéticas

Endereço da Matriz:
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2 - Estrada dos Romeiros
CEP: 06513-005 - Santana de Parnaíba - SP, Brasil
Tel: +55 11 4622 8500

Relacionadas com TRIMBOW®

A exposição sistêmica ao dipropionato de beclometasona, formoterol e glicopirrônio combinados foi investigada em estudo farmacocinético realizado em indivíduos saudáveis. O estudo comparou os dados obtidos após o tratamento com uma dose única de **TRIMBOW®** (4 inalações de 100/6/25 microgramas, uma formulação não comercializada, contendo o dobro da concentração aprovado do glicopirrônio) ou uma dose única da combinação aberta de dipropionato de beclometasona/formoterol (4 inalações de 100/6 microgramas) mais o glicopirrônio (4 inalações de 25 microgramas). A concentração plasmática máxima e a exposição sistêmica do principal metabólito ativo do dipropionato de beclometasona (17-monopropionato de beclometasona) e formoterol foram semelhantes após administração da combinação fixa ou aberta. Para o glicopirrônio, a concentração plasmática máxima foi semelhante após a administração da combinação fixa ou aberta, enquanto que a exposição sistêmica foi levemente maior após a administração de **TRIMBOW®** do que com a combinação aberta. Este estudo também investigou o potencial de interação farmacocinética entre os princípios ativos de **TRIMBOW®** pela comparação dos dados farmacocinéticos obtidos após uma única dose da combinação aberta ou após uma dose única dos componentes individuais dipropionato de beclometasona/formoterol, ou de glicopirrônio. Não houve evidência clara de interação farmacocinética, no entanto, a combinação aberta mostrou níveis transitórios levemente elevados de formoterol e glicopirrônio logo após a administração, em comparação com os componentes individuais.

Uma comparação entre os estudos mostrou que a farmacocinética de 17-monopropionato de beclometasona, formoterol e glicopirrônio é similar em pacientes com DPOC, com asma e em indivíduos saudáveis.

Efeito de um espaçador

O uso de **TRIMBOW®** com o espaçador AeroChamber® Plus em pacientes com DPOC aumentou a deposição pulmonar de 17-monopropionato de beclometasona, formoterol e glicopirrônio (aumento da concentração plasmática máxima em 15%, 58% e 60%, respectivamente). A exposição sistêmica total (medida pela ASC_{0-t}) foi levemente reduzida para 17-monopropionato de beclometasona (37%) e formoterol (24%), e aumentada para o glicopirrônio (45%). Ver item 5, Advertências e Precauções.

Em pacientes com asma, a utilização de **TRIMBOW®** com espaçador AeroChamber® também aumentou a deposição pulmonar de 17-monopropionato de beclometasona, formoterol e glicopirrônio (a concentração plasmática máxima aumentou, respectivamente, em 7%, 23% e 34%). A exposição sistêmica total (medida pela ASC_{0-t}) também sofreu uma pequena diminuição para o 17-monopropionato de beclometasona

(em 34%) e para o formoterol (em 30%), embora tenha aumentado para o glicopirrônio (em 36%).

Efeito da insuficiência renal

A exposição sistêmica (ASC_{0-t}) ao dipropionato de beclometasona, ao seu metabólito 17-monopropionato de beclometasona e ao formoterol não foi afetada pela insuficiência renal leve/grave. Para o glicopirrônio, não houve impacto em pacientes com insuficiência renal leve e moderada. No entanto, um aumento na exposição sistêmica total de até 2,5 vezes foi observado em indivíduos com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular inferior a 30 mL/min/1,73 m²), como uma consequência da redução significativa da quantidade excretada na urina (redução de cerca de 90% na depuração renal de glicopirrônio). Simulações realizadas com um modelo farmacocinético mostraram que, mesmo quando as covariáveis tiveram valores extremos (peso corporal inferior a 40 kg e taxa de filtração glomerular concomitante abaixo de 27 mL/min/1,73 m²), a exposição aos princípios ativos de **TRIMBOW®** permanece em uma faixa de aproximadamente 2,5 vezes comparada com a exposição em um paciente típico, com valores medianos das covariáveis.

Relacionadas com dipropionato de beclometasona

O dipropionato de beclometasona é um pró-fármaco com uma afinidade de ligação fraca ao receptor de glicocorticoide, que é hidrolisado por enzimas esterases em um metabólito ativo, o 17-monopropionato de beclometasona, que tem uma atividade anti-inflamatória tópica mais potente em comparação ao pró-fármaco, dipropionato de beclometasona.

Absorção, distribuição e biotransformação

O dipropionato de beclometasona inalado é rapidamente absorvido pelos pulmões; antes da absorção existe uma extensa conversão em 17-monopropionato de beclometasona, pelas enzimas esterases, encontradas na maioria dos tecidos. A disponibilidade sistêmica do metabólito ativo resulta da absorção pulmonar (36%) e da absorção gastrointestinal da dose deglutida. A biodisponibilidade do dipropionato de beclometasona deglutido é insignificante; no entanto, a conversão pré-sistêmica para o 17-monopropionato de beclometasona resulta em 41% de absorção da dose como metabólito ativo. Há um aumento aproximadamente linear na exposição sistêmica com o aumento da dose inalada. A biodisponibilidade absoluta após a inalação é de aproximadamente 2% e 62% da dose nominal para o dipropionato de beclometasona inalterado e 17-monopropionato de beclometasona, respectivamente. Após a administração intravenosa, a disposição de dipropionato de beclometasona e o seu

metabolito ativo é caracterizado por sua elevada depuração plasmática (150 e 120 L/h, respectivamente), com um volume de distribuição pequeno em seu estado de equilíbrio para o dipropionato de beclometasona (20 L) e maior distribuição tecidual para o seu metabolito ativo (424 L). A ligação às proteínas plasmáticas é moderadamente alta.

