



Brasília, DF | Maio de 2024

## **Relatório de Recomendação**

---

Tripla combinação fixa em um único dispositivo spray de dipropionato de beclometasona 100 µg fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg no tratamento da DPOC grave ( $30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$ ) e muito grave ( $\text{VEF1} < 30\%$ ) grupo C e grupo D

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

**Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

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

Relatório preliminar

## Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm 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.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, 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 qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas 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 ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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),

Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em 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.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, 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.

## Lista de tabelas

<b>Tabela 1.</b> Classificação da gravidade da limitação do fluxo aéreo na DPOC (baseado em VEF1) em pacientes com diagnóstico espirométrico estabelecido ( $VEF1/CVF < 0,70$ ).	11
<b>Tabela 2.</b> Parâmetros usados no modelo econômico.	36
<b>Tabela 3.</b> Valores de QALY considerados no estudo econômico de BDP/FOR/G.	36
<b>Tabela 4.</b> Resultados determinísticos da análise custo-utilidade e de custo-efetividade.	38
<b>Tabela 5.</b> População elegível no ano de 2022 conforme demanda aferida pelo DATASUS.	40
<b>Tabela 6.</b> População do estudo.	40
<b>Tabela 7.</b> <i>Market share</i> apresentado pelo demandante.	41
<b>Tabela 8.</b> Resumo do cenário proposto de 2024 a 2028, segundo market-share por população elegível e para cada um dos esquemas terapêuticos empregados.	41
<b>Tabela 9.</b> Resultados específicos do impacto orçamentário.	43

## Lista de quadros

<b>Quadro 1.</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	15
<b>Quadro 2.</b> Preço da tecnologia.	17
<b>Quadro 3.</b> Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfechos] e study types [tipos de estudos]) elaborada pelo demandante.	18
<b>Quadro 4.</b> Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante e os incluídos pela Secretaria-Executiva da Conitec.	20
<b>Quadro 5.</b> Avaliação da qualidade de evidência através da ferramenta GRADE.	30
<b>Quadro 6.</b> Resumo das características da análise de econômica (custo-utilidade).	34
<b>Quadro 7.</b> Preço de aquisição dos medicamentos.	37
<b>Quadro 8.</b> Medicamentos para o tratamento de adultos com DPOC grave e muito grave.	47

## Lista de figuras

<b>Figura 1.</b> Classificação de perfil sintomático de pacientes com DPOC.	12
<b>Figura 2.</b> Ferramenta ABE de classificação da DPOC de acordo com a diretriz GOLD de 2023.	12
<b>Figura 3.</b> Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	20
<b>Figura 4.</b> Modelo de estados transicionais do tipo Markov apresentado pelo demandante.	35
<b>Figura 5.</b> Análise probabilística considerando QALY ganho (esquerda) e ausência de exacerbação (direita) ao comparar BDP/FOR/G com BUD/UMEC/G.	39
<b>Figura 6.</b> Análise univariada comparando BDP/FOR/G com BUD/UMEC/VI considerando QALY ganho e ausência de exacerbação.	39
<b>Figura 7.</b> Resultado da análise de sensibilidade probabilística.	44
<b>Figura 8.</b> Gráfico de tornado para análise determinística da AIO no cenário proposto.	44

## Sumário

1. APRESENTAÇÃO.....	7
2. CONFLITOS DE INTERESSE .....	7
3. RESUMO EXECUTIVO .....	8
4. INTRODUÇÃO .....	10
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	13
6. PREÇO PROPOSTO .....	17
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	17
8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	38
9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS.....	50
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	52
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	53
12. PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	54
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	55
14. CONSULTA PÚBLICA .....	55
15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	55
16. DECISÃO.....	55
17. REFERÊNCIAS.....	56

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências apresentadas pela Chiesi Farmacêutica LTDA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da tripla combinação fixa em um único dispositivo spray de dipropionato de beclometasona 100 mcg + fumarato de formoterol di-hidratado 6 mcg + brometo de glicopirrônio 12,5 mcg (Trimbow®) para o tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave ( $30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$ ) e muito grave ( $\text{VEF1} < 30\%$ ) grupo C e grupo D, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Este relatório foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital das Clínicas da USP de Ribeirão Preto, em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria

Relatório preliminar

### 3. RESUMO EXECUTIVO

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

**Indicação:** Pacientes adultos com DPOC grave ( $30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$ ) e muito grave ( $\text{VEF1} < 30\%$ ) grupo C e grupo D.

**Demandante:** Chiesi Farmacêutica LTDA.

**Introdução:** A DPOC é uma doença pulmonar obstrutiva que bloqueia a passagem de ar, crônica, progressiva e irreversível. Os sintomas característicos da doença envolvem falta de ar, tosse crônica, produção de muco e chiado no peito. O diagnóstico da DPOC é feito por uma combinação de histórico clínico e exames (laboratoriais e espirometria). Seu tratamento considera fatores relacionados ao paciente, bem como características e gravidade da doença. Visando otimizar a terapia inalatória, reduzir a frequência e a severidade das exacerbações, novos tratamentos, tais como a terapia inalatória tripla, devem ser considerados no manejo destes pacientes.

**Pergunta:** Dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg) é eficaz e seguro como tratamento para pacientes diagnosticados com DPOC grave ( $30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$ ) e muito grave ( $\text{VEF1} < 30\%$ ) grupo C e grupo D?

**Evidências clínicas:** Foram selecionados 7 ensaios clínicos randomizados. O dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg demonstrou ser estatisticamente superior em relação ao BDP/FOR, BUD/FOR e tiotrópio quando avaliados em termos de (VEF1). Em relação ao desfecho de exacerbação, mostrou superioridade em relação ao BDP/FOR, BUD/FOR, Indacaterol/G e tiotrópio. Em comparação com a combinação tripla aberta de BDP/FOR + tiotrópio, dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg também apresentou uma redução significativa na taxa de exacerbação (-29%) em pacientes com histórico de exacerbação frequente, ou seja, aqueles que tiveram duas ou mais exacerbações anteriores. Quanto aos eventos adversos, os resultados são semelhantes para o dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg (Trimbow®) e os comparadores mencionados anteriormente. A taxa de adesão ao tratamento foi considerada alta, sendo relatada taxa de adesão maior que 94% em todos os ensaios clínicos que avaliaram esse desfecho, reforçando que a taxa de adesão ao tratamento é um diferencial que impacta no resultado do tratamento e na qualidade de vida dos pacientes.

**Avaliação econômica:** Foram realizadas análises de custo-utilidade e de custo-efetividade comparando a associação de BDP/FOR/G *versus* BUD/UMEC/VI. A razão de custo-utilidade incremental para BDP/FOR/G foi de - R\$ 8.065,00 e a razão de custo-efetividade incremental de - R\$ 6.452,00 quando comparada à associação BUD/UMEC/VI, para os desfechos QALY e ausência de exacerbação, respectivamente no horizonte temporal de um ano. Os resultados apontam para economia de recursos, essencialmente em razão do menor custo do BD/FOR/G em relação ao comparador, se considerada a pequena diferença nos desfechos (QALY e ausência de exacerbação) entre as alternativas terapêuticas. A análise de sensibilidade probabilística sugere que a maioria das iterações para os resultados iniciais se concentra em maior benefício e menor custo em relação ao comparador. A análise determinística sugere que as alterações dos parâmetros mais críticos do modelo não causaram alteração significativa na interpretação dos resultados.

**Análise de impacto orçamentário:** Considerou-se um horizonte temporal de cinco anos, empregando-se como população elegível, pacientes adultos com DPOC grave ( $30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$ ) e muito grave ( $\text{VEF1} < 30\%$ ) grupos C e D, com estimativa baseada em demanda aferida com dados do DATASUS e considerando *market share* para incorporação, variando de 5% ao ano, chegando a 30% no quinto ano. Na perspectiva do SUS, observa-se que com a incorporação de BDP/FOR/G, em substituição às combinações de BUD/UMEC/VI e BUD/TIO/OLO, há uma economia estimada (Impacto Orçamentário

Incremental - IOI) de - R\$ 24 milhões no 1º ano a - R\$91 milhões no 5º ano, no cenário proposto (totalizando - R\$ 293 milhões nos cinco anos).

**Recomendações internacionais:** O NICE da Inglaterra mostra que esta terapia tripla beneficia os pacientes que utilizam LABA+ICS, em comparação com as pessoas que tomam LAMA+LABA. Na agência canadense (CADTH) não foi identificada recomendação sobre esta utilização. Na Austrália a tecnologia foi recomendada pelo PBAC para uso mediante enquadramento em critérios clínicos de tratamento. Na Escócia (SMC) a tecnologia está recomendada para tratamento de manutenção em pacientes adultos com DPOC moderada a grave que não são tratados adequadamente com uma combinação de corticosteroide inalado e um beta2-agonista de longa duração.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Foi identificada uma tecnologia para o tratamento de adultos com DPOC grave a muito grave, a terapia tripla composta por budesonida 160 mcg + glicopirrônio 9 mcg + formoterol 4,8 mcg, disponível em único inalador dosimetrado, com registro na FDA e EMA. Ademais, foram localizadas terapias adjuvantes à terapia LAMA/LABA ou ICS/LAMA/LABA: astegolimabe, dupilumabe, mepolizumabe, tozoraquimabe, benralizumabe, itepequimabe e tanimilaste. Todas encontram-se em fase 3 de pesquisa clínica na Europa, EUA ou Brasil.

**Considerações finais:** A tecnologia avaliada como intervenção foi significativamente superior aos comparadores quanto aos desfechos clínicos e semelhante no desfecho segurança. A adesão ao tratamento proposto como intervenção foi superior a 94%, o que mostra a influência positiva nos resultados terapêuticos e na qualidade de vida dos pacientes. Na avaliação econômica (custo-utilidade e custo-efetividade), o horizonte temporal de um ano traz incertezas aos resultados, pois pressupõe o uso da tecnologia por no máximo 12 meses, o que é inadequado diante da condição crônica da DPOC. As análises de sensibilidade probabilística e determinística sugerem que os resultados tendem a ser custo-efetivos em favor da combinação tripla fechada para ambos os desfechos avaliados. Os resultados da análise de impacto orçamentário sugerem que a tecnologia avaliada, em cenário de incorporação, possa gerar economia de recursos no manejo da DPOC grave.

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 45/2023 esteve aberta durante o período de 20 a 30 de novembro de 2024 e recebeu 23 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital. No relato, a participante contou que seu pai utiliza o medicamento há quatro anos e que considera que houve incremento à qualidade de vida, pois atualmente ele consegue fazer coisas que não conseguia fazer, como caminhar. Antes, ele necessitava fazer fisioterapia respiratória, além de outros procedimentos, porque cansava quando andava e apresentava muita tosse.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 129ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 9 de maio de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg, para o tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave ( $30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$ ) e muito grave ( $\text{VEF1} < 30\%$ ) grupo C e grupo D. Para esta decisão foram pontuadas incertezas importantes quanto à população e ao comparador a fim de se realizar o recálculo da avaliação econômica e do impacto orçamentário.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A DPOC é uma doença inflamatória, lenta e progressiva, que afeta as vias aéreas, os alvéolos e a microvasculatura. É caracterizada pela limitação irreversível do fluxo de ar (1), sendo os sintomas mais frequentes a dispneia, tosse, produção de catarro, sibilos, aperto no peito e congestão torácica. O tabagismo representa o principal fator de risco associado à DPOC (1), sendo que essa doença é uma das principais causas de morte ao redor do mundo (2). A suspeita do diagnóstico deve ocorrer em pessoas com mais de 35 anos que tenham um fator de risco, como histórico de tabagismo, e que apresentem um ou mais dos seguintes sintomas (3-5): falta de ar por esforço, tosse crônica, produção regular de escarro, bronquite frequente no inverno e chiado no peito. A triagem para DPOC em pessoas assintomáticas não é recomendada (3-5). Na hipótese diagnóstica de DPOC, deve ser perguntado ao paciente se ele apresenta (3,4): perda de peso, fadiga, riscos ocupacionais, tolerância reduzida ao exercício, dor no peito, despertar à noite com falta de ar, inchaço no tornozelo e hemoptise.

Um dos sintomas da DPOC é a falta de ar, por isso a espirometria é recomendada no momento do diagnóstico. Além da espirometria, no momento da avaliação diagnóstica inicial, sugere-se que todos os pacientes tenham radiografia de tórax, hemograma e índice de massa corporal (IMC) (3-4).

