

# **Broncodiladores Antagonistas Muscarínicos de Longa Ação (LAMA) + Agonistas Beta2-Adrenérgicos de Longa Ação (LABA) para o tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica**

2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

*Elaboração do Relatório*

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

## MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>1</sup>.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

**Quadro 1-** Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Descrição</b>
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

<sup>1</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

## QUADROS

Quadro 1: Classificação espirométrica da gravidade da DPOC (gravidade da obstrução) (1). .....	12
Quadro 2: Classificação de risco da DPOC (GOLD) (1,6). .....	13
Quadro 3: Tratamento medicamentoso e não medicamentoso conforme diferentes níveis de gravidade da DPOC em paciente clinicamente estável.....	14
Quadro 4: Aspectos farmacêuticos e posologia dos antimuscarínicos registrados no Brasil (BOEHRINGER INGELHEIM, 2015; GLAXOSMITHKLINE BRASIL, 2016; NOVARTIS, 2016). .....	18
Quadro 6: Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia. ....	24
Quadro 7: Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO). ....	26
Quadro 8: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de exacerbações moderada a grave (Oba et al., 2018) .....	31
Quadro 9: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de exacerbações graves (OBA et al., 2018) .....	31
Quadro 10: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de VEF em 3 meses de tratamento (OBA et al., 2018).....	37
Quadro 11: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de VEF em 6 meses de tratamento (OBA et al., 2018).....	37
Quadro 12: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de VEF em 3 meses de tratamento (OBA et al., 2018).....	38
Quadro 13: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de participantes com resposta clínica ao SGRQ em 12 meses de tratamento (OBA ET AL., 2018) .....	40
Quadro 14: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de mudança do SGRQ em três meses de tratamento (OBA et al., 2018) .....	41
Quadro 15: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de mudança do SGRQ em 6 meses de tratamento (OBA et al., 2018) .....	42
Quadro 16: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de mudança do SGRQ em 12 meses de tratamento (OBA et al., 2018) .....	43
Quadro 17: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de mortalidade (OBA et al., 2018).....	45
Quadro 18: Comparação direta entre LABA/LAMA <i>versus</i> placebo, LABA (salmeterol e formoterol) e LABA/ICS (formoterol/budesonida) para o desfecho de mortalidade cardiovascular (TRICCO ET AL., 2015).....	47
Quadro 19: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de eventos adversos graves (OBA et al., 2018) .....	47



Quadro 20: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de eventos adversos graves da DPOC (OBA et al., 2018).....	48
Quadro 21: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de eventos adversos cardíacos graves (OBA et al., 2018).....	48
Quadro 22: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de pneumonia (OBA et al., 2018) .....	48
Quadro 23: Comparação direta entre LABA/LAMA versus placebo, LABA (salmeterol e formoterol) e LABA/ICS (formoterol/budesonida e formoterol/beclometasona) para o desfecho de ocorrência de pneumonia (TRICCO ET AL., 2015).....	49
Quadro 24: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de abandono de tratamento por eventos adversos (OBA et al., 2018).....	50
Quadro 30: População elegível conforme demanda aferida do Datasus .....	72
Quadro 31: Valores de compra utilizados no modelo .....	72
Quadro 32: Populaçãso elegível para o cenário base.....	73
Quadro 33: Impacto orçamentário para o cenário base - 2021-2025.....	73
Quadro 34: população utilizada para os cenários alternativos que consideram a entrada de LAMA/LABA.....	74
Quadro 35: Impacto orçamentário com a inclusão de tiotrópio/olodaterol em taxa de difusão de 30-50% em cinco anos .....	76
Quadro 36: Impacto orçamentário com a inclusão de glicopirrônio/indacaterol em taxa de difusão de 30-50% em cinco anos .....	76
Quadro 37: Impacto orçamentário com a inclusão de umeclidínio/vilanterol em taxa de difusão de 30-50% em cinco anos .....	76
Quadro 38: Impacto orçamentário com a inclusão de tiotrópio associado ao formoterol em dispositivos separados e com taxa de difusão de 30-50% em cinco anos .....	78
Quadro 39: Impacto orçamentário com a inclusão de glicopirrônio associado ao formoterol em dispositivos separados e com taxa de difusão de 30-50% em cinco anos .....	78
Quadro 40: Impacto orçamentário com a inclusão de umeclidínio associado ao formoterol em dispositivos separados e com taxa de difusão de 30-50% em cinco anos .....	79

## FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de tratamento da DPOC (BRASIL, 2013). .....	16
Figura 2: Fluxograma de seleção dos estudos.....	28
Figura 3: Comparações dos 10 tratamentos diferentes para o manejo da DPOC (MILLS et al., 2011) .....	32
Figura 4: Exacerbação - valores SUCRA de cada tratamento (TRICCO ET AL., 2015) .....	33

Figura 5: Exacerbações moderadas a graves para pacientes que sofreram uma exacerbação no ano anterior. Resultados da meta-análise em rede para tratamentos comparados ao placebo (TRICCO ET AL., 2015).....	34
Figura 6: Necessidade de uso de medicamentos de regaste (inalações/dia) após 24 semanas (HUISMAN et al, 2015) ....	35
Figura 7: Escore médio de TDI após 24 semanas (HUISMAN et al, 2015) .....	35
Figura 8: Meta-análise do impacto das combinações de doses fixas de $\beta$ 2-agonista de ação prolongada (LABA)/Antagonista Muscarínico de Ação Prolongada (LAMA) nas alterações no volume expiratório forçado mínimo em 1 s (FEV1) aos 3, 6 e 12 meses (CALZETTA et al., 2017) .....	36
Figura 9: Probabilidade de os tratamentos serem a melhor terapia e a superfície abaixo dos valores da curva cumulativa de classificação (SUCRA) para o desfecho de TDI (CALZETTA et al., 2017) .....	36
Figura 10: Média de VEF1 (ML) após 24 semanas (HUISMAN et al, 2015) .....	38
Figura 11: Meta-análise do impacto das combinações de doses fixas de $\beta$ 2-agonista de ação prolongada (LABA)/antagonista muscarínico de ação prolongada (LAMA) nas alterações no volume expiratório forçado mínimo em 1 segundo (FEV1) aos 3, 6 e 12 meses de tratamento (CALZETTA et al., 2017) .....	39
Figura 12: Probabilidade de os tratamentos serem a melhor terapia e a superfície abaixo dos valores da curva cumulativa de classificação (SUCRA) para o desfecho de FEV (CALZETTA et al., 2017) .....	39
Figura 13: <i>Forest-plot</i> dos efeitos relativos para o desfecho de participantes com resposta clínica ao SGRQ em 12 meses de tratamento (OBA et al., 2018) .....	40
Figura 14: <i>Forest-plot</i> dos efeitos relativos para o desfecho de mudança do SGRQ em três meses de tratamento (OBA et al., 2018) .....	41
Figura 15: <i>Forest-plot</i> dos efeitos relativos para o desfecho de mudança do SGRQ em 6 meses de tratamento (OBA et al., 2018).....	42
Figura 16: <i>Forest-plot</i> dos efeitos relativos para o desfecho de mudança do SGRQ em 12 meses de tratamento (OBA et al., 2018).....	43
Figura 17: Média da mudança do escore SGRQ após 24 semanas (HUISMAN et al, 2015).....	44
Figura 18: Meta-análise de parcelas florestais do impacto de combinações de doses fixas de $\beta$ 2-agonista de ação prolongada (LABA)/antagonista muscarínico de ação prolongada (LAMA) em pontuação do questionário respiratório de St. George (SGRQ) (CALZETTA et al., 2017) .....	44
Figura 19: Probabilidade de os tratamentos serem a melhor terapia e a superfície abaixo dos valores da curva cumulativa de classificação (SUCRA) para o desfecho de SGRQ (CALZETTA et al., 2017) .....	45
Figura 20: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de exacerbação moderada a grave. ....	51
Figura 21: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de exacerbação grave.....	52
Figura 22: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de TDI em 3 meses. ....	53
Figura 23: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de TDI em 6 meses. ....	53
Figura 24: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de FEV em 3 meses. ....	54
Figura 25: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de TDI em 6 meses. ....	54

Figura 26: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de TDI em 12 meses. ....	54
Figura 27: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de mudança do SGRQ em 3 meses. ....	55
Figura 28: FOREST PLOT DA META-ANÁLISE DIRETA DO DESFECHO DE RESPOSTA CLÍNICA AO SGRQ EM 3 MESES. ....	55
Figura 29: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de resposta clínica ao SGRQ em 6 meses. ....	56
Figura 30: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de resposta clínica ao SGRQ em 12 meses. ....	56
Figura 31: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de mudança do SGRQ em 6 meses. ....	57
Figura 32: Forest plot da meta-análise direta do desfecho mudança do SGRQ em 12 meses. ....	57
Figura 33: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de mortalidade.....	58
Figura 34: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de eventos adversos graves.....	59
Figura 35: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de eventos adversos graves da DPOC. ....	60
Figura 36: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de eventos adversos cardíacos graves. ....	61
Figura 37: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de pneumonia.....	62
Figura 38: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de abandono de tratamento por eventos adversos. ....	63
Figura 39: Modelo de Markov da avaliação econômica da associação LAMA/LABA para pacientes com DPOC. ....	66
Figura 41: Avaliação de custo-efetividade da associação LAMA/LABA para pacientes com DPOC de moderada a grave. ....	70

## TABELAS

Tabela 1: Probabilidade de cada um dos tratamentos para DPOC ser o melhor, obtido por MTC (MILLS et al., 2011) ....	32
Tabela 2: Sumarização dos resultados dos estudos incluídos (Summary Of Findings [SOF] do software GRADE PRO).....	64
Tabela 3: Tabela <i>Evidence To Decision</i> (ETD) para julgamento sobre a incorporação da associação LAMA/LABA para pacientes com DPOC moderada a grave.....	80



## Sumário

1.	APRESENTAÇÃO .....	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE .....	8
3.	RESUMO EXECUTIVO .....	9
4.	INTRODUÇÃO .....	12
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	12
	4.2 Tratamento recomendado .....	13
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	17
	5.1 Glicopirrônio .....	19
	5.2 Tiotrópio .....	20
	5.3 Umeclidínio .....	21
	5.4 Umeclidínio + vilanterol .....	22
	5.5 Glicopirrônio + indacaterol .....	23
	5.6 Tiotrópio + olodaterol .....	24
	5.7 Preço das tecnologias .....	24
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	25
	6.1 Busca por evidências .....	25
	6.2 Evidência Clínica .....	27
	6.2.1 Descrição dos estudos .....	28
	6.2.2 Desfechos de eficácia .....	30
	6.2.3 Desfechos de segurança .....	45
	6.2.3 Atualização da Revisão Sistemática .....	50
	6.2.3.1 Desfechos de eficácia .....	51
	6.2.3.2 Desfechos de segurança .....	57
	6.3 Avaliação da qualidade .....	63
	Qualidade metodológica dos estudos incluídos .....	63
	Avaliação da Qualidade da Evidência .....	64
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	65
	7.1 Avaliação econômica .....	65
	7.2 Análise de impacto orçamentário .....	72
	7.2.1 Cenário base – custo atual com LABA (formoterol) ou LABA/ICS .....	73
	7.2.2 Cenário alternativo 1 – Introdução de LAMA/LABA em dispositivo único e dose fixa. ....	73
	7.2.3 Cenário alternativo 2 – Introdução de LAMA/LABA em dispositivos isolados, um contendo um dos LAMA (umeclidínio, tiotrópio ou glicopirrônio) e outro o LABA disponível no SUS (formoterol) .....	77
8.	DA EVIDÊNCIA À DECISÃO .....	80
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	83
10.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	83
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	84
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	85
13.	REFERÊNCIAS .....	86
	Apêndice 1 – Relação dos estudos excluídos na fase 3 .....	95

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório foi idealizado como parte da conduta de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e tem por objetivo avaliar a eficácia, a segurança, custo-efetividade e o impacto orçamentário dos broncodilatadores antagonistas muscarínicos de longa ação (LAMA) combinado aos agonistas Beta 2 adrenérgicos de longa ação (LABA) em dose fixa combinada ou em dispositivos separados para tratamento de pacientes com DPOC, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Combinação de um  $\beta$ 2-agonista de longa duração (LABA) e um anticolinérgico de longa duração (LAMA)

**Indicação:** Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

**Introdução:** O diagnóstico de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é feito com base em sinais e sintomas respiratórios crônicos. A prevalência da doença apresenta variação considerável, situando-se entre 4% e 10% em países europeus e norte-americanos, enquanto, no Brasil, a prevalência total de distúrbio ventilatório obstrutivo é de 15,8% na região metropolitana de São Paulo, entre indivíduos com mais de 40 anos, sendo 18% entre os homens e 14% entre as mulheres. A DPOC é considerada a quarta principal causa de morte no mundo, prevendo-se que seja a terceira em 2020, devido à continuidade da exposição aos fatores de risco e ao envelhecimento da população. Em relação à gravidade da obstrução, a DPOC é classificada em leve a muito grave, considerando o nível de redução no volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) em relação ao previsto. O objetivo da terapia da DPOC é melhorar os sintomas, diminuir as exacerbações, melhorar a função pulmonar e a qualidade de vida do paciente.

**Pergunta:** Os broncodilatadores LAMA + LABA são eficazes, seguros e custo-efetivos para o tratamento de pacientes com DPOC<sup>2</sup>?

**Evidências científicas:** Foram recuperadas 4.946 referências (1.831 no MEDLINE via Pubmed, 3.115 no EMBASE), das quais 1.200 foram excluídas por estarem duplicadas. Três mil, setecentas e quarenta e seis referências foram triadas por meio da leitura de títulos e resumos, das quais, 55 referências tiveram seus textos avaliados para confirmação da elegibilidade, por meio de uma análise mais minuciosa. Dessas, 50 foram excluídas e cinco foram incluídas, sendo todas revisões sistemáticas com meta-análises. Das cinco revisões sistemáticas com meta-análise incluídas, optou-se por atualizar Oba et al., 2018, por se tratar da única revisão com alta qualidade metodológica e também por incluir o maior número de estudos comparando LAMA/LABA vs. LABA. As meta-análises atualizadas demonstraram benefício clínico favorável à associação LAMA/LABA para os desfechos de exacerbação moderada a grave, exacerbação grave, intensidade de dispneia, volume expiratório forçado em 3, 6 e 12 meses de tratamento, resposta clínica ao SGRQ e mudança de SGRQ após 6 e 12 meses de tratamento. Para todos os desfechos de segurança avaliados (morte, eventos adversos graves, eventos adversos graves da DPOC, eventos adversos cardíacos graves, pneumonia e abandono do tratamento por efeitos adversos) não houve diferença estatisticamente significativa entre a associação LAMA/LABA e qualquer tratamento (LABA, LABA/ICS ou placebo).

**Avaliação econômica:** Foi conduzida uma avaliação econômica do tipo Markov com o objetivo de avaliar a relação de custo-efetividade da combinação LAMA/LABA em comparação com qualquer outro tratamento disponível (LABA/ICS<sup>3</sup>, LABA e placebo) para pacientes com DPOC moderada a grave. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 1.202,65

---

<sup>2</sup> Os desfechos clinicamente relevantes avaliados para eficácia e segurança estão disponíveis na seção 7. Análise da Evidência

<sup>3</sup> Corticoides por via inalatória

para que um paciente evite um episódio de exacerbação de moderada a grave com o uso de LAMA/LABA, em um ano, em relação a qualquer outro tratamento (LABA/ICS, LABA ou placebo). Na análise de sensibilidade determinística univariada, a associação LAMA/LABA se tornou custo-efetiva a partir do limiar de R\$ 1.790,39.

**Avaliação de impacto orçamentário:** O cálculo do impacto orçamentário considerou a demanda aferida do DATASUS, para o ano de 2019, para os procedimentos relacionados ao uso de LABA isolado (formoterol 12 mcg) e, também, aos LABA associados aos corticosteroides inalatórios – ICS (Formoterol associado à budesonida nas concentrações de 6/200 mcg ou 12/400 mcg, respectivamente para formoterol/budesonida. A perspectiva foi a do Sistema Único de Saúde e adotou-se um horizonte temporal de 5 anos (2021-2025). Foram construídos três cenários: 1) cenário base sem considerar a inserção dos LAMA/LABA, de modo a parametrizar a situação atual; 2) cenário de introdução dos LAMA/LABA em dispositivo único com dose fixa (tiotrópio/olodaterol 2,5/2,5 mcg; glicopirrônio/olodaterol 50/110 mcg; e umeclidínio/vilanterol 62,5/25 mcg) com taxa de difusão de 30-50% e redução proporcional das demais opções terapêuticas (LABA monoterapia ou LABA+ICS); e 3) Cenário de introdução dos LAMA (glicopirrônio, tiotrópio ou umeclidínio) para serem associados ao LABA disponível no SUS (formoterol 12 mcg), em dispositivos isolados. Para os dois cenários alternativos propostos (cenários 2 e 3 acima) foram estratificados subcenários para cada combinação diferente de LAMA/LABA. O impacto orçamentário do cenário base, que reflete a condição atual, foi de R\$ 113.854.153,39. Considerando a inserção dos LAMA/LABA em dispositivo único e dose fixa, o impacto orçamentário previsto será de R\$ 347.086.566,30, R\$ 290.322.947,54 ou R\$ 212.000.478,07, respectivamente para tiotrópio/olodaterol, glicopirrônio/indacaterol e umeclidínio/vilanterol. Esses valores compreendem incrementos de R\$ 233.232.412,91, R\$ 176.468.794,15 e R\$ 98.146.324,68, respectivamente para tiotrópio/olodaterol, glicopirrônio/indacaterol e umeclidínio/vilanterol, em relação ao cenário base. O impacto orçamentário para a inserção de um dos LAMA (tiotrópio, umeclidínio ou glicopirrônio) para serem combinados ao formoterol agregou incrementos de R\$ 107.992.430,80, R\$ 84.083.764,44 e R\$ 84.083.764,44, respectivamente para tiotrópio, glicopirrônio e umeclidínio, em relação ao cenário de dose fixa combinada. Portanto, o uso em dispositivos isolados não oferece atrativo financeiro.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** não foram encontradas tecnologias sendo avaliadas para a população analisada. Pesquisas apontaram haver anticorpos monoclonais em fase de teste para tratamento dos pacientes com DPOC não controlada apesar do uso de LABA + LAMA, bem como novos princípios ativos dessas classes terapêuticas.

**Recomendações de outras agências de ATS:** As principais agências internacionais de ATS, *National Institute for Health and Care Excellence – NICE, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH, Scottish Medicine Consortium – SMC; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC* da Austrália recomendam a associação LAMA/LABA em dose fixa para tratamento da DPOC moderada a grave.

**Considerações finais:** As meta-análises atualizadas demonstraram benefício clínico favorável à associação LAMA/LABA, com evidência de maior eficácia que os demais tratamentos (LABA; LABA/ICS e placebo), e segurança equivalente. A evidência gerada apresentou, majoritariamente, qualidade muito baixa. Os motivos que rebaixaram a qualidade da

evidência foram, principalmente, imprecisão na estimativa de efeito, inconsistência nos resultados obtidos e a presença de alguns estudos com alto risco de viés. A avaliação dos LAMA/LABA foi conduzida a partir da classe terapêutica, e não por cada monocomponente isolado, uma vez que não foram encontradas evidências para cada comparação. Contudo, evidências demonstram não haver diferença entre as diferentes associações de LAMA e LABA. Por esse motivo, a avaliação econômica realizada levou em consideração a classe LABA/LAMA ao invés de cada medicamento isoladamente. O impacto orçamentário, entretanto, considerou diferentes cenários para a incorporação de um dos medicamentos LAMA (glicopirrônio, tiotrópio ou umeclidínio), para ser associado a um dos LABA (formoterol ou salmeterol) já incorporados no SUS, entendendo que, à luz das evidências, é possível considerar a incorporação da alternativa LAMA/LABA com menor custo para o sistema de saúde, sem prejuízo à eficácia do tratamento. No entanto, o que se vê, pelas simulações realizadas, é que o impacto orçamentário das formulações isoladas é maior que aquele dos dispositivos em dose fixa combinada de LAMA/LABA.

**Recomendação Preliminar da Conitec:** Os membros do plenário consideraram os benefícios das associações LAMA/LABA frente às tecnologias disponíveis no SUS. Também consideraram que não há evidência de diferença de segurança e eficácia entre os medicamentos dentro da mesma classe, portanto questões econômicas foram consideradas para a recomendação preliminar de incorporação de um tratamento específico. Outro ponto de discussão foi sobre os dados de monitoramento que sugeriram que pacientes com regimes de dose separadas, ou com dose fixa combinada com dose separadas, apresentam risco menor de óbito em relação aos pacientes com regime de dose fixa combinada, com significância estatística. Com base nessas observações, os membros da Conitec presentes na 90ª reunião ordinária, no dia 02 de setembro de 2020, deliberaram, por unanimidade, a recomendação preliminar da incorporação do umeclidínio para o tratamento de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, visto que no momento é o LAMA de menor custo de tratamento. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O diagnóstico de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é feito com base em sinais e sintomas respiratórios crônicos, na presença de fatores de risco para a doença, associados a distúrbio ventilatório irreversível do tipo obstrutivo à espirometria (relação volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1)/capacidade vital forçada (CVF) inferior de 0,70) após teste com broncodilatador (BD), em situação clínica estável (1).

Levantamento de estudos de prevalência da doença concluiu que existe uma variação considerável na prevalência relatada de DPOC. A prevalência global em adultos parece situar-se entre 4% e 10% em países europeus e norte-americanos (HALBERT et al, 2003). No Brasil, estudo de base populacional mostrou uma prevalência total de distúrbio ventilatório obstrutivo de 15,8% na região metropolitana de São Paulo, entre indivíduos com mais de 40 anos, sendo 18% entre os homens e 14% entre as mulheres. A maioria dos casos não tinha diagnóstico prévio (MENEZES et al., 2005a). Com relação à gravidade da doença, o estudo PLATINO, realizado em capitais da América do Sul e Central, mostrou prevalência de 0,11% de DPOC grave e muito grave na cidade de São Paulo, 0,10% em Santiago e 0,7% na Cidade do México (MENEZES et al., 2005b). A DPOC é considerada a quarta principal causa de morte no mundo, prevendo-se que seja a terceira em 2020, devido à continuidade da exposição aos fatores de risco e ao envelhecimento da população (1). No Brasil, a DPOC é a terceira causa de morte entre as doenças crônicas não transmissíveis, com um aumento de 12% no número de óbitos entre 2005 e 2010, o que representa atualmente quase 40.000 óbitos anuais decorrentes da DPOC (MENEZES et al., 2005).

Como consequência de sua alta prevalência e cronicidade, a DPOC acarreta em grande utilização de recursos, com frequentes consultas médicas e hospitalizações devido a exacerbações agudas e à necessidade de terapia crônica (oxigenoterapia suplementar e medicamentos) (5).

A iniciativa global para DPOC (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD*) recomenda que a gravidade da doença seja classificada utilizando-se, além do grau de obstrução, o perfil de sintomas e a frequência das exacerbações, com vistas à avaliação não somente do impacto da doença na qualidade de vida, mas também do risco futuro (1).

Em relação à gravidade da obstrução, a DPOC é classificada em leve a muito grave, considerando o nível de redução no VEF1 em relação ao previsto (Quadro 1).

**QUADRO 1: Classificação espirométrica da gravidade da DPOC (gravidade da obstrução) (1).**

ESTÁGIO	CARACTERÍSTICAS	OBSERVAÇÕES
<b>Estágio I Leve</b>	Leve limitação ao fluxo aéreo (VEF1/CVF inferior a 70%, com VEF1 igual ou superior a 80% do previsto) e sintomas compatíveis, principalmente produção crônica de expectoração e tosse.	O indivíduo pode não ter percepção de que sua função pulmonar está anormal. Não deve ser perdida a oportunidade para o diagnóstico precoce, devendo todo tabagista ser questionado sobre sintomas e orientado a parar de fumar. Na presença de sintomas, solicitar espirometria.

<b>Estágio II Moderada</b>	Limitação média ao fluxo aéreo (VEF1 inferior a 80% do previsto e igual ou superior a 50%).	Ocorre maior percepção dos sintomas em relação ao estágio I.
<b>Estágio III Grave</b>	Grave limitação ao fluxo aéreo (VEF1 inferior a 50% do previsto e igual ou superior a 30%) ou hipoxemia (PaO2 inferior a 60 mmHg, com PaCO2 igual ou inferior a 45 mmHg) ou dispneia grau 2 ou 3 na fase estável (mesmo com VEF1 superior a 30% do previsto), na presença de VEF1 reduzido.	A qualidade de vida está bastante afetada e as exacerbações são mais frequentes e graves. Hipoxemia ou dispneia na ausência de distúrbio obstrutivo à espirometria apontam para diagnósticos alternativos.
<b>Estágio IV Muito grave</b>	VEF1 inferior a 30% do previsto ou hipercapnia, ou sinais clínicos de <i>cor pulmonale</i> (insuficiência cardíaca direita).	Sintomas contínuos, geralmente com incapacidade para tarefas da vida diária, acarretando dependência e dispneia grau 4.

Atualmente, a classificação ABCD (Quadro 2) é utilizada para definir o grupo de risco e perfil sintomático, onde A e B são faixas de baixo risco de exacerbações e C e D são de alto risco. A primeira letra de cada faixa de risco corresponde a grupos menos sintomáticos.

**QUADRO 2:** Classificação de risco da DPOC (GOLD) (1,6).

<b>GRUPO</b>	<b>PERFIL DE SINTOMAS/EXACERBAÇÕES</b>
<u>Grupo A</u> - Grupo de baixo risco, poucos sintomas	Nenhuma exacerbação ou uma moderada (sem hospitalização); mMRC < 2 OU CAT < 10
<u>Grupo B</u> - Grupo de baixo risco, bastante sintomas	Nenhuma exacerbação ou uma moderada (sem hospitalização); mMRC ≥ 2 OU CAT ≥ 10
<u>Grupo C</u> - 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
<u>Grupo D</u> - Grupo de alto risco, bastante sintomas	Uma ou mais exacerbações graves (levando a hospitalização) OU duas ou mais moderadas nos últimos 12 meses; mMRC ≥ 2 ou CAT ≥ 10

<sup>a</sup> mMRC: questionário de dispneia modificada do *British Medical Research Council*,

<sup>b</sup>CAT<sup>TM</sup>: *COPD Assessment Test*. Adaptado de Global Initiative for Obstructive Lung Disease, 2018.

## 4.2 Tratamento recomendado

O objetivo da terapia da DPOC é melhorar os sintomas, diminuir as exacerbações, melhorar a função pulmonar e a qualidade de vida do paciente. Intervenções não farmacológicas incluem: cessação do tabagismo, redução de outros fatores de risco (por exemplo, exposição à fumaça ou combustão de biomassa, por ex. lenha), vacinação, oxigenoterapia e reabilitação pulmonar. A cessação precoce do tabagismo é considerada a terapia capaz de retardar a perda de função pulmonar e reduzir a progressão da doença (FERGUSON, G.T.; MAKE, B., 2019). O tratamento farmacológico da DPOC

estável se baseia no uso crônico de broncodilatadores e anti-inflamatórios corticosteroides e tem por objetivo reduzir sintomas e melhorar a qualidade de vida. Com exceção de oxigenoterapia domiciliar prolongada, indicada nos casos de hipoxemia grave, os medicamentos de uso crônico não têm efeito comprovado na mortalidade (FERGUSON, G.T.; MAKE, B., 2019).

O tratamento farmacológico no SUS segue as recomendações do PCDT do Ministério da Saúde, publicado em 2013 (BRASIL, 2013). Conforme o PCDT, para pacientes com sintomas leves e intermitentes são recomendados broncodilatadores de curta ação, especificamente salbutamol e ipratrópio, em esquema de administração conforme necessidade para alívio de sintomas. Para o tratamento de pacientes com doença moderada ou grave com sintomas persistentes o PCDT recomenda o uso de um broncodilatador de longa ação, sendo protocolados agentes beta-adrenérgicos de longa ação (LABA), salmeterol e formoterol, em esquema de uso regular com doses a cada 12 horas. Pode-se ainda considerar a associação de corticosteroide inalatório ao LABA, especialmente se o VEF1 pós-broncodilatador for inferior a 50% e se tiver ocorrido mais de duas exacerbações nos últimos 12 meses. (Figura 1)

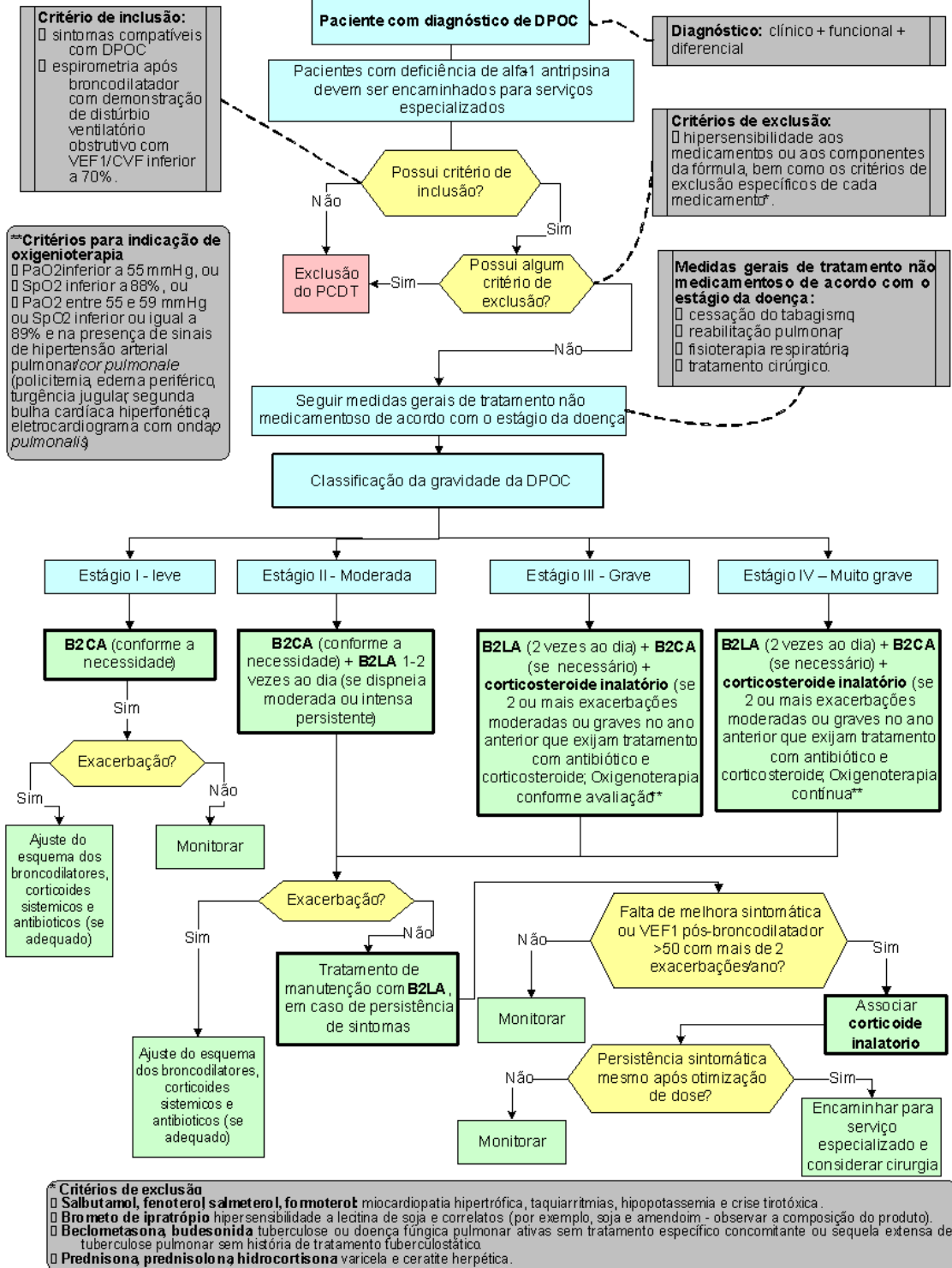
Os tratamentos farmacológicos preconizados no PCDT de tratamento de manutenção da DPOC, com vistas a melhora de sintomas e redução de exacerbações, bem como os principais aspectos da terapêutica não medicamentosa, estão resumidos no Quadro 3 (BRASIL, 2013).

**QUADRO 3:** Tratamento medicamentoso e não medicamentoso conforme diferentes níveis de gravidade da DPOC em paciente clinicamente estável.

CLASSIFICAÇÃO	TRATAMENTO MEDICAMENTOSO	CONDUTA TERAPÊUTICA COMPLEMENTAR
Estágio I Leve	Sintomas eventuais: broncodilatador anticolinérgico ou beta-2 adrenérgico de curta ação (brometo de ipratrópio, salbutamol ou fenoterol) conforme necessidade (alívio e antes de exercício).	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Realizar aconselhamento antitabagismo.</li> <li>– Avaliar indicação de terapia medicamentosa para cessação do tabagismo (sinais de dependência farmacológica elevada).</li> <li>– Avaliar e tratar comorbidades.</li> <li>– Orientar medidas de autocuidado para exacerbações.</li> <li>– 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.</li> <li>– Realizar espirometria anual.</li> <li>– Indicar vacinação se apropriado.</li> <li>– Realizar o tratamento em unidades básicas de saúde.</li> </ul>

CLASSIFICAÇÃO	TRATAMENTO MEDICAMENTOSO	CONDUTA TERAPÊUTICA COMPLEMENTAR
Estágio II Moderada	<p>Broncodilatador beta-2 adrenérgico de curta ação em uso não fixo (conforme a necessidade).</p> <p>Se houver dispneia moderada ou intensa persistente (índice do m MRC superior ou igual a 2), usar LABA (formoterol ou salmeterol) 1-2 vezes/dia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Todos os anteriores e mais:</li> <li>– Considerar reabilitação pulmonar.</li> <li>– Considerar avaliação por pneumologista.</li> <li>– Revisar esquema de vacinas.</li> <li>– Realizar o tratamento em unidades básicas de saúde.</li> </ul>
Estágio III Grave	<p>LABA (formoterol ou salmeterol) 2 vezes/dia e beta2 ou anticolinérgico de curta ação (brometo de ipratrópio, salbutamol ou fenoterol) se necessário.</p> <p>Associar corticosteroide inalatório na presença de 2 ou mais exacerbações moderadas ou graves no ano anterior que exijam tratamento com antibiótico e corticosteroide (suspender se não for observada melhora sintomática após 3-6 meses; considerar redução de dose ou suspensão na ocorrência de pneumonia).</p> <p>Oxigenoterapia conforme avaliação.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Todos os anteriores e mais:</li> <li>– Avaliar trocas gasosas periodicamente (gasometria arterial).</li> <li>– Considerar avaliação da função pulmonar completa (volumes e capacidades pulmonares, difusão pulmonar, teste da caminhada), especialmente na presença/suspeita de comorbidade pulmonar ou cardiovascular significativa.</li> <li>– Avaliar sinais de <i>cor pulmonale</i>.</li> <li>– Avaliar sinais de depressão.</li> <li>– Recomendar acompanhamento em serviço especializado em Pneumologia.</li> </ul>
Estágio IV Muito grave	<p>Todos os relacionados no estágio III</p> <p>Oxigenoterapia contínua conforme critérios de indicação.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Todos os anteriores e avaliar indicação de tratamento cirúrgico (cirurgia redutora se enfisema bolhoso ou heterogêneo; ver critérios para indicação de transplante pulmonar).</li> <li>– Recomendar acompanhamento em serviço especializado em Pneumologia.</li> </ul>

**FIGURA 1: Fluxograma de tratamento da DPOC (BRASIL, 2013).**



A associação de dois broncodilatadores de longa ação com diferentes mecanismos de ação (broncodilação dupla com LAMA e LABA) não foi recomendada na versão vigente do PCDT. Entretanto, durante o processo de revisão do PCDT, os consultores especialistas e a enquête realizada pelo Ministério da Saúde sobre os PCDT indicaram a necessidade de avaliar a inclusão de uma alternativa de broncodilatador LAMA (tiotrópio, glicopirrônio ou umeclidínio) no PCDT para DPOC moderada a grave estável.



Na revisão do PCDT foram descritas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e revisadas diretrizes internacionais que concluíram que a broncodilatação dupla (com LABA + LAMA) pode ser benéfica na melhora de sintomas e levar a melhora na qualidade de vida, quando comparados com broncodilatação com qualquer dos agentes em uso isolado, sem aumento significativo nos efeitos adversos.

Estudos comparando broncodilatação dupla com esquema com beta-2 adrenérgico de longa ação associado a corticosteroide inalatório observaram redução no risco de pneumonia (CALVERLEY & VLIES, 2015; CALZETTA et al., 2016; CHEYNE et al., 2015; GOLD, 2019; HORITA et al., 2017; KARDOS et al., 2016; PETITE, 2017; RODRIGO et al., 2017)

Sendo assim, na reunião do escopo do PCDT ficou definido que seria realizado um parecer para avaliar a eficácia e segurança da broncodilatação dupla com os LABA já disponíveis no SUS (salmeterol e formoterol) e as apresentações de LAMA registradas no Brasil (tiotrópio, glicopirrônio ou umeclidínio, em dose-fixa ou não).

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O tônus do músculo liso das vias aéreas é controlado predominantemente pelo nervo vago. O sistema nervoso parassimpático também participa do reflexo de broncoconstrição desencadeado por estímulos de agentes como histamina e dióxido de enxofre. Antimuscarínicos levam à broncodilatação por meio de antagonismo de receptores muscarínicos na árvore brônquica. A ação anticolinérgica também reduz a produção de muco (CAZZOLA et al., 2012).

Cinco tipos de receptores de acetilcolina foram identificados na árvore brônquica até o momento (M1, M2, M3, M4, M5), mas apenas os subtipos M1-M4 tiveram suficiente caracterização de efeitos farmacológicos e funcionais até o momento. Os subtipos M2 e M3 representam a principal população de receptores muscarínicos nas vias aéreas. Enquanto a contração do músculo liso é mediada principalmente pelo estímulo dos receptores M3, os M2 têm ação inibitória sobre a liberação de acetilcolina. Assim, o broncodilatador ideal teria efeito sobre M3, mas não sobre M2 (CAZZOLA et al., 2012).

O brometo de ipratrópio é um antimuscarínico de curta ação e bloqueia os receptores muscarínicos da árvore brônquica, com efeito broncodilatador relacionado ao bloqueio M3 e início de ação em 1 a 3 minutos e pico em 1,5 a 2 horas, com duração de ação de 4 a 6 horas, sendo mais lento do que o dos agonistas dos receptores beta-2 adrenérgicos. Seu uso regular ou conforme a necessidade para alívio de dispneia leva à melhora sintomática e aumenta a tolerância ao exercício (APPLETON et al., 2006; GOLD, 2019).