Eliminação

A excreção fecal é a principal via de eliminação do dipropionato de beclometasona, principalmente como metabolitos polares. A excreção renal de dipropionato de beclometasona e seus metabolitos é insignificante. As meias-vidas de eliminação terminal são 0,5 e 2,7 horas para o dipropionato de beclometasona e o 17-monopropionato de beclometasona, respectivamente.

Populações especiais: pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética de dipropionato de beclometasona em pacientes com insuficiência hepática não foi estudada. No entanto, como o dipropionato de beclometasona sofre um metabolismo muito rápido, via enzimas esterases presentes no fluido intestinal, soro, pulmões e fígado, para formar os produtos mais polares (21-monopropionato de beclometasona, 17-monopropionato de beclometasona e beclometasona), não é esperado que a insuficiência hepática altere o perfil de segurança e farmacocinético do dipropionato de beclometasona.

Relacionada ao formoterol

Absorção e distribuição

Após a inalação, o formoterol é absorvido do pulmão e do trato gastrointestinal. A fração de uma dose inalada que é deglutida após a administração com um aerossol pode variar entre 60% e 90%. Pelo menos 65% da fração deglutida é absorvida pelo trato gastrointestinal. Picos de concentrações plasmáticas do formoterol inalterado ocorrem dentro de 0,5 a 1 hora após a administração oral. A ligação do formoterol às proteínas plasmáticas é 61-64%, com 34% ligado à albumina. Não houve saturação da ligação na faixa de concentração alcançada com doses terapêuticas. A meia-vida de eliminação determinada após administração oral é de 2-3 horas. A absorção de formoterol é linear após a inalação de 12 a 96 microgramas de formoterol.

Biotransformação

O formoterol é amplamente metabolizado e a via principal envolve conjugação direta no grupo hidroxila fenólico. O ácido glicuronídeo conjugado é inativo. A segunda principal via envolve a O-desmetilação seguida por conjugação ao grupo 2'-hidroxila fenólico.

Isoenzimas do citocromo P450 (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9) estão envolvidas na O-desmetilação do formoterol. O fígado parece ser o local primário de metabolismo. O formoterol não inibe as enzimas do CYP450 em concentrações terapeuticamente relevantes.

Eliminação

A excreção urinária cumulativa de formoterol aumentou linearmente na faixa de dose de 12 a 96 microgramas após única inalação com inalador de pó seco. Em média, 8% e 25% da dose administrada foram excretadas como formoterol inalterado e total, respectivamente. Com base nas concentrações plasmáticas determinadas após a inalação de uma dose única de 120 microgramas em 12 indivíduos saudáveis, a meia-vida média de eliminação terminal foi de 10 horas. Os enantiômeros (R,R) e (S,S) representam cerca de 40% e 60% do fármaco inalterado excretado na urina, respectivamente. A proporção relativa dos dois enantiômeros permaneceu constante ao longo da faixa de doses estudada e não houve evidência de acumulação relativa de um enantiômero sobre o outro após administração repetida. Após administração por via oral (40 a 80 microgramas), 6% a 10% da dose foi recuperada na urina como fármaco inalterado em indivíduos saudáveis; até 8% da dose foi recuperada como glicuronídeo. Um total de 67% de uma dose oral de formoterol é excretada na urina (principalmente como metabólitos) e o restante nas fezes. A depuração renal de formoterol é de 150 mL/min.

Populações especiais: pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética do formoterol não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática; no entanto, como o formoterol é eliminado principalmente através do metabolismo hepático, um aumento da exposição pode ser esperado em doentes com insuficiência hepática grave.

Relacionadas com glicopirrônio

A absorção e distribuição

O glicopirrônio tem uma estrutura de amônio quaternário, que limita a sua passagem através das membranas biológicas e produz absorção gastrointestinal lenta, variável e incompleta. Após a inalação de glicopirrônio, a biodisponibilidade no pulmão foi de 10,5% (com a ingestão de carvão ativado), enquanto que a biodisponibilidade absoluta foi de 12,8% (sem a ingestão de carvão ativado), confirmando a absorção gastrointestinal limitada e indicando que mais de 80% da exposição sistêmica de glicopirrônio foi da absorção pulmonar. Após inalações repetidas, duas vezes por dia, com doses que variam de 12,5 a 50 microgramas por meio de aerossol em pacientes

com DPOC, o glicopirrônio apresentou uma farmacocinética linear com pouca acumulação sistêmica no estado de equilíbrio estável (taxa de acumulação mediana 2,2-2,5).

O volume de distribuição aparente terminal (V_z) de glicopirrônio inalado foi aumentado em comparação com a infusão intravenosa (IV) (6.420 L versus 323 L), o que reflete a eliminação mais lenta após a inalação.

Biotransformação

O padrão metabólico de glicopirrônio *in vitro* (microssomas de fígado e hepatócitos de seres humanos, cães, ratos, camundongos e coelhos) foi similar entre as espécies e a principal reação metabólica foi a hidroxilação nos anéis fenil ou ciclopentil. CYP2D6 foi a única enzima responsável pelo metabolismo de glicopirrônio.