A confirmação da doença é realizada por meio da espirometria, exame que mede o volume máximo de ar exalado com força a partir do ponto de inalação máxima (Capacidade Vital Forçada - CVF) e o volume de ar exalado durante o primeiro segundo desta manobra (Volume expiratório forçado no primeiro segundo - VEF1), e a relação entre essas duas medições (VEF1/CVF) deve ser calculada. Pacientes com DPOC geralmente apresentam uma redução no VEF1 e na CVF (6). A DPOC pode ser classificada de acordo com a gravidade da obstrução do fluxo aéreo em quatro estágios, conforme observado na Tabela 1.

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

<b>GOLD I</b>	Leve	VEF1 ≥ 80% do valor predito
<b>GOLD II</b>	Moderada	0% ≤ VEF1 < 80% do valor predito
<b>GOLD III</b>	Grave	30% ≤ VEF1 < 50% do valor predito
<b>GOLD IV</b>	Muito grave	VEF1 < 30% do valor predito

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

Fonte: Adaptado de GOLD, 2023 (7) e PCDT, 2021 (8).

Para estabelecer o tratamento inicial da DPOC, uma das abordagens é utilizar a classificação atual apresentada no PCDT publicado em 2021 (8). Esse protocolo utiliza a classificação ABCD para identificar o grupo de risco e avaliar o perfil sintomático dos pacientes, auxiliando na determinação da terapia inicial mais adequada para a DPOC. O método de classificação utilizado é apresentado na Figura 1 a seguir.

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

**Figura 1.** Classificação de perfil sintomático de pacientes com DPOC.

Fonte: PCDT 2021 (8).

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

Histórico de exacerbação (por ano)			
≥ 2 exacerbações moderadas ou ≥ 1 com hospitalização	E		
0 ou 1 exacerbação moderada (sem hospitalização)	A	B	
	mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10	

Legenda: mMRC: escala Medical Research Council modificada; CAT: COPD Assessment Test

**Figura 2.** Ferramenta ABE de classificação da DPOC de acordo com a diretriz GOLD de 2023.

Fonte: Adaptado de GOLD, 2023 (7).

#### 4.2. Tratamento recomendado

O tratamento não farmacológico da DPOC compreende a cessação tabágica, controle do peso, reabilitação pulmonar e vacinação. O uso de broncodilatadores inalatórios são recomendados aos broncodilatadores orais (9). Não recomenda-se a monoterapia de corticosteróides inalatórios (ICS) a longo prazo. Caso necessário, deve ser documentado o motivo do uso contínuo de CI com registros clínicos do paciente no prontuário (3,9,10). A efetividade da terapia broncodilatadora não deve ser avaliada usando apenas a função pulmonar (3). Incluir outras medidas como melhora dos sintomas, capacidade de exercício, rapidez no alívio dos sintomas e capacidade de realizar atividades diárias. O número de inaladores e o número de diferentes tipos de inaladores usados por cada paciente deve ser minimizado tanto quanto possível (3). Ao prescrever medicamentos de ação prolongada deve se certificar de que as pessoas recebam inaladores para os quais foram capacitadas quanto ao uso (3).

Há alguma discrepância entre as recomendações das diretrizes clínicas internacionais em relação à terapia oral. De forma geral, a terapia oral não é recomendada para a maioria dos pacientes, principalmente para os que estão estáveis e que não tem exacerbações frequentes. Para os que apresentam maior risco de exacerbação, considera-se que em alguns casos, a teofilina, a n-acetilcisteína e o roflumilaste possam ser usados.

O Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas (PCDT) atual também recomenda o uso da terapia tripla para pacientes com sintomas persistentes, como dispneia, e que apresentam limitações físicas ou exacerbações graves frequentes. Além disso, o PCDT ressalta a importância dos corticosteroides no controle das exacerbações e recomenda a terapia tripla para pacientes que não respondem adequadamente à terapia dupla.

No âmbito do SUS, recomenda-se o uso dos seguintes medicamentos (8):

- Beclometasona: cápsula inalante ou pó inalante de 200 e 400 mcg e aerossol de 200 mcg e 250 mcg.
- Budesonida: cápsula ou pó de inalação e aerossol bucal de 200 mcg e cápsula para inalação de 400 mcg ou pó inalante e aerossol oral de 200 mcg.
- Formoterol + budesonida: cápsula ou pó para inalação de 6 mcg + 200 mcg e de 12 mcg + 400 mcg.
- Fenoterol: solução aerossol de 100 mcg/dose.
- Formoterol: cápsula ou pó para inalação de 12 mcg.
- Salbutamol: aerossol oral de 100 mcg e solução para inalação de 5 mg/mL.
- Salmeterol: pó para inalação de 50 mcg.
- Prednisona: comprimidos de 5 mg e 20 mg.
- Prednisolona: solução oral de 3,0 mg/mL e 1,0 mg/mL.
- Hidrocortisona: pó para solução injetável de 100 mg e 500 mg.
- Brometo de ipratrópio: solução para inalação de 0,25 mg/mL e solução para inalação oral de 20mcg/dose.
- Brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol: pó inalante de 62,5 mcg + 25 mcg.
- Brometo de tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol: solução para inalação de 2,5 mcg + 2,5 mcg.

O dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg é a combinação fixa de beclometasona/formoterol/glicopirrônio (BDP/FOR/G) disponibilizado em forma de solução aerossol em um único inalador pressurizado dosimetrado (pMDI). Este inalador contém doses de 100, 6 e 12,5 µg, respectivamente, dos medicamentos LABA, LAMA e ICS. A principal característica desta formulação é o uso de partículas extrafinas, que possibilitam uma maior penetração tanto nas grandes vias aéreas quanto nas pequenas vias aéreas, quando comparadas a outras combinações de partículas de tamanho maior, além de ser a apresentação com menor dose de ICS. Isso permite um melhor alcance terapêutico e um potencial benefício adicional para o tratamento eficaz da DPOC (11). Esta formulação deve ser administrada em 2 inalações e 2 vezes ao dia, totalizando dose diária de 400, 24 e 50 µg para BDP/FOR/G, respectivamente.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg (Trimbow<sup>®</sup>) apresenta-se em uma formulação em solução, resultando em um aerossol extrafino com um diâmetro aerodinâmico mediano de massa média (MMAD) de cerca de 1,1

micrômetros e codeposição dos três componentes. As partículas de aerossol são em média muito menores do que as partículas em formulações não extrafinas. Para o dipropionato de beclometasona, isto resulta em um efeito mais potente do que as formulações com uma distribuição de tamanho de partícula não extrafino (100 mcg de dipropionato de beclometasona extrafina é equivalente a 250 mcg de dipropionato de beclometasona numa formulação não extrafina) (12).

Dipropionato de beclometasona, administrado por inalação, nas doses recomendadas, tem uma ação anti-inflamatória de glicocorticoide no interior dos pulmões. O formoterol é um agonista beta2-adrenérgico seletivo que produz relaxamento do músculo liso brônquico em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito broncodilatador se inicia rapidamente, dentro de 1-3 minutos após a inalação, e tem uma duração de 12 horas após uma única dose. Glicopirrônio é um antagonista de receptor muscarínico (anticolinérgico) de alta afinidade e de longa ação utilizado para inalação como tratamento broncodilatador na DPOC. O glicopirrônio funciona bloqueando a ação broncoconstritora da acetilcolina nas células do músculo liso, consequentemente dilatando as vias aéreas, sendo um antagonista do receptor muscarínico de alta afinidade (12).

**Quadro 1.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg.
<b>Nome comercial</b>	Trimbow®
<b>Apresentação</b>	Solução aerossol. Cada frasco contém 60 ou 120 doses (jatos). Acompanha um inalador com contador de dose (dispositivo para aplicação oral em forma de L).
<b>Detentor do registro</b>	100580120
<b>Fabricante</b>	CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	É indicado para o tratamento de manutenção em pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave, que não estão adequadamente controlados com tratamento regular com associação de corticosteroides inalatórios e agonistas beta-2 de ação prolongada ou com associação de agonistas beta-2 de ação prolongada e antagonista muscarínico de ação prolongada.
<b>Indicação proposta</b>	Uso para o tratamento de pacientes com DPOC grave e muito grave.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	Adultos: A dose recomendada é de 2 (duas) inalações, a cada 12 horas (duas vezes por dia). A dose máxima recomendada é de 4 (quatro) inalações por dia (2 inalações, 2 vezes por dia). O tratamento deve ser administrado regularmente e diariamente com TRIMBOW® é para uso por via inalatória oral. O inalador de TRIMBOW® é fornecido com um contador de dose, localizado na parte de trás do inalador, e mostra a quantidade de doses restantes. Toda vez que o paciente pressiona o frasco de alumínio, uma dose (jato) do medicamento é liberada e o contador faz a contagem regressiva da

	dose. Os pacientes devem ser orientados a não deixar o inalador cair, pois deste modo pode fazer com que o contador conte uma dose.
<b>Patente</b>	BR112012015336-6 – Data de depósito: 22/12/2010 – Status: Em análise BR112012015337-4 - Data de depósito: 22/12/2010 – Status: Concedida BR112012031451-3 – Data de depósito: 13/06/2011 – Status: Em análise BR112016014583-6 – Data de depósito: 23/12/2014 – Status: Concedida BR112016014586-0 – Data de depósito: 23/12/2014 – Status: Em análise BR112019003173-1 – Data de depósito: 17/08/2021 – Status: Em análise

Fonte: Chiesi Farmacêutica Ltda, 2021 (12).

**Contraindicações:** Não deve ser usado por pessoas com hipersensibilidade aos componentes da formulação, incluindo dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol di-hidratado, brometo de glicopirrônio ou qualquer excipiente. Contraindicado para menores de 18 anos (12).

**Precauções:** Não indicado para tratamento agudo ou como terapia de resgate para broncoespasmos agudos. Reações de hipersensibilidade imediata foram relatadas, exigindo a suspensão imediata e busca por terapia alternativa se sinais de alergia ocorrerem. Pode ocorrer broncoespasmo paradoxal, exigindo tratamento imediato e interrupção. A interrupção abrupta do tratamento não é recomendada. O aumento dos sintomas pode indicar agravamento da doença e necessidade de reavaliação terapêutica. Deve ser usado com precaução em pacientes com condições cardiovasculares, diabetes, tireotoxicose, entre outras. Anestesia com agentes halogenados requer uma pausa de 12 horas no uso. Pneumonia pode ocorrer em pacientes com DPOC, especialmente com o uso de corticosteroides inalatórios. Efeitos sistêmicos dos corticosteroides podem ocorrer, embora sejam menos prováveis do que com corticosteroides orais. Precaução em pacientes com hipocalcemia ou hiperglicemia, e em pacientes com condições como tuberculose pulmonar, infecções fúngicas e virais das vias aéreas. Além disso, é destacado o potencial de hipocalcemia e hiperglicemia, bem como o cuidado necessário em pacientes com condições específicas, como glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia prostática ou retenção urinária, devido ao efeito do glicopirrônio (12).

Pacientes com insuficiência renal ou hepática grave devem usar dipropionato de beclometasona 100 mcg + fumarato de formoterol di-hidratado 6 mcg + brometo de glicopirrônio 12,5 mcg apenas se os benefícios superarem os riscos, sendo monitorados para reações adversas (12).

Dipropionato de beclometasona 100 mcg + fumarato de formoterol di-hidratado 6 mcg + brometo de glicopirrônio 12,5 mcg só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício previsto para a paciente justificar o potencial risco para o feto. Bebês e recém-nascidos de mães que receberam doses substanciais desse medicamento devem ser observados devido ao risco de supressão adrenal (12).

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

cirurgião-dentista. Não existem dados clínicos relevantes sobre o uso deste medicamento durante a amamentação em humanos.

**Eventos adversos:** As reações adversas associadas ao dipropionato de beclometasona/formoterol/glicopirrônio que ocorreram durante os ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, bem como as reações adversas listadas para os componentes individuais comercializados, são fornecidas abaixo (12).

