

DOSSIÊ DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Trelegy®

**furoato de fluticasona/brometo de
umeclidínio/trifenatato de vilanterol para o
tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva
Crônica (DPOC) grave a muito grave
(GOLD 3 e 4) com perfil exacerbador e
sintomático (Grupo D)**

Dezembro, 2023

Sumário

LISTA DE FIGURAS.....	4
LISTA DE QUADROS.....	5
LISTA DE TABELAS	6
LISTA DE ABREVIATURAS	7
RESUMO EXECUTIVO.....	8
1 CONTEXTO DA SOLICITAÇÃO.....	10
2 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	11
2.1 CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA	11
2.2 EPIDEMIOLOGIA.....	12
2.3 DIAGNÓSTICO	13
2.4 CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE DA DPOC.....	14
2.5 CARGA DA DOENÇA	15
2.6 TRATAMENTO RECOMENDADO.....	17
2.6.1 Tratamento não farmacológico.....	18
2.6.2 Tratamento farmacológico	18
3 NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS	24
4 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	27
5 REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.....	31
5.1 MÉTODOS	31
5.1.1 Critérios de elegibilidade	31
5.1.2 Pesquisa nas bases de dados e triagem das publicações.....	32
5.1.3 Seleção dos estudos	33
5.1.4 Qualidade metodológica	34
5.1.5 Qualidade da evidência	34
5.2 RESULTADOS	34
5.3 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	39
5.3.1 Revisões sistemáticas com metanálise.....	39
5.3.2 Ensaios clínicos randomizados	48
5.4 RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS POR COMPARADOR E POR DESFECHO	49
5.4.1 Terapia tripla versus monoterapia	49
5.4.2 Terapia tripla versus terapia dupla	50
5.4.3 Comparação de terapias triplas	54
5.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA E CERTEZA DA EVIDÊNCIA	55
5.6 CONCLUSÕES DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	60
6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	63
6.1 AVALIAÇÃO DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO: TRELEGY® (FF/UMEC/VI) vs UMEC/VI + BUD ou BECL vs TIO/OLO + BUD ou BECL	63
6.1.1 População	63
6.1.2 Perspectiva	63
6.1.3 Comparadores.....	63
6.1.4 Horizonte Temporal	63
6.1.5 Taxa de desconto.....	63
6.1.6 Desfechos	63

6.1.7	<i>Custos e uso de recursos</i>	64
6.1.8	<i>Análise de sensibilidade</i>	65
6.1.9	<i>Resultados</i>	66
6.1.10	<i>Conclusão</i>	67
7	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	68
7.1	OBJETIVO	68
7.2	PERSPECTIVA	68
7.3	POPULAÇÃO.....	68
7.4	HORIZONTE TEMPORAL	68
7.5	COMPARADORES.....	68
7.6	ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL	68
7.7	CUSTOS E USO DE RECURSOS.....	69
7.8	PARTICIPAÇÃO DE MERCADO.....	70
7.9	RESULTADOS	72
7.10	CONCLUSÃO:	73
8	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	74
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	75
10	REFERÊNCIAS	77
11	APÊNDICE I	85
12	APÊNDICE II	94

Lista de Figuras

Figura 1. Tendências das causas básicas de morte, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição. Fonte: (22).....	13
Figura 2. Recomendação de tratamento inicial da DPOC de acordo com GOLD 2023.....	22
Figura 3. Fluxograma de tratamento de manutenção de acordo com GOLD 2023.....	22
Figura 4. Componentes do cartucho de FF/UMEC/VI (Trelegy®). Referência: (62).	28
Figura 5. Fluxograma da revisão sistemática. Adaptado de Page et al. 2021 (71)	35
Figura 6. Risco de Viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos de acordo com a ferramenta Risk of Bias 2.0.....	59

Lista de Quadros

Quadro 1. Classificação de risco da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	17
Quadro 2. Classificação de sintomas e exacerbações.	18
Quadro 3. Tratamento medicamentoso e não medicamentoso conforme diferentes níveis de sintomas e classificação de risco da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica em paciente clinicamente estável de acordo com PCDT	19
Quadro 4. Classificação e tratamento farmacológico da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica de acordo com a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia	21
Quadro 5. Posologia e número de unidades mensais para cada tratamento.....	64
Quadro 6. Parâmetros epidemiológicos utilizados para cálculo da população elegível no impacto orçamentário.....	69
Quadro 7. Estimativa da população elegível para os períodos de 2024 a 2028.	69

Lista de Tabelas

Tabela 1. Elementos clínicos e funcionais para o diagnóstico da doença pulmonar obstrutiva crônica	14
Tabela 2. Preço proposto para incorporação.....	29
Tabela 3. Pergunta de pesquisa no formato do acrônimo PICOS.....	31
Tabela 4. Estratégias de busca de evidências nas bases de dados.	32
Tabela 5. Resumo das revisões sistemáticas incluídas na triagem	36
Tabela 6. Resumo dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática apresentada no dossiê.....	38
Tabela 7. Ensaios clínicos randomizados incluídos nas revisões sistemáticas	40
Tabela 8. Resultados para os desfechos VEF1, risco de exacerbações, mudança na escala de St. George e eventos adversos por estudo, avaliando terapia tripla <i>versus</i> monoterapia.....	49
Tabela 9. Resultados para os desfechos VEF1, risco de exacerbações, mudança na escala de St. George e eventos adversos por estudo avaliando terapia tripla <i>versus</i> terapia dupla.....	50
Tabela 10. Resultados para os desfechos VEF1, risco de exacerbações, mudança na escala de St. George e eventos adversos por estudo avaliando terapias triplas.....	54
Tabela 11. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.	57
Tabela 12. Certeza da evidência para comparação de terapia tripla com FF/UMEC/VI e terapia dupla com ICS/LABA ou LABA/LAMA de acordo com o GRADE	59
Tabela 13. Certeza da evidência para comparação de terapia tripla com FF/UMEC/VI e terapia tripla aberta de acordo com o GRADE.....	60
Tabela 14. Custos mensal dos tratamentos para aplicação no modelo de custo-minimização.	65
Tabela 15. Resultados da análise de custo-minimização	66
Tabela 16. Custos unitários e anuais dos tratamentos comparados no impacto orçamentário	69
Tabela 17. <i>Market share</i> cenário atual sem Trelegy® (FF/UMEC/VI).	71
Tabela 18. <i>Market share</i> cenário projetado com Trelegy® (FF/UMEC/VI).....	71
Tabela 19. Cenário atual sem Trelegy® (FF/UMEC/VI). Somente com terapia triplas aberta (UMEC/VI + BUD ou BECL e TIO/OLO + BUD ou BECL).	72
Tabela 20. Cenário projetado com Trelegy® (FF/UMEC/VI), UMEC/VI + BUD ou BECL e TIO/OLO + BUD ou BECL.....	72
Tabela 21. Impacto orçamentário para Trelegy® (FF/UMEC/VI) vs UMEC/VI + BUD ou BECL vs TIO/OLO + BUD ou BECL.....	73

Lista de Abreviaturas

AMSTAR-2	<i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i> , versão 2
CVF	Carga vital forçada
BUD/FOR	Budesonida/Formoterol
DALY	Anos de vida ajustados por incapacidade
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
FF/UMEC/VI	Furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol
GOLD	<i>Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
IC	Intervalo de confiança
ICS	Corticoides inalatórios
ITT	Intenção de tratar
LABA	Beta-agonistas de longa duração
LAMA	Antagonistas muscarínicos de longa duração
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PF	Preço Fábrica
RR	Risco relativo
RS	Revisão sistemática
RoB 2.0	<i>Risk of bias</i> , versão 2.0
SIGTAP	Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SUS	Sistema Único de Saúde
TIO	Tiotrópio
TIO/OLO	Tiotrópio/olodaterol
UMEC/VI	Umeclidínio/vilanterol
UMEC/VI + BUD	Umeclidínio/vilanterol + budesonida
UMEC/VI + BECL	Umeclidínio/vilanterol + beclometasona
UTI	Unidade de terapia intensiva
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

Resumo executivo

Tecnologia: Furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol 100/62,5/25 mcg - Trelegy®

Indicação proposta para incorporação: Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4) com perfil exacerbador e sintomático (Grupo D).

Introdução: A DPOC é caracterizada por obstrução progressiva do fluxo de ar que não é totalmente reversível. Os pacientes apresentam sintomas como dispneia, tosse, sibilância, produção de secreção e exacerbações, além de consequências sistêmicas como descondicionamento físico, fraqueza muscular, perda de peso e desnutrição que contribuem para a gravidade das manifestações clínicas.

Título/pergunta: Furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol (FF/UMEC/VI) é seguro, eficaz e efetivo no tratamento da DPOC moderada a muito grave?

Comparador: Todos os medicamentos disponíveis para o tratamento da DPOC moderada a muito grave. Sem restrição de comparador.

Delineamento de estudos elegíveis: Revisões sistemáticas (RS) com ou sem metanálise, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais com grupo comparador.

Processo de busca e análise de evidências: Foi realizada uma RS para busca de evidências nas bases Medline, Lilacs, Scopus e Cochrane Library. A triagem compreendeu as etapas de seleção por título e resumo e por leitura do texto completo. Os desfechos foram risco de exacerbação moderada/grave, mudança no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e no questionário St. George em comparação aos valores basais, e eventos adversos.

Resumo dos resultados selecionados: Foram incluídas 14 publicações, 12 RS e 2 ECR. A terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI tem eficácia superior em comparação a monoterapia com broncodilatador de longa duração e terapia dupla com broncodilatadores de longa duração e corticoides, para os desfechos mudança no VEF1 e na resposta ao questionário de St. George em comparação ao basal e risco de exacerbação moderada/grave. Para esses mesmos desfechos FF/UMEC/VI apresentou resultados semelhantes aos de outras terapias triplas fechadas ou abertas. A metanálise de Long *et al.*, 2021 mostrou que FF/UMEC/VI é mais eficaz em reduzir taxa de mortalidade por qualquer causa (RR 0,7; IC 95% 0,56-0,88; $p < 0,001$) em comparação a dupla broncodilatação (LABA/LAMA) e a de Lai *et al.*, 2019 mostrou que FF/UMEC/VI reduz a taxa de hospitalização em comparação a LABA/LAMA (RR 0,68; IC 95%, 0,59-0,79) e a ICS/LABA (RR=0,87, IC 95%, 0,76 a 1,00). Entre os resultados de Rogliani *et al.*, 2022, houve diminuição no risco de mortalidade por todas as causas (RR 0,75, IC 95% 0,58–0,96; $p < 0,05$). Para os desfechos de segurança avaliados (eventos adversos de qualquer grau e eventos adversos sérios) não houve diferença estatisticamente significativa em relação a todos os comparadores. Somente nas RS de Long *et al.*, 2021 (RR 1,55; IC 95% 1,35-1,80), Calzetta *et al.*, 2021 (RR 1,70; IC 95% 1,20-2,45; $p < 0,05$) e Rogliani *et al.*, 2022 (RR 1,66, IC 95% 1,42–1,94; $p < 0,001$) a frequência de pneumonia foi maior em comparação a dupla broncodilatação (LABA/LAMA).

Avaliação econômica: Na análise de custo-minimização a economia em 1 ano com Trelegy® (FF/UMEC/VI) varia entre R\$ 1.227,16 a R\$ 214,59 por paciente *versus* tiotrópio/olodaterol + budesonida (TIO/OLO + BUD 800 mcg) e umeclidínio/vilanterol + beclometasona (UMEC/VI + BECL), respectivamente.

Análise de impacto orçamentário: Considerando o horizonte temporal de 5 anos, a incorporação de Trelegy® (FF/UMEC/VI) significaria uma economia acumulada em cinco anos de R\$ 111.646.038 *versus* as opções de terapias triplas abertas atualmente disponíveis no SUS (UMEC/VI + BUD ou BECL e TIO/OLO + BUD ou BECL).

Recomendação de outras agências de ATS: As agências internacionais NICE (Inglaterra e País de Gales), Scottish Medicines Consortium – SMC (Escócia), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH (Canadá) e Pharmaceutical Benefits Scheme – PBS (Austrália) recomendaram a incorporação de Trelegy® (FF/UMEC/VI).

Considerações finais: A incorporação de Trelegy® (FF/UMEC/VI) sugere uma melhor alocação de recursos com o mesmo ganho terapêutico e inegável benefício de adesão para os pacientes adultos com DPOC grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4), com perfil exacerbador e sintomático (Grupo D), beneficiando tanto os pacientes como o sistema de saúde.

1 Contexto da solicitação

Existe uma gama de medicamentos utilizados no tratamento farmacológico da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e de suas exacerbações, dentre eles, corticoides e broncodilatadores. A incorporação mais recente no Sistema Único de Saúde (SUS), em 2020, foi a associação fixa de beta-agonistas de longa duração (LABA) e antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA) para pacientes com DPOC grave ou muito grave (1).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de DPOC, atualizado em 2021 pacientes dos grupos B, C e D poderão utilizar terapia dupla fechada com LABA/LAMA ou ICS/LABA e alguns dos pacientes do Grupo D podem usar corticoide inalatório associado à combinação LABA/LAMA, formando a chamada terapia tripla aberta (1).

Diretrizes nacionais e internacionais recomendam o uso de terapia tripla para pacientes que continuam exacerbando após o uso de LABA/LAMA, ressaltando a importância de medidas de tratamento e prevenção das exacerbações (2,3). Sabe-se que as exacerbações da DPOC são eventos importantes por impactar negativamente as condições de saúde, taxas de hospitalização, readmissões hospitalares e progressão da doença. Assim, para este perfil de pacientes com DPOC grave ou muito grave que apresentavam mais de uma exacerbação por ano, o uso da terapia tripla resultou em redução do número de hospitalizações e de exacerbações (4).

Atualmente, para os pacientes com indicação de uso de terapia tripla, há disponível no SUS unicamente a possibilidade de associação de LABA/LAMA com um corticoide inalatório (ICS) em dispositivos separados (terapia tripla aberta). A terapia tripla de ICS/LABA/LAMA em dispositivo único (terapia tripla fechada) é recomendada por diretrizes internacionais e tem maior probabilidade de alcançar a preferência dos pacientes, aumentar a adesão ao tratamento e, conseqüentemente, melhorar a função pulmonar e o controle das exacerbações (5,6). Além disso, está associada a menor frequência de erros na técnica de inalação quando comparada a terapia tripla aberta (7). Assim, a disponibilidade de uma terapia tripla em um dispositivo único, como Trelegy® no dispositivo Ellipta, traria benefícios aos pacientes e ao sistema, oferecendo comodidade, economia de recursos financeiros e simplificação de processos de aquisição e logística.

2 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A DPOC ocupa no Brasil, segundo dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), o quinto lugar dentre as principais causas de morte e o número de óbitos relacionados à doença vem crescendo nos últimos vinte anos em ambos os sexos (8).

Cerca de 20% das hospitalizações por problemas respiratórios são devido a DPOC (8). O estudo PLATINO estimou que cerca de 9% das pessoas acima de 40 anos de idade em São Paulo possuem a doença, porém apenas um terço dos pacientes diagnosticados durante o estudo tinha conhecimento do diagnóstico previamente (9), dado que demonstra o quanto o subdiagnóstico ainda é um grande desafio na abordagem da DPOC.

A história da doença é progressiva e irreversível. A classificação da gravidade da DPOC tem por objetivo estabelecer o grau da obstrução do fluxo de ar, determinar a intensidade dos sintomas e avaliar o risco de exacerbação (2). As exacerbações aumentam o processo inflamatório, aceleram a progressão da doença, pioram a qualidade de vida e aumentam o risco de exacerbações recorrentes e de hospitalizações que podem ocasionar a morte dos pacientes (10,11).

2.1 Características da doença

A DPOC é uma condição clínica de alta prevalência em todo o mundo e se caracteriza por apresentar limitação progressiva do fluxo de ar e disfunção pulmonar, que são causadas pela destruição dos tecidos deste órgão, manifestando-se por sintomas respiratórios persistentes (12).

A etiologia da DPOC está associada a diversos fatores de risco, como a idade, sendo mais comum em indivíduos acima dos 40 anos. O principal e mais conhecido fator de risco é o tabagismo. Além disso, outras causas podem desencadear a doença, como fatores genéticos, exposições prolongadas a gases e partículas nocivas no ambiente de trabalho e no cotidiano (13,14).

A exposição aos agentes nocivos desencadeia o processo inflamatório nos pulmões e vias respiratórias, em especial por citocinas e outros mediadores imunológicos que levam à inflamação local, obstrução das vias respiratórias, destruição do parênquima e perda da elasticidade dos alvéolos. Dessa maneira, os pulmões perdem a capacidade de esvaziamento, fazendo com que ocorra o aprisionamento do ar e hiperinsuflação. Progressivamente, isso também aumenta a resistência ao fluxo de ar e diminuição da taxa de fluxo expiratório, levando aos sinais e sintomas da doença (13–16).

Entre os sinais e sintomas comumente observados nos pacientes com DPOC estão a dispneia, tosse e produção de escarro. A DPOC possui uma evolução lenta e prolongada, caracterizada por declínio da função pulmonar e por crises de piora aguda dos sintomas, chamadas exacerbações (1).

A exacerbação da DPOC é um evento no curso natural da doença, caracterizada por piora sustentada dos sintomas respiratórios habituais do paciente além das variações normais do dia a dia, e que resulta na necessidade de alteração do tratamento (2). As exacerbações aumentam o processo inflamatório, aceleram a progressão da doença, pioram a qualidade de vida, aumentam o risco de novas exacerbações e de hospitalizações que podem levar à morte dos pacientes. As exacerbações também estão associadas ao maior risco de eventos cardiovasculares, principalmente infarto agudo do miocárdio (10,17).

Com a progressão da doença, as exacerbações passam a ser mais frequentes e o paciente também pode apresentar limitação grave do fluxo de ar e limitação geral do organismo, além de complicações sistêmicas e extrapulmonares, por exemplo falha respiratória, perda de peso, atrofia muscular e problemas nutricionais (15,18).

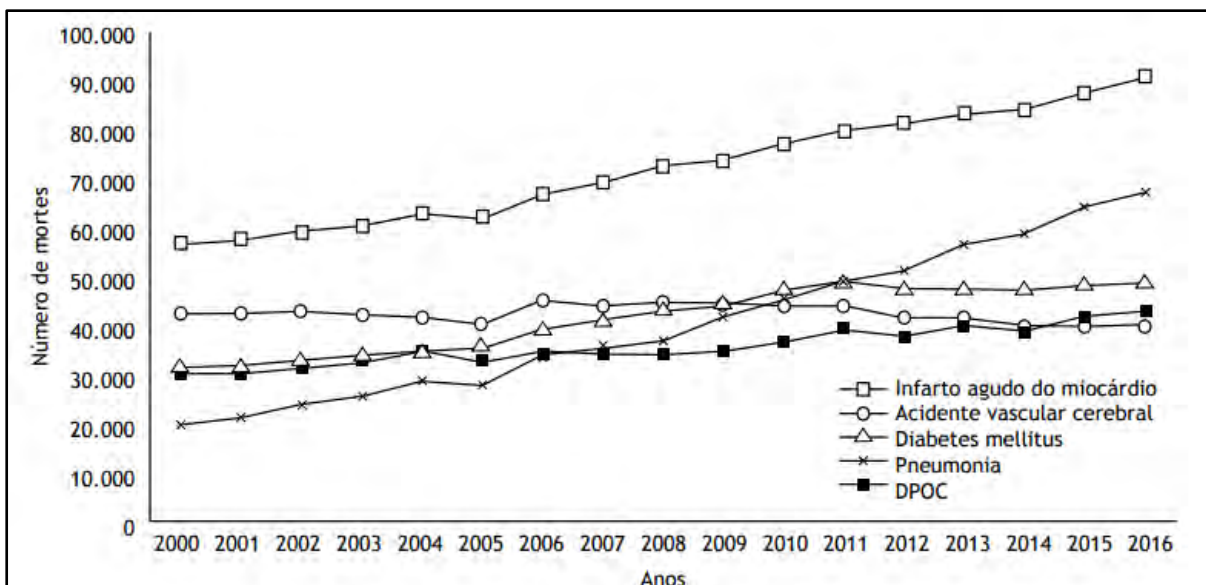
2.2 Epidemiologia

Nas últimas décadas, observou-se um aumento no número de casos de pacientes com doenças respiratórias crônicas. A DPOC representa em torno de 55% dos casos dessas doenças, sendo que a sua incidência aumentou cerca de 6% no período de 1990 a 2017 (19).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a DPOC é a terceira causa de morte no mundo, com 3,23 milhões de óbitos em 2019. Mais de 80% desses casos ocorreram em países de baixa e média renda (20).

No Brasil, uma revisão recentemente publicada reportou uma prevalência de DPOC de 17% entre adultos acima de 40 anos. As regiões com as maiores prevalências da doença foram Centro-Oeste (25%) e Sudeste (25%) (21). A DPOC é a quinta causa de morte entre todas as idades no Brasil (22). No ano de 2016, foram registrados 59,25 óbitos por 100.000 habitantes acima de 40 anos, mais frequentemente em homens do que em mulheres (70,42 versus 49,41 por 100.000 indivíduos (23). Uma análise retrospectiva dos óbitos registrados no DATASUS entre 2010 e 2018 mostrou taxa de mortalidade anual de 51,5 a cada 100 mil habitantes na população geral (24).

Um estudo de base populacional conduzido em cinco cidades da América Latina reportou prevalência de 9% na cidade de São Paulo, a partir da relação entre os testes de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e volume expiratório forçado em seis segundos (9).



DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Figura 1. Tendências das causas básicas de morte, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição. Fonte: (22)

Estudos populacionais conduzidos na América do Norte e do Sul, Europa, Austrália e Ásia revelaram que 10% a 12% dos adultos com 40 anos ou mais têm evidências de limitação persistente do fluxo de ar na espirometria, mas apenas 20% a 30% desses indivíduos foram diagnosticados com DPOC. Esses estudos coletivamente sugerem que aproximadamente 70% da DPOC em todo o mundo pode estar subdiagnosticada (25).

No Brasil, a taxa de subdiagnóstico entre indivíduos acima de 40 anos com fatores de risco que indiquem a realização de espirometria foi de 71,4% em um estudo conduzido em serviços de atenção primária em Goiânia e de 70% no estudo PLATINO (26). Os principais fatores associados ao subdiagnóstico foram a falta de conhecimento médico sobre fatores de risco, sintomas da DPOC, critérios espirométricos e a procura tardia dos pacientes por atendimento. Os pacientes relataram buscar os serviços de saúde apenas quando os sintomas afetaram a sua qualidade de vida (27).

2.3 Diagnóstico

O diagnóstico da DPOC é feito com base nas características do paciente, avaliação clínica, histórico de sintomas persistentes e progressivos e exposição aos fatores de riscos. No entanto, além da presença de sintomas, para o diagnóstico de DPOC é necessário que ocorra a demonstração do distúrbio ventilatório do tipo obstrutivo por meio da prova de função pulmonar com broncodilatador, a espirometria (Tabela 1). A avaliação espirométrica permite a determinação de parâmetros, como por exemplo, volume expiratório no primeiro segundo (VEF1) – determina a gravidade da obstrução das vias aéreas -, a capacidade vital forçada (CVF) e, conseqüentemente, a relação VEF1/CVF – que define a limitação de fluxo de ar

quando essa relação está abaixo de 0,70 pós-broncodilatador. A critério médico, o diagnóstico pode ser complementado por outros exames, como radiografia de tórax, hemograma, oximetria em repouso, eletrocardiograma em repouso, ecocardiograma e dosagem de alfa-1-antitripsina (14,28,29).

Tabela 1. Elementos clínicos e funcionais para o diagnóstico da doença pulmonar obstrutiva crônica

Elementos clínicos		Função Pulmonar
Sintomas respiratórios crônicos	Fatores de risco	Distúrbio ventilatório obstrutivo
Tosse	Idade > 40 anos;	Espirometria: relação
Expectoração	Externos: tabagismo, inalação de gases	VEF1/CVF < 0,70
Sibilância	irritantes ou de material particulado em	pós-broncodilatador
Dispneia	ambiente ocupacional;	
Respiração ofegante	Genéticos: deficiência de alfa-1 antitripsina;	
Sensação de opressão torácica	Histórico familiar de DPOC;	
	Fatores relacionados a infância, como por exemplo infecções respiratórias na infância	

Nota: DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; VEF1: volume expiratório forçado em 1 segundo; CVF: capacidade vital forçada. Fonte: PCDT de DPOC (1).

Ademais, o diagnóstico diferencial de DPOC deve ser considerado em outras doenças cardíacas e respiratórias que apresentem quadro clínico semelhante, como por exemplo a asma e insuficiência cardíaca.

2.4 Classificação de gravidade da DPOC

Um dos sistemas de classificação espirométrica de gravidade da DPOC foi preconizado pela *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), que classifica a obstrução do fluxo de ar de acordo com a redução do VEF1 pós broncodilatador. A relação entre volumes e capacidades pulmonares é ajustada conforme idade, sexo e altura (14,29). Abaixo estão apresentadas as estratificações de risco:

- GOLD I (leve): VEF1 $\geq$ 80% do previsto;
- GOLD II (moderado): 50-79% do previsto;
- GOLD III (grave): $30\% \leq$ VEF1 < 50% do previsto;
- GOLD IV (muito grave): VEF1 < 30% do previsto.

As diretrizes atuais incorporam a avaliação de sintomas e exacerbações da DPOC à espirometria para classificação da gravidade. A dispneia é a principal responsável pela

incapacidade na DPOC e é avaliada pela escala de dispneia modificada do *Medical Research Council* (mMRC) (2).

Outros sintomas impactam a qualidade de vida dos pacientes e podem ser capturados por questionários que avaliam o estado de saúde, sendo que o mais utilizado é o *COPD Assessment Test* (CAT) (2). O escore de 10 pontos do CAT separa os pacientes com DPOC entre pouco e muito sintomáticos e pode ser usado em conjunto com a escala mMRC, a função pulmonar e a frequência de exacerbações para definir a gravidade da doença de modo mais abrangente (2).

Com base em estudos de morbidade e prognóstico, foi definido como exacerbador frequente o portador de DPOC que apresenta duas ou mais exacerbações no período de um ano, cada uma separada por pelo menos quatro semanas após o fim do tratamento da exacerbação anterior ou por seis semanas a partir do início do evento em casos que não tenham sido tratados. O paciente que apresentou uma exacerbação com necessidade de internação nos últimos 12 meses também deve ser tratado como exacerbador (2).

Após a avaliação inicial da gravidade da doença, o GOLD recomenda o seguimento contínuo do portador de DPOC baseado em dois perfis e características tratáveis de apresentação e evolução da doença: perfil exacerbador e perfil dispneico (30).

2.5 Carga da doença

A DPOC é um grave problema de saúde pública. De acordo com o *Global Burden of Disease*, a DPOC é uma das doenças que mais gera mortes em todo o mundo, sendo responsável por 5,7% de todos os óbitos globais e por uma taxa de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY) de, aproximadamente, 1.068 por 100.000 indivíduos (31).

Em especial, essa carga decorre do declínio da função pulmonar, característica que está associada a sintomas progressivos e graves. Assim, a DPOC impacta significativamente a qualidade de vida dos pacientes (32,33).

Além da redução na função pulmonar, é comum a presença de sintomas que reduzem o bem-estar do paciente, incluindo tosse, dispneia, obstrução respiratória e escarro. A doença ainda pode afetar outros órgãos e sistemas, provocando manifestação de sintomas da disfunção pulmonar e cardiovascular, bem como proporcionando perda de peso importante no paciente. Com tudo isso, a DPOC reduz a capacidade física (limitações físicas, sintomas de fadiga) e mental (depressão, ansiedade) do indivíduo, além de afetar negativamente a sua vida social e as atividades diárias (perda de produtividade no trabalho, prejuízo em relações pessoais) (18,34,35).

Um estudo comparou a qualidade de vida de pacientes com DPOC em relação a da população em geral. Os resultados demonstraram uma qualidade de vida inferior naqueles

indivíduos com DPOC, além de diferenças expressivas para os domínios físicos, mentais, saúde em geral, vitalidade, aspectos sociais e emocionais que também foram observadas nesse grupo. Os pacientes muito graves apresentaram uma qualidade de vida ainda menor na comparação com a população geral, assim como na comparação com os pacientes dos estágios moderado e grave. Isso demonstra que o descontrole da doença afeta negativamente a qualidade de vida desses pacientes (36).

Ademais, um outro estudo indicou que pacientes com DPOC reportaram mais do que o dobro de dias não saudáveis, tanto na parte física, quanto na mental, do que os indivíduos sem esta condição (37).

As exacerbações aceleram o processo de declínio funcional dos pulmões, sendo que o efeito cumulativo pode causar um decréscimo ainda maior na qualidade de vida do indivíduo (38,39). Em comparação com pacientes sem exacerbações, o declínio médio do VEF1 ao longo do tempo foi maior para pacientes que apresentaram exacerbações após o início do tratamento de manutenção. O declínio médio anual do VEF1, em pacientes que continuam exacerbando após terapia de manutenção, foi acelerado em 1,50 mL/ano (IC 95% 1,02-1,98; $p < 0,001$) (40). A recuperação do estado de saúde geral após uma exacerbação pode demorar até cinco meses. Em contraste, o tempo médio de recuperação da função pulmonar após uma exacerbação é de seis dias e, para os sintomas, é de sete dias (41).

A mortalidade intra-hospitalar durante a exacerbação varia entre 3,6% e 11%; o risco de re-internação pode aumentar de 23% a 43%; em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI), a mortalidade hospitalar é de 24%, podendo chegar a 42% no decorrer de 1 ano; e a fatalidade calculada (excesso de mortalidade em comparação com DPOC estável) é de 15,6% (10,11).

Foi demonstrado que as exacerbações prejudicam significativamente a sensação de bem-estar em pacientes com DPOC. As diferenças nos escores dos questionários de qualidade de vida entre a fase estável e a fase de exacerbação são significativas. Um grupo de pacientes com exacerbação da DPOC mostrou uma melhora moderada a grande em todos os quatro domínios do Questionário de Doença Respiratória Crônica após 10 dias de tratamento (42).

Além do prejuízo da saúde do indivíduo, o aumento do número de visitas hospitalares eleva os gastos com despesas em saúde e custos médicos diretos, os quais estão diretamente relacionados com a gravidade da DPOC e ao aumento das exacerbações (43,44).

As exacerbações são um fator-chave no uso de recursos por pacientes com DPOC e os estudos capturados em uma revisão sistemática (RS) indicaram que os pacientes que experimentaram mais exacerbações tiveram consultas, visitas ao departamento de

emergência, hospitalizações e admissões na UTI mais frequentemente que os pacientes com menos exacerbações (43).

Um estudo conduzido no Canadá demonstrou um custo médio anual por paciente com DPOC de, aproximadamente, quatro mil dólares. Uma parcela expressiva desse valor (40%) foi associada ao manejo das exacerbações, de modo que o uso apropriado de medicamentos que previnem as hospitalizações pode reduzir tais despesas médicas da doença (45). No Brasil, a DPOC também é uma das doenças crônicas não transmissíveis que mais provoca óbitos e hospitalizações. No ano de 2011, por exemplo, estimou-se cerca de 140 mil hospitalizações por DPOC no SUS, além de um custo superior a 100 milhões de reais a esse serviço público de saúde (46).

2.6 Tratamento recomendado

Os principais objetivos do tratamento da DPOC são desacelerar a progressão da doença e a incidência de eventos, prevenir e reduzir os quadros de exacerbações e aumentar a qualidade de vida dos pacientes. Neste contexto, incluem-se as medidas farmacológicas e não farmacológicas (28,29,47).

A classificação ABCD é usada atualmente para classificação de risco dos pacientes e escolha do tratamento farmacológico (Quadro 1) de acordo com o protocolo clínico vigente no SUS (1).

Quadro 1. Classificação de risco da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Grupo	Perfil de sintomas/exacerbações
Grupo A – Grupo de baixo risco, poucos sintomas	Nenhuma exacerbação ou uma moderada (sem hospitalização); mMRC < 2, OU CAT < 10
Grupo B – Grupo de baixo risco, muitos sintomas	Nenhuma exacerbação ou uma moderada (sem hospitalização); mMRC ≥ 2, OU CAT ≥ 10
Grupo C – Grupo de alto risco, poucos sintomas	Uma ou mais exacerbações graves (levando a hospitalização) OU duas ou mais moderadas nos últimos 12 meses; mMRC < 2, OU CAT < 10
Grupo D – Grupo de alto risco, muitos sintomas	Uma ou mais exacerbações graves (levando a hospitalização) OU duas ou mais moderadas nos últimos 12 meses; mMRC ≥ 2, ou CAT ≥ 10

Notas: mMRC = escala de dispneia modificada do *Medical Research Council*; CAT = *COPD Assessment Test*. Fonte: PCDT da DPOC (1).

Em 2023, o GOLD propõe uma evolução na ferramenta de avaliação combinada ABCD que reconhece a relevância clínica das exacerbações, independentemente do nível de sintomas do paciente. Os grupos A e B permanecem inalterados, mas os grupos C e D estão agora fundidos num único Grupo Denominado “E” para destacar a relevância clínica das exacerbações (Quadro 2). (48,49)

Quadro 2. Classificação de sintomas e exacerbações.

Grupo	Perfil de sintomas	Histórico de exacerbações por ano
Grupo A -	mMRC 0-1, CAT < 10	0 ou 1 sem hospitalização
Grupo B -	mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10	0 ou 1 sem hospitalização
Grupo E -	Independente dos sintomas	≥ 2 ou ≥ 1 com hospitalização

Notas: mMRC = escala de dispneia modificada do *Medical Research Council*; CAT = *COPD Assessment Test*.

2.6.1 Tratamento não farmacológico

O tratamento para DPOC vai além do farmacológico, intervenções médicas e mudanças de hábitos são importantes para impedir o avanço da doença e reduzir riscos de exacerbações e hospitalizações. Cessar o tabagismo é uma medida eficaz para diminuir o avanço da DPOC, sendo assim, o incentivo para a suspensão deve ser constante. O tratamento farmacológico e o uso de outros produtos substituintes da nicotina para o controle do tabagismo devem ser analisados quando a dependência sob altas taxas de nicotina está presente (30).

Programas de reabilitação pulmonar e fisioterapia respiratória devem ser priorizados para pacientes com dispneia associada à baixa tolerância ao exercício ou restrição para atividades diárias. São considerados para promover condicionamento físico e cardiovascular, assim como treinamento muscular, resistência física e melhora na qualidade de vida (30).