Eliminação

A meia-vida de eliminação média do glicopirrônio em voluntários saudáveis foi de aproximadamente 6 horas após injeção intravenosa (IV), enquanto que, após a inalação em pacientes com DPOC, a meia-vida média de eliminação variou de 5 a 12 horas no estado de equilíbrio. Após uma injeção (IV) única de glicopirrônio, 40% da dose foi excretada na urina dentro de 24 horas. Em pacientes com DPOC recebendo repetidas doses, duas vezes por dia, de glicopirrônio inalado, a fração da dose excretada na urina variou de 13,0% a 14,5% no estado de equilíbrio. A depuração renal média foi similar em toda a faixa de doses testadas e após a inalação única ou repetida (intervalo de 281-396 mL/min).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol di-hidratado, brometo de glicopirrônio ou a qualquer um dos excipientes presentes na formulação.

Pacientes com hipersensibilidade ao álcool não devem usar **TRIMBOW®**.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Endereço da Matriz:
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2 - Estrada dos Romeiros
CEP: 06513-005 - Santana de Parnaíba - SP, Brasil
Tel: +55 11 4622 8500

TRIMBOW® não deve ser usado no tratamento agudo.

TRIMBOW® não é indicado como uma terapia de resgate para o tratamento de episódios agudos de broncoespasmos ou para tratar uma exacerbação aguda da doença (isto é, como terapia de resgate).

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade imediata foram relatadas após a administração de TRIMBOW®. Se ocorrerem sinais sugestivos de reações alérgicas, em particular, angioedema (incluindo dificuldades em respirar ou engolir, inchaço da língua, lábios e face), urticária ou erupções cutâneas, TRIMBOW® deve ser interrompido imediatamente e a terapia alternativa instituída.

Broncoespasmo paradoxal

Pode ocorrer broncoespasmo paradoxal com aumento imediato de sibilos e falta de ar após a administração. Isto deve ser tratado imediatamente com um broncodilatador inalatório de ação rápida (alívio). TRIMBOW® deve ser interrompido imediatamente, o paciente observado e instituída uma terapêutica alternativa, se necessário.

Agravamento da doença

Recomenda-se que o tratamento com TRIMBOW® não seja interrompido abruptamente. Se os pacientes considerarem o tratamento ineficaz, eles devem continuar o tratamento e procurar assistência médica. O aumento da utilização de broncodilatadores para alívio da crise indica um agravamento da patologia, sendo necessária uma reavaliação da terapia. O aumento súbito e progressivo dos sintomas é potencialmente fatal e o paciente deve passar por uma avaliação médica urgente.

Efeitos cardiovasculares

Devido a presença de um agonista beta-2 de ação prolongada e um antagonista muscarínico, TRIMBOW® deve ser usado com precaução em pacientes com arritmias cardíacas, especialmente com bloqueio atrioventricular de terceiro grau e taquiarritmias, estenose aórtica subvalvar idiopática, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, doença cardíaca grave (particularmente infarto agudo do miocárdio, doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca congestiva), doenças vasculares oclusivas (particularmente arteriosclerose), hipertensão arterial e aneurisma.

Atenção também deve ser dada no tratamento de pacientes com prolongamento conhecido ou suspeito do intervalo QTc (QTc > 450 milissegundos para os homens ou >

470 milissegundos para as mulheres), congênito ou induzido por medicamentos. Os pacientes diagnosticados com as doenças cardiovasculares descritas foram excluídos dos ensaios clínicos com **TRIMBOW**[®]. Os dados limitados em pacientes asmáticos com comorbidades ou fatores de risco cardiovasculares sugerem que estes pacientes também apresentam um risco mais elevado de reações adversas como infecções fúngicas localizadas ou disfonia (ver seção 9. Reações Adversas.).

Se a anestesia com agentes anestésicos halogenados for prevista, deve ser assegurado que **TRIMBOW**[®] não seja administrado por pelo menos 12 horas antes do início da anestesia, pois há risco de arritmias cardíacas.

Atenção também é necessária quando **TRIMBOW**[®] for utilizado por pacientes com tireotoxicose, diabetes mellitus, feocromocitoma e hipocalemia não tratada.

Pneumonia em pacientes com DPOC

Um aumento na incidência de pneumonia, incluindo pneumonia com necessidade de hospitalização, tem sido observado em pacientes com DPOC que receberam corticosteroides inalatórios. Há alguma evidência de um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteroides, mas isto não foi demonstrado conclusivamente em todos os estudos.

Não há evidência clínica conclusiva para as diferenças intraclasse na magnitude do risco de pneumonia entre os corticosteroides inalatórios.

Os médicos devem permanecer atentos para o possível desenvolvimento de pneumonia em pacientes com DPOC, pois as características clínicas de tal infecção podem coincidir com os sintomas de exacerbações da DPOC.

Fatores de risco para pneumonia em pacientes com DPOC incluem tabagismo, idade avançada, baixo índice de massa corporal (IMC) e DPOC grave.

Efeitos sistêmicos dos corticosteroides

Efeitos sistêmicos podem ocorrer com qualquer corticosteroide inalado, particularmente em doses elevadas prescritas por longos períodos. A dose diária de **TRIMBOW**[®] corresponde a uma dose média de corticosteroide inalado; além disso, estes efeitos são muito menos prováveis do que com corticosteroides orais. Os efeitos sistêmicos possíveis incluem: síndrome de Cushing, características de síndrome de Cushing, supressão adrenal, diminuição da densidade mineral óssea, cataratas, glaucoma e, mais raramente, uma série de efeitos psicológicos ou comportamentais incluindo hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressão.