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

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

Reação incomum ( $> 1/1.000$  e  $\leq 1/100$ ): gripe, infecção oral por fungos, candidíase orofaríngea, candidíase esofágica, faringite fúngica, sinusite, rinite, gastroenterite, candidíase vulvovaginal, granulocitopenia, dermatite alérgica, hipocalcemia, hiperglicemia, inquietação, tremor, tonturas, disgeusia, hipoestasia, otite, fibrilação atrial, prolongamento do intervalo QT em eletrocardiograma, taquicardia, taquiarritmia, palpitações, hiperemia, rubor, hipertensão, crise de asma, tosse, tosse produtiva, irritação da garganta, epistaxe, diarreia, boca seca, disfagia, náuseas, dispepsia, sensação de queimação dos lábios, carie dentária, estomatite (aftosa), erupção cutânea, urticária, prurido, hiperidrose, espasmos musculares, mialgia, dor nas extremidades, dor torácica músculo-esquelética, fadiga, elevação da proteína C reativa, elevação da contagem de plaquetas, elevação de ácidos graxos livres, elevação da insulina no sangue, elevação de corpos cetônicos, diminuição de cortisol.

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

Reação muito rara ( $\leq 1/10.000$ ): trombocitopenia, supressão adrenal, glaucoma, catarata, dispnéia, retardo do crescimento, edema periférico, diminuição da densidade óssea.

Entre as reações adversas observadas, as seguintes estão tipicamente associadas com: Dipropionato de beclometasona: pneumonia, infecções fúngicas orais, infecção fúngica do trato respiratório inferior, disfonia, irritação da garganta, hiperglicemia, desordens psiquiátricas, diminuição de cortisol no sangue, visão turva. Formoterol: hipocalcemia, hiperglicemia, tremor, palpitações, espasmos musculares, prolongamento QT no eletrocardiograma, aumento da pressão arterial, diminuição da pressão arterial, fibrilação atrial, taquicardia, taquiarritmia, angina de peito (estável e instável), extrassístoles ventriculares, ritmo nodal. Glicopirrônio: glaucoma, fibrilação atrial, taquicardia,

palpitações, boca seca, carie dentária, disúria, retenção urinária, infecção do trato urinário.

## 6. PREÇO PROPOSTO

O Quadro 2 apresenta o preço proposto pelo demandante, o preço praticado em compras públicas e o preço internacional (*Global Drug Facility*).

**Quadro 2.** Preço da tecnologia.

Apresentação	Preço proposto para incorporação pelo demandante	Preço praticado em compras públicas	Preço Internacional ( <i>Global Drug Facility</i> )
Trimbow® - Combinação tripla fechada em aerossol de 120 doses. Cada dose (jato dosimetrado que sai da válvula) contém 100 mcg de dipropionato de beclometasona, 6 mcg de fumarato de formoterol desidratado e 12,5 mcg de brometo de glicopirrônio. Cada frasco contém 60 ou 120 doses (jatos). Acompanha um inalador com contador de dose (dispositivo para aplicação oral em forma de L).	R\$ 79,00 (frasco com 120 doses - jatos)	Sem registro no Banco de Preços em Saúde (BPS).	Não encontrado

## 7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

As evidências científicas apresentadas pelo demandante estão descritas a seguir. A pergunta de pesquisa foi construída para a busca e seleção de evidências conduzida pelo demandante, cuja estruturação encontra-se no Quadro 3.

**Quadro 3.** Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e *study types* [tipos de estudos]) elaborada pelo demandante.

<b>População</b>	Pacientes com DPOC com sintomas persistentes classificados como grave ( $30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$ ) e muito grave ( $\text{VEF1} < 30\%$ ) grupo C e grupo D
<b>Intervenção</b>	Beclometasona/ Formoterol/Glicopirrônio
<b>Comparador</b>	Medicamentos disponíveis de acordo com o PCDT para DPOC (2021), conforme Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS n. 19, de 16 de novembro: beclometasona, budesonida, formoterol + budesonida, fenoterol, formoterol, salbutamol, salmeterol, prednisona, prednisolona, hidrocortisona, brometo de ipratrópio, brometo de umeclidínio+trifenato de vilanterol, brometo de tiotrópio monoidratado+cloridrato de olodaterol, brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol + budesonida ou beclometasona (terapia tripla), brometo de tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol + budesonida ou beclometasona (terapia tripla), e considerando todas

	as classes terapêuticas disponíveis no PCDT 2021; LABA, LAMA, LABA+LAMA, ICS+LABA, ICS+LAMA, LABA+LAMA+ICS
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Eficácia: Volume expiratório forçado (VEF1); Taxa de exacerbação; Taxa de função pulmonar (TFP); Pneumonia; Capacidade vital forçada (CVF); Qualidade de vida. Segurança: Eventos adversos gerais
<b>Tipos de estudos</b>	Ensaio clínico, estudos observacionais do tipo coorte, quase-experimentais, revisões sistemáticas com ou sem meta-análises

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; VEF1: volume expiratório forçado em 1 segundo; PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas; LABA:  $\beta_2$  agonistas de ação prolongada; LAMA: antagonistas dos receptores muscarínicos de ação prolongada; ICS: Corticosteroide Inalatório; TFP: Taxa de função pulmonar; CVF: Capacidade vital forçada.

**Pergunta:** Trimbow® é eficaz e seguro como tratamento para pacientes diagnosticados com DPOC não controlada classificada como grave ( $30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$ ) e muito grave ( $\text{VEF1} < 30\%$ ) grupo C e grupo D?

Para responder à pergunta de interesse foram realizadas buscas eletrônicas nas bases Medline, via PubMed e Scopus. Salienta-se que Scopus e Embase compreendem o mesmo universo de publicações, com o diferencial de que Scopus inclui literatura cinza, de forma que por estes motivos, Embase não foi buscada. Também foi feita a busca manual de lista de referências incluídas. As estratégias de busca contemplaram descritores, palavras-chave e sinônimos para intervenção, estruturadas segundo linguagem das respectivas bases de dados ou utilizando filtros validados, quando disponíveis. A estratégia de busca realizada pelo demandante para cada base de dados encontra-se no Anexo 1.

Os estudos incluídos pelo demandante atenderam às seguintes características: pacientes adultos com diagnóstico de DPOC; estudos que avaliaram o uso de dipropionato de beclometasona 100  $\mu\text{g}$ , fumarato de formoterol di-hidratado 6  $\mu\text{g}$  e brometo de glicopirrônio 12,5  $\mu\text{g}$  (Trimbow®) para os seguintes desfechos: volume expiratório forçado (VEF1), taxa de exacerbação, taxa de função pulmonar (TFP), hospitalizações e visitas à emergência, pneumonia, capacidade vital forçada (CVF) e qualidade de vida, eventos adversos gerais e sérios e contraindicações; estudos que compararam o uso de dipropionato de beclometasona 100  $\mu\text{g}$ , fumarato de formoterol di-hidratado 6  $\mu\text{g}$  e brometo de glicopirrônio 12,5  $\mu\text{g}$  (Trimbow®) a medicamentos disponíveis de acordo com o PCDT para DPOC (2021), conforme Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 19, de 16 de novembro: beclometasona, budesonida, formoterol + budesonida, fenoterol, formoterol, salbutamol, salmeterol, prednisona, prednisolona, hidrocortisona, brometo de ipratrópio, brometo de umeclidínio+trifenato de vilanterol, brometo de tiotrópio monoidratado+cloridrato de olodaterol, bem como LABA ( $\beta_2$  agonistas de ação prolongada), LAMA (antagonistas dos receptores muscarínicos de ação prolongada), LABA+LAMA, ICS+LABA, ICS+LAMA, LABA+LAMA+ICS; estudos que fossem: ensaios clínicos randomizados e não randomizados

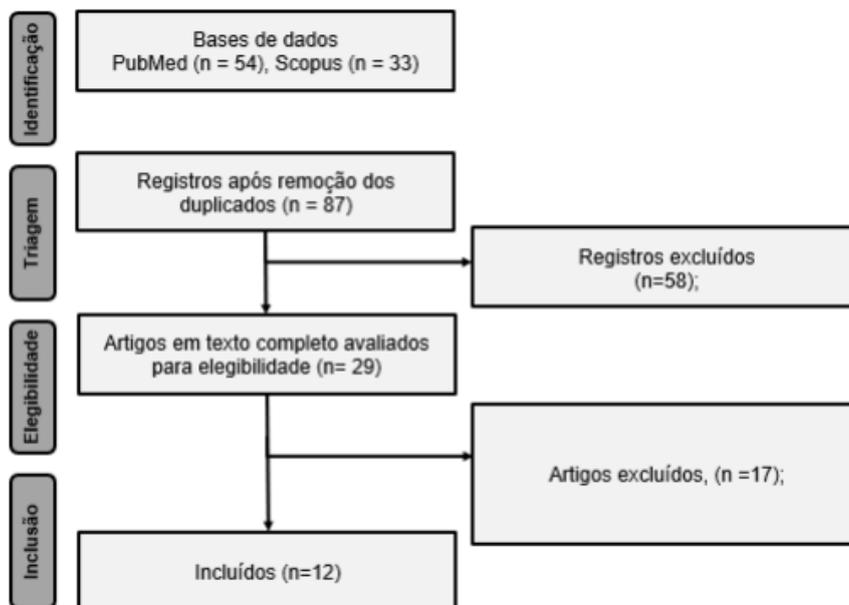
(independentemente do cegamento), revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, estudos observacionais do tipo coorte e quasi-experimentais.

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

Após as pesquisas nas bases de dados eletrônicas, os registros encontrados foram reunidos e as duplicatas removidas. Em seguida, dois revisores realizaram uma primeira etapa de triagem, que consiste na leitura de títulos e resumos dos registros reunidos para identificar aqueles potencialmente elegíveis para as pesquisas. Todas as referências com a menor indicação de preenchimento dos critérios de inclusão seguiram para a próxima etapa. Em uma segunda etapa, dois revisores revisaram os artigos e procederam a leitura integral do texto, verificando a concordância com os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos.

Na análise crítica do presente relatório, a PICO elaborada pelo demandante foi considerada inadequada pela inclusão de todos os medicamentos disponíveis no PCDT para DPOC como comparadores, independente do tipo de terapia. Já a estratégia de busca foi formulada utilizando-se termos controlados e não controlados, estando, portanto, adequada. Não foram utilizados limites de idioma ou de tempo na busca, fato este considerado adequado, pois restrição quanto ao ano de publicação ou idiomas podem restringir estudos importantes.

Após a realização de busca nas bases de dados, 87 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 29 citações para leitura na íntegra. Destas, 12 publicações foram selecionadas e incluídas nesta revisão pelo demandante. A Figura 3 apresenta o fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança pelo demandante.



**Figura 3.** Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

Fonte: Dossiê do demandante.

Com base na pergunta PICOS foram selecionadas 12 referências, avaliadas nesta análise crítica (Quadro 04).

**Quadro 4.** Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante e os incluídos pela Secretaria-Executiva da Conitec.

Estudos selecionados pelo demandante	Tipo de estudo	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
		Incluídos	Excluídos – Motivos
Singh <i>et al.</i> , 2016a (13)	ECR	X	
Vestbo <i>et al.</i> , 2017 (14)	ECR	X	
Papi <i>et al.</i> , 2018 (15)	ECR	X	
Zheng <i>et al.</i> , 2021 (16)	ECR	X	
Singh <i>et al.</i> , 2016b (17)	ECR	X	
Dean <i>et al.</i> , 2020 (18)	ECR	X	
Beeh <i>et al.</i> , 2021 (19)	ECR	X	
Axson <i>et al.</i> , 2020 (20)	RS e Metanálises em rede		X - Terapias únicas (LABA, LAMA, ICS) e duplas (LABA+LAMA; LABA+ICS)
Lee <i>et al.</i> , 2019 (21)	RS e Metanálises em rede		X - Terapias únicas (LABA, LAMA, ICS, Placebo) e duplas (LABA+LAMA; LABA+ICS)
Ismaila <i>et al.</i> , 2022 (22)	RS e Metanálises em rede		X – Terapias duplas (ICS/LABA ou LAMA/LABA)
Calzetta <i>et al.</i> , 2021 (23)	RS e Metanálises em rede		X - Terapias duplas (ICS/LAMA; LAMA/LABA)
Rogliani <i>et al.</i> , 2021 (24)	RS e Metanálises em rede		X

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; RS: revisão sistemática; BDP/FOR: beclometasona/formoterol; IND/GLY: indacaterol/glicopirrônio; BUD/FF: budesonida/formoterol; LABA:  $\beta_2$  agonistas de ação prolongada; LAMA: antagonistas dos receptores muscarínicos de ação prolongada; ICS: Corticosteroide Inalatório.