Pacientes com obstrução grave ou muito grave, que permanecem sintomáticos após a abordagem farmacológica por 4 a 6 meses e passagem por reabilitação pulmonar, devem ser avaliados por especialistas para tratamentos cirúrgicos, como cirurgia redutora de volume pulmonar, bulectomia e transplante pulmonar (30).

Uma vez que a morbidade e a mortalidade da influenza são altas em pacientes com DPOC, a vacinação anti-gripal anual é recomendada para estes pacientes (30).

2.6.2 Tratamento farmacológico

A escolha da melhor alternativa terapêutica deve considerar, além de outros fatores, a gravidade dos sintomas e a frequência das exacerbações. A farmacoterapia inclui o uso de broncodilatadores, representados pelos agentes beta-agonistas de longa duração (LABA), antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA) e de curta duração, associados ou não aos corticoides inalatórios (ICS) (1). A associação de ICS/LABA/LAMA para o tratamento de doenças obstrutivas é chamada de terapia tripla.

O PCDT de DPOC (1) recomenda o tratamento medicamento e não medicamentoso conforme a classificação ABCD (Quadro 3).

Quadro 3. Tratamento medicamentoso e não medicamentoso conforme diferentes níveis de sintomas e classificação de risco da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica em paciente clinicamente estável de acordo com PCDT

Classificação	Tratamento	Conduta terapêutica complementar
Grupo A	Broncodilatador de ação curta (salbutamol, fenoterol ou brometo de ipratrópio) conforme a necessidade (alívio de sintomas, antes de exercício).	Realizar aconselhamento antitabagismo. Estimular a realização de atividades físicas no domicílio. Avaliar indicação de terapia medicamentosa para cessação do tabagismo (sinais de dependência elevada à nicotina). Avaliar e tratar comorbidades. Orientar medidas de autocuidado para exacerbações. Indicar vacinação se apropriado. A cada consulta, avaliar sintomas e comprometimento funcional (espirometria, escala mMRC), estado nutricional, resposta e tolerância ao tratamento medicamentoso, bem como revisar técnica de uso de dispositivos inalatórios. Realizar o tratamento em unidades básicas de saúde.
Grupo B	Formoterol ou salmeterol duas vezes/dia em uso regular (manutenção). Considerar broncodilatação dupla de longa ação com antimuscarínico + agonista beta-2 adrenérgico (brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol), com suspensão de corticoterapia inalatória, nos casos com VEF1 < 50%, nos quais não houve melhora clínica relevante após 12-24 semanas ou nos quais se observou a ocorrência de pneumonia. Para sintomas de dispneia, um tempo de 4 – 8 semanas é suficiente para avaliar resposta ao tratamento. No caso de pneumonia em paciente com boa resposta clínica, especialmente naqueles com asma sobreposta/hiperresponsividade brônquica/eosinofilia sanguínea, evitar a suspensão abrupta do corticoide inalatório. Oxigenoterapia conforme avaliação.	Todos os anteriores. Adicionalmente: Considerar avaliação por pneumologista. Considerar reabilitação pulmonar de acordo com disponibilidade. Revisar esquema de vacinas.
Grupo C	Formoterol ou salmeterol duas vezes/dia em uso regular (manutenção). Broncodilatador de curta ação (preferencialmente brometo de ipratrópio) se necessário. Associar ICS se houver a presença de um ou mais fatores preditivos de resposta: - Sobreposição com asma (história de asma na infância, hiperresponsividade brônquica e eosinofilia sanguínea) - VEF1 < 50%	Todos os anteriores. Adicionalmente: Avaliar trocas gasosas periodicamente (gasometria arterial). Excluir tabagismo ativo como causa de má resposta a corticoterapia inalatória. Considerar avaliação da função pulmonar completa (volumes e capacidades pulmonares, difusão pulmonar, teste de caminhada), especialmente na presença/suspeita de comorbidade pulmonar ou cardiovascular significativa.

Classificação	Tratamento	Conduta terapêutica complementar
	Considerar broncodilatação dupla com LABA/LAMA (brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol ou brometo e tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol), com suspensão de corticoterapia inalatória, nos casos com VEF1 < 50%, nos quais não houve melhora clínica relevante após 12-16 semanas ou nos quais se observou a ocorrência de pneumonia. Para sintomas de dispneia, um tempo de 4 – 8 semanas é suficiente para avaliar resposta ao tratamento No caso de pneumonia em paciente com boa resposta clínica, especialmente naqueles com asma sobreposta/hiperresponsividade brônquica/eosinofilia sanguínea, evitar a suspensão abrupta do corticoide inalatório. Oxigenoterapia conforme avaliação.	Avaliar sinais de <i>cor pulmonale</i>. Avaliar sinais de depressão. Considerar reabilitação pulmonar. Recomendar acompanhamento em serviço especializado em Pneumologia.
Grupo D	Broncodilatador beta-2 adrenérgico de longa ação associado a CI em uso regular (manutenção). Broncodilatador de curta ação (preferencialmente brometo de ipratrópio) se necessário. Considerar broncodilatação dupla com LABA/LAMA (brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol ou brometo e tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol) nos casos com VEF1 < 50% em que não se observou melhora clínica após 6-10 semanas ou nos quais se observou a ocorrência de pneumonia após o início do corticoide inalatório. No caso de pneumonia em paciente com boa resposta clínica, especialmente naqueles com asma sobreposta/hiperresponsividade brônquica/eosinofilia sanguínea, está recomendada a redução de dose de corticoide inalatório. Oxigenoterapia conforme necessidade.	Todos os anteriores Adicionalmente: Avaliar indicação de tratamento cirúrgico (cirurgia redutora se enfisema bolhoso ou heterogêneo; ver critérios para indicação de transplante pulmonar). Recomendar acompanhamento em serviço especializado em pneumologia.

1. Aplicar o teste de Fagerström e escala de Prochaska. 2 A suspensão abrupta do ICS em pacientes com asma associada a DPOC/eosinofilia sanguínea pode levar a deterioração clínica.* Considerar outros diagnósticos, caso haja acentuada desproporção entre distúrbio ventilatório (VEF1% do previsto) e sinais e sintomas (especialmente dispneia e hipoxemia). **A melhora clínica deve ser aferida objetivamente, incluindo redução de dispneia avaliada pela escala mMRC ou CAT, melhora da tolerância ao exercício, função pulmonar, ocorrência e gravidade das exacerbações. Notas: mMRC = escala de dispneia modificada do *Medical Research Council*; CAT = *COPD Assessment Test*; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; ICS = corticoide inalatório. Fonte: PCDT da DPOC (1).

O PCDT de DPOC 2021 indica a associação LABA/LAMA para o tratamento da DPOC grave a muito grave. Em 2020 foram incorporados ao SUS as associações brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol 62,5 mcg + 25 mcg em pó inalante, e o tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol 2,5 mcg + 2,5 mcg em solução para inalação com dispositivo inalatório Respimat (1).

Para pacientes com DPOC muito grave também está indicada a terapia dupla com ICS/LABA. De acordo com o PCDT, a terapia tripla com ICS/LABA/LAMA pode ser indicada para pacientes com dispneia persistente, com limitações para a prática de atividades físicas ou com exacerbações graves ou frequentes em uso de corticoides inalatórios associados a

broncodilatadores beta-2 adrenérgicos de longa ação e para pacientes em uso de LABA/LAMA com episódios de exacerbações graves e frequentes, considerando o efeito do ICS sobre as exacerbações (1).

As recomendações mais recentes de tratamento da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (Quadro 4. Classificação e tratamento farmacológico da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica de acordo com a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia) consideram que a terapia tripla pode ser iniciada para pacientes que apresentem contagem de eosinófilos ≥ 300 células/ μ l (2) .

Quadro 4. Classificação e tratamento farmacológico da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica de acordo com a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Não exacerbador		Terapia dupla broncodilatadora (LABA + LAMA)		
	Monoterapia broncodilatadora (LABA ou LAMA)			
Gravidade	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
Dispneia (escala mMRC)	0-1	2	3	4
Sintomas (CAT)	< 10	≥ 10		
Obstrução (VEF1 % pós BD)	≥ 80	< 80 ≥ 50	< 50 ≥ 30	< 30
Exacerbações frequentes (último ano) ≥ 2 exacerbações ou ≥ 1 hospitalização	Terapia dupla (LABA + LAMA): 1ª linha* Terapia combinada (LABA + ICS) Monoterapia (LAMA) *Caso persistir exacerbando após primeira linha iniciar terapia tripla. A presença de eosinófilos acima de 300 células/ μ l em pacientes com DPOC moderada a grave, com história de exacerbação e em uso de LABA + LAMA pode auxiliar na tomada de decisão para o início da terapia tripla. Roflumilaste é indicado em pacientes com DPOC e bronquite crônica			

Notas: LABA: β 2-agonista de longa duração; LAMA: anticolinérgico de longa duração; mMRC: escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada; CAT: *COPD Assessment Test*; VEF1%: VEF1 em % do predito; BD: broncodilatador; ICS: corticoide inalatório; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica. (2).

A diretriz mais recente do GOLD versão 2023 orienta que o tratamento de inicial seja guiado pela classificação ABE, conforme Figura 2. Em relação ao tratamento de manutenção, o GOLD 2023 orienta que seja com base em duas características principais: persistência de dispneia e ocorrência de exacerbações (Figura 3). Se exacerbação e dispneia estiverem presentes, o paciente deve ser tratado de acordo com o fluxograma de exacerbação (Figura

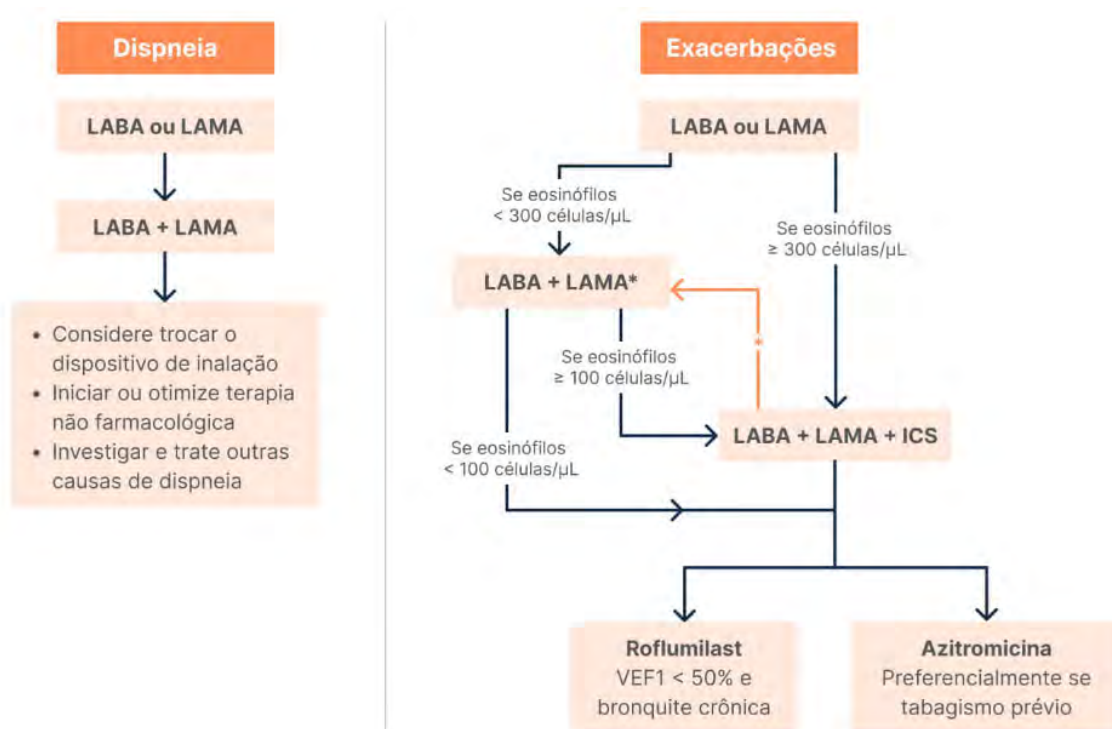
3) (48). É importante ressaltar que esta versão do GOLD 2023 trouxe mudanças cruciais para o tratamento da DPOC descritas no Apêndice II.

Figura 2. Recomendação de tratamento inicial da DPOC de acordo com GOLD 2023.



Notas: LABA: β2-agonista de longa duração; LAMA: anticolinérgico de longa duração; mMRC: escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada; CAT: *COPD Assessment Test*; VEF1%: VEF1 em % do predito; ICS: corticoide inalatório. (48)

Figura 3. Fluxograma de tratamento de manutenção de acordo com GOLD 2023.



Notas: LABA = agente beta-agonista de longa duração; LAMA = antagonistas muscarínicos de longa duração; ICS = corticoide inalatório. * Terapia com dispositivo inalatório único pode ser mais conveniente e efetiva do que múltiplos dispositivos. Considerar mudança de tripla para dupla sem ICS na presença de pneumonia ou outros eventos adversos relevantes. Em caso de contagem de eosinófilos no sangue ≥ 300 células/μL, essa mudança de tratamento provavelmente está relacionada aos episódios de exacerbação. Exacerbações se referem ao número de episódios por ano. (48)

No SUS estão disponíveis como terapia dupla com LABA/LAMA em dispositivo único umeclidínio/vilanterol e tiotrópio/olodaterol e como corticoides inalatórios (ICS), budesonida e beclometasona. Os pacientes que necessitam de terapia tripla utilizam um dispositivo contendo LABA/LAMA e um outro distinto com budesonida ou beclometasona, o que é chamado de terapia tripla aberta.

3 Necessidades não atendidas

A heterogeneidade da DPOC permite identificar subgrupos de pacientes com características clínicas distintas nos quais a terapia tripla pode ser indicada (2). Atualmente, há duas necessidades não atendidas que podem ser destacadas e endereçadas com a disponibilização da terapia tripla fechada, são elas: 1) a necessidade de um tratamento mais eficaz para pacientes exacerbadores com DPOC grave a muito grave em dispositivo único (uma inalação uma vez ao dia); e 2) a melhora da adesão ao tratamento para pacientes em terapia tripla.

Os exacerbadores formam um grupo relevante e distinto de pacientes que independe da gravidade da doença. Como mencionado na seção 2.5 Carga da doença, a exacerbação aumenta a mortalidade hospitalar e ambulatorial e a chance de hospitalização no ano seguinte, o que realça a importância das medidas de prevenção e tratamento das exacerbações que fazem parte do curso da doença.

Pacientes exacerbadores têm 2,5 mais chances de morte em 1 ano (50), 1,3 em 3 anos (10); 4,1 em 5 anos (51), e 1,3 mais chances de morte em 9 anos (52) em comparação aos não exacerbadores.

Estudos em pacientes com DPOC grave ou muito grave que apresentavam mais de uma exacerbação por ano mostram redução do número de hospitalizações e de exacerbações com o uso da terapia tripla (4).

Conforme mencionado, as exacerbações aumentam o processo inflamatório, aceleram a progressão da doença, pioram a qualidade de vida e aumentam o risco de novos episódios recorrentes e de hospitalizações que podem ocasionar a morte dos pacientes. Também estão associadas a maior risco de eventos cardiovasculares, principalmente infarto agudo do miocárdio (17,53).

De acordo com as recomendações apresentadas na atualização do PCDT de DPOC (2021), a terapia dupla com LABA/LAMA ou ICS/LABA é a recomendada para pacientes graves ou muito graves. A associação com ICS é indicada somente na falta de melhora sintomática com o tratamento, especialmente se VEF1 inferior a 50%, se houver eosinofilia sanguínea ou histórico de asma (1).

De acordo com a versão mais recente do GOLD, a terapia dupla ICS/LABA não é mais uma opção recomendada para pacientes exacerbadores devido a grande quantidade de evidências na literatura que demonstram melhores desfechos clínicos a favor da terapia tripla em comparação a terapia com ICS/LABA (49,54)

Em relação aos pacientes já com indicação de uso de terapia tripla pelo PCDT, esta só está disponível no formato aberto com uso de 2 inaladores diferentes por dia. O uso de

vários inaladores tem sido associado a erros mais frequentes na técnica inalatória em comparação com a terapia administrada por meio de um único inalador (6).

Adicionalmente, o fato das terapias disponibilizadas para a realização da tripla terapia aberta (LABA/LAMA e ICS) serem retiradas em diferentes pontos de dispensação aumenta a chance do tratamento ser realizado de maneira inadequada pelo pacientes. Vale salientar que questões relacionadas ao erro na técnica inalatória e a adesão ao tratamento podem resultar em pior controle dos sintomas, conforme mostrado em estudos observacionais (55,56). Diretrizes GOLD recomendam que a técnica de inalação e a adesão devem ser verificadas regularmente como parte do acompanhamento de rotina e antes de mudar o tratamento (3).

A redução do número de inaladores necessários e da frequência de uso pode melhorar a persistência e a adesão ao tratamento, o que poderia, por sua vez, melhorar a eficácia e os resultados para o paciente (57,58).

O uso de inalador único por pacientes com DPOC aumenta o *compliance* ao tratamento, definido como não interromper ou descontinuar o uso dos medicamentos em comparação aos que usam inaladores separados (OR 1,77 (IC 95% 1,46-2,14) (7). Com a maior probabilidade de melhorar a adesão, o uso do inalador único reduz a morbidade respiratória e a sobrecarga para o sistema de saúde. Além disso, os pacientes que usam inalador único precisam de menos visitas a emergência, menos hospitalizações, e têm menor uso mensal de recursos de saúde (7).

Conforme mencionado, a terapia tripla aberta contemplada no PCDT, associação LABA/LAMA + ICS em dois dispositivos distintos pode oferecer o risco do paciente utilizar apenas um medicamento/dispositivo, devido ao fato do indivíduo retirar os medicamentos em locais diferentes. Sendo assim, há um risco da utilização de apenas LABA/LAMA ou ICS. Como é de conhecimento, a base do tratamento da DPOC é o broncodilatador, caso o paciente utilize apenas o ICS, estará subtratado.

Na perspectiva dos pacientes, a redução do número de inaladores e da complexidade são preferidos para continuidade do tratamento (5), o que resulta não apenas em melhor adesão, mas também em maior satisfação, em comparação ao uso de inaladores separados ($p < 0,001$) (59). Apesar da técnica inalatória poder ser ensinada pelo profissional de saúde, uma parcela de pacientes ainda comete erros de uso que impedem adequado efeito dos medicamentos (30).

Por fim, a terapia tripla fechada melhora a função pulmonar e a qualidade de vida relacionada à saúde. Pacientes que usaram inalador único tiveram maior probabilidade de redução de sintomas pelo escore CAT (OR 1,31; IC 95% 1,13-1,51) e melhora significativa no VEF1 em relação ao basal, quando comparados aos que usaram múltiplos inaladores durante 24 semanas em um cenário de estudo de vida real (60).

Portanto, a disponibilidade de terapia tripla fechada com furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol (FF/UMEC/VI) pode favorecer o controle da DPOC (61,62), atendendo às necessidades de um tratamento mais eficaz para pacientes exacerbadores com DPOC grave a muito grave e de melhorar a adesão ao tratamento para pacientes em terapia tripla.

4 Ficha técnica da tecnologia

Princípios ativos: Furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol (FF/UMEC/VI) (63).

Nome Comercial: Trelegy®

Número de registro: 1010703440023 (64)

Detentor do registro: Glaxosmithkline Brasil LTDA (64)

Fabricante: Glaxosmithkline Brasil LTDA (64)

Data do registro: 04/11/2019 (64)

Indicação aprovada pela ANVISA: Tratamento de DPOC moderada (e um histórico documentado de $\geq$ duas exacerbações moderadas ou $\geq$ uma exacerbação grave nos últimos 12 meses) ou DPOC grave a muito grave, em pacientes que não estejam adequadamente tratados com a monoterapia ou a terapia dupla (63).

Apresentação: Pó para inalação por via oral contido em dois *strips* de alumínio: um com furoato de fluticasona (FF) e o outro com umeclidínio (UMEC) + vilanterol (VI), os quais estão acondicionados em um dispositivo plástico (Ellipta®) que possui 14 ou 30 doses. Cada inalação de Trelegy® fornece uma dose de 92/55/22 mcg de furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol. Isso corresponde a uma dose teórica de 100 mcg de FF, 62,5 mcg de UMEC e 25 mcg de VI (63). A Figura 4 apresenta os componentes de um cartucho com FF/UMEC/VI.

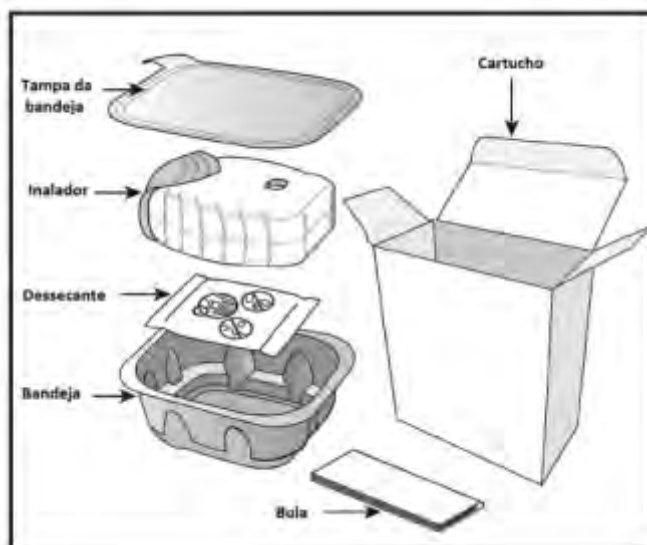


Figura 4. Componentes do cartucho de FF/UMEC/VI (Trelegy®). Referência: (63).

Modo de uso e posologia: FF/UMEC/VI é indicado apenas para inalação oral, sendo recomendado que o paciente faça um enxágue bucal com água (sem deglutição) após a administração. Em adultos, a posologia recomenda é de 100/62,5/25 mcg (uma vez ao dia), no mesmo horário todos os dias; esta também é a dose máxima diária. Em pacientes idosos ou que apresentam comprometimento renal/hepático, não há necessidade de ajuste de dose. Além disso, de acordo com a bula do produto, o uso em pacientes com menos de 18 anos de idade não é relevante, dada a indicação deste medicamento (63).

Características farmacológicas: O medicamento é composto de três princípios ativos, os quais representam três classes farmacológicas distintas. O FF é um corticosteroide com potente atividade anti-inflamatória. Apesar do seu mecanismo de ação na DPOC ser desconhecido, sabe-se que os corticosteroides demonstram ter ação sobre múltiplos mediadores e tipos celulares envolvidos na inflamação (eosinófilos, macrófagos, linfócitos, citocinas, quimiocinas). Por sua vez, o UMEC é um antagonista dos receptores pan-muscarínicos de ação prolongada (conhecido como LAMA ou anticolinérgico), atuando por inibir competitivamente a ligação da acetilcolina com os receptores colinérgicos muscarínicos na musculatura lisa das vias aéreas. Por fim, o VI é um agonista seletivo do receptor beta-2 de ação prolongada (ou seja, um LABA seletivo) e sua ação ocorre devido à estimulação da adenilato ciclase intracelular, enzima que catalisa a conversão do trifosfato de adenosina em 3'-5' adenosina monofosfato cíclico. O aumento dos níveis desta última molécula gera o relaxamento da musculatura lisa brônquica e a inibição da liberação de mediadores de hipersensibilidade imediata das células, tais como os mastócitos (63).

Contraindicações: Pacientes com alergia grave à lactose ou à proteína do leite ou que tenham apresentado hipersensibilidade a furoato de fluticasona, umeclidínio, vilanterol ou qualquer um dos excipientes (63).

Eventos adversos (63):

Dados de estudos clínicos

Reação muito comum (>1/10): nasofaringite

Reações comuns (>1/100 e <1/10): pneumonia, infecção do trato respiratório superior, bronquite, faringite, rinite, sinusite, gripe, candidíase oral e de faringe, infecção do trato urinário, infecção viral do trato respiratório, cefaleia, tosse, dor orofaríngea, disfonia, artralgia, dor no peito, constipação.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): disgeusia, taquicardia supraventricular, taquicardia, fibrilação atrial, fraturas, boca seca.

Dados pós-comercialização

Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000): reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, angiodema, urticária e rash.

Indicação proposta para incorporação

Adultos com DPOC grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4) e perfil exacerbador com sintomas (Grupo D).

Preço proposto para incorporação

Tabela 2. Preço proposto para incorporação

Princípio ativo	Apresentação	Preço proposto	PF 18%
Furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol	100 mcg/62,5 mcg/25 mcg x 30 dose	R\$ 116,32	R\$ 314,86
		Desconto sobre o PF 18%:	63,05%

Notas: Mcg = microgramas; PF = preço fábrica.

Comparador

As alternativas terapêuticas citadas no PCDT para o tratamento de DPOC grave a muito grave são os broncodilatadores de longa duração em monoterapia, associação de LABA/LAMA e ICS/LABA e em casos restritos (Grupo D), terapia tripla aberta com LABA/LAMA + ICS (1).

Conforme mencionado na seção 0

Necessidades não atendidas, essas opções podem ser insuficientes para o controle de sintomas e da progressão da doença nos pacientes com perfil mais sintomático e exacerbador, além de dificultarem a adesão ao tratamento e aumentarem a probabilidade de erros de inalação com múltiplos inaladores, levando a piores resultados clínicos.

5 Revisão Sistemática da Literatura

5.1 Métodos

Por meio de uma revisão sistemática (RS), todas as evidências científicas disponíveis sobre FF/UMEC/VI foram pesquisadas. Para a realização dessa RS, as “Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde” (65) e as recomendações do “*Handbook for systematic reviews of Cochrane interventions*” foram seguidas (66). Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão.

A elaboração da estratégia de busca e a execução da revisão foram realizadas a partir do estabelecimento da questão de pesquisa cuja estrutura encontra-se na Tabela 3.

Tabela 3. Pergunta de pesquisa no formato do acrônimo PICOS

P	População	Adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada (e um histórico documentado de $\geq$ duas exacerbações moderadas ou $\geq$ uma exacerbação grave nos últimos 12 meses) ou DPOC grave a muito grave
I	Intervenção	Terapia tripla em dispositivo único (FF/UMEC/VI)
C	Comparador	Sem restrição
O	Outcomes (Desfechos)	Risco de exacerbação moderada a grave, mudança no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e no questionário St. George em comparação ao basal, risco de hospitalização por DPOC, mortalidade respiratória ou por DPOC e eventos adversos (EAs)
S	Studies (Estudos)	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais com grupo comparador

A questão de pesquisa definida foi: “o uso de FF/UMEC/VI é seguro, eficaz e efetivo no tratamento da DPOC moderada a muito grave?”

A revisão foi conduzida da forma mais abrangente possível, de acordo com a bula de FF/UMEC/VI, para trazer o maior número de evidências e possibilitar uma avaliação crítica da utilização da tecnologia, que ocorrerá no contexto do PCDT. (1) Dessa forma, os estudos com os comparadores disponíveis no SUS também foram contemplados no presente relatório.

5.1.1 Critérios de elegibilidade

Para a realização da RS, a população selecionada (bula) consistiu em pacientes com DPOC moderada a muito grave, considerando-se os seguintes estudos: RS com ou sem metanálise, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos observacionais com grupo comparador.

Os desfechos avaliados nesta RS foram: risco de exacerbação moderada a grave, mudança no VEF1 e no questionário St. George em comparação aos valores basais, e eventos adversos (EAs).

O questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória é usado para avaliação de qualidade de vida em pacientes com DPOC. Esse questionário contém três componentes (sintomas, atividade e impactos) divididos em 76 itens. É autoadministrado e pode ser lido para pacientes analfabetos (67).

5.1.2 Pesquisa nas bases de dados e triagem das publicações

A estratégia de busca foi elaborada de acordo com a base a ser pesquisada utilizando o *Medical Subject Headings* (MeSH) e sinônimos correlatos (em inglês, *entry-terms*) para localizar e recuperar as evidências disponíveis.

Além disso, as possíveis variações gráficas utilizadas no inglês britânico e americano foram utilizadas na estratégia de busca para aumentar sua sensibilidade. A busca foi realizada no dia 27/10/2023 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), Scopus (*Excerpta Medica dataBASE*), Cochrane Library e LILACS (*Latin American and Caribbean Health Science Literature*).

Adicionalmente, buscas manuais foram feitas nas referências dos estudos incluídos, com o intuito de capturar todas as publicações que avaliaram o uso de FF/UMEC/VI.

As estratégias foram compostas por termos como “*chronic obstructive pulmonary disease*” e “*fluticasone/umeclidinium/vilanterol*”, combinados com operadores booleanos AND/OR/NOT.

Não foram aplicadas restrições de idioma ou data de publicação. As estratégias de buscas completas utilizadas para cada base de dados estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4. Estratégias de busca de evidências nas bases de dados.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
MedLine via PubMed	#1 (Fluticasone [MeSH] OR Fluticasone [TIAB]) AND (GSK573719 [Supplementary Concept] OR umeclidinium [TIAB]) AND (vilanterol [Supplementary Concept] OR vilanterol [TIAB]) OR Trelegy [TIAB] OR “fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol” [TIAB] OR “FF/UMEC/VI” [TIAB] OR ELLIPTA [TIAB] OR “fluticasone/umeclidinium/vilanterol” [TIAB] OR “ICS/LABA/LAMA” [TIAB] #2 “chronic obstructive pulmonary disease” [TIAB] OR COPD [TIAB] OR Pulmonary Disease, Chronic Obstructive [MeSH] OR (“Chronic Obstructive” [TIAB] AND (“Lung Disease” [TIAB] OR “Pulmonary Diseases*” [TIAB] OR “Airway Disease” [TIAB])) #3 #1 AND #2	288

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
Lillacs	#1 (fluticasona AND umeclidínio AND vilanterol) OR (fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol) OR (trelegy OR ff/umec/vi OR "fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol") OR (fluticasone AND vilanterol AND umeclidinium) #2 Filter: exclude Medline #3 #1 AND #2	1
Scopus	#1 TITLE-ABS("Fluticasone" AND "umeclidinium" AND "vilanterol") OR TITLE-ABS("Trelegy" OR "fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol" OR "FF/UMEC/VI" OR "ELLIPTA" OR "fluticasone/umeclidinium/vilanterol" OR "ICS/LABA/LAMA") #2 TITLE-ABS("chronic obstructive pulmonary disease" OR "COPD") OR (TITLE-ABS("Chronic Obstructive") AND TITLE-ABS("Lung Disease" OR "Pulmonary Diseases*" OR "Airway Disease")) #3 INDEX(medline) #4 (#1 AND #2) AND NOT (#3)	64
The Cochrane Library	#1 ("Fluticasone":ti,ab AND "umeclidinium":ti,ab AND "vilanterol":ti,ab) OR ("Trelegy":ti,ab OR "fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol":ti,ab OR "FF/UMEC/VI":ti,ab OR "ELLIPTA":ti,ab OR "fluticasone/umeclidinium/vilanterol":ti,ab OR "ICS/LABA/LAMA":ti,ab) #2 ("chronic obstructive pulmonary disease":ti,ab OR "COPD":ti,ab OR ("Chronic Obstructive":ti,ab AND ("Lung Disease":ti,ab OR "Pulmonary Diseases":ti,ab OR "Airway Disease":ti,ab)) #3 "Conference Abstract":pt OR "Journal: Conference Abstract":pt #4 (Pubmed):an #5 (#1 AND #2) NOT (#3 OR #4)	150

5.1.3 Seleção dos estudos

Os estudos recuperados das bases de dados foram agrupados no software EndNote® para compilar as referências e eliminar as duplicatas. Em seguida, as referências foram adicionadas ao Rayyan® (68) para a seleção dos estudos elegíveis. O processo de *screening* (triagem) dos estudos identificados nas bases de dados seguiu etapas pré-estabelecidas pelas recomendações citadas anteriormente.

Foi realizado o primeiro *screening* (fase 1) por meio da leitura dos títulos e resumos dos estudos identificados. Aqueles que não obedeceram aos critérios de elegibilidade foram excluídos, enquanto os incluídos adentraram para o segundo *screening* (fase 2), consistindo na leitura na íntegra. Os estudos incluídos ao final do processo de triagem tiveram os seus dados extraídos.

5.1.4 Qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada segundo as diretrizes do Ministério da Saúde (65). Os ECRs foram avaliados utilizando a ferramenta *Risk of Bias* versão 2.0 (RoB 2.0) (69). A qualidade metodológica das RS foi realizada utilizando a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2 (AMSTAR-2) (70).

5.1.5 Qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência dos desfechos primários de eficácia, de efetividade e de segurança dos estudos incluídos foram realizadas de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (71).

5.2 Resultados

Por meio de buscas em bases de dados eletrônicas, foram encontradas 503 publicações. Foram retiradas 46 duplicatas após o envio para o software EndNote®. Em seguida, foram aplicados os critérios de elegibilidade nos 457 títulos e resumos. Destas, 49 publicações foram para leitura completa. Uma tabela com as publicações excluídas pode ser encontrada no

Apêndice 1. O principal motivo de exclusão foi o tipo de estudo (n = 22; Figura 5).

Após a leitura completa, 14 publicações foram incluídas, totalizando 12 RS e 2 publicações de ECRs que não foram incluídos nas RS. Os principais aspectos metodológicos e os resultados dos estudos incluídos são apresentados na Tabela 5 e na Tabela 6.