Portanto, é importante que o paciente seja regularmente avaliado e a dose do corticosteroide inalatório seja reduzida para a dose mínima com a qual seja mantido um controle eficaz da asma.

TRIMBOW® deve ser administrado com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ativa ou latente, infecções fúngicas e virais das vias aéreas.

Hipocalemia

Hipocalemia potencialmente grave pode resultar de terapia com beta2-agonista. Isso tem o potencial de produzir efeitos cardiovasculares adversos. Cuidado específico é recomendado na doença grave uma vez que esse efeito pode ser potencializado pela hipóxia. Hipocalemia também pode ser potencializada pelo tratamento concomitante com outros medicamentos que podem induzir hipocalemia, como derivados de xantina, esteroides e diuréticos (ver item 06, Interações medicamentosas).

Também se recomenda cuidado quando vários broncodilatadores de alívio são usados. Recomenda-se que os níveis séricos de potássio sejam monitorados em tais situações.

Hiperglicemia

A inalação de formoterol pode causar um aumento nos níveis de glicose no sangue. Portanto, a glicemia deve ser monitorada em pacientes com diabetes.

Efeito anticolinérgico

Glicopirrônio deve ser usado com precaução em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia prostática ou retenção urinária. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas do glaucoma de ângulo fechado agudo e devem ser informados para interromper o uso de **TRIMBOW®** e contatar o seu médico imediatamente se algum destes sinais ou sintomas surgirem.

Além disso, devido ao efeito anticolinérgico do glicopirrônio, não é recomendada a coadministração a longo prazo de **TRIMBOW®** com outros medicamentos contendo anticolinérgicos (ver item 06, Interações medicamentosas).

Pacientes com insuficiência renal grave

Em pacientes com insuficiência renal grave ou em fase terminal da doença renal que necessitam de diálise, especialmente se associada a uma redução significativa de peso corporal, **TRIMBOW®** deve ser utilizado apenas se o benefício esperado superar o

risco potencial. Estes pacientes devem ser monitorados para reações adversas potenciais.

Pacientes com insuficiência hepática grave

Em pacientes com insuficiência hepática grave, **TRIMBOW**[®] deve ser usado somente se o benefício esperado superar o risco potencial. Estes pacientes devem ser monitorados para reações adversas potenciais.

Uso com um espaçador

Os dados farmacocinéticos de dose única demonstraram que a utilização de **TRIMBOW**[®] com o espaçador AeroChamber Plus aumentou a exposição sistêmica total (ASC_{0-t}) para glicopirrônio, em comparação com a utilização de rotina, sem uso de espaçador. Porém, dados de segurança provenientes dos estudos clínicos de longo prazo não demonstraram questões significativas de segurança. (ver item 3, Características Farmacológicas).

Prevenção de infecções da orofaringe

A fim de reduzir o risco de infecção orofaríngea por cândida, os pacientes são aconselhados a enxaguar a boca ou bochechar com água, sem engolir, ou escovar os dentes após a inalação da dose prescrita.

Distúrbio visual: distúrbios visuais podem ser relatados com o uso sistêmico e tópico de corticosteroides. Se algum paciente apresentar sintomas como visão turva ou outras alterações visuais, o paciente deve ser encaminhado a um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir catarata, glaucoma ou doenças raras, como a coriorretinopatia serosa central, que têm sido notificadas após o uso de corticosteroides sistêmicos e tópicos.

Redução gradual do tratamento

Os pacientes devem ser regularmente reavaliados por um médico, de forma que as suas doses de beclometasona/formoterol/glicopirrônio permaneçam ideais e sejam apenas alteradas pelo médico. As doses devem ser tituladas para as doses mínimas com as quais seja mantido o controle eficaz dos sintomas da asma.

Excipientes

Os pacientes devem ser alertados de que **TRIMBOW**[®] contém uma pequena quantidade de álcool etílico (cerca de 9 mg por dose), no entanto, no regime de dose

prescrita a ingestão de álcool é insignificante e não representa risco para os pacientes. Existe um potencial teórico para interação, especialmente em doentes sensíveis que estejam tomando dissulfiram ou metronidazol.

Fertilidade, gravidez e amamentação

Não existe experiência ou evidência de problemas de segurança sobre o uso do gás propelente norflurano (HFA134a) durante a gravidez ou a lactação em humanos. Entretanto, os estudos sobre o efeito do HFA134a sobre a função reprodutiva e desenvolvimento embriofetal em animais não revelou quaisquer efeitos adversos clinicamente relevantes.

Gravidez

Não existem dados, ou, os dados disponíveis são limitados sobre o uso de **TRIMBOW®** em mulheres grávidas.

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. Agentes glicocorticoides são conhecidos por causarem efeitos na fase inicial da gestação, enquanto os agentes beta2-simpaticomiméticos como o formoterol, têm efeito tocolítico. Portanto, como medida de precaução, é preferível evitar o uso de **TRIMBOW®** durante a gravidez e durante o trabalho de parto.

TRIMBOW® só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício previsto para a paciente justificar o potencial risco para o feto. Bebês e recém-nascidos de mães que receberam doses substanciais de **TRIMBOW®** devem ser observados devido ao risco de supressão adrenal.