#### **Singh *et al.*, 2016a (13)**

Estudo randomizado, de grupos paralelos, duplo-cego e controlado por ativos, realizado em 159 locais em 14 países. Foram elegíveis pacientes com DPOC que tiveram VEF1 inferior a 50%, uma ou mais exacerbações moderadas a graves nos últimos 12 meses, pontuação total no Teste de Avaliação de DPOC de 10 ou mais, e uma pontuação focal do índice de dispneia basal de 10 ou menos. Os pacientes que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão na triagem entraram em um período de *run-in* aberto de 2 semanas, onde receberam dipropionato de beclometasona (100  $\mu$ g) e fumarato de formoterol (6  $\mu$ g) em duas atuações, duas vezes ao dia. Os pacientes foram então designados aleatoriamente (1:1) para continuar BDP (100  $\mu$ g) e FF (6  $\mu$ g) ou avançar para BDP (100  $\mu$ g), FF (6  $\mu$ g) e GB (12,5  $\mu$ g) duas vezes ao dia durante 52 semanas por meio de inalador pressurizado dosimetrado. Os desfechos foram VEF1 pré-dose, VEF1 2 horas pós-dose e pontuação focal do Índice de Dispneia de Transição (TDI), todos medidos na semana 26 na população com intenção de tratar (todos os pacientes que foram designados aleatoriamente e receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo e tiveram pelo menos uma avaliação de eficácia pós-linha de base).

**Vestbo et al., 2017 (14)**

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

**Papi et al., 2018 (15)**

Estudo randomizado, de grupos paralelos, duplo-cego e duplo simulado realizado em 187 locais em 17 países. Os pacientes elegíveis apresentavam DPOC sintomática, limitação grave ou muito grave do fluxo aéreo, pelo menos uma exacerbação moderada ou grave no ano anterior e estavam recebendo medicamentos de manutenção inalada. Após um período inicial de 2 semanas com uma inalação por dia de IND/GLY (85 µg/43 µg), os pacientes foram designados aleatoriamente (1:1), para receber 52 semanas de tratamento com duas inalações de BDP/FF/G extrafino (87 µg/5 µg/9 µg) duas vezes por dia ou uma inalação de IND/GLY (85 µg/43 µg) ao dia. A randomização foi estratificada por país e gravidade da limitação do fluxo aéreo. O desfecho primário foi a taxa de exacerbações moderadas a graves ao longo de 52 semanas de tratamento em todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo e tiveram pelo menos uma avaliação de eficácia pós-base. A segurança foi avaliada em todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento

do estudo.

**Zheng *et al.*, 2021 (16)**

Trata-se de um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por ativo, de grupos paralelos em pacientes com DPOC, VEF1 < 50% do previsto,  $\geq 1$  exacerbação nos 12 meses anteriores e recebendo medicamentos de manutenção inalada. Os pacientes receberam BDP/FF/G extrafino 100/6/10  $\mu\text{g}$  via inalador dosimetrado pressurizado ou budesonida/formoterol não extrafino (BUD/FF) 160/4,5  $\mu\text{g}$  via inalador de pó seco, ambos administrados em duas inalações duas vezes ao dia durante 24 semanas. Os objetivos primários foram demonstrar a superioridade do BDP/FF/G sobre o BUD/FF para alteração da linha de base na manhã pré-dose e 2 horas pós-dose no VEF1 na semana 24 (estes foram analisados como objetivos secundários principais no subgrupo China). A taxa de exacerbações moderadas/graves da DPOC foi um objetivo secundário.

**Singh *et al.*, 2016b (17)**

Ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, cruzado, em um total de 31 centros. Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito de diferentes doses do medicamento glicopirrônio administradas duas vezes ao dia em pacientes com DPOC, com idades entre 40 e 80 anos. O estudo foi composto por quatro períodos de tratamento de sete dias cada, intercalados por períodos de *washout* de sete dias. Durante as primeiras quatro semanas (*run-in*), todos os pacientes receberam BDP/FOR (beclometasona/formoterol) na dose de 100/6  $\mu\text{g}$ , duas inalações (totalizando 200/12  $\mu\text{g}$ ) duas vezes ao dia, através de um inalador pressurizado dosimetrado (pMDI). Após esse período de *run-in*, 178 pacientes foram randomizados para seguir quatro sequências de tratamento, que consistiam em doses de G de 12,5  $\mu\text{g}$ , 25  $\mu\text{g}$  e 50  $\mu\text{g}$  administradas duas vezes ao dia (resultando em doses diárias totais de 25  $\mu\text{g}$ , 50  $\mu\text{g}$  ou 100  $\mu\text{g}$ ) e um placebo correspondente, todos administrados via inalador pressurizado de dose calibrada de hidrofluoroalcano (HFA) pMDI.

Durante todo o estudo, incluindo os períodos de *run-in*, tratamento e *washout*, todos os pacientes continuaram recebendo BDP/FOR na dose de 200/12  $\mu\text{g}$  duas vezes ao dia, através do mesmo inalador pMDI. Os desfechos de interesse incluíram a função pulmonar, sintomas respiratórios, qualidade de vida relacionada à saúde e eventos adversos.

**Dean *et al.*, 2020 (18)**

Estudo aberto, randomizado, de centro único e cruzado de duas vias que recrutou 23 pacientes com DPOC em tratamento combinado com corticosteroides inalados e com volume residual (VR) > 120% do previsto na triagem. O BDP inalado foi medido durante os períodos de *run-in* e *washout*. A função pulmonar basal (espirometria, volumes pulmonares, oscilometria) foi medida durante 12 horas antes da

randomização para BDP/F/G ou BDP/F durante 5 dias, seguida de lavagem e cruzamento. A função pulmonar foi medida antes da administração no dia 1 e 12 horas após a administração no dia 5.

### **Beeh *et al.*, 2021 (19)**

Beeh e colaboradores (2021) (19) conduziram um ensaio multicêntrico, duplo-cego, duplo placebo, ativo-controlado, cruzado de três vias, conduzido em 48 locais em seis países, em pacientes com DPOC e VEF1 pós-broncodilatador de 30-80% do previsto. Os pacientes incluídos passaram por um período de *run-in* de duas semanas, recebendo BDP/FOR 100/6 µg, duas inalações duas vezes ao dia (BID) via pMDI. Após este período os pacientes foram randomizados para uma das seis sequências de tratamento. Em cada sequência, os pacientes receberam três tratamentos, com cada tratamento realizado por quatro semanas, e com períodos de tratamento separados por períodos de washout de duas semanas, quando os pacientes receberam novamente BDP/FOR 100/6 µg. Os três tratamentos do estudo foram BDP/FOR/G 100/6/10 µg via DPI, BDP/FOR/G 100/6/10 µg via pMDI e BDP/FOR 100/6 µg via pMDI, todas as duas inalações, duas vezes ao dia.

## Efeitos desejáveis da tecnologia

### • Exacerbação

#### **BDP/FOR/G versus BDP/FOR**

O estudo de Singh, 2016a (13) apresentou que as frequências ajustadas de exacerbação anual moderada a grave foram de 0,41 para BDP/FOR/G e 0,53 para BDP/FOR, resultando em uma redução de 23% nas exacerbações com BDP/FOR/G em comparação com BDP/FOR. A frequência de exacerbação ajustada em pacientes com histórico de uma exacerbação foi de 0,37 para BDP/FOR/G e 0,44 para BDP/FOR. Já em pacientes com histórico de mais de uma exacerbação, a frequência foi de 0,65 para BDP/FOR/G e 0,97 para BDP/FOR. O tratamento com BDP/FOR/G mostrou um benefício em relação ao tempo para a primeira exacerbação moderada a grave. O grupo que recebeu BDP/FOR/G apresentou um tempo significativamente maior até a ocorrência da primeira exacerbação em comparação com o grupo que recebeu BDP/FOR.

#### **BDP/FOR/G versus BDP/FOR+TIO versus TIO monoterapia**

Os resultados do estudo de Vestbo *et al.*, (2017) (14) indicaram que as taxas de exacerbações moderadas a graves foram de 0,46 para a terapia tripla fixa, 0,57 para o tiotrópio e 0,45 para o grupo tripla aberta. A terapia tripla fixa foi considerada superior ao tiotrópio, demonstrando uma redução significativa nas taxas de exacerbações, com uma razão de taxa ajustada (RR) de 0,80. As taxas de exacerbações moderadas a graves foram semelhantes entre a terapia tripla fixa e a terapia tripla aberta.

Além disso, comparado com a tripla terapia aberta, a tripla terapia fixa reduziu 29% a taxa de exacerbações moderadas a graves no subgrupo de pacientes com mais de uma exacerbação nos últimos 12 meses (Risco Relativo: 0,713; Intervalo de Confiança 95%: 0,511-0,995; p=0,047). Isto demonstra que a troca de tripla terapia aberta para tripla terapia BDP/FF/G extrafina em inalador único reduz as exacerbações e conseqüentemente o risco de hospitalização e morte dos pacientes. Em relação ao tempo para a primeira exacerbação moderada a grave, observou-se um aumento significativo com o uso da terapia tripla fixa em comparação com o tiotrópio. Isso sugere que a terapia tripla fixa foi capaz de prolongar o intervalo de tempo até a ocorrência da primeira exacerbação. Por fim, tanto a terapia tripla fixa quanto a terapia tripla aberta apresentaram efeitos semelhantes no que diz respeito ao tempo para a primeira exacerbação moderada a grave. Isso significa que ambas as estratégias foram eficazes em retardar o início dessas exacerbações.

#### **BDP/FOR/G versus IND/G**

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

#### **BDP/FOR/G versus BUD/FOR**

Os resultados do estudo de Zheng e colaboradores (2021) (16) mostraram que a terapia tripla com BDP/FOR/G foi associada a uma redução significativa de 43% na taxa de exacerbações moderadas a graves em comparação com outras terapias avaliadas. Isso indica que os pacientes que receberam BDP/FOR/G apresentaram uma taxa menor de exacerbações em comparação com os grupos de comparação. O estudo também revelou que o tempo até a ocorrência da primeira exacerbação moderada ou grave foi significativamente estendido nos pacientes tratados com BDP/FOR/G. Isso indica que a terapia tripla com BDP/FOR/G contribui para um período maior de estabilidade clínica e redução da frequência de exacerbações.

- **VEF1**

#### **BDP/FOR/G versus BDP/FOR**

O estudo de Singh, 2016a (13) mostrou o desfecho de FEV1 pré-dose e pós dose de 2 horas após 26 e após 52 semanas. Na semana 26, o BDP/FOR/G melhorou o VEF1 pré-dose em 0,081 mL e VEF1

pós-dose de 2 h em 0,17 mL em comparação com BDP/FOR. Além disso, houve melhora em VEF1 pré-dose e VEF1 2h pós dose em todas as outras visitas clínicas, com uma proporção significativamente maior de pacientes respondendo a BDP/FOR/G do que BDP/FOR (definido como aumento  $\geq 100$  mL no VEF1 pré-dose) nas semanas 26 e 52, a diferença média do VEF1 pré-dose ao longo da duração do estudo entre os tratamentos foi de 0,072 mL (IC 95%: 0,048-0,096;  $p < 0,001$ ).

No estudo de Singh, 2016b (17) o VEF1 médio AUC0-12h no dia 7 (área sob a curva concentração plasmática) foi significativamente maior para todas as três doses de BDP/FOR+G em comparação com BDP/FOR sozinho, onde as doses de 25 e 50  $\mu\text{g}$  BID sendo se mostraram clinicamente relevante (ou seja,  $\geq 100$  mL). BDP/FOR+G resultou em aumentos estatisticamente significativos na AUC do VEF1 0-12h no dia 1, os valores de pico para VEF1 e CVF nos três grupos BDP/FOR+G foram significativamente maiores ( $p \leq 0,001$ ) do que o grupo BDP/FOR no dia 1 e no dia 7. No dia 7, as diferenças no pico de VEF1 entre BDP/FOR+G foram de 83 mL para a dose de 12,5  $\mu\text{g}$ , 90 mL para a dose de 25  $\mu\text{g}$  e 101 mL para a dose de 50  $\mu\text{g}$ . O VEF1 atingiu um pico 2 h após a dose com todos os tratamentos no dia 1 e no dia 7, com uma melhoria maior observada em todos os pontos de tempo nos três grupos BDP/FOR+G comparado com o grupo BDP/FOR sozinho. Resultados semelhantes foram observados para CVF e capacidade inspiratória.