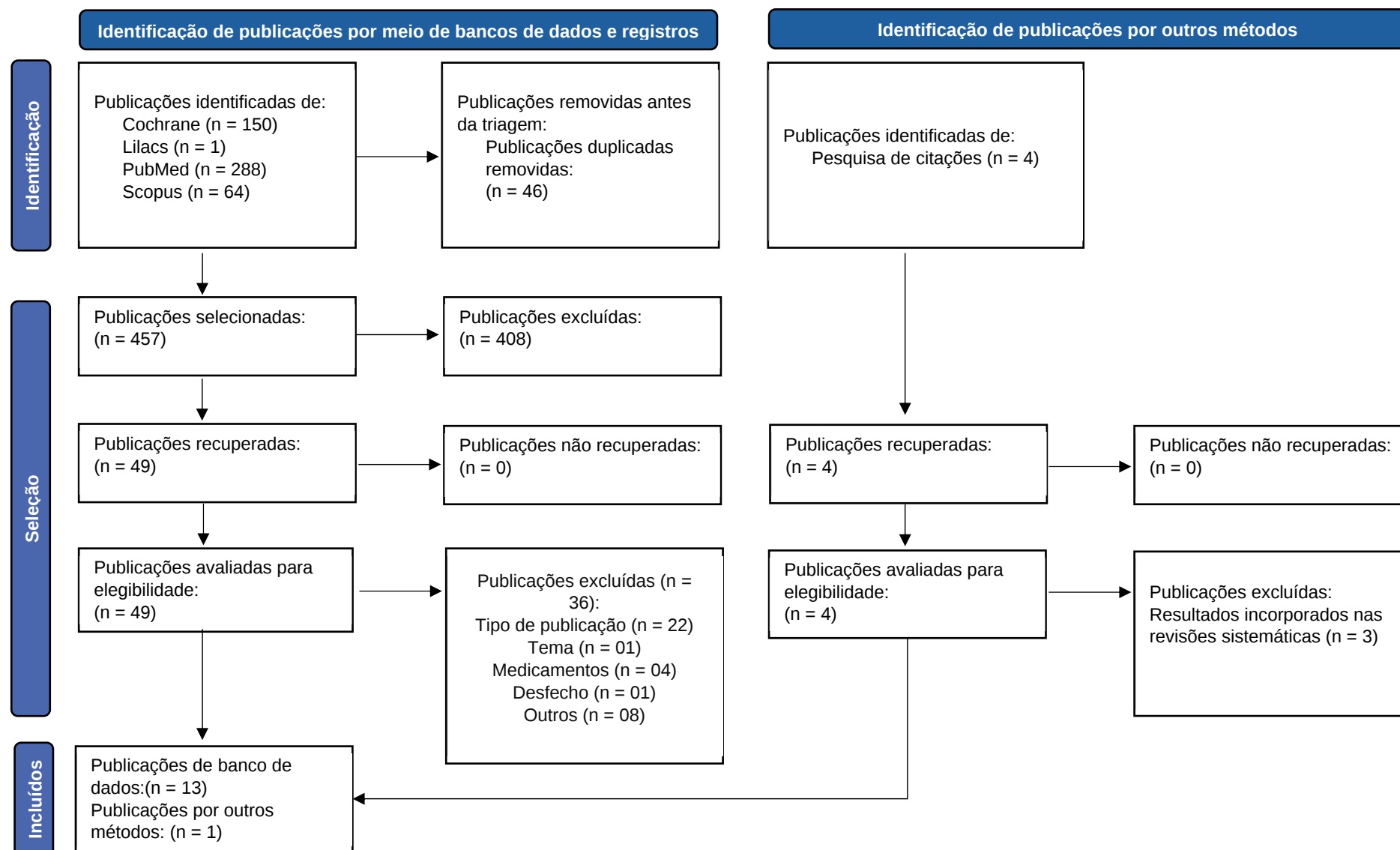


Figura 5. Fluxograma da revisão sistemática. Adaptado de Page et al. 2021 (72)

Tabela 5. Resumo das revisões sistemáticas incluídas na triagem

Autor (ano)	Tipo de estudo	N estudos incluídos	Comparadores	Conclusão
Calzetta et al. (2019) (73)	Revisão sistemática com metanálise	13	Tripla ICS/LABA/LAMA fechada ou aberta versus ICS/LABA	A terapia tripla fechada e aberta é superior a ICS/LABA nos desfechos mudança de VEF1 em comparação ao basal e risco de exacerbação moderada a grave em pacientes com DPOC e não adiciona risco de eventos cardiovasculares graves.
Calzetta et al. (2021) (74)	Revisão sistemática com metanálise em rede	4	Tripla ICS/LABA/LAMA fechada versus ICS/LABA ou LABA/LAMA	A terapia tripla fechada é o tratamento mais eficaz reduzindo risco de exacerbação e melhorando a função pulmonar, independentemente da contagem de eosinófilos basal.
Cazzola et al. (2018) (75)	Revisão sistemática com metanálise em rede	14	Tripla ICS/LABA/LAMA fechada versus LABA/LAMA ou monoterapia com broncodilatador de longa duração	Pacientes em tratamento com broncodilatador em monoterapia ou LABA/LAMA que continuam exacerbando ou tem contagem de eosinófilos ≥ 300 células/ μ l se beneficiam com a terapia tripla, considerando os desfechos risco de exacerbação moderada a grave, mudança no VEF1 e no questionário St. George em comparação ao basal.
Ferguson et al. (2020) (76)	Revisão sistemática com metanálise em rede	18	BGF versus tripla ICS/LABA/LAMA fechada	O estudo concluiu que a combinação BGF possui eficácia comparável as de outras combinações de ICS/LABA/LAMA fechadas em reduzir exacerbações e melhorar a função pulmonar.
Long et al. (2021) (77)	Revisão sistemática com metanálise	6	Tripla ICS/LABA/LAMA fechada versus ICS/LABA ou LABA/LAMA	Os autores concluíram que a terapia tripla fechada foi mais eficaz do que a terapia dupla em quadros de exacerbações graves.
Bourdin et al. (2021) (78)	Revisão sistemática com metanálise em rede	19	BGF versus tripla ICS/LABA/LAMA fechada	O estudo concluiu que houve uma eficácia comparável entre as alternativas para os desfechos risco de exacerbação moderada a grave, mudança no VEF1 e no questionário St. George em comparação ao basal.
Lai et al. (2019) (79)	Revisão sistemática com metanálise	7	Tripla ICS/LABA/LAMA fechada versus ICS/LABA, LABA/LAMA ou terapia tripla aberta	O uso de terapia tripla fechada em comparação com a terapia dupla pode resultar em taxas menores de exacerbações moderadas/graves da DPOC, bem como melhoria da função pulmonar e da qualidade de vida. Os resultados com a terapia tripla fechada foram não-inferiores a terapia tripla aberta para os mesmos desfechos.
Lai et al. (2022) (80)	Revisão sistemática com metanálise	6	Tripla ICS/LABA/LAMA fechada versus ICS/LABA ou LABA/LAMA	A terapia com ICS/LABA/LAMA resultou em menos exacerbações e menor risco de morte em comparação a terapia dupla. A terapia tripla pode aumentar o risco de pneumonia em comparação com LABA/LAMA.
Zayed et al. (2019) (81)	Revisão sistemática com metanálise	12	Tripla ICS/LABA/LAMA fechada ou aberta versus ICS/LABA ou LABA/LAMA	A terapia tripla fechada foi associada a redução de exacerbações em quadros moderados/graves, bem como melhora da função pulmonar e na qualidade de vida comparada à terapia dupla. Houve maior risco de pneumonia com a tripla fechada.
Ding et al. (2022) (82)	Revisão sistemática	54	Tripla ICS/LABA/LAMA fechada versus LABA/LAMA	A terapia tripla com ICS reduziu a taxa anual de exacerbações em relação à terapia dupla sem ICS.

	com metanálise			
Ismaila et al. (2022) (83)	Revisão sistemática com metanálise em rede	23	Tripla ICS/LABA/LAMA fechada ou aberta versus tripla ICS/LABA/LAMA, LABA/LAMA, ICS/LABA e LAMA	FF/UMEC/VI foi mais efetivo na melhoria de FEV1 em comparação a todas as outras triplas com exceção de UMEC + FF/VI (sem diferença estatisticamente significativa). FF/UMEC/VI demonstrou diminuição estatisticamente significativa na taxa anual de exacerbações moderadas ou graves versus BGF e UMEC + FF/VI (tripla aberta). A mesma tripla fechada também demonstrou melhor pontuação no questionário St. George versus as outras terapias triplas.
Rogliani et al. (2022) (84)	Revisão sistemática com metanálise em rede	4	Tripla ICS/LABA/LAMA fechada ou aberta versus tripla ICS/LABA/LAMA, LABA/LAMA e ICS/LABA	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as terapias triplas fechadas em relação aos desfechos: risco de exacerbação, FEV1, pontuação no questionário St. George e risco de EAs graves. FF/UMEC/VI foi elencada como a melhor tripla fechada em termos de perfil de eficácia.

Notas: DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; BGF = Budesonida/Glicopirrônio/Formoterol; ICS = corticoides inalatórios; LABA = beta-agonistas de longa duração; LAMA = antagonistas muscarínicos de longa duração.

Tabela 6. Resumo dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática apresentada no dossiê.

Autor (ano)	Desenho do estudo	Alternativas	N	Características dos pacientes	Desfecho primário	Conclusão
Bansal et al. (2018) (85)	ECR fase 4, duplo cego	FF/UMEC/VI Tiotrópio	400 400	-Média de idade: aproximadamente 66 anos em ambos os grupos. -Mulheres: aproximadamente 31% no grupo terapia tripla e 33% no grupo monoterapia. -Exacerbação moderada ≥ 2: 53% no grupo terapia tripla e 52% no grupo terapia dupla. -VEF1 (%): aproximadamente 50% em ambos os grupos.	Mudança no VEF1 em comparação ao basal na semana 12: Diferença entre os tratamentos: 95 ml (IC 95% 62 a 128; $p < 0,001$)	O estudo concluiu que o uso de FF/UMEC/VI aumentou significativamente a função pulmonar em pacientes com DPOC moderada a muito grave.
Ferguson et al. (2020) (86)	ECR de não-inferioridade (estudos 207608 e 207609), fase 4, duplo cego	FF/UMEC/VI (único inalador) Budesonida/formoterol + tiotrópio (múltiplos inaladores) Observação: em ambos estudos.	<u>Estudo 207608</u> 363 365 <u>Estudo 207609</u> 366 366	<u>Estudo 207608</u> -Média de idade: aproximadamente 65 anos em ambos os grupos. -Mulheres: 49% em ambos os grupos. -Exacerbação moderada ≥ 2: 31% no grupo único inalador e 29% no grupo controle. -VEF1: aproximadamente 1200 mL em ambos os grupos <u>Estudo 207609</u> -Média de idade: aproximadamente 65 anos em ambos os grupos. -Mulheres: 50% no grupo único inalador e 45% no grupo controle. -Exacerbação moderada ≥ 2: 31% no grupo único inalador e 33% no grupo controle. -VEF1: aproximadamente 1180 mL em ambos os grupos.	Mudança no VEF1 em comparação ao basal na semana 12: Estimativa combinada: diferença de 14 ml (IC 95% -5 a 34) entre os tratamentos	FF/UMEC/VI foi considerado não-inferior na comparação com budesonida/formoterol + tiotrópio.

Nota: ECR, ensaio clínico randomizado; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; FF, Furoato de fluticasona; UMEC, umeclidínio; VEF1, Volume expiratório forçado no primeiro segundo; VI, vilanterol.

5.3 Descrição dos estudos incluídos

Nesta seção serão descritos os estudos incluídos na RS. Primeiramente serão sumarizados os métodos das RS com metanálise e dos ECRs e, a seguir, serão descritos os resultados agregados por desfecho e comparador.

5.3.1 Revisões sistemáticas com metanálise

A Tabela 7 apresenta todos os ECRs incluídos nas 12 RS e suas principais características.

Os critérios de inclusão e desfechos de eficácia avaliados nos estudos incluídos estão na Tabela 7 e na descrição dos estudos, respectivamente.

Em alguns ECRs comparando a terapia tripla com terapia dupla na DPOC, pode haver um viés resultante do uso de dispositivos inaladores múltiplos. Por isso, Long *et al.*, 2021 (77) compararam somente terapias duplas e triplas em inalador único. Nas metanálises publicadas anteriormente foi comprovado que a terapia tripla fechada melhora a função pulmonar e qualidade de vida relacionada a saúde, sem evidência de redução de mortalidade bem documentada. Por este motivo, redução de mortalidade, exacerbações e outros desfechos relevantes para os pacientes foram elencados como desfechos primários nessa RS (77).

Tabela 7. Ensaios clínicos randomizados incluídos nas revisões sistemáticas

Estudo	Características	Duração do tratamento (semanas)	Nº pacientes avaliados	Alternativas	Principais critérios de inclusão
IMPACT, 2018	Fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico	52	10.355	FF/UMEC/VI 100/62,5/25 µg OD FF/VI 100/25 µg OD UMEC/VI 62,5/25 µg OD	(1) VEF1 < 50% e ≥ 1 exacerbação aguda moderada a grave no ano anterior; (2) VEF1 ≥ 50% e ≤ 80% e ≥ 2 exacerbações moderadas ou ≥ 1 exacerbação grave no ano anterior
Aaron, 2007	Fase incerta, duplo-cego, multicêntrico	449	52	FP/SAL 500/50 µg BID + TIO 18 µg OD TIO 18 µg OD + SAL 50 µg BID TIO 18 µg OD	≥1 exacerbação da que exigiu tratamento com corticoides sistêmicos ou antibióticos no ano anterior
Bremner, 2018	Fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico	1.055	24	FF/UMEC/VI 100/62,5/25 µg OD FF/VIL (100/25 µg) OD + UMEC 62,5 µg OD	≥ 1 exacerbação moderada a grave no ano anterior
ETHOS, 2020	Fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico	8.509	52	BUD/GLY/FOR 320/18/9,6 µg BID BUD/GLY/FOR 160/18/9,6 µg BID GLY/FOR 18/9,6 µg BID BUD/FOR 320/9,6 BDI	(1) DPOC sintomática, recebendo ≥ 2 terapias de manutenção no momento da triagem; (2) VEF1 de 25 a 65%; (3) ≥ 1 exacerbação moderada ou grave (se VEF1 < 50% ou ≥ 2 exacerbações moderadas ou (4) ≥ 1 grave (se VEF1 ≥ 50%) no ano anterior

Estudo	Características	Duração do tratamento (semanas)	Nº pacientes avaliados	Alternativas	Principais critérios de inclusão
FULFIL, 2017	Fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico	1.810	24	FF/UMEC/VI 100/62,5/25 µg OD BUD/FOR 320/9 µg BID	(1) VEF1 < 50%; (2) VEF1 ≥ 50 a ≤ 80% e ≥ 2 exacerbações moderadas ou ≥ 1 exacerbação grave no ano anterior.
Hanania, 2012	Fase 4, randomizado, duplo-cego, multicêntrico	342	24	FP/SAL 250/50 µg BID + TIO 18 µg OD TIO 18 µg OD	VEF1 ≥ 40% ≤ 80%
KRONOS, 2018	Fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico	1.902	24	BUD/GLY/FOR 320/18/9,6 µg BID GLY/FOR 18/9,6 µg BID BUD/FOR 320/9,6 µg BID BUD/FOR 320/9 µg BID	VEF1 ≥ 50% ≤ 80%
Estudo 200109, 2015	Fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico	619	12	FF/VI 100/25 µg OD + UMEC 125 µg OD FF/VI 100/25 µg OD + UMEC 62,5 µg OD FF/VI 100/25 µg OD	VEF1 ≤ 70% e mMRC ≥ 2
Estudo 200110, 2015	Fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico	619	12	FF/VI 100/25 µg OD + UMEC 125 µg OD FF/VI 100/25 µg OD + UMEC 62,5 µg OD FF/VI 100/25 µg OD	VEF1 ≤ 70% e mMRC ≥ 2

Estudo	Características	Duração do tratamento (semanas)	Nº pacientes avaliados	Alternativas	Principais critérios de inclusão
SUNSET, 2019	Fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico	1.053	26	FP/SAL 500/50 µg BID + TIO 18 µg OD GLY/IND 50/110 µg OD	VEF1 $\geq$ 40% e < 80% e $\geq$ 1 exacerbação moderada a grave no ano anterior
TRIBUTE, 2018	Fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico	1.532	52	BDP/FOR/GLY 100/6/12,5 µg BID GLY/IND (43/85 µg OD	VEF1 < 50% e $\geq$ 1 exacerbação moderada a grave no ano anterior
TRILOGY, 2016	Fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico	1.368	52	BDP/GLY/FOR 200/25/12 µg BID BDP/FOR 200/12 µg BID	VEF1 < 50% e $\geq$ 1 exacerbação moderada a grave no ano anterior
TRINITY, 2017	Fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico	2.691	52	BDP/GLY/FOR 200/25/12 µg BID BDP/FOR 200/12 µg BID + TIO 18 µg OD TIO 18 µg OD	VEF1 < 50% e $\geq$ 1 exacerbação moderada a grave no ano anterior
Welte, 2009	Fase 4, randomizado, duplo-cego, multicêntrico	660	12	BUD/FOR 320/9 µg BID + TIO 18 µg OD TIO 18 µg OD	VEF1 $\leq$ 50% e histórico de exacerbações que necessitaram esteroides e antibióticos sistêmicos
WISDOM, 2014	Fase 4, randomizado, duplo-cego, multicêntrico	2.485	52	FP/SAL 500/50 µg BID + TIO 18 µg OD SAL 50 µg BID + TIO 18 µg OD	VEF1 < 50% e $\geq$ 1 exacerbação moderada a grave no ano anterior
Lee, 2016	Fase 4, randomizado, aberto, multicêntrico	578	12	BUD/FOR 320/9 µg BID + TIO 18 µg OD TIO 18 µg OD	VEF1 < 65% e $\geq$ 1 exacerbação moderada a grave que necessitaram corticoides e antibióticos sistêmicos no ano anterior
Jung, 2012	Fase 4, randomizado, aberto, multicêntrico	479	24	FP/SAL 250/50 µg BID + TIO 18 µg OD TIO 18 µg OD	VEF1 < 65%

Estudo	Características	Duração do tratamento (semanas)	Nº pacientes avaliados	Alternativas	Principais critérios de inclusão
Estudo AC4116135, 2016	Fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico	614	12	FP/SAL 250/50 µg BID + UMEC 125 µg OD FP/SAL 250/50 µg BID + UMEC 62,5 µg OD FP/SAL 250/50 µg BID	VEF1 ≤ 70% e mMRC ≥ 2
Estudo AC4116136, 2016	Fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico	606	12	FP/SAL 250/50 µg BID + UMEC 125 µg OD FP/SAL 250/50 µg BID + UMEC 62,5 µg OD FP/SAL 250/50 µg BID	VEF1 ≤ 70% e mMRC ≥ 2
Saito, 2015	Fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico	50	4	FP/SAL 250/50 µg BID + TIO 18 µg OD TIO 18 µg OD	VEF1 ≥ 30% e < 75%
Hoshino, 2013	Fase 3, randomizado, aberto, multicêntrico	44	16	FP/SAL 250/50 µg BID + TIO 18 µg OD SAL 50 µg BID TIO 18 µg OD	VEF1 < 70%
CLIMB, 2009	Fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico	660	12	BUD/FOR 320/9 µg BID + TIO 18 µg OD TIO 18 µg OD	VEF1 ≤ 50% e histórico de exacerbações que necessitaram corticoides e antibióticos sistêmicos
Singh, 2008	Fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico	31	2	FP/SAL 500/50 µg BID + TIO 18 µg OD TIO 18 µg OD	VEF1 > 30% e ≤ 75%
Cazzola, 2007	Fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico	55	12	FP/SAL 500/50 µg BID + TIO 18 µg OD TIO 18 µg OD	VEF1 < 50%
OPTIMAL, 2007	Fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico	449	52	FP/SAL 500/50 µg BID + TIO 18 µg OD SAL 50 µg BID + TIO 18 µg OD TIO 18 µg OD	VEF1 > 30% e ≤ 75%
Halpin et al., 2021	Fase 4, randomizado, aberto, multicêntrico	24	3092	Tripla aberta	Histórico de exacerbações dentro de três anos anteriores à randomização

Notas: BDP = dipropionato de beclometasona; BID = duas vezes ao dia; BUD = budesonida; FF = furoato de fluticasona; FP = propionato de fluticasona; FOR = formoterol; GLY = glicopirrônio; IND = indacaterol; mMRC = escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada; OD = uma vez ao dia; SAL = salmeterol; TIO = tiotrópio; UMEC = umeclidínio; VI = vilanterol; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Lai et al., 2022 (80)

Lai e colaboradores (2022) (80) conduziram uma metanálise para avaliar a eficácia e segurança da terapia tripla com ICS/LABA/LAMA em inalador único em comparação a terapia dupla com ICS/LABA e LABA/LAMA também em inalador único. Foram incluídos 6 ECRs com 10.724 pacientes que receberam terapia tripla e 12.395 que receberam terapia dupla. Todos os pacientes foram acompanhados por 52 semanas. Dois ECRs avaliaram FF/UMEC/VI representando 10.785 pacientes (46% do total de incluídos na metanálise).

Foram incluídos pacientes sintomáticos com DPOC moderada a grave (VEF1 < 50% a 80%), $\geq$ duas exacerbações moderadas a grave ou $\geq$ 1 exacerbação moderada, se VEF1 < 50%.

Calzetta et al., 2021 (74)

Calzetta e colaboradores (2021) conduziram uma metanálise em rede bayesiana que avaliou eficácia e segurança de terapia tripla com ICS/LABA/LAMA em inalador único em comparação a terapia dupla em inalador único com LABA/LAMA e ICS/LABA dos estudos ETHOS, KRONOS, IMPACT e TRILOGY.

Foram incluídos na metanálise 21.909 pacientes sintomáticos com DPOC moderada a grave (VEF1 < 50% ou VEF1 < 80% e $\geq$ duas exacerbações moderadas ou uma grave no ano anterior). Dos pacientes incluídos, 44,89% foram tratados com ICS/LABA/LAMA, 34,55% com ICS/LABA e 20,56% com LABA/LAMA. Todos os pacientes dos estudos ETHOS, IMPACT e TRILOGY e 25% dos pacientes do estudo KRONOS tinham histórico de exacerbação aguda moderada a grave no ano anterior. Um ECR incluído avaliou a terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI com 10.355 pacientes (47,2% do total de incluídos na metanálise) (87).

Os desfechos primários avaliados foram risco de exacerbação moderada a grave, mudança no VEF1 em comparação ao basal, risco de pneumonia e eventos cardiovasculares, eventos adversos sérios e mortalidade.

A duração do tratamento variou de 2 a 52 semanas. A definição de exacerbação aguda moderada a grave foi consistente em todos os estudos.

Long et al., 2021 (77)

Long e colaboradores (2021) conduziram uma metanálise que comparou eficácia de terapia tripla fechada com ICS/LABA/LAMA e terapia dupla em inalador único com ICS/LABA e LABA/LAMA.

Foram incluídos seis ECRs com 25.171 pacientes com DPOC moderada a grave: 11.420 tratados com ICS/LABA/LAMA, 5.588 com LABA/LAMA e 8.163 com ICS/LABA. Dois ECRs avaliaram o tratamento com FF/UMEC/VI, totalizando 12.165 pacientes (48,3% do total de pacientes incluídos na metanálise).

Os desfechos primários foram mortalidade, risco de exacerbação moderada e grave e frequência de eventos adversos. Entre os desfechos secundários está mudança no VEF1 em comparação ao basal.

O tempo de acompanhamento de dois estudos foram 24 semanas e de quatro estudos, 52 semanas.

Ferguson et al., 2020 (76) e Bourdin et al., 2021 (78)

Ferguson e colaboradores (2020) e Bourdin e colaboradores (2021) conduziram metanálises em rede bayesianas com o objetivo de comparar a eficácia e segurança da terapia tripla fechada com budesonida/glicopirrônio/formoterol e outras terapias triplas fechadas ou abertas por 10 a 52 semanas.

A metanálise de Ferguson e colaboradores (2020) incluiu 18 estudos com 29.232 pacientes e a de Bourdin e colaboradores (2021) – atualização da metanálise conduzida por Ferguson e colaboradores (2020) – incluiu 19 estudos com 37.741 pacientes.

A maioria dos ECRs eram de fase 3 e acompanharam os pacientes por 24 ou 52 semanas. Dois eram abertos e os demais eram duplo-cegos. Três estudos avaliaram a terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI, com 13.220 pacientes (45,2% do total de pacientes incluídos em Ferguson *et al.*, (2020) e 35%, em Bourdin *et al.*, (2021).

Apesar de o objetivo primário ser a comparação de budesonida/glicopirrônio/formoterol com outras terapias triplas, os autores também avaliaram a eficácia de budesonida/glicopirrônio/formoterol em comparação a terapias duplas e monoterapia. Por isso, o alto número de pacientes incluídos. (76)

Os desfechos primários avaliados foram risco de exacerbação moderada a grave, mudança no VEF1 e no questionário St. George em comparação ao basal, frequência de eventos adversos de qualquer grau, frequência de eventos adversos graves e pneumonia.

Calzzeta et al., 2019 (73)

Calzzeta e colaboradores (2019) realizaram uma metanálise de pares com o intuito de quantificar a mudança de VEF1 em comparação ao basal (duração do estudo $\geq$ duas semanas), risco de exacerbação moderada a grave (duração do estudo $\geq$ 12 semanas) e risco de eventos adversos sérios cardiovasculares (duração do estudo $\geq$ duas

semanas) em pacientes que usaram terapia tripla aberta ou fechada com ICS/LABA/LAMA em comparação à terapia dupla com ICS/LABA fechada. Entre os desfechos secundários estão mudança no questionário respiratório St. George e eventos adversos graves.

Foram incluídos 15.519 pacientes com DPOC moderada a grave: 53,1% tratados com ICS/LABA/LAMA e 46,9% com ICS/LABA. Os pacientes foram provenientes de 13 ECRs publicados entre 2007 e 2018. Entre os 13 estudos incluídos, dois avaliaram a terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI com 12.165 pacientes (78,3% do total de pacientes incluídos na metanálise).

***Lai et al., 2019* (79)**

Lai e colaboradores (2019) realizaram uma metanálise com o objetivo de comparar a terapia tripla fechada com terapia dupla em inalador único e terapias triplas abertas.

O desfecho primário avaliado foi o risco de exacerbação moderada a grave, e os desfechos secundários incluíram mudança no VEF1 e questionário St. George em comparação ao basal, risco de hospitalização por DPOC, mortalidade respiratória e por DPOC e risco de eventos adversos.

Foram incluídos sete estudos, sendo que três deles avaliaram o tratamento com FF/UMEC/VI com 12.692 pacientes (64,6% do total de pacientes incluídos na metanálise). Dos 19.631 pacientes incluídos, 8.757 pacientes receberam terapia tripla fechada. Dos 10.874 que receberam outras alternativas terapêuticas, 6.345 receberam ICS/LABA, 3.463 LABA/LAMA e 1.066 receberam ICS/LABA + LAMA. O tempo de acompanhamento dos estudos foi de 24 ou 52 semanas.

***Cazzola et al., 2018* (75)**

Cazzola e colaboradores (2018) conduziram uma metanálise em rede comparando eficácia da terapia tripla fechada com terapia dupla fechada ou aberta com LABA/LAMA e monoterapia com broncodilatador de longa duração.

Os desfechos primários avaliados foram risco de exacerbação moderada a grave, mudança no VEF1 em comparação ao basal e risco de pneumonia. Os desfechos secundários foram mudança no questionário St. George e risco de eventos adversos sérios.

Foram incluídos 14 estudos publicados entre 2007 e 2018 com 16.751 pacientes com DPOC moderada a grave: 57,3% tratados com ICS/LABA/LAMA, 28,4% tratados

com LABA/LAMA e 14,3% tratados com broncodilatador de longa duração. A duração do tratamento variou entre duas e 52 semanas.

Um dos estudos incluídos avaliou FF/UMEC/VI com 10.355 pacientes (61,8% do total de pacientes incluídos na metanálise).

Zayed et al., 2019 (81)

Zayed e colaboradores (2019) conduziram uma metanálise com o objetivo de verificar a segurança e eficácia da terapia tripla fechada quando comparadas com terapia dupla fechada ou aberta com ICS/LAMA + LABA.

O desfecho de eficácia primário avaliado foi a taxa de exacerbação moderada a grave. Os desfechos secundários foram mudança no VEF1 e no questionário St. George em relação ao basal e risco de eventos adversos sérios.

Foram incluídos 12 estudos publicados entre 2007 e 2018 com 19.322 pacientes com DPOC moderada a grave: 8.492 tratados com ICS/LABA/LAMA e 10.830 tratados com dupla terapia ICS/LAMA + LABA.

Entre os estudos incluídos, 7 avaliaram FF/UMEC/VI com 13.802 pacientes (71,4% do total de pacientes incluídos na metanálise).

Ding et al., (2022) (82)

Ding e colaboradores (2022) realizaram uma revisão sistemática com metanálise comparando intervenções com ou sem ICS no tratamento de pacientes com DPOC. Entre os estudos levantados (total de 54 e 57.333 pacientes), foram identificados ensaios clínicos com a combinação tripla ICS/LABA/LAMA versus LAMA e ICS/LABA/LAMA versus LABA/LAMA, representando 29% dos pacientes nesta síntese.

Os desfechos reportados foram FEV1, número de pacientes com exacerbação moderada a grave, taxa anual de exacerbações, respostas ao questionário St. George, uso de medicamento de resgate, frequência e gravidade de dispneia e de outros sintomas da patologia. Os resultados foram calculados com base no RR, diferenças médias e seus respectivos intervalos de confiança para o nível de significância de 5%.

Ismaila et al., (2022) (83)

Ismaila e colaboradores (2022) realizaram uma revisão sistemática com metanálise comparando terapias triplas fechadas ou abertas ICS/LABA/LAMA entre si e com terapias duplas ICS/LABA ou LABA/LAMA. Ao todo, foram utilizados 23 ensaios clínicos, somando 39.325 pacientes, destes, 15.481 (39%) de estudos com FF/UMEC/VI.

Os desfechos reportados foram FEV1, taxa anual de exacerbações, respostas ao questionário St. George, frequência e gravidade de dispneia, uso de medicamentos de resgate e eventos adversos. Os resultados foram calculados com base no ordenamento das melhores intervenções para cada desfecho.

Rogliani et al. (2022) (84)

Rogliani e colaboradores (2022) realizaram uma revisão sistemática com metanálise comparando terapias triplas fechadas ICS/LABA/LAMA entre si e com terapias duplas LABA/LAMA. Ao todo, foram utilizados 4 ensaios clínicos, somando 29.955 pacientes, destes, 15.413 (51%) de estudos com FF/UMEC/VI.

Os desfechos reportados foram risco de exacerbações moderadas ou graves, FEV1, frequência e gravidade de dispneia, respostas ao questionário St. George, eventos adversos graves, ocorrência de pneumonia e mortalidade por todas as causas. Os resultados foram calculados com base nos efeitos relativos de cada intervenção para cada um dos desfechos e seus respectivos intervalos de confiança para o nível de significância de 5%.

Algumas diferenças podem ser observadas no relato de eventos adversos. Além da frequência de eventos adversos de qualquer grau e eventos adversos graves, Calzetta *et al.*, 2021 (74), Bourdin *et al.*, 2021 (78), Long *et al.*, 2021 (77), Lai *et al.*, 2019 (79), Cazzola *et al.*, 2018 (75) e Rogliani *et al.*, 2022 (84) reportaram a incidência de pneumonia; Calzetta *et al.*, 2021 (74), Long *et al.*, 2021 (77), Lai *et al.*, 2019 (79) e Rogliani *et al.*, 2022 (84) reportaram a incidência de eventos adversos cardiovasculares; Lai *et al.*, 2019 (79) reportou a frequência de hospitalização por DPOC; Calzetta *et al.*, 2021 (74), Lai *et al.*, 2019 (79), Long *et al.*, 2021 (77), Zayed *et al.*, 2019 (81) e Rogliani *et al.*, 2022 (84) reportaram mortalidade.

5.3.2 Ensaios clínicos randomizados

Nesta subseção são descritas as metodologias de dois ECRs não incluídos nas RS descritas anteriormente. Os demais ECRs que avaliaram a intervenção de interesse e seus comparadores foram incluídos nas RS e estão descritos na Tabela 7.

Bansal et al, 2021 (85)

Bansal e colaboradores (2021) realizaram um ECR de fase 4, duplo-cego, multicêntrico para avaliar eficácia e segurança entre terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI e monoterapia com tiotrópio.

O estudo foi realizado em 72 centros na Polônia, Rússia e Estados Unidos. Foram incluídos 800 pacientes na análise por intenção de tratar com 400 randomizados para cada Grupo De tratamento.

O desfecho primário foi mudança no VEF1 em comparação ao basal. Entre os desfechos secundários estava mudança no questionário St. George em comparação à linha de base e risco de exacerbação moderada a grave. Os desfechos de eficácia foram avaliados na semana 12. Os eventos adversos foram avaliados da entrada no estudo até um dia depois do fim do tratamento.

Ferguson et al, 2020 (86)

Ferguson e colaboradores (2020) conduziram o estudo 207608 e o estudo 207609. Tratam-se de estudos randomizados de Fase IV em duplicata, duplo-cegos, multicêntricos, triplo simulados, de não-inferioridade de terapia tripla fechada (FF/UMEC/VI) em comparação com terapia tripla aberta com budesonida/formoterol (BUD/FOR) + tiotrópio (TIO) em pacientes com DPOC.

Ambos os ensaios foram realizados a partir de junho de 2018 a março de 2019, com 59 centros em quatro países no estudo 207608 e 58 centros em três países no estudo 207609. O acompanhamento foi de 12 semanas.

O desfecho primário foi a mudança no VEF1 em comparação ao basal. Entre os desfechos secundários está a mudança no questionário St. George em comparação ao basal. Também foi avaliada a incidência de eventos adversos.

A população da análise por intenção de tratar incluiu 728 pacientes no estudo 207608 (FF/UMEC/ VI, n = 363; BUD/FOR + TIO, n = 365), e 732 pacientes no estudo 207609 (FF/UMEC/VI, n = 366; BUD/FOR + TIO, n = 366).

5.4 Resultados dos estudos incluídos por comparador e por desfecho

5.4.1 Terapia tripla versus monoterapia

Os resultados por desfechos avaliados nos estudos incluídos comparando terapia tripla versus monoterapia foram descritos na Tabela 8.