Categoria C – Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Não existem dados clínicos relevantes sobre o uso de **TRIMBOW®** durante a amamentação em humanos. Os glicocorticoides são excretados no leite humano. É razoável presumir que o dipropionato de beclometasona e os seus metabolitos também são excretados no leite humano. É desconhecida a passagem de formoterol ou glicopirrônio (incluindo seus metabolitos) para o leite materno humano, mas foram

detectados no leite de animais em lactação. Agentes anticolinérgicos como o glicopirrônio podem suprimir a lactação.

Deve-se tomar a decisão sobre descontinuar a amamentação ou de descontinuar a terapia com **TRIMBOW®**, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para as mães.

Fertilidade

Não foram realizados estudos específicos com **TRIMBOW®** para avaliar a segurança na fertilidade humana. Estudos em animais mostraram comprometimento da fertilidade.

Genotoxicidade

A genotoxicidade do **TRIMBOW®** não foi avaliada, no entanto, os princípios ativos isolados não demonstraram atividade genotóxica nos sistemas de testes convencionais.

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade não foram realizados com **TRIMBOW®**. Entretanto, o brometo de glicopirrônio não apresentou potencial carcinogênico em estudo de carcinogenicidade por inalação em ratos de 104 semanas, e em estudo oral de carcinogenicidade de 26 semanas em ratos transgênicos. Dados publicados sobre estudos de longo prazo realizados com dipropionato de beclometasona e fumarato de formoterol em ratos não indicam potencial carcinogênico clinicamente relevante.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

TRIMBOW® não possui ou possui influência insignificante na capacidade de conduzir e operar máquinas.

Este medicamento pode causar doping, se utilizado acima da dosagem recomendada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacocinéticas

Como o glicopirrônio é eliminado principalmente pela via renal, uma potencial interação medicamentosa pode ocorrer com medicamentos que afetam os mecanismos de excreção renal. O efeito da inibição do transporte de cátions orgânicos nos rins com

glicopirrônio inalado (utilizando cimetidina como inibidor dos transportadores OCT2 e MATE1), mostrou um aumento limitado de 16% na sua exposição sistêmica total (ASC_{0-t}) e uma leve diminuição de 20% na depuração renal devido à co-administração de cimetidina.

A beclometasona é menos dependente do metabolismo da CYP3A do que alguns outros corticosteroides e, em geral, as interações são improváveis; no entanto, a possibilidade de efeitos sistêmicos com o uso concomitante de inibidores potentes de CYP3A (por exemplo, ritonavir, cobicistat) não pode ser excluída, e, portanto, precaução e monitoramento apropriado são recomendados com a utilização destes medicamentos.

Interações farmacodinâmicas

Relacionadas ao formoterol

Betabloqueadores não cardioseletivos (incluindo colírios) devem ser evitados em pacientes que utilizam formoterol inalado. Se eles são administrados por razões inevitáveis, o efeito do formoterol será reduzido ou suprimido.

A utilização concomitante de outros fármacos beta-adrenérgicos pode ter efeito potencialmente aditivo, assim, é necessário ter cuidado quando outros medicamentos beta-adrenérgicos são prescritos concomitantemente com formoterol.

O tratamento concomitante com quinidina, disopiramida, procainamida, anti-histamínicos, inibidores da monoaminoxidase, antidepressivos tricíclicos e fenotiazinas pode prolongar o intervalo QT e aumentar o risco de arritmias ventriculares. Além disso, L-dopa, L-tiroxina, ocitocina e o álcool podem prejudicar a tolerância cardíaca aos beta2-simpaticomiméticos.

O tratamento concomitante com inibidores da monoaminoxidase, incluindo agentes com propriedades semelhantes, como a furazolidona e a procarbazina, pode precipitar reações hipertensivas.

Existe um risco elevado de arritmias em pacientes que recebem concomitantemente anestesia com hidrocarbonetos halogenados.

O tratamento concomitante com derivados da xantina, esteroides ou diuréticos pode potencializar possível efeito hipocalêmico dos beta2-agonistas. A hipocalcemia pode aumentar a tendência de arritmias em pacientes que são tratados com glicosídeos digitálicos.

Relacionadas ao glicopirrônio

Endereço da Matriz:
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2 - Estrada dos Romeiros
CEP: 06513-005 - Santana de Parnaíba - SP, Brasil
Tel: +55 11 4622 8500

A coadministração em longo prazo de **TRIMBOW®** com outros medicamentos contendo anticolinérgicos não foi estudada, e, portanto, não é recomendada.

Excipientes

TRIMBOW® contém uma quantidade pequena de álcool etílico. Existe um potencial teórico para interação em pacientes particularmente sensíveis que utilizam dissulfiram ou metronidazol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O prazo de validade da apresentação com 120 doses é 20 meses.

Antes da dispensação: Conservar o medicamento **TRIMBOW®** sob refrigeração (entre 2°C e 8°C).

Após a dispensação: Conservar o medicamento **TRIMBOW®** em temperatura ambiente (15°C a 30°C), por no máximo 2 meses.

Atenção farmacêuticos: no cartucho do medicamento, há um local para incluir a data de dispensação ao paciente e a data de validade após a dispensação. Verifique se há pelo menos 2 meses restantes entre a data de dispensação e o prazo de validade impresso no cartucho.

TRIMBOW® é uma lata pressurizada cujo jato, uma névoa incolor, tem leve odor e sabor alcoólico.