Os LAMA tiotrópio, glicopirrônio e umeclidínio exibem atividade sobre todos os 3 subtipos de receptores, entretanto se dissociam muito mais rapidamente do receptor M2 em relação aos demais e têm um tempo de dissociação do receptor M3 mais longo (35 horas no caso do tiotrópio) do que o do brometo de ipratrópio (0,3 hora). Glicopirrônio e umeclidínio tem um tempo de dissociação intermediário entre ipratrópio e tiotrópio. O início de ação de antimuscarínicos ocorre em 15-20 minutos e perdura por cerca de 22-24 horas, permitindo o uso uma vez ao dia (CAZZOLA et al., 2012).

Os broncodilatadores antimuscarínicos com registro no Brasil são brometo de tiotrópio, glicopirrônio e umeclidínio. Tiotrópio é comercializado apenas em apresentação isolada, glicopirrônio e umeclidínio estão disponíveis em apresentações isolada e em associação (com indacaterol e vilanterol, respectivamente). Todos são usados uma vez ao dia e aprovados para uso adulto, para o tratamento da DPOC. Brometo de tiotrópio recentemente recebeu aprovação da ANVISA para uso também no tratamento de pacientes adultos com asma grave. Na tabela abaixo são descritas as apresentações, esquemas posológicos e indicações de uso aprovadas pela ANVISA (BOEHRINGER INGELHEIM, 2015; GLAXOSMITHKLINE BRASIL, 2016; NOVARTIS, 2016).

**Quadro 4: Aspectos farmacêuticos e posologia dos antimuscarínicos registrados no Brasil (BOEHRINGER INGELHEIM, 2015; GLAXOSMITHKLINE BRASIL, 2016; NOVARTIS, 2016).**

Fármaco	Medicamento	Tipo de inalador	Esquema de administração
Brometo de glicopirrônio	Seebri® (brometo de glicopirrônio 50 µg)	Cápsula com pó para inalação – inalador Breezhaler®	Uma inalação 1x/dia
Brometo de tiotrópio	Spiriva® (brometo de tiotrópio 2,5 µg)	Solução para inalação – inalador Respimat®	Duas inalações (5 µg) 1x/dia
Brometo de umeclidínio	Vanisto® (brometo de umeclidínio 62,5 µg)	Pó inalante – inalador Ellipta®	Uma inalação 1x/dia

Internacionalmente, os antimuscarínicos de longa ação são comercializados em vários países. Brometo de tiotrópio (Spiriva respimat®, Boehringer Ingelheim) tem mais tempo de uso clínico, tendo sido registrado no FDA em 2004. Glicopirrônio (Seebri Neohaler®, Ultibro Breezhaler®, Novartis) foi inicialmente aprovado pelo FDA em 2015, tanto na apresentação isolada quanto em associação com indacaterol; brometo de umeclidínio foi aprovado pelo FDA em 2013 como associação com vilanterol (Anoro Ellipta®, GlaxoSmithKline) e em 2014 em apresentação isolada (Incruse Ellipta®, GlaxoSmithKline).

Dados de bula aprovada pela ANVISA referentes às indicações e contraindicações estão disponíveis na Quadro 5.

**Quadro 5: Medicamentos antimuscarínicos aprovados no Brasil e respectivas indicações e contraindicações (conforme bula) (BOEHRINGER INGELHEIM, 2015; GLAXOSMITHKLINE BRASIL, 2016; NOVARTIS, 2016).**

Medicamento	Indicação	Contraindicações
Brometo de tiotrópio (Spiriva respimat®) Névoa úmida 2,5 mcg/puff	Tratamento de manutenção de pacientes com DPOC (incluindo bronquite crônica e enfisema) e tratamento adicional de manutenção de pacientes com asma grave que permanecem sintomáticos com o uso de corticoides inalatórios e agonistas beta adrenérgicos.	Contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade conhecida à atropina ou aos seus derivados, por exemplo, ipratrópio ou oxitrópio, ou a qualquer um dos componentes da fórmula

Brometo de glicopirrônio Seebri Breezhaler® Cápsulas inalantes 50 mcg	Tratamento broncodilatador de manutenção, para aliviar os sintomas dos pacientes com DPOC.	Hipersensibilidade à substância ativa (brometo de glicopirrônio) ou a qualquer um dos excipientes presentes na fórmula.  Pacientes com danos renais graves devem somente utilizar o medicamento Seebri® se o benefício esperado superar os riscos potenciais.
Brometo de umeclidínio Vanisto® Cápsulas inalantes 62,5 mcg	Tratamento de manutenção da broncodilatação para alívio dos sintomas associados à DPOC.	Alergia grave à proteína do leite, hipersensibilidade (alergia) ao brometo de umeclidínio ou a qualquer componente da fórmula

## 5.1 Glicopirrônio

**Tipo:** medicamento

**Princípio ativo:** Brometo de glicopirrônio

**Nome comercial de referência:** Seebri™

**Fabricante:** Novartis Biociências SA

**Indicação aprovada em bula pela Anvisa:** tratamento broncodilatador de manutenção, para aliviar os sintomas dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (NOVARTIS, 2016a).

**Posologia:** uma cápsula inalatória (50 mcg) a cada 24 horas (22).

**Contraindicações:** pacientes com hipersensibilidade ao glicopirrônio ou a qualquer um dos excipientes das preparações (NOVARTIS, 2016a).

**Precauções e advertências:** glicopirrônio é um tratamento de manutenção de longo prazo e não deve ser utilizado em episódios agudos de broncoespasmo. Foram reportadas reações imediatas de hipersensibilidade após a administração de Seebri™. Caso ocorram sinais sugerindo que reações alérgicas estão ocorrendo, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente e uma terapia alternativa instituída. A administração de glicopirrônio pode resultar em broncoespasmo paradoxal, com potencial risco de morte, e em efeitos anticolinérgicos, devendo ser observados sinais e sintomas. Pacientes com doença renal grave apenas devem ser submetidos ao tratamento se os benefícios superarem os riscos. O glicopirrônio não deve ser utilizado em mulheres grávidas sem orientação médica e só deve ser utilizado por mulheres que estão amamentando se o benefício esperado para a mulher for maior que os riscos potenciais para o bebê (22).

**Eventos adversos:** boca seca, distúrbios gastrointestinais, dificuldade para dormir, nariz escorrendo ou entupido, espirros (rinite), dor de garganta, dor musculoesquelética e dor no pescoço foram relatados como eventos adversos comuns. Algumas reações adversas graves incomuns foram relatadas, como batimentos cardíacos irregulares (possíveis sinais de

fibrilação atrial) e hiperglicemia. A frequência de algumas reações adversas graves é desconhecida, como dificuldade em respirar ou engolir, inchaço da língua, lábios e face, erupção cutânea, coceira e urticária (sinais de reações alérgicas); dificuldade em respirar com chiado ou tosse (sinais de broncoespasmo paradoxal) (NOVARTIS, 2016a).

**Patente:** Sob patente com número de depósito US6878721B1<sup>4</sup>. Existem patentes da droga com prazo de validade até 2020. No entanto, a patente do dispositivo de inalação vai até 2028. Algumas outras patentes de alterações na formulação vigoram até 2033.

## 5.2 Tiotrópio

**Tipo:** medicamento

**Princípio ativo:** Brometo de tiotrópio

**Nome comercial de referência:** SPIRIVA®RESPIMAT®

**Fabricante:** Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda

**Indicação aprovada em bula pela Anvisa:** tratamento de manutenção de pacientes com DPOC (incluindo bronquite crônica e enfisema pulmonar) para o tratamento da dispneia associada, melhora da qualidade de vida e redução das exacerbações. É indicado também como tratamento adicional de manutenção para melhora dos sintomas da asma, qualidade de vida e redução das exacerbações em pacientes adultos com asma grave em tratamento com corticosteroides inalatórios e agonistas beta adrenérgicos de longa duração e que permaneçam sintomáticos (BOEHRINGER INGELHEIM, 2015).

**Posologia:** 5 mcg/dia (BOEHRINGER INGELHEIM, 2015).

**Contraindicações:** pacientes com histórico de hipersensibilidade conhecida à atropina ou aos seus derivados, por exemplo, ipratrópio ou oxitrópio, ou a qualquer um dos componentes da fórmula. A administração em crianças não é recomendada pelo fato de não haver estudos que comprovem a segurança e eficácia do medicamento para esta faixa etária (BOEHRINGER INGELHEIM, 2015).

**Precauções e advertências:** tiotrópio é um broncodilatador de manutenção e não deve ser utilizado para o tratamento de episódios agudos de broncoespasmo ou para o alívio de sintomas agudos. Reações de hipersensibilidade imediata podem ocorrer após a administração do medicamento. Assim como outros fármacos anticolinérgicos, tiotrópio deve ser utilizado com cuidado em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia prostática ou obstrução do colo vesical. Medicamentos inalatórios podem provocar broncoespasmo induzido por inalação. A administração de tiotrópio deve ser monitorada cuidadosamente em pacientes com comprometimento moderado a grave da função renal. A administração de tiotrópio em crianças não é recomendada. Em grávidas, tiotrópio não deve ser utilizado sem orientação médica.

---

<sup>4</sup> Drugbank: Droga (<https://patents.google.com/patent/US6878721>); Dispositivo de inalação (<https://patents.google.com/patent/US8479730>); Composição de pó seco (<https://patents.google.com/patent/US8182838>); Acesso à monografia do glicopirrônio: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00986>.

Lactantes só devem utilizar o medicamento se a relação risco/benefício prevista compense qualquer possível risco para o feto ou bebê (BOEHRINGER INGELHEIM, 2015).

**Eventos adversos:** Reação comum (> 1/100 e <1/10): boca seca. Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): tontura, dor de cabeça, tosse, faringite, disfonia, candidíase orofaríngea, constipação, erupção cutânea (rash), prurido, retenção urinária, disúria. Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000): insônia, edema angioneurótico, glaucoma, aumento da pressão intraocular, visão borrada, fibrilação atrial, palpitações taquicardia supraventricular, taquicardia, epistaxe, broncoespasmo, laringite, disfagia, refluxo gastroesofágico, glossite, gengivite, cárie dental, urticária, infecção e úlcera cutânea, pele seca, infecção do trato urinário. Reações com frequência desconhecidas: desidratação, estomatite, sinusite, obstrução intestinal inclusive íleo paralítico, náusea, edema articular, hipersensibilidade (inclusive reações imediatas), reação anafilática (BOEHRINGER INGELHEIM, 2015).

Patente: Sob patente com número de depósito US8733341<sup>5</sup>.

### 5.3 Umeclidínio

**Tipo:** medicamento

**Princípio ativo:** Brometo de umeclidínio

**Nome comercial de referência:** Vanisto<sup>®</sup>

**Fabricante:** GlaxoSmithKline Brasil Ltda

**Indicação aprovada em bula pela Anvisa:** tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (GLAXOSMITHKLINE BRASIL, 2016).

**Posologia:** 62,5 mcg/dia (GLAXOSMITHKLINE BRASIL, 2016).

**Contraindicações:** pacientes com alergia grave à proteína do leite, hipersensibilidade (alergia) ao brometo de umeclidínio ou a qualquer componente da fórmula (GLAXOSMITHKLINE BRASIL, 2016).

**Precauções e advertências:** Umeclidínio deve ser utilizado apenas por orientação médica e com cautela em pacientes com disfunções cardíacas, glaucoma, hiperplasia prostática ou retenção urinária. Umeclidínio é um broncodilatador de manutenção e não deve ser utilizado para o tratamento de episódios agudos de broncoespasmo ou para o alívio de sintomas agudos. Em caso de reações alérgicas respiratórias imediatas, deve-se procurar assistência médica. Em caso de dor no peito, tosse, chiado ou falta de ar logo após o uso do medicamento, o uso deverá ser imediatamente suspenso e o médico assistente informado o mais rápido possível. Umeclidínio só deve ser usado por grávidas e lactantes com orientação médica (GLAXOSMITHKLINE BRASIL, 2016).

**Eventos adversos:** infecção do trato respiratório superior, congestão nasal, tosse, dor de garganta, dor nas articulações, dor muscular, dor de dente, dor abdominal superior, contusões e taquicardia são reações adversas comuns ao

---

<sup>5</sup> Drugbank: O mecanismo de Spray do SPIRIVA<sup>®</sup>RESPIMAT<sup>®</sup> está sob patente até 2031 (<https://patents.google.com/patent/US8733341>)



umeclidínio. Reações incomuns e raras relatadas foram reações de hipersensibilidade, pressão intraocular aumentada, retenção urinária e disúria (GLAXOSMITHKLINE BRASIL, 2016).

**Patente:** Sob Patente com número de depósito US9333310<sup>6</sup>. As patentes do dispositivo inalatório expiram entre 2027 a 2030. As patentes da droga expiram entre 2017 e 2025.

#### 5.4 Umeclidínio + vilanterol

**Tipo:** medicamento

**Princípio ativo:** Brometo de umeclidínio associado a trifenatato de vilanterol

**Nome comercial de referência:** Anoro™ Ellipta®

**Fabricante:** GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

**Indicação aprovada em bula pela Anvisa:** tratamento de manutenção da broncodilatação de longo prazo, para aliviar os sintomas de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que inclui bronquite crônica e enfisema (GLAXOSMITHKLINE BRASIL, 2015).

**Posologia:** 62,5/25 mcg uma vez ao dia (GLAXOSMITHKLINE BRASIL, 2015).

**Contraindicações:** pacientes com alergia grave à proteína do leite ou que tenham demonstrado hipersensibilidade ao brometo de umeclidínio, ao trifenatato de vilanterol ou a qualquer componente da fórmula (GLAXOSMITHKLINE BRASIL, 2015).

**Precauções e advertências:** umeclidínio/vilanterol não é recomendado para tratamento de asma, nem para alívio dos sintomas agudos da DPOC. A administração do medicamento pode produzir broncoespasmo paradoxal, que por sua vez pode trazer risco à vida. Efeitos cardiovasculares tais como arritmia cardíaca, fibrilação atrial e taquicardia, podem ser observados após a administração de agentes simpatomiméticos e antagonistas dos receptores muscarínicos, portanto o medicamento deve ser usado com cautela em pacientes com doença cardiovascular grave. Devido à sua atividade antimuscarínica, umeclidínio/vilanterol deve ser usado com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo estreito ou retenção urinária, distúrbios convulsivos, tireotoxicose, diabetes mellitus e cetoacidose. Alguns efeitos inerentes à classe farmacológica dos agonistas beta2-adrenérgicos incluem efeitos metabólicos como hipocalcemia e hiperglicemia. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou cirurgião-dentista (GLAXOSMITHKLINE BRASIL, 2015).

**Eventos adversos:** reações adversas comuns relatadas foram infecção do trato urinário, sinusite, nasofaringite, faringite, infecção do trato respiratório superior, tosse, dor orofaríngea, constipação, boca seca. Reações incomuns e raras foram

---

<sup>6</sup> Drugbank: Existem várias patentes para o dispositivo de dispensação e suas partes (<https://patents.google.com/patent/US9333310>; <https://patents.google.com/patent/US8201556>; <https://patents.google.com/patent/US8534281>; <https://patents.google.com/patent/US8113199>; <https://patents.google.com/patent/US8746242>; <https://patents.google.com/patent/US8161968>; <https://patents.google.com/patent/US8511304>; <https://patents.google.com/patent/US5873360>). Medicamento: (<https://patents.google.com/patent/US7629335>; <https://patents.google.com/patent/US6537983>; <https://patents.google.com/patent/USRE44874>; <https://patents.google.com/patent/US6759398>; <https://patents.google.com/patent/US8309572>; <https://patents.google.com/patent/US8183257>; <https://patents.google.com/patent/US7488827>; <https://patents.google.com/patent/US7488827>.)

fibrilação arterial, taquicardia supraventricular, taquicardia, reações de hipersensibilidade, incluindo rash; ansiedade, tremor, disgeusia, palpitações e espasmos musculares, broncoespasmo paradoxal, retenção urinária e disúria (GLAXOSMITHKLINE BRASIL, 2015).

**Patente:** Sob patente com número de depósito US9750726. Expira em 2030<sup>7</sup>.

### 5.5 Glicopirrônio + indacaterol

**Tipo:** medicamento

**Princípio ativo:** Brometo de glicopirrônio associado a maleato de indacaterol

**Nome comercial de referência:** Ultibro<sup>®</sup>

**Fabricante:** Novartis Biociências SA

**Indicação aprovada em bula pela Anvisa:** tratamento broncodilatador de manutenção para aliviar sintomas dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada, grave e muito grave (NOVARTIS, 2016b).

**Posologia:** 110/50 mcg uma vez ao dia (NOVARTIS, 2016b).

**Contraindicações:** pacientes com alergia grave à proteína do leite ou que tenham demonstrado hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula (NOVARTIS, 2016b).

**Precauções e advertências:** Glicopirrônio/indacaterol deve ser utilizado apenas por orientação médica e com cautela em pacientes com disfunções cardíacas, glaucoma, hiperplasia prostática ou retenção urinária. Glicopirrônio/indacaterol é um broncodilatador de manutenção e não deve ser utilizado para o tratamento de episódios agudos de broncoespasmo ou para o alívio de sintomas agudos. Em caso de reações alérgicas respiratórias imediatas, deve-se procurar assistência médica. Em caso de dor no peito, tosse, chiado ou falta de ar logo após o uso do medicamento, o uso deverá ser imediatamente suspenso e o médico assistente informado o mais rápido possível. Glicopirrônio/indacaterol só deve ser usado por grávidas e lactantes com orientação médica (NOVARTIS, 2016b).

**Eventos adversos:** reações adversas graves (frequência incomum) relatadas foram alterações na visão, com possíveis sinais de glaucoma; dor em aperto no peito, como sinal de doença cardíaca isquêmica, hiperglicemia, reações de hipersensibilidade, taquicardia, broncoespasmo paradoxal e angioedema. Reações comuns foram infecções do trato respiratório superior, nasofaringite, infecção do trato urinário, tontura, dor de cabeça, febre e dor no peito (NOVARTIS, 2016b).

**Patente:** Sob patente com número de depósito US8815258<sup>8</sup>. As patentes da combinação de fármacos e do dispositivo expiram por volta de 2030.

---

<sup>7</sup> Drugbank: <https://patents.google.com/patent/US9750726>.

<sup>8</sup> Drugbank: Combinação de fármacos (<https://patents.google.com/patent/US8815258>; <https://patents.google.com/patent/US8324266>; <https://patents.google.com/patent/US8808713>; <https://patents.google.com/patent/US9415009>; <https://patents.google.com/patent/US9463161>). Inalador (<https://patents.google.com/patent/US8479730>).

## 5.6 Tiotrópio + olodaterol

**Tipo:** medicamento

**Princípio ativo:** brometo de tiotrópio monoidratado associado ao cloridrato de olodaterol

**Nome comercial de referência:** SPIOLTO®

**Fabricante:** Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda

**Indicação aprovada em bula pela Anvisa:** tratamento de manutenção da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) moderada, grave e muito grave, incluindo bronquite crônica e enfisema pulmonar (BOEHRINGER INGELHEIM, 2019).

**Posologia:** 5/5 mcg uma vez ao dia (BOEHRINGER INGELHEIM, 2019).

**Contraindicações:** tratamento da asma, alergia ao tiotrópio, ao olodaterol ou a qualquer um dos componentes do produto e se tiver histórico de alergia à atropina ou derivados, como ipratrópio ou oxitrópio (BOEHRINGER INGELHEIM, 2019).

**Precauções e advertências:** tiotrópio/olodaterol deve ser utilizado apenas por orientação médica e com cautela em pacientes com disfunções cardíacas, glaucoma, hiperplasia prostática ou retenção urinária. Tiotrópio/olodaterol é um broncodilatador de manutenção e não deve ser utilizado para o tratamento de episódios agudos de broncoespasmo ou para o alívio de sintomas agudos. Em caso de reações alérgicas respiratórias imediatas, deve-se procurar assistência médica. Em caso de dor no peito, tosse, chiado ou falta de ar logo após o uso do medicamento, o uso deverá ser imediatamente suspenso e o médico assistente informado o mais rápido possível. Tiotrópio/olodaterol só deve ser usado por grávidas e lactantes com orientação médica (BOEHRINGER INGELHEIM, 2019).

**Eventos adversos:** boca seca, distúrbios gastrointestinais, dificuldade para dormir, nariz escorrendo ou entupido, espirros (rinite), dor de garganta, dor musculoesquelética e dor no pescoço foram relatados como eventos adversos comuns. Algumas reações adversas graves incomuns foram relatadas, como batimentos cardíacos irregulares (possíveis sinais de fibrilação atrial) e hiperglicemia. A frequência de algumas reações adversas graves é desconhecida, como dificuldade em respirar ou engolir, inchaço da língua, lábios e face, erupção cutânea, coceira e urticária (sinais de reações alérgicas); dificuldade em respirar com chiado ou tosse (sinais de broncoespasmo paradoxal) (BOEHRINGER INGELHEIM, 2019).

**Patente:** Sob patente com número de depósito US77861119. As patentes do fármaco variam entre 2023 e 2025. A patente do dispositivo por volta de 2030.

## 5.7 Preço das tecnologias

**QUADRO 5:** Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.

Medicamentos	Doses	Duração	Valor BPS (R\$)	VALOR CMED (R\$)-PF 18%
BROMETO DE TIOTRÓPIO MONOIDRATADO; CLORIDRATO DE OLODATEROL 2,5 MCG+2,5 MCG	R\$ 180,92	1 mês	R\$ 197,00	R\$ 226,71

<sup>9</sup> Drugbank: Medicamento (<https://patents.google.com/patent/US7786111>; <https://patents.google.com/patent/US7727984>; <https://patents.google.com/patent/US7056916>; <https://patents.google.com/patent/US7491719>; <https://patents.google.com/patent/US7220742>; <https://patents.google.com/patent/US8034809>). Dispositivo inalatório (<https://patents.google.com/patent/US8733341>).

SOL INAL OR CT FR PLAS 4 ML X 60 ACIONAMENTOS + INAL*				
MALEATO DE INDACATEROL; BROMETO DE GLICOPIRRÔNIO 110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 30 + 1 INAL **	R\$ 171,70	1 mês	R\$ 156,90 <sup>10</sup>	R\$ 214,87
UMECLIDÍNIO BROMETO, COMPOSIÇÃO: ASSOCIADO AO TRIFENATATO DE VILANTEROL, CONCENTRAÇÃO:62,5 MCG/DOSE + 25 MCG/DOSE, FORMA FARMACÊUTICA: PÓ INALANTE, ADICIONAL: COM INALADOR	NA	1 mês	R\$ 101,57	NA
TIOTRÓPIO BROMETO, COMPOSIÇÃO: SAL BROMETO, CONCENTRAÇÃO:2,5 MCG/DOSE, FORMA FARMACÊUTICA: SOLUÇÃO P/ INALAÇÃO, CARACTERÍSTICA ADICIONAL: COM INALADOR	R\$ 229,34	1 mês	R\$ 213,89 <sup>11</sup>	R\$ 279,68
GLICOPIRRÔNIO, COMPOSIÇÃO: SAL BROMETO, CONCENTRAÇÃO:50 MCG, FORMA FARMACÊUTICA: CÁPSULA PÓ P/ INALAÇÃO, ADICIONAL: COM INALADOR	R\$135,47	1 mês	R\$ 129,30	R\$ 169,76
BROMETO DE UMECLIDÍNIO 62,5 MCG PO INAL OR CT STR AL X 7 ACIONAMENTOS + DISP INAL	R\$ 104,72	1 mês	R\$ 121,83	R\$ 131,23
FUMARATO DE FORMOTEROL DI-HIDRATADO; BUDESONIDA, 6 MCG/DOSE + 200 MCG/DOSE SUS AER CT TB AL X 120 DOSES + VALV DOSAD	R\$ 69,49	1 mês	R\$ 17,40	R\$ 69,49
FUMARATO DE FORMOTEROL DI-HIDRATADO; BUDESONIDA, 12 MCG/DOSE + 400 MCG/DOSE SUS AER CT TB AL X 120 DOSES + VALV DOSAD	R\$ 77,30	1 mês	R\$ 30,60	R\$ 77,30
FORMOTEROL FUMARATO, CONCENTRAÇÃO:12 MCG, FORMA FARMACÊUTICA: CÁPSULA PÓ INALANTE, CARACTERÍSTICAS ADICIONAIS: COM FRASCO INALADOR	R\$ 77,84	1 mês	R\$ 59,40	R\$ 77,84
Valores para compras administrativas na base SIASG entre 27/08/2019 até 27/08/2020. Valores CMED para Tabela de Preço Máximo de Venda ao Governo (03/08/2020); *Para a associação olodaterol/tiotróprio foi utilizado valor de média ponderada BPS, pois não havia informação na base SIASG no período avaliado; **Considerado o valor apenas da embalagem com 30 cp, que é o número exigido para tratamento mensal; NA: a associação de umeclidínio e vilanterol não possui valor divulgado pela CMED.				

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário dos broncodilatadores LAMA + LABA para tratamento de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

### 6.1 Busca por evidências

Foi construída uma pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no Quadro 7.

<sup>10</sup> Comprasnet Dlog 2019

<sup>11</sup> Comprasnet Dlog 2020

**Quadro 6: Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).**

<b>População</b>	Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica com sintomas persistentes (doença moderada a grave).
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Broncodilatador LAMA (glicopirrônio, tiotrópio, umeclidínio) + broncodilatadores disponíveis no SUS LABA (salmeterol e formoterol) de forma isolada <b>OU</b> as formulações em dose fixa brometo de umeclidínio e trifenatato de vilanterol (Anoro <sup>®</sup> ); brometo de tiotrópio monoidratado e cloridrato de olodaterol (Spiolto <sup>®</sup> ); brometo de glicopirrônio, maleato de indacaterol (Ultibro <sup>®</sup> ).
<b>Comparação</b>	1) Broncodilatador LABA (salmeterol, formoterol) para população de pacientes com DPOC com sintomas persistentes pouco exacerbadores (previamente classificados como estágio II no PCDT do Ministério da Saúde). 2) Broncodilatador LABA (salmeterol, formoterol) associado a corticosteroide inalatório (budesonida, beclometasona) para população de pacientes com VEF1 inferior a 50%, sintomáticos e exacerbadores (estágios III e IV). 3) Placebo 4) Doses fixas combinadas umas contra as outras.
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	<b>Eficácia:</b> Frequência de exacerbações que necessitem visitas a serviços de saúde (crítico) Intensidade de dispneia (crítico) Frequência de exacerbações que necessitem corticoterapia (importante) Qualidade de vida (importante) Outras de importância clínica que eventualmente apareçam <b>Segurança:</b> Morte (Crítico) Efeitos adversos graves (crítico) Abandono do tratamento por efeitos adversos (crítico)
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.

**Pergunta:** O uso de broncodilatadores LAMA + LABA é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica?

Uma estratégia de busca foi construída para avaliar a eficácia e a segurança dos broncodilatadores para o tratamento de pacientes com DPOC. Abaixo estão detalhadas a estratégia e os critérios de elegibilidade. O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Caso estivessem presentes, ensaios clínicos randomizados seriam avaliados pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool* – ROB (STERNE et al , 2019) e revisões sistemáticas por meio da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* - AMSTAR 2 (SHEA et al., 2017). Sabe-se que o AMSTAR-2 não é indicado para avaliar o risco de viés

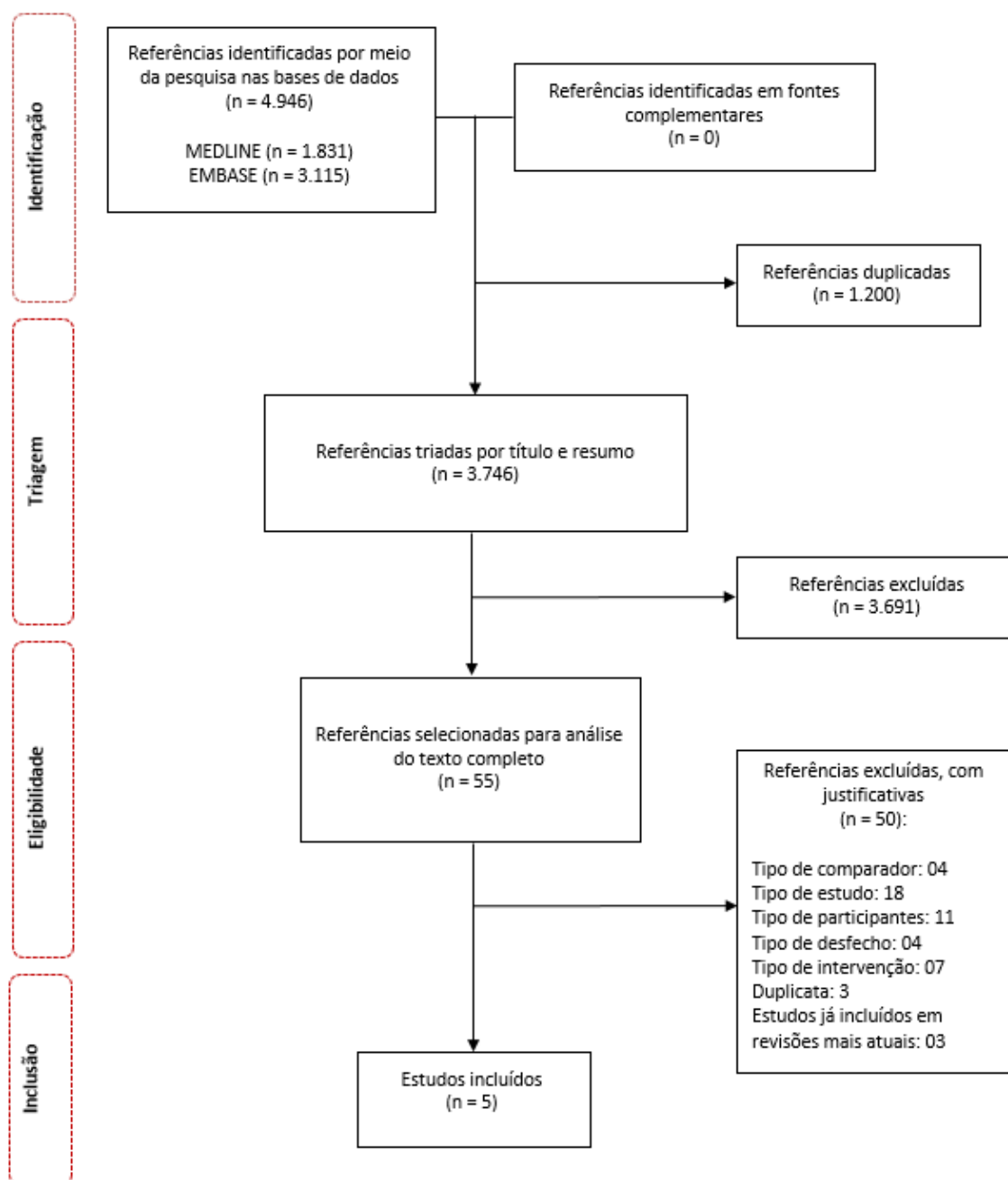


de NMA, mas optamos por utilizá-lo pois consideramos importante avaliar a parte de revisão sistemática segundo seus critérios. Além disso, não aplicamos o método de avaliação de risco de viés de NMA *confidence in Network Metanalysis* (CINeMA), pois os dados necessários à aplicação desse teste não estavam disponíveis na revisão de Oba et al., 2018. Sendo assim, seria necessário iniciar todo o processo de revisão novamente, para cada rede da meta-análise, as quais têm mais de 100 estudos individuais para cada desfecho, o que inviabilizaria a entrega dos resultados em tempo hábil. Ressalta-se que a revisão de Oba et al., 2018 é uma revisão sistemática com meta-análise em rede, realizada pela Colaboração Cochrane, a qual segue critérios bem rigorosos de qualidade e relato.

## 6.2 Evidência Clínica

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases Medline via Pubmed e Embase, foram recuperados um total de 4.946 referências (1.831 no Medline, 3.115 no Embase). Esses estudos foram triados com base nos seguintes critérios de inclusão: estudos do tipo revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados comparando os broncodilatadores LAMA (glicopirrônio, tiotrópio, umeclidínio) + broncodilatadores LABA disponíveis no SUS versus broncodilatador LABA (salmeterol, formoterol) isolado ou associado a corticosteroide inalatório (budesonida, beclometasona) ou placebo ou doses fixas combinadas umas contra as outras para pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica com sintomas persistentes (doença moderada a grave) e exacerbações (exacerbações/12 meses). Apesar dos critérios de exclusão, os estudos incluídos avaliaram, num único grupo, a combinação LAMA/LABA, independentemente de ser dose fixa combinada ou as apresentações de LAMA com os LABA já disponíveis no SUS. Inclusive, ressalta-se a constatação, por parte destes estudos, de um efeito de classe. Dessa forma, das 4.946 referências recuperadas, 1.200 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 3.746 referências foram triadas por meio da leitura de títulos e resumos, das quais, 55 referências tiveram seus textos avaliados para confirmação da elegibilidade, por meio de uma análise mais minuciosa. Desses, 50 estudos foram excluídos por não atenderem a pelo menos um dos critérios de inclusão. As justificativas detalhadas para exclusão dos estudos após leitura completa podem ser vistas no **Apêndice 1**. Cinco estudos foram incluídos, sendo todos revisões sistemáticas (RS) (Figura 1). Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: frequência de exacerbações que ocasionem visitas a serviços de saúde, intensidade de dispneia, frequência de exacerbações que necessitem corticoterapia, qualidade de vida, morte, efeitos adversos graves, abandono do tratamento por efeitos adversos.

Figura 2: Fluxograma de seleção dos estudos.



### 6.2.1 Descrição dos estudos

**Oba e colaboradores (2018)** realizaram uma revisão sistemática com meta-análise em rede (NMA, do inglês *Network Meta-Analysis*) com o objetivo de comparar a eficácia e segurança de diferentes estratégias terapêuticas para tratamento de indivíduos com DPOC moderada a grave. Os grupos farmacológicos avaliados foram LABA, LAMA,

associação de LABA/LAMA (isolados e em dose fixa) e associação de LABA/corticosteroides inalatórios (isolados e em dose fixa). Foram incluídas na RS Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) com duração mínima de 12 semanas, publicados formalmente ou não (ex. literatura cinzenta e resumos). Estudos com delineamento *cross-over* não foram considerados. A população definida para a RS foi composta por indivíduos com idade igual ou superior a 35 anos, com diagnóstico de DPOC, por critérios validados, e distúrbio respiratório obstrutivo pelo menos moderado (VEF1 basal < 80% do previsto). Estudos que incluíam participantes com histórico de asma ou outra doença respiratória foram excluídos. Os desfechos avaliados foram exacerbações (desfecho primário), qualidade de vida (medida pelo questionário SGRQ - *St George's Respiratory Questionnaire*), intensidade de dispneia, mortalidade, eventos adversos (EA) graves, EA cardíacos e respiratórios, abandono do tratamento por EA, mudanças no VEF1 da linha de base ao fim do estudo, pneumonia relatada como EA. Na RS, foi definida "exacerbação moderada" como piora do estado respiratório que requer tratamento com corticosteroides sistêmicos e/ou antibióticos; e "exacerbação grave" como deterioração respiratória aguda que requer hospitalização. As análises foram realizadas em subgrupo, de acordo com o risco de exacerbação dos indivíduos incluídos nos estudos individuais: o grupo de alto risco foi definido como participantes recrutados com uma ou mais exacerbações no ano anterior à entrada no estudo e o grupo de baixo risco foi aquele sem exacerbação nos 12 meses prévios. Foram incluídos na RS 99 estudos, com 101.311 participantes (26 estudos avaliando 32.265 indivíduos com alto risco de exacerbação - pelo menos uma exacerbação nos últimos 12 meses). A meta-análise em rede foi realizada utilizando o método Monte Carlo do modelo Bayesiano de Markov. Meta-análises em pares foram conduzidas sempre que disponíveis evidências diretas entre as intervenções. A qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE (OBA et al., 2018).

**Huisman et al., 2015** realizaram uma revisão sistemática com meta-análise indireta (bayesiana) e em rede (simulação de Monte Carlo), incluindo ensaios clínicos randomizados de pacientes (de 40 anos de idade ou mais) com DPOC moderada a grave, acompanhados por um período mínimo de 10 semanas, para avaliar a eficácia dos broncodilatadores combinados ou isolados. Foram incluídos 26 estudos relatados em 77 artigos. Os desfechos avaliados foram: variação do volume expiratório forçado mínimo em 1 segundo (VEF1), escore SGRQ, escore focal do índice de dispneia transitória (IDT) e mudança no uso de medicamentos de resgate (26).

**Mills e colaboradores (2011)** conduziram uma revisão sistemática com comparação de tratamento misto bayesiano de efeitos aleatórios (MTC do inglês - *mixed-treatment comparison*), examinando se um paciente experimentou pelo menos um evento de exacerbação ou não durante o julgamento. Nessa análise foram incluídos 26 ECR (totalizando 36.312 participantes) que avaliaram o tratamento com LABA, LAMA, ICS e inibidor da fosfodiesterase-4 (PDE4) e suas combinações em pacientes com DPOC moderada a grave. O desfecho primário foi a taxa de eventos de exacerbações e foram realizadas análises de sensibilidade dos resultados (MILLS et al., 2011).

**Tricco et al., 2015** realizaram uma revisão sistemática de ECR com meta-análise em rede para comparar a segurança e efetividade dos tratamentos com LABA, LAMA e ICS, isolados ou combinados, para pacientes com DPOC. Um total de 208 ECR relatados em 203 artigos foram incluídos, ademais 58 relatórios complementares atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos. A qualidade metodológica dos ECR incluídos foi avaliada e o *funnel plot* foi realizado e

revelou não haver evidências de efeitos de pequenos estudos e viés de publicação em todas as análises. Os desfechos avaliados foram: proporção de pacientes com exacerbações moderadas a graves, mortalidade total e relacionada a eventos cardiovasculares, pneumonia e arritmia grave (TRICCO et al., 2015).

**Calzetta et al., 2017** realizaram uma revisão sistemática com meta-análise em rede bayesiana com o objetivo de explorar se a duração do tratamento poderia, de alguma forma, influenciar a eficácia das combinações em dose-fixa de LABA/LAMA no tratamento da DPOC moderada a grave. Os desfechos avaliados foram VEF1, qualidade de vida (SGRQ) e TDI. Foram incluídos na meta-análise 20 ECR, reportados em 14 estudos e abrangendo 20.329 pacientes (LABA/LAMA dose-fixa: 9.292; monoterapia com LABA ou LAMA: 11.037). Nove ECR duraram três meses, sete duraram seis meses e quatro duraram 12 meses (CALZETTA et al., 2017).

### 6.2.2 Desfechos de eficácia

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: frequência de exacerbações que necessitem visitas a serviços de saúde, intensidade de dispneia, frequência de exacerbações que necessitem corticoterapia, qualidade de vida, morte, efeitos adversos graves, abandono do tratamento por efeitos adversos (Apêndices 2 a 5).