Tabela 8. Resultados para os desfechos VEF1, risco de exacerbações, mudança na escala de St. George e eventos adversos por estudo, avaliando terapia tripla versus monoterapia

Autor (ano)	Comparadores	Resultado
VEF1		
Bansal et al., 2018	Tiotrópio	A terapia tripla aumentou significativamente o VEF1 (diferença de média no dia 85 de 95 mL [IC 95% 62-128]; p<0,001)

Cazzola et al., 2018	Tiotrópio	A terapia tripla foi superior em comparação com broncodilatadores de longa duração (efeito relativo de 68,8 mL [IC 95% 56,9-82,4]; p<0,001)
Ismaila et al., 2022	Tiotrópio	A terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 87%
Risco de exacerbações		
Bansal et al., 2018	Tiotrópio	Apresentaram exacerbação moderada a grave (exacerbação grave de aproximadamente 1% em ambos grupos): 7% dos pacientes no grupo FF/UMEC/VI e 11% no grupo tiotrópio
Cazzola et al., 2018	Tiotrópio	Efeito cumulativo das terapias triplas foi associado a maior redução de risco de exacerbação aguda da doença em comparação a terapia com broncodilatador de longa duração (RR 0,62 [IC95% 0,48-0,80])
Ismaila et al., 2022	Tiotrópio	A terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 95%
Mudança na Escala St. George		
Bansal et al., 2018	Tiotrópio	A terapia tripla aumentou significativamente a qualidade de vida medida na comparação com tiotrópio (-3,2 [IC 95% -5,0 a -1,4; p<0,001])
Cazzola et al., 2018	Tiotrópio	Efeito cumulativo de terapias triplas foi associado a uma maior redução do escore em comparação a monoterapia com broncodilatador de longa duração (diferença de média de -1,6 [IC 95% -2,2 a -1,0])
Ismaila et al., 2022	Tiotrópio	Em seguimento de pelo menos 24 semanas, a terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 84%. Em 12 semanas, a terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 77%
Eventos Adversos		
Bansal et al., 2018	Tiotrópio	- A incidência geral de EAs e EAs graves foi similar nos grupos FF/UMEC/VI e tiotrópio - O risco de pneumonia foi semelhante nos dois grupos (RR 1,3 [IC 95% 0,88 a 10,94])
Cazzola et al., 2018	Tiotrópio	- A incidência geral de EAs e EAs graves foi similar nos grupos FF/UMEC/VI e tiotrópio - O risco de pneumonia e eventos cardiovasculares foi o mesmo para ambos os grupos

Notas: Ea = eventos adversos; FF = furoato de fluticasona; IC 95% = intervalo de confiança de 95%; RR = risco relativo; TIO = tiotrópio; UMEC = umeclidínio; VI = vilanterol; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo.

5.4.2 Terapia tripla *versus* terapia dupla

Os resultados por desfechos avaliados nos estudos incluídos, comparando terapia tripla *versus* terapia dupla foram descritos na Tabela 9.

Tabela 9. Resultados para os desfechos VEF1, risco de exacerbações, mudança na escala de St. George e eventos adversos por estudo avaliando terapia tripla *versus* terapia dupla

Autor (ano)	Comparadores	Resultado
VEF1		
Calzetta et al., 2019	ICS/LABA	A terapia tripla melhorou o VEF1 (diferença de média de 104,8 mL [IC95% 86,7-122,9])
Cazzola et al., 2018	LABA/LAMA	A terapia tripla melhorou o VEF1 (efeito relativo de 37,9 mL [IC 95% 18,8-53,8])
Long et al., 2021	ICS/LABA ou LABA/LAMA	- Terapia tripla em comparação com ICS/LABA (diferença de média de 103,4 mL [IC 95% 64,6-142,1])

Autor (ano)	Comparadores	Resultado
		- Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA (diferença de média de 38,4 mL [IC 95% 7,05-69,75])
Calzetta et al., 2021	ICS/LABA ou LABA/LAMA	- Terapia tripla em comparação com ICS/LABA (diferença de média de 80,9 mL [IC 95% 38,2-117,6]; p<0,05) - Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA (diferença de média de 37,0 mL [IC 95% -10,6 a 83,3]; p>0,05)
Lai et al., 2019	ICS/LABA ou LABA/LAMA	- Terapia tripla em comparação com ICS/LABA (diferença média de 0,10 [IC95% 0,06-0,14]) - Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA (diferença de média de 0,03 [IC 95% 0,01-0,06])
Zayed et al., 2019	ICS/LABA ou LABA/LAMA	- Terapia tripla em comparação com ICS/LABA diferença média 0,12 L [IC 95% 0,09-0,14]) - Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA (diferença média 0,03 L [IC 95% 0,01-0,06])
Lai et al., 2022	ICS/LABA ou LABA/LAMA	- Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA (diferença média 0,04 L [IC 95% 0,01-0,07]) - Terapia tripla em comparação com ICS/LAMA (diferença média 0,11 L [IC 95% 0,06-0,15])
Ismaila et al., 2022	LABA/LAMA ou ICS/LABA	Em seguimento de pelo menos 24 semanas, a terapia tripla foi ordenada como a intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 99%. Em 12 semanas, a terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 87%
Rogliani et al., 2022	LABA/LAMA ou ICS/LABA	Na comparação em duplas, a tripla fechada melhorou FEV1 (p < 0.001), com diferença média de 59 mL no volume expiratório (95% IC 45–72)
Risco de exacerbações		
Calzetta et al., 2019	ICS/LABA	A terapia tripla foi associada a uma redução de risco de exacerbação aguda da doença (p<0,001) na comparação com LABA/LAMA (RR 0,78 [IC 95% 0,71-0,85])
Cazzola et al., 2018	LABA/LAMA	A terapia tripla foi associada a uma redução de risco de exacerbação aguda da doença (p<0,001) na comparação com LABA/LAMA (RR 0,70 [IC 95% 0,53-0,94])
Long et al., 2021	ICS/LABA ou LABA/LAMA	- Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,85 [IC 95% 0,81-0,88]) - Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,74 [IC 95% 0,67-0,81])
Calzetta et al., 2021	ICS/LABA ou LABA/LAMA	- Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,73 [IC 0,54-0,99]) - Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,45 [IC 0,32-0,61])
Lai et al., 2019	ICS/LABA ou LABA/LAMA	- Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,80 [IC 95% 0,71-0,90]) - Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu a incidência de

Autor (ano)	Comparadores	Resultado
		exacerbação (RR 0,69 [IC 95% 0,55-0,87])
Zayed et al., 2019	ICS/LABA ou LABA/LAMA	- Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0.82 [IC 95% 0.7 – 0.88]) - Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0.71 [IC 95% 0.60 – 0.84])
Lai et al., 2022	ICS/LABA ou LABA/LAMA	- Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,76 [IC 95% 0,73-0,80]) - Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,84 [IC 95% 0,78-0,90])
Ding et al., 2022	LABA/LAMA	- Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0.76 [IC 95% 0.72 – 0.89])
Ismaila et al., 2022	LABA/LAMA ou ICS/LABA	Em seguimento de pelo menos 24 semanas, a terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 99%. Em menor tempo de seguimento, a terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 95%
Rogliani et al., 2022	LABA/LAMA ou ICS/LABA	Na comparação em duplas, a tripla fechada reduziu o risco de exacerbação moderada a grave (RR 0.77, 95% IC 0.71–0.83)
Mudança na Escala St. George		
Cazzola et al., 2018	LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu o escore em comparação a terapia dupla (diferença média de -4,2 [IC 95% -6,0 a -2,3])
Long et al., 2021	ICS/LABA ou LABA/LAMA	- Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu o escore em comparação a terapia dupla (diferença média de -1,41 [IC 95% -1,82 a -1,03]) - Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu o escore em comparação a terapia dupla (diferença média de -1,59 [IC95% -2,05 a -1,14])
Lai et al., 2019	ICS/LABA ou LABA/LAMA	- Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu o escore em comparação a terapia dupla (diferença média de -1,53 [IC 95% -2,23 a -0,84]) - Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu o escore em comparação a terapia dupla (diferença média de -1,59 [IC 95% -2,22 a -0,96])
Zayed et al., 2019	ICS/LABA ou LABA/LAMA	- Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu o escore em comparação a terapia dupla (diferença média -1,67 [IC 95% -2,02 a -1,31])
Lai et al., 2022	ICS/LABA ou LABA/LAMA	- Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu o escore em comparação a terapia dupla (diferença média -1,70 [IC 95% -1,72 a -1,68]) - Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu o escore em comparação a terapia dupla (diferença média -1,37 [IC 95% -1,59 a -1,14])

Autor (ano)	Comparadores	Resultado
Ismaila et al., 2022	LABA/LAMA ou ICS/LABA	Em seguimento de pelo menos 24 semanas, a terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 93%. Em 12 semanas, a terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 84%
Rogliani et al., 2022	LABA/LAMA ou ICS/LABA	Na comparação em duplas, a tripla fechada melhorou a pontuação na escala St. George (diferença média de -1.55 pontos, 95% IC -1.89--1.22)
Eventos Adversos		
Calzetta et al., 2019	ICS/LABA	- Não houve aumento do risco de evento cardiovascular grave com terapia tripla na comparação com LABA/LAMA (RR 0,89 [IC 0,60-1,35]) e com ICS/LABA 1,35 [IC 0,89-1,91] - Não houve aumento do risco mortalidade (RR 0,71 [IC 0,49-1,08] na comparação com LABA/LAMA; e ICS/LABA (RR 1,01 [IC 0,71-1,47]) - Não houve aumento na incidência de EA em geral - Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas de taxa de mortalidade entre terapia tripla e LABA/LAMA ou ICS/LABA
Cazzola et al., 2018	LABA/LAMA	- Não houve aumento na incidência de EA em geral
Long et al., 2021	ICS/LABA ou LABA/LAMA	- Não houve aumento na incidência de EA em geral - O risco de pneumonia com terapia tripla foi o mesmo em comparação a ICS/LABA (RR 1,04 [IC 95% 0,87-1,23]) e maior em comparação a LABA/LAMA (RR 1,55 [IC 95% 1,35-1,80]) - Pacientes que usaram terapia tripla fechada tiveram redução significativa na taxa de mortalidade em comparação a LABA/LAMA (RR 0,7 [IC 95% 0,56-0,88]; $p < 0,001$), mas não em comparação a ICS/LABA (RR 1 [IC 95% 0,79-1,26]; $p > 0,05$)
Lai et al., 2019	ICS/LABA ou LABA/LAMA	- Terapia tripla fechada foi associada a um risco significativamente menor de hospitalização por DPOC em comparação a ICS/LABA (RR 0,87 [IC 95% 0,76-1,00]) - Terapia tripla fechada foi associada a um risco significativamente menor de hospitalização por DPOC em comparação a LABA/LAMA (RR 0,68 [IC 95% 0,59-0,79]) - Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas de taxa de mortalidade entre terapia tripla e LABA/LAMA ou ICS/LABA
Zayed et al., 2019	ICS/LABA ou LABA/LAMA	- Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas de taxa de mortalidade entre terapia tripla e LABA/LAMA ou ICS/LABA
Lai et al., 2022	ICS/LABA ou LABA/LAMA	- Terapia tripla reduziu a mortalidade em comparação a LABA/LAMA (RR 0,69 [IC 95% 0,53 - 0,90]) - Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas de taxa de mortalidade entre terapia tripla e ICS/LABA

Autor (ano)	Comparadores	Resultado
Rogliani et al., 2022	LABA/LAMA ou ICS/LABA	Na comparação em duplas, a tripla fechada não implicou aumento de EAs graves (RR 1.03, 95% IC 0.98–1.08). No entanto, houve aumento de EAs cardiovasculares (RR 1.29, 95% IC 1.10–1.51; $p < 0.01$) e pneumonia (RR 1.66, 95% IC 1.42–1.94; $p < 0.001$). Houve diminuição no risco de mortalidade por todas as causas (RR 0.75, 95% IC 0.58–0.96; $p < 0.05$)

Notas: DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; EA = eventos adversos; FF = furoato de fluticasona; IC 95% = intervalo de confiança de 95%; ICS = corticoides inalatórios; LABA = beta-agonistas de longa duração; LAMA = antagonistas muscarínicos de longa duração; RR = risco relativo; TIO = tiotrópio; UMEC = umeclidínio; VI = vilanterol; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo.

5.4.3 Comparação de terapias triplas

Os resultados por desfechos avaliados nos estudos incluídos comparando terapias triplas foram descritos na Tabela 10.

Tabela 10. Resultados para os desfechos VEF1, risco de exacerbações, mudança na escala de St. George e eventos adversos por estudo avaliando terapias triplas

Autor (ano)	Alternativas	Resultado
VEF1		
Halpin et al., 2021	FF/UMEC/VI Terapia tripla aberta	A variação de VEF1 foi maior no Grupo De FF/UMEC/VI em comparação ao grupo que usou terapia tripla aberta (77 mL versus 28 mL; diferença de média de 50 mL [IC 95% 26-73]; $p < 0,001$)
Ferguson et al., 2020	FF/UMEC/VI BUD/FOR/TIO	A terapia com FF/UMEC/VI foi não inferior a terapia tripla aberta com budesonida/formoterol + tiotrópio (diferença de média ponderada de 15 mL [IC 95% -13 a 43] no estudo 207608; e de 11 mL [IC 95% -20 a 41] no estudo 207609)
Lai et al., 2019	FF/UMEC/VI Terapia tripla aberta	A terapia tripla com inalador único também foi não inferior a terapia tripla aberta (diferença média de 0,01 [IC 95% -0,01 a 0,03])
Bourdin et al., 2021	FF/UMEC/VI BUD/GLY/FOR	A terapia tripla com inalador único apresentou desempenho similar a terapia tripla aberta (diferença de média de -7,6 mL [IC -53,1 a 28,6])
Ferguson et al., 2020	FF/UMEC/VI BUD/GLY/FOR	A terapia tripla com inalador único apresentou desempenho similar a terapia tripla aberta (diferença de média de -0,8 mL [IC 95% -50,9 a 47,7])
Ismaila et al., 2022	UMEC + FF/VI, BUD/GLY/FOR, TIO + SAL/FP, TIO + BDP/FOR	Em seguimento de pelo menos 24 semanas, a terapia tripla fechada foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 99%. Em 12 semanas, a terapia tripla fechada foi ordenada como a 3ª intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 87% de um total de 7 intervenções comparadas
Rogliani et al., 2022	BDP/FOR/GLY, BUD/GLY/FOR	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($p > 0.05$).
Risco de exacerbações		
Halpin et al., 2021	FF/UMEC/VI Terapia tripla aberta	A proporção de pacientes que apresentaram exacerbação moderada a grave foi de 28% no grupo FF/UMEC/VI e 30% no Grupo De terapia tripla aberta
Lai et al., 2019	FF/UMEC/VI Terapia tripla aberta	A taxa de exacerbação moderada a grave com terapia tripla em inalador único foi similar a taxa com terapia tripla aberta (RR 0,97 [IC 95% 0,85-1,10])

Bourdin et al., 2021	FF/UMEC/VI BUD/GLY/FOR	O grupo FF/UMEC/VI apresentou risco de exacerbação semelhante ao grupo BUD/GLY/FOR: exacerbação moderada (RR 1,00 [IC 0,90-1,10]) ou grave (RR 1,03 [IC 0,84-1,49])
Ferguson et al., 2020	FF/UMEC/VI BUD/GLY/FOR	O grupo FF/UMEC/VI apresentou risco de exacerbação semelhante ao grupo BUD/GLY/FOR: exacerbação moderada (RR 0,99 [IC 95% 0,81-1,18]) e exacerbação grave (RR 0,99 [IC 95% 0,71-1,33])
Ismaila et al., 2022	UMEC + FF/VI, BUD/GLY/FOR, TIO + SAL/FP, TIO + BDP/FOR, TIO + BUD/FOR, TIO + FF/VI	Em seguimento de pelo menos 24 semanas, a terapia tripla fechada foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 99%. Em menor tempo de seguimento, a terapia tripla fechada foi ordenada como a intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 95%
Rogliani et al., 2022	BDP/FOR/GLY, BUD/GLY/FOR	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas (p > 0,05).
Mudança na Escala St. George		
Ferguson et al., 2020	FF/UMEC/VI BUD/FOR/TIO	A variação no escore foi semelhante para FF/UMEC/VI e BUD/FOR/TIO (diferença de média de 0,1 [IC 95% -1,3 a 1,5] no estudo 207608; de 0,0 [IC 95% -1,5 a 1,6] no estudo 207609)
Lai et al., 2019	FF/UMEC/VI Terapia tripla aberta	Os resultados para FF/UMEC/VI foram semelhantes a terapia tripla aberta (RR 0,55 [IC 95% -2,19 a 3,29])
Bourdin et al., 2021	FF/UMEC/VI BUD/GLY/FOR	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos FF/UMEC/VI e BUD/GLY/FOR (diferença de média de 0,00 [IC -0,93 a 0,93])
Ferguson et al., 2020	FF/UMEC/VI BUD/GLY/FOR	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos FF/UMEC/VI e BUD/GLY/FOR (diferença de média -0,27 [IC -0,80 a 0,07])
Ismaila et al., 2022	UMEC + FF/VI, BUD/GLY/FOR, TIO + BDP/FOR, TIO + BUD/FOR, TIO + FF/VI	Em seguimento de pelo menos 24 semanas, a terapia tripla fechada foi ordenada como a 2ª intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 84% de um total de 6 intervenções comparadas. Em 12 semanas, a terapia tripla fechada foi ordenada como a 2ª intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 77% de um total de 3 intervenções comparadas
Rogliani et al., 2022	BDP/FOR/GLY, BUD/GLY/FOR	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas (p > 0,05).
Eventos Adversos		
Halpin et al., 2021	FF/UMEC/VI Terapia tripla aberta	- Os grupos de FF/UMEC/VI e terapia tripla aberta tiveram a mesma frequência de eventos adversos - Ambos os grupos tiveram 7% de EAs graves
Ferguson et al., 2020	FF/UMEC/VI BUD/FOR/TIO	- O perfil de EA foi semelhante para FF/UMEC/VI e BUD/FOR/TIO - EAs graves: 7% no grupo FF/UMEC/VI versus 4% no estudo 207608; 3% versus 5% no estudo 207609
Lai et al., 2019	FF/UMEC/VI Terapia tripla aberta	Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas incluindo EA relacionados ao tratamento, EA graves, EA cardiovasculares e pneumonia
Bourdin et al., 2021	FF/UMEC/VI BUD/GLY/FOR	Não foi observada diferença estatisticamente significativa na frequência de EA graves entre FF/UMEC/VI e BUD/GLY/FOR (OR 1,00 [IC 95% 0,89-1,18])
Rogliani et al., 2022	BDP/FOR/GLY, BUD/GLY/FOR	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas (p > 0,05).

Notas: BDP = dipropionato de beclometasona; BUD = budesonida; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; EA = eventos adversos; FF = furoato de fluticasona; FOR = formoterol; GLY = glicopirrônio; IC 95% = intervalo de confiança de 95%; ICS = corticoides inalatórios; LABA = beta-agonistas de longa duração; LAMA = antagonistas muscarínicos de longa duração; RR = risco relativo; TIO = tiotrópio; UMEC = umeclidínio; VI = vilanterol; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo.

5.5 Avaliação da qualidade metodológica e certeza da evidência

A avaliação da qualidade metodológica das RS incluídas foi realizada por meio do uso da ferramenta AMSTAR-2 (70). No geral, as revisões foram associadas a uma

baixa qualidade. Isto foi motivado, principalmente, pela ausência de lista de estudos excluídos e as justificativas das exclusões em cada revisão. Os resultados completos estão apresentados na Tabela 11.

Tabela 11. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.

Domínio	Calzetta et al. 2019 (73)	Calzetta et al. (2021) (74)	Cazzola et al. (2018) (75)	Ferguson et al. (2020) (76)	Long et al. (2021) (77)	Bourdin et al. (2021) (78)	Lai et al. (2019) (79)	Zayed et al. (2019) (81)	Lai et al. (2022) (80)	Ding et al.,(2022) (82)	Ismaila et al., (2022) (83)	Rogliani et al. (2022) (84)
1 – As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
2 – O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? (crítico)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
3 – Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
4 – Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura? (crítico)	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
5 – Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
6 – Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
7 – Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões? (crítico)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Parcialmente sim	Não	Não	Não	Não
8 – Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
9 – Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? (crítico)	Parcialmente sim	Sim	Parcialmente sim	Parcialmente sim	Sim	Parcialmente sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
10 – Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
11 – Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados? (crítico)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
12 – Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
13 – Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão? (crítico)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

14 – Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
15 – Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? (crítico)	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não
16 – Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Qualidade metodológica geral (C=Críticamente baixa, B=Baixa, M=Moderada, A=Alta)	B	C	B	C	C	C	C	M	B	B	C	C

Adaptado de Shea et al. 2017 (70)

A análise do risco de viés dos ECRs foi realizada utilizando a ferramenta RoB 2.0 (69). Os dois ECR têm baixo risco de viés (Figura 6).

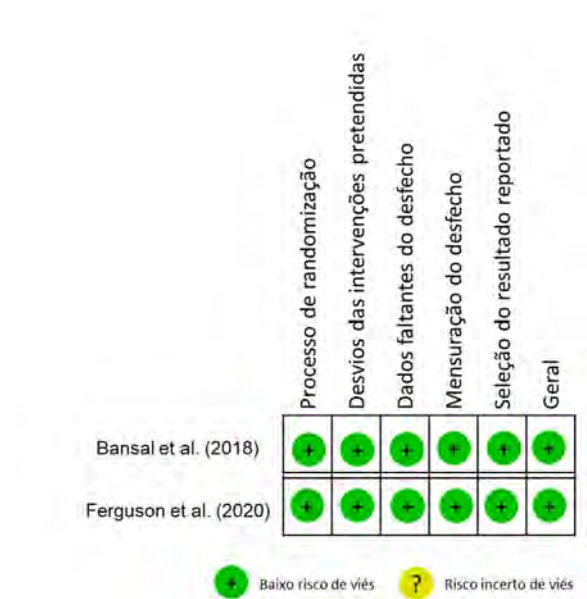


Figura 6. Risco de Viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos de acordo com a ferramenta Risk of Bias 2.0

Nota: Adaptado de Sterne et al. 2019 (69).

A certeza da evidência foi avaliada utilizando a ferramenta GRADE (71). A qualidade da evidência foi analisada a partir da RS de Lai *et al.*, 2019 porque comparou terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI com terapia tripla aberta e terapia dupla fechada, principais comparadores usados na DPOC moderada a muito grave. A evidência para todos os desfechos avaliados foi classificada como moderada para ambos os comparadores (Tabela 12 e Tabela 13).

A evidência em comparação a terapia dupla foi rebaixada em um nível devido a heterogeneidade significativa ($I^2 > 50\%$) e a evidência em comparação a terapia tripla aberta foi rebaixada em um nível devido a imprecisão dos intervalos de confiança.

Tabela 12. Certeza da evidência para comparação de terapia tripla com FF/UMEC/VI e terapia dupla com ICS/LABA ou LABA/LAMA de acordo com o GRADE

Qualidade da evidência							Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Risco de exacerbação moderada a grave							
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA

Qualidade da evidência							Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Mudança no volume expiratório forçado no primeiro segundo							
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Mudança do escore do questionário St. George							
4	ensaios clínicos randomizados	não garve	grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Segurança							
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA

Tabela 13. Certeza da evidência para comparação de terapia tripla com FF/UMEC/VI e terapia tripla aberta de acordo com o GRADE

Qualidade da evidência							Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Risco de exacerbação moderada a grave							
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Mudança no volume expiratório forçado no primeiro segundo							
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Mudança do escore do questionário St. George							
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Segurança							
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA

5.6 Conclusões da revisão sistemática

Para os pacientes sintomáticos e perfil exacerbador com DPOC moderada a muito grave a terapia tripla proporciona melhor controle dos sintomas, menor risco de exacerbações e, conseqüentemente, desacelera a progressão da doença (2).

A terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI tem maior probabilidade de alcançar a preferência dos pacientes por ser em inalador único, evitar erros de técnica inalatória, além de maior comodidade posológico ao paciente (5,59). A maior persistência no

tratamento resulta em melhor eficácia e menor morbidade em comparação ao pacientes que usam múltiplos inaladores (7).

Após uma busca ampla da literatura foram incluídas doze RS e dois ECRs que não foram incluídos nas RS. Os estudos incluídos compararam a terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI com todos os esquemas de tratamento atualmente disponíveis do SUS para DPOC moderada a muito grave: monoterapia com broncodilatador de longa duração, terapia dupla com LABA/LAMA ou ICS/LABA e terapia tripla aberta com ICS/LABA + LAMA. As RS com metanálise incluíram os três ECRs pivotais que avaliaram eficácia e segurança da terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI.

As RS e os ECRs incluídos demonstram eficácia superior da terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI em comparação a monoterapia com broncodilatador de longa duração e terapia dupla com ICS/LABA ou LABA/LAMA para os desfechos mudança no VEF1 e na resposta ao questionário de St. George em comparação ao basal e risco de exacerbação moderada a grave. Para esses mesmos desfechos a terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI foi não inferior a outras terapias triplas fechadas ou abertas.

A metanálise de Long *et al.*, 2021 mostrou que a terapia tripla fechada é mais eficaz em reduzir taxa de mortalidade por qualquer causa em comparação a LABA/LAMA (RR 0,7; IC 95% 0,56-0,88; $p < 0,001$) (77). Entre os resultados de Rogliani *et al.*, 2022 (84), houve diminuição no risco de mortalidade por todas as causas (RR 0,75, IC 95% 0,58–0,96; $p < 0,05$). Em Lai *et al.*, 2019, a terapia tripla fechada reduziu a taxa de hospitalização em comparação LABA/LAMA (RR 0,68; IC 95%, 0,59-0,79) e ICS/LABA (RR 0,87; IC 95% 0,76-1,00) (79).

Para os desfechos de segurança avaliados (eventos adversos de qualquer grau e eventos adversos sérios) não houve diferença estatisticamente significativa em relação a todos os comparadores. Somente nas RS de Long *et al.*, 2021 (RR 1,55; IC 95% 1,35-1,80), Calzetta *et al.*, 2021 (RR 1,70; IC 95% 1,20-2,45; $p < 0,05$) e Rogliani *et al.*, 2022 (RR 1,66, IC 95% 1,42–1,94; $p < 0,001$) a frequência de pneumonia foi maior em comparação a terapia dupla com LABA/LAMA (74,77,84). Apenas em Rogliani *et al.*, 2022, na metanálise em pares, houve um achado de risco aumentado de evento adverso cardiovascular sério em comparação a ICS/LABA (RR 1,29, IC 95% 1,10–1,51; $p < 0,01$), o que não se repetiu na metanálise em rede (84).

Uma limitação dessa RS é a avaliação de LABA/LAMA, ICS/LABA e terapias triplas fechadas como classe terapêutica, não por cada componente isolado, por não terem sido encontradas evidências para cada comparação, principalmente para os medicamentos disponíveis no SUS.

Contudo, a revisão de Huisman *et al.*, 2015 (88) revela não haver diferença entre as diferentes associações de LABA/LAMA, evidenciando um efeito de classe da associação. Esse efeito de classe também é demonstrado por Ferguson *et al.*, 2020 (76) e Bourdin *et al.*, 2021 (78) para terapias triplas fechadas. Além disso, os ECR que avaliaram FF/UMEC/VI corresponderam a um terço ou mais dos pacientes incluídos nas RS. Sendo assim os resultados encontrados são aplicáveis para todos os pacientes com DPOC moderada a muito grave.

O número necessário para tratar fornece uma estimativa do número de pacientes que precisariam ser tratados para evitar que um paciente adicional apresente o desfecho de interesse. O número necessário para causar dano é definido como o número médio de indivíduos que precisariam ser expostos a uma nova intervenção para produzir um desfecho adverso adicional (89).

Calzetta e colaboradores (2021) calcularam o número necessário para tratar para a terapia tripla fechada em comparação a ICS/LABA. Para o desfecho de mudança no VEF1 em relação ao basal o número necessário para tratar foi 3,97 (IC 95% 3,25-5,13) e para o desfecho risco de exacerbação moderada a grave, foi 26,07 (IC 95% 16,79-152,70) (73).

O número necessário para tratar e o número necessário para causar dano para terapia tripla fechada em comparação a LABA/LAMA foram calculados por Cazzola e colaboradores (2018). Para o desfecho risco de exacerbação moderada a grave o número necessário a tratar por pessoa por ano foi 38,17. Considerando pneumonia como desfecho de segurança, o número necessário para causar dano foi 195,34 (75).

É útil lembrar que quanto menor o número necessário para tratar, maior a eficácia da intervenção, e quanto maior o número necessário para causar dano, maior a segurança da intervenção (89).

Para desfechos não fatais, um resultado de número necessário para tratar < 25 é considerado de grande magnitude e um resultado entre 25 a 50, de moderada magnitude (90). Portanto, o tratamento com ICS/LABA/LAMA em comparação com ICS/LABA e LABA/LAMA para pacientes com DPOC moderada a muito grave apresenta moderada a alta magnitude de benefício clínico, além de ser um tratamento com alto grau de segurança.

Os resultados de eficácia semelhantes observados para terapia tripla fechada e aberta são compreensíveis porque os medicamentos e as dosagens usadas para ambos os esquemas são similares.

No entanto, todos os resultados foram extraídos de ECRs nos quais os pacientes podem usar os inaladores com mais precisão do que o esperado no mundo real.

Pacientes no mundo real tendem a ter maior adesão quando usam um único inalador para terapia tripla em comparação ao uso múltiplos inaladores (91).

6 Avaliação econômica

6.1 Avaliação de custo-minimização: Trelegy® (FF/UMEC/VI) vs UMEC/VI + BUD ou BECL vs TIO/OLO + BUD ou BECL

6.1.1 População

Pacientes adultos com DPOC grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4), exacerbador e sintomático (Grupo D).

6.1.2 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

6.1.3 Comparadores

De acordo com o PCDT da DPOC, as opções de LABA/LAMA disponíveis no SUS para o tratamento da DPOC são UMEC/VI e TIO/OLO (1). Nos pacientes com DPOC grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4), com perfil exacerbador e sintomático (Grupo D), o tratamento com LABA/LAMA pode ser associado ao corticoide inalatório (budesonida ou beclometasona) também disponíveis no Sistema de Saúde Brasileiro.

Para análise, foram selecionados como comparadores todas as opções de tratamentos com terapia tripla aberta atualmente disponíveis no SUS para DPOC: UMEC/VI + BUD ou BECL e TIO/OLO + BUD ou BECL.

6.1.4 Horizonte Temporal

Foi adotado um horizonte temporal de um ano.

6.1.5 Taxa de desconto

Não foram aplicadas taxas de desconto devido ao horizonte curto.

6.1.6 Desfechos

Foi adotada uma análise de custo-minimização onde os efeitos sobre a saúde que resultam das tecnologias comparadas são equivalentes. Para esta análise, a tripla fechada é considerada não inferior à terapia tripla aberta (60,76,78,83,84,86).

Todos os resultados foram expressos em unidade monetária (real, R\$), uma vez que se trata de uma comparação exclusivamente dos custos dos tratamentos avaliados.

6.1.7 Custos e uso de recursos

Para determinação do custo anual foi considerado, além do custo unitário dos medicamentos, o número de doses mensais (máxima ou mínima). Para isso, a presente análise utilizou o PCDT de DPOC como base para determinação da posologia dos tratamentos. Importante ressaltar que a budesonida é usada uma vez ao dia em doses de 800 mcg/dia, podendo ser reduzida para 400 mcg/dia em pacientes com alto risco de pneumonia. Estes dois cenários foram considerados na análise. A beclometasona deve ser administrada duas vezes ao dia, na dose de 800 mcg/dia (1).

A apresentação de BECL em cápsula de 400 mcg não foi incluída nesta análise, devido ao baixo volume de compras encontradas no período analisado (representa somente 0,07% do total de compras de BECL). Desta forma, somente a apresentação de BECL em cápsula de 200 mcg foi incluída nesta análise.

A posologia adotada para o Trelegy® (FF/UMEC/VI) foi embasada na bula do produto registrada pela Anvisa (63) (Quadro 5).

Quadro 5. Posologia e número de unidades mensais para cada tratamento.

Apresentação	Posologia	Quantidade máxima de doses (mês de tratamento)	Quantidade mínima de doses (mês de tratamento)
Trelegy® (FF/UMEC/VI) (92/55/22 mcg)	Uma inalação (92/55/22 mcg) uma vez ao dia	30	30
UMEC/VI (62,5 mcg + 25 mcg em pó inalante)	Uma inalação (62,5/25 mcg) uma vez ao dia	30	30
TIO/OLO (2,5 mcg + 2,5 mcg em solução para inalação)	Dois acionamentos consecutivos (5/5 mcg) uma vez ao dia	60	60
Budesonida (cápsula ou pó para inalação de 200 mcg)	400 mcg [§] ou 800 mcg uma vez ao dia	120	60
Budesonida (cápsula para inalação de 400 mcg)	400 mcg [§] ou 800 mcg uma vez ao dia	60	30
Beclometasona (cápsula ou pó para inalação 200 mcg)	400 mcg duas vezes ao dia	120	120

Notas: FF/UMEC/VI = fluticasona/umeclidínio/vilanterol/ UMEC/VI = umeclidínio/vilanterol; TIO/OLO = tiotrópio/olodaterol; mcg = microgramas.

Para estimar o custo unitário dos medicamentos incorporados ao SUS, foi utilizado o custo por dose e a média ponderada pelo volume para compras públicas disponíveis no período de 26/04/2022 a 26/10/2023 no Banco de Preços em Saúde (busca realizada em 26/10/2023) (92).

6.1.8 Análise de sensibilidade

Não foi realizada uma análise de sensibilidade univariada dada a simplicidade do modelo, que compara apenas os custos de tratamento (Tabela 14).

Tabela 14. Custos mensal dos tratamentos para aplicação no modelo de custo-minimização.

Medicamento	Preço mês de tratamento	Preço por dose	Fonte
Trelegy® (FF/UMEC/VI)	R\$116,32	R\$3,88	Preço proposto GSK
UMEC/VI	R\$116,32	R\$3,88	Média ponderada pelo volume – BPS 2023
TIO/OLO	R\$171,35	R\$2,86	Média ponderada pelo volume – BPS 2023
Budesonida 200 mcg (dose mínima 400 mcg/dia)	R\$23,62	R\$0,39	Média ponderada pelo volume – BPS 2023
Budesonida 200 mcg (dose máxima 800 mcg/dia)	R\$47,23	R\$0,39	Média ponderada pelo volume – BPS 2023
Budesonida 400 mcg (dose mínima 400 mcg/dia)	R\$19,95	R\$0,66	Média ponderada pelo volume – BPS 2023
Budesonida 400 mcg (dose máxima 800 mcg/dia)	R\$39,90	R\$0,66	Média ponderada pelo volume – BPS 2023

Medicamento	Preço mês de tratamento	Preço por dose	Fonte
Beclometasona 200 mcg (dose 800 mcg/dia)	R\$17,89	R\$0,15	Média ponderada pelo volume – BPS 2023

Notas: FF/UMEC/VI = fluticasona/umeclidínio/vilanterol/ UMEC/VI = umeclidínio/vilanterol; UMEC/VI + BUD = umeclidínio/vilanterol + budesonida; TIO/OLO = tiotrópio/olodaterol.