Importante: A lata de **TRIMBOW®** é pressurizada. Não tentar furá-la, quebrá-la ou queimá-la, mesmo quando vazia. O recipiente não deve ser exposto a fontes de calor.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Endereço da Matriz:
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2 - Estrada dos Romeiros
CEP: 06513-005 - Santana de Parnaíba - SP, Brasil
Tel: +55 11 4622 8500

Modo de administração:

TRIMBOW® é para uso por via inalatória oral.

Para garantir a administração adequada do medicamento, o paciente deve ser instruído sobre como utilizar o inalador corretamente por um médico ou outro profissional de saúde, que também deve verificar regularmente a adequação da técnica de inalação do paciente. O uso correto do inalador é essencial para o sucesso do tratamento. O paciente deve ser aconselhado a ler a bula com cuidado e seguir as instruções de utilização, como consta na bula.

Após a inalação, os pacientes devem enxaguar a boca ou fazer gargarejo com água, sem engoli-la, ou, escovar os dentes.

O inalador de **TRIMBOW®** é fornecido com um contador de dose, localizado na parte de trás do inalador, e mostra a quantidade de doses restantes. Toda vez que o paciente pressiona o frasco de alumínio, uma dose (jato) do medicamento é liberada e o contador faz a contagem regressiva da dose. Os pacientes devem ser orientados a não deixar o inalador cair, pois deste modo pode fazer com que o contador conte uma dose.

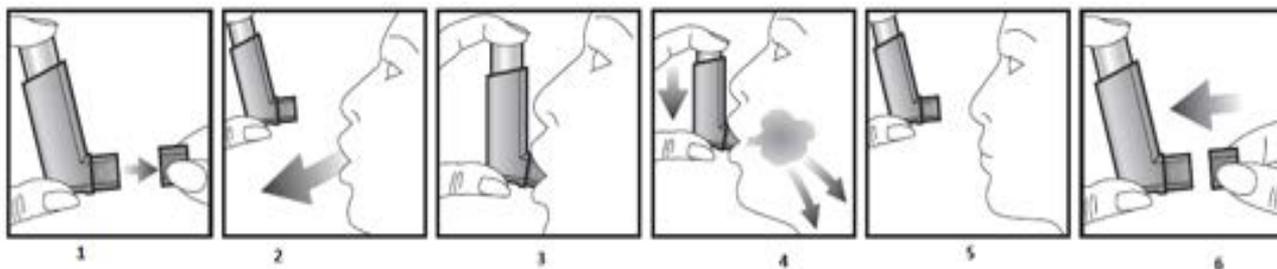
Preparando o inalador

Antes de utilizar o inalador pela primeira vez, o paciente deve liberar uma dose no ar para assegurar que o inalador está funcionando corretamente (preparação).

Apresentação com 120 doses: Antes de utilizar pela primeira vez, o contador de dose deve indicar 121. Após liberar o primeiro jato, o contador deve indicar 120, respectivamente.

Utilização do inalador

Sempre que possível, os pacientes devem ficar de pé ou sentar-se em posição vertical ao fazer uso do seu inalador. As etapas abaixo devem ser seguidas:



1. O paciente deve tirar a tampa de proteção do dispositivo e certificar-se que o bocal esteja limpo, livre da poeira e sujeira, ou os outros objetos estranhos.
2. O paciente deve segurar o inalador na posição vertical, com o bocal na parte de baixo, conforme indicado na figura, e expirar o mais devagar e profundamente possível;
3. O paciente deve colocar o bocal do inalador entre os lábios bem fechados, mas não morder o inalador, e deixar a ponta da língua abaixo do bocal, de modo a não atrapalhar a inalação;
4. O paciente deve inspirar, devagar e profundamente, através da boca, e ao mesmo tempo pressionar firmemente o frasco para acionar o inalador e liberar a dose;
5. Terminada a inalação, o paciente deve segurar a respiração o maior tempo possível e, em seguida, remover o inalador da boca e respirar normalmente. O paciente não deve respirar no inalador.
6. Após o uso, o paciente deve fechar o dispositivo com a tampa de proteção e verificar se o contador de doses diminuiu em uma unidade.

Para inalar a segunda dose (jato), os pacientes devem manter o inalador na posição vertical por aproximadamente 30 segundos e repetir as etapas 2-6.

IMPORTANTE: Os pacientes não devem executar as etapas de 2 a 5 muito rapidamente.

Se a névoa aparecer após a inalação, pelo inalador ou pelos cantos da boca, o procedimento deve ser repetido a partir da etapa 2.

Após o uso, os pacientes devem fechar o inalador com a tampa de proteção e verificar o contador de doses.

Após a inalação, o paciente deve lavar a boca ou bochechar com água sem engolir, ou escovar os dentes.

Quando adquirir um novo medicamento

O paciente deve ser orientado a adquirir um novo medicamento quando o contador de doses chegar próximo do número 20. O paciente deve parar de usar o inalador quando o contador mostrar 0, pois quaisquer doses (jatos) remanescentes podem não ser suficientes para fornecer a dose completa.

Instruções adicionais para grupos específicos de pacientes

Endereço da Matriz:
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2 - Estrada dos Romeiros
CEP: 06513-005 - Santana de Parnaíba - SP, Brasil
Tel: +55 11 4622 8500

Para pacientes com mãos fracas, pode ser mais fácil segurar o inalador com ambas as mãos. Neste caso, os dedos indicadores devem ser colocados na parte superior do recipiente e dedos polegares sobre a base do inalador.