#### Exacerbações

**Oba et al., 2018**, para avaliar o desfecho de exacerbação moderada a grave, incluíram 21 estudos, com 25.771 participantes. Nenhum dos estudos apresentou comparação direta de LAMA/LABA versus LABA. A meta-análise em rede mostrou que o tratamento mais bem classificado para reduzir essas exacerbações moderadas a graves foi a combinação de LAMA/LABA com *odds ratio* (OR) de 0,86 (IC 95%: 0,76-0,99), 0,87 (IC 95%: 0,78-0,99) e 0,70 (IC 95%: 0,61-0,80) quando comparado a LAMA/ICS, LAMA isolado e LABA isolado, respectivamente. O tratamento com LABA isolado foi considerado o pior tratamento pela meta-análise em rede com OR de 0,70 (IC 95%: 0,61-0,80), 0,80 (IC 95%: 0,75-0,86) e 0,80 (IC 95%: 0,71-0,88), quando comparado a LABA/LAMA, LABA/ICS, e LAMA isolado, respectivamente (Quadro 8). Os resultados da meta-análise direta foram consistentes com os resultados da meta-análise indireta para a comparação de LAMA/LABA versus LABA e a certeza da evidência foi considerada alta (Quadro 8).

**Quadro 7: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de exacerbações moderada a grave (Oba et al., 2018)**

Moderate to severe exacerbations, low-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects OR (95% CI)	Pairwise, fixed-effect OR (95% CI)	NMA(fixed-effect/fixed-class) HR (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	Moderate	0.86 (0.65 to 1.14)	0.84 (0.68 to 1.06)	0.87 (0.75 to 1.01)
LABA/LAMA vs LAMA	Low	0.93 (0.66 to 1.30)	0.94 (0.78 to 1.14)	0.90 (0.76 to 1.06)
LABA/LAMA vs LABA	Moderate	0.77 (0.62 to 0.97)	0.77 (0.62 to 0.96)	0.78 (0.67 to 0.90)
LABA/ICS vs LAMA	Low	0.63 (0.24 to 1.66)	0.63 (0.24 to 1.66)	1.03 (0.91 to 1.17)
LABA/ICS vs LABA	Moderate	0.83 (0.70 to 0.98)	0.85 (0.76 to 0.95)	0.89 (0.84 to 0.96)
LAMA vs LABA	Moderate	0.92 (0.79 to 1.07)	0.92 (0.79 to 1.07)	0.87 (0.78 to 0.97)

**Oba et al., 2018**, na análise do desfecho das exacerbações graves incluiu apenas 13 estudos, totalizando 21.733 participantes. Nenhum dos estudos apresentou comparação direta de LAMA/LABA versus LABA. A meta-análise indireta também revelou que a combinação LAMA/LABA foi considerada a melhor no ranking para redução das exacerbações graves, com OR de 0,78 (IC 95%: 0,64-0,93), 0,89 (IC 95%: 0,71-1,11) e 0,64 (IC 95%: 0,51-0,81) quando comparado a LAMA/ICS, LAMA isolado e LABA isolado, respectivamente (Quadro 9). A meta-análise direta não mostrou diferença entre os tratamentos, assim, a certeza da evidência foi considerada moderada devido a um tamanho de informação abaixo do ideal, o que poderia explicar a discrepância entre as meta-análises diretas e indiretas (Quadro 9).

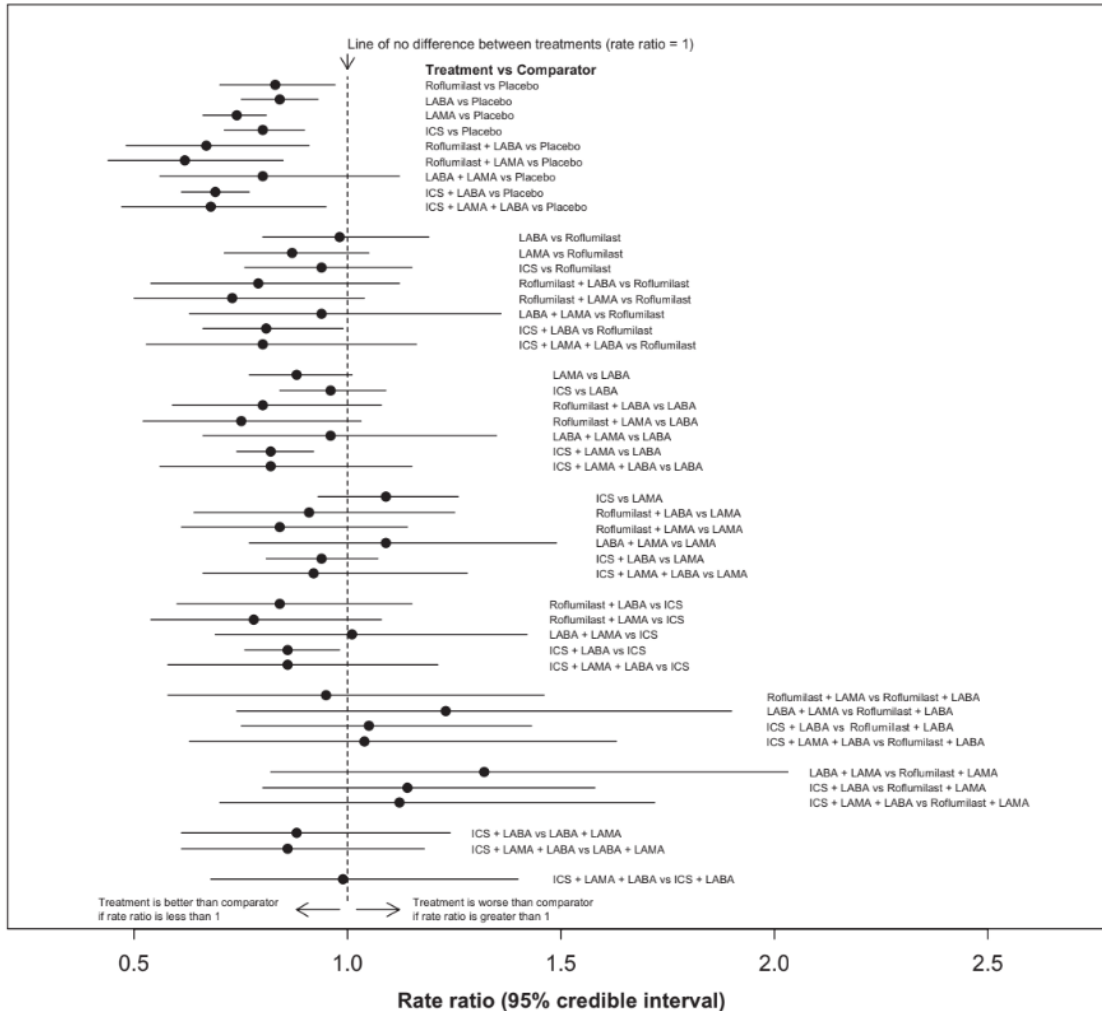
**QUADRO 8: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de exacerbações graves (OBA et al., 2018)**

Severe exacerbations, low-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects OR (95% CI)	Pairwise, fixed-effect OR (95% CI)	NMA(random-effects/fixed-class) HR (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	Moderate	0.66 (0.27 to 1.63)	0.62 (0.33 to 1.19)	0.71 (0.47 to 1.08)
LABA/LAMA vs LAMA	Moderate	0.99 (0.57 to 1.72)	1.01 (0.65 to 1.55)	0.90 (0.6 to 1.31)
LABA/LAMA vs LABA	Moderate	0.78 (0.55 to 1.12)	0.78 (0.55 to 1.11)	0.72 (0.48 to 1.02)
LABA/ICS vs LAMA	Low	3.05 (0.32 to 29.47)	3.05 (0.32 to 29.47)	1.25 (0.86 to 1.85)
LABA/ICS vs LABA	High	1.06 (0.90 to 1.24)	1.06 (0.90 to 1.24)	1.01 (0.72 to 1.28)
LAMA vs LABA	Low	0.64 (0.36 to 1.13)	0.65 (0.41 to 1.03)	0.80 (0.56 to 1.05)



Mills e colaboradores (2011) relatam que usando abordagens meta-analíticas, a associação LABA/LAMA foi estatisticamente superior apenas ao placebo na redução de exacerbações, não demonstrando diferença com LABA ou LAMA em monoterapia (Figura 3). Na análise de sensibilidade os resultados obtidos foram mantidos.

**FIGURA 3:** Comparações dos 10 tratamentos diferentes para o manejo da DPOC (MILLS et al., 2011)



**Abreviações:** DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; ICS, corticosteróides inalados; LABA, beta-agonistas de ação prolongada; LAMA, drogas antimuscarínicas de ação prolongada; MTC, comparação de tratamento misto.

**TABELA 1:** Probabilidade de cada um dos tratamentos para DPOC ser o melhor, obtido por MTC (MILLS et al., 2011)

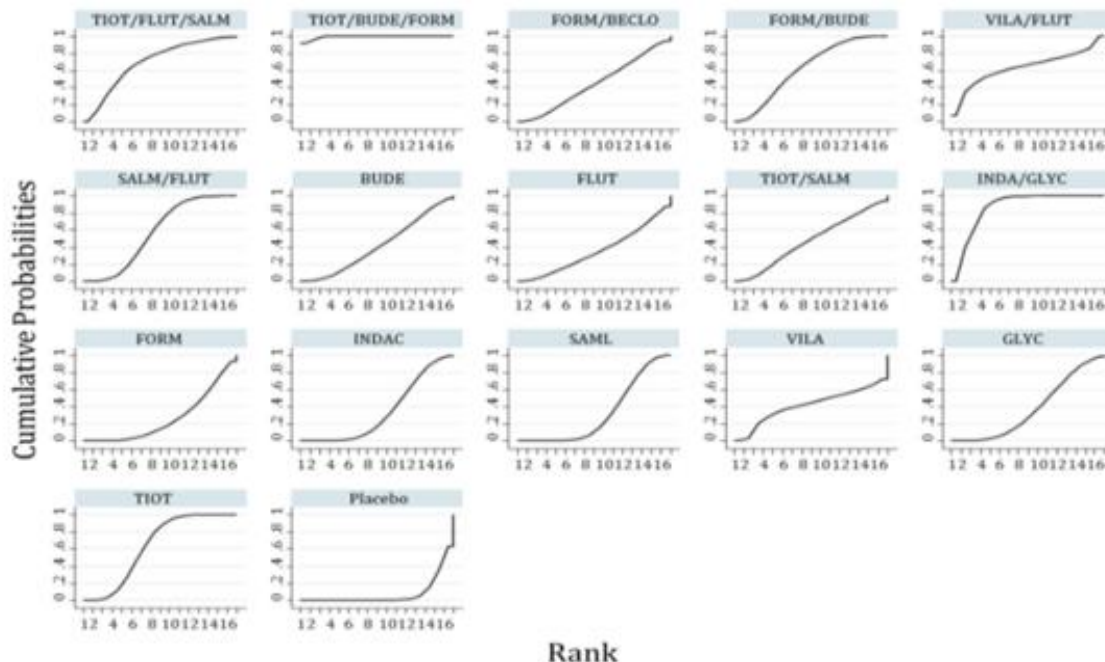
Treatment	P <sup>1</sup>	P <sup>2</sup>	P <sup>3</sup>	P <sup>4</sup>	P <sup>5</sup>	P <sup>6</sup>	P <sup>7</sup>	P <sup>8</sup>	P <sup>9</sup>	P <sup>10</sup>
Placebo	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.012	0.113	0.875
Roflumilast	0.001	0.004	0.010	0.026	0.052	0.103	0.168	0.238	0.372	0.027
LABA	0.000	0.000	0.002	0.008	0.040	0.117	0.259	0.354	0.218	0.001
LAMA	0.001	0.026	0.110	0.272	0.332	0.199	0.048	0.010	0.002	0.000
ICS	0.001	0.004	0.019	0.060	0.139	0.246	0.308	0.165	0.059	0.000
Roflumilast + LABA	0.244	0.231	0.155	0.114	0.082	0.069	0.042	0.032	0.024	0.007
Roflumilast + LAMA	0.453	0.224	0.130	0.071	0.045	0.032	0.018	0.015	0.010	0.002
LABA + LAMA	0.025	0.066	0.096	0.096	0.104	0.129	0.102	0.124	0.178	0.081
ICS + LABA	0.056	0.218	0.322	0.238	0.121	0.041	0.004	0.000	0.000	0.000
ICS + LAMA + LABA	0.219	0.226	0.157	0.115	0.086	0.065	0.049	0.050	0.026	0.008

Note: P<sup>1</sup>–P<sup>10</sup> refers to probability that each is 1st, 2nd, ..., k best.

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ICS, inhaled corticosteroids; LABA, long-acting beta agonists; LAMA, long-acting antimuscarinic drugs; MTC, mixed-treatment comparison.

Tricco et al., 2015 incluíram 112 ECR (totalizando 77.749 participantes) para avaliar o desfecho de exacerbação moderada a grave, definida como o agravamento dos sintomas da DPOC que podem exigir hospitalização, visitas ao departamento de emergência, tratamento com esteroides orais e/ou antibióticos, uso de medicamentos de resgate, visitas não programadas a clínicas/prestadores de serviços de saúde. No entanto, inconsistência significativa foi observada entre as evidências diretas e indiretas ( $\chi^2 = 80,74$ , graus de liberdade = 51,  $p = 0,005$ , variação da heterogeneidade = 0,01). Assim, os autores optaram por realizar uma meta-análise em rede estratificada por subgrupos, incluindo apenas os ensaios com pacientes que sofreram uma exacerbação no ano passado. Para esta análise, 20 ECR foram incluídos (totalizando 26.141 participantes e 17 tratamentos). Dessa forma, nessa nova análise não houve evidência de inconsistência estatística ( $\chi^2 = 3,37$ , graus de liberdade = 4,  $p = 0,50$ , variação de heterogeneidade = 0,00). Das 136 comparações de tratamento no modelo de meta-análise em rede, 32 foram estatisticamente significativas e oito delas foram mais eficazes que o placebo na redução do risco de exacerbações moderadas a graves, sendo elas: tiotrópio, salmeterol, indacaterol, budesonida/formoterol, fluticasona/salmeterol, indacaterol/glicopirrônio, tiotrópio/fluticasona/salmeterol e tiotrópio/budesonida/formoterol. Os tratamentos mais eficazes foram as terapias combinadas de tiotrópio/budesonida/formoterol (probabilidade de 99% de ser o mais eficaz na redução de exacerbações) e indacaterol/glicopirrônio (probabilidade de 86% de ser o mais eficaz na redução de exacerbações) de acordo com as curvas SUCRA mostradas a seguir (Figura 4).

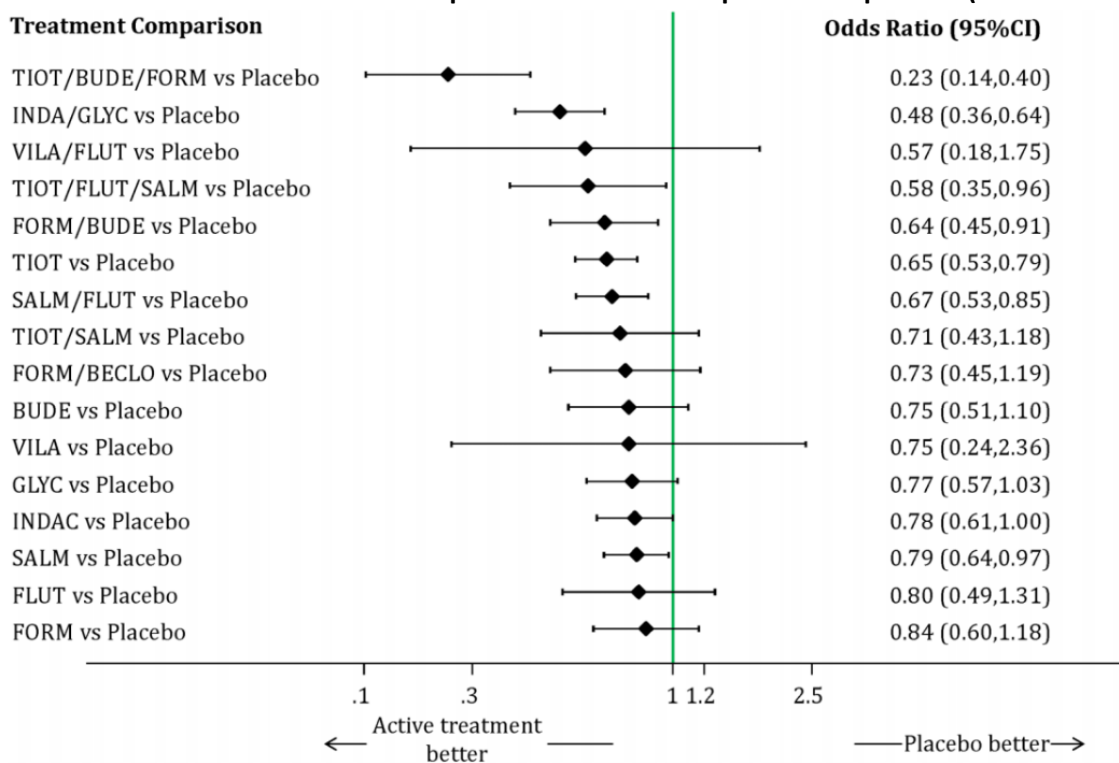
**FIGURA 4: Exacerbação - valores SUCRA de cada tratamento (TRICCO ET AL., 2015)**



Uma análise de sensibilidade foi realizada incluindo apenas os estudos com baixo risco de viés por randomização e viés de ocultação de alocação, assim, um total de 25 ensaios clínicos randomizados foram incluídos (totalizando 20 tratamentos, 190 comparações de tratamentos e 33.211 participantes) na meta-análise em rede. Vinte e quatro das comparações entre tratamentos apresentaram diferenças estatisticamente significativas, incluindo três que reduziram o

risco de exacerbações moderadas a graves em comparação com o placebo, sendo eles: fluticasona, indacaterol/tiotrópio e indacaterol/glicopirrônio. De acordo com essa meta-análise, o agente mais eficaz foi a fluticasona, de acordo com as curvas SUCRA (probabilidade de 96% de ser o mais eficaz na redução de exacerbações), seguida pelas combinações de indacaterol/glicopirrônio e mometasona/formoterol (cada um deles com probabilidade de 80% de ser o mais eficaz na redução de exacerbações) (Figura 5).

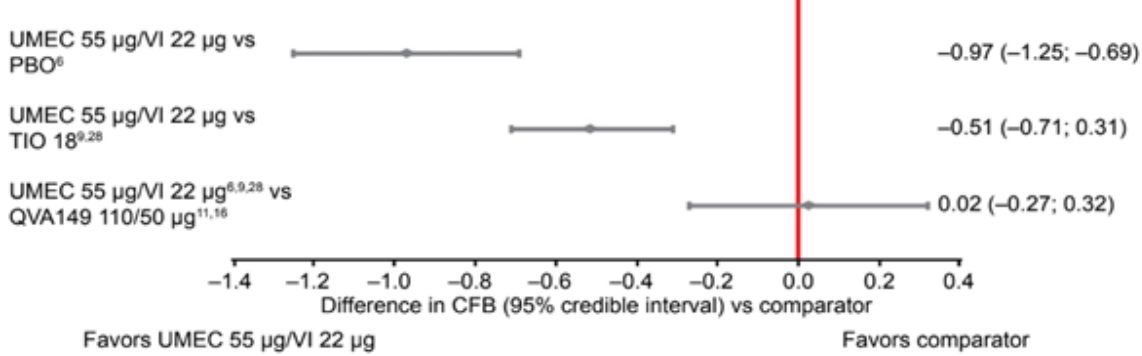
**FIGURA 5: Exacerbações moderadas a graves para pacientes que sofreram uma exacerbação no ano anterior. Resultados da meta-análise em rede para tratamentos comparados ao placebo (TRICCO ET AL., 2015)**



### Necessidade de uso de medicamento de resgate

Huisman et al., 2015 incluíram sete estudos para avaliar o desfecho de necessidade de uso de medicamento de resgate após 24 meses de tratamento. As meta-análises em rede revelaram que as terapias combinadas de umeclidínio/vilanterol e indacaterol/glicopirrônio foram mais eficazes que o placebo e o tiotrópio isolado para esse desfecho. Contudo, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre as terapias combinadas de LAMA/LABA, com diferenças estimadas de 0,02 (IC95%: -0,27 a 0,32) entre os tratamentos com umeclidínio/vilanterol em comparação à terapia com indacaterol/glicopirrônio (Figura 6).

**FIGURA 6: Necessidade de uso de medicamentos de regaste (inalações/dia) após 24 semanas (HUISMAN et al, 2015)**

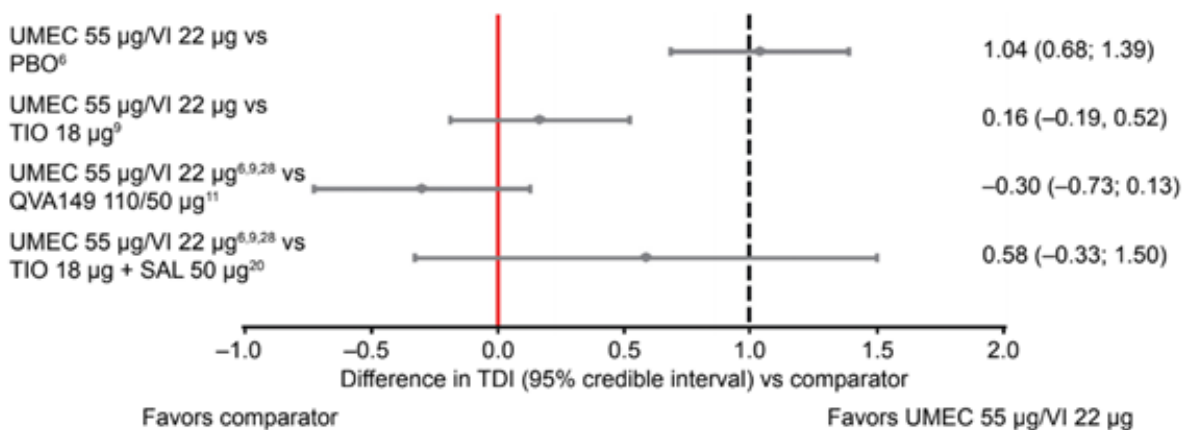


### Intensidade de dispneia

**Oba et al., 2018** avaliaram o desfecho intensidade de dispneia medida pelo índice de transição da dispneia (TDI, do inglês *Transition Dyspnea Index*). Não foi possível conduzir a NMA por falta de dados e também não foi possível realizar meta-análise direta para a comparação LABA/LAMA versus LABA/ICS ou versus LABA.

**Huisman et al., 2015** incluíram 10 estudos para analisar o desfecho TDI. As terapias combinadas de umeclidínio/vilanterol e indacaterol/glicopirrônio foram mais eficazes que o placebo; indacaterol/glicopirrônio foi mais eficaz que a monoterapia com tiotrópio para o desfecho de TDI após 24 semanas de tratamento. Contudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre as terapias combinadas de LAMA/LABA, com diferenças estimadas de -0,30 (IC95%: -0,73 a 0,13) e 0,58 (IC95%: -0,33 a 1,50) entre as associações de umeclidínio/vilanterol em comparação com indacaterol/glicopirrônio e tiotrópio/salmeterol, respectivamente (Figura 7).

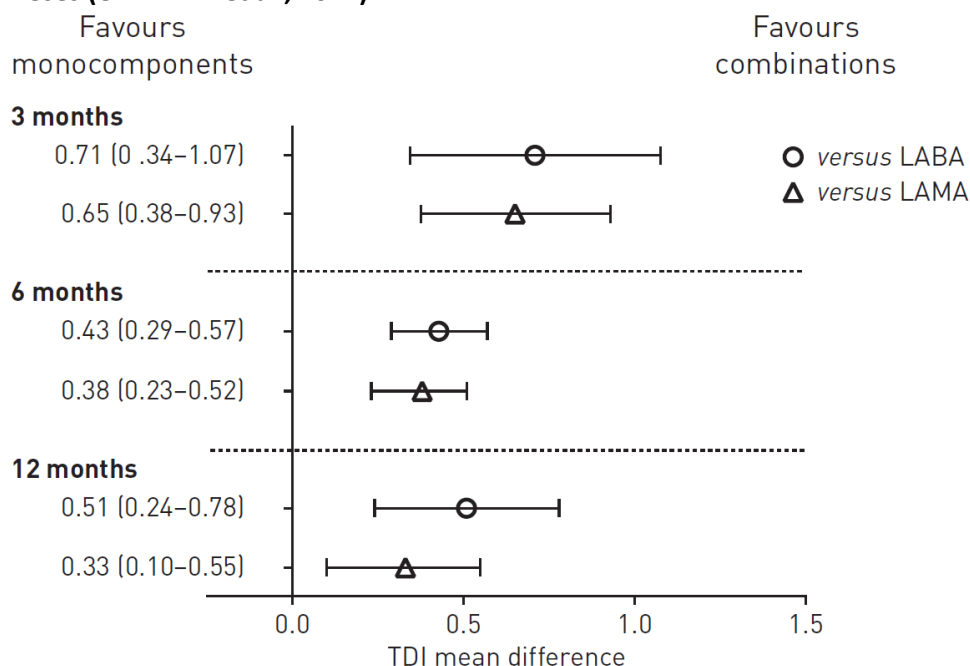
**FIGURA 7: Escore médio de TDI após 24 semanas (HUISMAN et al, 2015)**



**Calzetta et al., 2017** avaliaram o desfecho de TDI por meio de uma meta-análise em rede e relataram que os LABA/LAMA em dose-fixa melhoraram significativamente ( $p < 0,001$ ) o TDI em três meses (DM: 0,68; IC95%: 0,20-1,17), em seis meses (DM: 0,42; IC95%: 0,29-0,57) e em 12 meses (DM: 0,59; IC95%: 0,20-1,01) quando comparados aos LABA. As meta-análises em pares confirmaram os resultados obtidos na meta-análise em rede, favorecendo os LABA/LAMA em

relação aos LABA aos três meses (DM: 0,71; IC95%: 0,34-1,07), seis meses (DM: 0,43; IC95%: 0,29-0,57) e 12 meses (DM: 0,51-0,78) (Figura 8). Para todos os períodos, os LABA/LAMA apresentaram a maior probabilidade de ser o melhor tratamento, confirmado pelo SUCRA (Figura 9).

**FIGURA 8: Meta-análise do impacto das combinações de doses fixas de  $\beta$ 2-agonista de ação prolongada (LABA)/Antagonista Muscarínico de Ação Prolongada (LAMA) nas alterações no volume expiratório forçado mínimo em 1 s (FEV1) aos 3, 6 e 12 meses (CALZETTA et al., 2017)**



**FIGURA 9: Probabilidade de os tratamentos serem a melhor terapia e a superfície abaixo dos valores da curva cumulativa de classificação (SUCRA) para o desfecho de TDI (CALZETTA et al., 2017)**

TDI	Probability of being the best therapy	SUCRA value
3 months		
LABA/LAMA	100	100
LABA	0	37.5
LAMA	0	12.5
6 months		
LABA/LAMA	100	100
LABA	0	14
LAMA	0	36
12 months		
LABA/LAMA	98	99
LABA	1	4.5
LAMA	2	47

### Volume expiratório forçado (VEF)

Oba et al., 2018 avaliaram o desfecho de mudança do volume expiratório forçado da linha de base até os três, seis e doze meses de tratamento. Para essas análises incluíram 11 estudos para o desfecho em três meses (11.668 participantes), 11 estudos para o desfecho em seis meses (10.822 participantes) e 13 estudos para o desfecho em 12 meses (11.171 participantes). Nenhum dos estudos apresentou comparação direta de LAMA/LABA versus LABA. As meta-



análises indiretas sugerem que todos os grupos de tratamentos melhoram mais o VEF em 12 meses em comparação ao tratamento com LABA isolado e que o tratamento com LABA/LAMA melhora mais o VEF em comparação com LABA/ICS e LAMA isolado. Os resultados das meta-análises diretas foram consistentes com as indiretas, com certeza da evidência moderada para o desfecho em seis meses para a comparação de LAMA/LABA *versus* LABA (Quadro 10, 11 e 12).

**QUADRO 9: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de VEF em 3 meses de tratamento (OBA et al., 2018)**

CFB in FEV1 at 3 months, low-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects MD (95% CI)	Pairwise, fixed-effect MD (95% CI)	NMA random-effects/fixed-class MD (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	Low	0.08 (0.03 to 0.12)	0.03 (0.02 to 0.04)	0.05 (0.03 to 0.07)
LABA/LAMA vs LAMA	Low	0.07 (0.06 to 0.09)	0.07 (0.06 to 0.08)	0.08 (0.06 to 0.09)
LABA/LAMA vs LABA	Very low	0.07 (0.03 to 0.12)	0.04 (0.03 to 0.05)	0.09 (0.07 to 0.11)
LABA/ICS vs LAMA	Low	0.02 (-0.02 to 0.06)	0.06 (0.05 to 0.07)	0.02 (0 to 0.04)
LABA/ICS vs LABA	Moderate	0.05 (0.04 to 0.06)	0.05 (0.04 to 0.06)	0.03 (0.01 to 0.05)
LAMA vs LABA	Low	-0.00 (-0.02 to 0.02)	-0.00 (-0.01 to 0.00)	0.01 (-0.01 to 0.03)

**QUADRO 10: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de VEF em 6 meses de tratamento (OBA et al., 2018)**

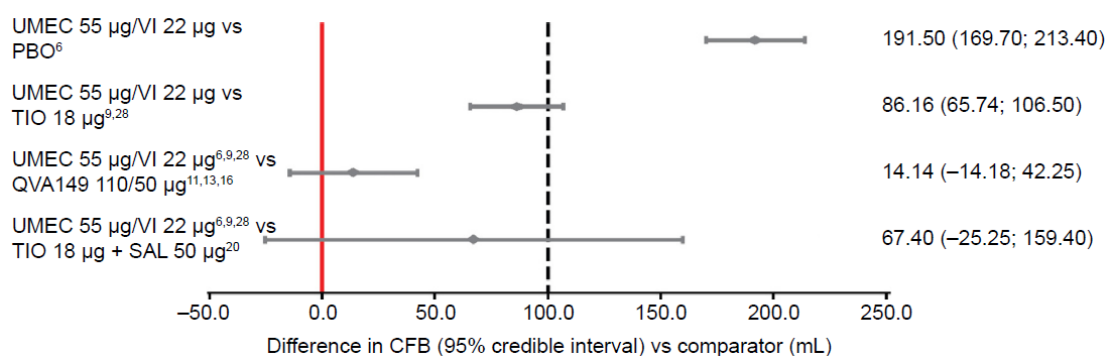
CFB in FEV1 at 6 months, low-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects MD (95% CI)	Pairwise, fixed-effect MD (95% CI)	NMA(random-effects/fixed-class) MD <sup>a</sup> (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	High	0.10 (0.05 to 0.15)	0.10 (0.05 to 0.15)	0.05 (0.03 to 0.08)
LABA/LAMA vs LAMA	Low	0.06 (0.05 to 0.07)	0.06 (0.05 to 0.07)	0.06 (0.05 to 0.08)
LABA/LAMA vs LABA	Moderate	0.07 (0.06 to 0.08)	0.07 (0.06 to 0.08)	0.08 (0.06 to 0.09)
LABA/ICS vs LAMA	High	-0.00 (-0.06 to 0.06)	-0.00 (-0.06 to 0.06)	0.01 (-0.02; 0.04)
LABA/ICS vs LABA	Moderate	0.04 (0.01 to 0.07)	0.04 (0.01 to 0.07)	0.02 (-0.01 to 0.05)
LAMA vs LABA	Very low	0.02 (0.00 to 0.03)	0.02 (0.01 to 0.03)	0.01 (0.00 to 0.03)

**QUADRO 11: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de VEF em 3 meses de tratamento (OBA et al., 2018)**

CFB in FEV1 at 12 months, low-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects MD (95% CI)	Pairwise, fixed-effect MD (95% CI)	NMA(fixed-effect/random-class) MD (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	NA	NA	NA	NA
LABA/LAMA vs LAMA	Very low	0.06 (0.04 to 0.08)	0.05 (0.04 to 0.06)	0.06 (-0.01 to 0.12)
LABA/LAMA vs LABA	Very low	0.07 (0.06 to 0.09)	0.07 (0.06 to 0.08)	0.08 (0.02 to 0.14)
LABA/ICS vs LAMA	NA	NA	NA	NA
LABA/ICS vs LABA	NA	NA	NA	NA
LAMA vs LABA	Very low	0.02 (0.01 to 0.03)	0.02 (0.01 to 0.03)	0.02 (0.00 to 0.06)

Huisman et al., 2015 incluíram 14 estudos para avaliar o desfecho de VEF1 após 24 semanas de tratamento. A meta-análise em rede revelou que os tratamentos combinados com umeclidínio/vilanterol, indacaterol/glicopirrônio e tiotrópio/salmeterol foram mais eficazes que o placebo. Os tratamentos combinados de umeclidínio/vilanterol e indacaterol/glicopirrônio foram mais eficazes que a monoterapia com tiotrópio. Contudo, não houve diferença estatisticamente ou clinicamente significativas entre as combinações LABA/LAMA. A Diferença Estimada (DE) na mudança da linha de base até após 24 semanas de tratamento no desfecho VEF1 do umeclidínio/vilanterol em comparação com indacaterol/glicopirrônio foi de 14,14 mL (IC95%: -14,18 a 42,25) e em comparação com tiotrópio + salmeterol foi de 67,40 mL (IC95%: -25,25 a 159,40) (Figura 10).

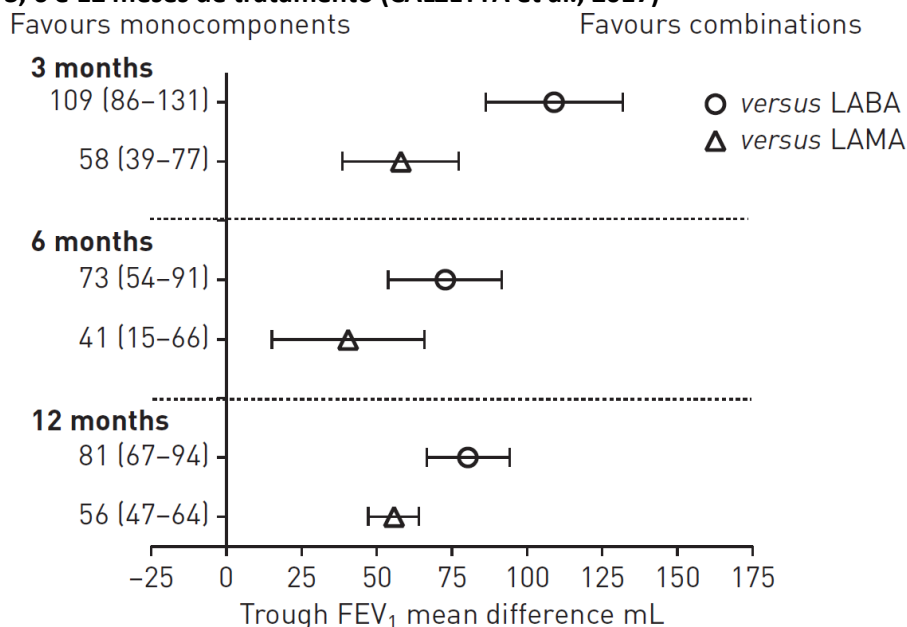
**FIGURA 10: Média de VEF1 (ML) após 24 semanas (HUISMAN et al, 2015)**



Calzetta et al., 2017 avaliaram o desfecho VEF1 por meio de meta-análise em rede e identificaram que as associações em dose-fixa de LABA/LAMA melhoraram significativamente ( $p < 0,001$ ) o VEF1 em comparação aos LABA em três meses (Diferença Média - DM: 103,53 mL; IC95% 73,40–134,74), seis meses (DM: 66,70 mL; IC95%: 41,45–90,87) e 12 meses de tratamento (DM: 81,21 mL; IC95%: 67,22–95,77 mL). As meta-análises diretas apresentaram o mesmo resultado favorecendo LABA/LAMA em comparação aos LABA em três meses (DM: 109,02 mL; IC95%: 86,36–131,68), seis meses (DM: 72,65 mL; IC95%: 53,81–91,49) e em 12 meses (DM: 80,51 mL; IC 95%: 66,81–94,20), no entanto apenas a

avaliação aos seis meses foi estatisticamente significativa. Para todos os períodos, os LABA/LAMA apresentaram a maior probabilidade de ser o melhor tratamento, confirmado pelo SUCRA (Figura 11 e 12).

**FIGURA 11: Meta-análise do impacto das combinações de doses fixas de  $\beta$ 2-agonista de ação prolongada (LABA)/antagonista muscarínico de ação prolongada (LAMA) nas alterações no volume expiratório forçado mínimo em 1 segundo (FEV<sub>1</sub>) aos 3, 6 e 12 meses de tratamento (CALZETTA et al., 2017)**



**FIGURA 12: Probabilidade de os tratamentos serem a melhor terapia e a superfície abaixo dos valores da curva cumulativa de classificação (SUCRA) para o desfecho de FEV (CALZETTA et al., 2017)**

Trough FEV <sub>1</sub>	Probability of being the best therapy	SUCRA value
3 months		
LABA/LAMA	100	100
LABA	0	0.5
LAMA	0	49.5
6 months		
LABA/LAMA	100	100
LABA	0	1
LAMA	0	49
12 months		
LABA/LAMA	100	100
LABA	0	0
LAMA	0	50

### Qualidade de vida

- **Resposta clínica (mudança de pelo menos 4 pontos na escala SGRQ)**

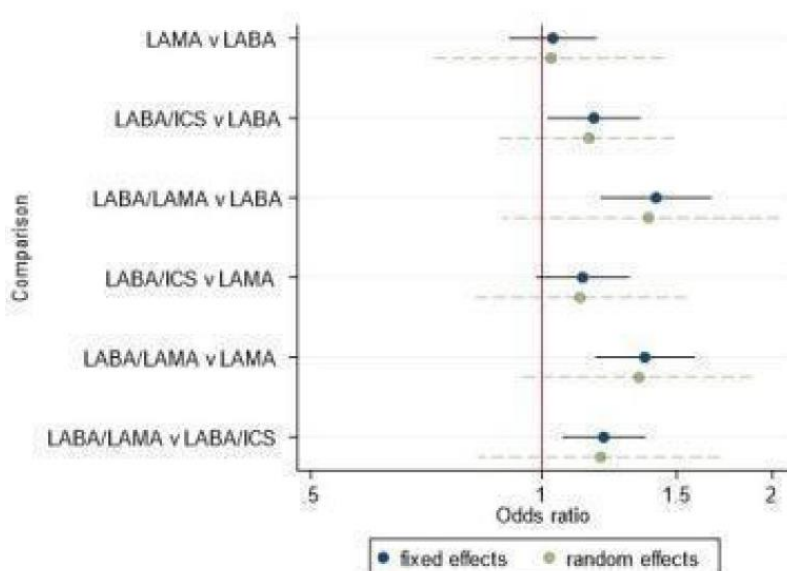
Oba et al., 2018 avaliaram o desfecho de qualidade de vida por meio da medida de resposta clínica no questionário SGRQ. Uma mudança de pelo menos quatro pontos foi considerada como resposta, por ser clinicamente relevante. Não foi possível conduzir NMA para a qualidade de vida dos indivíduos após três e seis meses de tratamento,

por falta de dados. Também não foi possível realizar meta-análise direta para a comparação LABA/LAMA *versus* LABA/ICS ou *versus* LABA. Já para o desfecho de qualidade de vida em 12 meses, foi realizada uma NMA incluindo sete estudos, 10 intervenções e 11.089 indivíduos. As evidências sugerem que a associação LABA/LAMA aumenta as chances de resposta em comparação com todos os outros grupos de tratamento (OR: 1,21, IC95%: 1,07 a 1,36; OR: 1,36, IC95%: 1,18 a 1,58; OR: 1,41, IC 95%: 1,20 a 1,66, contra LABA/ICS, LAMA e LABA, respectivamente), usando o modelo de efeito fixo. Os resultados são mais incertos quando se supõe efeitos aleatórios. As estatísticas de classificação SUCRA para os quatro grupos de tratamento evidenciam que a associação LABA/LAMA apresenta a classificação mais alta, com uma mediana de 1 (IC95% 1º a 1º). Os resultados das meta-análises em pares foram consistentes com a NMA de efeito fixo, exceto para LABA/ICS *versus* LABA. Não houve comparação direta entre LABA/LAMA e LABA. A qualidade da evidência foi alta para LABA/LAMA *versus* LABA/ICS. Não houve diferença entre as análises aleatória e fixa (Quadro 13 e figura 13).