6.1.9 Resultados

O tratamento mais custoso é TIO/OLO + BUD 200 mcg (Dose 800 mcg/dia), tendo valor de R\$ 2.623,00 e o menos custoso foi o Trelegy® (FF/UMEC/VI) no valor de R\$ 1.395,84. O resultado da análise de custo-minimização é exibido no Tabela 15.

Tabela 15. Resultados da análise de custo-minimização

Tratamento	Custo anual	Diferença de custo	Diferença em %
Trelegy® (FF/UMEC/VI)	R\$1.395,84	-	-
UMEC/VI + BECL	R\$1.610,43	-R\$ 214,59	-13%
UMEC/VI + BUD 400 mcg (Dose mínima 400 mcg)	R\$1.635,17	-R\$ 239,33	-15%
UMEC/VI + BUD 200 mcg (Dose mínima 400 mcg)	R\$1.679,18	-R\$ 283,34	-17%
UMEC/VI + BUD 400 mcg (Dose máxima 800 mcg)	R\$1.874,55	-R\$ 478,71	-26%
UMEC/VI + BUD 200 mcg (Dose máxima 800 mcg)	R\$1.962,58	-R\$ 566,74	-29%
TIO/OLO + BECL	R\$2.270,85	-R\$ 875,01	-39%
TIO/OLO + BUD 400mcg (dose Mínima 400mcg)	R\$2.295,59	-R\$ 899,75	-39%
TIO/OLO + BUD 200mcg (dose mínima 400mcg)	R\$2.339,61	-R\$ 943,77	-40%
TIO/OLO + BUD 400 mcg (dose máxima 800mcg)	R\$2.534,97	-R\$ 1.139,13	-45%
TIO/OLO + BUD 200mcg (dose máxima 800mcg)	R\$2.623,00	-R\$ 1.227,16	-47%

Nota: FF/UMEC/VI = fluticasona/umeclidínio/vilanterol/ UMEC/VI = umeclidínio/vilanterol; UMEC/VI + BUD = umeclidínio/vilanterol + budesonida; UMEC/VI + BECL = umeclidínio/vilanterol + beclometasona; TIO/OLO = tiotrópio/olodaterol; TIO/OLO + BUD = tiotrópio/olodaterol + budesonida; TIO/OLO + BECL = tiotrópio/olodaterol + beclometasona.

6.1.10 Conclusão

A análise de custo-minimização demonstrou uma economia por paciente com a utilização de Trelegy® (FF/UMEC/VI) variando de R\$ 1.227,16 (vs TIO/OLO + BUD 200 mcg dose 800 mcg/dia) a R\$ 214,59 (vs UMEC/VI + BECL).

Assim, Trelegy® (FF/UMEC/VI) sugere uma melhor alocação de recursos com o mesmo ganho terapêutico em uma análise conservadora.

7 Análise de impacto orçamentário

7.1 Objetivo

Foi feita uma análise do impacto orçamentário para estimar os impactos financeiros da incorporação de Trelegy® (FF/UMEC/VI).

7.2 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

7.3 População

Adultos com DPOC grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4) e perfil exacerbador e sintomático (Grupo D).

7.4 Horizonte temporal

Adotou-se um horizonte temporal de 5 anos, conforme recomenda a Diretriz para Análise de Impacto Orçamentário (93).

7.5 Comparadores

Foram selecionados como comparadores todas as opções de tratamentos com terapia tripla aberta atualmente disponíveis no SUS para DPOC: UMEC/VI + BUD ou BECL e TIO/OLO + BUD ou BECL.

7.6 Estimativa da população elegível

O método epidemiológico foi usado para a delimitação da população de interesse. À estimativa anual da população brasileira por faixa etária, publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (94), foram aplicados os parâmetros epidemiológicos de DPOC (Quadro 6). Foram incluídos pacientes a partir de 40 anos, em linha com os critérios de inclusão do estudo IMPACT (95).

No estudo PLATINO a prevalência de DPOC na coorte de São Paulo foi 9% (9). Devido ao subdiagnóstico, estima-se que 30% dos pacientes recebam o diagnóstico de DPOC (26), e desses, 2,86% possuem perfil exacerbador e sintomático (Grupo D) para DPOC grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4) (96).

Quadro 6. Parâmetros epidemiológicos utilizados para cálculo da população elegível no impacto orçamentário

Parâmetro	Estimativa	Fonte
Prevalência de DPOC	9%	Perez-Padilla, 2013
Proporção de pacientes diagnosticados com DPOC	30%	Moreira, 2013
Proporção de pacientes com DPOC grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4) e perfil exacerbador e sintomático (Grupo D)	2,86%	Menezes, 2017

Nota: DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica.

Assim, considerando-se estes dados, estimou-se a população elegível no período de 2024 a 2028. O quantitativo anual pode ser visto no Quadro 7.

Quadro 7. Estimativa da população elegível para os períodos de 2024 a 2028.

2024	2025	2026	2027	2028
70.864	72.468	74.044	75.589	77.100

7.7 Custos e uso de recursos

Para estimativa de custos dos comparadores foi considerado a média ponderada pelo volume disponível no Banco de Preços em Saúde para as compras realizadas no período de 18 meses entre 26/04/2022 a 26/10/2023 (consulta realizada em 26/10/2023) e a posologia conforme o PCDT da DPOC (Tabela 16) (1). A posologia do Trelegý® (FF/UMEC/VI) segue a bula do produto (63).

Tabela 16. Custos unitários e anuais dos tratamentos comparados no impacto orçamentário

Tratamento	Custo Mensal de tratamento (R\$)	Custo anual (R\$)	Fonte
Trelegý® (FF/UMEC/VI)	R\$ 116,32	R\$ 1.395,84	Preço proposto GSK
UMEC/VI + BUD 800 mcg (CP 200 mcg)	R\$ 163,55	R\$ 1.962,58	Média ponderada BPS
UMEC/VI + BUD 400 mcg (CP 200 mcg)	R\$ 139,93	R\$ 1.679,18	Média ponderada BPS
UMEC/VI + BECL 800 mcg	R\$ 134,20	R\$ 1.610,43	Média ponderada BPS
UMEC/VI + BUD 800 mcg (CP 400 mcg)	R\$ 156,21	R\$ 1.874,55	Média ponderada BPS

UMEC/VI + BUD 400 mcg (CP 400 mcg)	R\$ 136,26	R\$ 1.635,17	Média ponderada BPS
TIO/OLO + BUD 800 mcg (CP 200 mcg)	R\$ 218,58	R\$ 2.623,00	Média ponderada BPS
TIO/OLO + BUD 400 mcg (CP 200 mcg)	R\$ 194,97	R\$ 2.339,61	Média ponderada BPS
TIO/OLO + BECL 800 mcg	R\$ 189,24	R\$ 2.270,85	Média ponderada BPS
TIO/OLO + BUD 800 mcg (CP 400 mcg)	R\$ 211,25	R\$ 2.534,97	Média ponderada BPS
TIO/OLO + BUD 400 mcg (CP 400 mcg)	R\$ 191,30	R\$ 2.295,59	Média ponderada BPS

Notas: FF/UMEC/VI = fluticasona/umeclidínio/vilanterol/ UMEC/VI = umeclidínio/vilanterol; UMEC/VI + BUD = umeclidínio/vilanterol + budesonida; UMEC/VI + BECL = umeclidínio/vilanterol + beclometasona; TIO/OLO + BECL = tiotrópio/olodaterol + beclometasona; TIO/OLO + BUD = tiotrópio/olodaterol + budesonida, CP = apresentação em cápsula ou pó.

7.8 Participação de mercado

Para a análise da participação de mercado dos LABA/LAMA (UMEC/VI e TIO/OLO), foi conduzido um levantamento com base nos dados das APACs DATASUS referentes ao ano de 2022. Os resultados indicaram que 47% das dispensações foram para UMEC/VI, enquanto 53% para TIO/OLO. No que tange aos corticoides inalatórios (ICS), a quantificação da participação de mercado foi realizada por meio das aquisições registradas no BPS no período de 18 meses entre 26/04/2022 a 26/10/2023 (consulta realizada em 26/10/2023). Os dados revelaram que, dentre os ICS disponíveis no PCDT (1), para uso em terapia tripla aberta, a budesonida em pó ou cápsula de 200 mcg representou 62%, a budesonida em cápsula de 400 mcg contabilizou 32%, e a beclometasona em pó e aerossol de 200 mcg correspondeu a 6% do total de compras de ICS. A apresentação de BECL em cápsula de 400 mcg não foi incluída nesta análise, devido ao baixo volume de compras no período analisado (somente 0,07% das compras de BECL registradas). Desta forma, somente a apresentação de BECL em pó ou aerossol de 200 mcg foi incluída na análise.

De acordo com o PCDT da DPOC (1), na terapia tripla, a budesonida é usada uma vez ao dia em doses de 800 mcg/dia, podendo ser reduzida para 400 mcg/dia em pacientes com alto risco de pneumonia, e a beclometasona deve ser administrada duas vezes ao dia, na dose de 800 mcg/dia. Cerca de 5% dos pacientes desenvolvem pneumonia e necessitariam de dose reduzida de BUD (97,98).

Cenário atual sem Trelegy® (FF/UMEC/VI):

Tabela 17. Market share cenário atual sem Trelegy® (FF/UMEC/VI).

	UMEC/V I + BUD 800 mcg	UMEC/VI + BUD 400 mcg	UMEC/VI + BECL 800 mcg	TIO/OLO + BUD 800 mcg	TIO/OLO + BUD 400 mcg	TIO/OLO + BECL 800 mcg	Total
Ano 1	41,95%	2,21%	2,84%	47,31%	2,49%	3,20%	100,00%
Ano 2	41,95%	2,21%	2,84%	47,31%	2,49%	3,20%	100,00%
Ano 3	41,95%	2,21%	2,84%	47,31%	2,49%	3,20%	100,00%
Ano 4	41,95%	2,21%	2,84%	47,31%	2,49%	3,20%	100,00%
Ano 5	41,95%	2,21%	2,84%	47,31%	2,49%	3,20%	100,00%

Notas: UMEC/VI + BUD = umeclidínio/vilanterol + budesonida; UMEC/VI + BECL = umeclidínio/vilanterol + beclometasona; TIO/OLO + BUD = tiotrópio/olodaterol + budesonida; TIO/OLO + BECL = tiotrópio/olodaterol + beclometasona.

Cenário projetado com Trelegy® (FF/UMEC/VI):

Utilizou-se como premissa que 21% iniciarão o tratamento com Trelegy (FF/UMEC/VI), pois segundo o estudo conduzido por Wurst 2014 (99), este percentual de pacientes realizaram a migração de LABA/LAMA para terapia tripla, além de se tratar da opção posológica que pode trazer mais comodidade ao paciente (uma inalação uma vez ao dia). Com incremento anual de 7%, ao final de 5 anos, 49% receberia FF/UMEC/VI (Tabela 18).

Tabela 18. Market share cenário projetado com Trelegy® (FF/UMEC/VI).

	Trelegy (UMEC/ VI/FF)	UMEC/V I + BUD 800 mcg	UMEC/V I + BUD 400 mcg	UMEC/V I + BECL 800 mcg	TIO/OLO + BUD 800 mcg	TIO/OLO + BUD 400 mcg	TIO/OLO + BECL 800 mcg	Total
Ano 1	21%	33%	1,74%	2,2%	37%	1,97%	3%	100,0%
Ano 2	28%	30%	1,59%	2,0%	34%	1,79%	2%	100,0%
Ano 3	35%	27%	1,44%	1,8%	31%	1,62%	2%	100,0%
Ano 4	42%	24%	1,28%	1,6%	27%	1,44%	2%	100,0%
Ano 5	49%	21%	1,13%	1,4%	24%	1,27%	2%	100,0%

Notas: FF/UMEC/VI = fluticasona/umeclidínio/vilanterol; UMEC/VI + BUD = umeclidínio/vilanterol + budesonida; UMEC/VI + BECL = umeclidínio/vilanterol + beclometasona; TIO/OLO + BUD = tiotrópio/olodaterol + budesonida; TIO/OLO + BECL = tiotrópio/olodaterol + beclometasona.

7.9 Resultados

Cenário atual sem Trelegy® (FF/UMEC/VI):

No cenário atual/referência em cinco anos estima-se um custo total de R\$ 832.873.756.

Tabela 19. Cenário atual sem Trelegy® (FF/UMEC/VI). Somente com as terapias triplas aberta (UMEC/VI + BUD ou BECL e TIO/OLO + BUD ou BECL).

	UMEC/VI + BUD 800 mcg	UMEC/VI + BUD 400 mcg	UMEC/VI + BECL 800 mcg	TIO/OLO + BUD 800 mcg	TIO/OLO + BUD 400 mcg	TIO/OLO + BECL 800 mcg	Total
Ano	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
1	57.454.868	2.603.916	3.242.760	86.929.100	4.101.571	5.156.338	159.488.553
Ano	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
2	58.754.755	2.662.828	3.316.126	88.895.827	4.194.367	5.272.998	163.096.901
Ano	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
3	60.032.565	2.720.740	3.388.246	90.829.151	4.285.587	5.387.676	166.643.966
Ano	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
4	61.285.600	2.777.529	3.458.967	92.724.990	4.375.038	5.500.131	170.122.256
Ano	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
5	62.510.369	2.833.037	3.528.093	94.578.063	4.462.472	5.610.048	173.522.082
Total	R\$ 300.038.157	R\$ 13.598.049	R\$ 16.934.193	R\$ 453.957.131	R\$ 21.419.035	R\$ 26.927.190	R\$ 832.873.756

Notas: UMEC/VI + BUD = umeclidínio/vilanterol + budesonida; UMEC/VI + BECL = umeclidínio/vilanterol + beclometasona; TIO/OLO + BUD = tiotrópio/olodaterol + budesonida; TIO/OLO + BECL = tiotrópio/olodaterol + beclometasona.

Cenário projetado com Trelegy® (FF/UMEC/VI):

No cenário projetado com Trelegy® (FF/UMEC/VI) estima-se um custo total de R\$ 721.227.718.

Tabela 20. Cenário projetado com Trelegy® (FF/UMEC/VI), UMEC/VI + BUD ou BECL e TIO/OLO + BUD ou BECL.

	Trelegy® (FF/UMEC/VI)	UMEC/VI + BUD 800 mcg	UMEC/VI + BUD 400 mcg	UMEC/VI + BECL 800 mcg	TIO/OL O + BUD 800 mcg	TIO/OLO + BUD 400 mcg	TIO/OLO + BECL 800 mcg	Total
Ano	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
1	20.772.203	45.389.345	2.057.094	2.561.781	68.673.989	3.240.241	4.073.507	146.768.160
Ano	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
2	28.322.885	42.303.424	1.917.236	2.387.611	64.004.995	3.019.944	3.796.558	145.752.654
Ano	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
3	36.173.572	39.021.168	1.768.481	2.202.360	59.038.948	2.785.632	3.501.989	144.492.149
Ano	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
4	44.314.329	35.545.648	1.610.967	2.006.201	53.780.494	2.537.522	3.190.076	142.985.237
Ano	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
5	52.733.256	31.880.288	1.444.849	1.799.328	48.234.812	2.275.861	2.861.125	141.229.517
Total	R\$ 182.316.245	R\$ 194.139.873	R\$ 8.798.626	R\$ 10.957.280	R\$ 293.733.239	R\$ 13.859.200	R\$ 17.423.255	R\$ 721.227.718

Notas: FF/UMEC/VI = fluticasona/umeclidínio/vilanterol; UMEC/VI + BUD = umeclidínio/vilanterol + budesonida; UMEC/VI + BECL = umeclidínio/vilanterol + beclometasona; TIO/OLO + BUD = tiotrópio/olodaterol + budesonida; TIO/OLO + BECL = tiotrópio/olodaterol + beclometasona.

Considerando a diferença entre o cenário atual e o projetado estima-se uma economia de R\$ 111.646.038 (Tabela 21).

Tabela 21. Impacto orçamentário para Trelegy® (FF/UMEC/VI) vs UMEC/VI + BUD ou BECL vs TIO/OLO + BUD ou BECL.

Período	Atual/Referência	Projetado	Diferença
Ano 1	R\$ 159.488.553	R\$ 146.768.160	-R\$ 12.720.393
Ano 2	R\$ 163.096.901	R\$ 145.752.654	-R\$ 17.344.247
Ano 3	R\$ 166.643.966	R\$ 144.492.149	-R\$ 22.151.816
Ano 4	R\$ 170.122.256	R\$ 142.985.237	-R\$ 27.137.018
Ano 5	R\$ 173.522.082	R\$ 141.229.517	-R\$ 32.292.564
Total	R\$ 832.873.756	R\$ 721.227.718	-R\$ 111.646.038

7.10 Conclusão:

Em um horizonte temporal de até 5 anos, assumindo que 49% dos pacientes elegíveis estariam em uso de Trelegy® (FF/UMEC/VI), a diferença observada acumulou uma **economia** de aproximadamente R\$ 112 milhões em cinco anos quando comparado ao cenário atual, sendo no primeiro ano aproximadamente R\$ 13 milhões e no quinto ano R\$ 32 milhões.

8 Recomendações de outras agências de ATS

As recomendações à incorporação de FF/UMEC/VI foram buscadas nas agências National Institute for Health and Care Excellence – NICE (Inglaterra e País de Gales), *Scottish Medicines Consortium* – SMC (Escócia), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH (Canadá) e, por fim, *Pharmaceutical Benefits Scheme* – PBS (Austrália).

A diretriz clínica do NICE sobre DPOC recomenda que a terapia tripla seja oferecida a pessoas que permanecem com dispneia ou exacerbando apesar de usarem terapia de manutenção com ICS/LABA ou LAMA, independentemente do VEF1 (100).

De acordo com a revisão das evidências, realizada pelo NICE em junho de 2018, foi recomendado a incorporação do FF/UMEC/VI para pessoas com DPOC moderada a grave que encontraram benefícios na terapia tripla usando mais de 1 inalador, que possuem dificuldade em usar vários inaladores e podem utilizar um inalador de pó seco (100).

Em 12 de fevereiro de 2018, o Scottish Medicines Consortium (SMC) recomendou o uso do FF/UMEC/VI para tratamento de manutenção em pacientes adultos com DPOC que não são tratados adequadamente por uma combinação de ICS/LABA e VEF1 < 50% do previsto normal. Sendo assim, a recomendação se assemelha ao proposto no PCDT atualmente sobre o uso de terapia tripla, porém adiciona a oferta de terapia tripla fechada a este perfil de pacientes (101).

Para o Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), desde 23 de agosto de 2018, o uso do FF/UMEC/VI é recomendado para tratamento de manutenção de longo prazo da DPOC para pacientes sem sucesso após terapia com dupla. Nesta recomendação, não se especifica o grau a ser tratado, porém, em uma de suas razões para recomendação favorável está o tratamento benéfico para casos moderados a graves, vindo ao encontro da proposta deste documento (102).

A agência Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) recomenda o uso de FF/UMEC/VI para pacientes que experienciaram, pelo menos, uma exacerbação grave de DPOC hospitalização ou duas ou mais exacerbações moderadas nos últimos 12 meses, com sintomas significativos, mesmo com terapia broncodilatadora regular com LABA/LAMA ou ICS/LABA. Há recomendação para pacientes que tiveram seus quadros estabilizados com terapia tripla aberta de LABA/LAMA + ICS (103).

No ano em que as demandas foram encaminhadas para as agências europeias, a bula do medicamento ainda não incluía indicação para pacientes muito graves. A indicação expandida para pacientes com limitação grave do fluxo de ar foi aprovada pela FDA em 24 de abril de 2018 (104) e pela EMA em 04/01/2019 (105).

9 Considerações finais

A DPOC é caracterizada por obstrução progressiva do fluxo de ar que não é totalmente reversível (8). Os pacientes apresentam sintomas como dispneia, tosse, sibilância, produção de secreção e exacerbações, além de consequências sistêmicas como descondicionamento físico, fraqueza muscular, perda de peso e desnutrição que contribuem para a gravidade das manifestações clínicas (30).

A prevalência da doença no Brasil é 9%. Com altas taxas de subdiagnóstico (9), apenas 30% dos indivíduos recebem o diagnóstico (26). É a terceira causa de morte no mundo (20) e a quinta no Brasil (8), responsável por 1.068 *Disability Adjusted Life Years* - Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade DALYs por 100 mil indivíduos (31).

Cerca de 20% das hospitalizações no país por problemas respiratórios são devido a DPOC (8), provocadas na maior parte por exacerbações (106). As exacerbações aumentam as taxas de mortalidade e hospitalização em comparação à doença estável (10,11), o que realça a importância das medidas de prevenção e tratamento das exacerbações. Os exacerbadores formam um grupo distinto de pacientes que independe da gravidade da doença.

Diretrizes clínicas nacionais e internacionais recomendam terapia tripla para pacientes que apresentem contagem de eosinófilos ≥ 300 células/ μ l e que continuam exacerbando após terapia dupla de LABA/LAMA, independentemente da classificação ABCD (2,107).

De acordo com o PCDT atualizado em 2021, pacientes dos grupos B, C e D podem utilizar terapia dupla fechada com LABA/LAMA ou ICS/LABA e alguns dos pacientes do Grupo D podem estar em uso de corticoide inalatório associado à combinação LABA/LAMA (1).

A RS apresentada neste dossiê demonstra que a tripla fechada é não inferior à terapia tripla aberta (60,76,78,83,84,86). Porém espera-se que em mundo real a adesão a múltiplos inaladores seja menor do que a adesão a um inalador único. Além disso, podem ocorrer mais erros na técnica inalatória no uso de mais de um dispositivo (5). A adesão ao tratamento pelos pacientes de DPOC varia em média de 40% a 60%. O uso de um inalador único pode facilitar a adesão aos medicamentos e melhorar a eficácia (108). Vale destacar ainda que os pacientes têm maior preferência pelo uso de inalador único (7). Com maior probabilidade de adesão ao tratamento, o uso de inalador único reduz a morbidade respiratória e a sobrecarga para o sistema de saúde (91).

Adicionalmente, a RS demonstrou que além de não aumentar a frequência de eventos adversos em geral, a terapia tripla é mais eficaz que monoterapia ou terapia dupla

para os desfechos de mudança no VEF1 e aumento de qualidade de vida em comparação ao dado basal e ao risco de exacerbação moderada a grave (72,74,108,76,78–84), estando associada a menores taxas de mortalidade e hospitalização em comparação ao LABA/LAMA (76,78,79,83).

Na análise de custo-minimização, Trelegy® (FF/UMEC/VI) demonstrou economia de recursos com mesmo benefício clínico e com evidentes benefícios de adesão e minimização de erros de administração, podendo variar de R\$ 1.227,16 a R\$ 214,59 por paciente por ano *versus* TIO/OLO + BUD e UMEC/VI + BECL, respectivamente.

Em relação ao impacto orçamentário Trelegy® (FF/UMEC/VI) proporcionará uma economia de recursos em 5 anos aproximadamente de 112 milhões de reais em comparação as terapias triplas abertas disponíveis atualmente no SUS.

Agências internacionais de ATS recomendaram a incorporação de terapia tripla fechada com Trelegy® (FF/UMEC/VI) para pacientes com DPOC.

A incorporação de Trelegy® (FF/UMEC/VI) sugere uma melhor alocação de recursos com o mesmo ganho terapêutico e benefício de adesão para os pacientes adultos com DPOC grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4), com perfil exacerbador e sintomático (Grupo D).

10 Referências

1. Ministério de Saúde (Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2021;
2. Pneumologia D De. Recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC : perguntas e respostas. 2017;43(4):290–301.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2020. 2020;
4. Miravittles M, Worth H, José J, Cataluña S, Price D, Benedetto F De, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes : results from the ASSESS study. 2014;1–13.
5. Lewis HB, Janssen EM, Llewellyn S, Doll HA, Jones PW, Ismaila AS. Evaluating Patient Preferences of Maintenance Therapy for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease : A Discrete Choice Experiment in the UK , USA and Germany. 2020;595–604.
6. van der Palen J, Moeskops-van Beurden W, Dawson CM, James WY, Preece A, Midwinter D, et al. A randomized, open-label, single-visit, crossover study simulating triple-drug delivery with Ellipta compared with dual inhaler combinations in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2515–23.
7. Chrischilles E, Gilden D, Kubisiak J, Rubenstein L, Shah H. Delivery of Ipratropium and Albuterol Combination Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Effectiveness of a Two-in-one Inhaler Versus Separate Inhalers. 2002;(October).
8. Laizo A. Artigo de Revisão Review Article. *Rev Port Pneumol*. 2009;15(6):1157–66.
9. Perez-padilla R, Wehrmeister FC, Celli BR, Lopez-varela MV, Talamo C, Jardim JR, et al. Reliability of FEV 1 / FEV 6 to Diagnose Airflow Obstruction Compared with FEV 1 / FVC : The PLATINO Longitudinal Study. 2013;8(8).
10. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, 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.
11. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters EFM. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003 Aug;124(2):459–67.
12. Vestbo J. COPD: definition and phenotypes. *Clin Chest Med*. 2014 Mar;35(1):1–6.
13. Balkissoon R, Lommatzsch S, Carolan B, Make B. Chronic obstructive pulmonary disease: a concise review. *Med Clin North Am*. 2011 Nov;95(6):1125–41.
14. Burkhardt R, Pankow W. The Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014;
15. Devine JF. Chronic obstructive pulmonary disease: an overview. *Am Heal drug benefits*. 2008 Sep;1(7):34–42.
16. Calverley PMA, Walker P. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet (London, England)*. 2003 Sep;362(9389):1053–61.
17. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, Leitch A, Reid P, Carruthers R, et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *Eur Respir J*.

- 2012 May;39(5):1097–103.
18. Miravittles M, Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD. *Respir Res.* 2017 Apr;18(1):67.
 19. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med.* 2020 Jun;8(6):585–96.
 20. World Health Organization (WHO). Burden of Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - World Health Organization [Internet]. 2021;
 21. Cruz, Marina Malheiro and Pereira, Marcos. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2020, v. 25, n. 11 , pp. 4547-4557.
 22. Gonçalves-Macedo, Liana et al. Trends in morbidity and mortality from COPD in Brazil, 2000 to 2016. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2019, v. 45, n. 06.
 23. Reiner GL et al. TENDÊNCIA TEMPORAL DE MORTALIDADE POR DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA EM ADULTOS E IDOSOS NO BRASIL NO PERÍODO DE 1998 A 2016. *Arq. Catarin Med.* 2019 out-dez.; 48(4):62-74.
 24. Silva D, Alemar MG, Martins F, Nascimento OA, Gazzotti MR. CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) MORTALITY IN BRAZIL: 2010 TO 2018 ANALYSIS. *VALUE Heal.* 2020;
 25. Diab N, Gershon AS, Sin DD, Tan WC, Bourbeau J, Boulet LP, et al. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Nov;198(9):1130–9.
 26. Moreira GL, Manzano BM, Gazzotti MR, Nascimento OA, Perez-Padilla R, Menezes AMB, et al. PLATINO, estudo de seguimento de nove anos sobre DPOC na cidade de São Paulo: O problema do subdiagnóstico. *J Bras Pneumol.* 2014;40(1):30–7.
 27. Queiroz MC de CAM de, Moreira MAC, Rabahi MF. Underdiagnosis of COPD at primary health care clinics in the city of Aparecida de Goiânia, Brazil. *J Bras Pneumol publicacao Of da Soc Bras Pneumol e Tisiologia.* 2012;38(6):692–9.
 28. Gentry S, Gentry B. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2017 Apr;95(7):433–41.
 29. Gooneratne NS, Patel ANP, Corcoran A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Diagnosis and Management in Older Adults. 2010;1153–62.
 30. Global Strategy for the Diagnosis, Management and P of COPD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2021 update. 2021;
 31. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017 Sep;5(9):691–706.
 32. Quaderi SA, Hurst JR. The unmet global burden of COPD. *Glob Heal Epidemiol*

- genomics. 2018 Apr;3:e4–e4.
33. Ahmed MS, Neyaz A, Aslami AN. Health-related quality of life of chronic obstructive pulmonary disease patients: Results from a community based cross-sectional study in Aligarh, Uttar Pradesh, India. *Lung India*. 2016;33(2):148–53.
 34. Yi YS, Ban WH, Sohng KY. Effect of COPD on symptoms, quality of life and prognosis in patients with advanced non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2018 Oct;18(1):1053.
 35. Franssen FME, Smid DE, Deeg DJH, Huisman M, Poppelaars J, Wouters EFM, et al. The physical, mental, and social impact of COPD in a population-based sample: results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *NPJ Prim care Respir Med*. 2018 Aug;28(1):30.
 36. Bentsen SB, Rokne B, Wahl AK. Comparison of health-related quality of life between patients with chronic obstructive pulmonary disease and the general population. *Scand J Caring Sci*. 2013 Dec;27(4):905–12.
 37. Brown DW, Pleasants R, Ohar JA, Kraft M, Donohue JF, Mannino DM, et al. Health-related quality of life and chronic obstructive pulmonary disease in North Carolina. *N Am J Med Sci*. 2010 Feb;2(2):60–5.
 38. Ayora, Ana Folch, Soler, Loreto Macia e Gasch, Agueda Cervera. Análise de dois questionários sobre a qualidade de vida em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *Revista Latino-Americana de Enfermagem* [online]. 2019, v. 27 , e3148.
 39. Monteagudo M, Rodríguez-Blanco T, Llagostera M, Valero C, Bayona X, Ferrer M, et al. Factors associated with changes in quality of life of COPD patients: a prospective study in primary care. *Respir Med*. 2013 Oct;107(10):1589–97.
 40. Kerkhof M, Voorham J, Dorinsky P, Cabrera C, Darken P, Kocks JWH, et al. The long-term burden of copd exacerbations during maintenance therapy and lung function decline. *Int J COPD*. 2020;15:1909–18.
 41. Spencer S, Calverley PM, Sherwood Burge P, Jones PW. Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jan;163(1):122–8.
 42. Aaron SD, Vandemheen KL, Clinch JJ, Ahuja J, Brison RJ, Dickinson G, et al. Measurement of short-term changes in dyspnea and disease-specific quality of life following an acute COPD exacerbation. *Chest*. 2002 Mar;121(3):688–96.
 43. Iheanacho I, Zhang S, King D, Rizzo M, Ismaila AS. Economic Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Systematic Literature Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Feb;15:439–60.
 44. May SM, Li JTC. Burden of chronic obstructive pulmonary disease: healthcare costs and beyond. *Allergy asthma Proc*. 2015;36(1):4–10.
 45. Maleki-Yazdi MR, Kelly SM, Lam SY, Marin M, Barbeau M, Walker V. The burden of illness in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease in Canada. *Can Respir J*. 2012;19(5):319–24.
 46. Rabahi M. Epidemiologia da DPOC: Enfrentando Desafios. *Pulmão RJ* 2013;22(2):4-8.
 47. Bollmeier SG, Hartmann AP. Management of chronic obstructive pulmonary disease: A

- review focusing on exacerbations. *Am J Heal Pharm AJHP Off J Am Soc Heal Pharm*. 2020 Feb;77(4):259–68.
48. GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung. A Guid Heal Care Prof. 2023;1(3):261–6.
 49. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD 2024 REPORT [Internet]. 2024. Available from: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
 50. Golpe R, Mengual-Macenlle N, Sanjuán-López P, Cano-Jiménez E, Castro-Añón O, Pérez-de-Llano LA. Prognostic Indices and Mortality Prediction in COPD Caused by Biomass Smoke Exposure. *Lung*. 2015 Aug;193(4):497–503.
 51. Vanasse A, Courteau J, Couillard S, Beauchesne MF, Larivée P. Predicting One-year Mortality After a “First” Hospitalization for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Eight-Variable Assessment Score Tool. *COPD*. 2017 Oct;14(5):490–7.
 52. Prudente R, Franco EAT, Mesquita CB, Ferrari R, Godoy I De, Tanni SE. Predictors of mortality in patients with COPD after 9 years. 2018;3389–98.
 53. Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. 2013;(Figure 1):1–10.
 54. Lipson D, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas D, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Vol. 196, *Am J Respir Crit Care Med*. 2017. 438–446 p.
 55. Melani AS, Bonavia M, Cienti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med*. 2011 Jun;105(6):930–8.
 56. Molimard M, Raherison C, Lignot S, Balestra A, Lamarque S, Chartier A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Eur Respir J*. 2017 Feb;49(2):1601794.
 57. Kocks JWH, Chrystyn H, van der Palen J, Thomas M, Yates L, Landis SH, et al. Systematic review of association between critical errors in inhalation and health outcomes in asthma and COPD. *NPJ Prim care Respir Med*. 2018 Nov;28(1):43.
 58. Mäkelä MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2013 Oct;107(10):1481–90.
 59. Ferguson GT, Dai L, Dunn LJ. COPD patient satisfaction with ipratropium bromide / albuterol delivered via Respimat : a randomized , controlled study. 2013;139–50.
 60. Halpin DMG, Worsley S, Ismaila AS, Beeh KM, Midwinter D, Kocks JWH, et al. Intrepid: single-versus multiple-inhaler triple therapy for copd in usual clinical practice. *ERJ Open Res*. 2021;7(2).
 61. Vanfleteren L, Fabbri LM, Papi A, Petruzzelli S, Celli B. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: time for a reappraisal. *Int J Chron Obs Pulmon Dis*. 2018/04/19. 2018;13:3971–81.