Beeh *et al.*, (2021) (19) mostraram que as alterações da linha de base no VEF1 AUC0-12h e no VEF1 no dia 28 foram semelhantes para as duas formulações de BDP/FOR/G (pMDI e DPI). Foi verificado também que BDP/FOR/G pMDI e DPI foram estatisticamente superiores a BDP/FOR ( $p < 0,001$ ). Os desfechos secundários foram semelhantes aos primários, pois não houve diferença relevante entre as duas formulações de BDP/FOR/G para VEF1 matinal pré-dose e VEF1 AUC0- 4h no dia 28, VEF1 AUC 0-12h no dia 1, ou pico VEF1 nos dias 1 e 28, com ambas as formulações superiores a BDP/ FOR em todas as análises. No dia 28, 128 (36,2%), 125 (35%) e 67 (18,8%) pacientes que receberam BDP/FOR/G DPI, BDP/FOR/G pMDI e BDP/FOR, respectivamente, responderam ao VEF1 (ou seja,  $\geq 100$  mL mudança da linha de base no VEF1 matinal pré-dose).

#### **BDP/FOR/G versus BDP/FOR+TIO versus TIO**

O ECR conduzido por Vestbo *et al.* (2017) (14) mostrou que em relação ao desfecho VEF1, as alterações médias ajustadas em relação à linha de base na semana 52 foram de 0,082 mL para a terapia tripla fixa, 0,021 mL para o tiotrópio e 0,085 mL para a terapia tripla aberta. Portanto, a terapia tripla fixa mostrou-se superior ao tiotrópio, com uma diferença média ajustada de 0,061 mL, e não inferior à terapia tripla aberta em relação ao VEF1 pré-dose na semana 52.

#### **BDP/FOR/G versus IND/G**

Papi *et al.* (2018) (15) mostrou que a mudança média ajustada no VEF1 em relação aos valores basais foi significativamente maior com BDP/FOR/G do que com IND/GLY nas semanas 12 e 40 e quando avaliada ao longo do período de tratamento ( $p < 0,001$ ).

### **BDP/FOR/G versus BUD/FOR**

Os resultados apresentados pelo ECR conduzido por Zheng e colaboradores (2021) (16) indicaram que, em relação ao VEF1 pré-dose e 2 horas pós-dose na semana 24, a terapia com BDP/FOR/G mostrou-se superior à terapia com BUD/FOR. Foram observadas diferenças médias ajustadas de 62 mL e 113 mL, respectivamente. Esses resultados foram consistentes em outras visitas, com diferenças significativas entre BDP/FOR/G e BUD/FOR na população geral. Na semana 24, 25,9% dos pacientes no grupo BDP/FOR/G apresentaram uma alteração de pelo menos 100 mL em relação à linha de base no VEF1 matinal pré-dose, em comparação com 12,1% no grupo BUD/FOR. Além de VEF1, pacientes que receberam terapia tripla fixa apresentaram melhora significativa na CVF e capacidade inspiratória em todas as semanas avaliadas.

- **Desfecho de Índice de Dispneia Transicional (TDI)**

### **BDP/FOR/G versus BDP/FOR**

No ECR de Singh, 2016a (13), as pontuações focais médias do TDI na semana 26 foram 1,71 para BDP/FOR/G e 1,50 para BDP/FOR, com uma diferença de 0,21. Aumentos na pontuação focal TDI foram observados em ambos os grupos em todas as visitas, com uma diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos favorecendo o BDP/FOR/G nas duas primeiras visitas. Mais da metade dos pacientes de cada grupo relataram melhorias clinicamente relevantes ( $\geq 1$  unidade) na pontuação focal TDI nas semanas 26 e 52, e ainda, verificou-se que os pacientes eram significativamente mais propensos a responder ao BDP/FOR/G do que ao BDP/FOR na semana 26. Já na semana 52, o TDI para BDP/FOR/G foi de 2,03 *versus* BDP/FOR 1,81, com uma diferença de 0,21 em favor da terapia tripla novamente.

- **Qualidade de vida**

### **BDP/FOR/G versus BDP/FOR**

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

cl clinicamente relevante na pontuação total do SGRQ com BDP/FOR/G do que com BDP/FOR nas semanas 26 e 52.

Beeh e colaboradores (2021) (19) mostraram que a terapia tripla (via pMDI e DPI) melhorou as pontuações de SGRQ após 28 semanas de tratamento em relação a terapia dupla, sendo o maior efeito no domínio sintomas.

#### **BDP/FOR/G versus BDP/FOR+TIO versus TIO monoterapia**

Vestbo *et al.* (2017) (14) mostrou que a terapia tripla fixa foi associada a uma melhora na pontuação total média no SGRQ em comparação com o tiotrópio em todos os pontos no tempo, exceto na semana 26, e uma mudança média semelhante em relação ao valor inicial na pontuação total no SGRQ em relação ao triplo aberto na maioria dos pontos no tempo, com exceção das semanas 26 e 52.

#### **BDP/FOR/G versus IND/G**

Papi *et al.*, (2018) (15) mostrou melhora significativa na pontuação total média do SGRQ de BDP/FOR/G do que com IND/GLY tanto no geral quanto em todas as visitas durante o tratamento ( $p < 0,01$ ). As alterações médias da linha de base na pontuação total do *COPD Assessment Test* no final do tratamento foram -0,8 com BDP/FOR/G e -0,6 com IND/G.

#### **BDP/FOR/G versus BUD/FOR**

No estudo de Zheng e colaboradores (2021) (16) foi observada melhora nos escores totais do SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*) e CAT (*COPD Assessment Test*) em relação à linha de base com o uso de BDP/FOR/G, enquanto esses escores permaneceram inalterados com o uso de BUD/FOR. As diferenças entre os grupos foram estatisticamente significativas tanto nas avaliações do SGRQ quanto nas semanas 12 e 24 para as avaliações do CAT. Na semana 24, um total de 149 pacientes (42,5%) apresentaram uma resposta positiva ao SGRQ (redução de  $\geq 4$  unidades em relação à linha de base) no grupo que utilizou BDP/FOR/G, em comparação com 119 pacientes (33,5%) no grupo que utilizou BUD/FOR.

### **Efeitos desejáveis da tecnologia**

- **Eventos adversos**

#### **BDP/FOR/G versus BDP/FOR**

Com relação aos desfechos de eventos adversos, quando comparado com a terapia dupla, os seguintes resultados foram encontrados por ECRs, sendo no estudo de Singh, 2016a (13) foram relatados

eventos adversos por 368 (54%) pacientes com BDP/FOR/G e 379 (56%) com BDP/FOR. Em Singh, 2016b (17) foram relatados em 7,4, 5,7 e 8% dos pacientes que receberam BDP/FOR/G 12,5, 25 e 50 µg, respectivamente, contra 11% dos pacientes que receberam apenas BDP/FOR. O ECR de Dean *et al.*, 2020 (18) reportou três eventos adversos para terapia tripla fixa comparado com sete para terapia dupla. Já no ECR conduzido por Beeh, 2021 (19) foi verificada semelhança na ocorrência dos eventos entre os tratamentos (15,5%, 18,7% e 15,4% com BDP/FOR/G DPI e pMDI, e BDP/FOR, respectivamente), sendo a maioria leve ou moderada, com poucos relacionados ao tratamento.

### **BDP/FOR/G versus BDP/FOR+TIO versus TIO**

Os resultados do estudo conduzido por Vestbo, 2017 (14) reportaram que os três grupos apresentaram eventos adversos: 594 (55%) no grupo de terapia tripla fixa, 622 (58%) no grupo tiotrópio e 309 (58%) no grupo tripla aberta. Os eventos adversos, foram, na sua maioria, de intensidade leve a moderada.

### **BDP/FOR/G versus IND/G**

Papi *et al.*, 2018 (15) reportaram eventos adversos similares entre os ambos os grupos, com manifestações leves a moderadas na sua maioria, tendo apenas um evento adverso em cada grupo, que foi disuria e fibrilação atrial, no grupo BDP/FOR/G e IND/G, respectivamente.

### **BDP/FOR/G versus BUD/FOR**

Zheng e colaboradores (2021) (16) reportaram eventos adversos em 61,1% dos pacientes do grupo BDP/FOR/G e 67,0% nos pacientes do grupo BUD / FOR. A maioria dos EA foram classificadas como leve ou moderada.

### **• Pneumonia**

#### **BDP/FOR/G versus BDP/FOR**

Quando comparado BDP/FOR/G com BDP/FOR para o desfecho de pneumonia, o ECR de Sing, 2016a, mostrou que pneumonia relacionada ao tratamento foi relatada em 23 pacientes no grupo BDP/FOR/G (3%) e em 18 (3%) do grupo BDP/FOR, destas 15 (2%) e 7 (1%) foram consideradas como eventos adversos sérios. No estudo de Beeh *et al.*, (2021) (19) a pneumonia foi relatada em 1 caso (0,3%) no grupo BDP/FOR/G DPI, em 2 casos (0,6%) no grupo BDP/FOR/G pMDI, sendo ambos consideradas como eventos adversos sérios. Não foi observada pneumonia no grupo BDP/FOR pMDI.

### **BDP/FOR/G versus BDP/FOR+TIO versus TIO**

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

### **BDP/FOR/G versus IND/G**

No estudo de Papi *et al.*, (2018) (15) casos de pneumonia foram relatados em 28 (4%) e 27 (4%) nos grupos BDP/FOR/G e IND/G, respectivamente, das quais, 18 (2%) e 17 (2%) foram consideradas como sérias.

### **BDP/FOR/G versus BUD/FOR**

No estudo de Zheng *et al.*, (2021) (16), quadro de pneumonia foi relatado em 8 casos (2,3%) no grupo BDP/FOR/G e em 13 casos (3,7%) no grupo BUD/FOR, das quais 4 (1,1%) e 9 (2,5%) foram consideradas como eventos adversos sérios.

#### **• Adesão ao tratamento**

### **BDP/FOR/G versus BDP/FOR**

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

### **BDP/FOR/G versus IND/G**

O estudo de Papi *et al.*, (2018) (15) mostrou que pacientes que receberam tratamento com a terapia tripla fixa BDP/FOR/G apresentaram adesão de 98,6% em comparação com pacientes que receberam tratamento com a terapia dupla IND/G, com adesão de 98,4%.

### **Certeza geral das evidências (GRADE)**

A análise do risco de viés para as RS incluídas foi realizada por meio do uso da ferramenta AMSTAR-2, sendo considerada alta. As falhas nos domínios críticos foram ausência de uma lista dos estudos excluídos e justificativas para as exclusões. Os ECRs foram avaliados pela ferramenta RoB 2.0 apresentando baixo risco de viés. Estas análises foram verificadas e consideradas adequadas pelos revisores. A qualidade das evidências foi avaliada por meio da ferramenta *Grading of Recommendations*

*Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* sendo considerada moderada para todos os desfechos analisados (Quadro 5).