**QUADRO 12: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de participantes com resposta clínica ao SGRQ em 12 meses de tratamento (OBA ET AL., 2018)**

SGRQ responders at 12 months, high-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects OR (95% CI)	Pairwise, fixed-effect OR (95% CI)	NMA (fixed-effect/fixed-class) OR (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	High	1.25 (1.09 to 1.43)	1.25 (1.09 to 1.43)	1.21 (1.07 to 1.36)
LABA/LAMA vs LAMA	Low	1.27 (1.04 to 1.55)	1.27 (1.04 to 1.55)	1.36 (1.18 to 1.58)
LABA/LAMA vs LABA	NA	NA	NA	1.41 (1.2 to 1.66)

**FIGURA 13: Forest-plot dos efeitos relativos para o desfecho de participantes com resposta clínica ao SGRQ em 12 meses de tratamento (OBA et al., 2018)**



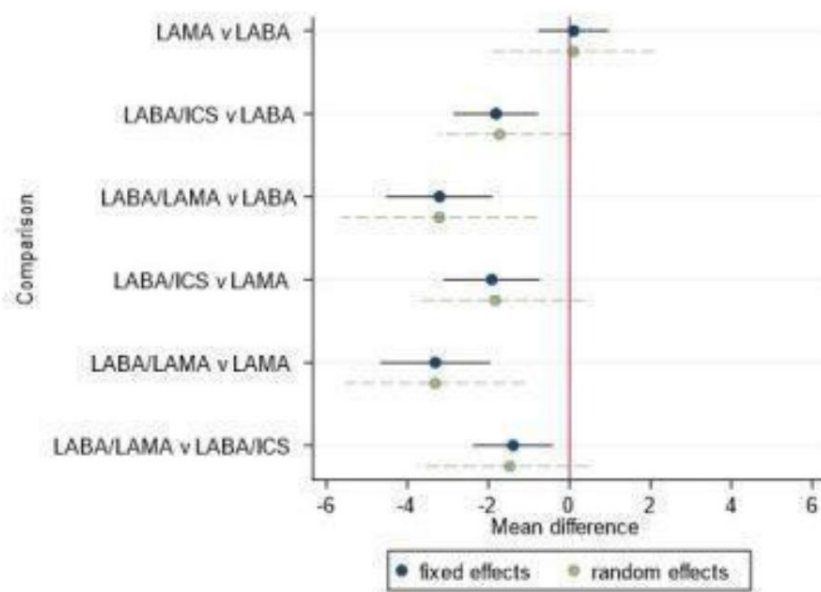
- Mudança na pontuação da escala SGRQ em relação à linha de base:

**Oba et al, 2018** avaliaram o desfecho qualidade de vida pela diferença na pontuação da escala SGRQ em relação à linha de base aos três, seis e 12 meses de tratamento. Os resultados para as avaliações de três e seis meses foram muito semelhantes. Foram incluídos nove estudos (11.263 indivíduos) na primeira avaliação e dez estudos (12.967 participantes) na segunda. As evidências sugerem que as associações LABA/LAMA e LABA/ICS melhoram mais a pontuação do SGRQ em comparação com as monoterapias com LABA e LAMA. A associação LABA/LAMA promove maior melhora na pontuação SGRQ em comparação com LABA/ICS, quando é usado um modelo de efeitos fixos. O IC 95%, que excede a diferença clinicamente importante mínima de 4 pontos, sugere uma possibilidade de melhora clinicamente significativa favorecendo LABA/LAMA sobre LABA. Os resultados são mais incertos quando se considera o modelo de efeitos aleatórios do tratamento, embora haja evidências de que o LABA/LAMA melhore mais a pontuação em comparação às monoterapias LABA e LAMA. A classificação SUCRA para os quatro grupos de tratamento evidenciam que o grupo de tratamento com classificação mais alta é LABA/LAMA, com uma mediana de 1 (IC95% 1º ao 1º). As meta-análises diretas foram consistentes com os resultados da NMA para as comparações envolvendo LABA/LAMA. Não foi possível realizar comparação direta entre LABA/LAMA e LABA. Não houve diferença entre as análises aleatória e fixa (Quadro 14 e 15 e figura 14 e 15).

**QUADRO 13: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de mudança do SGRQ em três meses de tratamento (OBA et al., 2018)**

CFB in SGRQ at 3 months, high-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects MD(95% CI)	Pairwise, fixed-effect MD(95% CI)	NMA(fixed-effect/fixed-class) MD (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	High	-1.30 (-2.35 to -0.25)	-1.30 (-2.35 to -0.25)	-1.39 (-2.37 to -0.42)
LABA/LAMA vs LAMA	Moderate	-3.68 (-5.84 to -1.52)	-3.68 (-5.84 to -1.52)	-3.31 (-4.67 to -1.97)
LABA/LAMA vs LABA	NA	NA	NA	-3.21 (-4.52 to -1.92)

**FIGURA 14: Forest-plot dos efeitos relativos para o desfecho de mudança do SGRQ em três meses de tratamento (OBA et al., 2018)**

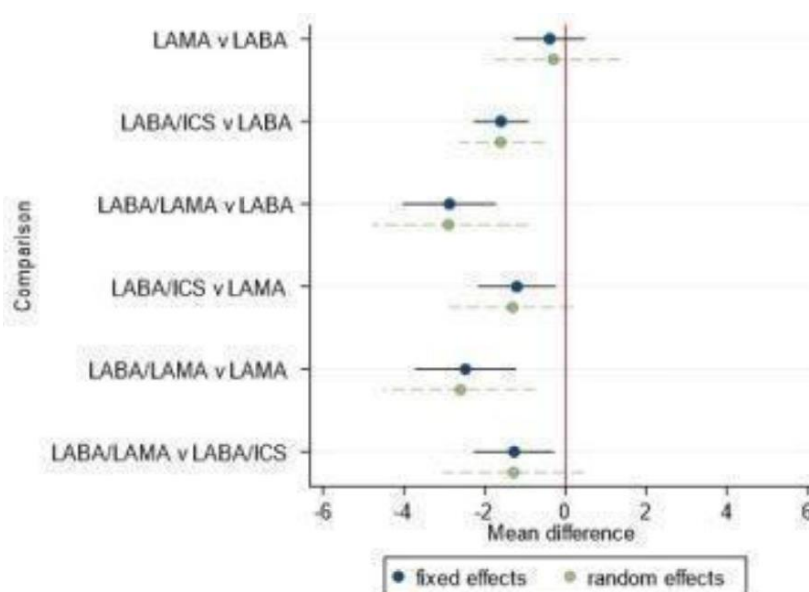




**QUADRO 14: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de mudança do SGRQ em 6 meses de tratamento (OBA et al., 2018)**

CFB in SGRQ at 6 months, high-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects MD(95% CI)	Pairwise, fixed-effect MD(95% CI)	NMA(fixed-effect/fixed-class) MD (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	High	-1.20 (-2.28 to -0.12)	-1.20 (-2.28 to -0.12)	-1.27 (-2.26 to -0.29)
LABA/LAMA vs LAMA	Moderate	-2.79 (-5.02 to -0.56)	-2.79 (-5.02 to -0.56)	-2.48 (-3.72 to -1.24)
LABA/LAMA vs LABA	NA	NA	NA	-2.88 (-4.03 to -1.73)

**FIGURA 15: Forest-plot dos efeitos relativos para o desfecho de mudança do SGRQ em 6 meses de tratamento (OBA et al., 2018)**



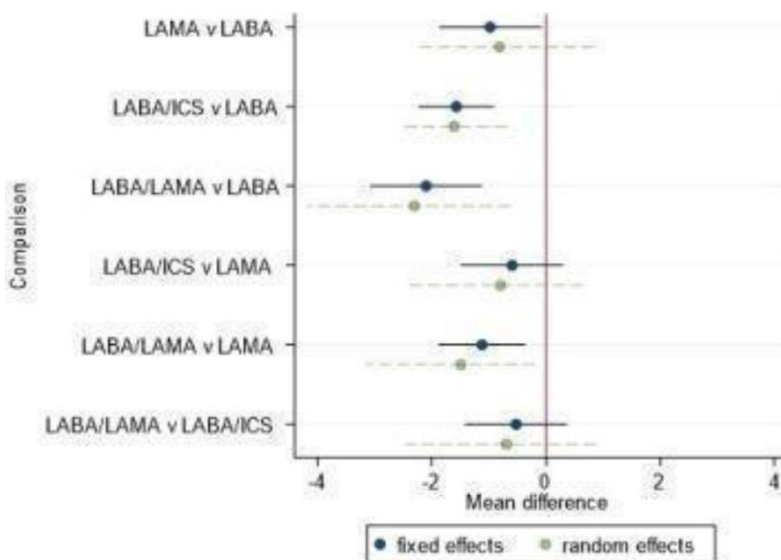
Por fim, para a avaliação do desfecho em 12 meses foram incluídos 14 estudos com participação de 15.459 participantes. As evidências sugerem que todos os grupos de tratamento têm maior pontuação do SGRQ em 12 meses em comparação com a monoterapia com LABA. Os resultados são mais incertos quando se considera o modelo de efeitos aleatórios, embora haja evidências de que LABA/LAMA e LABA/ICS melhoram mais a pontuação em comparação com LABA em monoterapia. Assim como aos três e seis meses, o IC 95% superior à diferença clinicamente importante mínima de quatro pontos sugere uma possibilidade de melhora clinicamente significativa favorecendo LABA/LAMA sobre LABA. O grupo de tratamento com classificação mais alta no ranqueamento é a associação LABA/LAMA, com uma mediana de 1 (IC 95% 1º a 2º). As meta-análises em pares sugerem que a associação LABA/LAMA tem melhor desempenho em melhorar a pontuação do SGRQ em 12 meses em comparação com LABA/ICS (DM: -1,20, IC95%: -2,34 a -0,06). Não houve comparação direta entre LABA/LAMA e LABA. Os resultados das meta-análises diretas foram consistentes com a NMA de efeito fixo, exceto para a comparação LABA/LAMA versus LABA/ICS. Nessa comparação, a associação LABA/LAMA melhorou significativamente a pontuação do SGRQ em comparação com LABA/ICS (DM: -1.20, IC 95%: -2,34 a -0,06), mas

não na NMA (DM: -0,52, IC 95%: -1,42 a 0,36). Não houve diferença entre as análises aleatória e fixa (Quadro 16 e figura 16).

**QUADRO 15: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de mudança do SGRQ em 12 meses de tratamento (OBA et al., 2018)**

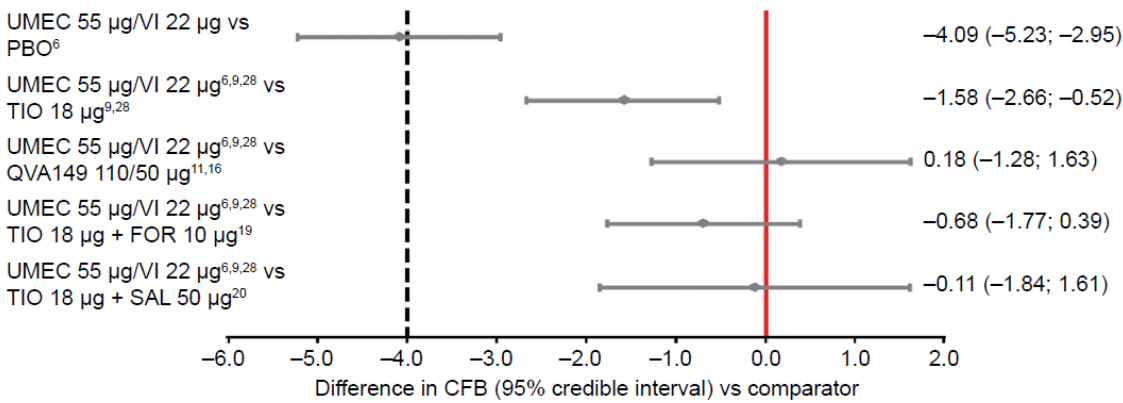
CFB in SGRQ at 12 months, high-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects MD(95% CI)	Pairwise, fixed-effect MD(95% CI)	NMA(fixed-effect/fixed-class) MD (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	High	-1.20 (-2.34 to -0.06)	-1.20 (-2.34 to -0.06)	-0.52 (-1.42 to 0.36)
LABA/LAMA vs LAMA	Low	-3.38 (-5.83 to -0.93)	-3.38 (-5.83 to -0.93)	-1.12 (-1.88 to -0.37)
LABA/LAMA vs LABA	NA	NA	NA	-2.1 (-3.08 to -1.13)

**FIGURA 16: Forest-plot dos efeitos relativos para o desfecho de mudança do SGRQ em 12 meses de tratamento (OBA et al., 2018)**



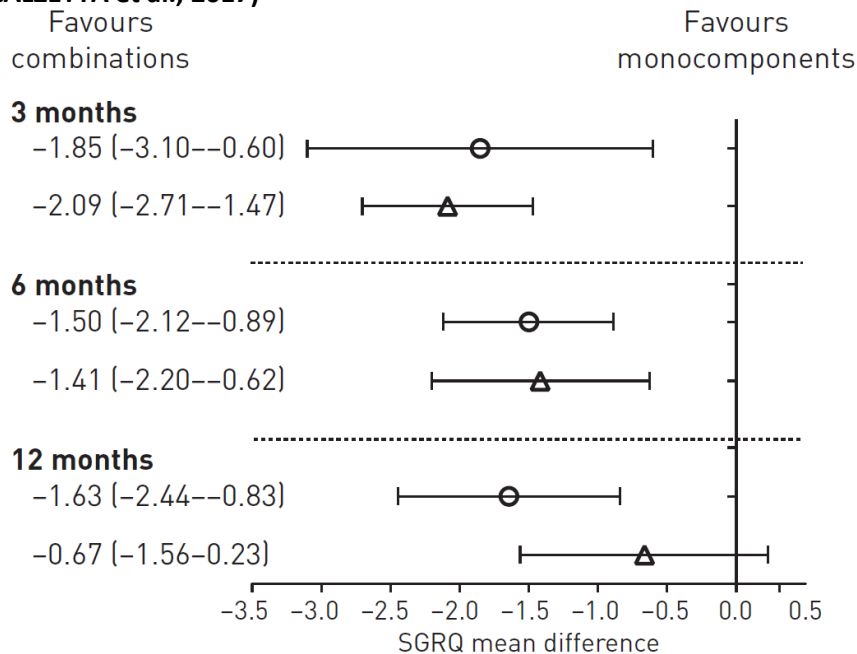
Huisman et al., 2015 incluíram 14 estudos para avaliar o desfecho de mudança na pontuação da escala SGRQ após 24 meses de tratamento em relação à linha de base. Todas as terapias combinadas (umeclidínio/vilanterol, indacaterol/glicopirrônio e tiotrópio/salmeterol) demonstraram eficácia estatisticamente maior para esse desfecho em comparação com placebo e tiotrópio isolado. Contudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre as terapias combinadas LAMA/LABA, com diferenças estimadas de 0,18 (IC95%: -1,28 a 1,63), -0,11 (IC95%: -1,84 a 1,61) e -0,68 (IC95%: -1,77 a 0,40) entre os tratamento com umeclidínio/vilanterol em comparação à indacaterol/glicopirrônio, tiotrópio/salmeterol e tiotrópio/formoterol, respectivamente (Figura 17).

**FIGURA 17: Média da mudança do escore SGRQ após 24 semanas (HUISMAN et al, 2015)**



**Calzetta et al., 2017** avaliaram o desfecho de qualidade de vida por meio de uma meta-análise em rede da diferença média no escore do questionário SGRQ. Os LABA/LAMA em dose-fixa foram significativamente ( $p < 0,001$ ) mais eficazes na melhora do SGRQ quando comparados aos LABA aos três meses (DM: -1,90; IC95%: -3,21 a -0,65), seis meses (DM: -1,57; IC95%: -2,28 a -0,72) e 12 meses (DM: -1,84; IC95%: -3,63 a -0,20). Nas meta-análises diretas, os LABA/LAMA foram significativamente ( $p < 0,001$ ) mais eficazes na melhora do SGRQ quando comparados aos LABA em três meses (DM: -1,85; IC95%: -2,59 a -0,60), seis meses (DM: -1,50; IC95%: -2,12 a -0,89) e 12 meses (DM: -1,63; IC95%: -2,44 a -0,83). Para todos os períodos, os LABA/LAMA apresentaram a maior probabilidade de ser o melhor tratamento, confirmado pelo SUCRA (Figura 18 e 19).

**FIGURA 18: Meta-análise de parcelas florestais do impacto de combinações de doses fixas de  $\beta_2$ -agonista de ação prolongada (LABA)/antagonista muscarínico de ação prolongada (LAMA) em pontuação do questionário respiratório de St. George (SGRQ) (CALZETTA et al., 2017)**



**FIGURA 19: Probabilidade de os tratamentos serem a melhor terapia e a superfície abaixo dos valores da curva cumulativa de classificação (SUCRA) para o desfecho de SGRQ (CALZETTA et al., 2017)**

	Probability of being the best therapy	SUCRA value
<b>SGRQ</b>		
3 months		
LABA/LAMA	99	99.5
LABA	1	26.5
LAMA	0	24
6 months		
LABA/LAMA	100	100
LABA	0	15
LAMA	0	34.5
12 months		
LABA/LAMA	91	95
LABA	1	3.5
LAMA	7	50.5

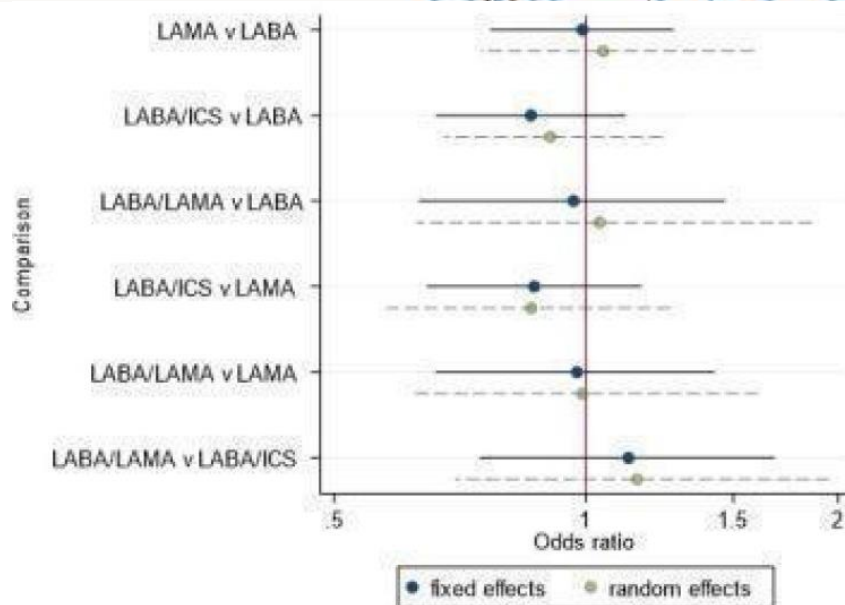
### 6.2.3 Desfechos de segurança

#### Morte

**Oba et al., 2018** avaliaram o desfecho mortalidade em 24 estudos envolvendo 18 intervenções e 31.674 participantes. O tempo de acompanhamento mediano foi de 52 semanas (intervalo: 12 a 56). As evidências disponíveis não foram suficientes para demonstrar aumento ou diminuição nas chances de mortalidade em nenhuma comparação entre os grupos de tratamento. Todas as comparações apresentaram considerável incerteza nas estimativas de efeito, evidenciada pelos amplos intervalos de confiança, o que era esperado, uma vez que não foi observado efeito do tratamento em nenhum dos grupos avaliados. Os resultados das meta-análises em pares foram consistentes com as NMA. Não houve comparação direta entre LABA/LAMA e LABA. Não houve diferença entre as análises aleatória e fixa (Quadro 17).

**QUADRO 16: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de mortalidade (OBA et al., 2018)**

Mortality, high-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects OR (95% CI)	Pairwise, fixed-effect OR (95% CI)	NMA (fixed-effect/ fixed-class) OR <sup>a</sup> (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	Moderate	1.00 (0.57 to 1.77)	1.00 (0.57 to 1.77)	1.12 (0.75 to 1.68)
LABA/LAMA vs LAMA	Moderate	1.06 (0.66 to 1.69)	1.06 (0.66 to 1.69)	0.98 (0.66 to 1.42)
LABA/LAMA vs LABA	NA	NA	NA	0.97 (0.63 to 1.46)



**Tricco e colaboradores (2015)** incluíram 88 ensaios clínicos randomizados (totalizando 28 tratamentos, 378 comparações de tratamento e 97.526 participantes) na meta-análise em rede para avaliar o desfecho mortalidade por qualquer causa. Nessa análise não houve evidência de inconsistência estatística ( $\chi^2 = 31,44$ , graus de liberdade = 50, valor de  $p = 0,98$ , variação de heterogeneidade = 0,00). Das 378 comparações de tratamento, três apresentaram diferenças estatisticamente significantes, sendo elas: fluticasona/salmeterol, formoterol e fluticasona isoladamente. O agente mais eficaz na redução do risco de mortalidade foi o tratamento combinado de fluticasona/salmeterol, conforme determinado pelas curvas SUCRA (probabilidade de 71% de ser o mais eficaz na redução de mortalidade). Uma análise de sensibilidade foi realizada incluindo apenas estudos com baixo risco de geração de randomização e viés de ocultação de alocação. Nessa análise, 23 ensaios clínicos randomizados foram incluídos (totalizando 21 tratamentos, 33.624 participantes e 210 comparações de tratamentos) na meta-análise em rede. Quatro comparações apresentaram diferenças estatisticamente significantes, sendo elas: a terapia combinada de fluticasona/salmeterol foi superior ao placebo, salmeterol isolado, tiotrópio e vilanterol. O agente mais eficaz foi a combinação de fluticasona/salmeterol (probabilidade de 90% de ser o mais eficaz na redução da mortalidade) de acordo com as curvas SUCRA.

**Tricco e colaboradores (2015)** avaliaram, ainda, o desfecho de mortalidade cardiovascular por meio de meta-análise em rede envolvendo 37 ECR, 55.156 pacientes e um total de 190 comparações entre os tratamentos. Na meta-análise em rede, nenhuma das associações LABA/LAMA avaliadas demonstrou ser estatisticamente significativa na redução do risco de mortalidade cardiovascular *versus* os comparadores LABA (salmeterol ou formoterol) ou LABA/ICS (formoterol/budesonida). De acordo com as curvas SUCRA, umeclidínio/vilanterol teve 73% de probabilidade de ser o tratamento com maior risco de mortalidade cardiovascular, no entanto esse resultado deve ser interpretado com cautela, uma vez que não foi identificada significância estatística para esse desfecho. Não foram identificadas comparações entre tiotrópio/olodaterol e LABA ou LABA/ICS. Os resultados das meta-análises em pares estão apresentados abaixo e também não foi observada diferença estatisticamente significativa nas comparações realizadas (Quadro 18).



**QUADRO 17: Comparação direta entre LABA/LAMA versus placebo, LABA (salmeterol e formoterol) e LABA/ICS (formoterol/budesonida) para o desfecho de mortalidade cardiovascular (TRICCO ET AL., 2015)**

Comparações entre tratamentos	OR	IC 95%
Glicopirrônio/indacaterol vs. placebo	0,26	0,01 - 6,63
Glicopirrônio/indacaterol vs. formoterol/budesonida	0,11	0,00 - 5,12
Glicopirrônio/indacaterol vs. formoterol	0,32	0,01 - 12,27
Glicopirrônio/indacaterol vs. salmeterol	2,37	0,09 - 59,75
Umeclidínio/vilanterol vs. placebo	2,19	0,39 - 12,12
Umeclidínio/vilanterol vs. formoterol/budesonida	0,92	0,06 - 13,52
Umeclidínio/vilanterol vs. salmeterol	3,48	0,61 - 19,73
Umeclidínio/vilanterol vs. formoterol	2,67	0,24 - 29,61
Umeclidínio/vilanterol vs. glicopirrônio/indacaterol	8,26	0,22 - 315,30

### Eventos adversos graves

**Oba e colaboradores (2018)** avaliaram a ocorrência de eventos adversos (EA) graves a partir de três desfechos: total de EA graves, EA graves relacionados à DPOC e EA graves cardíacos. Para todos os desfechos avaliados, o tempo de acompanhamento mediano dos estudos incluídos foi de 52 semanas (intervalo: 12 a 156 semanas). A avaliação do total de EA graves incluiu 24 estudos, abrangendo 18 intervenções e um total de 31.721 indivíduos. Para o desfecho de EA graves respiratórios foram incluídos 20 estudos, abrangendo 14 intervenções e um total de 28.614 indivíduos. Por fim, para a avaliação de EA graves cardíacos, foram incluídos 19 estudos, totalizando 29.045 participantes. As evidências não demonstraram diferença estatisticamente significativa na chance de ocorrência de EA graves para a associação LABA/LAMA comparada a LABA/ICS ou LABA isolado em nenhum desfecho avaliado (Quadro 19, 20 e 21).

**QUADRO 18: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de eventos adversos graves (OBA et al., 2018)**

Total SAEs, high-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects OR (95% CI)	Pairwise, fixed-effect OR (95% CI)	NMA(fixed-effect/fixed-class) OR (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	Moderate	0.91 (0.76 to 1.08)	0.91 (0.76 to 1.08)	0.89 (0.77 to 1.02)
LABA/LAMA vs LAMA	Moderate	0.98 (0.80 to 1.20)	0.98 (0.80 to 1.20)	1.01 (0.87 to 1.17)
LABA/LAMA vs LABA	NA	NA	NA	0.89 (0.77 to 1.04)

**QUADRO 19: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de eventos adversos graves da DPOC (OBA et al., 2018)**

COPD SAEs high-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects OR (95% CI)	Pairwise, fixed-effect OR (95% CI)	NMA(fixed-effect/fixed-class) OR (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	Moderate	0.87 (0.70 to 1.07)	0.87 (0.70 to 1.07)	0.87 (0.73 to 1.04)
LABA/LAMA vs LAMA	Moderate	1.08 (0.84 to 1.39)	1.08 (0.84 to 1.39)	1.07 (0.89 to 1.28)
LABA/LAMA vs LABA	NA	NA	NA	0.82 (0.68 to 1.00)

**QUADRO 20: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de eventos adversos cardíacos graves (OBA et al., 2018)**

Cardiac SAEs, high-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects OR (95% CI)	Pairwise, fixed-effect OR (95% CI)	NMA(random-effects/fixed-class) OR (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	Moderate	0.86 (0.58 to 1.29)	0.86 (0.58 to 1.29)	0.7 (0.03 to 5.88)
LABA/LAMA vs LAMA	Low	0.80 (0.53 to 1.20)	0.80 (0.53 to 1.20)	0.69 (0.02 to 25.46)
LABA/LAMA vs LABA	NA	NA	NA	0.83 (0.06 to 9.24)

**Oba e colaboradores (2018)** avaliaram a ocorrência de pneumonia com a inclusão de 61 estudos (61.157 participantes). A meta-análise em rede sugeriu que o tratamento com LABA/ICS aumenta a chance de pneumonia em comparação com o LAMA e o LABA isolados (OR= 2,02, IC95%: 1,16-3,72; OR=1,93, IC95%: 1,29-3,22, respectivamente), contudo as demais comparações não mostraram evidências de diferenças entre si. O grupo de tratamento mais bem classificado no ranking da meta-análise indireta foi o LAMA, embora existam incertezas nessas classificações. Os resultados das meta-análises diretas sugerem que o tratamento com LABA/ICS aumenta as chances de pneumonia em comparação com LABA/LAMA e LABA (OR= 2,33, IC95%: 1,03-5,26; OR= 1,64, IC95%: 1,25-2,14, respectivamente). A certeza da evidência foi moderada para LABA/LAMA versus LAMA ou LABA (Quadro 22).

**QUADRO 21: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de pneumonia (OBA et al., 2018)**

Pneumonia, low-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects OR (95% CI)	Pairwise, fixed-effect OR (95% CI)	NMA(random-effects/fixed-class) OR <sup>a</sup> (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	Moderate	0.43 (0.19 to 0.97)	0.42 (0.19 to 0.92)	0.61 (0.34 to 1.01)
LABA/LAMA vs LAMA	Moderate	1.23 (0.84 to 1.81)	1.26 (0.88 to 1.79)	1.23 (0.82 to 1.84)
LABA/LAMA vs LABA	Moderate	1.54 (0.95 to 2.49)	1.60 (1.01 to 2.53)	1.18 (0.75 to 1.81)
LABA/ICS vs LAMA	Low	5.82 (0.70 to 48.80)	5.90 (0.71 to 49.14)	2.02 (1.16 to 3.72)
LABA/ICS vs LABA	High	1.64 (1.25 to 2.14)	1.64 (1.26 to 2.14)	1.93 (1.29 to 3.22)
LAMA vs LABA	Moderate	1.01 (0.61 to 1.69)	1.02 (0.64 to 1.61)	0.96 (0.62 to 1.49)

**Tricco e colaboradores (2018)** avaliaram a ocorrência de pneumonia com a inclusão de 54 estudos, 61.551 participantes e 210 comparações realizadas na meta-análise em rede. Nenhuma das associações LABA/LAMA avaliadas na meta-análise indireta demonstrou ser estatisticamente significativa na redução do risco de ocorrência de pneumonia *versus* os comparadores LABA (salmeterol e formoterol) ou LABA/ICS (formoterol/budesonida e formoterol/beclometasona). Não foram identificadas comparações diretas entre tiotrópio/olodaterol *versus* LABA ou LABA/ICS. Uma análise de sensibilidade foi realizada incluindo apenas estudos com baixo risco de viés com 19 ECR e 28.763 pacientes. Houve 153 comparações de tratamentos na meta-análise em rede e 17 foram estatisticamente significativas, dentre as quais budesonida/formoterol que apresentou maior risco de ocorrência de pneumonia que placebo (OR 8,39; IC 95% 1,16 - 60,69); e glicopirrônio/indacaterol que se mostrou estatisticamente mais protetor que formoterol/beclometasona na ocorrência de pneumonia (OR 0,12; IC 95% 0,02 - 0,91). De acordo com as curvas SUCRA, budesonida/formoterol e beclometasona/formoterol apresentavam, respectivamente, 94% e 89% de probabilidade de ser o tratamento com maior risco de ocorrência de pneumonia. Nenhuma associação LABA/LAMA estava entre os agentes com maior probabilidade de ser o tratamento de maior risco de ocorrência de pneumonia. Os resultados das meta-análises em pares estão apresentados abaixo, para as quais não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as tecnologias avaliadas (Quadro 23).

**QUADRO 22: Comparação direta entre LABA/LAMA versus placebo, LABA (salmeterol e formoterol) e LABA/ICS (formoterol/budesonida e formoterol/beclometasona) para o desfecho de ocorrência de pneumonia (TRICCO ET AL., 2015)**

Comparações entre tratamentos	OR	IC 95%
Glicopirrônio/indacaterol vs. placebo	0,85	0,53 - 1,36
Glicopirrônio/indacaterol vs. formoterol/budesonida	0,67	0,35 - 1,31
Glicopirrônio/indacaterol vs. formoterol/beclometasona	0,75	0,20 - 2,80
Glicopirrônio/indacaterol vs. formoterol	0,93	0,49 - 1,80
Glicopirrônio/indacaterol vs. salmeterol	0,76	0,47 - 1,25
Umeclidínio/vilanterol vs. placebo	0,61	0,12 - 3,21
Umeclidínio/vilanterol vs. formoterol/budesonida	0,49	0,09 - 2,72
Umeclidínio/vilanterol vs. formoterol/beclometasona	0,54	0,07 - 4,26
Umeclidínio/vilanterol vs. salmeterol	0,55	0,11 - 2,89
Umeclidínio/vilanterol vs. formoterol	0,68	0,12 - 3,75
Umeclidínio/vilanterol vs. glicopirrônio/indacaterol	0,72	0,13 - 3,97

## Abandono do tratamento por efeitos adversos

**Oba et al., 2018** descreveu que para o desfecho de abandono do tratamento por eventos adversos graves foram incluídos 65 estudos (62.831 participantes). As meta-análises diretas e em rede revelaram que não havia evidência para sugerir que qualquer grupo de tratamento aumentou ou diminuiu as chances de abandono devido a eventos adversos graves em comparação com qualquer outro grupo, exceto na comparação LAMA versus LABA, na qual a meta-análise em rede revelou que o primeiro mostrou ter menores chances de abandono por eventos adversos graves que o segundo (OR 0,84, IC95%: 0,72-0,97), contudo, na meta-análise direta não houve diferença entre os grupos (OR 0,90, IC95%: 0,73-1,10).

**Oba et al., 2018** descreveu que para o desfecho de abandono do tratamento por eventos adversos foram incluídos 25 estudos (32.230 participantes). Tanto as meta-análises diretas quanto indiretas não mostraram evidência que qualquer um dos grupos de tratamento aumentasse ou diminuísse as chances de abandono em comparação com os demais. A certeza da evidência para a comparação de LAMA/LABA *versus* LABA foi muito baixa (Quadro 24).

### QUADRO 23: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de abandono de tratamento por eventos adversos (OBA et al., 2018)

Dropouts due to AEs, low-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects OR (95% CI)	Pairwise, fixed-effect OR (95% CI)	NMA(fixed-effect/fixed-class) OR (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	Low	0.90 (0.68 to 1.19)	0.91 (0.69 to 1.19)	0.99 (0.83 to 1.18)
LABA/LAMA vs LAMA	Low	1.12 (0.96 to 1.31)	1.13 (0.97 to 1.31)	1.09 (0.95 to 1.26)
LABA/LAMA vs LABA	Very low	0.94 (0.68 to 1.29)	0.93 (0.76 to 1.14)	0.91 (0.78 to 1.06)
LABA/ICS vs LAMA	Low	0.78 (0.35 to 1.71)	0.80 (0.44 to 1.47)	1.11 (0.92 to 1.33)
LABA/ICS vs LABA	Moderate	0.90 (0.77 to 1.06)	0.90 (0.77 to 1.06)	0.92 (0.80 to 1.06)
LAMA vs LABA	Moderate	0.90 (0.73 to 1.10)	0.89 (0.75 to 1.05)	0.84 (0.72 to 0.97)

### 6.2.3 Atualização da Revisão Sistemática

Das cinco revisões sistemáticas com meta-análise incluídas, optou-se por atualizar Oba et al., 2018, por se tratar da única revisão com alta qualidade metodológica e também por incluir o maior número de estudos comparando LAMA/LABA vs. LABA. Ademais, essa revisão sistemática tem o mesmo objetivo do presente PTC. Para realizar essa atualização, foram avaliados todos os ECR das demais revisões sistemáticas incluídas nesse PTC (TRICCO et al., 2015; HUISMAN et al., 2015, MILLS et al., 2011 e CALZETTA et al., 2017), analisando se os estudos atendiam ou não aos critérios de elegibilidade estabelecidos por Oba et al., 2018. Dos 144 estudos incluídos nas demais revisões e não incluídos em Oba et al., 2018, apenas dois ECR (CELLI et al, 2014 e DAHL et al., 2013) comparavam os tratamentos de LAMA/LABA versus placebo em pacientes adultos com DPOC de moderada a grave (Apêndice 2), e só Dahl et al., 2013 apresentava desfechos com resultados possíveis de meta-analisar. Assim, além da inclusão desse ECR na atualização, as meta-análises atualizadas

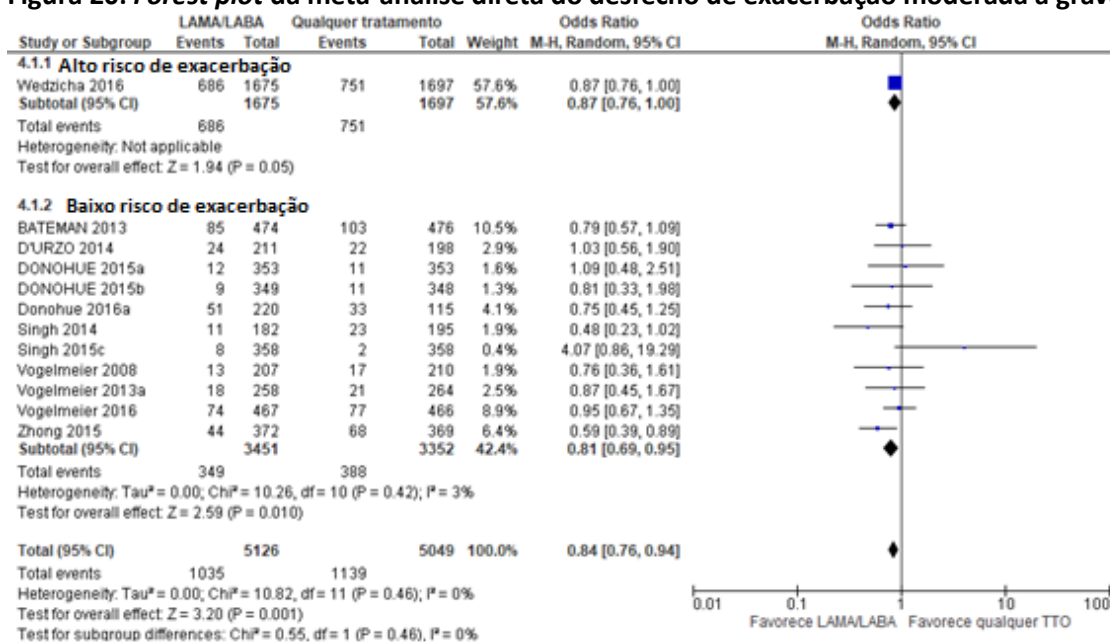
foram apresentadas comparando LABA/LAMA *versus* qualquer outro tratamento (LABA/ICS, LABA ou placebo), ao invés de comparações por classes. Os resultados da atualização proposta estão descritos a seguir, por desfecho.