62. Suissa S, Ariel A. Triple therapy trials in COPD: a precision medicine opportunity. Vol. 52, The European respiratory journal. England; 2018.
63. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Trelegy (bula). Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351368621201765/?nomeProduto=TRELEGY>>.
64. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Medicamentos [internet]. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>.
65. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
66. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2. Cochrane. 2021.
67. SOUSA TC DE, JARDIM JR, JONES P. Validação do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. J Bras Pneumol. 2000;26(3):119–28.
68. Ouzzani M, Hammad H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016 Dec;5(1):210.
69. Jonathan AC, Matthew J, Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, et al. Article : RoB 2 : a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. 2019;
70. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2 : a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions , or both. 2017;
71. Saúde BM da. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. . Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
72. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372.
73. Calzetta L, Cazzola M, Matera MG, Rogliani P. Adding a LAMA to ICS/LABA Therapy: A Meta-analysis of Triple Combination Therapy in COPD. Am J Respir Crit Care Med. 2017/04/05. 2019;155(4):758–70.
74. Calzetta L, Ritondo BL, de Marco P, Cazzola M. Evaluating triple ICS/LABA/LAMA therapies for COPD patients: a network meta-analysis of ETHOS, KRONOS, IMPACT, and TRILOGY studies. 2019/01/21. 2021;15(1):143–52.
75. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2020/05/31. 2018;52(6).
76. Ferguson GT, Darken P, Ballal S, Siddiqui MK, Singh B, Attri S, et al. Efficacy of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler (BGF MDI) Versus Other Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Muscarinic Antagonist/Long-Acting $\beta(2)$ -Agonist (ICS/LAMA/LABA) Triple Combinations in COPD: A Systematic Literature Re. Int

- J Chron Obs Pulmon Dis. 2019/12/17. 2020;37(6):2956–75.
77. Long H, Xu H, Janssens JP, Guo Y. Single-inhaler triple vs single-inhaler dual therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized control trials. *Int J Chron Obs Pulmon Dis*. 2021/04/30. 2021;22(1):209.
 78. Bourdin A, Molinari N, Ferguson GT, Singh B, Siddiqui MK, Holmgren U, et al. Efficacy and Safety of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate versus Other Triple Combinations in COPD: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther*. 2021/03/16. 2021;38(6):3089–112.
 79. Lai C cheng, Chen C hsin, Yu C, Lin H, Wang C yi, Wang Y hui. 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. 2019;1539–48.
 80. Lai CC, Chen CH, Chen KH, Wang CY, Huang TM, Wang YH, et al. The Impact of 52-Week Single Inhaler Device Triple Therapy versus Dual Therapy on the Mortality of COPD Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Life*. 2022;12(2).
 81. Zayed Y, Barbarawi M, Kheiri B, Haykal T, Chahine A, Rashdan L, et al. Triple versus dual inhaler therapy in moderate-to-severe COPD: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Respir J*. 2019;13(7):413–28.
 82. Ding Y, Sun L, Wang Y, Zhang J, Chen Y. Efficacy of ICS versus Non-ICS Combination Therapy in COPD: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022 May;Volume 17:1051–67.
 83. 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. *Adv Ther*. 2022 Sep;39(9):3957–78.
 84. 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;11(15):4491.
 85. Bansal S, Anderson M, Anzueto A, Brown N, Compton C, Corbridge TC, et al. Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) triple therapy versus tiotropium monotherapy in patients with COPD. *BMC Pulm Med*. 2013/12/10. 2021;31(1):29.
 86. Ferguson GT, Brown N, Compton C, Corbridge TC, Dorais K, Fogarty C, et al. Once-daily single-inhaler versus twice-daily multiple-inhaler triple therapy in patients with COPD: lung function and health status results from two replicate randomized controlled trials. *Respir Res*. 2020/10/28. 2020;21(1):131.
 87. 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. *N Engl J Med*. 2020/03/13. 2018;378(18):1671–80.

88. Huisman E, Sion K, Puneekar Y, Karabis A, Naya I, Ismaila A. Comparative efficacy of umeclidinium/vilanterol versus LABA/LAMA therapies in COPD: A network meta-analysis. 2016;PA981.
89. Perez-padilla R, Patino CM, Ferreira JC. Número necessário para tratar : uma estatística útil para avaliar o impacto de uma intervenção. 2019;45(6):20190371.
90. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. N Engl J Med. 1988 Jun;318(26):1728–33.
91. 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. 2017;2917–28.
92. Ministério da Economia. Painel de Preços.
93. Ministério da Saúde. Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 2014. 74 p.
94. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação.
95. 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. N Engl J Med. 2018;378(18):1671–80.
96. Menezes AM, Wehrmeister FC, Perez-Padilla R, Viana KP, Soares C, Müllerova H, et al. The PLATINO study: description of the distribution, stability, and mortality according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease classification from 2007 to 2017. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:1491–501.
97. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. N Engl J Med. 2020 Jun;383(1):35–48.
98. Tashkin DP, Miravittles M, Celli BR, Metzdorf N, Mueller A, Halpin DMG, et al. Concomitant inhaled corticosteroid use and the risk of pneumonia in COPD: A matched-subgroup post hoc analysis of the UPLIFT® trial. Respir Res. 2018;19(1):1–11.
99. Wurst KE, Puneekar YS, Shukla A. Treatment evolution after COPD diagnosis in the UK primary care setting. PLoS One. 2014;9(9):e105296.
100. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease: fluticasone furoate, umeclidinium and vilanterol (Trelegy). 2018.
101. Scottish Medicines Consortium. Fluticasone furoate / umeclidinium / vilanterol (as trifenate) (Trelegy® Ellipta®). 2018.
102. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol. 2018.
103. The Pharmaceutical Benefits Scheme. FLUTICASONE FUROATE + UMECLIDINIUM + VILANTEROL.
104. Drugs.com. Trelegy Ellipta FDA Approval History.
105. European Medicines Agency. Trelegy Ellipta.

106. Pimentel Pincelli M, Cristina Burigo Grumann A, Fernandes C, C Cavaleiro AG, P Haussen DA, Silva Maia I. Características de pacientes com DPOC internados em UTI de um hospital de referência para doenças respiratórias no Brasil* Characteristics of COPD patients admitted to the ICU of a referral hospital for respiratory diseases in Brazil Artigo Original. J Bras Pneumol. 2011;37(2):217–22.
107. Laisure M, Covill N, Ostroff ML, Ostroff JL. Summarizing the 2021 Updated GOLD Guidelines for COPD. US Pharm. 2021;46(7):30–5.
108. Restrepo RD, Alvarez MT, Wittnebel LD, Sorenson H, Wettstein R, Vines DL, et al. Medication adherence issues in patients treated for COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008;3(3):371–84.
109. Tantucci C, Modina D. Lung function decline in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:95–9.

11 APÊNDICE I

Apêndice 1. Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra

Autores	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo	Tema	Medicamentos	Desfechos	post hoc	Outros
Zheng J, Zhong N, Wang C, Huang Y, Chen P, Wang L, Hui F, Zhao L, Wang H, Luo L, Du X, Han X, Goh A, Lipson DA.	The Efficacy and Safety of Once-daily Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol Versus Twice-daily Budesonide/Formoterol in a Subgroup of Patients from China with Symptomatic COPD at Risk of Exacerbations (FULFIL Trial)	COPD: journal of chronic obstructive pulmonary disease									X
Halpin, D. M. G., Criner, G. J., Dransfield, M. T., Han, M. K., Hartley, B., Harvey, C., Jones, C. E., Kato, M., Lange, P., Lettis, S., Lomas, D. A., Martinez, F. J., Martin, N., Singh, D., Wise, R., Zheng, J., & Lipson, D. A.	Triple Versus Dual Combination Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Asian Countries: analysis of the IMPACT Trial	Pulmonary therapy									X
Halpin DMG, Dransfield MT, Han MK, Jones CE, Kilbride S, Lange P, Lipson DA, Lomas DA, Martinez FJ, Pascoe S, Singh D, Wise R, Criner GJ.	The effect of exacerbation history on outcomes in the IMPACT trial	European respiratory journal	55	5							X
Anderson, M., Collison, K. and Drummond, M. B.	Peak Inspiratory Flow Rate in COPD: An Analysis of Clinical Trial and Real-World Data		16		933-943						X
Aziz, M. I. A., Tan, L. E., Wu, D. B., Pearce, F., Chua,	Comparative efficacy of inhaled medications	Adv Ther	13		3203-3231			X			

Autores	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo	Tema	Medicamentos	Desfechos	post hoc	Outros
G. S. W., Lin, L., Tan, P. T. and Ng, K.	(ICS/LABA, LABA, LABA/LABA and LABA) for COPD: a systematic review and network meta-analysis										
Balkissoon, R.	Journal Club: Do Inhaled Corticosteroids Reduce All-Cause Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease? What is the Latest Evidence?	Chronic Obstructive Pulmonary Diseases	8	1	177-184	X					
Bourdin, A., Criner, G., Devouassoux, G., Dransfield, M., Halpin, D. M. G., Han, M. K., Elaine Jones, C., Kalhan, R., Lange, P., Lettis, S. and et al.	InforMing the Pathway of COPD Treatment (IMPACT Trial) Single-Inhaler Triple Therapy (Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol) Versus Fluticasone Furoate/Vilanterol and Umeclidinium/Vilanterol in Patients with COPD: analysis of the Western Europe and North America Regions	Chronic obstructive pulmonary diseases	8	1	76-90					X	
Calzetta, L., Di Marco, F., Blasi, F., Cazzola, M., Centanni, S., Micheletto, C., Rossi, A. and Rogliani, P.	Impact of ICS/LABA and LABA/LAMA FDCs on functional and clinical outcomes in COPD: A network meta-analysis	Expert Opin Pharmacother	59		101855			X			
Calzetta, L., Ritondo, B. L., Matera, M. G., Chetta, A. and Rogliani, P.	Medium-dose ICS-containing FDCs reduce all-cause mortality in COPD patients: an in-depth analysis of dual and triple therapies				01/set				X		

Autores	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo	Tema	Medicamentos	Desfechos	post hoc	Outros
Day, N. C., Kumar, S., Criner, G., Dransfield, M., Halpin, D. M. G., Han, M. K., Jones, C. E., Kaiserman, M. C., Kilbride, S., Lange, P., Lomas, D. A., Martin, N., Martinez, F. J., Singh, D., Wise, R. and Lipson, D. A.	Single-inhaler triple therapy fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol in patients with COPD: results on cardiovascular safety from the IMPACT trial	Respir Res	21	1	139					X	
Dransfield, M. T., Crim, C., Criner, G. J., Day, N. C., Halpin, D. M. G., Han, M. K., Jones, C. E., Kilbride, S. and LaFon, D.	Risk of Exacerbation and Pneumonia with Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in IMPACT		18	5	788-798					X	
Halpin, D. M. G., Birk, R., Brealey, N., Criner, G. J., Dransfield, M. T., Hilton, E., Lomas, D. A., Zhu, C. Q. and Lipson, D. A.	Single-inhaler triple therapy in symptomatic COPD patients: FULFIL subgroup analyses	ERJ Open Res	4	2						X	
Halpin, D. M. G., Criner, G. J., Dransfield, M. T., Han, M. K., Hartley, B., Harvey, C., Jones, C. E., Kato, M., Lange, P., Lettis, S., Lomas, D. A., Martinez, F. J., Martin, N., Singh, D., Wise, R., Zheng, J. and Lipson, D. A.	Triple Versus Dual Combination Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Asian Countries: Analysis of the IMPACT Trial	Pulm Ther	7	1	101-118					X	
Halpin, D. M. G., Dransfield, M. T., Han, M. K., Jones, C. E., Kilbride, S., Lange, P. and Lipson, D. A.	The effect of exacerbation history on outcomes in the IMPACT trial		55	5						X	

Autores	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo	Tema	Medicamentos	Desfechos	post hoc	Outros
Han, M. K., Criner, G. J., Dransfield, M. T., Halpin, D. M. G., Jones, C. E., Kilbride, S., Lange, P., Lettis, S. and Lipson, D. A.	Prognostic value of clinically important deterioration in COPD: IMPACT trial analysis		7	1						X	
Han, M. K., Criner, G. J., Dransfield, M. T., Halpin, D. M. G., Jones, C. E., Kilbride, S., Lange, P., Lettis, S., Lipson, D. A., Lomas, D. A., Martin, N., Wise, R. A., Singh, D. and Martinez, F. J.	The Effect of Inhaled Corticosteroid Withdrawal and Baseline Inhaled Treatment on Exacerbations in the IMPACT Study. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Clinical Trial	Am J Respir Crit Care Med	202	9	1237-1243					X	
Kato, M. and Tomii, K.	The IMPACT Study - Single Inhaler Triple Therapy (FF/UMEC/VI) Versus FF/VI And UMEC/VI In Patients With COPD: Efficacy And Safety In A Japanese Population		14		2849-2861					X	
Lipson, D. A., Birk, R., Brealey, N. and Zhu, C. Q.	24-Hour Serial Spirometric Assessment of Once-Daily Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol Versus Twice-Daily Budesonide/Formoterol in Patients with COPD: Analysis of the FULFIL Study	Adv Ther	37	12	4894-4909					X	
Lipson, D. A., Crim, C. and Criner, G. J.	Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease		201	12	1508-1516					X	
Marín, J. M., Mateos, L., Roldán, J., Echave-Sustaeta, J. M., Pascual-Guardia, S., Pardo, M. V., Velasco, B., Jones, C. E., Kilbride, S.	Efficacy of FF/UMEC/VI compared with FF/VI and UMEC/VI in patients with COPD: subgroup analysis of the Spain cohort in IMPACT	Ther Adv Respir Dis	14		1,75E+15					X	

Autores	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo	Tema	Medicamentos	Desfechos	post hoc	Outros
and Lipson, D. A.											
Naya, I., Compton, C., Ismaila, A. S., Birk, R., Brealey, N., Tabberer, M., Zhu, C. Q., Lipson, D. A. and Criner, G.	Preventing clinically important deterioration with single-inhaler triple therapy in COPD	NPJ Prim Care Respir Med	4	4						X	
Park, S. Y., Kim, S., Kim, J. H., Kim, S. H., Lee, T., Yoon, S. Y., Kim, M. H., Moon, J. Y., Yang, M. S., Jung, J. W., Kim, J. H., Choi, J. H., Park, C. S., Kim, S., Lee, J., Kwon, J. W., Hur, G. Y., Kim, S. H., Kim, H. K., Shin, Y. S., Kim, S. H., Nam, Y. H., Jang, A. S., Park, S. Y. and Kim, T. B.	A Randomized, Noninferiority Trial Comparing ICS + LABA with ICS + LABA + LAMA in Asthma-COPD Overlap (ACO) Treatment : The ACO Treatment with Optimal Medications (ATOMIC) Study	J Allergy Clin Immunol Pract	9	3	1304-1311.e2		X				
Pascoe, S., Barnes, N., Brusselle, G., Compton, C., Criner, G. J., Dransfield, M. T., Halpin, D. M. G., Han, M. K., Hartley, B., Lange, P., Lettis, S., Lipson, D. A., Lomas, D. A., Martinez, F. J., Papi, A., Roche, N., van der Valk, R. J. P., Wise, R. and Singh, D.	Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial	Expert Rev Respir Med	7	9	745-756					X	
Pelaia, C., Procopio, G., Deodato, M. R., Florio, O., Maglio, A., Sciacqua, A., Vatrella, A. and Pelaia, G.	Real-Life Clinical and Functional Effects of Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol-Combined Triple Therapy in Patients with	Respiration	100	2	127-134		X				

Autores	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo	Tema	Medicamentos	Desfechos	post hoc	Outros
	Chronic Obstructive Pulmonary Disease										
PER-042-14	A PHASE III, 52 WEEK, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, 3-ARM PARALLEL GROUP STUDY, COMPARING THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF THE FIXED DOSE TRIPLE COMBINATION FF/UMEC/VI WITH THE FIXED DOSE DUAL COMBINATIONS OF FF/VI AND UMEC/VI, ALL ADMINISTERED ONCE-DAILY IN THE MORNING VIA A DRY POWDER INHALER IN SUBJECTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-042-14				X					
Sharma, R., Hanania, N. A., Mannino, D. M., Criner, G. J., Dransfield, M. T., Han, M. K., Jones, C. E., Kilbride, S., Lomas, D. A., Martin, N., Martinez, F. J., Singh, D., Wise, R. A., Halpin, D. M. G., Lima, R. and Lipson, D. A.	Effect of Age on the Efficacy and Safety of Once-Daily Single-Inhaler Triple-Therapy Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients With COPD: A Post Hoc Analysis of the Informing the Pathway of COPD Treatment Trial	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis	159	3	985-995					X	
Singh, D., Criner, G. J., Dransfield, M. T., Halpin, D.	Informing the Pathway of COPD Treatment (IMPACT)	Respir Res	22	1	130					X	

Autores	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo	Tema	Medicamentos	Desfechos	post hoc	Outros
M. G., Han, M. K., Lange, P., Lettis, S., Lipson, D. A., Mannino, D., Martin, N., Martinez, F. J., Miller, B. E., Wise, R., Zhu, C. Q. and Lomas, D.	trial: fibrinogen levels predict risk of moderate or severe exacerbations										
Singh, D., Fabbri, L. M., Vezzoli, S., Petruzzelli, S. and Papi, A.	Extrathoracic triple therapy delays COPD clinically important deterioration vs ICS/LABA, LAMA, or LABA/LAMA	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis	14		531-546			X			
Tabberer, M., Jones, C. E., Kilbride, S., Halpin, D. M. G., Lomas, D. A., Pascoe, S., Singh, D., Wise, R. A., Criner, G. J., Lange, P., Dransfield, M. T., Han, M. K., Martinez, F. J., Kaiserman, M. C. and Lipson, D. A. ¹	Single-Inhaler Triple Therapy and Health-Related Quality of Life in COPD: The IMPACT Study	Adv Ther	37	9	3775-3790						X
Tabberer, M., Lomas, D. A., Birk, R., Brealey, N., Zhu, C. Q., Pascoe, S., Locantore, N. and Lipson, D. A. ²	Once-Daily Triple Therapy in Patients with COPD: Patient-Reported Symptoms and Quality of Life	Adv Ther	35	1	56-71						X
Worsley, S., Snowise, N., Halpin, D. M. G., Midwinter, D., Ismail, A. S., Irving, E., Sansbury, L., Tabberer, M., Leather, D. and Compton, C.	Clinical effectiveness of once-daily fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in usual practice: the COPD INTREPID study design	ERJ open research	5	4			X				
Zheng, J., Zhong, N., Wang, C.,	The Efficacy and Safety	Copd	15	4	334-340					X	

Autores	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo	Tema	Medicamentos	Desfechos	post hoc	Outros
Huang, Y., Chen, P., Wang, L., Hui, F., Zhao, L., Wang, H., Luo, L., Du, X., Han Goh, A. and Lipson, D. A.	of Once-daily Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol Versus Twice-daily Budesonide/Formoterol in a Subgroup of Patients from China with Symptomatic COPD at Risk of Exacerbations (FULFIL Trial)										
Zheng, J., Zhong, N., Wang, C., Wei, L. P., Zhou, X. D., Zhao, L., Dong Yuan, Y., He, B., Wu, B., Du, X., Song, J. and Lipson, D. A.	Single inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI and UMEC/VI in patients with COPD: subgroup analysis of the China cohort in the IMPACT trial	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis	37	1	145-155					X	
Langham S, Lewis J, Pooley N, Embleton N, Langham J, Han MK, Chalmers JD ³	Single- inhaler triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review										X
Lee HW, Park J, Jo J, Jang EJ, Lee CH ⁴	Comparisons of exacerbations and mortality among regular inhaled therapies for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and Bayesian network meta-analysis										X
Gong Y; Sui Z; Lv Y; Zheng Q; Li L	LABA/LAMA versus LABA/ICS fixed-dose combinations in the prevention of COPD exacerbations: a	European Journal of Clinical Pharmacology	79	10	1321-1332			X			

Autores	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo	Tema	Medicamentos	Desfechos	post hoc	Outros
	modeling analysis of literature aggregate data										

Notas: 1 = Os dados de qualidade de vida do IMPACT já estão incluídos nas revisões sistemáticas selecionadas para o dossiê; 2 = Os dados de qualidade de vida do FULFILL já estão incluídos nas revisões sistemáticas selecionadas para o dossiê; 3 = Mesmo estudos incluídos nas demais revisões sistemáticas selecionadas com data de publicação mais recente; 4 = Comparação de cada tratamento com placebo.

12 Apêndice II

A versão do GOLD 2023 trouxe mudanças cruciais para o tratamento da DPOC, dentre elas, o posicionamento que a dupla broncodilatação (associação LABA+LAMA) deve ser considerada como a primeira opção terapêutica para pacientes a partir do Grupo B, tendo em vista as evidências científicas apontadas no *guideline*, demonstrando que essa opção terapêutica é mais eficaz no controle da DPOC quando comparada a utilização de apenas um broncodilatador (LABA ou LAMA). (48)

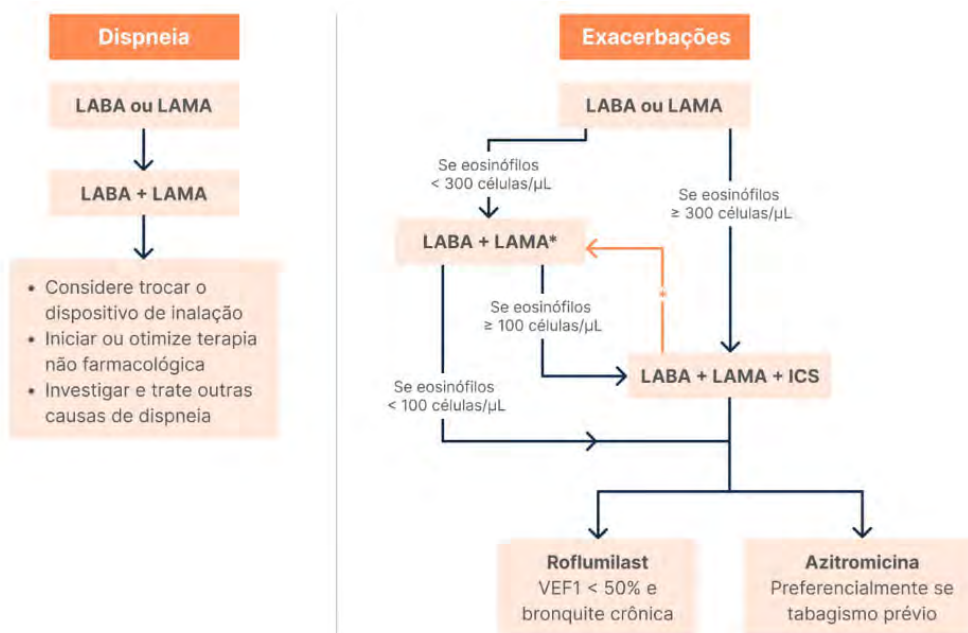
Adicionalmente, o GOLD 2023 também chama a atenção para estudos clínicos que demonstram que pacientes do Grupo B possuem maior perda de função pulmonar em comparação a pacientes em estágios mais avançados da doença, e sugere que grandes esforços sejam realizados nesse grupo de pacientes por se tratar de uma ótima janela temporal para interferir positivamente no curso natural da doença. (109)

Recomendação de tratamento inicial da DPOC de acordo com GOLD 2023.

≥ 2 exacerbações moderadas ou ≥ 1 com hospitalização	Grupo E LABA + LAMA Considere LABA + LAMA + ICS se eosinófilos ≥ 300 células/ μ L	
	Grupo A Broncodilatador	Grupo B LABA + LAMA
0 ou 1 exacerbação moderada sem hospitalização	mMRC 0 - 1, CAT < 10	mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10

Notas: LABA: β 2-agonista de longa duração; LAMA: anticolinérgico de longa duração; mMRC: escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada; CAT: *COPD Assessment Test*; VEF1%: VEF1 em % do predito; ICS: corticoide inalatório. (48)

Fluxograma de tratamento de manutenção de acordo com GOLD 2023.



Notas: LABA = agente beta-agonista de longa duração; LAMA = antagonistas muscarínicos de longa duração; ICS = corticoide inalatório. * Terapia com dispositivo inalatório único pode ser mais conveniente e efetiva do que múltiplos dispositivos. Considerar mudança de tripla para dupla sem ICS na presença de pneumonia ou outros eventos adversos relevantes. Em caso de contagem de eosinófilos no sangue ≥ 300 células/ μL , essa mudança de tratamento provavelmente está relacionada aos episódios de exacerbação. Exacerbações se referem ao número de episódios por ano. (48)

A recente recomendação do GOLD, pode proporcionar uma oportunidade de atualização do PCDT vigente (Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 19 - 16/11/2021). Esta atualização poderia considerar a implementação precoce da dupla broncodilatação para pacientes com diagnóstico recente e moderado de DPOC, independente da função pulmonar e número de exacerbações. Com o objetivo de evitar a progressão da doença, alinhado-se às novas evidências e práticas recomendadas para o manejo da DPOC.

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Trelegy®**

furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol

APRESENTAÇÃO

Trelegy® é um pó para inalação por via oral contido em dois strips de alumínio, sendo um strip com furoato de fluticasona e um strip com umeclidínio + vilanterol, acondicionados em um dispositivo plástico (Ellipta®) com 14 ou 30 doses.

O dispositivo é embalado em uma bandeja com tampa laminada.

Cada inalação de **Trelegy®** fornece uma dose de 92/55/22 mcg de furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol. Isso corresponde a uma dose teórica de 100 mcg de furoato de fluticasona, 62,5 mcg de umeclidínio e 25 mcg de vilanterol.

**USO INALATÓRIO POR VIA ORAL
USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada dose contém:

furoato de fluticasona.....	100 mcg
umeclidínio (equivalente a 74,2 mcg de brometo de umeclidínio).....	62,5 mcg
vilanterol (equivalente a 40 mcg de trifenate de vilanterol).....	25 mcg
Excipientes: lactose monoidratada, estearato de magnésio. q.s.p.	1 dose

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Trelegy® é indicado para o tratamento de manutenção de pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada (e um histórico documentado de ≥ 2 exacerbações moderadas ou ≥ 1 exacerbação grave nos últimos 12 meses) ou DPOC grave a muito grave, que não estejam adequadamente tratados com monoterapia ou terapia dupla.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Estudos clínicos com Trelegy®**

A eficácia de **Trelegy®**, administrado uma vez ao dia, foi avaliada em pacientes com diagnóstico clínico de DPOC em dois estudos controlados por ativo (Estudo clínico 1 e Estudo clínico 2). Ambos os estudos são multicêntricos, randomizados, duplo-cego, grupo-paralelo e recrutaram pacientes sintomáticos com pontuação do CAT ≥ 10 e em tratamento de manutenção da DPOC diário por pelo menos três meses anteriores à admissão no estudo.

Quando da admissão ao estudo, as combinações de tratamento para DPOC mais comuns reportadas nos Estudos 1 e 2 foram corticosteroide inalatório (ICS) + beta2-agonista de ação prolongada (LABA) + antagonista muscarínico de ação prolongada (LAMA) (28%, 34%, respectivamente), ICS + LABA (29%, 26%, respectivamente), LAMA + LABA (10%, 8%, respectivamente) e LAMA (9%, 7%, respectivamente). Estes pacientes poderiam também estar utilizando outros medicamentos para DPOC (por exemplo, mucolíticos ou antagonistas do receptor de leucotrieno). Durante a triagem, os pacientes precisavam demonstrar:

- volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) pós broncodilatador $<50\%$ do valor normal previsto (obstrução do fluxo de ar grave/muito grave) (e >1 exacerbação moderada ou grave no estudo 2) OU

- VEF₁ pós broncodilatador $\geq 50\%$ a $<80\%$ do valor normal previsto (obstrução moderada do fluxo de ar) e um histórico documentado de ≥ 2 exacerbações moderadas (piora dos sintomas da DPOC requerendo tratamento com corticosteroide oral/sistêmico e/ou antibióticos) ou ≥ 1 exacerbação grave (hospitalização) nos últimos 12 meses.

Estudo 1

A eficácia de **Trelegy®** foi avaliada em um estudo de 24 semanas controlado por ativo com extensão de até 52 semanas em um subgrupo de pacientes (estudo CTT116853, FULFIL). A população demográfica ao longo dos dois braços de tratamento foi: média de idade de 63,9 anos, 85% brancos, 74% do sexo masculino e com histórico de tabagismo médio de 39,4 anos/maço, com 44% identificados como fumantes atuais. Na triagem, a média do percentual do VEF₁ pós-broncodilatador era de 45% e 65% dos pacientes reportaram histórico de uma ou mais exacerbações moderadas/graves no ano anterior.

Trelegy® administrado uma vez ao dia demonstrou melhora estatisticamente significativa na função pulmonar (definida pela alteração desde a linha de base do VEF₁ pré-dose na Semana 24; desfecho coprimário) comparado com budesonida/formoterol (BUD/FOR) 400/12 mcg administrado duas vezes ao dia (vide Tabela 1). O efeito broncodilatador de **Trelegy®** foi evidente desde o primeiro dia de tratamento e sustentado ao longo do período de tratamento de 24 semanas.

Trelegy® demonstrou melhora estatisticamente significativa em comparação a BUD/FOR na Semana 24 na Qualidade de Vida Relacionada à Saúde, mensurada pela pontuação total do Questionário Respiratório de St. George (SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*) (desfecho coprimário) e análise do percentual de respondedores do SGRQ, pontuação do Teste de Avaliação da DPOC (CAT: *COPD Assessment Test*) e análise do percentual de respondedores do CAT, e também para sintomas respiratórios mensurados usando a pontuação da Avaliação de Sintomas Respiratórios em DPOC (E-RS™: DPOC) e pontuações de subescalas ao longo das Semanas 21-24, falta de ar mensurada usando a pontuação do Índice de Dispneia Transicional (TDI: *Transitional Dyspnoea Index*) na Semana 24, e uso de medicação de resgate mensurado pelo número médio de eventos por dia ao longo das Semanas 1-24 (vide Tabela 1).

Trelegy® demonstrou redução estatisticamente significativa na taxa anual de exacerbações moderadas/graves (ou seja, que exigem tratamento com antibióticos ou corticosteroides ou hospitalização; extrapolado dos dados até a Semana 24) em comparação a BUD/FOR. Foi observada uma redução no risco de exacerbação moderada/grave com **Trelegy®** em comparação a BUD/FOR (com base na análise do tempo para a primeira exacerbação) (vide Tabela 1).

Tabela 1. Principais desfechos de eficácia até a Semana 24 (Estudo CTT116853)

	Trelegy® 100/62,5/25 mcg 1x/dia (n= 911)	BUD/FOR 400/12 mcg 2x/dia (n=899)	Comparação com BUD/FOR	
			Diferença do Tratamento (IC de 95%) valor de p	Razão do Tratamento (IC de 95%) valor de p
VEF ₁ pré-dose (L) na Semana 24, alteração média de LS a partir da linha de base (EP) ^{a, c}	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 (0,148, 0,194) p<0,001	-
Pontuação Total de SGRQ na Semana 24, alteração média de LS a partir da linha de base (EP) ^{a, f}	-6,6 (0,45)	-4,3 (0,46)	-2,2 (-3,5, -1,0) p<0,001	-
Percentual de respondedores de acordo com a pontuação total de SGRQ na Semana 24 ^{f, h}	50%	41%	-	1,41 ^b (1,16, 1,70) p<0,001
Taxa anual de exacerbação moderada/grave de DPOC durante o tratamento (com base nos dados até a Semana 24)	0,22	0,34	-	0,65 ^c (0,49, 0,86) p=0,002
Incidência de exacerbação moderada/grave de DPOC até a Semana 24, %	10%	14%	-	0,67 ^d (0,52, 0,88) p=0,004
E-RS: Pontuação total de DPOC durante as Semanas 21-24, alteração média de LS a partir da linha de base (EP) ^g	-2,31 (0,157)	-0,96 (0,160)	-1,35 (-1,79, -0,91) p<0,001	-
Percentual de respondedores de acordo com E-RS: Pontuação total de DPOC durante as Semanas 21-24, % ^{g, h}	47%	37%	-	1,59 ^b (1,30, 1,94) p<0,001
Pontuação focal de TDI na Semana 24, média de LS (EP) ^f	2,29 (0,096)	1,72 (0,099)	0,57 (0,30, 0,84) p<0,001	-
Respondedores de acordo com a pontuação focal de TDI na Semana 24, % ^{f, h}	61%	51%	-	1,61 ^b (1,33, 1,95) p<0,001
Porcentagem de dias de atividade diária com pontuação 2 (capaz de realizar mais atividades do que de costume) ao longo das Semanas 1-24, alteração média de LS a partir da linha de base (EP)	0,0 (0,38)	-0,1 (0,39)	0,1 (-0,9, 1,1) p=0,817	-
Número médio de eventos de uso de medicação de resgate por dia ao longo das Semanas 1-24, alteração média de LS a partir da linha de base (EP)	-0,1 (0,04)	0,1 (0,04)	-0,2 (-0,3, -0,1) p<0,001	-
Pontuação de CAT na Semana 24, alteração média de LS a partir da linha de base (EP) ^f	-2,5 (0,18)	-1,6 (0,19)	-0,9 (-1,4, -0,4) p<0,001	-
Respondedores de acordo com a pontuação de CAT na Semana 24, % ^h	53%	45%	-	1,44 ^b (1,19, 1,75) p<0,001

Abreviações: BUD= budesonida; FOR= formoterol; IC= intervalo de confiança; VEF₁= volume expiratório forçado no primeiro segundo; L= litros; LS= mínimos quadrados; mcg= microgramas; n= número na população com intenção de tratar; DP= desvio padrão; EP= erro padrão; SGRQ= Questionário Respiratório de St. George; CAT= Teste de Avaliação de DPOC; E-RS= Avaliação de Sintomas Respiratórios; TDI= Índice de Dispneia Transicional

^a Desfechos coprimários

^b Razão de Probabilidade.

^c Razão de Taxas.

^d Razão de Risco com base na análise de tempo até o primeiro evento

^e Diferença de tratamento estatisticamente significativa para FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR também observada nas Semanas 2, 4 e 12

^f Diferença de tratamento estatisticamente significativa para FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR também observada na Semana 4

^g Diferença de tratamento estatisticamente significativa para FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR também observada em cada um dos períodos de 4 semanas ao longo da duração do estudo

^h Resposta foi definida como uma redução de ≥ 4 unidades a partir da linha de base para SGRQ, uma redução de ≥ 2 unidades a partir da linha de base para a pontuação total de E-RS e para CAT e uma pontuação de ≥ 1 unidade para TDI

Os resultados de função pulmonar, qualidade de vida relacionada à saúde, sintomas e exacerbações em até 52 semanas de tratamento em um subconjunto de pacientes (n=430) foram consistentes com os resultados em até 24 semanas.

Estudo 2

A eficácia em longo prazo de **Trelegy**® (FF/UMEC/VI) administrado uma vez ao dia em pacientes com DPOC com um histórico de exacerbação moderada ou grave nos últimos 12 meses foi avaliada em um estudo de 52 semanas ativo-controlado com a associação em dose fixa de furoato de fluticasona/vilanterol (FF/VI) 100/25 mcg e umeclidínio/vilanterol (UMEC/VI) 62,5/25 mcg (randomização 2:2:1) (estudo CTT116855, IMPACT). A população demográfica ao longo dos três braços de tratamento foi: média de idade de 65 anos, 77% brancos, 66% do sexo masculino e com um histórico de tabagismo médio de 46,6 anos/maço, com 35% identificados como fumantes atuais. Na triagem, a média do percentual do VEF₁ pós-broncodilatador era de 46% e mais de 99% dos pacientes reportaram histórico de uma ou mais exacerbações moderadas/graves no ano anterior.