Relatório preliminar

**Quadro 5.** Avaliação da qualidade de evidência através da ferramenta GRADE.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA							RESULTADOS*		
Nº dos estudos	Desenho	Risco viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
<b>BDP/FOR/G versus BDP/FOR</b>									
<b>VEF1</b>									
3	ECR <sup>a,b,d</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	<p>Singh, 2016a: 0,103 mL (0,069-0,137)</p> <p>Singh, 2016b: Média VEF1 AUC0-12h no dia 7: BDP / FOR /G 12,5 µg: 0,087 ml (IC95%: 0,059 a 0,114, p&lt; 0,01); BDP / FOR /G 25 µg 0,100 ml (IC95%: 0,073 a 0,128, p&lt; 0,01); BDP / FOR /G 50 µg 0,112 ml (IC95%: 0,085 a 0,139, p&lt; 0,01); BDP / FOR /G 50 µg vs G 12,5 µg 0,025 ml (IC95%: 0,003 a 0,048, p=0,027).</p> <p>Beeh et al., (2021): Redução em relação a linha de base em VEF1 auc 0-12H: BDP/FOR/G pMDI 105 (IC95%: 90 a 120, p&lt;0.001); BDP/FOR/G DPI 85 ml (IC95%:70 a 99, p&lt;0,001); VEF1 no repouso: BDP/FOR/G pMDI 54 ml (IC95%: 37 a 72, p&lt;0,001) e BDP/FOR/G DPI 57 ml (IC95%: 40 a 74, p&lt;0,001). No dia 28, apresentaram redução de FEV1 de ≥100 ml em relação a linha de base, resultando em RR de 1,03 (IC95%: 0,69 a 1,53; p=0,890) para BDP/ FOR /G DPI vs pMDI, 3,13 (IC95%: 2,00 a 4,88; p&lt;0,001) para BDP/ FOR /G pMDI vs BDP/FF e 3,22 (IC95%: 2,06 a 5,01; p&lt;0,001) para BDP/ FOR /G</p>	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

							DPI vs BDP/FOR.		
<b>Exacerbação</b>									
1	ECR <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	0,77 (0,65 a 0,92); p=0,005	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
<b>Eventos Adversos</b>									
4	ECR <sup>a,b,c,d</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Nenhum	<p>Singh, 2016a (14): 368 (54%) pacientes com BDP/FOR/G e 379 (56%) com BDP/FOR</p> <p>Singh, 2016b (18): 7,4, 5,7 e 8,0% dos pacientes que receberam BDP/FOR/G 12,5, 25 e 50 µg 2 x ao dia, respectivamente, contra 11% dos pacientes que receberam apenas BDP/FOR</p> <p>Dean <i>et al.</i>, 2020 (19) reportou 3 eventos adversos para terapia tripla fixa comparado com 7 para terapia dupla</p> <p>Beeh, 2021 (20): 15,5%, 18,7% e 15,4% com BDP/FOR/G DPI e pMDI, e BDP/FOR, respectivamente</p>	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
<b>Pneumonia</b>									
2	ECR <sup>a,d</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Nenhum	<p>Sing, 2016a: 23 pacientes no grupo BDP/FOR/G (3%) 18 pacientes (3%) do grupo BDP/FOR, destas 15 (2%) e 7 (1%) foram consideradas como eventos adversos sérios.</p> <p>Beeh <i>et al.</i>, (2021) (20): a pneumonia foi relatada em 1 caso (0,3%) no grupo BDP/FOR/G DPI, em 2 casos (0,6%) no grupo BDP/FOR/G pMDI, sendo ambos consideradas como eventos adversos sérios.</p>	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
<b>BDP/FOR/G versus Tiotrópio versus BDP/FOR + Tiotrópio</b>									
<b>VEF1</b>									

1	ECR <sup>e</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Nenhum	0,058 L (0,039 a 0,077)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
<b>Exacerbação</b>									
1	ECR <sup>e</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Nenhum	0,52 a 0,95	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
<b>Eventos Adversos</b>									
1	ECR <sup>e</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Nenhum	EA gerais 594 (55%) vs 622 (58%) vs 309 (58%) Descontinuação do medicamento: 33 (3%) vs 62 (6%) vs 15 (3%)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
<b>Pneumonia</b>									
1	ECR <sup>e</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Nenhum	28 (3%) vs 19 (2%) vs 12 (2%)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
<b>BDP/FOR/G versus BUD/FOR</b>									
<b>VEF1</b>									
1	ECR <sup>f</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	OR: 2,58 (IC95%: 1,72 a 3,85)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
<b>Exacerbação</b>									
1	ECR <sup>f</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Nenhum	0,57 (IC95%: 0,42 a 0,77)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
<b>Eventos adversos</b>									
1	ECR <sup>f</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Nenhum	EA: 215 (61,1%) vs 238 (67%) Morte: 1 (0,3) vs 3 (0,8)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
<b>Pneumonia</b>									
1	ECR <sup>f</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Nenhum	8 (2,3%) vs 13 (3,7%)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
<b>BDP/FOR/G versus IND/G</b>									
<b>Exacerbação</b>									
1	ECR <sup>g</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Nenhum	0,848 (0,723 a 0,995),	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
<b>Eventos adversos</b>									
1	ECR <sup>g</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Nenhum	EA: 490 (64%) vs 516 (67%) Morte: 16 (2%) vs 21 (3%), não relacionadas aos medicamentos em estudo	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

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

Legenda: VEF1: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; BDP: Beclometasona; FOR: Formoterol; G: Glicopirrônio; BUD: Budesonida; IND: Indacaterol; ECR: Ensaio clínico randomizado; EA: eventos adversos. Explicação: a. Singh *et al*, 2016a; b. Singh *et al*, 2016b; c. Dean *et al*, 2020; d. Beeh *et al*. 2021; e. Vestbo *et al*, 2017; f. Zheng *et al*, 2021; g. Papi *et al*, 2018.

<sup>a</sup>Intervalos de confiança muito amplos. <sup>b</sup>Incertezas quanto aos comparadores.

## Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Nos ensaios clínicos randomizados, o dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg (Trimbow®) mostrou ser estatisticamente superior em relação ao BDP/FOR, BUD/FOR e tiotrópio quando avaliados em termos de VEF1. Em relação ao desfecho de exacerbação, mostrou superioridade em relação ao BDP/FOR, BUD/FOR, Indacaterol/G e tiotrópio. Em comparação com a combinação tripla aberta de BDP/FOR + tiotrópio, o dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg também apresentou uma redução significativa na taxa de exacerbação (-29%) em pacientes com histórico de exacerbação frequente, ou seja, aqueles que tiveram duas ou mais exacerbações anteriores. Quanto aos eventos adversos, os resultados são semelhantes para a intervenção e os comparadores avaliados. A taxa de adesão ao tratamento foi considerada alta, sendo relatada taxa de adesão maior que 94% em todos os ensaios clínicos que avaliaram esse desfecho, reforçando que a taxa de adesão ao tratamento é um diferencial que impacta no resultado do tratamento e na qualidade de vida dos pacientes.

## Avaliação crítica das evidências científicas

Na análise crítica deste relatório, observou-se que a PICO elaborada pelo requerente foi considerada inadequada devido à inclusão de todos os medicamentos disponíveis no PCDT para DPOC como comparadores, independentemente do tipo de terapia. Por outro lado, a estratégia de busca foi formulada utilizando termos controlados e não controlados, estando adequada. Não foram aplicados limites de idioma ou temporais na busca, uma decisão considerada apropriada, uma vez que restrições quanto ao ano de publicação ou idiomas podem limitar estudos relevantes.

Nos ensaios clínicos randomizados, o dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg (Trimbow®) mostrou superioridade estatística em relação ao BDP/FOR, BUD/FOR e tiotrópio quando avaliados em termos de VEF1. Em relação à redução de exacerbações, o dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg (Trimbow®) também exibiu vantagem sobre o BDP/FOR, BUD/FOR, Indacaterol/G e tiotrópio. Quando comparado à combinação tripla aberta de BDP/FOR + tiotrópio, o dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg (Trimbow®) registrou uma redução significativa na taxa de

exacerbação (-29%) em pacientes com histórico frequente de exacerbações, ou seja, aqueles que experimentaram duas ou mais exacerbações anteriores. Quanto aos eventos adversos, os resultados foram semelhantes entre o Trimbow® e os comparadores mencionados anteriormente. A adesão ao tratamento foi relatada como alta, com taxas superiores a 94% em todos os ensaios clínicos que avaliaram esse desfecho, destacando sua influência positiva nos resultados do tratamento e qualidade de vida dos pacientes. Os revisores analisaram e concordaram com as informações apresentadas pelo demandante quanto aos resultados de risco de viés e qualidade da evidências dos estudos selecionados (Grade).

## 8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

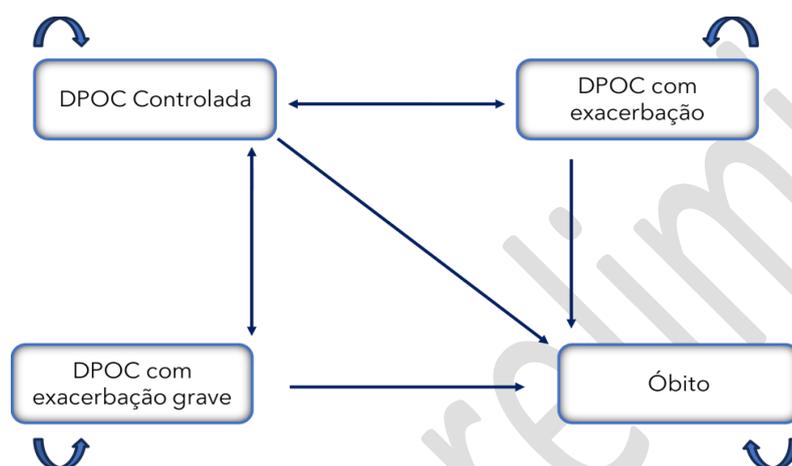
### Avaliação econômica

O demandante apresentou análise de custo-efetividade e custo-utilidade, com o uso da tripla terapia fixa (associação de três componentes em um único dispositivo) associando beclometasona a formoterol e glicopirrônio (BDP/FOR/G) em pacientes com DPOC grave ( $30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$ ) e muito grave ( $\text{VEF1} < 30\%$ ) grupos C e D com sintomas persistentes, comparado com o tratamento vigente atualmente no SUS: tripla terapia aberta com associação de budesonida, umeclidínio e vilanterol (BUD/UMEC/VI), utilizando dados obtidos no estudo de comparação direta, publicado por Zheng *et al.* (2021) (16). O Quadro 6 apresenta as características da análise econômica apresentada pelo demandante.

**Quadro 6.** Resumo das características da análise de econômica (custo-utilidade).

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-utilidade e custo-efetividade	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	<b>Intervenção:</b> Terapia tripla fechada combinada com (BDP/FOR/G) (Trimbow®) <b>Comparador:</b> tripla terapia aberta com associação de budesonida, umeclidínio e vilanterol (BUD/UMEC/VI)	Adequado
População em estudo e subgrupos	Pacientes adultos com DPOC grave ( $30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$ ) e muito grave ( $\text{VEF1} < 30\%$ ) grupos C e D com sintomas persistentes	Adequado
Desfechos de saúde utilizados	Anos de vida justados pela qualidade (QALY) e exacerbação grave.	Adequados
Horizonte temporal	Um ano (ciclos mensais)	Inadequado, pois trata-se de doença crônica
Taxa de desconto	Não aplicada	Adequado se considerado o horizonte temporal de um ano.
Perspectiva da análise	SUS	Adequada
Medidas da efetividade	Taxa de exacerbação grave	Adequado
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	QALY	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos: aquisição de medicamentos e assistência hospitalar.	Adequado
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$).	Adequado
Método de modelagem	Markov	Adequado
Pressupostos do modelo	Os ciclos de estados de transição de saúde são mensais e tem duração máxima de 12 meses. Todos os pacientes entraram no modelo no estado de saúde DPOC controlada, podendo transitar para os estados DPOC com exacerbação e DPOC com exacerbação grave até a morte.	
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Probabilística e determinística	Adequado

Buscou-se avaliar a razão de custo-utilidade incremental (RCUI), empregando os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) como desfecho, enquanto que para avaliar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI), o desfecho empregado foi a ausência de exacerbação grave, tendo por base ciclos mensais (30 dias), estes sendo apresentados como estados de transição de saúde (desfechos), empregando-se modelo de Markov com quatro estados de saúde conforme a Figura 4.



**Figura 4** - Modelo de estados transicionais do tipo Markov apresentado pelo demandante.

Fonte: Dossiê do demandante

## População

A população-alvo considerada para a análise de custo-efetividade/custo utilidade foi de pacientes adultos com DPOC grave ( $30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$ ) e muito grave ( $\text{VEF1} < 30\%$ ), grupos C e D, seguindo a mesma população apresentada na revisão sistemática.

## Modelo utilizado na ACE e ACU

O demandante empregou modelo de Markov com quatro estados de saúde (Figura 4), com ciclos mensais com horizonte de um ano, estimando os benefícios, consequências e custos, a partir do início do tratamento. A transição dos pacientes de um estado de saúde em cada ciclo foi informada pelos dados da probabilidade de ter exacerbação, exacerbação grave e morte. Um horizonte temporal de um ano foi usado. Todos os pacientes entraram no modelo no estado de saúde DPOC controlada e podiam transitar para os estados DPOC com exacerbação e DPOC com exacerbação grave até a morte.