### 6.2.3.1 Desfechos de eficácia

#### Exacerbação

Para o desfecho de exacerbação moderada a grave foi realizada uma meta-análise direta com a atualização da revisão de Oba et al., 2018. Assim, foram incluídos 12 estudos, totalizando 8.478 participantes, que comparavam o tratamento combinado de LAMA/LABA a qualquer tratamento (LABA, LABA/ICS ou placebo). Essa meta-análise mostrou que os participantes que receberam o tratamento combinado de LAMA/LABA tiveram menor chance de apresentar exacerbações moderadas a graves do que aqueles que receberam qualquer outro tratamento, com uma diferença estatisticamente significativa (OR= 0,84 (IC95%: 0,76 a 0,94),  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,46$ ) (Figura 20). Devido à distinção dos estudos e comparadores, optou-se por utilizar o efeito randômico, contudo, ressalta-se que não houve mudança do sentido e significância dos resultados com o efeito fixo (OR= 0,85 (IC95%: 0,76 a 0,94),  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,42$ ) (Figura 20).

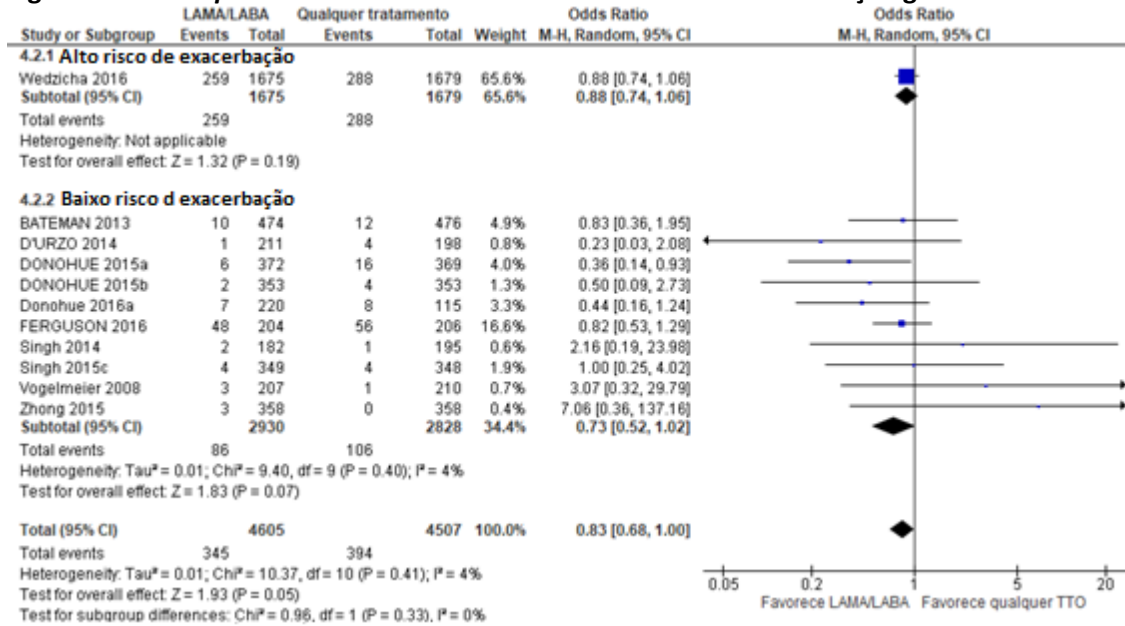
**Figura 20: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de exacerbação moderada a grave.**



Da mesma forma, foi realizada a meta-análise direta apenas para o desfecho de exacerbação grave. O sentido da meta-análise foi mantido, porém, no modelo de efeito randômico o resultado obtido não foi estatisticamente significativo (OR=0,83 (IC95%: 0,68 a 1,00),  $I^2 = 4\%$ ,  $p = 0,41$ ) (Figura 21), enquanto no modelo de efeito fixo foi (OR=0,84 (0,72 a 0,99),  $I^2 = 4\%$ ,  $p = 0,41$ ). Considerando a heterogeneidade clínica e alta imprecisão dos resultados, consideramos ser mais conservador adotar a perspectiva da análise com modelo aleatório (Figura 21).



**Figura 21: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de exacerção grave.**

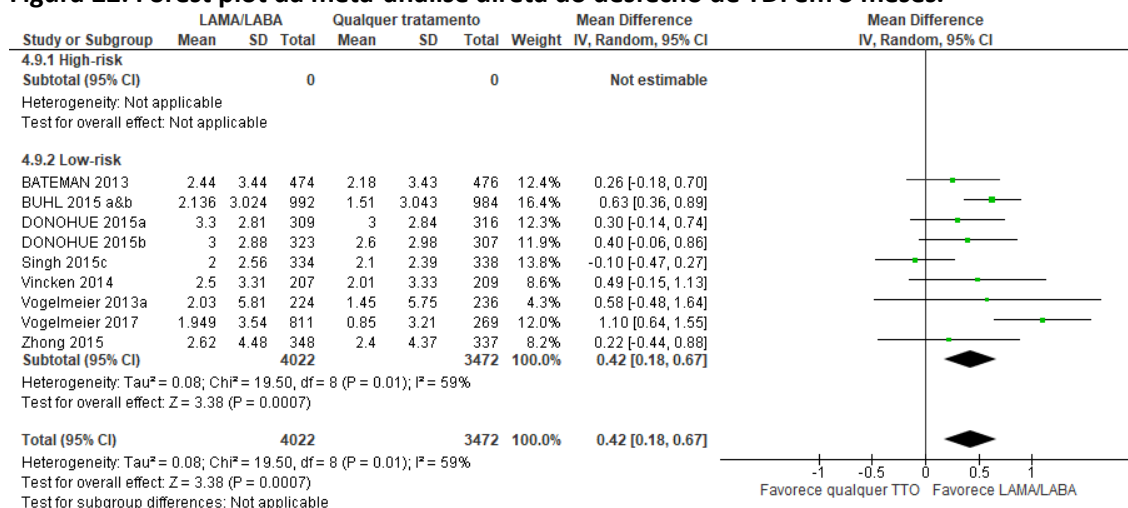


## Necessidade de uso de medicamento de resgate

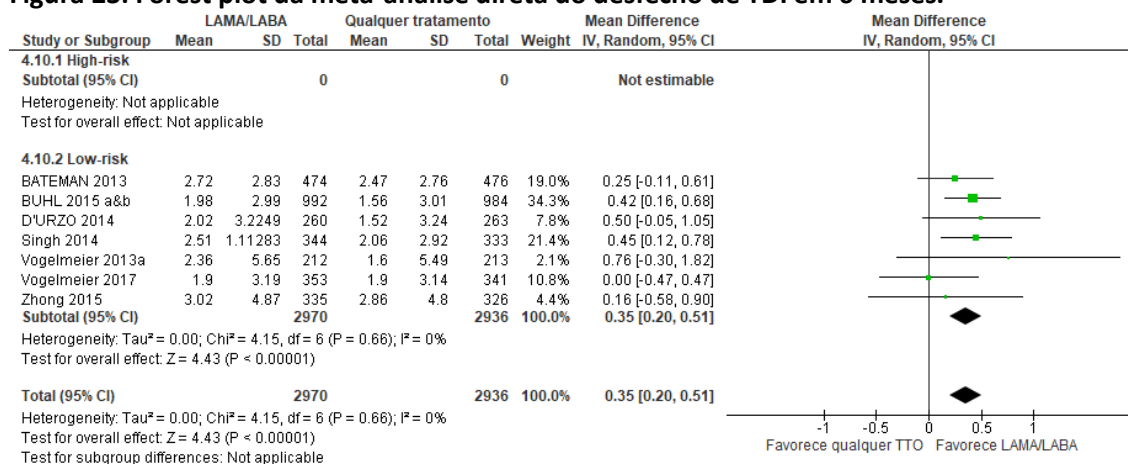
### Intensidade de dispneia

Foram analisados os desfechos de intensidade de dispneia após 3 e 6 meses de tratamento, por meio do TDI. O TDI é um escore que varia de - 9 a + 9 e quanto menor o escore, maior a deterioração da gravidade da dispneia. Dessa forma, em uma meta-análise, a intervenção favorecida é aquela que apresenta o maior valor de TDI. A atualização da meta-análise direta revelou que o tratamento com LAMA/LABA foi estatisticamente mais eficaz que todos os outros tratamentos para o desfecho de TDI após 3 (OR=0,42 (IC95%: 0,18 a 0,67), I<sup>2</sup> = 59%, p = 0,01) e 6 meses de tratamento (OR=0,35 (IC95%: 0,20 a 0,51), I<sup>2</sup> = 0%, p < 0,0001) considerado o modelo de efeito randômico (Figura 22 e 23). Quando aplicado o modelo de efeito fixo, o resultado favorecendo LABA/LAMA foi mantido tanto para 3 (OR=0,44 (IC95%: 0,29 a 0,58), I<sup>2</sup> = 59%, p < 0,00001) quanto para 6 meses de tratamento (OR=0,35 (IC95%: 0,20 a 0,51), I<sup>2</sup> = 0%, p < 0,00001), com significância estatística. Vale ressaltar que a heterogeneidade tanto no modelo fixo quanto randômico foi de moderada a alta para o desfecho de TDI em 3 meses, provavelmente devido à importante diferença na direção do resultado e na precisão entre os estudos, assim, esse resultado deve ser avaliado com cautela (Figura 22 e 23).

**Figura 22: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de TDI em 3 meses.**



**Figura 23: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de TDI em 6 meses.**

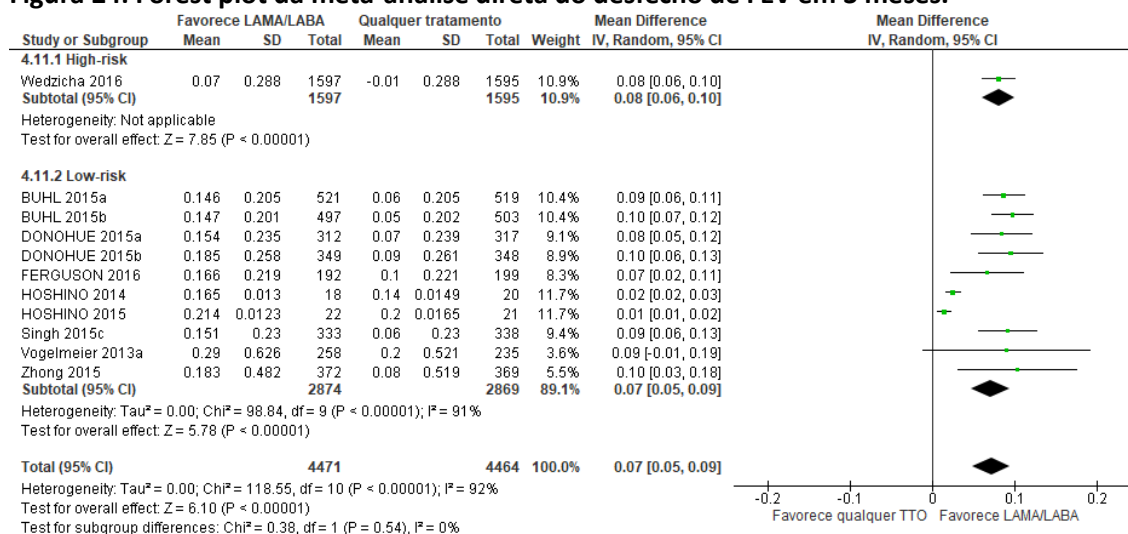


### Volume expiratório forçado (VEF)

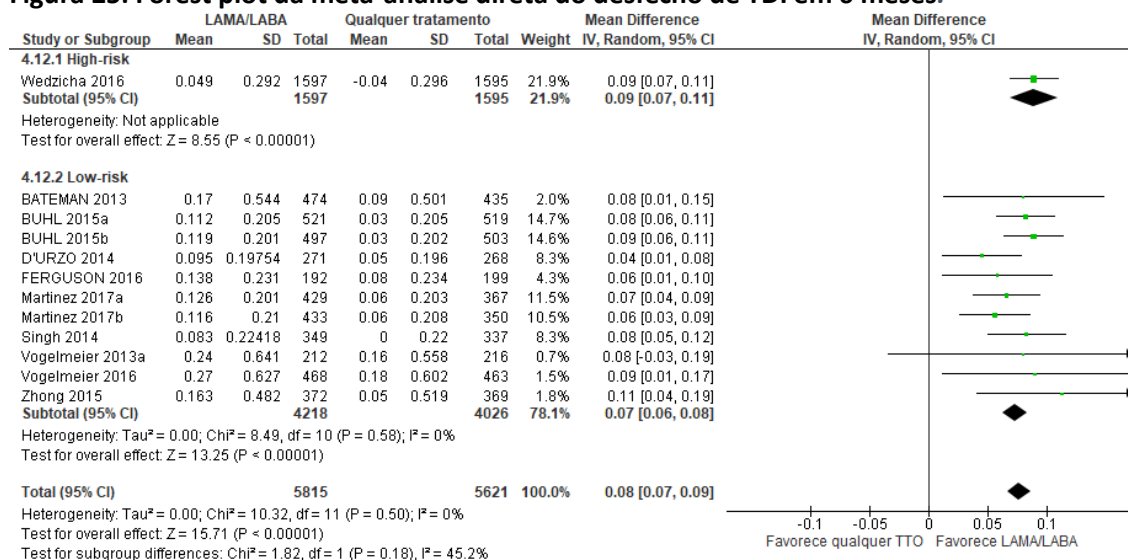
Para o desfecho de mudança de VEF foram realizadas meta-análises diretas da eficácia após 3 (11 estudos, 8.935 indivíduos), 6 (12 estudos, 11.436 indivíduos) e 12 meses (7 estudos, 8.255 indivíduos) de tratamento. Aos 3 meses, a associação LABA/LAMA foi estatisticamente favorecida em comparação aos demais tratamentos, tanto no modelo de efeito randômico (OR=0,07 (IC95%: 0,05 a 0,09), I<sup>2</sup> = 92%, p < 0,00001) quanto de efeito fixo (OR=0,04 (IC95%: 0,03 a 0,04), I<sup>2</sup> = 92%, p < 0,00001). A alta heterogeneidade identificada ocorreu em função dos estudos Hoshino et al., 2014 e 2015, com pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança pequeno e alto peso. Retirando esses estudos, o sentido da meta-análise é mantido e a heterogeneidade é anulada (OR=0,09 (IC95%: 0,08 a 0,10), I<sup>2</sup> = 0%, p < 0,00001). A meta-análise de mudança de FEV aos 6 meses também favoreceu LABA/LAMA, com significância estatística, nos modelos de efeito randômico (OR=0,08 (IC95%: 0,07 a 0,09), I<sup>2</sup> = 0%, p < 0,00001) e fixo (OR=0,07 (IC95%: 0,06 a 0,08), I<sup>2</sup> = 0%, p < 0,00001), assim como aos 12 meses (efeito randômico: OR=0,07 (IC95%: 0,05 a 0,09), I<sup>2</sup> = 67%, p < 0,00001; efeito fixo: OR=0,06 (IC95%: 0,05 a 0,07), I<sup>2</sup> = 67%, p < 0,00001) (Figura 24, 25 e 26). Aqui também, a heterogeneidade alta está relacionada aos estudos Buhl et al., 2015a e Buhl et al., 2015b. Ao retirar os dois estudos, o I<sup>2</sup> cai para 4%. Quando

removido apenas o Buhl et al., 2015a, a heterogeneidade cai para 45%. Os dois estudos têm alto peso para a estimativa de efeito, IC pequeno e estão entre os estudos que mais favorecem LABA/LAMA (Figura 24, 25 e 26).

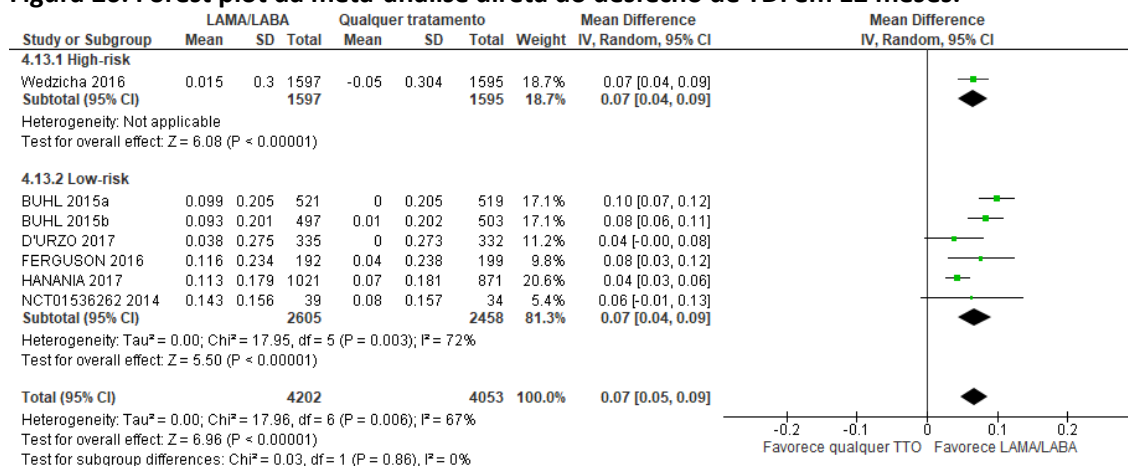
**Figura 24: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de FEV em 3 meses.**



**Figura 25: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de TDI em 6 meses.**



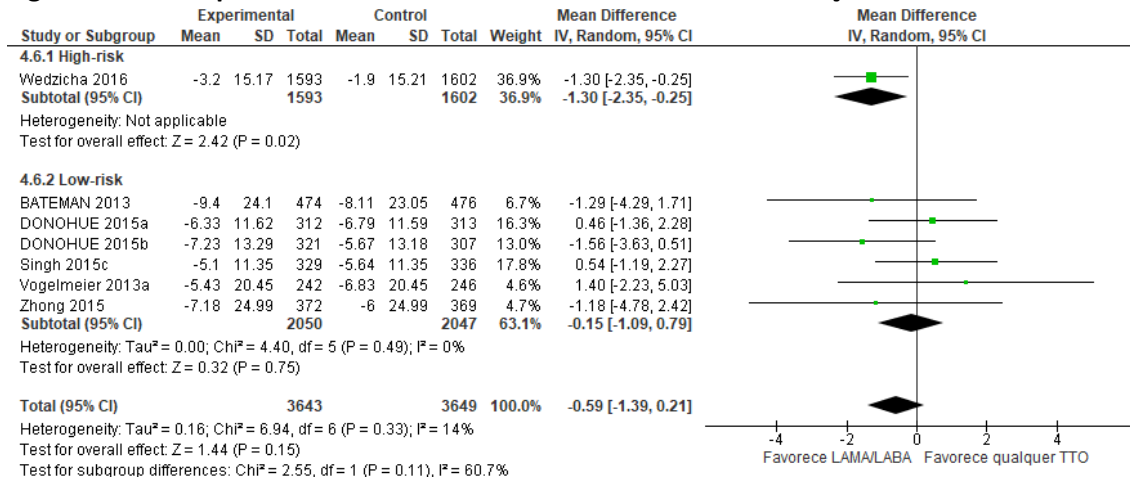
**Figura 26: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de TDI em 12 meses.**



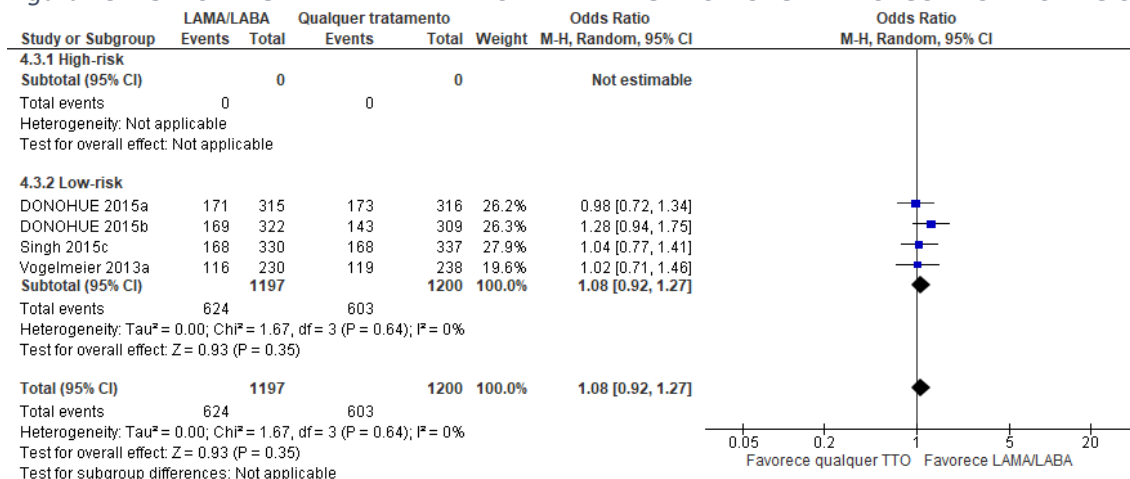
## Qualidade de vida

Para o desfecho de SGRQ, foram realizadas meta-análises diretas em relação ao número de participantes com resposta clínica (mudança de pelo menos 4 pontos na escala SGRQ) (dicotômico) e a mudança do SGRQ (contínuo) após 3, 6 e 12 meses de tratamento. Os desfechos do número de participantes com resposta clínica ao SGRQ (4 estudos, 2.387 participantes) e mudança do SGRQ (7 estudos, 7.292 participantes) após 3 meses de tratamento não demonstraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos LAMA/LABA e qualquer tratamento no modelo de efeitos randômicos ([OR=1,08 (IC95%: 0,92 a 1,27),  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,35$ ] e [OR= -0,59 (IC95%: -1,39 a 0,21),  $I^2 = 14\%$ ,  $p = 0,15$ ], respectivamente) (Figura 27 e 28). Quando aplicado o modelo de efeito fixo, o mesmo resultado foi obtido ([OR=1,08 (IC95%: 0,92 a 1,27),  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,35$ ] e [OR= -0,66 (IC95%: -1,36 a 0,04),  $I^2 = 14\%$ ,  $p = 0,07$ ], respectivamente) (Figura 27 e 28).

**Figura 27: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de mudança do SGRQ em 3 meses.**



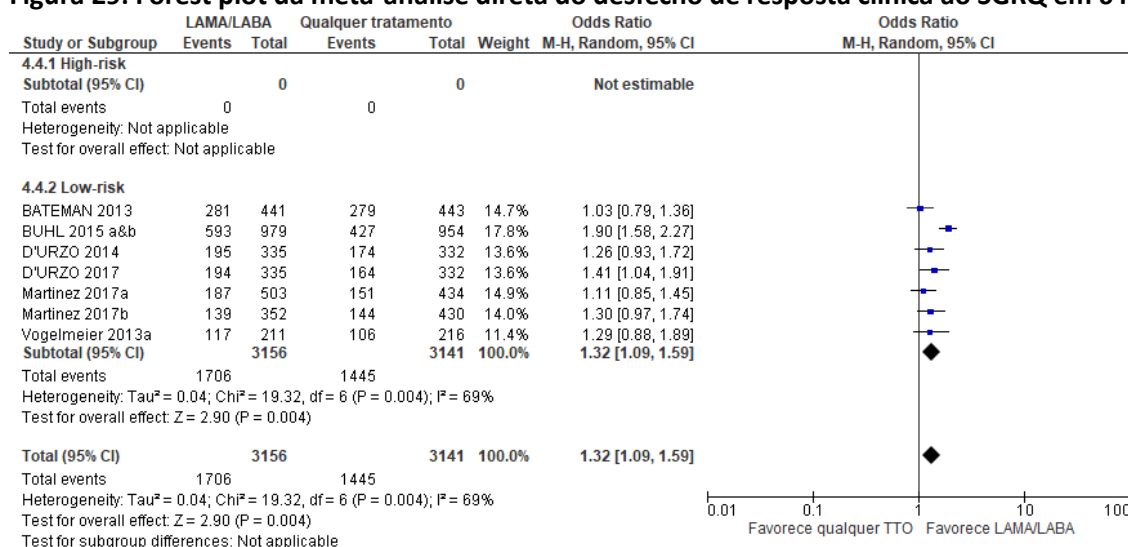
**Figura 28: FOREST PLOT DA META-ANÁLISE DIRETA DO DESFECHO DE RESPOSTA CLÍNICA AO SGRQ EM 3 MESES.**



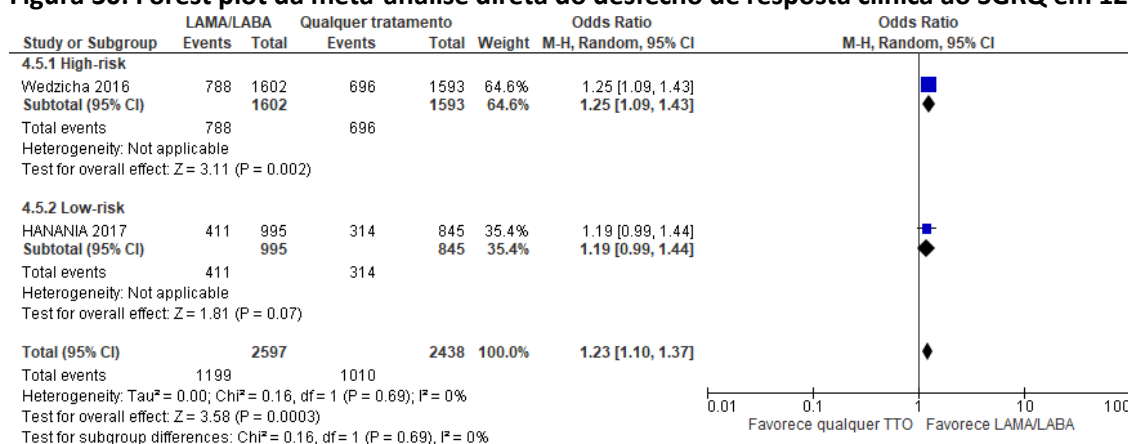
Para os desfechos de número de participantes com resposta clínica ao SGRQ (7 estudos, 6.297 indivíduos) e mudança do SGRQ (8 estudos, 8.009 indivíduos) após 6 meses de tratamento, a associação LABA/LAMA foi estatisticamente favorecida em comparação aos demais tratamentos no modelo de efeito randômico ([OR=1,32 (IC95%: 1,09 a 1,59),  $I^2 = 69\%$ ,  $p = 0,04$ ] e [OR= -0,59 (IC95%: -1,39 a 0,21),  $I^2 = 14\%$ ,  $p = 0,15$ ], respectivamente) e fixo ([OR=1,39

(IC95%: 1,26 a 1,54),  $I^2 = 69\%$ ,  $p < 0,00001$ ) e [OR= -0,59 (IC95%: -1,39 a 0,21),  $I^2 = 14\%$ ,  $p = 0,15$ ], respectivamente). Retirando os estudos Buhl et al., 2015 a e b (*pool* de dois ECR), a heterogeneidade cai de 69% para 0%. Esse estudo tem o maior peso, maior estimativa de efeito e menor IC em comparação aos demais. Os mesmos resultados foram observados na avaliação dos desfechos aos 12 meses de tratamento. A meta-análise do número de participantes com resposta clínica ao SGRQ (2 estudos, 5.035 indivíduos) favoreceu LABA/LAMA com significância estatística tanto no modelo de efeito randômico (OR=1,23 (IC95%: 1,10 a 1,37),  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,0003$ ) quanto de efeito fixo (OR=1,23 (IC95%: 1,10 a 1,37),  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,0003$ ). Igualmente, o desfecho de mudança do SGRQ (3 estudos, 5.702 participantes) também favoreceu a associação LABA/LAMA em comparação aos outros tratamentos, em ambos os modelos de efeito (randômico: OR= -0,90 (IC95%: -1,62 a -0,17),  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,02$ ; fixo: OR= -0,90 (IC95%: -1,62 a -0,17),  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,02$ ) (Figuras 29, 30, 31 e 32).

**Figura 29: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de resposta clínica ao SGRQ em 6 meses.**

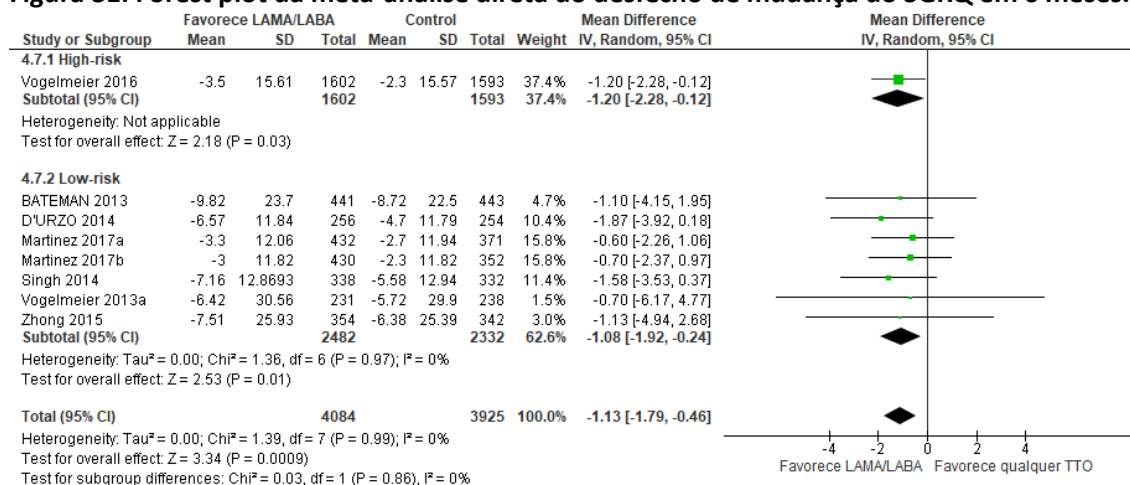


**Figura 30: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de resposta clínica ao SGRQ em 12 meses.**

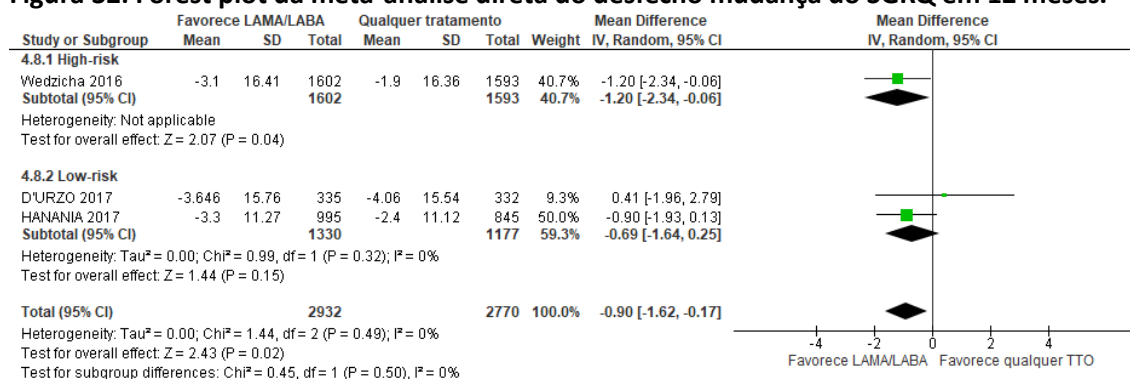




**Figura 31: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de mudança do SGRQ em 6 meses.**



**Figura 32: Forest plot da meta-análise direta do desfecho mudança do SGRQ em 12 meses.**

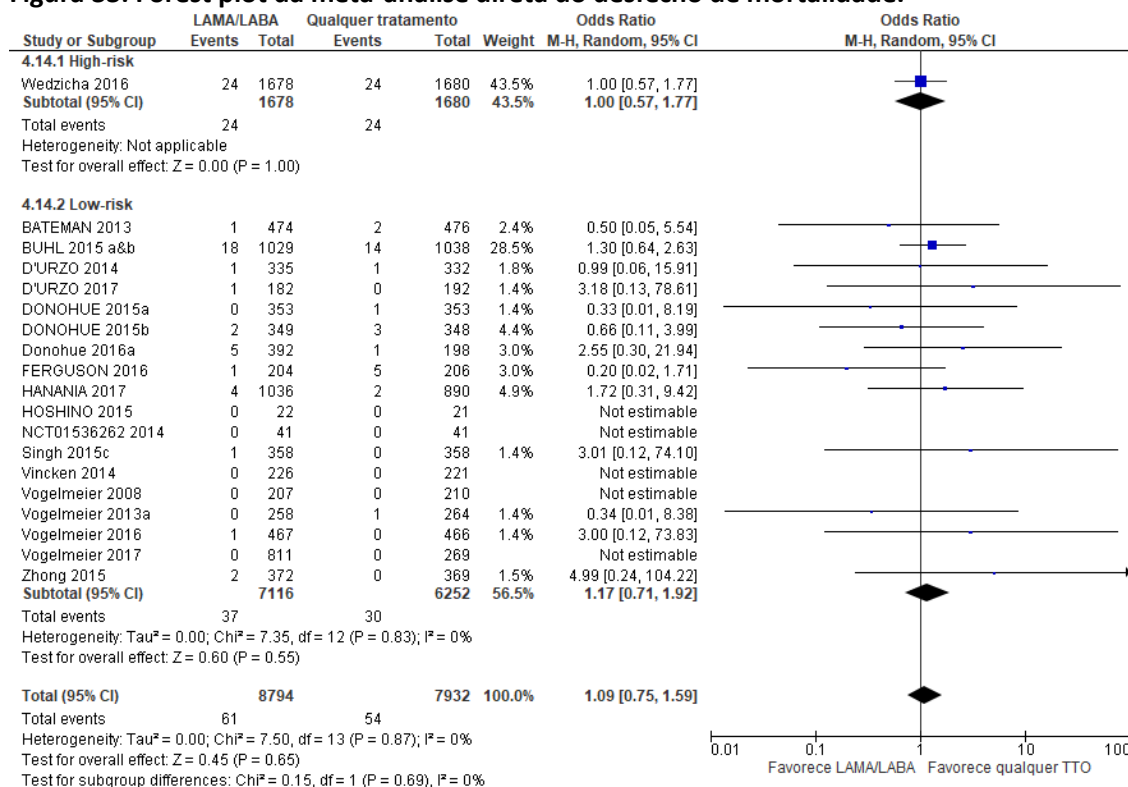


### 6.2.3.2 Desfechos de segurança

#### Morte

Para o desfecho de mortalidade foram incluídos 19 estudos e 16.726 indivíduos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as associações LAMA/LABA e qualquer outro tratamento, tanto no modelo de efeito randômico (OR=1,09 (IC95%: 0,75 a 1,59), I<sup>2</sup> = 0%, p = 0,65), quanto no modelo de efeito fixo (OR=1,09 (IC95%: 0,76 a 1,56), I<sup>2</sup> = 0%, p = 0,66) (Figura 33).

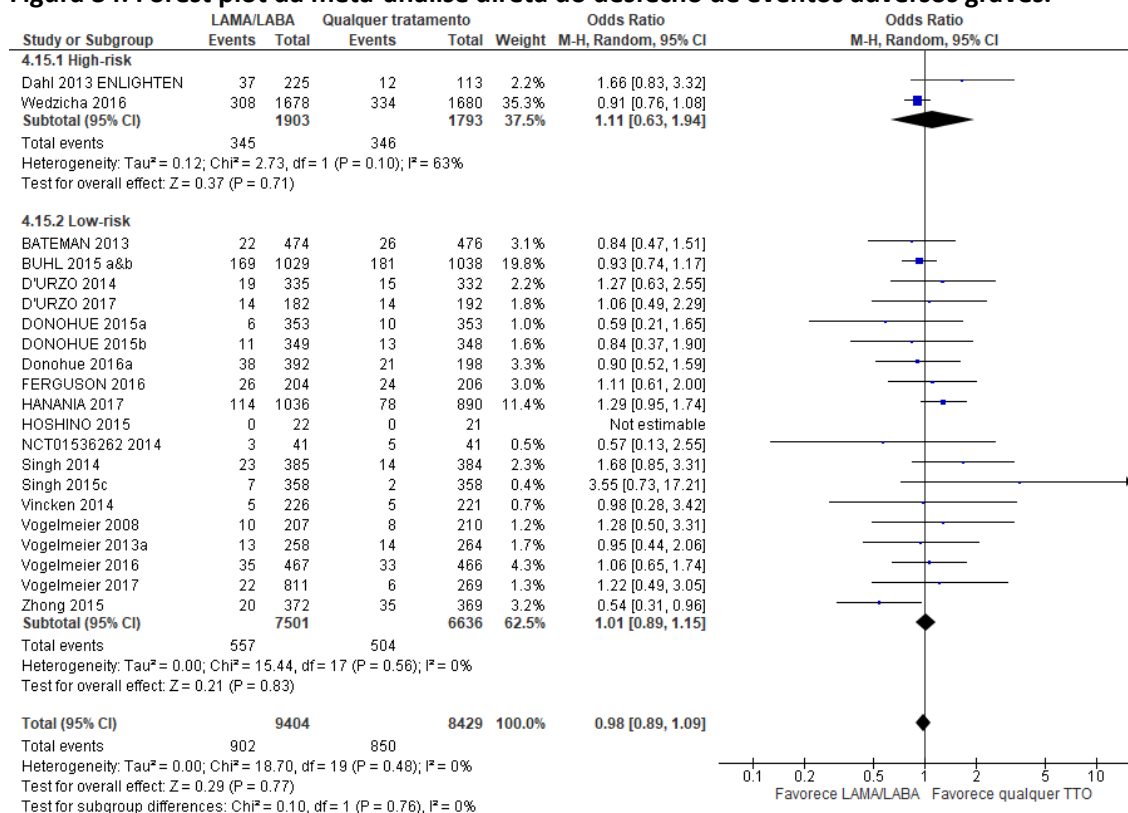
**Figura 33: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de mortalidade.**



### Eventos adversos graves

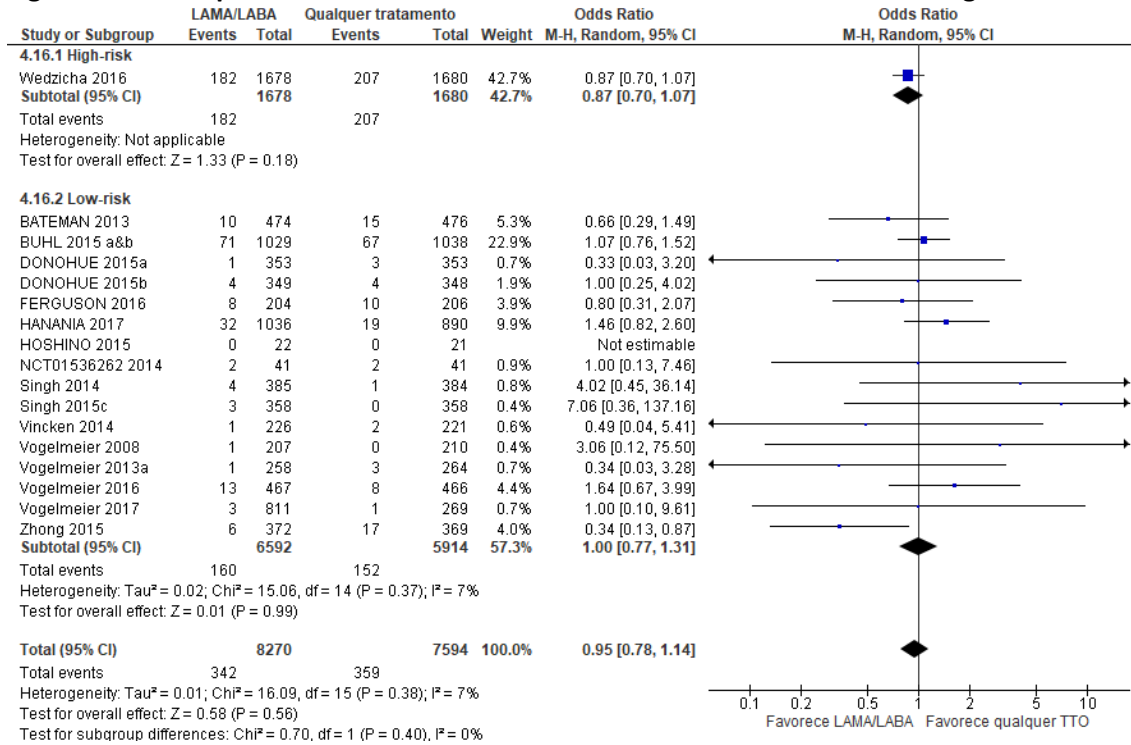
Para o desfecho total de eventos adversos graves (21 estudos, 17.833 participantes) não foi identificada diferença significativamente estatística entre LAMA/LABA e qualquer outro tratamento, nos modelos de efeito randômico (OR: 0,98 (IC95%: 0,89 a 1,09), I<sup>2</sup> = 0%, p = 0,77) e fixo (OR: 0,99 (IC95%: 0,89 a 1,09), I<sup>2</sup> = 0%, p = 0,81) (Figura 34).