Pacientes tratados com **Trelegy**® demonstraram redução estatisticamente significativa na taxa anual de exacerbações moderadas/graves (desfecho principal) comparado com furoato de fluticasona/vilanterol e comparado com umeclidínio/vilanterol. Ver na Tabela 2 os resultados do desfecho de eficácia.

Tabela 2. Desfechos de eficácia principais (Estudo CTT116855)

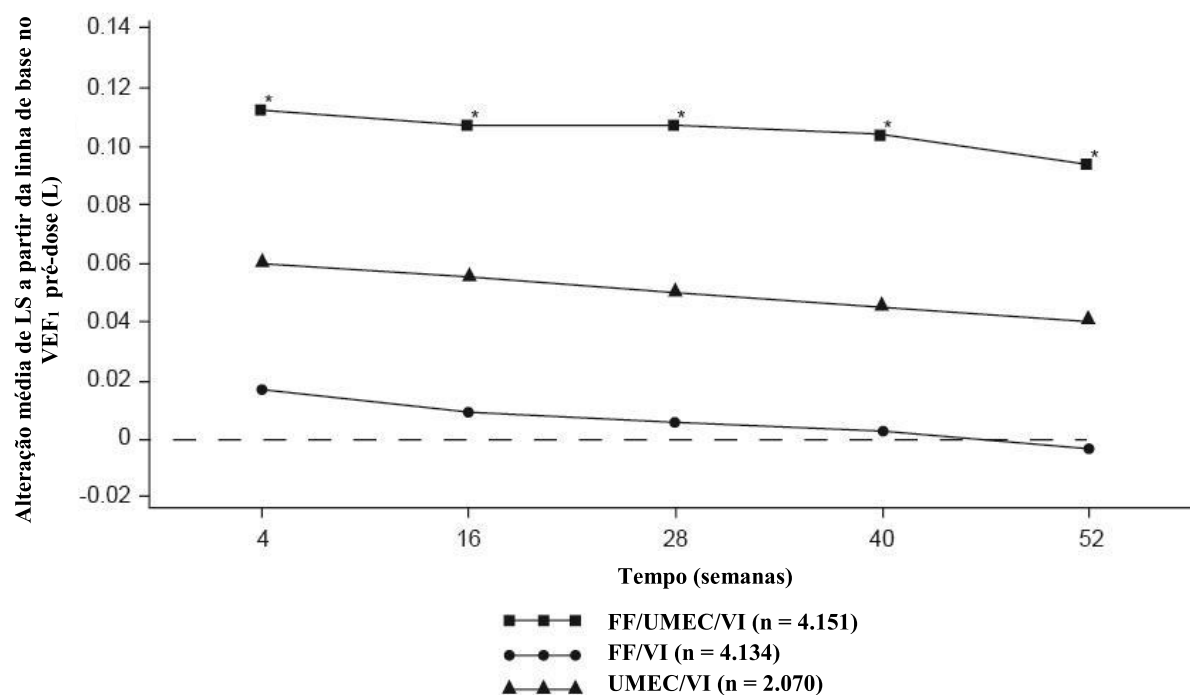
	Trelegy ® (n = 4.151)	FF/VI (n = 4.134)	UMEC/VI (n = 2.070)	Trelegy ® FF/VI vs.	Trelegy ® UMEC/VI vs.
Taxa de exacerbações moderadas/graves^a					
Exacerbações por ano	0,91	1,07	1,21		
Redução na taxa (%)				15%	25%
95% IC				10, 20	19, 30
Valor de p				p<0,001	p<0,001
Tempo até a primeira exacerbação moderada/grave					
Pacientes com um evento (%)	47%	49%	50%		
Redução do risco (%)				14,8%	16,0%
95% IC				9,3; 19,9	9,4; 22,1
Valor de p				p<0,001	p<0,001
Taxa de exacerbações graves					
Exacerbações por ano	0,13	0,15	0,19		
Redução na taxa (%)				13%	34%
95% IC				-1, 24	22, 44
Valor de p				p=0,064	p<0,001
VEF₁ pré-dose (L) na semana 52					
Alteração média de LS da linha de base (EP)	0,094 (0,004)	-0,003 (0,04)	0,040 (0,006)		
Diferença de tratamento				0,097	0,054
95% IC				0,085; 0,109	0,039; 0,069
Valor de p				p<0,001	p<0,001
Pontuação total no SGRQ na semana 52					
Alteração média de LS da linha de base (EP)	-5,5 (0,23)	-3,7 (0,24)	-3,7 (0,35)		
Diferença de tratamento				-1,8	-1,8
95% IC				-2,4; -1,1	-2,6; -1,0
Valor de p				p<0,001	p<0,001
Respondedores de acordo com a pontuação total do SGRQ na semana 52					
Respondedores ^b (%)	42%	34%	34%		
Razão de probabilidade				1,41	1,41
95% IC				1,29; 1,55	1,26; 1,57
Valor de p				p<0,001	p<0,001

IC= intervalo de confiança; VEF₁= volume expiratório forçado no primeiro segundo; L= litros; LS= mínimos quadrados; mcg= microgramas; n= número da população com intenção de tratar; EP= erro padrão; SGRQ= Questionário Respiratório de St. George
a Desfecho primário

b Definido com uma pontuação total no SGRQ de quatro unidades abaixo da linha de base ou menor

Os efeitos sobre a função pulmonar (mudança na linha de base do VEF₁ pré-dose) de **Trelegy**® comparado com FF/VI e UMEC/VI para o VEF₁ pré-dose foram observados em todos os intervalos de tempo ao longo do andamento do estudo de 52 semanas (ver Figura 1).

Figura 1. Alteração média dos mínimos quadrados (LS) da linha de base no VEF₁ pré-dose (L)



*p<0,001 versus FF/VI e p<0,001 versus UMEC/VI

A redução do número médio de ocasiões/dia do uso de medicação de resgate beta₂-agonista e a porcentagem de períodos de 24 horas sem a necessidade de uso de medicação de resgate foi estatisticamente significativa em pacientes que receberam **Trelegy**® comparado a FF/VI ou UMEC/VI nas semanas 49 a 52 (ver Tabela 3) e estas diferenças foram observadas ao longo do andamento do estudo de 52 semanas.

Pacientes que receberam **Trelegy**® tiveram uma redução significativamente maior estatisticamente nos despertares noturnos devido aos sintomas de DPOC comparado a FF/VI ou UMEC/VI nas semanas 49 a 52 (ver Tabela 3) e estas diferenças foram observadas ao longo do andamento do estudo de 52 semanas para UMEC/VI e para a maioria dos intervalos de tempo para FF/VI.

Tabela 3. Outros desfechos (Estudo CTT116855)

	Trelegy® (n = 4.151)	FF/VI (n = 4.134)	UMEC/VI (n = 2.070)	Trelegy® vs. FF/VI	Trelegy® vs. UMEC/VI
Número médio de ocasiões/dia do uso de medicação de resgate nas semanas 49 a 52					
Alteração média de LS a partir da linha de base (SE)	0,16 (0,031)	0,44 (0,032)	0,46 (0,045)		
Diferença de tratamento				-0,28	-0,30
95% IC				-0,37; -0,19	-0,41; -0,19
Valor de p				p<0,001	p<0,001
Porcentagem dos períodos de 24 horas sem necessidade de medicação de resgate nas semanas 49 a 52					
Alteração média de LS a partir da linha de base (SE)	-1,9 (0,61)	-7,1 (0,62)	-6,3 (0,89)		
Diferença de tratamento				5,2	4,4
95% IC				3,5; 6,9	2,3; 6,5
Valor de p				p<0,001	p<0,001
Despertares noturnos devido a sintomas de DPOC nas semanas 49 a 52					
Alteração média de LS a partir da linha de base (SE)	-0,21 (0,012)	-0,16 (0,013)	-0,12 (0,018)		
Diferença de tratamento				-0,05	-0,10
95% IC				-0,08; -0,01	-0,14; -0,05
Valor de p				p=0,005	p<0,001
IC=intervalo de confiança; LS=quadrados mínimos; n= número da população com intenção de tratar; SE=erro padrão.					

O tratamento com **Trelegy®** demonstrou melhora clinicamente significativa de -2,0 pontos na pontuação do Teste de Avaliação da DPOC (CAT) a partir da linha de base na semana 52. As diferenças foram estatisticamente significativas quando comparado com FF/VI (-0,5; 95% IC: -0,8 , -0,2; p<0,001) e com UMEC/VI (-0,4; 95% IC: -0,8 , -0,1; p=0,021). A taxa de resposta do CAT (definida como 2 unidades abaixo da linha de base ou inferior) na semana 52 foi estatisticamente significativamente maior para pacientes tratados com **Trelegy®** (42%) comparado a FF/VI (37%; razão de probabilidade 1,24; 95% IC: 1,14 , 1,36; p<0,001) e com UMEC/VI (36%; razão de probabilidade 1,28; 95% IC: 1,15 , 1,43; p<0,001).

A falta de ar, mensurada pela pontuação focal do Índice de Dispneia Transicional (TDI) na Semana 52, foi medida em um subgrupo de pacientes (n = 5.058 de 10 países: Bélgica, Canadá, República Tcheca, Dinamarca, Alemanha, Holanda, Polônia, Espanha, Reino Unido, EUA). O tratamento com **Trelegy®** (n = 2.029) demonstrou uma melhora estatisticamente significativa em comparação com FF / VI (n = 2.014). O LS da pontuação média total do TDI de 0,98 e 0,71, respectivamente, uma diferença de 0,27 (95% IC: 0,04 , 0,49; p = 0,020). Não foi observado um efeito estatisticamente significativo entre **Trelegy®** e UMEC / VI (n = 1.015), LS da pontuação média total do TDI de 0,98 e 0,89, respectivamente, uma diferença de 0,09 (IC 95%: -0,19, 0,37; p = 0,522). A proporção de respondedores pelo TDI (definida como pelo menos 1 unidade) foi estatisticamente significativamente maior para **Trelegy®** (36%) em comparação com FF/VI (29%; razão de probabilidade de 1,36; IC 95%: 1,19 , 1,55; p <0,001) e UMEC/VI (30%; razão de probabilidade 1,33; 95% IC: 1,13 , 1,57; p <0,001) na semana 52.

Outros estudos de eficácia de suporte

O estudo 200812 foi um estudo de não-inferioridade de 24 semanas (N=1.055) que comparou **Trelegy®** com furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg + umeclidínio 62,5 mcg, coadministrados como terapia com múltiplos dispositivos uma vez ao dia, a pacientes com histórico de exacerbações moderadas a graves nos últimos 12 meses. Neste estudo, **Trelegy®** foi não inferior comparado com FF/VI+UMEC na melhora do VEF₁ pré-dose a partir da linha de base na semana 24. A margem de não-inferioridade pré-estabelecida era de 50 mL.

Umeclidínio com furoato de fluticasona/vilanterol

Em dois estudos de 12 semanas, controlados por placebo (200109 e 200110), a adição de umeclidínio (62,5 mcg) ao furoato de fluticasona/vilanterol (100/25 mcg) uma vez ao dia em pacientes adultos com diagnóstico clínico de DPOC resultou em melhoras estatisticamente significativas e clinicamente relevantes no desfecho primário de VEF₁ pré-dose no dia 85, comparado à adição de placebo ao furoato de fluticasona/vilanterol (124 mL [IC de 95%: 93, 154, p<0,001] no estudo 200109 e 122 mL [IC de 95%: 91, 152, p<0,001] no estudo 200110).

Estudos de 12 meses com furoato de fluticasona /vilanterol

Dois estudos de 52 semanas, randomizados, duplo-cegos, de grupos paralelos (HZC102970 e HZC102871) compararam a taxa anual de exacerbações moderadas/graves em pacientes adultos com diagnóstico clínico de DPOC tratados com furoato de fluticasona/vilanterol ou com vilanterol uma vez ao dia. Os resultados de uma análise integrada de ambos os estudos mostraram que o tratamento com furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg, uma vez ao dia, resultou em uma redução de 27% na taxa anual de exacerbações moderadas/graves de DPOC, comparado com vilanterol (IC de 95%: 16, 37 [p<0,001]). Reduções no risco de exacerbação moderada/ grave (com base na análise do tempo até a primeira exacerbação) e na taxa de exacerbações exigindo uso de corticosteroides foram também observadas com furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg uma vez ao dia comparado com vilanterol.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol representam três classes de medicamentos: um corticosteroide sintético, um antagonista dos receptores muscarínicos de ação prolongada (também conhecido como LAMA ou anticolinérgico) e um agonista seletivo do receptor beta₂ de ação prolongada (LABA), respectivamente.

- **furoato de fluticasona**

O furoato de fluticasona é um corticosteroide com potente atividade anti-inflamatória. O mecanismo preciso através do qual o furoato de fluticasona atua sobre os sintomas da DPOC não é conhecido. Os corticosteroides demonstraram ter uma ampla gama de ações sobre múltiplos tipos celulares (*por exemplo*, eosinófilos, macrófagos, linfócitos) e mediadores (*por exemplo*, citocinas e quimiocinas) envolvidos na inflamação.

- **umeclidínio**

O umeclidínio é um antagonista dos receptores pan-muscarínicos de ação prolongada (também conhecido como anticolinérgico). O umeclidínio exerce sua atividade broncodilatadora inibindo competitivamente a ligação da acetilcolina com os receptores colinérgicos muscarínicos na musculatura lisa das vias aéreas e demonstra lenta reversibilidade do subtipo M3 do receptor muscarínico humano *in vitro* e uma longa duração da atividade *in vivo* quando a administração é feita diretamente nos pulmões em modelos pré-clínicos.

- **vilanterol**

O vilanterol é um LABA seletivo. Os efeitos farmacológicos de medicamentos agonistas do beta₂-adrenoceptor, incluindo vilanterol, são pelo menos em parte atribuíveis à estimulação da adenilato ciclase intracelular, a enzima que catalisa a conversão do trifosfato de adenosina (ATP) em 3'-5' adenosina monofosfato cíclica (AMP cíclico). O aumento dos níveis de AMP cíclico causa o relaxamento da musculatura lisa brônquica e a inibição da liberação de mediadores de hipersensibilidade imediata das células, especialmente dos mastócitos.

Efeitos farmacodinâmicos

- **Efeitos cardiovasculares**

O efeito de **Trelegy**® no intervalo QT não foi avaliado em um estudo completo de QT (TQT). Estudos completos de QT para furoato de fluticasona/vilanterol e umeclidínio/vilanterol não revelaram efeitos clinicamente relevantes sobre o intervalo QT em doses clínicas de furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol (veja abaixo).

O efeito de umeclidínio/vilanterol sobre o intervalo QT foi avaliado em um estudo de QT controlado por placebo e moxifloxacino, envolvendo a administração de umeclidínio/vilanterol 125/25 mcg ou 500/100 mcg uma vez ao dia por 10 dias em 103 voluntários saudáveis. A diferença média máxima nos prolongamentos do intervalo QT (corrigidos utilizando o método de Fridericia, QTcF) em relação ao placebo após a correção de linha de base foi de 4,3 (IC de 90%=2,2 a 6,4) milissegundos, vistos 10 minutos após a administração de umeclidínio/vilanterol 125/25 mcg e 8,2 (IC de 90%=6,2 a 10,2) milissegundos 30 minutos após a administração de umeclidínio/vilanterol 500/100 mcg. Não foi observado efeito clinicamente relevante no prolongamento do intervalo QT (corrigido utilizando o método de Fridericia) na dose de 125/25 mcg de umeclidínio/vilanterol. Além disso, não foram observados efeitos clinicamente significativos de umeclidínio/vilanterol no ritmo cardíaco durante o monitoramento com Holter por 24 horas em 281 pacientes que receberam umeclidínio/vilanterol 125/25 mcg uma vez ao dia por até 12 meses.

O efeito de furoato de fluticasona/vilanterol no intervalo QT foi avaliado em um estudo cruzado, duplo-cego, de múltiplas doses, controlado por placebo e positivo, em 85 voluntários saudáveis. A diferença média máxima (limite de confiança superior de 95%) em QTcF em relação ao placebo após a correção de linha de base foi de 4,9 (7,5) milissegundos e 9,6 (12,2) milissegundos vistos 30 minutos após a administração de 200/25 mcg de furoato de fluticasona/vilanterol e 800/100 mcg de furoato de fluticasona/vilanterol, respectivamente. Um aumento dependente da dose na frequência cardíaca também foi observado. A diferença média máxima (limite de confiança superior de 95%) na frequência cardíaca a partir do placebo após a correção de linha de base foi de 7,8 (9,4) batimentos/min e 17,1 (18,7) batimentos/min vistos 10 minutos após a administração de furoato de fluticasona/vilanterol 200/25 mcg e furoato de fluticasona/vilanterol 800/100 mcg, respectivamente.

Não foram observados efeitos clinicamente relevantes no intervalo QTc na revisão dos ECGs lidos centralmente dos 911 indivíduos com DPOC expostos a furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol por até 24 semanas, ou no subconjunto de 210 indivíduos expostos por até 52 semanas.

Farmacocinética

Quando furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol foram administrados em combinação por via inalatória através de um único inalador em indivíduos saudáveis, a farmacocinética de cada componente foi semelhante à observada quando cada uma dessas substâncias ativas foi administrada como combinação de furoato de fluticasona/vilanterol ou como combinação de umeclidínio/vilanterol, ou umeclidínio em monoterapia. Portanto, quando não houver estudos realizados com FF/UMEC/VI em combinação, foram utilizadas informações farmacocinéticas de estudos com FF/VI, UMEC/VI ou FF, UMEC ou VI em monoterapia.

Foram conduzidas análises de farmacocinética populacional para furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol usando uma combinação de dados farmacocinéticos de três estudos fase III em 821 indivíduos com DPOC. Nestas análises os níveis sistêmicos (C_{max} no estado de equilíbrio e AUC₀₋₂₄) de furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol após a administração de furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol em um único inalador (combinação tripla) estiveram dentro do intervalo dos níveis observados administrando furoato de fluticasona/vilanterol mais umeclidínio em dois inaladores, combinações duplas (furoato de fluticasona/vilanterol e umeclidínio/vilanterol), bem como monoterapias (furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol).

A análise de covariáveis demonstrou uma depuração aparente superior (42%) para FF na comparação entre FF/VI e FF/UMEC/VI; contudo, isto não é considerado clinicamente relevante.

Absorção

- **furoato de fluticasona**

Após a administração de **Trelegy**® por via inalatória em indivíduos saudáveis, a C_{max} de furoato de fluticasona ocorreu em 15 minutos. A biodisponibilidade absoluta de furoato de fluticasona quando administrado na forma de furoato de fluticasona/vilanterol por inalação foi, em média, de 15,2%, principalmente devido à absorção da porção inalada da dose que chega aos pulmões, com contribuição desprezível da

absorção oral. Após a administração repetida de furoato de fluticasona/vilanterol por via inalatória, alcançou-se o estado de equilíbrio dentro de 6 dias, com acúmulo de até 1,6 vez.

- **umeclidínio**

Após a administração de **Trelegy®** por via inalatória em indivíduos saudáveis, a $C_{\text{máx}}$ de umeclidínio ocorreu em 5 minutos.

A biodisponibilidade absoluta de umeclidínio quando administrado em monoterapia por inalação foi, em média, de 13%, com contribuição desprezível da absorção oral. Após a administração repetida de umeclidínio por via inalatória, alcançou-se o estado de equilíbrio dentro de 7 a 10 dias, com acúmulo de 1,5 a 2 vezes.

- **vilanterol**

Após a administração de **Trelegy®** por via inalatória em indivíduos saudáveis, a $C_{\text{máx}}$ de vilanterol ocorreu em 7 minutos.

A biodisponibilidade absoluta de vilanterol quando administrado na forma de furoato de fluticasona/vilanterol por inalação foi, em média, de 27%, com contribuição desprezível da absorção oral. Após a administração repetida de furoato de fluticasona/vilanterol por via inalatória, alcançou-se o estado de equilíbrio dentro de 6 dias, com acúmulo de 1,5 vez.

Distribuição

- **furoato de fluticasona**

Após a administração intravenosa de furoato de fluticasona a indivíduos saudáveis, o volume médio de distribuição foi de 661 litros. A ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* no plasma humano foi >99,6%.

- **umeclidínio**

Após a administração intravenosa de umeclidínio a indivíduos saudáveis, o volume médio de distribuição foi de 86 litros. A ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* no plasma humano foi, em média, de 89%.

- **vilanterol**

Após a administração intravenosa de vilanterol a voluntários saudáveis, o volume médio de distribuição em estado de equilíbrio foi de 165 litros. A ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* no plasma humano foi, em média, de 94%.

Metabolismo

- **furoato de fluticasona**

Estudos *in vitro* demonstraram que o furoato de fluticasona é metabolizado principalmente por CYP3A4 e é um substrato para o transportador glicoproteína P (P-gp). O furoato de fluticasona é metabolizado principalmente através da hidrólise do grupo S-fluorometil carbotioato em metabólitos com atividade corticosteroide significativamente reduzida. A exposição sistêmica aos metabólitos é baixa.

- **umeclidínio**

Estudos *in vitro* demonstraram que o umeclidínio é metabolizado principalmente pela CYP2D6 e é um substrato para o transportador P-gp. As principais vias metabólicas do umeclidínio são a oxidação (hidroxilação, O-desalquilação), seguida por conjugação (glicuronidação, etc.), resultando em uma gama de metabólitos com atividade farmacológica reduzida ou cuja atividade farmacológica não foi estabelecida. A exposição sistêmica aos metabólitos é baixa.

- **vilanterol**

Estudos *in vitro* demonstraram que o vilanterol é metabolizado principalmente por CYP3A4 e é um substrato para o transportador P-gp. A principal via metabólica é a O-desalquilação para uma gama de metabólitos com atividade de agonista β_1 e β_2 significativamente reduzida. Os perfis metabólicos plasmáticos após a administração oral de vilanterol em um estudo com radiomarcagem em seres humanos foram consistentes com o metabolismo de primeira passagem elevado. A exposição sistêmica aos metabólitos é baixa.

Interações entre medicamentos

Um estudo de doses repetidas foi realizado em indivíduos saudáveis com a combinação de furoato de fluticasona/vilanterol (200/25 mcg) e cetozonazol (400 miligramas, um forte inibidor de CYP3A4 e inibidor da Pgp). A administração concomitante aumentou a $AUC_{(0-24)}$ e $C_{\text{máx}}$ médias do furoato de fluticasona em 36% e 33%, respectivamente. O aumento na exposição ao furoato de fluticasona foi associado a uma redução de 27% no cortisol sérico médio ponderado em 0-24 horas. A administração concomitante aumentou a $AUC_{(0-1)}$ e $C_{\text{máx}}$ médias de vilanterol em 65% e 22%, respectivamente. O aumento na exposição ao vilanterol não foi associado a um aumento nos efeitos sistêmicos relacionados a β_2 -agonistas sobre a frequência cardíaca ou nível de potássio no sangue.

Furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol são substratos da P-gp. Um estudo de interação medicamentosa de doses repetidas realizado em indivíduos saudáveis que receberam umeclidínio/vilanterol ou umeclidínio e verapamil (240 miligramas), um inibidor de P-gp e inibidor moderado de CYP3A4, não revelou efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de vilanterol ou umeclidínio.

O efeito de um genótipo metabolizador lento de CYP2D6 na farmacocinética de umeclidínio em estado de equilíbrio foi avaliado em voluntários saudáveis (metabolizadores normais de CYP2D6 e metabolizadores lentos de CYP2D6). Não foi observada diferença clinicamente significativa

na exposição sistêmica ao umeclidínio (500 mcg, que é oito vezes maior do que a dose terapêutica) após a administração diária repetida por via inalatória em indivíduos metabolizadores normais e lentos de CYP2D6.

Eliminação

• furoato de fluticasona

A meia-vida de eliminação plasmática aparente de furoato de fluticasona após a administração de furoato de fluticasona/vilanterol por via inalatória foi, em média, de 24 horas. Após a administração intravenosa, a meia-vida da fase de eliminação foi, em média, de 15,1 horas. A depuração plasmática após a administração intravenosa foi de 65,4 litros/hora. A excreção urinária representou aproximadamente 2% da dose administrada por via intravenosa. Em humanos, após a administração oral, o furoato de fluticasona foi eliminado principalmente pela via metabólica, sendo os metabólitos excretados quase que exclusivamente nas fezes, com <1% da dose radioativa recuperada eliminada na urina.

• umeclidínio

A meia-vida de eliminação plasmática de umeclidínio após a administração por via inalatória por 10 dias foi, em média, de 19 horas, com 3% a 4% da droga excretados de forma inalterada na urina no estado de equilíbrio. A depuração plasmática após a administração intravenosa foi de 151 litros/hora. Após a administração intravenosa, aproximadamente 58% da dose radiomarcada administrada foram excretados nas fezes e aproximadamente 22% foram excretados na urina. A excreção de material relacionado ao medicamento nas fezes após a administração intravenosa indicou secreção na bile. Após a administração oral, 92% da dose radiomarcada administrada foram excretados principalmente nas fezes. Menos de 1% da dose administrada por via oral (1% da radioatividade recuperada) foi excretado na urina, o que sugere absorção desprezível após a administração oral.

• vilanterol

A meia-vida de eliminação plasmática de vilanterol após a administração por via inalatória por 10 dias foi, em média, de 11 horas. O *clearance* plasmático de vilanterol após a administração intravenosa foi de 108 litros/hora. Após a administração oral de vilanterol radiomarcado, 70% da radiomarcagem foram excretados na urina e 30% nas fezes. A principal via de eliminação do vilanterol foi a via metabólica, seguida pela excreção de metabólitos na urina e nas fezes.

Populações Especiais de Pacientes

Em uma análise farmacocinética populacional (n = 821), o impacto de covariantes demográficas (raça/etnia, idade, gênero, peso) na farmacocinética de furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol foram avaliadas. Insuficiências renal e hepática foram avaliadas em estudos com furoato de fluticasona/vilanterol ou umeclidínio/vilanterol.

• Raça

Em indivíduos do leste asiático com DPOC, (japoneses e descendentes do leste asiático) (n=113) que receberam furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol, as estimativas da AUC_{ss} de furoato de fluticasona foram, em média 30% maiores em comparação a indivíduos caucásianos. Entretanto, não é esperado que estas maiores exposições sistêmicas tenham um efeito clinicamente relevante na excreção sérica ou urinária de cortisol em 24 horas. Não houve efeito da raça na farmacocinética de umeclidínio ou vilanterol em indivíduos com DPOC.

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes que justificasse ajuste de dose na exposição sistêmica de furoato de fluticasona, umeclidínio ou vilanterol com base na raça.

• Idosos

Não foram observados efeitos clinicamente relevantes que justificasse ajuste da dose com base na idade.

Comprometimento renal

Trelegy® não foi avaliado em indivíduos com comprometimento renal. Entretanto, foram conduzidos estudos com furoato de fluticasona/vilanterol e umeclidínio/vilanterol.

Um estudo de farmacologia clínica de furoato de fluticasona/vilanterol demonstrou que a insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina <30 mL/min) não resultou em exposição significativamente maior ao furoato de fluticasona ou vilanterol ou efeitos sistêmicos mais acentuados de corticosteroides ou agonistas beta₂ de ação prolongada em comparação a indivíduos saudáveis.

Um estudo conduzido em indivíduos com insuficiência renal grave que receberam umeclidínio/vilanterol não demonstrou evidência de um aumento na exposição sistêmica ao umeclidínio ou ao vilanterol (C_{máx} e AUC). Foram conduzidos estudos *in vitro* de ligação proteica entre indivíduos com comprometimento renal grave e voluntários saudáveis, sendo que não foi observada evidência clinicamente significativa de alteração na ligação a proteínas.

Os efeitos da hemodiálise não foram estudados.

Comprometimento hepático

Trelegy® não foi avaliado em indivíduos com comprometimento hepático. Entretanto, foram conduzidos estudos com furoato de fluticasona/vilanterol e umeclidínio/vilanterol.

Após a administração repetida de furoato de fluticasona/vilanterol por 7 dias, foi observado um aumento na exposição sistêmica ao furoato de fluticasona (até três vezes, medida pela AUC₍₀₋₂₄₎) em indivíduos com insuficiência hepática (*Child-Pugh* A, B ou C) em comparação com indivíduos saudáveis. O aumento na exposição sistêmica ao furoato de fluticasona (furoato de fluticasona/vilanterol 200/25 mcg) em indivíduos com insuficiência hepática moderada (*Child-Pugh* B) foi associado a uma redução média de 34% no cortisol sérico, em comparação com

indivíduos saudáveis. Em indivíduos com insuficiência hepática grave (*Child-Pugh C*) que receberam furoato de fluticasona/vilanterol 100/12,5 mcg, não houve redução no cortisol sérico (aumento de 10% no cortisol sérico).

Após a administração repetida de furoato de fluticasona/vilanterol por 7 dias, não foi observado aumento significativo na exposição sistêmica ao vilanterol (C_{max} e AUC) em indivíduos com comprometimento hepático leve, moderado ou grave (*Child-Pugh A, B ou C*).

Não foram observados efeitos sistêmicos beta₂-adrenérgicos (frequência cardíaca ou potássio sérico) clinicamente relevantes da combinação de furoato de fluticasona/vilanterol em indivíduos com insuficiência hepática leve ou moderada (vilanterol, 25 mcg) ou com insuficiência hepática grave (vilanterol, 12,5 mcg), em comparação com indivíduos saudáveis.

Indivíduos com insuficiência hepática moderada não apresentaram evidências de aumento na exposição sistêmica a umeclidínio ou vilanterol (C_{max} e AUC). Foram conduzidos estudos *in vitro* de ligação proteica entre indivíduos com insuficiência hepática moderada e voluntários saudáveis, sendo que não foi observada evidência clinicamente significativa de alteração na ligação a proteínas.

O umeclidínio não foi avaliado em indivíduos com insuficiência hepática grave.

Outras características de pacientes

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes que justificassem ajuste da dose com base no efeito de sexo ou peso em indivíduos com DPOC. Metabolizadores lentos de CYP2D6 não demonstraram evidências de um efeito clinicamente significativo do polimorfismo genético de CYP2D6 na exposição sistêmica ao umeclidínio.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Trelegy® é contraindicado para pacientes com alergia grave à lactose ou à proteína do leite ou que tenham apresentado hipersensibilidade a furoato de fluticasona, umeclidínio, vilanterol ou qualquer um dos excipientes.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com alergia grave à lactose ou à proteína do leite.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso de **Trelegy®** não foi estudado em pacientes com asma e não é recomendado para essa população de pacientes.

Exacerbações

Trelegy® é destinado ao tratamento de manutenção da DPOC e não deve ser utilizado para alívio de sintomas agudos, ou seja, como terapia de resgate para o tratamento de episódios agudos de broncoespasmo. Os sintomas agudos devem ser tratados com um broncodilatador inalatório de ação rápida.

O aumento do uso de broncodilatadores de ação rápida para alívio sintomático indica uma deterioração do controle e os pacientes devem ser examinados por um médico.

Os pacientes não devem interromper a terapia com **Trelegy®** sem a supervisão de um médico, uma vez que os sintomas podem recorrer após a descontinuação.

Broncoespasmo paradoxal

Assim como acontece com outras terapias inalatórias, o broncoespasmo paradoxal pode ocorrer com um aumento imediato no chiado após a administração, podendo ser potencialmente fatal. O tratamento com **Trelegy®** deve ser descontinuado imediatamente, o paciente deve ser avaliado e terapia alternativa instituída se necessário.

Efeitos cardiovasculares

Efeitos cardiovasculares, como arritmias cardíacas, por exemplo, fibrilação atrial e taquicardia, podem ser observados após a administração de antagonistas dos receptores muscarínicos ou agentes simpaticomiméticos, incluindo umeclidínio ou vilanterol, respectivamente. Portanto, **Trelegy®** deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença cardiovascular instável ou potencialmente fatal.

Pacientes com comprometimento hepático

Os pacientes com insuficiência hepática moderada a grave em tratamento com **Trelegy®** devem ser monitorados para reações adversas sistêmicas relacionadas a corticosteroides (ver o item Farmacocinética – Populações Especiais de Pacientes).

Efeitos sistêmicos de corticosteroides

Efeitos sistêmicos podem ocorrer com qualquer corticosteroide inalatório, particularmente em altas doses prescritas por longos períodos. A probabilidade de ocorrência de tais efeitos é muito menor do que com corticosteroides orais. Possíveis efeitos sistêmicos incluem supressão do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA), redução na densidade mineral óssea, catarata, glaucoma e coriorretinopatia serosa central (CSCR).

Assim como todos os medicamentos que contêm corticosteroides, **Trelegy®** deve ser administrado com cautela em pacientes com tuberculose pulmonar ou em pacientes com infecções crônicas ou não tratadas.

Atividade antimuscarínica

Consistentemente com sua atividade antimuscarínica, **Trelegy®** deve ser utilizado com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo fechado ou retenção urinária.

Pneumonia

Em linha com o conhecido efeito da classe de corticosteroides inalatórios, eventos de pneumonia (inclusive pneumonias resultando em hospitalização) foram observados em pacientes com DPOC que receberam **Trelegy®**. Em alguns casos, eventos fatais de pneumonia foram



relatados com o uso de medicamentos corticosteroides inalatórios contendo furoato de fluticasona, incluindo **Trelegy**® (ver o item Reações Adversas). Os médicos devem permanecer alertas para o possível desenvolvimento de pneumonia em pacientes com DPOC, uma vez que as características clínicas de tais infecções se sobrepõem aos sintomas das exacerbações de DPOC. Os fatores de risco para pneumonia em pacientes com DPOC que receberam medicamentos contendo corticosteroides inalatórios incluem tabagistas, pacientes com histórico de pneumonia, pacientes com baixo índice de massa corporal e pacientes com DPOC grave. Esses fatores devem ser considerados quando **Trelegy**® for prescrito e o tratamento deve ser reavaliado em caso de ocorrência de pneumonia.

Gravidez e Lactação

• Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de **Trelegy**® sobre a fertilidade humana. Estudos em animais não indicam efeitos sobre a fertilidade de animais machos ou fêmeas (ver o item Dados de segurança pré-clínica).

• Gravidez

Os dados sobre o uso de **Trelegy**® em mulheres grávidas são insuficientes. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva após a administração de beta₂-agonistas ou corticosteroides (ver o item Dados de segurança pré-clínica).

Trelegy® somente deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício esperado à mãe justificar o potencial risco ao feto.