Os pacientes que têm dificuldade para sincronizar o acionamento do aerossol com a inspiração podem usar espaçador do tipo AeroChamber Plus, devidamente limpo, conforme descrito na bula do espaçador. Os pacientes devem ser orientados por seu médico ou farmacêutico sobre o uso adequado e cuidados com seu inalador e espaçador. A técnica de administração realizada pelo paciente deve ser verificada para garantir uma liberação adequada do medicamento inalado para os pulmões, que pode ser obtida por uma inspiração profunda, lenta e contínua através do espaçador, sem qualquer atraso entre o acionamento do inalador e a inalação. Alternativamente, os pacientes podem simplesmente inspirar e expirar (pela boca) depois de acionar o inalador, conforme indicado na bula do espaçador.

Limpeza

Os pacientes devem ser orientados a ler a bula cuidadosamente para obter as instruções de limpeza. Para a limpeza regular do inalador, os pacientes devem remover a tampa do bocal e limpar o exterior e o interior do bocal com um pano seco. Os pacientes não devem remover o frasco de alumínio do inalador e não devem usar água ou outros líquidos para limpar o bocal.

Posologia

Adultos:

A dose recomendada é de 2 (duas) inalações, a cada 12 horas (duas vezes por dia).

A dose máxima recomendada é de 4 (quatro) inalações por dia (2 inalações, 2 vezes por dia).

Os pacientes devem ser aconselhados a utilizar **TRIMBOW[®]** todos os dias mesmo quando assintomáticos.

Se surgirem sintomas no período entre as doses, deve-se utilizar um agonista beta-2 inalado, de curta ação, para um alívio imediato.

Populações especiais

Pacientes idosos

Nenhum ajuste de dosagem é requerido nos pacientes idosos (65 anos de idade ou mais velhos).

Insuficiência renal

TRIMBOW[®] pode ser usado na dose recomendada em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. O uso de **TRIMBOW**[®] em pacientes com insuficiência renal grave ou em fase terminal da doença renal que necessitam de diálise, especialmente se associado a uma redução significativa de peso corporal, deve ser considerado somente se o benefício esperado superar o risco potencial

Insuficiência hepática

Não existem dados relevantes sobre o uso de **TRIMBOW**[®] em doentes com insuficiência hepática e o produto deve ser usado com precaução nestes doentes.

População pediátrica

DPOC:

Para a indicação de DPOC, não há utilização relevante de **TRIMBOW**[®] na população pediátrica (pacientes com menos de 18 anos de idade).

Asma

A segurança e eficácia de **TRIMBOW**[®] ainda não foram estabelecidas na população pediátrica (com menos de 18 anos de idade). Não existem dados disponíveis.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente relatadas com **TRIMBOW**[®] em pacientes com DPOC ou asma foram, respectivamente: disfonia (0,3% e 1,5%) e candidíase oral (0,8% e 0,3%), que é normalmente associada com corticosteroides inalatórios; espasmos musculares (0,4% e 0,2%), que podem ser atribuídos ao componente beta2-agonista de longa duração; boca seca (0,4% e 0,5%), que é um efeito anticolinérgico típico.

Em pacientes asmáticos, as reações adversas tendem a agrupar-se durante os primeiros 3 meses após o início da terapêutica e tornam-se menos frequentes com uma utilização mais prolongada (após 6 meses de tratamento).

Listagem das reações adversas

As reações adversas associadas ao dipropionato de beclometasona/formoterol/glicopirrônio que ocorreram durante os ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, bem como as reações adversas listadas para os componentes individuais comercializados, são fornecidas abaixo.

Reação muito comum ($> 1/10$): não foram listadas até o momento.

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$): pneumonia (em pacientes com DPOC), faringite, candidíase oral, infecção do trato urinário¹, nasofaringite¹, dor de cabeça, disfonia.

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$): gripe¹, infecção oral por fungos, candidíase orofaríngea, candidíase esofágica, faringite fúngica, sinusite¹, rinite¹, gastroenterite¹, candidíase vulvovaginal¹, granulocitopenia¹, dermatite alérgica¹, hipocalemia, hiperglicemia, inquietação¹, tremor, tonturas, disgeusia¹, hipoestasia¹, otite¹, fibrilação atrial, prolongamento do intervalo QT em eletrocardiograma, taquicardia, taquiarritmia, palpitações, hiperemia¹, rubor¹, hipertensão, crise de asma¹, tosse, tosse produtiva¹, irritação da garganta, epistaxe¹, diarreia¹, boca seca, disfagia¹, náuseas, dispepsia¹, sensação de queimação dos lábios¹, carie dentária¹, estomatite (aftosa), erupção cutânea¹, urticária, prurido, hiperidrose¹, espasmos musculares, mialgia, dor nas extremidades¹, dor torácica músculo-esquelética¹, fadiga¹, elevação da proteína C reativa¹, elevação da contagem de plaquetas¹, elevação de ácidos graxos livres¹, elevação da insulina no sangue¹, elevação de corpos da cetônicos, diminuição de cortisol¹.

Reação rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$): infecção do trato respiratório inferior (fungos), reações de hipersensibilidade, incluindo eritema e edema de lábios, rosto, olhos e faringe, diminuição do apetite, insônia, hipersonia, angina de peito (estável¹ e instável¹), extra-sístoles ventriculares¹, ritmo nodal, bradicardia sinusal, extravasamento de sangue, broncoespasmo paradoxal¹, exacerbação da asma, dor orofaríngea, inflamação na faringe, garganta seca, angioedema¹, disuria, retenção urinária, nefrite¹, astenia, aumento da pressão arterial¹, diminuição da pressão arterial¹.