## Horizonte Temporal

O horizonte temporal utilizado foi de um ano, sendo este tempo limitado aos seguimentos dos estudos. Ao extrapolar o horizonte temporal sem ajustar a probabilidade, tende-se a aumentar as incertezas do modelo, resultando em vieses importantes. Além disso, uma revisão sistemática de

modelos econômicos de DPOC conduzida por van der Schans *et al.* (2017) destacou que um dos principais vieses nos estudos econômicos está associado a extrapolação dos dados com longo horizonte temporal (25).

## Parâmetros e utilidade

Os parâmetros considerados para estimar a probabilidade de transição na comparação de BDP/FOR/G com BUD/UMEC/VI (Tabela 2), foram baseados nos estudos de Zheng *et al.* (2021) (16), Lai *et al.* (2019) (26) e de Hoogendoorn *et al.* (2014) (27). Os QALY foram baseados nos estudos de Hettle *et al.* (2012) (28) e Molken *et al.* (2007) (29).

**Tabela 2** - Parâmetros usados no modelo econômico.

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

Fonte: Dossiê do demandante.

Os valores de QALY estão apresentados na Tabela 3, a seguir.

**Tabela 3** - Valores de QALY considerados no estudo econômico de BDP/FOR/G.

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

Fonte: Dossiê do demandante.

## Custos

### Preço de medicamentos

Para calcular o custo da associação BUD/UMEC/VI, o demandante extraiu da tabela do Banco de Preços em Saúde (BPS), no período entre 23 de dezembro de 2021 e 23 de junho de 2023, o preço mínimo de aquisição dos medicamentos em compras públicas administrativas. Para estabelecer o modelo em sua forma mais conservadora, optou-se, ainda, por analisar a tripla terapia aberta de menor

valor disponível no SUS, a partir dos valores mínimos das compras públicas pelo Governo Federal. Dentre as combinações possíveis de duplas terapias umeclidínio + vilanterol e tiotrópio + olodaterol, podendo ser adicionadas a budesonida ou beclometasona para formar uma tripla terapia, sendo possível constatar que a tripla terapia aberta com menor valor no SUS é a da associação BUD/UMEC/VI (Quadro 7).

Para a apresentação farmacêutica de BDP/FOR/G (dipropionato de beclometasona 100 µg/ fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg/ brometo de glicopirrônio 12,5 µg, solução aerossol, frasco com 120 doses - jatos) assumiu-se o preço proposto de R\$ 79,00, conforme verificado no Quadro 7. A dose diária de BDP/FOR/G é de duas inalações, a cada 12 horas (duas vezes por dia), por via inalatória, logo, é de quatro inalações ao dia, 120 inalações/mês.

**Quadro 7.** Preço de aquisição dos medicamentos.

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

\*UMEC/VI: umeclidínio/vilanterol; \*\*TIO/OLO: tiotrópio/olodaterol; \*\*\*A dose diária recomendada de budesonida de acordo com o PCDT de DPOC (8) de 800 mcg ao dia, podendo ser reduzida pra 400 mcg ao dia para pacientes com alto risco de pneumonia. Com o objetivo de estabelecer o modelo em sua forma mais conservadora, optou-se por utilizar a dose de 400 mcg ao dia para compor a tripla terapia com a budesonida.

Fonte: Dossiê do demandante.

### Custos por estado de transição

O demandante considerou que para o estado de transição de DPOC controlada, foi imputado somente o custo do medicamento, enquanto para a exacerbação da DPOC, incluiu-se os custos do medicamento e da exacerbação (corticosteroides, antibióticos e visitas na emergência). No estado de DPOC com exacerbação grave, foram considerados também os custos da hospitalização (diária hospitalar - com base no DATASUS, valor médio de R\$ 978,12), assumindo um tempo médio de hospitalização de 17 dias (custo de R\$ 16.628,04) para pacientes com DPOC, de acordo com o estudo de Camargo,

2017 (31). Assim, o custo da exacerbação foi estabelecido como R\$ 1.832,56 de acordo com o estudo de Miravittles, 2003 (32), que estimou um custo de \$211,00 (dólares americanos).

A partir disso, este valor foi corrigido pelo valor Dólar “Purchasing Power Parity” (PPP), considerando o mês de abril de 2023 (\$ 2,66). O demandante relata ainda que o valor foi corrigido

também e pela inflação acumulada no período entre janeiro de 2003 e junho de 2023, cujo índice foi de 3,26507550 (33). Ressalta-se que o índice de inflação do referido período foi de 226,50%.

## Resultados

### Resultados determinísticos

O demandante apresenta os resultados com base nos parâmetros assumidos, considerando o horizonte temporal de apenas um ano, assim, o valor RCUI e RCEI, respectivamente por QALY ganho e ausência de exacerbação moderada e grave ao comparar BDP/FOR/G com BUD/UMEC/VI, são apresentados na Tabela 4. Para ambos os modelos BDP/FOR/G mostrou-se dominante, isto é, com maior benefício clínico e mais econômico.

**Tabela 4** - Resultados determinísticos da análise custo-utilidade e de custo-efetividade.

Tratamento	Custo	QALYs	RCUI	Ausência de Exacerbação	RCEI
<b>BDP/FOR/G vs BUD/UMEC/VI</b>					
<b>BDP/FOR/G</b>	R\$ 9.223,88	8,96		11,86	
<b>BUD/UMEC/VI</b>	R\$ 9.546,48	8,92	Dominante	11,81	<b>Dominante</b>
<b>Incremental</b>	<b>- R\$ 322,60</b>	<b>0,04</b>		0,05	
			<b>- R\$ 8.065,00<sup>&amp;</sup></b>		<b>- R\$ 6.452,00<sup>&amp;</sup></b>

Fonte: Dossiê do demandante com modificação;

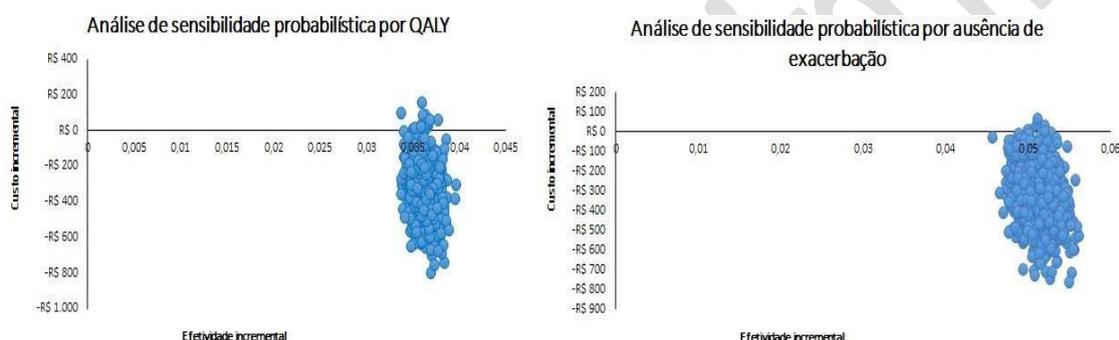
Obs: o demandante não deixa claro de qual fonte o QALY para BUD/UMEC/VI, foi obtido. <sup>&</sup>Cálculo dos revisores.

Como pode ser observada, a associação BDP/FOR/G apresenta uma RCUI de - R\$ 8.065,00 e RCEI de - R\$ 6.452,00 quando comparada à associação BUD/UMEC/VI, para os desfechos QALY e ausência de exacerbação, respectivamente. Os resultados apontam para economia de recursos, essencialmente em razão do menor custo do BD/FOR/G em relação ao comparador, considerado-se a pequena diferença nos desfechos (QALY e ausência de exacerbação) entre as alternativas terapêuticas.

## Análise de sensibilidade

### Análise probabilística

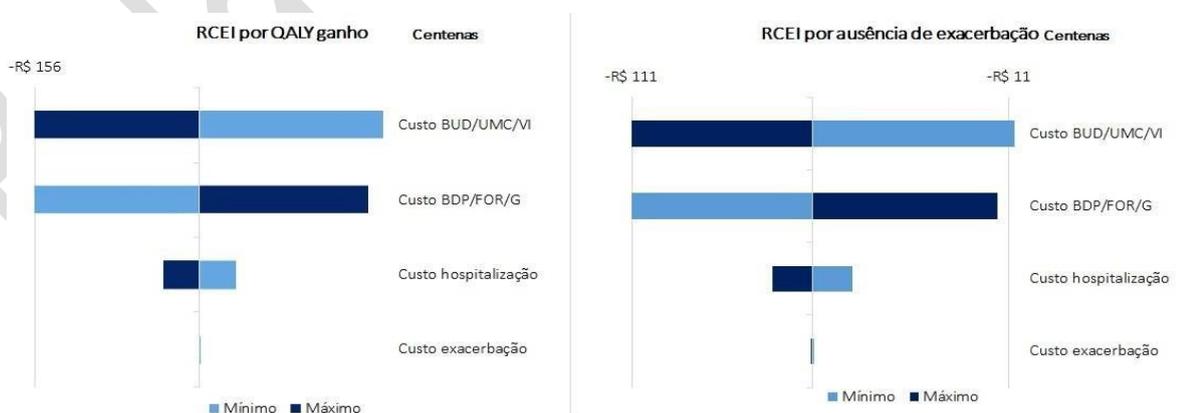
Segundo a análise probabilística apresentada pelo demandante, os resultados sugerem uma “confirmação” das análises iniciais de custo-utilidade e de custo-efetividade, apontando que 98,4% das iterações estão concentradas no quadrante inferior direito, ou seja, o BDP/FOR/G apresenta superioridade de benefício clínico, ainda que muito discreta, e menor custo total de tratamento com relação aos anos de vida ajustados pela qualidade e ausência de exacerbação, ao se comparar com BUD/UMEC/VI (Figura 5).



**Figura 5** - Análise probabilística considerando QALY ganho (esquerda) e ausência de exacerbação (direita) ao comparar BDP/FOR/G com BUD/UMEC/G.  
Fonte: Dossiê do demandante.

### Análise de sensibilidade univariada

A análise univariada determinística apresentada pelo demandante, sugere que as alterações dos parâmetros mais críticos ao modelo não foram capazes de alterar significativamente a interpretação dos resultados (Figura 6) notando-se que para todos os testes realizados, o custo do umeclidínio/vilanterol+ICS é o que mais impacta na análise.



**Figura 6** - Análise univariada comparando BDP/FOR/G com BUD/UMEC/VI considerando QALY ganho

e ausência de exacerbação.

Fonte: Dossiê do demandante.

## Análise crítica da avaliação econômica

O demandante escolheu adequadamente apresentar dois estudos econômicos, uma análise de custo-utilidade, com base no desfecho “anos de vida ganhos com qualidade (QALY)”, bem como uma análise de custo-efetividade tendo como desfecho a “exacerbação grave” de DPOC. Apesar da adequação dos modelos econômicos empregados, sobretudo Markov, em ambas as análises, o uso de horizonte temporal de apenas um ano com ciclos mensais para os estados de transição de saúde (do início do tratamento até a morte), introduz incertezas nos resultados, pois pressupõe-se que o óbito ou o uso da tecnologia aconteceriam em até no máximo 12 meses.

É importante salientar que, ao tratar-se de uma doença crônica, o horizonte temporal deve representar com a maior fidelidade possível, a história natural da doença, assim sugere-se o emprego de projeções mais longas, buscando capturar as reais probabilidades transicionais dos estados de saúde ao longo do tempo, minimizando o grau de incerteza.

As análises de sensibilidade probabilística e determinística, sugerem que mesmo empregando-se, o horizonte temporal inadequado de 12 meses, os resultados tendem a ser custo-efetivos em favor da combinação tripla fechada para ambos os desfechos avaliados.

### *Análise de impacto orçamentário*

O demandante apresentou a análise de impacto orçamentário (AIO) referente à incorporação BDP/FOR/G na perspectiva do SUS, conduzida conforme a Diretriz Metodológica para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (33), bem como pelas recomendações da ISPOR (34).

## População

A população da análise consistiu de pacientes adultos (>18 anos) com DPOC grave ( $30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$ ) e muito grave ( $\text{VEF1} < 30\%$ ) grupo C e grupo D. A estimativa do número de pacientes elegíveis ao tratamento com BDP/FOR/G parte da demanda aferida do DATASUS referente ao ano completo de 2022. Na Tabela 5 é apresentada a população elegível no ano de 2022.