**Figura 34: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de eventos adversos graves.**



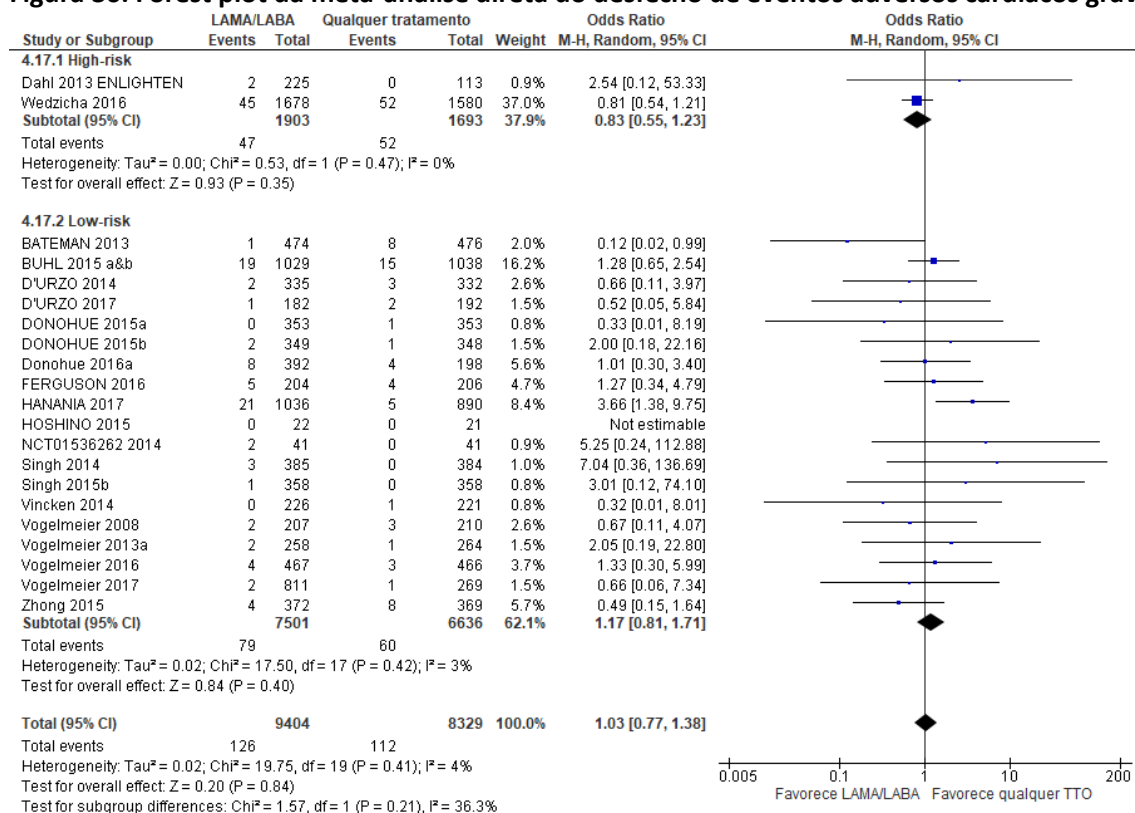
Para o desfecho de eventos adversos graves da DPOC (17 estudos, 15.864 indivíduos) também não houve diferença estatisticamente significativa entre o tratamento com LAMA/LABA e qualquer outro tratamento (modelo de efeito randômico: OR=0,95 (IC95%: 0,78 a 1,14), I<sup>2</sup> = 7%, p = 0,56; modelo de efeito fixo: OR=0,93 (IC95%: 0,80 a 1,09), I<sup>2</sup> = 7%, p = 0,39) (Figura 35).

**Figura 35: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de eventos adversos graves da DPOC.**



Da mesma forma, para o desfecho de eventos adversos cardíacos graves (21 estudos, 17.733 indivíduos) não houve diferença entre as associações LAMA/LABA e qualquer outro tratamento avaliado, tanto no modelo de efeito randômico (OR=1,03 (IC95%: 0,77 a 1,38), I<sup>2</sup> = 4%, p = 0,84) quanto no modelo de efeito fixo (OR=1,03 (IC95%: 0,79 a 1,32), I<sup>2</sup> = 4%, p = 0,85) (Figura 36).

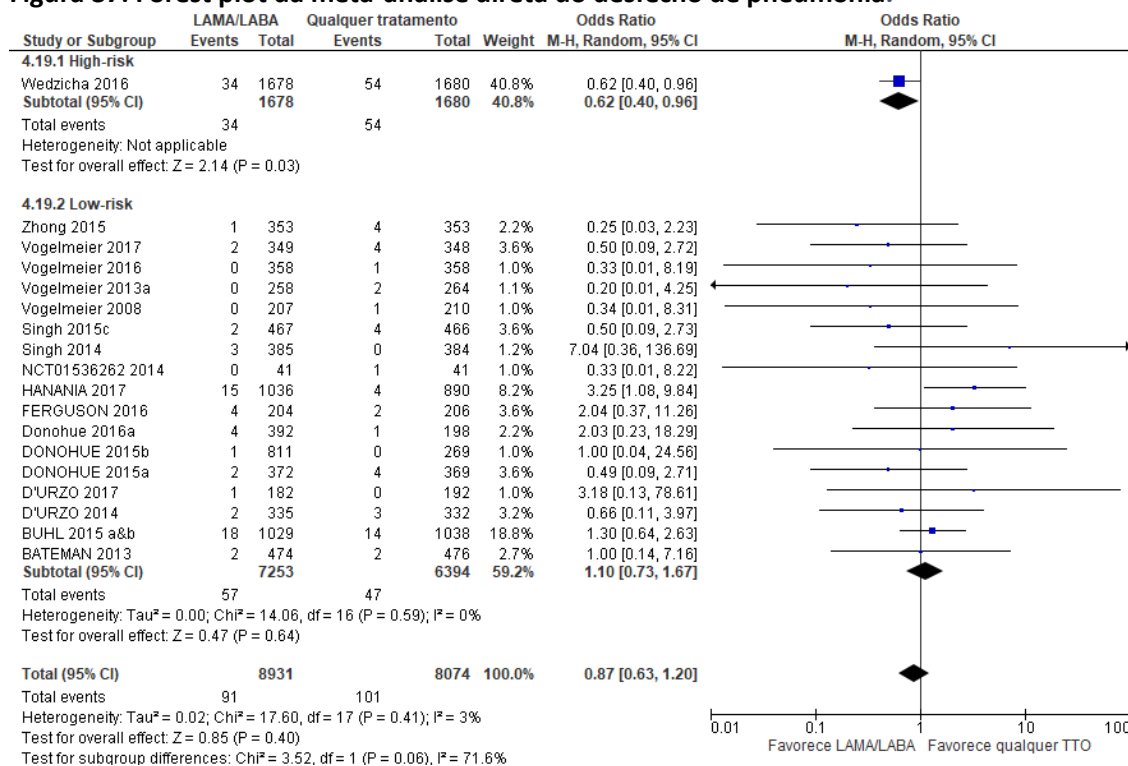
**Figura 36: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de eventos adversos cardíacos graves.**



Finalmente, para o desfecho de ocorrência de pneumonia (18 estudos, 17.005 indivíduos) não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre LAMA/LABA e qualquer outro tratamento, tanto no modelo de efeito randômico (OR=0,87 (IC95%: 0,63 a 1,20), I<sup>2</sup> = 3%, p = 0,40) quanto no modelo de efeito fixo (OR=0,87 (IC95%: 0,65 a 1,15), I<sup>2</sup> = 3%, p = 0,32) (Figura 37).



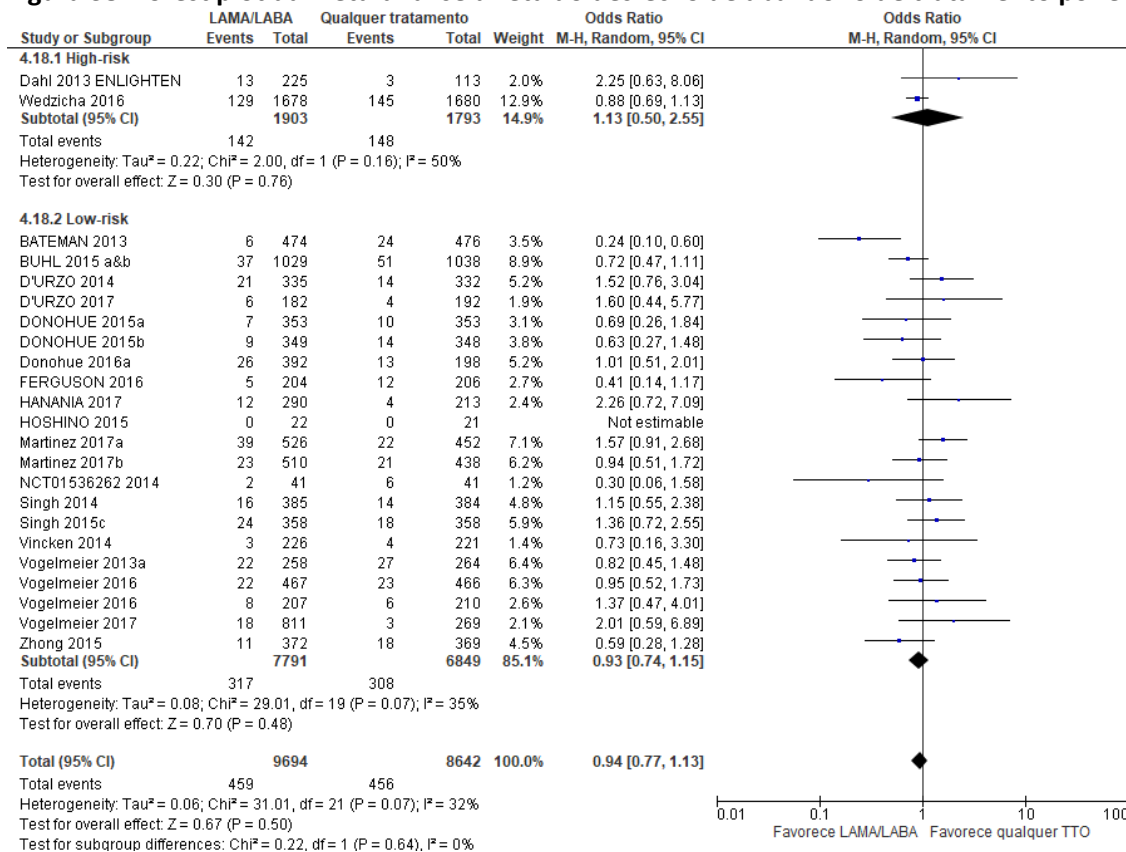
**Figura 37: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de pneumonia.**



### Abandono do tratamento por efeitos adversos

A meta-análise de abandono de tratamento devido a eventos adversos incluiu 22 estudos e 18.336 participantes. Assim como para os demais desfechos de segurança, não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre as associações LAMA/LABA e os demais tratamentos avaliados, tanto no modelo de efeito randômico (OR=0,94 (IC95%: 0,77 a 1,13), I<sup>2</sup> = 32%, p = 0,50) quanto no modelo de efeito fixo (OR=0,92 (IC95%: 0,80 a 1,05), I<sup>2</sup> = 32%, p = 0,23) (Figura 38).

**Figura 38: Forest plot da meta-análise direta do desfecho de abandono de tratamento por eventos adversos.**



### 6.3 Avaliação da qualidade

#### Qualidade metodológica dos estudos incluídos

As cinco revisões sistemáticas foram avaliadas pela ferramenta de AMSTAR2, sendo que Oba et al., 2018 apresentou alta qualidade metodológica e as demais apresentaram qualidade baixa ou criticamente baixa (Quadro 24).

**Quadro 24: Qualidade metodológica das revisões sistemáticas avaliadas pela ferramenta de AMSTAR2.**

Estudo	Critérios críticos do AMSTAR2															
	Item 1	Item 2*	Item 3	Item 4*	Item 5	Item 6	Item 7*	Item 8	Item 9*	Item 10	Item 11*	Item 12	Item 13*	Item 14	Item 15*	Item 16
Calzetta et al., 2017	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Falha	Ok	Ok	Ok	Falha	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok
Huisman et al., 2015	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Falha	Falha	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Falha	Falha	Falha	Ok
Mills et al., 2011	Ok	Ok	Ok	Falha	Ok	Ok	Ok	Ok	Falha	Falha	Ok	Falha	Falha	Ok	Ok	Ok
Oba et al., 2018	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok
Tricco et al., 2015	Ok	Ok	Ok	Falha	Ok	Falha	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok









## Avaliação da Qualidade da Evidência

A qualidade da evidência para os desfechos meta-analisados (meta-análise direta atualizada) foi avaliada por meio do método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (GUYATT, 2008). Todos os desfechos avaliados estão descritos abaixo, com as justificativas para rebaixar a qualidade, quando aplicável.

**Tabela 2: Sumarização dos resultados dos estudos incluídos (Summary Of Findings [SOF] do software GRADE PRO).**

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
N de estudo	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	LAMA/ LABA	outros ttos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
<b>Exacerbação moderada a grave (seguimento: mediana 52 semanas)</b>											
12	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	1035/5126 (20.2%)	1139/5049 (22.6%)	OR 0.84 (0.76 para 0.94)	29 menos por 1.000 (de 44 menos para 11 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Exacerbação grave (seguimento: mediana 52 semanas)</b>											
11	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave <sup>a</sup>	nenhum	345/4605 (7.5%)	394/4507 (8.7%)	OR 0.84 (0.72 para 0.99)	13 menos por 1.000 (de 23 menos para 1 menos)	⊕⊕⊕⊖ BAIXA
<b>Participantes com resposta clínica ao SGRQ após 3 meses de tratamento (seguimento: 3 meses; avaliado com: SGRQ)</b>											
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave	nenhum	624/1197 (52.1%)	603/1200 (50.2%)	OR 1.08 (0.92 para 1.27)	19 mais por 1.000 (de 21 mais para 59 mais)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
<b>Participantes com resposta clínica ao SGRQ após 6 meses de tratamento (seguimento: 6 meses; avaliado com: SGRQ)</b>											
7	ensaios clínicos randomizados	muito grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	não grave	não grave	nenhum	1706/3156 (54.1%)	1445/3141 (46.0%)	OR 1.32 (1.09 para 1.59)	69 mais por 1.000 (de 21 mais para 115 mais)	⊕⊕⊖⊖ MUITO BAIXA
<b>Participantes com resposta clínica ao SGRQ após 12 meses de tratamento (seguimento: 12 meses; avaliado com: SGRQ)</b>											
2	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	1199/2597 (46.2%)	1010/2438 (41.4%)	OR 1.23 (1.10 para 1.37)	51 mais por 1.000 (de 23 mais para 78 mais)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
<b>Mudanças no SGRQ da linha de base até 3 meses de tratamento.</b>											
7	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	3643	3649	-	MD 0.59 menor (1.39 menor para 0.21 mais alto)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
<b>Mudanças no SGRQ da linha de base até após 6 meses de tratamento.</b>											
8	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	4084	3925	-	MD 1.13 menor (1.79 menor para 0.46 menor)	⊕⊕⊖⊖ BAIXA
<b>Mudanças no SGRQ da linha de base até após 12 meses de tratamento.</b>											
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	2932	2770	-	MD 0.9 menor (1.62 menor para 0.17 menor)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
<b>TDI em 3 meses</b>											
9	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>b</sup>	muito grave <sup>e</sup>	não grave	muito grave <sup>a</sup>	nenhum	4022	3472	-	MD 0.42 mais alto (0.18 mais alto para 0.67 mais alto)	⊕⊕⊖⊖ MUITO BAIXA
<b>TDI em 6 meses</b>											
7	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>f</sup>	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	2970	2936	-	MD 0.35 mais alto (0.2 mais alto para 0.51 mais alto)	⊕⊕⊖⊖ BAIXA
<b>Mudanças no FEV1 da linha de base até 3 meses de tratamento.</b>											
11	ensaios clínicos randomizados	muito grave <sup>b</sup>	muito grave <sup>g</sup>	não grave	muito grave <sup>h</sup>	viés de publicação altamente suspeito <sup>i</sup>	4471	4464	-	MD 0.07 mais alto (0.05 mais alto para 0.09 mais alto)	⊕⊕⊖⊖ MUITO BAIXA

Mudanças no FEV1 da linha de base até 6 meses de tratamento.

Avaliação da certeza							Número de pacientes		Efeito		Certeza
N de estudo	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	LAMA/ LABA	outros tto	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
12	ensaios clínicos randomizados	muito grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	5815	5621	-	MD <b>0.08 mais alto</b> (0.07 mais alto para 0.09 mais alto)	 MUITO BAIXA
<b>Mudanças no FEV1 da linha de base até 12 meses de tratamento.</b>											
7	ensaios clínicos randomizados	muito grave <sup>b</sup>	muito grave <sup>i</sup>	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	4202	4053	-	MD <b>0.07 mais alto</b> (0.05 mais alto para 0.09 mais alto)	 MUITO BAIXA
<b>Mortalidade</b>											
19	ensaios clínicos randomizados	muito grave <sup>b</sup>	grave <sup>k</sup>	não grave	muito grave <sup>a</sup>	nenhum	61/8794 (0.7%)	54/7932 (0.7%)	<b>OR 1.09</b> (0.75 para 1.59)	<b>1 mais por 1.000</b> (de 2 menos para 4 mais)	 MUITO BAIXA
<b>Eventos adversos graves</b>											
21	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>b</sup>	grave <sup>a</sup>	não grave	muito grave <sup>a</sup>	nenhum	902/9404 (9.6%)	850/8429 (10.1%)	<b>OR 0.98</b> (0.89 para 1.09)	<b>2 menos por 1.000</b> (de 10 menos para 8 mais)	 MUITO BAIXA
<b>Eventos adversos graves da DPOC</b>											
17	ensaios clínicos randomizados	muito grave <sup>b</sup>	muito grave <sup>i</sup>	não grave	muito grave <sup>a</sup>	nenhum	342/8270 (4.1%)	359/7594 (4.7%)	<b>OR 0.95</b> (0.78 para 1.14)	<b>2 menos por 1.000</b> (de 10 menos para 6 mais)	 MUITO BAIXA
<b>Eventos adversos cardíacos graves</b>											
21	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>b</sup>	grave <sup>d</sup>	não grave	muito grave <sup>m</sup>	nenhum	126/9404 (1.3%)	112/8329 (1.3%)	<b>OR 1.03</b> (0.77 para 1.38)	<b>0 menos por 1.000</b> (de 3 menos para 5 mais)	 MUITO BAIXA
<b>Abandono do tratamento por efeitos adversos</b>											
22	ensaios clínicos randomizados	muito grave <sup>b</sup>	grave <sup>n</sup>	não grave	muito grave <sup>o</sup>	nenhum	459/9694 (4.7%)	456/8642 (5.3%)	<b>OR 0.94</b> (0.77 para 1.13)	<b>3 menos por 1.000</b> (de 12 menos para 6 mais)	 MUITO BAIXA
<b>Pneumonia</b>											
18	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>b</sup>	grave <sup>e</sup>	não grave	muito grave <sup>e,n</sup>	nenhum	91/8931 (1.0%)	101/8074 (1.3%)	<b>OR 0.87</b> (0.63 para 1.20)	<b>2 menos por 1.000</b> (de 5 menos para 2 mais)	 MUITO BAIXA

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; MD: Mean difference

a. Estudos individuais com variabilidade na estimativa de efeito, no sentido da meta-análise e com IC95% alongado. b. Identificados possíveis vieses de seleção, desempenho, detecção e atrito em alguns dos estudos incluídos. c. Buhl 2015a e b com alto peso para a estimativa de efeito, favorecendo muito LAMA/LABA, população grande e pequeno IC95%. Responsável por I<sup>2</sup>=69%. d. Estudos individuais com variabilidade na estimativa de efeito e com IC95% alongado. e. Estudos individuais com variabilidade na estimativa de efeito, no sentido da meta-análise e com IC95% alongado. I<sup>2</sup>=59%. f. Identificados possíveis vieses de seleção, desempenho e detecção em alguns dos estudos incluídos. g. I<sup>2</sup>=91%. Heterogeneidade considerável: alguns estudos com pequeno tamanho amostral, pequeno IC95% e baixa estimativa de efeito. Já outros com grande amostra, IC95% alongado e grande estimativa de efeito. h. Alguns estudos com pequeno tamanho amostral, pequeno IC95% e baixa estimativa de efeito. Já outros com grande amostra, IC95% alongado e grande estimativa de efeito. i. Possível viés de relato no estudo Hoshino et al 2015 j. Estudos com amplo IC95%. I<sup>2</sup>=67%. k. Alguns estudos sem evento, não sendo possível estimar o efeito. Variabilidade nos desenhos dos estudos. l. Muita variabilidade entre os estudos, tanto na magnitude quanto no sentido do efeito. m. Todos os estudos com amplo IC95%. n. Estudos individuais com variabilidade na estimativa de efeito, no sentido da meta-análise e com IC95% alongado. I<sup>2</sup>=32%. o. Estudos com pequeno tamanho amostral e/ou poucos eventos relatados e amplos IC95%. Variabilidade na magnitude e sentido do efeito.

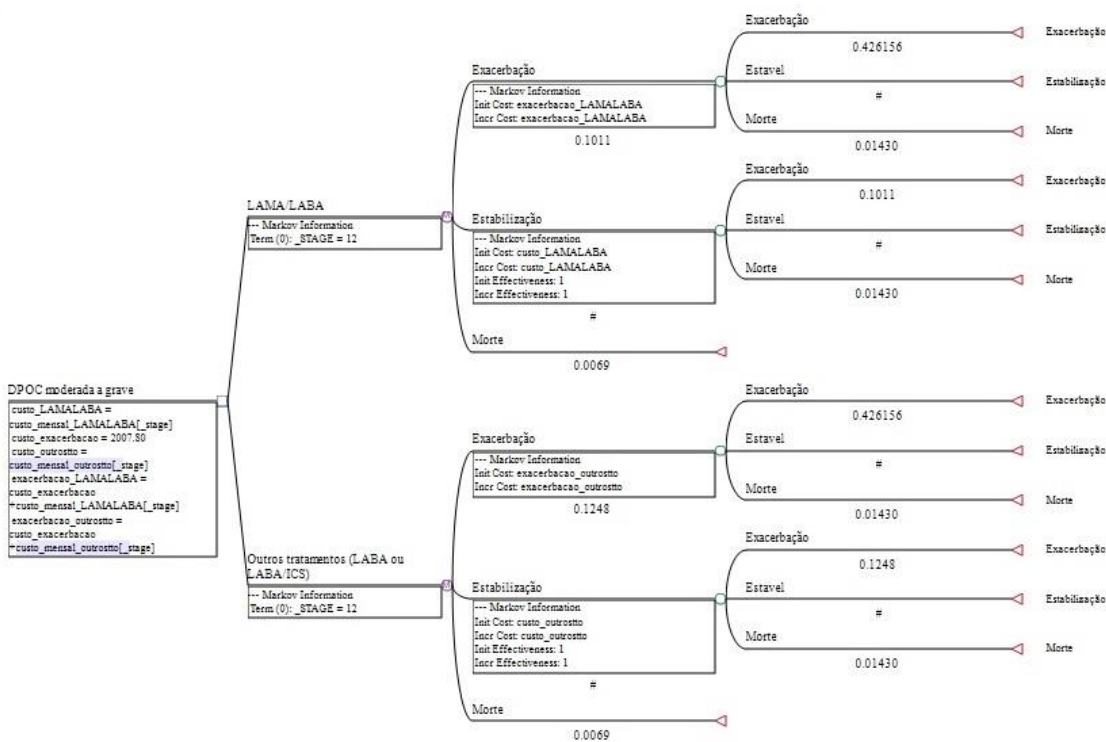
## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação econômica

Foi conduzida uma avaliação econômica do tipo Markov (Figura 39) com o objetivo de avaliar a relação de custo-efetividade da combinação LAMA/LABA em comparação com qualquer outro tratamento disponível (LABA/ICS, LABA e placebo) para pacientes com DPOC moderada a grave. A perspectiva adotada foi a do sistema de saúde, considerando que, no cenário de incorporação, o medicamento seria custeado por uma ou mais das esferas de administração do SUS. O horizonte temporal utilizado foi de um ano (12 meses), sendo esse tempo limitado devido à falta de evidências com seguimentos maiores. Muito embora existam na literatura estudos com horizonte temporal maior (BJERMER et al, 2017;

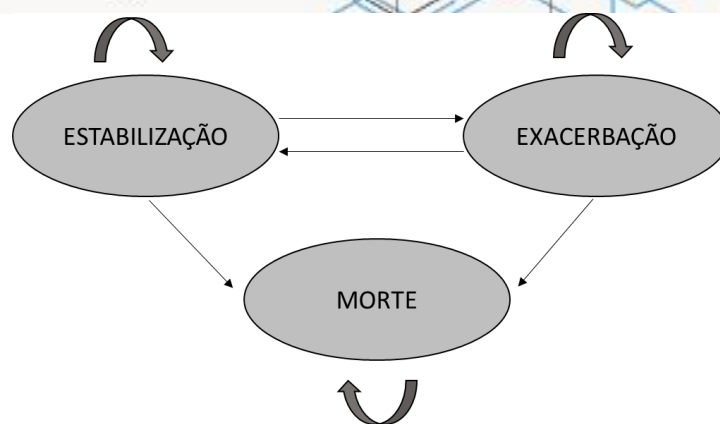
DRIESSEN et al, 2018a; DRIESSEN et al, 2018b), as avaliações econômicas que ampliaram o horizonte temporal não aplicaram modelos de regressão para ajuste das probabilidades, realizando apenas a replicação dos dados ao longo de todo o tempo. Entendemos que a aplicação dessa premissa incorre em vieses importantes ao modelo econômico e, por isso, optamos por utilizar o tempo disponível em termos de evidências científicas. Ademais, uma RS avaliando a qualidade de avaliações econômicas sobre o tratamento medicamentoso da DPOC, publicada por van der Schans et al (2017), pontuou que a maioria das avaliações apresenta qualidade moderada/alta, sendo um dos principais vieses a extrapolação do horizonte temporal, aumentando a incerteza nos resultados. Como o tratamento proporciona efeitos agudos, pelo próprio mecanismo de ação das drogas, entendemos que esse horizonte não é uma limitação importante. O estudo econômico levou em consideração a classe LABA/LAMA ao invés de cada medicamento em função da ausência de dados disponíveis para todos os desfechos para cada medicamento de forma isolada, além da evidência de efeito de classe entre os LABA/LAMA identificada no estudo de Huisman et al., 2015 (seção 7.2).

**Figura 39: Modelo de Markov da avaliação econômica da associação LAMA/LABA para pacientes com DPOC.**



**Figura 40. Diagrama dos estados de transição do modelo de MARKOV da avaliação econômica da associação LAMA/LABA para pacientes com DPOC.**





Os custos considerados na análise do uso da associação de LAMA/LABA para o tratamento de pacientes com DPOC foram aqueles relacionados ao custo de aquisição dos medicamentos e ao manejo e tratamento de exacerbações, no contexto da DPOC. O preço de aquisição dos medicamentos foi obtido pela média ponderada extraída do Banco de Preços em Saúde, na base do SIASG, para compras públicas administrativas, no período entre 09/10/2018 a 09/10/2019. Para estimar o custo do tratamento medicamentoso foram consideradas as apresentações farmacêuticas registradas na ANVISA para tratar a DPOC e a dose assumida foi aquela prevista na bula dos medicamentos (Quadro 25). Para estimar o custo de cada classe de medicamento, foi calculado o valor médio das apresentações disponíveis em cada classe (LAMA, LABA, LABA/ICS, LAMA/LABA dose-fixa e LAMA/LABA por associação dos monocomponentes). Os medicamentos com mais de uma posologia prevista em bula (formoterol e budesonida) tiveram seu custo estimado considerando o custo médio entre a maior e a menor dose recomendada. O medicamento beclometasona não foi considerado no cálculo dos custos por não ter indicação em bula para tratamento da DPOC e por não ter recomendação de posologia no PCDT de DPOC vigente sendo, portanto, inviável o cálculo dos custos com essa opção farmacológica. Também não foi incluída na análise a associação em dose-fixa de tiotrópio/olodaterol (LAMA/LABA), por não ter sido encontrado registro de compra desse medicamento no Brasil, tampouco registro de preço na CMED<sup>12</sup>.

**Quadro 25: Custo do tratamento com as associações LAMA/LABA para o tratamento de pacientes com DPOC (BPS, 2019; CMED, 2019).**

Apresentações	Posologias	Quantidade por mês	Custo mensal/paciente	Custo anual/ paciente
<b>LAMA</b>				
Glicopirrônio	50 mcg/dia	30 cápsulas	R\$ 124,51	R\$ 1.494,11
Tiotrópio	5 mcg/dia	60 doses (01 frasco)	R\$ 260,45	R\$ 3.125,40
Umeclidínio	62,5 mcg/dia	30 doses (01 dispositivo)	R\$ 162,00	R\$ 1.944,00
<b>LABA</b>				
Salmeterol	100 mcg/dia	120 doses (01 frasco)	R\$ 54,60	R\$ 655,20
Formoterol	24 a 48 mcg/dia	60 a 120 cápsulas	R\$ 43,85 a R\$ 87,70	R\$526,20 a R\$1.052,35
<b>Média de custo dos LABA</b>			R\$ 60,19	R\$ 722,25

<sup>12</sup> Busca realizada em 09/10/2019.

Apresentações	Posologias	Quantidade por mês	Custo mensal/paciente	Custo anual/ paciente
<b>ICS</b>				
Budesonida	400 a 800 mcg/dia	30 a 60 cápsulas	R\$ 15,00 a R\$ 30,00	R\$ 180,00 a R\$ 360,00
<b>Associações LAMA/LABA</b>				
Glicopirrônio + Salmeterol	-	-	R\$ 179,11	R\$ 2.149,32
Glicopirrônio + Formoterol	-	-	R\$ 190,29	R\$ 2.283,42
Tiotrópio + Salmeterol	-	-	R\$ 315,05	R\$ 3.780,60
Tiotrópio + Formoterol	-	-	R\$ 326,23	R\$ 3.914,70
Umeclidínio + Salmeterol	-	-	R\$ 216,60	R\$ 2.599,20
Umeclidínio + Formoterol	-	-	R\$ 227,78	R\$ 2.733,30
<b>Média de custo LAMA/LABA monocomponentes</b>			R\$ 242,51	R\$ 2.910,12
Umeclidínio/vilanterol	62,5/25 mcg/dia	01 dispositivo com 30 doses	R\$ 162,00	R\$ 1.944,00
Glicopirrônio/indacaterol	50/110 mcg	30 cápsulas	R\$ 166,18	R\$ 1.994,16
<b>Média de custo LAMA/LABA dose-fixa</b>			R\$ 164,09	R\$ 1.969,08
<b>Associações LABA/ICS</b>				
Salmeterol + Budesonida	-	-	R\$ 77,10	R\$ 925,20
Formoterol + Budesonida	-	-	R\$ 88,28	R\$ 1.059,30
<b>Média de custo das associações LABA/ICS</b>			R\$ 82,69	R\$ 992,28

Fonte: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS conforme SIASG via banco de preços em saúde (BPS) e/ou BPS, acesso BPs filtrado por SIASG e período de 09/10/2018 a 09/10/2019 acesso em: ; CMED (Câmara De Regulação Do Mercado De Medicamentos): Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG com alíquota de ICMS 18%.

Para os custos relacionados às exacerbações, foi considerado o custo médio do manejo e tratamento da exacerbação estimado no estudo de Miravittles et al., 2003 para o Brasil. O custo proposto nesse estudo para uma exacerbação foi de US\$ 211,00. Para aplicar no modelo, convertemos esse valor de dólar para real por meio do fator de correção (dólar PPP<sup>13</sup> 2019), corrigindo ainda a inflação acumulada entre 2003 e 2019. Aplicando estes parâmetros, o custo médio de tratamento e manejo de uma exacerbação da DPOC foi estimado em R\$ 1.003,90 (Quadro 26). Finalmente, consideramos a incidência média de duas exacerbações em um ano, de acordo com a literatura (AGUSTÍN ET AL, 2013; MIRAVITLLES ET AL., 2003; MIRAVITLLES, MURIO & GUERRERO, 2002).

#### Quadro 26: Conversão Dolar ppp para real para o custo da exacerbação.

Valor estimado em dólares (Miravittles et al., 2003)	Dólar PPP 2019	Inflação acumulada 2003-2019 (Banco Central do Brasil, 2019)	Valor estimado em reais
------------------------------------------------------	----------------	--------------------------------------------------------------	-------------------------

<sup>13</sup> PPP; paridade do poder de compra ou, do inglês, *Purchasing Power Parity*.

Custo de uma  
exacerbação

\$211,00

2,029

2,3449098

R\$1.003,90

As probabilidades e os estados de transição considerados na avaliação de custo-efetividade foram obtidos a partir da atualização das meta-análises de Oba et al., 2018, disponíveis na seção 7.3.2 deste relatório (Quadro 27). O desfecho de efetividade definido na avaliação econômica foi a ausência de exacerbação moderada a grave (ou estabilização da DPOC). Exacerbação e morte foram consideradas como falha terapêutica no modelo de Markov, assumindo inefetividade do tratamento para esses desfechos. Apesar de estar disponível o desfecho de qualidade de vida SGRQ, a conversão desse para utilidade poderia comprometer a validade da nossa análise. De acordo com Starkie et al., 2011, um algoritmo de mapeamento pode ser usado para prever pontuações do utilitário EQ-5D a partir do SGRQ e pode ser útil em algumas situações; no entanto, para uso em uma submissão de avaliação de tecnologia em saúde em que a precisão da estimativa é importante, é necessário que as pontuações de utilidade sejam obtidas diretamente de ensaios clínicos (STARKIE et al., 2011).

Para as exacerbações, foram aplicadas duas probabilidades, ambas obtidas da atualização de Oba et al., 2018, assumindo que a probabilidade da segunda exacerbação é maior que a da primeira. Esse pressuposto foi baseado na evidência de que indivíduos que apresentam uma exacerbação (população de alto risco) possuem maior risco de exacerbar novamente, quando comparados aos que ainda não alcançaram esse desfecho (população de baixo risco) (OBA et al., 2018). Com relação aos custos, no estado de transição “Exacerbação” foram imputados custos relacionados ao uso dos medicamentos, acrescidos dos custos das exacerbações. O estado de transição “Estabilização” considerou apenas os custos da terapia medicamentosa e o estado de transição “Morte” não teve gastos medicamentosos associados.

**Quadro 27: Probabilidades dos estados de transição utilizadas no modelo de Markov.**

Desfecho	Probabilidade	Fonte
Exacerbação (alto risco) LAMA/LABA	0,4262	Atualização de Oba et al.,2018
Exacerbação (baixo risco) LAMA/LABA	0,1011	Atualização de Oba et al.,2018
Exacerbação (alto risco) outros tratamentos	0,4262	Atualização de Oba et al.,2018
Exacerbação (baixo risco) outros tratamentos	0,1248	Atualização de Oba et al.,2018
Morte LAMA/LABA	0,0069	Atualização de Oba et al.,2018
Morte outros tratamentos	0,0069	Atualização de Oba et al.,2018

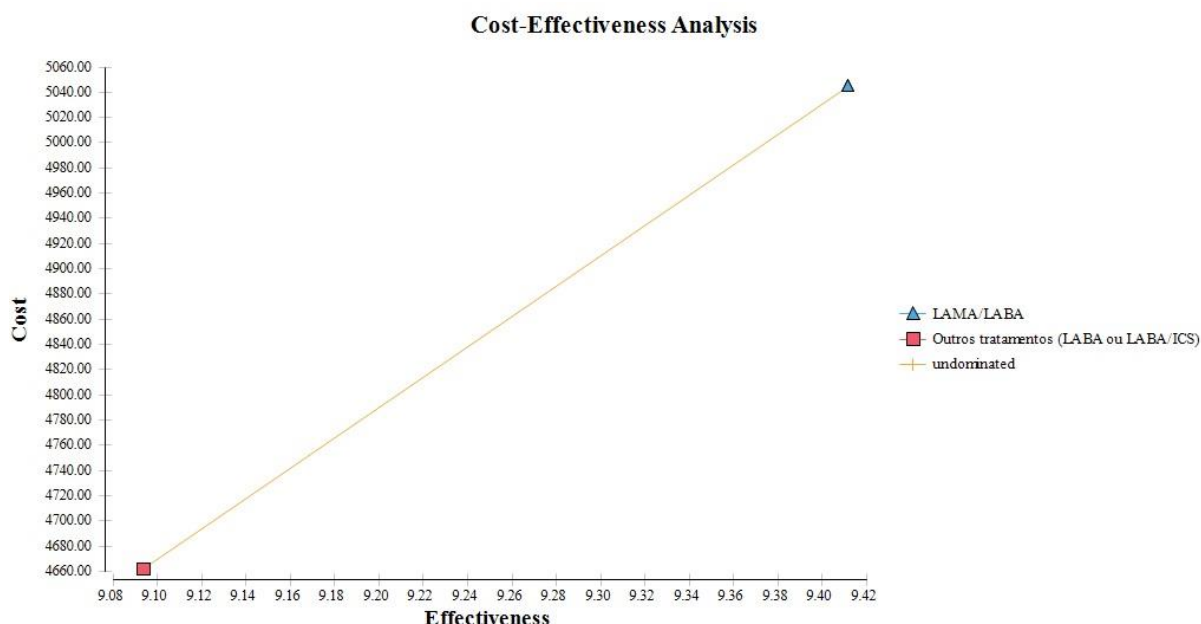
O custo base da associação LABA/LAMA assumido no modelo foi de R\$ 164,90, equivalente ao custo médio das associações LABA/LAMA em dose-fixa, apresentado no Quadro 26. A fim de adicionar robustez ao modelo, esse custo foi variado em uma análise de sensibilidade, assumindo o valor de R\$ 242,51, referente à média das associações de monocomponentes LABA (salmeterol e formoterol) e LAMA (glicopirrônio, umeclidínio e tiotrópio). O custo das exacerbações também foi variado, considerando duas exacerbações/ano no caso base e análise de sensibilidade com uma exacerbação ao ano.