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$): trombocitopenia¹, supressão adrenal¹, glaucoma¹, catarata¹, dispneia¹, retardo do crescimento¹, edema periférico¹, diminuição da densidade óssea¹.

Desconhecido (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): hiperatividade psicomotora¹, distúrbios do sono¹, ansiedade, depressão¹, agressividade¹, alterações comportamentais¹, visão turva¹.

¹ Reações adversas relatadas em bula de pelo menos um dos princípios ativos individuais, mas não observadas durante o desenvolvimento clínico de **TRIMBOW**[®].

Entre as reações adversas observadas, as seguintes estão tipicamente associadas com:

Dipropionato de beclometasona: pneumonia, infecções fúngicas orais, infecção fúngica do trato respiratório inferior, disfonia, irritação da garganta, hiperglicemia, distúrbios psiquiátricos, diminuição de cortisol no sangue, visão turva.

Formoterol: hipocalcemia, hiperglicemia, tremor, palpitações, espasmos musculares, prolongamento QT no eletrocardiograma, aumento da pressão arterial, diminuição da pressão arterial, fibrilação atrial, taquicardia, taquiarritmia, angina de peito (estável e instável), extrassístoles ventriculares, ritmo nodal.

Glicopirrônio: glaucoma, fibrilação atrial, taquicardia, palpitações, boca seca, carie dentária, disúria, retenção urinária, infecção do trato urinário.

Atenção: este produto é um medicamento novo (nova associação no país/nova indicação) e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Uma overdose de **TRIMBOW**[®] pode produzir sinais e sintomas devido às ações dos componentes individuais, incluindo os observados com superdose de outros beta-2 agonistas ou anticolinérgicos e consistente com os efeitos conhecidos da classe de corticosteroides inalatórios. Caso ocorra superdosagem, os sintomas do paciente devem ser tratados com monitoramento adequado, se necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS:

Endereço da Matriz:
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2 - Estrada dos Romeiros
CEP: 06513-005 - Santana de Parnaíba - SP, Brasil
Tel: +55 11 4622 8500



CHIESI FARMACEUTICA LTDA
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691
14º andar - Torre Sigma
CEP: 04730-000
São Paulo, Brasil
Tel.: +55 11 3095 2300
www.chiesi.com.br

Venda sob prescrição médica

Reg. M.S.: 1.0058.0120

Farmacêutica Responsável: C.M.H. Nakazaki - CRF-SP nº 12.448

Fabricado por: Chiesi Farmaceutici S.p.A - Parma - Itália

Importado por: CHIESI Farmacêutica Ltda.

Uma empresa do Grupo Chiesi Farmaceutici S.p.A

Rua Dr. Giacomo Chiesi nº 151 - Estrada dos Romeiros km 39,2

Santana de Parnaíba - S.P.

CNPJ nº 61.363.032/0001-46

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 1104525

www.chiesi.com.br

OU

Fabricado por: Chiesi Farmaceutici S.p.A - Parma - Itália

Importado e embalado (embalagem secundária) por: CHIESI Farmacêutica Ltda.

Uma empresa do Grupo Chiesi Farmaceutici S.p.A

Rua Dr. Giacomo Chiesi nº 151 - Estrada dos Romeiros km 39,2

Santana de Parnaíba - S.P.

CNPJ nº 61.363.032/0001-46 - Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 114525

www.chiesi.com.br

Endereço da Matriz:

Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2 - Estrada dos Romeiros

CEP: 06513-005 - Santana de Parnaíba - SP, Brasil

Tel: +55 11 4622 8500

WWW.CHIESI.COM.BR



CHIESI FARMACEUTICA LTDA
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691
14º andar - Torre Sigma
CEP: 04730-000
São Paulo, Brasil
Tel.: +55 11 3095 2300
www.chiesi.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/01/2023



TRIMBOW_SOL_AER_100580120_VPS4

Endereço da Matriz:
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2 - Estrada dos Romeiros
CEP: 06513-005 - Santana de Parnaíba - SP, Brasil
Tel: +55 11 4622 8500

WWW.CHIESI.COM.BR

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/02/2020	0341552200	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	11/11/2016	2489627/16-1	1460 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Nova Associação no País	29/10/2019	NA	VP1/VPS1	Frasco com 120 doses
20/04/2021	1514860212	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> Reações adversas Dizeres legais 	VPS2	Frasco com 120 doses
13/09/2021	3620647216	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	20/12/2019	3544568/19-8	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	09/08/2021	<ul style="list-style-type: none"> Indicações Resultados de eficácia 	VPS3	Frasco com 120 doses
28/07/2022	4468307226	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> Dizeres legais 	VP2	Frasco com 120 doses
-	A ser gerado no momento do protocolo	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula -	26/02/2021	0808714/21-8	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	16/01/2023	<ul style="list-style-type: none"> - PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? - COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? - COMO DEVO USAR 	VP3/VPS4	Frasco com 120 doses

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		publicação no Bulário RDC 60/12					ESTE MEDICAMENTO? -QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - INDICAÇÕES -RESULTADOS DE EFICÁCIA - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS -ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES -POSOLOGIA E MODO DE USAR -REAÇÕES ADVERSAS		