Categoria C de risco na gravidez.

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

• Lactação

Não se sabe se furoato de fluticasona, umeclidínio, vilanterol ou seus metabólitos são excretados no leite materno. Entretanto, outros corticosteroides, antagonistas muscarínicos e beta₂-agonistas são detectados no leite humano. Não se pode excluir um risco a recém-nascidos/bebês que estejam sendo amamentados.

Considerando-se o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher, **Trelegy**® deve ser utilizado durante a amamentação se o benefício esperado justificar o potencial risco para o bebê.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos para investigar o efeito de furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol sobre a capacidade de realizar tarefas que exijam julgamento, habilidades motoras ou cognitivas.

Não é esperado um efeito prejudicial sobre essas atividades considerando a farmacologia do furoato de fluticasona, umeclidínio ou vilanterol em dose clínicas.

Este medicamento contém LACTOSE.

Este medicamento pode causar doping.

Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos farmacológicos e toxicológicos observados com furoato de fluticasona, umeclidínio ou vilanterol em estudos não clínicos foram aqueles tipicamente associados com glicocorticoides, antagonistas dos receptores muscarínicos ou agonistas dos receptores beta₂-adrenérgicos.

A administração da combinação de furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol a cães não resultou em nova toxicidade significativa ou exacerbação importante dos achados esperados associados com furoato de fluticasona, umeclidínio ou vilanterol isolados.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade, mutagenicidade ou diminuição da fertilidade com **Trelegy**®, no entanto, estão disponíveis estudos para os componentes individuais, furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol, conforme descrito abaixo.

Carcinogênese/mutagênese

O furoato de fluticasona não foi genotóxico em uma bateria padrão de estudos e não foi carcinogênico em estudos sobre inalação contínua em camundongos ou ratos em exposições de AUC 1,4 ou 2,9 vezes, respectivamente, à de humanos tratados com furoato de fluticasona 100 mcg.

O umeclidínio não foi genotóxico em uma bateria padrão de estudos e não foi carcinogênico em estudos sobre inalação contínua em camundongos ou ratos em exposições ≥ 20 ou ≥ 17 vezes superior à exposição clínica humana a umeclidínio 62,5 mcg, com base na AUC, respectivamente.

Estudos de toxicidade genética indicam que o vilanterol não representa um risco genotóxico para humanos. De acordo com os achados para outros beta₂-agonistas, em estudos sobre inalação contínua, o vilanterol causou efeitos proliferativos no sistema reprodutor de camundongos e ratos fêmeas e na glândula pituitária de ratos. Considerando-se a AUC, não houve aumento da incidência de tumores em ratos ou camundongos em exposições de 0,9 vez ou 22 vezes à exposição clínica humana ao vilanterol na dose de 25 mcg, respectivamente.

Toxicologia Reprodutiva

O furoato de fluticasona, o umeclidínio e o vilanterol não apresentaram efeitos adversos sobre a fertilidade masculina ou feminina em ratos.

O furoato de fluticasona não foi teratogênico em ratos ou coelhos, mas retardou o desenvolvimento em ratos e causou aborto em coelhos em doses inalatórias tóxicas às mães. Não foram observados efeitos no desenvolvimento de ratos em exposições 6,6 vezes superiores à exposição

clínica humana em 100 mcg, com base na AUC. O furoato de fluticasona não apresentou efeito adverso no desenvolvimento pré-natal ou pós-natal de ratos.

O umeclidínio não foi teratogênico em ratos ou coelhos. Em um estudo pré-natal e pós-natal, a administração subcutânea de umeclidínio em ratos resultou em redução do ganho de peso gestacional e do consumo de alimentos e em ligeira redução do peso corporal pré-desmame dos filhotes das fêmeas que receberam a dose de 180 mcg/kg/dia (aproximadamente 61 vezes a exposição clínica humana de 62,5 mcg de umeclidínio, com base na AUC).

O vilanterol não foi teratogênico em ratos. Em estudos de inalação em coelhos, o vilanterol causou efeitos semelhantes aos vistos com outros beta₂-agonistas (fenda palatina, pálpebras abertas, fusão do esterno e má rotação/flexão dos membros). Quando administrado subcutaneamente, não houve efeitos em exposições 62 vezes maior que a exposição clínica na dose de 25 mcg, com base na AUC. O vilanterol não apresentou efeito adverso no desenvolvimento pré-natal ou pós-natal de ratos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelo furoato de fluticasona, umeclidínio ou vilanterol em doses clínicas são consideradas improváveis devido às baixas concentrações plasmáticas alcançadas após a administração por via inalatória.

Interação com betabloqueadores

Bloqueadores beta₂-adrenérgicos podem enfraquecer ou antagonizar o efeito de agonistas de beta₂-adrenérgicos, como vilanterol. Caso betabloqueadores sejam necessários, betabloqueadores cardioseletivos devem ser considerados; entretanto, deve-se tomar cuidado durante o uso concomitante de betabloqueadores, tanto seletivos quanto não seletivos.

Interação com inibidores da CYP3A4

O furoato de fluticasona e o vilanterol, ambos componentes de **Trelegy®**, são rapidamente eliminados por um extenso metabolismo de primeira passagem mediado pela enzima CYP3A4.

Recomenda-se cuidado ao realizar a administração concomitante com inibidores fortes de CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, ritonavir), uma vez que existe potencial para exposição sistêmica elevada a furoato de fluticasona e vilanterol, o que poderia levar a um aumento no potencial para reações adversas (ver o item Farmacocinética).

Outros antimuscarínicos de ação prolongada e agonistas beta₂-adrenérgicos de ação prolongada

A administração concomitante de **Trelegy®** com outros antagonistas muscarínicos de ação prolongada ou agonistas beta₂-adrenérgicos de ação prolongada não foi estudada e não é recomendada, uma vez que pode potencializar as reações adversas (ver o item Reações adversas e Superdosagem).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Após aberto, válido por 1 mês.

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

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

Aspectos físicos/características organolépticas

O inalador plástico consiste de um dispositivo cinza claro, com tampa bege e um contador de doses, embalado em uma bandeja de alumínio contendo dessecante. A bandeja é vedada com uma tampa laminada destacável.

O inalador Ellipta® contém duas tiras de strip com 14 ou 30 doses regularmente distribuídas, cada uma contendo um pó branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Trelegy® é indicado apenas para inalação por via oral.

Após a inalação, o paciente deve enxaguar sua boca com água, sem engolir.

Populações

• Adultos

A dose recomendada e a dose máxima é de uma inalação de **Trelegy®** 100/62,5/25 mcg uma vez ao dia, no mesmo horário todos os dias.

• Crianças e adolescentes

O uso em pacientes com menos de 18 anos de idade não é relevante, dada a indicação deste medicamento.

• Idosos

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com mais de 65 anos de idade (ver o item Farmacocinética – Populações Especiais de Pacientes).

• Comprometimento renal

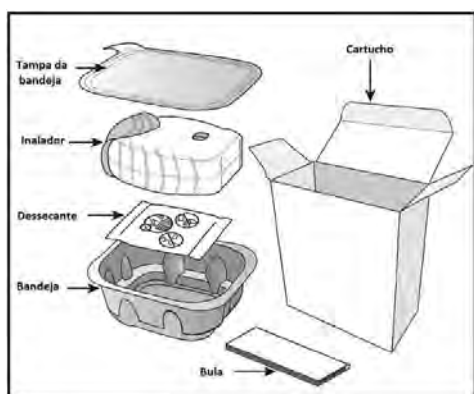
Não é necessário ajuste de dose para pacientes com comprometimento renal (ver o item Farmacocinética – Populações Especiais de Pacientes).

• Comprometimento hepático

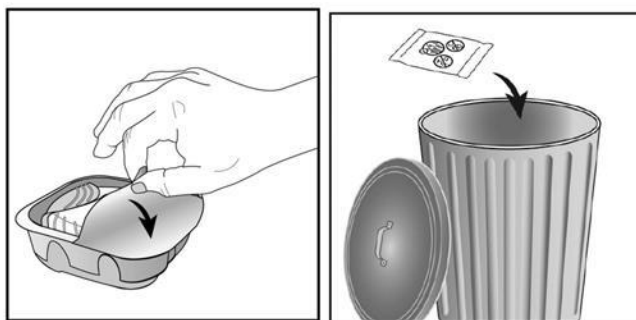
Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático. O umeclidínio não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (ver o item Advertências e Precauções e Farmacocinética - Populações Especiais de Pacientes).

Modo de uso

O cartucho de Trelegy® contém:



O inalador é fornecido em uma bandeja selada. Não abra a bandeja até que esteja pronto para inalar uma dose do medicamento. Quando estiver pronto para usar o inalador, remova a tampa da bandeja. A bandeja contém um sachê dessecante, cuja função é reduzir a umidade. Deve-se descartar esse dessecante. Não se deve ingerir nem inalar esse material.



Quando o inalador é retirado da bandeja selada, estará na posição “fechado”. Não abra o inalador até que esteja pronto para inalar uma dose do medicamento. Anote a “data de descarte” no rótulo do inalador. A data de descarte é um mês após a data de abertura da bandeja. Após essa data o inalador não deverá ser utilizado.

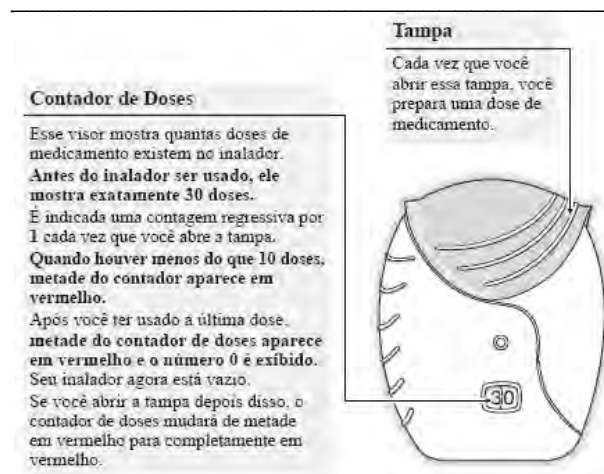
As instruções a seguir para o inalador Ellipta® com 30 doses também se aplicam ao inalador com 14 doses.

a) Ler antes de iniciar a inalação:

Se a tampa for aberta e fechada sem que o medicamento seja inalado, a dose será perdida.

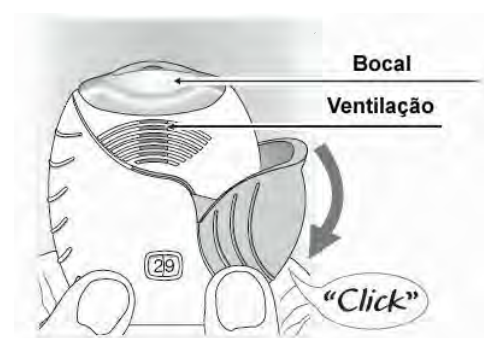
A dose perdida será mantida com segurança dentro do inalador, porém não estará mais disponível para uso.

Não é possível em uma mesma inalação ocorrer o uso de dose dupla ou dose extra.

**b) Como preparar uma dose:**

A tampa só deve ser aberta quando você estiver pronto para inalar a dose. Não agite o inalador.

- Deslize a tampa completamente para baixo até você ouvir um clique.



- O medicamento está pronto para ser inalado. Para confirmar, o contador de doses mostrará que há uma dose a menos.
- Se o contador de doses não realizar a contagem regressiva quando você ouvir o clique, o inalador não fornecerá o medicamento. Leve o inalador para o farmacêutico para aconselhamento.
- NÃO AGITE o inalador em momento algum.

c) Como inalar o medicamento:

- Segurando o inalador longe da boca, expire confortavelmente o máximo que puder. Não expire dentro do inalador.
- Coloque o bocal entre os lábios e feche-os firmemente ao redor do bocal. Não bloqueie a ventilação com os dedos.



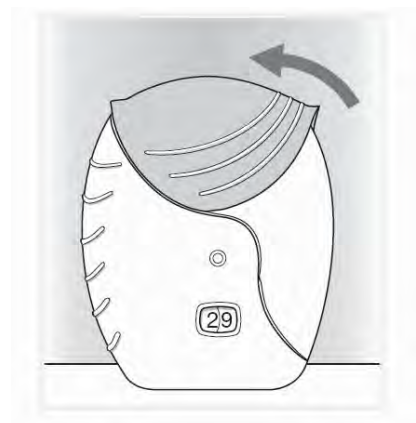
Seus lábios se ajustam sobre o formato arredondado do bocal para inalação.

- Faça uma inspiração longa, constante e profunda pela boca. Segure essa inspiração por pelo menos 3 ou 4 segundos.
- Remova o inalador Ellipta® da boca.
- Expire lenta e suavemente.
- Enxágue a boca com água sem engolir, depois de usar o inalador.

O paciente poderá não sentir o gosto ou perceber o uso do medicamento, mesmo quando usar o inalador Ellipta® corretamente.

Caso deseje limpar o bocal, use um pano seco antes de fechar a tampa.

d) Fechar o inalador:



- Deslize a tampa para cima o mais distante possível até fechar o bocal.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de Estudos Clínicos

O perfil de segurança de **Trelegy**® baseia-se em dados de três estudos clínicos.

O primeiro estudo incluiu dados de segurança de 911 pacientes com DPOC que receberam doses de **Trelegy**® 100/62,5/25 mcg uma vez ao dia por até 24 semanas, dos quais 210 pacientes receberam **Trelegy**® 100/62,5/25 mcg uma vez ao dia, por até 52 semanas com um comparador ativo (estudo CTT116853, FULFIL).

O segundo estudo incluiu dados de segurança de 4.151 pacientes com DPOC que receberam **Trelegy**® 100/62,5/25 mcg uma vez ao dia por até 52 semanas, com dois comparadores ativos (estudo CTT116855, IMPACT).

O terceiro estudo incluiu dados de segurança de 527 pacientes com DPOC que receberam furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol 100/62,5/25 mcg e 528 pacientes com DPOC que receberam furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg + umeclidínio 62,5 mcg uma vez ao dia por até 24 semanas (Estudo 200812).

Nos casos em que as frequências das reações adversas foram diferentes entre os estudos, a de maior frequência é reportada. As reações adversas apresentadas a seguir estão listadas por frequência:

Reação muito comum (>1/10): nasofaringite

Reações comuns (>1/100 e <1/10): pneumonia, infecção do trato respiratório superior, bronquite, faringite, rinite, sinusite, gripe, candidíase oral e de faringe, infecção do trato urinário, infecção viral do trato respiratório, cefaleia, tosse, dor orofaríngea, disfonia, artralgia, dorsalgia, constipação.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): disgeusia, taquicardia supraventricular, taquicardia, fibrilação atrial, fraturas, boca seca.

Descrição de determinadas reações adversas

Pneumonia (ver o item Advertências e Precauções)

Em um total de 1810 pacientes com DPOC avançada (VEF₁ média após broncodilatador na triagem de 45% do previsto, desvio padrão [DP]13%), 65% dos que apresentaram uma exacerbação moderada/grave da DPOC no ano anterior à sua entrada no estudo (estudo CTT116853), uma maior incidência de eventos de pneumonia foi relatada nos pacientes que receberam **Trelegy®** (20 pacientes, 2%) do que nos pacientes que receberam budesonida/formoterol (7 pacientes, <1%). Ocorreu pneumonia exigindo hospitalização em 1% dos pacientes que receberam **Trelegy®** e <1% de pacientes que receberam budesonida/formoterol em até 24 semanas. Um caso fatal de pneumonia foi relatado em um paciente que recebeu **Trelegy®**. No subconjunto de 430 pacientes tratados por até 52 semanas, a incidência de eventos de pneumonia relatados no braço tratado com **Trelegy®** e no braço tratado com budesonida/formoterol foi igual a 2%.

Em um estudo de 52 semanas, um total de 10.355 pacientes com DPOC com um histórico de 1 ou mais exacerbações moderadas ou graves nos 12 meses anteriores (triagem VEF₁ pós-broncodilatador 46%, DP 15%) (estudo CTT116855), a incidência de pneumonia foi de 8% para **Trelegy®** (n=4.151), 7% para furoato de fluticasona/vilanterol (n=4.134), e 5% para umeclidínio/vilanterol (n=2.070). Houve pneumonia fatal em 12 dos 4.151 pacientes (3,5 por 1.000 pacientes-ano) recebendo **Trelegy®**, 5 de 4.134 pacientes (1,7 por 1.000 pacientes-ano) recebendo furoato de fluticasona/vilanterol, e 5 de 2.070 pacientes (2,9 por 1.000 pacientes-ano) recebendo umeclidínio/vilanterol.

A incidência de eventos de pneumonia com **Trelegy®** é comparável com a observada com furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg em estudos clínicos em DPOC.

Dados pós-comercialização

Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000): reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, angiodema, urticária, rash, retenção urinária, disúria, hiperglicemia, ansiedade, tremores, aumento da pressão intraocular, palpitações e espasmos musculares.

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): visão turva, glaucoma e dor nos olhos.

Atenção: este produto é um medicamento novo 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 os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há dados disponíveis de estudos clínicos em relação à superdosagem com **Trelegy®**.

Sintomas e sinais

Uma superdosagem de **Trelegy®** pode produzir sinais, sintomas ou efeitos adversos associados às ações farmacológicas dos seus componentes individuais (ver o item Advertências e Precauções e Farmacodinâmica).

Tratamento

Não há tratamento específico para superdosagem com **Trelegy®**. Em caso de superdosagem, o paciente deve receber tratamento de suporte com monitoramento apropriado, conforme necessário.

O uso de betabloqueadores cardiosseletivos só deve ser considerado para efeitos intensos da superdosagem de vilanterol que sejam clinicamente preocupantes e não responsivos às medidas de suporte. Os medicamentos betabloqueadores cardiosseletivos devem ser utilizados com cautela em pacientes com histórico de broncoespasmo.

Deve-se instituir controle complementar quando houver indicação clínica ou quando recomendado pelo centro nacional de intoxicações, quando disponível.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0344.

Farm. Resp.: Ana Carolina Carotta Anacleto

CRF-RJ Nº 11580

Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited.

Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Reino Unido

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464, Rio de Janeiro, RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

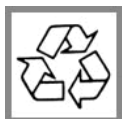
Trelegy®

Modelo de texto de bula para o profissional de saúde



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

L1862_Trelegy_po_inalacao_GDS12



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/02/2023.



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Trelegy®

furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol

APRESENTAÇÃO

Trelegy® é um pó para inalação por via oral contido em dois strips de alumínio, sendo um strip com furoato de fluticasona e um strip com umeclidínio + vilanterol, acondicionados em um dispositivo plástico (Ellipta®) com 14 ou 30 doses.

O dispositivo Ellipta® é embalado em uma bandeja com tampa laminada.

Cada inalação de **Trelegy®** fornece uma dose de 92/55/22 mcg de furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol. Isso corresponde a uma dose teórica de 100 mcg de furoato de fluticasona, 62,5 mcg de umeclidínio e 25 mcg de vilanterol.

USO INALATÓRIO POR VIA ORAL USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada dose contém:

furoato de fluticasona.....	100 mcg
umeclidínio (equivalente a 74,2 mcg de brometo de umeclidínio).....	62,5 mcg
vilanterol (equivalente a 40 mcg de trifenatato de vilanterol).....	25 mcg
Excipientes: lactose monoidratada, estearato de magnésio. q.s.p.	1 dose

USO INALATÓRIO POR VIA ORAL USO ADULTO

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Trelegy® é indicado para o tratamento de manutenção de pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada (e um histórico documentado de ≥ 2 exacerbações moderadas ou ≥ 1 exacerbação grave nos últimos 12 meses) ou DPOC grave a muito grave, que não estejam adequadamente tratados com monoterapia ou terapia dupla.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O furoato de fluticasona pertence a um grupo de medicamentos chamados corticosteroides, muitas vezes simplesmente chamados de corticoides. Os corticosteroides reduzem a inflamação. Eles reduzem o inchaço e a irritação nas pequenas passagens de ar nos pulmões e, assim, amenizam os problemas respiratórios.

O umeclidínio e o vilanterol pertencem a um grupo de medicamentos chamados broncodilatadores. Eles agem em conjunto para ajudar a dilatar as vias aéreas, tornando mais fácil a entrada e a saída de ar dos pulmões.

Quando **Trelegy®** é utilizado regularmente, ele pode ajudar no controle dos problemas respiratórios relacionados à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), minimizando os efeitos da doença na sua vida cotidiana.

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ocorre quando as vias aéreas ficam inflamadas, espessadas e mais estreitas, muitas vezes devido ao tabagismo. É uma condição de longo prazo que piora lentamente. Os sintomas incluem falta de ar, tosse, desconforto no peito e tosse com catarro.



3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O uso de **Trelegy®** é contraindicado para pacientes com alergia grave à lactose ou à proteína do leite ou que tenham apresentado hipersensibilidade ao furoato de fluticasona, umeclidínio, vilanterol ou a qualquer um dos componentes da formulação (ver o item Composição).

Se achar que qualquer uma dessas condições se aplica ao seu caso, não use **Trelegy®** antes de consultar seu médico.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com alergia grave à lactose ou à proteína do leite.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Converse com o seu médico antes de usar **Trelegy®**:

- se você tem asma
- se você tem problemas cardíacos ou pressão alta
- se você tem doença hepática, uma vez que você pode ter uma probabilidade de apresentar efeitos colaterais
- se você tem tuberculose, ou quaisquer infecções não tratadas ou de longa duração
- se você tem um problema ocular chamado glaucoma
- se você tem a próstata aumentada, dificuldade de urinar ou obstrução da bexiga.

Trelegy® ajuda a controlar a DPOC quando usado regularmente. Se seus sintomas de DPOC (falta de ar, chiado, tosse) não melhorarem, piorarem ou se você estiver usando seu medicamento de ação rápida com maior frequência, informe seu médico o mais rápido possível.

Em caso de dificuldades respiratórias imediatas: procure assistência médica.

Se você sentir dor no peito, tosse, chiado ou falta de ar logo após o uso de **Trelegy®**, suspenda o uso imediatamente e informe seu médico o mais rápido possível.

Infecção pulmonar

Pelo fato de estar utilizando esse medicamento para DPOC, você pode estar mais suscetível ao desenvolvimento de uma infecção pulmonar conhecida como pneumonia. Veja o item 8, “Quais os males que este medicamento podem me causar?” para obter informações sobre para quais sintomas você deve estar atento, enquanto estiver utilizando esse medicamento. Informe o seu médico o mais rápido possível, caso desenvolva qualquer um desses sintomas.

Visão turva ou outras alterações visuais: fale com seu médico se você notar tais sintomas.

Se você usa outros medicamentos, além de Trelegy®:

Informe seu médico ou farmacêutico se você está tomando, tomou recentemente ou pode vir a tomar qualquer outro medicamento. Isso inclui medicamentos obtidos sem prescrição médica.

Alguns medicamentos podem afetar a maneira como **Trelegy®** age ou aumentar a possibilidade de você apresentar efeitos colaterais. Esses incluem:

- medicamentos chamados betabloqueadores, utilizados para o tratamento de pressão alta ou outros problemas cardíacos
- cetozonazol, utilizados para o tratamento de infecções fúngicas
- ritonavir, utilizados para o tratamento de HIV
- outros medicamentos de ação prolongada semelhantes a esse medicamento, que são usados para tratar problemas respiratórios.

Gravidez e lactação



Se você está grávida, pensa que pode estar grávida ou planeja engravidar, não use **Trelegy®** sem consultar o seu médico. Ele irá considerar o benefício para você e o risco para seu bebê de usar **Trelegy®** durante a gravidez.

Não se sabe se os ingredientes de **Trelegy®** podem passar para o leite materno. Se você estiver amamentando, fale com seu médico antes de usar **Trelegy®**.

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

Este medicamento contém LACTOSE.

Este medicamento pode causar doping.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento

O produto deve ser mantido em sua embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Após aberto, válido por 1 mês.

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

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

Aspectos físicos/características organolépticas

O inalador plástico Ellipta® consiste de um dispositivo cinza claro, com tampa bege e um contador de doses, embalado em uma bandeja de alumínio contendo dessecante. A bandeja é vedada com uma tampa laminada destacável.

O inalador Ellipta® contém duas tiras de strip com 14 ou 30 doses regularmente distribuídas, cada uma contendo um pó branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

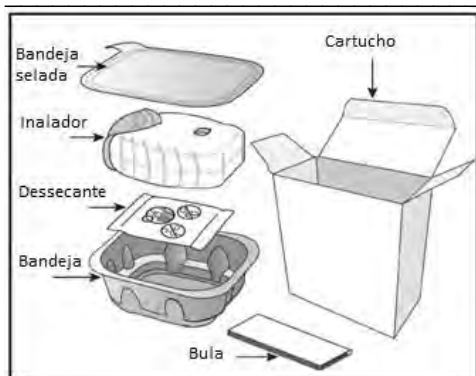
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

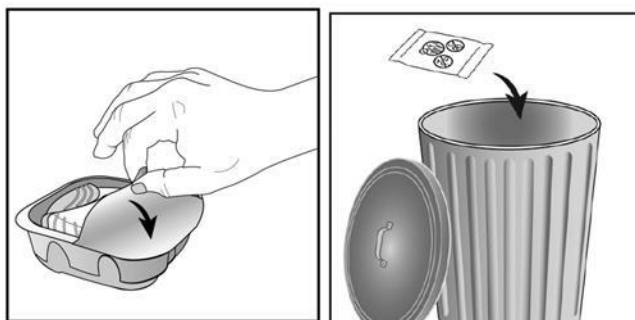
Modo de uso

Quando você usar o inalador Ellipta® pela primeira vez, não será necessário verificar se ele está funcionando adequadamente. Você também não precisa prepará-lo para uso de um modo especial. Apenas siga as instruções abaixo.

O cartucho de **Trelegy®** contém:



O inalador é fornecido em uma bandeja selada. Não abra a bandeja até que esteja pronto para inalar uma dose do medicamento. Quando estiver pronto para usar o inalador, remova a tampa da bandeja. A bandeja contém um sachê dessecante, cuja função é reduzir a umidade. Deve-se descartar esse dessecante. Não se deve ingerir nem inalar esse material.



Quando o inalador é retirado da bandeja selada, estará na posição “fechado”. Não abra o inalador até que esteja pronto para inalar uma dose do medicamento. Anote a “data de descarte” no rótulo do inalador. A data de descarte é 1 mês após a data de abertura da bandeja. Após essa data, o inalador não deverá ser utilizado.

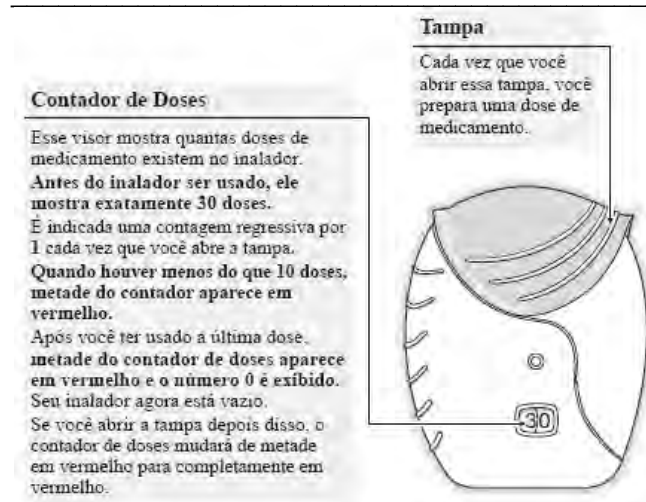
As instruções abaixo para o inalador Ellipta® com 30 doses também se aplicam ao inalador com 14 doses.

a) Leia as instruções a seguir antes de iniciar a inalação:

Se abrir e fechar a tampa sem inalar o medicamento, você perderá a dose.

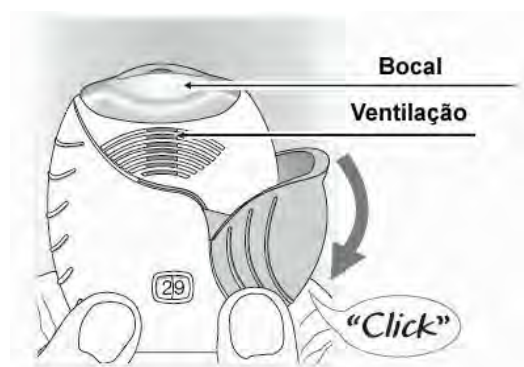
A dose perdida será mantida com segurança dentro do inalador, porém não estará mais disponível para uso.

Não é possível em uma mesma inalação ocorrer o uso de dose dupla ou dose extra.

**b) Como preparar a dose:**

A tampa só deve ser aberta quando você estiver pronto para inalar a dose. Não agite o inalador.

- Deslize a tampa completamente para baixo até você ouvir um clique.



- O medicamento está pronto para ser inalado. Para confirmar isso, o contador de doses mostrará que há uma dose a menos.
- Se o contador de doses não realizar a contagem regressiva quando você ouvir o clique, o inalador não fornecerá o medicamento. Leve o inalador para o farmacêutico para aconselhamento.
- Não agite o inalador em momento algum.

c) Como inalar o medicamento:

- Segurando o inalador longe da boca, expire confortavelmente o máximo que puder. Não expire dentro do inalador.
- Coloque o bocal entre os lábios e feche-os firmemente ao redor do bocal. Não bloqueie a ventilação com os dedos.



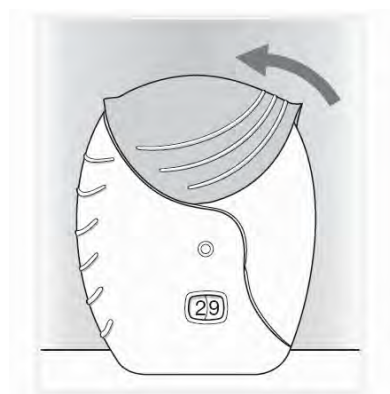
Seus lábios se ajustam sobre o formato arredondado do bocal para inalação.

- Faça uma inspiração longa, constante e profunda pela boca. Segure essa inspiração por pelo menos 3 ou 4 segundos.
- Remova o inalador Ellipta® da boca.
- Expire lenta e suavemente.
- Enxágue a boca com água sem engolir, depois de usar o inalador.

Mesmo quando usar o inalador Ellipta® corretamente, você poderá não sentir o gosto ou perceber o uso do medicamento.

Caso deseje limpar o bocal, use um pano seco antes de fechar a tampa.

d) Fechar o inalador:



- Deslize a tampa para cima até fechar o bocal.

Posologia

A dose de **Trelegy®** é de uma inalação de uma vez ao dia, no mesmo horário todos os dias.

A dose diária não deve exceder uma inalação por dia.

O uso em pacientes com idade inferior a 18 anos não é relevante, considerando-se a indicação deste medicamento.



É muito importante que você use **Trelegy®** todos os dias, tal como instruído pelo seu médico. Isso ajudará a manter você sem sintomas ao longo do dia e da noite.

Use **Trelegy®** durante o tempo recomendado pelo seu médico. Não suspenda o uso a menos que seu médico lhe diga para fazê-lo, mesmo que você se sinta melhor, pois seus sintomas podem voltar a piorar.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não use uma dose extra para compensar uma dose perdida. Apenas use sua próxima dose no horário habitual. Se você ficar sem ar ou com chiado, use o seu medicamento de ação rápida e procure ajuda médica.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reações Alérgicas

Se você tiver algum dos seguintes sintomas logo após o uso de **Trelegy®**, pare de usá-lo e avise seu médico imediatamente:

- Vermelhidão ou erupção na pele (urticaria)
- Inchaço, geralmente no rosto ou boca (angioedema)
- Chiado, tosse ou dificuldade de respirar
- Fraqueza repentina ou tontura (podendo levar a perda de consciência)

Dificuldades Respiratórias imediatas

Se você tiver aperto no peito, tosse, chiado ou falta de ar logo após o uso de **Trelegy®**, pare de usá-lo imediatamente e avise seu médico o mais rápido possível.

Infecção pulmonar

Após o uso de **Trelegy®**, a ocorrência de infecção pulmonar (pneumonia) é comum (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas que utilizam este medicamento).

Informe seu médico se você apresentar algum dos sintomas a seguir durante o tratamento com **Trelegy®** podem ser sintomas de uma infecção pulmonar:

- febre ou calafrios
- aumento da produção de catarro, alteração da coloração do catarro
- aumento da tosse ou aumento das dificuldades respiratórias

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- resfriado comum (nasofaringite)

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- infecção dos pulmões (pneumonia)
- infecção das vias aéreas superiores
- bronquite
- faringite
- sinusite (inflamação nos seios da face)
- coceira, coriza ou nariz entupido (rinite)
- gripe (influenza)



- placas doloridas e elevadas na boca ou garganta, causadas por uma infecção fúngica (candidíase). Enxaguar a boca com água imediatamente após o uso de **Trelegy®** pode ajudar a parar o desenvolvimento desse efeito colateral
- aumento da frequência e dor ao urinar (podem ser sinais de infecção do trato urinário)
- dor de cabeça (cefaleia)
- tosse
- disfonia (rouquidão)
- dor nas articulações
- dor nas costas
- prisão de ventre (constipação)
- infecção viral do trato respiratório

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- batimento cardíaco irregular
- batimento cardíaco acelerado
- fraqueza nos ossos, levando a fraturas
- boca seca
- alteração no paladar
- visão embaçada
- aumento na pressão dos olhos (glaucoma)
- dor nos olhos

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- reações alérgicas (ver sintomas listados acima em Reações Alérgicas)
- dificuldade de urinar (retenção urinária)
- dor ou desconforto ao urinar (disúria)
- consciência do batimento cardíaco (palpitações)
- ansiedade
- tremor
- espasmos musculares
- Aumento do açúcar no sangue (hiperglicemia)

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que seja indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Se você inalar acidentalmente uma dose de **Trelegy®** maior do que a recomendada pelo seu médico, informe o ocorrido o mais rápido que puder. Se possível, mostre ao médico o inalador que você utilizou.

Se você usar uma dose maior do que a recomendada por um longo período de tempo, é particularmente importante que você converse com seu médico ou farmacêutico para obter orientações. Isso porque uma dose excessiva de **Trelegy®** pode reduzir a quantidade de hormônios esteroides produzidos naturalmente pelo seu organismo.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Trelegy®

Modelo de texto de bula para o paciente



III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0344

Farm. Resp.: Ana Carolina Carotta Anacleto

CRF-RJ N° 11580

Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited.

Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Reino Unido

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

L1862_Trelegy_po_inalacao_GDS12



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/02/2023.