Assim, a Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) foi de R\$ 1.202,65 para que um paciente evite um episódio de exacerbação moderada a grave com o uso de LAMA/LABA, em um ano, em relação a qualquer outro tratamento (LABA/ICS, LABA ou placebo) (Quadro 28) (Figura 41).

**Quadro 28: Custo-efetividade da associação lama/labab em comparação com qualquer tratamento (laba, laba/ics ou placebo), em horizonte temporal de 12 meses (1 ano).**

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	ICER
LAMA/LABA	R\$ 5.044,42	R\$ 382,58	9.41	0.32	R\$1.202,65
Outros tratamentos	R\$ 4.661,83	-	9.09	-	-

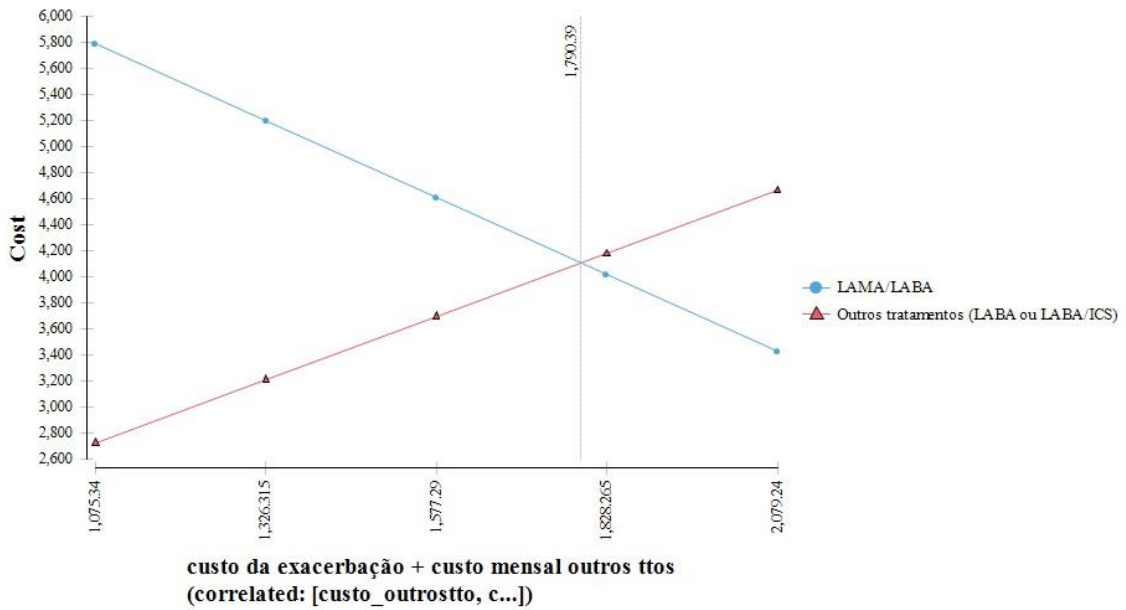
**Figura 41: Avaliação de custo-efetividade da associação LAMA/LABA para pacientes com DPOC de moderada a grave.**



Na análise de sensibilidade determinística univariada, a associação LAMA/LABA é custo-efetiva abaixo do limiar de R\$ 1.790,39. Em outras palavras, se o custo das exacerbações com o uso dos outros tratamentos ultrapassar esse valor, a RCEI torna-se favorável às associações LAMA/LABA, dominando a alternativa de LABA/ICS ou LABA ou placebo (Figuras 42).

**Figura 42. Análise de sensibilidade univariada da avaliação econômica da associação de LAMA/LABA para pacientes com DPOC de moderada a grave.**

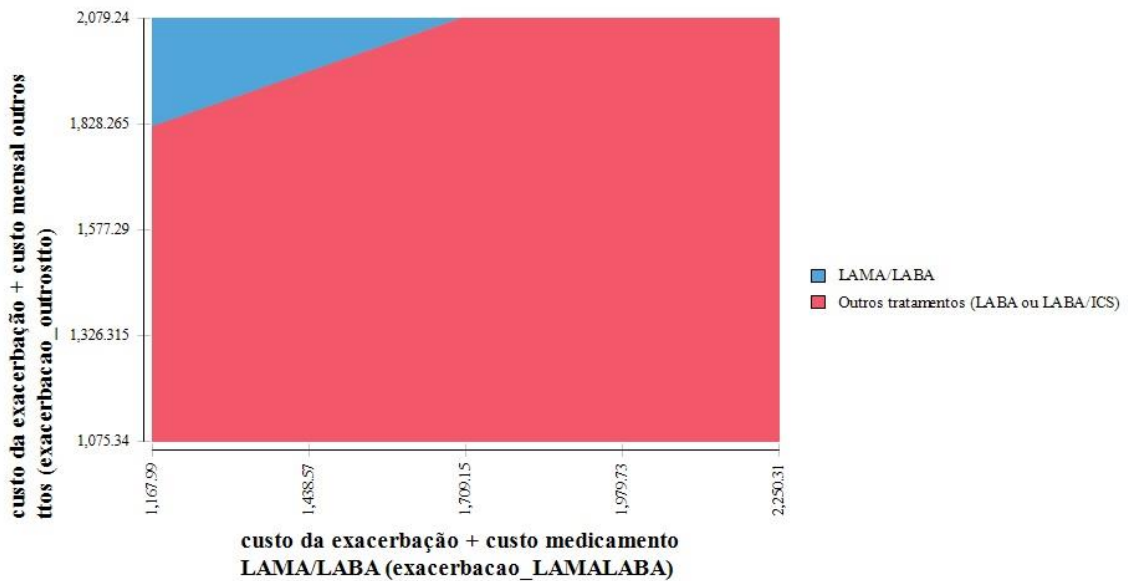
### Sensitivity Analysis



Na análise de sensibilidade bivariada, isto é, com alteração simultânea de dois parâmetros do modelo sem modificação dos demais, o custo de exacerção + custo LAMA/LABA é maior que o custo da exacerção + custo qualquer tratamento. Entretanto, existe um nicho pequeno de custo-efetividade para LAMA/LABA, quando se considera maior número de exacerções/ano e menor custo da associação LAMA/LABA (Figura 43).

**Figura 43. Análise de sensibilidade bivariada da avaliação econômica da associação de LAMA/LABA para pacientes com DPOC de moderada a grave.**

### Sensitivity Analysis on exacercao\_LAMALABA and exacercao\_outrosttto (Net Benefit, WTP=0.0)





## 7.2 Análise de impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário considerou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) e um horizonte temporal de cinco anos, com início em 2021.

O quantitativo de pessoas elegíveis para o modelo considerou a demanda aferida de uso de LABA (Formoterol) e LABA+Corticoide Inalatório (LABA/ICS) no DATASUS para o último ano completo (2019). Parcela dessa população seria elegível a LAMA/LABA (Ver cenários adiante). O salmeterol não foi considerado, pois apesar de registrado na Anvisa e incorporado ao SUS, esse medicamento não está mais sendo produzido (informação de especialistas confirmadas pela demanda aferida no DATASUS – 3 registros no último ano). A população aplicada em cada cenário será detalhada adiante. A população geral elegível conforme utilização de LABA e LABA+ICS aferida está disposta no Quadro 30 a seguir.

**Quadro 24: População elegível conforme demanda aferida do Datasus**

Procedimento	Descrição	N CNS diferentes	N por classe	N total
0604040024	formoterol 12mcg pó inalante	4585	4685	57038
0604040032	formoterol 12mcg cp inalante frasco 60 doses	100		
0604040040	formoterol/budesonida 12/400 cp inalante	17315	49199	
0604040059	formoterol/budesonida 12/400 frasco 60 doses	31884		
0604040067	formoterol/budesonida 6/200 frasco 60 doses	966	3154	
0604040075	formoterol/budesonida 6/200 cp inalante	2188		

Os valores de custo vieram do Banco de Preços em Saúde (BPS), especificamente da base compras públicas federais SIASG. Os valores de custo da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) são exibidos a título de comparação. A data de busca no BPS compreendeu o período entre 27/08/2019 e 27/08/2020. O Quadro 31 a seguir exibe os valores de custeio utilizados.

**Quadro 25: Valores de compra utilizados no modelo**

Medicamentos	Doses	Duração	Valor BPS (R\$)	VALOR CMED (R\$)
tiotropio_olodaterol*2,5 mcg/2,5 mcg	R\$ 180,92	1 mês	R\$ 197,00	R\$ 226,71
glicopirronio_indacaterol 50 mcg/110 mcg**	R\$ 171,70	1 mês	R\$ 156,90 <sup>14</sup>	R\$ 214,87
umeclidinio_vilanterol 62,5 mcg/25 mcg	NA	1 mês	R\$ 101,57	NA
tiotrópio 2,5 mcg	R\$ 184,87	1 mês	R\$ 213,89 <sup>15</sup>	R\$ 279,68
glicopirronio 50 mcg	R\$135,47	1 mês	R\$ 129,30	R\$ 169,76
Umeclidinio 62,5	R\$ 104,72	1 mês	R\$ 121,83	R\$ 131,23

<sup>14</sup> Comprasnet Dlog 2019

<sup>15</sup> Comprasnet Dlog 2020

formoterol_budesonida 6 mcg/200 mcg	R\$ 69,49	1 mês	R\$ 17,40	R\$ 69,49
formoterol_budesonida 12 mcg/400 mcg	R\$ 77,30	1 mês	R\$ 30,60	R\$ 77,30
Formoterol 12 mcg	R\$ 77,84	1 mês	R\$ 59,40	R\$ 77,84
Valores para compras administrativas na base SIASG entre 27/08/2019 até 27/08/2020. Valores CMED para Tabela de Preço Máximo de Venda ao Governo (03/08/2020); *Para a associação olodaterol/tiotróprio foi utilizado valor de média ponderada BPS, pois não havia informação na base SIASG no período avaliado; **Considerado o valor apenas da embalagem com 30 cp, que é o número exigido para tratamento mensal; NA: a associação de umeclidíno e vilanterol não possui valor divulgado pela CMED.				

### 7.2.1 Cenário base – custo atual com LABA (formoterol) ou LABA/ICS

O cenário base compreendeu o que atualmente é investido pelo SUS para o tratamento de DPOC moderada a grave e considerou o quantitativo de pacientes em monoterapia de formoterol ou em uso da associação de formoterol com budesonida. A população aferida do DATASUS para o ano de 2019 foi corrigida pelo crescimento populacional informado pelo IBGE (0,79% ao ano). A população empregada nesse cenário é exibida no Quadro 32 a seguir.

#### Quadro 26: População elegível para o cenário base

2020	2021	2022	2023	2024	2025
4722	4759	4797	4835	4873	4912
49588	49979	50374	50772	51173	51578
3179	3204	3229	3255	3281	3306
Valores em itálico estão demonstrados apenas como parte da evolução do crescimento populacional a partir de 2019. O impacto orçamentário considerou o período de 2021-2025.					

O impacto orçamentário do cenário base (sem considerar os LAMA/LABA) previsto para o período entre 2021-2025 foi de R\$ 113.854.153,39. O medicamento que mais impacta no modelo, conforme demanda aferida do SUS, é a combinação de formoterol budesonida 12 mcg/400 mcg (Quadro 33).

#### Quadro 27: Impacto orçamentário para o cenário base - 2021-2025

Medicamento	2021 (R\$)	2022 (R\$)	2023 (R\$)	2024 (R\$)	2025 (R\$)	Total (R\$)
formoterol 12 mcg	3.392.440,01	3.419.240,29	3.446.252,28	3.473.477,68	3.500.918,15	17.232.328,41
formoterol /budesonida 12/400	18.352.441,08	18.497.425,37	18.643.555,03	18.790.839,11	18.939.286,74	93.223.547,32
formoterol /budesonida 6/200	669.001,47	674.286,58	679.613,45	684.982,39	690.393,76	3.398.277,65
Total projeção 5 anos	22.413.882,56	22.590.952,24	22.769.420,76	22.949.299,18	23.130.598,65	<b>113.854.153,39</b>

### 7.2. 2 Cenário alternativo 1 – Introdução de LAMA/LABA em dispositivo único e dose fixa.

Nesse cenário consideramos que haveria a entrada da associação LAMA/LABA em dispositivo único, numa taxa de difusão de 30% no primeiro ano, com acréscimos de 5% ano, chegando a 50% no quinto ano. Proporcionalmente, a fração de utilização dos medicamentos já incorporados ao SUS (LABA e LABA + ICS) reduziria ao longo dos anos.

Atualmente, as seguintes combinações estão disponíveis em dispositivo único: 1) tiotropio/olodaterol 2,5 mcg/2,5 mcg; 2) glicopirronio/indacaterol 50 mcg/110 mcg; e 3) umeclidínio/vilanterol 62,5 mcg/25 mcg.

A população para esse cenário alternativo é exibida no Quadro 34 a seguir.

**Quadro 28: população utilizada para os cenários alternativos que consideram a entrada de LAMA/LABA**

Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025
Formoterol 12 mcg	3332	3118	2901	2680	2456
Formoterol/ budesonida 12/400 mcg	34986	32743	30463	28145	25789
Formoterol/ budesonida 6/200 mcg	2243	2099	1953	1804	1653
LAMA/LABA	17383	20440	23545	26697	29898

O impacto orçamentário com a entrada dos LAMA/LABA foi estratificado pelas associações disponíveis no mercado, haja vista que elas diferem em preço. Sendo assim, o impacto orçamentário foi de R\$ 347.086.566,30, quando o LAMA/LABA de escolha é o tiotrópio/olodaterol, representando um incremento de R\$ 233.232.412,91 em relação ao cenário base. O impacto orçamentário foi de R\$ 290.322.947,54, quando o LAMA/LABA de escolha é o glicopirronio/indacaterol, representando um incremento de R\$ 176.468.794,15 em relação ao cenário base. O impacto orçamentário foi de R\$ 212.000.478,07, quando o LAMA/LABA de escolha é o umeclidínio/vilanterol, representando um incremento de R\$ 98.146.324,68 em relação ao cenário base. Ou seja, com base nos atuais parâmetros, a combinação de LAMA/LABA mais atrativa é de umeclidínio com vilanterol. O impacto orçamentário para este cenário é exibido nos Quadros 35-37 a seguir.

**Quadro 29: Impacto orçamentário com a inclusão de tiotrópio/olodaterol em taxa de difusão de 30-50% em cinco anos**

Medicamentos	2021	2022	2023	2024	2025
tiotropio_olodaterol	R\$ 41.093.005,49	R\$ 48.320.580,28	R\$ 55.659.786,12	R\$ 63.111.935,74	R\$ 70.678.355,59
formoterol 12 mcg	R\$ 2.374.708,01	R\$ 2.222.506,19	R\$ 2.067.751,37	R\$ 1.910.412,72	R\$ 1.750.459,08
formoterol /budesonida 12/400	R\$ 12.846.708,76	R\$ 12.023.326,49	R\$ 11.186.133,02	R\$ 10.334.961,51	R\$ 9.469.643,37
formoterol /budesonida 6/200	R\$ 468.301,03	R\$ 438.286,28	R\$ 407.768,07	R\$ 376.740,32	R\$ 345.196,88
Total projeção 5 anos	R\$ 56.782.723,29	R\$ 63.004.699,23	R\$ 69.321.438,58	R\$ 75.734.050,29	R\$ 82.243.654,91

**Quadro 30: Impacto orçamentário com a inclusão de glicopirrônio/indacaterol em taxa de difusão de 30-50% em cinco anos**

Medicamentos	2021	2022	2023	2024	2025
glicopirronio_indacaterol	R\$ 32.728.388,64	R\$ 38.484.766,73	R\$ 44.330.053,01	R\$ 50.265.292,98	R\$ 56.291.543,11
formoterol 12 mcg	R\$ 2.374.708,01	R\$ 2.222.506,19	R\$ 2.067.751,37	R\$ 1.910.412,72	R\$ 1.750.459,08
formoterol /budesonida 12/400	R\$ 12.846.708,76	R\$ 12.023.326,49	R\$ 11.186.133,02	R\$ 10.334.961,51	R\$ 9.469.643,37
formoterol /budesonida 6/200	R\$ 468.301,03	R\$ 438.286,28	R\$ 407.768,07	R\$ 376.740,32	R\$ 345.196,88
Total projeção 5 anos	R\$ 48.418.106,43	R\$ 53.168.885,68	R\$ 57.991.705,47	R\$ 62.887.407,53	R\$ 67.856.842,43

**QUADRO 31: Impacto orçamentário com a inclusão de umeclidínio/vilanterol em taxa de difusão de 30-50% em cinco anos**

Medicamentos	2021	2022	2023	2024	2025
umeclidinio_vilanterol	R\$ 21.186.886,13	R\$ 24.913.306,29	R\$ 28.697.281,61	R\$ 32.539.488,90	R\$ 36.440.612,07
formoterol 12 mcg	R\$ 2.374.708,01	R\$ 2.222.506,19	R\$ 2.067.751,37	R\$ 1.910.412,72	R\$ 1.750.459,08
formoterol /budesonida 12/400	R\$ 12.846.708,76	R\$ 12.023.326,49	R\$ 11.186.133,02	R\$ 10.334.961,51	R\$ 9.469.643,37
formoterol /budesonida 6/200	R\$ 468.301,03	R\$ 438.286,28	R\$ 407.768,07	R\$ 376.740,32	R\$ 345.196,88
Total projeção 5 anos	R\$ 36.876.603,93	R\$ 39.597.425,24	R\$ 42.358.934,06	R\$ 45.161.603,45	R\$ 48.005.911,39

### 7.2.3 Cenário alternativo 2 – Introdução de LAMA/LABA em dispositivos isolados, um contendo um dos LAMA (umeclidínio, tiotrópio ou glicopirrônio) e outro o LABA disponível no SUS (formoterol)

Nesse cenário consideramos que haveria a entrada da associação LAMA/LABA em dispositivos separados, numa taxa de difusão de 30% no primeiro ano, com acréscimos de 5% ano, chegando a 50% no quinto ano. Proporcionalmente, a fração de utilização dos medicamentos já incorporados ao SUS (LABA e LABA + ICS) reduziria ao longo dos anos.

Atualmente, os seguintes LABA possuem registro no país: 1) tiotrópio 2,5 mcg; 2) glicopirronio 50 mcg; e 3) umeclidínio 62,5. A simulação a seguir considera a associação dos LAMA supracitados com o LABA formoterol disponível no SUS.

A população elegível para o modelo neste cenário é a mesma do cenário anterior e encontra-se detalhada no Quadro 34 acima.

O impacto orçamentário com a entrada dos LAMA/LABA, em dispositivos separados, foi estratificado pelas moléculas disponíveis no mercado, haja vista que elas diferem em preço. Sendo assim, o impacto orçamentário foi de R\$ 455.078.997,10, quando o LAMA de escolha é o tiotrópio, representando um incremento de R\$ 341.224.843,71 em relação ao cenário base e de R\$ 107.992.430,80 em relação ao cenário de incorporação do tiotropio/olodaterol em dispositivo único. O impacto orçamentário foi de R\$ 374.406.711,99, quando o LAMA de escolha é o glicopirrônio, representando um incremento de R\$ 260.552.558,60 em relação ao cenário base e de R\$ 84.083.764,44 em relação ao cenário de incorporação do glicopirrônio/indacaterol em dispositivo único. O impacto orçamentário foi de R\$ 84.083.764,44, quando o LAMA de escolha é o umeclidínio, representando um incremento de R\$ 182.230.089,12 em relação ao cenário base e de R\$ 84.083.764,44 em relação ao cenário de incorporação do umeclidínio/vilanterol em dispositivo único. Ou seja, com base nos atuais parâmetros, o LAMA mais atrativo é de umeclidínio. Independentemente disso, comparando esse cenário com o anterior é possível perceber que a incorporação dos LAMA/LABA em dispositivo único proporciona menor impacto financeiro. O impacto orçamentário para este cenário é exibido nos Quadros 38-40 a seguir.



**Quadro 32: Impacto orçamentário com a inclusão de tiotrópio associado ao formoterol em dispositivos separados e com taxa de difusão de 30-50% em cinco anos**

Medicamentos	2021	2022	2023	2024	2025
tiotropio+formoterol	R\$ 57.006.636,91	R\$ 67.033.154,23	R\$ 77.214.532,74	R\$ 87.552.593,49	R\$ 98.049.176,65
formoterol 12 mcg	R\$ 2.374.708,01	R\$ 2.222.506,19	R\$ 2.067.751,37	R\$ 1.910.412,72	R\$ 1.750.459,08
formoterol /budesonida 12/400	R\$ 12.846.708,76	R\$ 12.023.326,49	R\$ 11.186.133,02	R\$ 10.334.961,51	R\$ 9.469.643,37
formoterol /budesonida 6/200	R\$ 468.301,03	R\$ 438.286,28	R\$ 407.768,07	R\$ 376.740,32	R\$ 345.196,88
Total projeção 5 anos	R\$ 72.696.354,70	R\$ 81.717.273,18	R\$ 90.876.185,20	R\$ 100.174.708,04	R\$ 109.614.475,97

**Quadro 33: Impacto orçamentário com a inclusão de glicopirrônio associado ao formoterol em dispositivos separados e com taxa de difusão de 30-50% em cinco anos**

Medicamentos	2021	2022	2023	2024	2025
glicopirronio+formoterol	R\$ 45.118.868,47	R\$ 53.054.525,45	R\$ 61.112.749,94	R\$ 69.294.983,25	R\$ 77.602.681,80
formoterol 12 mcg	R\$ 2.374.708,01	R\$ 2.222.506,19	R\$ 2.067.751,37	R\$ 1.910.412,72	R\$ 1.750.459,08
formoterol /budesonida 12/400	R\$ 12.846.708,76	R\$ 12.023.326,49	R\$ 11.186.133,02	R\$ 10.334.961,51	R\$ 9.469.643,37
formoterol /budesonida 6/200	R\$ 468.301,03	R\$ 438.286,28	R\$ 407.768,07	R\$ 376.740,32	R\$ 345.196,88
Total projeção 5 anos	R\$ 60.808.586,26	R\$ 67.738.644,40	R\$ 74.774.402,40	R\$ 81.917.097,80	R\$ 89.167.981,12

**Quadro 34: Impacto orçamentário com a inclusão de umeclidínio associado ao formoterol em dispositivos separados e com taxa de difusão de 30-50% em cinco anos**

Medicamentos	2021	2022	2023	2024	2025
umeclidinio+formoterol	R\$ 33.577.365,96	R\$ 39.483.065,01	R\$ 45.479.978,54	R\$ 51.569.179,17	R\$ 57.751.750,76
formoterol 12 mcg	R\$ 2.374.708,01	R\$ 2.222.506,19	R\$ 2.067.751,37	R\$ 1.910.412,72	R\$ 1.750.459,08
formoterol /budesonida 12/400	R\$ 12.846.708,76	R\$ 12.023.326,49	R\$ 11.186.133,02	R\$ 10.334.961,51	R\$ 9.469.643,37
formoterol /budesonida 6/200	R\$ 468.301,03	R\$ 438.286,28	R\$ 407.768,07	R\$ 376.740,32	R\$ 345.196,88
Total projeção 5 anos	R\$ 49.267.083,76	R\$ 54.167.183,96	R\$ 59.141.631,00	R\$ 64.191.293,72	R\$ 69.317.050,08

## 8. DA EVIDÊNCIA À DECISÃO

Os dados de eficácia e segurança, as análises econômicas e as discussões sobre o uso do medicamento no contexto do SUS foram sumarizados na tabela EtD (do Inglês – *Evidence to Decision*), e pode ser visualizada na Tabela abaixo.

**TABELA 3:** Tabela *Evidence To Decision* (ETD) para julgamento sobre a incorporação da associação LAMA/LABA para pacientes com DPOC moderada a grave.

RESUMO – PRINCIPAIS DOMÍNIOS PARA DECISÃO	
<b>Qual a eficácia e segurança da associação LAMA/LABA para pacientes com DPOC moderada a grave?</b>	
<b>POPULAÇÃO:</b>	Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica com sintomas persistentes (doença moderada a grave) e exacerbadores (>2 exacerbações/12 meses).
<b>INTERVENÇÃO:</b>	Broncodilatador LAMA (glicopirrônio, tiotrópio, umeclidínio) + broncodilatadores disponíveis no SUS LABA (salmeterol e formoterol) de forma isolada OU as formulações em dose fixa brometo de umeclidínio e trifenato de vilanterol (Anoro); brometo de tiotrópio monoidratado e cloridrato de olodaterol (Spiolto); brometo de glicopirrônio, maleato de indacaterol (Ultibro).
<b>COMPARADOR:</b>	1) Broncodilatador LABA (salmeterol, formoterol) para população de pacientes com DPOC com sintomas persistentes pouco exacerbadores (previamente classificados como estágio II no PCDT do Ministério da Saúde). 2) Broncodilatador LABA (salmeterol, formoterol) associado a corticosteroide inalatório (budesonida, beclometasona) para população de pacientes com VEF 1 inferior a 50%, sintomáticos e exacerbadores (estágios III e IV). 3) Placebo 4) Doses fixas combinadas umas comparadas as outras.
<b>DESFECHOS PRINCIPAIS</b>	Eficácia: Frequência de exacerbações que necessitem visitas a serviços de saúde (crítico) Intensidade de dispneia (crítico) Frequência de exacerbações que necessitem corticoterapia (importante) Qualidade de vida (importante) Outras de importância clínica que eventualmente apareçam Segurança: Morte (Crítico) Efeitos adversos graves (crítico) Abandono do tratamento por efeitos adversos (crítico)
<b>CENÁRIO</b>	Todo Brasil (Perspectiva SUS).

### PROBLEMA

#### O problema é uma prioridade?

- A DPOC é um problema de saúde pública mundial;
- A prevalência global em adultos parece situar-se entre 4% e 10% em países Europeus e Norte Americanos.
- No Brasil, estudo de base populacional mostrou uma prevalência total de distúrbio ventilatório obstrutivo de 15,8% na região metropolitana de São Paulo, entre indivíduos com mais de 40 anos, sendo 18% entre os homens e 14% entre as mulheres.

### EFEITOS DESEJÁVEIS

#### Quão substanciais são os efeitos desejáveis?

- Os pacientes que receberam associação LAMA/LABA tiveram maior eficácia em relação a qualquer tratamento (LABA, LABA/ICS ou placebo) para os desfechos de exacerbação moderada a grave, exacerbação grave, intensidade de dispneia, volume expiratório forçado em 3, 6 e 12 meses de tratamento, resposta clínica ao SGRQ e mudança de SGRQ após 6 e 12 meses de tratamento.

### EFEITOS INDESEJÁVEIS

#### Quão substanciais são os efeitos indesejados?

- Para todos os desfechos de segurança avaliados (morte, eventos adversos graves, eventos adversos graves da DPOC, eventos adversos cardíacos graves, pneumonia e abandono do tratamento por efeitos adversos) não houve diferença estatisticamente significativa entre a associação LAMA/LABA e qualquer tratamento (LABA, LABA/ICS ou placebo).

## CERTEZA NA EVIDÊNCIA

### Qual é a certeza geral na evidência sobre os efeitos?

A qualidade da evidência está apresentada abaixo, segundo os desfechos avaliados:

- Alta para exacerbação moderada a grave;
- Moderada para participantes com resposta clínica ao SGRQ após 3 e 12 meses de tratamento, mudanças no SGRQ da linha de base até após 3 e 12 meses de tratamento;
- Baixa para exacerbação grave, mudanças no SGRQ da linha de base até após 6 meses de tratamento, TDI em 6 meses;
- Muito baixa para participantes com resposta clínica ao SGRQ após 6 meses de tratamento, TDI em 3 meses, mudanças no FEV1 da linha de base até 3, 6 e 12 meses de tratamento, mortalidade, eventos adversos graves, eventos adversos graves da DPOC, eventos adversos cardíacos graves, abandono do tratamento por efeitos adversos e pneumonia.

## BALANÇO ENTRE EFEITOS (RISCOS E BENEFÍCIOS)

### O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção ou a comparação?

Conforme observado em efeitos desejáveis e indesejáveis:

- Os pacientes que receberam associação LAMA/LABA tiveram maior eficácia em relação a qualquer tratamento (LABA, LABA/ICS ou placebo) para os desfechos de exacerbação moderada a grave, exacerbação grave, intensidade de dispneia, volume expiratório forçado em 3, 6 e 12 meses de tratamento, resposta clínica ao SGRQ e mudança de SGRQ após 6 e 12 meses de tratamento.
- Para todos os desfechos de segurança avaliados (morte, eventos adversos graves, eventos adversos graves da DPOC, eventos adversos cardíacos graves, pneumonia e abandono do tratamento por efeitos adversos) não houve diferença estatisticamente significativa entre a associação LAMA/LABA e qualquer tratamento (LABA, LABA/ICS ou placebo).

## NECESSIDADE DE RECURSOS (IMPACTO ORÇAMENTÁRIO)

### Quão vultosos são os recursos requeridos (custos)?

Avaliação impacto orçamentário:

- Os dados de prevalência da DPOC foram retirados do estudo de Agustín et al., 2014, uma revisão sistemática com meta-análise que estimou os dados epidemiológicos e carga da doença DPOC na América Latina e Caribe.
- Para os cálculos de população com DPOC foram utilizados os dados de projeção da população do IBGE.

Como existem diferentes medicamentos possíveis para formar a associação LAMA/LABA, foram considerados quatro cenários, um no qual seria incorporado apenas a associação em dose-fixa (usando a média do custo anual de umeclidínio/vilanterol e glicopirrônio/indacaterol) e outros três cenários cada um considerando apenas a incorporação de um LAMA (glicopirrônio, tiotropio ou umeclidínio), para ser associado a um dos LABA (formoterol ou salmeterol) já incorporados no SUS.

*Market share:* 30% / 35% / 40% / 45% / 50% (ano 1 ao ano 5)

- Ano 1 – De R\$5.148.150.303,70 a R\$10.768.972.136,70 bilhões
- 5 anos: De R\$36.678.308.774,31 a R\$76.724.194.499,23 bilhões

Além disso, foi realizada uma análise de sensibilidade considerando apenas a prevalência de indivíduos com DPOC grave, estima da em 0,11% (MENEZES et al., 2005b), por ser essa a principal população alvo do tratamento com LAMA/LABA.

*Market share:* 30% / 35% / 40% / 45% / 50% (ano 1 ao ano 5)

- Ano 1 – De R\$41.085.215,89 a R\$85.942.623,87 milhões
- 5 anos: De R\$289.493.473,30 a R\$605.566.458,60 milhões

## CUSTO-EFETIVIDADE

### A custo-efetividade da intervenção favorece a intervenção ou a comparação?

- Avaliação econômica do tipo Markov.
- A perspectiva adotada foi a do sistema de saúde.
- O horizonte temporal utilizado foi de um ano (12 meses).
- O estudo econômico levou em consideração a classe LABA/LAMA no lugar de cada medicamento.
- Os custos considerados na análise foram da aquisição dos medicamentos e ao manejo e tratamento de exacerbações.
- O preço de aquisição dos medicamentos foi obtido do BPS/SIASG.
- O custo relacionado às exacerbações foi considerado o custo médio do manejo e tratamento da exacerbação estimado no estudo de Miravittles et al., 2003 para o Brasil.
- As probabilidades e os estados de transição considerados na avaliação de custo-efetividade foram obtidos a partir da atualização das meta-análises de Oba et al., 2018.
- Os estados de transição considerados foram: exacerbação, estabilização e morte.
- O custo base da associação LABA/LAMA assumido no modelo foi de R\$ 164,90.
- A Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) foi de R\$ 1.202,65 para que um paciente evite um episódio de exacerbação de moderada a grave com o uso de LAMA/LABA, em um ano, em relação a qualquer outro tratamento (LABA/ICS, LABA ou placebo).

**EQUIDADE****Qual seria o impacto na equidade em saúde?**

- Medicamentos LAMA estão aprovados em bula para tratamento da DPOC moderada a grave;
- Provavelmente, população com melhores condições financeiras já têm acesso ao tratamento;
- Pacientes com exacerbação e sem resposta a tratamentos prévios terão uma alternativa medicamentosa eficaz.

**ACEITABILIDADE****A intervenção é aceitável para os *stakeholders* chave?**

Atualmente o SUS disponibiliza medicamentos LABA e ICS, assim pressupõem-se que o medicamento LAMA, por ser uma nova alternativa de tratamento, seja bem aceito. Contudo, acredita-se que a associação LAMA/LABA dose fixa, pela praticidade de uso e maior potencial de adesão, seja melhor aceita que os medicamentos LAMA monoterapia para serem utilizados juntamente com LABA já incorporados no SUS. Ademais, na maioria dos cenários de AIO aqui simulados, as apresentações em dose fixa combinada apresentam-se menos onerosas.

**VIABILIDADE DE IMPLEMENTAÇÃO****A intervenção é viável de ser implementada?**

O medicamento é facilmente disponível em farmácias, por ser de administração oral, assim pode ser entregue diretamente ao paciente para autoadministração, mediante prescrição médica.

Não existem requisitos especiais de armazenagem e estoque e nem de reestruturação organizacional da rede de assistência farmacêutica do SUS.



## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, de modo a localizar medicamentos potenciais para pacientes com DPOC com sintomas persistentes (doença moderada a grave). Utilizaram-se os termos “*chronic obstructive pulmonary disease*”, “*chronic obstructive airway disease*”, “*chronic obstructive lung disease*”, “*obstructive pulmonary disease*”, “*obstructive airway disease*”, “*obstructive lung disease*”, “*pulmonary disease*”, “*lung disease*” e “*pulmonary disorders*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os estudos de eficácia que testaram ou estão testando os medicamentos das classes LABA e LAMA, bem como corticoides.

Contudo, as pesquisas apontaram haver anticorpos monoclonais em fase de teste para tratamento dos pacientes com DPOC não controlada apesar do uso de LABA + LAMA, bem como novos princípios ativos dessas classes terapêuticas.

## 10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Os sítios eletrônicos das agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais *National Institute for Health and Care Excellence – NICE*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*, *Scottish Medicine Consortium – SMC*; *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC* da Austrália foram pesquisados quanto às recomendações para o tratamento de pacientes com DPOC.

No Canadá, a CADTH recomenda o uso de LABA/LAMA em dose-fixa (glicopirrônio/indacaterol, umeclidínio/vilanterol e tiotrópio/olodaterol) para o tratamento de DPOC moderada a grave, em pacientes refratários apesar de monoterapia com LABA ou LAMA (CADTH, 2014; 2015a; 2015b). Para a associação tiotrópio/olodaterol em específico, recomenda-se que o tratamento seja financiado apenas se o custo do tratamento não for superior ao custo dos outros LABA/LAMA (CADTH 2015b). Apesar de haver tanto broncodilatadores LAMA quanto LABA isolados listados no PBAC, a agência recomenda apenas as apresentações em dose-fixa LABA/LAMA para tratamento da DPOC (CADTH, 2015c).

O SMC recomenda as associações em dose-fixa LABA/LAMA (glicopirrônio/indacaterol, umeclidínio/vilanterol e tiotrópio/olodaterol) como tratamento broncodilatador de manutenção para alívio dos sintomas em pacientes adultos com DPOC, sem definir maiores critérios. Em suas recomendações, a agência escocesa esclarece as associações LABA/LAMA em dose-fixa são listadas porque seus custos são menores que os custos do tratamento com os componentes LABA e LAMA individualmente (SMC, 2014; 2015a; 2015b).

Na Austrália, as mesmas associações LABA/LAMA em dose-fixa são recomendadas para pacientes com sintomas persistentes de DPOC, apesar da monoterapia regular com LAMA ou LABA. A partir de 2016, a PBAC removeu o requisito

de estabilizar pacientes em um LAMA e LABA isoladamente, antes do início de um LAMA/LABA em dose-fixa, uma vez que os componentes individuais não estão disponíveis separadamente sistema de saúde. Portanto, o PBAC recomendou tiotrópio/olodaterol, glicopirrônio/indacaterol e umeclidínio/vilanterol nas apresentações em dose-fixa para tratamento da DPOC (41).

No NICE, a diretriz de tratamento da DPOC recomenda o uso da associação LAMA/LABA em pacientes com DPOC moderada a grave ( $FEV_1 < 50\%$  do previsto) que apresentam exacerbação mesmo em uso de LABA e naqueles resistentes e/ou intolerantes aos corticosteroides. O NICE recomenda o uso dos LAMA acilidínio, glicopirrônio e tiotrópio, em associação ao LABA formoterol, indacaterol e salmeterol. Recomendações específicas sobre o uso das associações em dose-fixa de LAMA/LABA não foram abordadas (42).

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a realização da busca sistemática da literatura, cinco revisões sistemáticas foram incluídas, das quais Oba et al., 2018 era a única que apresentava alta qualidade metodológica e apresentava maior número de estudos comparando LAMA/LABA versus LABA. Dessa forma, optou-se por atualizar essa revisão, avaliando todos os ECR das demais revisões sistemáticas incluídas nesse PTC (Tricco et al., 2018; Huisman et al., 2015, Mills et al., 2011 e Calzetta et al., 2017). Após essa análise, apenas dois ECR (Celli et al. 2014 e Dahl et al. 2013) entraram na atualização das meta-análises.

As meta-análises atualizadas demonstraram benefício clínico favorável à associação LAMA/LABA para os desfechos de exacerbação moderada a grave, exacerbação grave, intensidade de dispneia, volume expiratório forçado em 3, 6 e 12 meses de tratamento, resposta clínica ao SGRQ e mudança de SGRQ após 6 e 12 meses de tratamento. Para todos os desfechos de segurança avaliados (morte, eventos adversos graves, eventos adversos graves da DPOC, eventos adversos cardíacos graves, pneumonia e abandono do tratamento por efeitos adversos) não houve diferença estatisticamente significativa entre a associação LAMA/LABA e qualquer tratamento (LABA, LABA/ICS ou placebo). Dessa forma, considera-se que o tratamento com a associação de LAMA/LABA se mostrou mais eficaz que os demais tratamentos (LABA; LABA/ICS e placebo), enquanto a segurança se mostrou equivalente. Uma única RS considerou, para além dos dispositivos em dose-fixa combinada, a associação, em dispositivos isolados, de LAMA/LABA. No entanto, não foram fornecidos resultados estratificados para esse subgrupo. Ademais, nenhum estudo evidenciou se existe ou não diferenças quanto a adesão ao tratamento quando se usa dose-fixa combinada ou em dispositivos isolados.

De 19 desfechos avaliados, apenas exacerbação moderada a grave apresentou alta qualidade. Exacerbação grave, participantes com resposta clínica ao SGRQ após 12 meses de tratamento, mudanças no SGRQ da linha de base até 3 e 12 meses de tratamento apresentaram qualidade moderada; enquanto exacerbação grave, mudanças no SGRQ da linha de base até 6 meses de tratamento e TDI em seis meses apresentaram qualidade baixa. A maioria dos desfechos apresentou qualidade muito baixa da evidência, a saber: participantes com resposta clínica ao SGRQ após 6 meses de tratamento, TDI em 3 meses, mudanças no FEV1 da linha de base até 3, 6 e 12 meses de tratamento, mortalidade, eventos adversos graves, eventos adversos graves da DPOC e cardiovasculares, abandono do tratamento e pneumonia. Os motivos que

rebaixaram a qualidade da evidência foram, principalmente, imprecisão na estimativa de efeito, inconsistência nos resultados obtidos e a presença de alguns estudos com alto risco de viés.

Outro ponto que merece destaque é o fato de a associação LAMA/LABA ser recomendada para tratamento da DPOC, com recomendação das associações em dose-fixa (glicopirrônio/indacaterol, umeclidínio/vilanterol e tiotropio/olodaterol) pela CADTH, SMC e PBAC. As agências pontuam em suas recomendações que os custos das apresentações em dose-fixa são menores que os custos do tratamento com os componentes LABA e LAMA individualmente, o que sugere a possibilidade de negociação de preços para incorporação de um dispositivo único, mais conveniente para a manutenção do tratamento, haja vista que existe, claramente, um efeito de classe.

Uma limitação do presente PTC é a avaliação dos LAMA/LABA como classe terapêutica e não por cada monocomponente isolado, uma vez que não foram encontradas evidências para cada comparação. Contudo, a revisão de Huisman et al., 2015 revela não haver diferença entre as diferentes associações de LAMA e LABA, evidenciando um efeito de classe benéfico da associação. Por esse motivo, a avaliação econômica realizada levou em consideração a classe LABA/LAMA ao invés de cada medicamento isoladamente. O impacto orçamentário, entretanto, considerou diferentes cenários para a incorporação de um dos medicamentos LAMA (glicopirrônio, tiotropio ou umeclidínio), para ser associado a um dos LABA (formoterol ou salmeterol) já incorporados no SUS, entendendo que à luz das evidências é possível considerar a incorporação da alternativa LAMA/LABA com menor custo para o sistema de saúde, sem prejuízo à eficácia do tratamento. No entanto, o que se vê, pelas simulações realizadas, é que o impacto orçamentário das formulações isoladas é maior que aquele dos dispositivos em dose fixa combinada de LAMA/LABA.

## 12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do plenário consideraram os benefícios das associações LAMA/LABA frente às tecnologias disponíveis no SUS. Também consideraram que não há evidência de diferença de segurança e eficácia entre os medicamentos dentro da mesma classe, portanto questões econômicas foram consideradas para a recomendação preliminar de incorporação de um tratamento específico. Outro ponto de discussão foi sobre os dados de monitoramento que sugeriram que pacientes com regimes de dose separadas, ou com dose fixa combinada com dose separadas, apresentam risco menor de óbito em relação aos pacientes com regime de dose fixa combinada, com significância estatística. Com base nessas observações, os membros da Conitec presentes na 90ª reunião ordinária, no dia 02 de setembro de 2020, deliberaram, por unanimidade, a recomendação preliminar da incorporação do umeclidínio para o tratamento de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, visto que no momento é o LAMA de menor custo de tratamento. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

### 13.REFERÊNCIAS

- AARON et al. (2007). Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of Internal Medicine* 2007;146(8):545–55. PUBMED: 17310045.
- AGUSTÍN et al. (2013). The Epidemiology and Burden of COPD in Latin America and the Caribbean: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, (October). <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.836479>
- ANZUETO et al. (2009). Effect of fluticasone propionate/ salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. *COPD* 2009;6(5):320–9. PUBMED: 19863361.
- APPLETON et al. (2006). Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease (Review). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006101>.
- ASAI et al. (2013) QVA149 once-daily is safe and well tolerated and improves lung function and health status in Japanese patients with COPD: the ARISE study. *European Respiratory Society 23rd Annual Congress; 2013 September 7-11; Barcelona. 2013; Vol. A2223.*
- AUGUSTÍ et al. (2014). A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in moderate to very severe COPD. *European Respiratory Journal* 2014;43(3):763–72. PUBMED: 24114969.
- BARNES et al. (2010). Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptive seamless design. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2010;3:165–71. *ClinicalTrials.gov*: NCT00463567; PUBMED: 20080201.
- BATEMAN et al. (2013) Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *European Respiratory Journal* 2013;42(6):1484–94. PUBMED: 23722616.
- BJERMER et al (2017). Indacaterol/glycopyrronium is cost-effective compared to salmeterol/fluticasone in COPD: FLAME - based modelling in a Swedish population. *Respiratory Research* (2017) 18:206. DOI: 10.1186/s12931-017-0688-5.
- BOEHRINGER INGELHEIM. (2015). Bula do medicamento: SPIRIVA®RESPIMAT® (brometo de tiotrópio). São Paulo. Brasil.
- BOEHRINGER INGELHEIM. (2019). Bula do medicamento: SPIOLTO® (brometo de tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol). São Paulo. Brasil.
- BOGDAN et al. (2005). Efficacy and safety of inhaled formoterol 4.5 and 9 µg twice daily in Japanese and European COPD patients: phase III study results. *BMC Pulmonary Medicine* 2011;11:51. PUBMED: 22085439.
- BRASIL. (2013). Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. (2013). PORTARIA No 609, 6 DE JUNHO DE 2013 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2013.
- BRIGGS et al. (2005). Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 2005;18(6):397–404. PUBMED: 16179215.
- BRUSASCO et al. (2003). Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003;58(5):399–404. PUBMED: 12728159.
- BUHL et al. (2001). Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *European Respiratory Journal* 2011;38(4):797–803. PUBMED: 21622587.
- BUHL et al. (2015a). Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *European Respiratory Journal* 2015;45(4):969–79.
- BUHL et al. (2015a&b). Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *European Respiratory Journal* 2015;45(4):969–79. PUBMED: 25573406.



BUHL et al. (2015b). Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *European Respiratory Journal* 2015;45(4):969–79.

BUHL et al. (2015c). Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of oncedaily tiotropium plus twice-daily formoterol in patients with moderate-to-severe COPD (QUANTIFY): a randomised, non-inferiority study. *Thorax* 2015;70(4): 311–9. PUBMED: 25677679 ]

CADTH (2014). CDEC FINAL RECOMMENDATION: INDACATEROL/GLYCOPYRRONIUM. Indication: Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

CADTH (2015a). CDEC FINAL RECOMMENDATION: UMECLIDINIUM BROMIDE; VILANTEROL TRIFENATATE. Indication: Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

CADTH (2015b). CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION: TIOTROPIUM/OLODATEROL. Indication: Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

CADTH (2015c). CDEC FINAL RECOMMENDATION UMECLIDINIUM BROMIDE. Indication: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (pp. 1–6). pp. 1–6.

CALVERLEY et al. (2003). Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9356): 449–56. PUBMED: 12583942.

CALVERLEY et al. (2007). Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine* 2007;356(8):775–89. PUBMED: 17314337.

CALVERLEY et al. (2010). Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial. *Respiratory Medicine* 2010;104(12):1858–68. PUBMED: 2096571.

CALVERLEY, P. E., & VLIES, B. E. N. (2015). A rational approach to single, dual and triple therapy in COPD. (October). <https://doi.org/10.1111/resp.12690>.

CALZETTA et al. (2016). A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *CHEST*. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.02.646>

CALZETTA et al. (2017). COPD LABA / LAMA combination in COPD: a meta-analysis on the duration of treatment. 1–11. <https://doi.org/10.1183/16000617.0043-2016>

CAZZOLA et al. (2012). Pharmacology and Therapeutics of Bronchodilators. <https://doi.org/10.1124/pr.111.004580>

CAZZOLA et al. (2007). A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2007;20(5):556–61. PUBMED: 16914336.

CELLI et al. (2014). Once-Daily Umeclidinium/Vilanterol 125/25 mg Therapy in COPD: A Randomized, Controlled Study. *CHEST*, 145(5), 981–991. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1579>

CHAPMAN et al. (2014). A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study. *BMC Pulmonary Medicine* 2014;17(14):4. PUBMED: 24438744.

CHEYNE et al. (2015). Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease (Review). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009552.pub3.www.cochranelibrary.com>

COMBINE. (2017). NCT02055352. 24-week study to evaluate efficacy and safety of the combination budesonide/indacaterol vs fluticasone/salmeterol in patients with COPD (COMBINE). [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02055352](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02055352) (first received 5 February 2014).

COSMOS-J 9. (2016). NCT01762800. Evaluating the control of COPD symptoms in patients treated with tiotropium bromide 18mcg once daily alone, ADOAIR 50/250mcg twice daily alone or ADOAIR 50/250mcg plus tiotropium bromide 18mcg. [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01762800](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01762800) (first received 8 January 2013).



COVELLI et al. (2015). Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol or tiotropium in subjects with COPD at cardiovascular risk. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2015;18(11):1–12. PUBMED: 26730183.

D'URZO et al. (2014). Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respiratory Research* 2014;15: 123. PUBMED: 25756831.

D'URZO et al. (2017). A randomised double-blind, placebo-controlled, long-term extension study of the efficacy, safety and tolerability of fixed-dose combinations of aclidinium/formoterol or monotherapy in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 2017;125:39–48. PUBMED: 28340861.

DAHL et al. (2010). Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65(6):473–9. PUBMED: 20522841]

DAHL et al. (2013). Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: The ENLIGHTEN study. *Respiratory Medicine*, 107(10), 1558–1567. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.05.016>.

DECRAMER et al. (2013). Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respiratory Medicine* 2013;1(7):524–33. PUBMED: 24461613.

DECRAMER et al. (2014b). et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respiratory Medicine* 2014;2(6):472–86. PUBMED: 24835833.

DONOHUE et al. (2010). Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010;182(2):155–62. PUBMED: 20463178.

DONOHUE et al. (2013). Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respiratory Medicine* 2013;107(10):1538–46. PUBMED: 23830094.

DONOHUE et al. (2015a). Improvements in lung function with umeclidinium/ vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate-to-severe COPD and infrequent exacerbations. *Respiratory Medicine* 2015;109(7):870–81. PUBMED: 26006754.

DONOHUE et al. (2015b). Improvements in lung function with umeclidinium/ vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate-to-severe COPD and infrequent exacerbations. *Respiratory Medicine* 2015;109(7):870–81. PUBMED: 26006754.

DONOHUE et al. (2016a). Long-term safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combination: results of a randomized 1-year trial in patients with COPD. *Respiratory Medicine* 2016;116: 41–8. PUBMED: 27296819.

DRIESSEN et al (2018a). Cost-effectiveness analysis of umeclidinium bromide/vilanterol 62.5/25 mcg versus tiotropium/olodaterol 5/5 mcg in symptomatic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish National Healthcare System perspective. *Respiratory Research* (2018) 19:224. DOI: 10.1186/s12931-018-0916-7.

DRIESSEN et al (2018b). Cost-effectiveness of umeclidinium as add-on to ICS/LABA therapy in COPD: A UK perspective. *Respiratory Medicine* 145 (2018) 130–137. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.10.024

FELDMAN et al. (2016). A randomized, blinded study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium 62.5 µg compared with tiotropium 18 µg in patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2016;11:719–30. PUBMED: 27103795.

FERGUSON et al. (2008). Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. *Respiratory Medicine* 2008;102(8):1099–108. PUBMED: 18614347.

- FERGUSON et al. (2016). Long-term maintenance bronchodilation with indacaterol/glycopyrrolate versus indacaterol in moderate-to-severe COPD patients: the FLIGHT 3 study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2016;3(4):716–28. PUBMED: 28848898] Ferguson 2017 {published and unpublished data}
- FERGUSON et al. (2008). Effect of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler on exacerbations versus formoterol in chronic obstructive pulmonary disease: the 6-month, randomized RISE (Revealing the Impact of Symbicort in reducing Exacerbations in COPD) study. *Respiratory Medicine* 2017;132:31–41. PUBMED: 29229103.
- FUKUCHI et al. (2013). Budesonide/formoterol via Turbuhaler versus formoterol via Turbuhaler in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: phase III multinational study results. *Respirology* 2013;18(5):866–73. PUBMED: 23551359.
- FERGUSON, G.T.; MAKE, B. (2019). Stable COPD: Initial pharmacological management. Up-To-Date.
- GLAXOSMITHKLINE BRASIL. (2016). Bula do medicamento: ANORO™ ELLIPTA® (brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol). Rio de Janeiro/RJ. Brasil.
- GLAXOSMITHKLINE BRASIL. (2016). Bula do medicamento: VANISTO® (brometo de umeclidínio). Rio de Janeiro/RJ. Brasil.
- GLOW4. (2012). NCT01119937. Long term safety and tolerability of NVA237 versus tiotropium in Japanese patients (GLOW4): A 52-week treatment, multi-center, randomized, open label, parallel group study to assess the long term safety and tolerability of NVA237 (50µg o.d.) using tiotropium (18µg o.d.) as an active control in Japanese patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease]. [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01119937](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01119937) (first received 10 May 2010).
- GOLD. (2018). GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE.
- GOLD. (2019). GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE.
- GUYATT et al. (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 336(April).
- HAGEDORN et al. (2013). Influence of salmeterol/fluticasone via single versus separate inhalers on exacerbations in severe/very severe COPD. *Respiratory Medicine* 2013;107(4):542–9. PUBMED: 23337300.
- HALBERT et al. (n.d.). Interpreting COPD Prevalence Estimates: What Is the True Burden of Disease? *CHEST*, 123(5), 1684–1692. <https://doi.org/10.1378/chest.123.5.1684>
- HANANIA et al. (2003). GSK FCA3007. A randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group, trial evaluating the safety and efficacy of the Diskus formulation of salmeterol 50mcg twice daily and fluticasone propionate 250mcg twice daily individually and in combination as compared to placebo in COPD patients. [www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/sfca3007-clinical-study-report-redact-v02.pdf](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/sfca3007-clinical-study-report-redact-v02.pdf) (first received 10 November 1998).
- HANANIA et al. (2017). The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003;124(3):834–43. PUBMED: 12970006.
- HANANIA et al. (2017). Long-term safety and efficacy of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler using novel Co-Suspension™ Delivery Technology in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 2017;126:105–15. PUBMED: 28427541.
- HOSHINO, M; OHTAWA, J. Effects of tiotropium and salmeterol/ fluticasone propionate on airway wall thickness in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2013;86(4): 280–7. PUBMED: 23880883.
- HOSHINO, M; OHTAWA, J. Computed tomography assessment of airway dimensions with combined tiotropium and indacaterol therapy in COPD patients. *Respirology* 2014;19 (3):403–10. PUBMED: 24708031.

HOSHINO M; OHTAWA J; AKITSU K. Comparison of airway dimensions with once daily tiotropium plus indacaterol versus twice daily Advair in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2015;30: 128–33. PUBMED: 25183687.

HORITA et al (2017). Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (Review). (2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012066.pub2.www.cochranelibrary.com>

HUISMAN et al. (2015). Comparative efficacy of combination bronchodilator therapies in COPD: a network meta-analysis. *International Journal of COPD*, 1863–1881.

JONES et al. (2011). Profiling the effects of indacaterol on dyspnoea and health status in patients with COPD. *Respiratory Medicine* 2011; 105(6):892–9. PUBMED: 21397482]

KALBERG et al. (2014). GSK DB2116961. Study DB2116961, a multicentre, randomised, blinded, parallel group study to compare UMEC/VI (umeclidinium/vilanterol) in a fixed dose combination with indacaterol plus tiotropium in symptomatic subjects with moderate to very severe COPD. [www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/gsk-116961-clinical-study-report-redact.pdf](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/gsk-116961-clinical-study-report-redact.pdf) (first received 15 October 2014).

KALBERG et al. (2016). Dual bronchodilator therapy with umeclidinium/vilanterol versus tiotropium plus indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Drugs in R&D* 2016;16(2):217–27. PUBMED: 27028749.

KARDOS et al. (2007). Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007;175(2):144–9. PUBMED: 17053207.

KARDOS et al. (2017). Randomized controlled trials and real-world observational studies in evaluating cardiovascular safety of inhaled bronchodilator therapy in COPD. 2885–2895.

KING HAN, M; DRANSFIELD, MT; MARTINEZ, F. (2019). Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging.

KERWIN et al. (2012a). Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *European Respiratory Journal* 2012;40(5): 1106–14. PUBMED: 23060624 ] NCT00929110. A 52-week treatment, randomized, double-blind, placebo-controlled, with open-label tiotropium, parallel-group study to assess the efficacy, safety, and tolerability of glycopyrronium bromide (NVA237) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00929110](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00929110) (first received 26 June 2009).

KERWIN et al. (2017). Umeclidinium/vilanterol as step-up therapy from tiotropium in patients with moderate COPD: a randomized, parallel-group, 12-week study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2017;12: 745–55. PUBMED: 28280319]

KOCH et al. (2014). Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48- week studies. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014;9:697–714. PUBMED: 25045258 ]

KORNMANN et al. (2011). Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *European Respiratory Journal* 2011;37(2): 273–9. PUBMED: 20693243.

KOSER et al. (2010). Safety and efficacy of fluticasone propionate/salmeterol hydrofluoroalkane 134a metered-dose-inhaler compared with fluticasone propionate/salmeterol diskus in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Open Respiratory Medicine Journal* 2010;4:86–9. PUBMED: 21253451]

MAHLER et al. (2002). Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002;166(8):1084–91. PUBMED: 12379552]

MAHLER et al. (2012a). Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012;67(9): 781–8. PUBMED: 22544891 ]

MAHLER et al. (2012b). Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012;67(9): 781–8. PUBMED: 22544891.

MAHLER et al. (2015a). FLIGHT1 and FLIGHT2: efficacy and safety of QVA149 (indacaterol/glycopyrrolate) versus its monocomponents and placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015;192(9): 1068–79. PUBMED: 26177074

MAHLER et al. (2015b). FLIGHT1 and FLIGHT2: efficacy and safety of QVA149 (indacaterol/glycopyrrolate) versus its monocomponents and placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015;192(9): 1068–79.

MAHLER et al. (2016). Long-term safety of glycopyrrolate: a randomized study in patients with moderate-to-severe COPD (GEM3). *Respiratory Medicine* 2016;115:39–45. PUBMED: 27215502.

MALEKI-YAZDI et al. (2017). Assessing short-term deterioration in maintenance-naïve patients with COPD receiving umeclidinium/vilanterol and tiotropium: a pooled analysis of three randomized trials. *Advances in Therapy* 2017;33(12):2188–99. PUBMED: 27796912.

MARTINEZ et al. (2017a). Efficacy and safety of glycopyrrolate/ formoterol metered dose inhaler formulated using cosuspension delivery technology in patients with COPD. *Chest* 2017;151(2):340–57. PUBMED: 27916620

MARTINEZ et al. (2017b). Efficacy and safety of glycopyrrolate/ formoterol metered dose inhaler formulated using cosuspension delivery technology in patients with COPD. *Chest* 2017;151(2):340–57.

MENEZES et al. (2005). Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil Prevalência de doença pulmonar obstrutiva crônica e fatores associados : 21(5), 1565–1573.

MENEZES et al. (2005). Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. 1875–1881. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5)

MILLS et al. (2011). Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. 107–129. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S16235>

MIRAVITLLES et al. (2003). Estudio farmacoeconómico del tratamiento antibiótico de las agudizaciones de la bronquitis crónica y la EPOC en Latinoamérica. *Archivos de Bronconeumología*, 39(12), 549–553. [https://doi.org/10.1016/S0300-2896\(03\)75453-2](https://doi.org/10.1016/S0300-2896(03)75453-2)

MIRAVITLLES et al. (2002). Pharmacoeconomic Evaluation of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis and COPD. *CHEST*, 121(5), 1449–1455. <https://doi.org/10.1378/chest.121.5.1449>

NCT00876694. (2009). A 52-week treatment, multi-center, randomized, open label, parallel group study to assess the long term safety and efficacy of indacaterol (300 µg o.d.) using salmeterol (50 µg b.i.d.) as an active control in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT00876694](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00876694).

NCT01536262. (2012). Japan long-term safety for tiotropium plus olodaterol [A randomised, double-blind, parallel-group study to assess the safety and efficacy of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed-dose combination (2.5µg / 5µg, 5µg / 5µg ) and olodaterol (5 µg) delivered by the RESPIMAT inhaler in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)]. [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01536262](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01536262).

NICE. (2019). Stable COPD: inhaled therapy. Available at <http://pathways.nice.org.uk/pathways/chronic-obstructive-pulmonary-disease> NICE Pathway last updated: 12 September 2019

NOVARTIS. (2016a). Bula do medicamento: Seebri™ (brometo de glicopirrônio). São Paulo, SP. Brasil.



NOVARTIS. (2016b). Bula do medicamento: Ultibro® (brometo de glicopirrônio associado a maleato de indacaterol). São Paulo, SP. Brasil.

OBA et al. (2018). Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis (Review). (12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012620.pub2.www.cochranelibrary.com>.

OHAR et al. (2014). Fluticasone propionate/salmeterol 250/ 50 µg versus salmeterol 50 µg after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Respiratory Research* 2014; 15:105. PUBMED: 25248764.

PBAC. (2016). TIOTROPIUM BROMIDE WITH OLODATEROL HYDROCHLORIDE Spiolto® Respimat®. (November), 1–10.

PEPIN et al. (2014). Long-acting bronchodilators and arterial stiffness in patients with COPD: a comparison of fluticasone furoate/vilanterol with tiotropium. *Chest* 2014; 146(6):1521–30. PUBMED: 25058845

PETITE, S. E. (2017). Role of Long-Acting Muscarinic Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <https://doi.org/10.1177/1060028017705149>

RADIATE. (2016). Larbig et al. Efficacy and safety of IND/GLY (indacaterol/ glycopyrronium) versus placebo and tiotropium in symptomatic patients with moderate-to-severe COPD: the 52-week RADIATE study. *Respirology* 2015;20 (suppl 3):A438.

RENNARD et al. (2009). Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs* 2009;69(5): 549–65. PUBMED: 19368417

RHEAULT et al. (2016). A randomised, open-label study of umeclidinium versus glycopyrronium in patients with COPD. *ERJ Open Research* 2016;2(2):00101–2015. DOI: 10.1183/ 23120541.00101-2015; PUBMED: 27730198

RODRIGO et al. (2017). LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA / ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. 907–922.

ROSSI et al. (2014) INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *European Respiratory Journal* 2014;44(6):1548–56. PUBMED: 25359348]

SARAC P, SAYNER A. (2016). Compare the efficacy and safety of long-acting anticholinergic and a combination of inhaled steroids and long-acting beta-2 agonist in moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberk Toraks* 2016;64(2): 112–8. PUBMED: 27481077.

SHEA et al. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non- randomised stu. *BMJ* (Online).

SHARAFKHANEH et al. (2012). Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respiratory Medicine* 2012;106(2):257–68. PUBMED: 22033040.

SINGH et al. (2014). Efficacy and safety of aclidinium bromide/ formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulmonary Medicine* 2014;14:178. PUBMED: 25404569.

SINGH et al. (2015a). Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respiratory Medicine* 2015;109(10):1312–9.

SINGH et al. (2015a&b). Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respiratory Medicine* 2015;109(10):1312–9. PUBMED: 26320402]

SINGH et al. (2015b). Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respiratory Medicine* 2015;109(10):1312–9.

SINGH et al. (2015c). Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/ salmeterol in COPD: a randomised trial. *BMC Pulmonary Medicine* 2015;15:91. PUBMED: 26286141]



- SMC. (2014). Indacaterol maleate plus glycopyrronium bromide inhalation powder hard capsules (Ultibro<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>).
- SMC. (2015a). Umeclidinium/vilanterol, 55/22 micrograms, inhalation powder (Anoro<sup>®</sup>).
- SMC (2015b). Tiotropium/olodaterol 2.5 microgram/ 2.5 microgram inhalation solution (Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>).
- STARKIE, H.J. et al. Predicting EQ-5D Values Using the SGRO. Value in Health 14 (2011) 354–360. doi:10.1016/j.jval.2010.09.011
- STERNE et al. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ (in Press), (August).
- SZAFRANSKI et al. (2003) Efficacy and safety of budesonide/ formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Journal 2003;21 (1):74–81. PUBMED: 12570112.
- TASHKIN et al. (2008). Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial. Drugs 2008;68(14):1975–2000. PUBMED: 18778120]
- TASHKIN et al. (2009). Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. COPD 2009;6(1):17–25. PUBMED: 19229704.
- TASHKIN et al. (2012a). Efficacy and safety characteristics of mometasone furoate/formoterol fumarate fixed-dose combination in subjects with moderate to very severe COPD: findings from pooled analysis of two randomized, 52-week placebo-controlled trials. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2012;7:73–86.
- TASHKIN et al. (2012a&b). Efficacy and safety characteristics of mometasone furoate/formoterol fumarate fixed-dose combination in subjects with moderate to very severe COPD: findings from pooled analysis of two randomized, 52-week placebo-controlled trials. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2012;7:73–86. PUBMED: 22334770.
- TASHKIN et al. (2012b). Efficacy and safety characteristics of mometasone furoate/formoterol fumarate fixed-dose combination in subjects with moderate to very severe COPD: findings from pooled analysis of two randomized, 52-week placebo-controlled trials. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2012;7:73–86.
- To 2012 {published and unpublished data} To Y, Kinoshita M, Lee SH, Hang LW, Ichinose M, Fukuchi Y, et al. Assessing efficacy of indacaterol in moderate and severe COPD patients: a 12-week study in an Asian population. Respiratory Medicine 2012;106(12):1715–21. PUBMED: 23040786.
- TRICCO et al. (2015). Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. 1–14. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009183>.
- TROOSTERS et al. (2016) Enhancing exercise tolerance and physical activity in COPD with combined pharmacological and nonpharmacological interventions: PHYSACTO randomised, placebo-controlled study design. BMJ Open 2016;6(4): e010106. PUBMED: 27075841.
- van der SCHANS et al. (2017). Systematic Review and Quality Appraisal of Cost-Effectiveness Analyses of Pharmacologic Maintenance Treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Methodological Considerations and Recommendations. Pharmacoeconomics (2017) 35:43–63. DOI: 10.1007/s40273-016-0448-2.
- VINCKEN et al. (2014). Efficacy and safety of coadministration of oncedaily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2014;9: 215–28. PUBMED: 24596459
- VOGELMEIER et al. (2008). Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. Respiratory Medicine 2008;102(11):1511–20. PUBMED: 18804362
- VOGELMEIER et al. (2011). Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. New England Journal of Medicine 2011;364(12):1093–103. PUBMED: 21428765.

VOGELMEIER et al. (2013a). Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respiratory Medicine* 2013;1(1):51–60. PUBMED: 24321804.

VOGELMEIER et al. (2016). Efficacy and safety of acclidinium/ formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *European Respiratory Journal* 2016;48(4):1030–39. PUBMED: 27492833 ]

VOGELMEIER et al. (2017). Vogelmeier CF, Gaga M, Aalamian-Mattheis M, Greulich T, Marin JM5, Castellani W, et al. Efficacy and safety of direct switch to indacaterol/glycopyrronium in patients with moderate COPD: the CRYSTAL open-label randomised trial. *Respiratory Research* 2017;18(1):140. PUBMED: 28720132]

WEDZICHA et al. (2008). The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2008;177(1):19–26. PUBMED: 17916806.

WEDZICHA et al. (2013). Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respiratory Medicine* 2013;1(3): 199–209. PUBMED: 24429126.

WEDZICHA et al. (2014). Extrafine beclomethasone/ formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respiratory Medicine* 2014;108(8):1153–62. PUBMED: 24953015 ]

WEDZICHA et al. (2016). Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *New England Journal of Medicine* 2016;374(23):2222–34. PUBMED: 27181606 ]

WISE et al. (2013). Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *New Egyptian Journal of Medicine* 2013;369(16): 1491–501. PUBMED: 23992515 ]

ZHONG et al. (2015). LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2015;10:1015–26. PUBMED: 26082625 ]

ZUWALLACK et al. (2014). Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat and tiotropium HandiHaler in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014;9:1133–44.

ZUWALLACK et al. (2014a&b). Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat and tiotropium HandiHaler in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014;9:1133–44. PUBMED: 25342898 ]

ZUWALLACK et al. (2014b). Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat and tiotropium HandiHaler in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014;9:1133–44.

### Apêndice 1 – Relação dos estudos excluídos na fase 3.

<b>Estudo</b>	<b>Motivo de exclusão</b>
Aziz et al., 2018a	Duplicata
Aziz et al., 2018b	Tipo de população: participantes com DPOC estável
Buhl et al., 2015	Tipo de estudo: Estudo já incluído na revisão sistemática de OBA et al., 2018
Calzetta et al., 2019	Tipo de intervenção: LAMA/ LABA/ICS
Cazzola et al., 2017	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Cazzola et al., 2018	Tipo de participante: Não limita os participantes a DPOC moderada a grave
Compton et al., 2017	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Cope et al., 2013	Tipo de comparador: Não compara a associação LAMA +LABA
Dahl et al., 2013	Tipo de desfecho: avalia sinais vitais, eletrocardiograma, avaliação laboratorial
Dong et al., 2012	Tipo de comparador: Não compara a associação LAMA +LABA
Ferguson et al., 2018	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Gaebel et al., 2011	Tipo de comparador: Não compara LABA
Gebner et al., 2014	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Gesnner et al., 2014	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Horita et al., 2017	Tipo de participantes: população com DPOC estável
Horita et al., 2015	Tipo de participantes: pacientes não têm DPOC moderada a grave
Huisman et al., 2016	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Ismaila et al., 2016	Tipo de estudo: Poster de congresso
Kew et al., 2014	Tipo de comparador: Não compara a associação LAMA +LABA
Kliber et al., 2010	Tipo de comparador: Não compara a associação LAMA +LABA
Korn et al., 2011	Tipo de comparador: Não compara a associação LAMA +LABA
Labor et al., 2018	Tipo de participante: Não limita os participantes a DPOC moderada a grave

Lai et al., 2019	Tipo de intervenção: avalia terapia tripla
Li et al., 2019	Tipo de participantes: população com DPOC estável
Lipari et al., 2019	Estudo não encontrado
Lopez-Campos et al., 2017	Tipo de população: Não limita os participantes a DPOC moderada a grave
Marco et al., 2018	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Miravitlles et al., 2017	Tipo de participantes: população com DPOC estável
Oba et al. 2015a	Tipo de participantes: população com DPOC estável
Oba et al., 2015b	Duplicata
Puhan et al., 2009	Tipo de participantes: população com DPOC estável
Rodrigo et al., 2017	Tipo de participantes: população com DPOC estável
Rogliani et al., 2018a	Tipo de estudo: Revisão sistemática sem meta-análise
Rogliani et al., 2018b	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Said et al., 2018	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Schlueter et al., 2016	Estudos já incluídos em revisões mais atuais
Siddiqui et al., 2018	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Tan et al., 2016	Tipo de participantes: população com DPOC estável
Vestbo et al., 2017	Tipo de participantes: pacientes com apenas 1 exacerbação no último ano.
Villalobos et al., 2016	Tipo de estudo: Pôster de congresso
Wang et al., 2016	Estudos já incluídos em revisões mais atuais
Welte et al., 2013	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Wilt et al., 2007	Tipo de participantes: população com DPOC estável
Wu et al., 2019	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Yeong et al, 2018	Tipo de comparador: Não compara a associação LAMA +LABA
Zayed et al., 2019	Tipo de intervenção: LAMA/ LABA/ICS
Zheng et al., 2014	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Zheng et al., 2017	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Zheng et al., 2018a	Duplicata
Zheng et al., 2018b	Tipo de participantes: população com DPOC estável

## REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS

- AZIZ et al. (2018). Comparative efficacy of inhaled medications (ICS/LABA, LAMA, LAMA/LABA and SAMA) for COPD: a systematic review and network meta-analysis. *International Journal of COPD*, (13), 3203–3231.
- BUHL et al. (2015). Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of once-daily tiotropium plus twice-daily formoterol in patients with moderate-to-severe COPD (QUANTIFY): a randomised, non-inferiority study. 311–319. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206345>
- COMPTON et al. (2017). Comparing clinically relevant improvement with umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol in symptomatic copd: a randomised non-inferiority crossover trial. 72(Suppl 3), 0–1.
- CALZETTA et al. (2019). Adding a LAMA to ICS / LABA Therapy A Meta-analysis of Triple Therapy in COPD. *CHEST*, (February), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.12.016>
- CAZZOLA et al. (2019). LABA / LAMA combination, exercise and lung hyperinflation in COPD: a meta-analysis. 1–4. <https://doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.PA683>
- CAZZOLA et al. (2018). Early View Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and. <https://doi.org/10.1183/13993003.01586-2018>
- COPE et al. (2013). Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD - a network meta-analysis. 1–18.
- DONG et al. (2013). Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. 1, 48–56. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201926>
- FERGUSON et al. (2019). KRONOS: 24-week study of triple fixed-dose combination budesonide/glycopyrronium/formoterol (BGF) MDI via co-suspension delivery technology vs glycopyrronium/formoterol (GFF) MDI, budesonide/formoterol (BFF) MDI and BFF inhalation powder in COPD. 1–6. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.OA1661>
- GAEBEL et al. (2011). Triple Therapy for the Management of COPD: A Review. i, 206–243. <https://doi.org/10.3109/15412555.2011.560131>
- GEBNER et al. (2014). Once-daily QVA149 demonstrates superior improvements in lung function compared to tiotropium plus formoterol: The quantify study. *ATS Journals*, 1–3.
- GESSNER et al. (2014). Once-daily QVA149 improves lung function and dyspnoea compared with tiotropium plus formoterol: The QUANTIFY study. (Figure 1), 1–5.
- HORITA et al. (2017). Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (Review). (2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012066.pub2.www.cochranelibrary.com>
- HORITA et al. (2015). Long-acting muscarinic antagonist + long-acting beta agonist versus long-acting beta agonist + inhaled corticosteroid for COPD: A systematic review and meta-analysis. (August), 1153–1159. <https://doi.org/10.1111/resp.12603>
- HUISMAN et al. (2016). Comparative efficacy of umeclidinium / vilanterol versus LABA / LAMA therapies in COPD: A network meta-analysis. *European Respiratory Journal*, 1–6. <https://di.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA981>
- ISMAILA et al. (2016). Comparative Efficacy of Umeclidinium / Vilanterol Versus LABA / LAMA Therapies in COPD: a Network Meta-analysis. *European Respiratory Journal*, (April 2018), 10–11. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA981>
- KLIBER et al. (2010). The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease.
- KEW et al. (2014). Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis (Review). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010844.pub2.www.cochranelibrary.com>



KORN et al. (2011). Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: A 12-week study. 0–7. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.02.008>

LABOR et al. (2018). LABA / LAMA Fixed Dose Combination in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Impact on Health-Related Quality of Life. *Respiration*. <https://doi.org/10.1159/000491673>

LAI et al. (2019). 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. 1539–1548.

LI et al. (2019). Relationship of inhaled long-acting bronchodilators with cardiovascular outcomes among patients with stable COPD: a meta-analysis and systematic review of 43 randomized trials. 799–808.

LOPEZ-CAMPOS et al. (2017). Double bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease: a crude analysis from a systematic review. 1867–1876.

MARCO et al. (2019). Late Breaking Abstract - Impact of ICS / LABA and LABA / LAMA FDCs on lung function and exacerbation of COPD: a network meta-analysis. 1–6. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA766>

MIRAVITLLES et al. (2017). Efficacy and safety of tiotropium and olodaterol in COPD: a systematic review and meta-analysis. 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0683-x>

OBA et al. (2015a). Efficacy and safety of long-acting  $\beta$ -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. 1–11. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206732>

OBA et al (2015b). Efficacy and safety of long-acting  $\beta$ -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. 15–25. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206732>

PUHAN et al. (2009). Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. 14, 1–14. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-7-2>

RODRIGO et al. (2017). LABA / LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA / ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. 907–922.

ROGLIANI et al. (2018). LABA/LAMA fixed-dose combinations in patients with COPD: a systematic review. *International Journal of COPD*, 3115–3130.

SCHUETLER et al. (2016). Comparative efficacy of fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting  $\beta$  2-agonists: a systematic review and network meta-analysis. <https://doi.org/10.1177/1753465815624612>

SIDDIQUI et al. (2019). Relative efficacy and safety of inhaled glycopyrronium+formoterol fumarate dihydrate versus other LAMA+LABA fixed-dose combinations in COPD: a systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ*, 73, 1–5.

TAN et al. (2016). Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta 2 -agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011600.pub2.www.cochranelibrary.com>

VESTBO et al. (2017). Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 1919–1929. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30188-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30188-5)

WANG et al. (2016). Umeclidinium Plus Vilanterol Versus, Umeclidinium, or Vilanterol Monotherapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Drug Investigation*, (324). <https://doi.org/10.1007/s40261-016-0449-0>

WELTE et al. (2019). QVA149 Once Daily Is Safe And Well Tolerated In Patients With COPD: The SHINE Study Tobias. *American Thoracic Society 2013 International Conference*, 1–3.

WILT et al. (2007). Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review for a Clinical Practice Guideline. 147(9).

WU et al. (2019). Correlation of Inhaled Long-Acting Bronchodilators With Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Stable COPD: A Bayesian Network Meta- Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 74(3):255–265, 1–3. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000705>

YEONG et al. (2018). Comparison of clinical efficacy between ultra-LABAs and ultra- LAMAs in COPD: a systemic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis*, 10(12), 6522–6530. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.11.50>

ZAYED et al. (2019). Triple versus Dual Inhaler therapy in moderate-to-severe COPD: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Respir Journal*, 0–2. <https://doi.org/10.1111/crj.13026>

ZHENG et a. (2017). Once-daily inhaled umeclidinium/vilanterol combination therapy compared with placebo on exacerbations in chinese patients with copd. *Respirology*, 22, 48–49.

ZHENG et al. (2014). The efficacy and safety of inhaled umeclidinium bromide/vilanterol in asian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*, 19 (Suppl. 3), 1–62. <https://doi.org/10.1111/resp.12416>

ZHENG et al. (2018). Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4388>