**Tabela 5** - População elegível no ano de 2022 conforme demanda aferida pelo DATASUS.

Procedimento	Descrição	Total
604040024	Formoterol 12 mcg (por capsula inalante)	<b>13.325</b>
604040040	Formoterol 12 mcg + budesonida 400 mcg (por capsula inalante)	<b>58.273</b>

604040059	Formoterol 12 mcg + budesonida 400 mcg po inalante (frasco 60 doses)	<b>60.544</b>
604040067	Formoterol 6 mcg + budesonida 200 mcg po inalante (frasco 60 doses)	<b>2.272</b>
604040075	Formoterol 6mcg + budesonida 200 mcg (por capsula inalante)	<b>2.873</b>
604850018	Umeclidínio 62,5 mcg + Vilanterol 25 mcg (pó inalante)	<b>16.405</b>
604850026	Tiotrópio 2,5 mcg + Olodaterol 2,5 mcg (solução para inalação oral)	<b>17.470</b>

Fonte: Dossiê do demandante.

A partir dos dados da população elegível, o demandante fez a projeção populacional para os anos de 2024 a 2028, baseando-se nos dados de crescimento da população brasileira considerando-se a população projetada pelo IBGE (Tabela 6).

Relatório preliminar

**Tabela 6** - População do estudo.

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

Fonte: Dossiê do demandante.

### Dinâmica de mercado

O demandante apresenta um *market share* com estimativa de incorporação do BDP/FOR/G de 12,3% ao ano, chegando a 30% no quinto ano (Tabela 7).

**Tabela 7** - *Market share* apresentado pelo demandante.

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

Legenda: BUD/UMEC/VI: budesonida/umeclidínio/vilanterol; BUD/TIO/OLO: budesonida/tiotrópio/olodaterol.

Fonte: Dossiê do demandante.

A seguir é apresentada a distribuição dos dados (Tabela 8) de *market-share* por ano, por alternativa terapêutica e por população elegível, segundo o cenário proposto.

**Tabela 8** - Resumo do cenário proposto de 2024 a 2028, segundo *market-share* por população elegível e para cada um dos esquemas terapêuticos empregados.

Ano	2024	2025	2026	2027	2028
<b>Cenário proposto</b>					
Formoterol	4,90%	4,80%	4,60%	3,60%	3,50%
<b>População elegível</b>	<b>8.495</b>	<b>8.377</b>	<b>8.075</b>	<b>6.355</b>	<b>6.211</b>
Budesonida/formoterol	58,50%	52,30%	46,30%	41,40%	40,30%

<b>População elegível</b>	<b>101.462</b>	<b>91.269</b>	<b>81.273</b>	<b>73.077</b>	<b>71.511</b>
Umeclidínio/vilanterol	21,90%	23,10%	24,10%	25,90%	23,60%
<b>População elegível</b>	<b>37.983</b>	<b>40.312</b>	<b>42.304</b>	<b>45.718</b>	<b>41.878</b>
Tiotrópio/olodaterol	2,40%	2,60%	2,70%	2,90%	2,60%
<b>População elegível</b>	<b>4.163</b>	<b>4.538</b>	<b>4.740</b>	<b>5.119</b>	<b>4.614</b>
BDP/FOR/G	12,30%	17,40%	22,30%	26,20%	30,00%
<b>População elegível</b>	<b>21.333</b>	<b>30.365</b>	<b>39.145</b>	<b>46.247</b>	<b>53.234</b>

Fonte: elaboração dos revisores.

### Horizonte *temporal*

O horizonte temporal do case base foi de 5 anos, como preconizado pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (33).

### Perspectiva

A perspectiva da análise de impacto orçamentário é do SUS.

### Custos

Nessa análise de impacto orçamentário os custos considerados foram os mesmos da análise de custo-efetividade, apresentada anteriormente.

### Suposições

No modelo econômico da AIO o demandante assumiu premissas:

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

### Resultados

Os resultados da AIO são apresentados na Tabela 9. Os resultados apresentados pelo demandante, referem-se à incorporação de BDP/FOR/G para pacientes com DPOC grave ( $30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$ ) e muito grave ( $\text{VEF1} < 30\%$ ) grupo C e grupo D, em substituição completa às terapias triplas BUD/UMEC/VI e ao BUD/TIO/OLO.

**Tabela 9 - Resultados específicos do impacto orçamentário.**

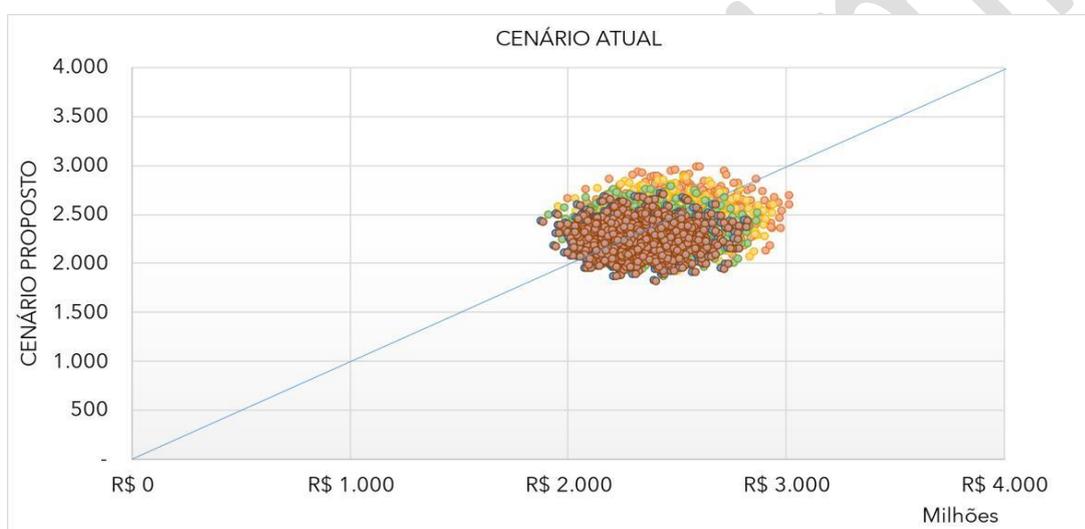
Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Cenário atual</b>					
Formoterol	R\$ 72.289.217,00	R\$ 72.735.746,00	R\$ 73.163.281,00	R\$ 58.857.050,00	R\$ 59.167.463,00
Budesonida/formoterol	R\$ 1.865.557.631,00	R\$ 1.720.657.702,00	R\$ 1.573.428.730,00	R\$ 1.455.627.434,00	R\$ 1.463.304.449,00
Umeclidínio/vilanterol	R\$ 355.493.430,00	R\$ 386.304.447,00	R\$ 417.358.458,00	R\$ 463.101.864,00	R\$ 436.447.757,00
Tiotrópio/olodaterol	R\$ 40.599.159,00	R\$ 44.117.934,00	R\$ 47.664.460,00	R\$ 52.888.590,00	R\$ 49.844.555,00
BUD/UMEC/VI	R\$ 145.523.436,00	R\$ 190.349.029,00	R\$ 235.652.784,00	R\$ 266.587.896,00	R\$ 297.770.985,00
BUD/TIO/OLO	R\$ 16.609.226,00	R\$ 21.725.367,00	R\$ 26.896.083,00	R\$ 30.426.843,00	R\$ 33.985.905,00
<b>BDP/FOR/G</b>	<b>R\$ -</b>				
<b>Custo total</b>	<b>R\$ 2.496.072.099,00</b>	<b>R\$ 2.435.890.226,00</b>	<b>R\$ 2.374.163.796,00</b>	<b>R\$ 2.327.489.675,00</b>	<b>R\$ 2.340.521.114,00</b>
<b>Cenário proposto</b>					
Formoterol	R\$ 70.481.987,00	R\$ 69.098.958,00	R\$ 67.676.035,00	R\$ 52.971.345,00	R\$ 51.771.530,00
Budesonida/formoterol	R\$ 1.818.918.690,00	R\$ 1.634.624.817,00	R\$ 1.455.421.575,00	R\$ 1.310.064.690,00	R\$ 1.280.391.392,00
Umeclidínio/vilanterol	R\$ 346.606.094,00	R\$ 366.989.225,00	R\$ 386.056.574,00	R\$ 416.791.677,00	R\$ 381.891.787,00
Tiotrópio/olodaterol	R\$ 39.584.180,00	R\$ 41.912.037,00	R\$ 44.089.626,00	R\$ 47.599.731,00	R\$ 43.613.986,00
BUD/UMEC/VI	R\$ -				
BUD/TIO/OLO	R\$ -				
<b>BDP/FOR/G</b>	<b>R\$ 195.971.678,00</b>	<b>R\$ 279.274.367,00</b>	<b>R\$ 361.061.962,00</b>	<b>R\$ 426.573.129,00</b>	<b>R\$ 491.018.572,00</b>
<b>Custo total</b>	<b>R\$ 2.471.562.629,00</b>	<b>R\$ 2.391.899.404,00</b>	<b>R\$ 2.314.305.771,00</b>	<b>R\$ 2.254.000.572,00</b>	<b>R\$ 2.248.687.268,00</b>
<b>Cenário atual</b>	<b>R\$ 2.496.072.099,00</b>	<b>R\$ 2.435.890.226,00</b>	<b>R\$ 2.374.163.796,00</b>	<b>R\$ 2.327.489.675,00</b>	<b>R\$ 2.340.521.114,00</b>
<b>Cenário proposto</b>	<b>R\$ 2.471.562.629,00</b>	<b>R\$ 2.391.899.404,00</b>	<b>R\$ 2.314.305.771,00</b>	<b>R\$ 2.254.000.572,00</b>	<b>R\$ 2.248.687.268,00</b>
<b>Impacto orçamentário incremental</b>	<b>- R\$ 24.509.470,00</b>	<b>- R\$ 43.990.822,00</b>	<b>- R\$ 59.858.025,00</b>	<b>- R\$ 73.489.103,00</b>	<b>- R\$ 91.833.846,00</b>
<b>Total em 5 anos</b>					<b>-R\$ 293.681.266,00</b>

Fonte: Dossiê do demandante (com modificações).

Como se observa, no cenário proposto, com incorporação gradual (de 5 a 30%) da associação de BDP/FOR/G, em substituição completa ao BUD/UMEC/VI e ao BUD/TIO/OLO, no final de cinco anos há um impacto orçamentário incremental que resulta em economia de recursos, variando de - R\$ 24.509.470,00 no 1º ano a - R\$ 91.833.846,00 no último ano, sendo que o total estimado chega a -R\$ 293.681.266,00.

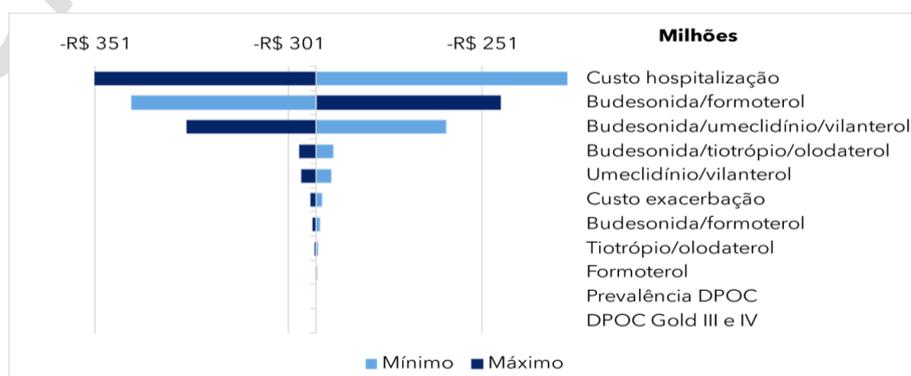
## Análise de sensibilidade

Os resultados da análise probabilística são apresentados na Figura 7. Nota-se que os valores estão de acordo com os resultados obtidos na AIO, ou seja, o cenário proposto apresenta menor custo que o cenário atual.



**Figura 7** - Resultado da análise de sensibilidade probabilística. **Fonte:** Dossiê do demandante.

Na Figura 8 observa-se o resultado da análise determinística, mostrando que as alterações dos parâmetros mais críticos ao modelo não foram capazes de alterar significativamente a interpretação da AIO. O resultado mostra que o custo das associações Budesonida/Formoterol e de BUD/UMEC/VI, além do custo da hospitalização, são os parâmetros que mais impactam no resultado do impacto



orçamentário.

**Figura 8** - Gráfico de tornado para análise determinística da AIO no cenário proposto.

## Análise crítica da Análise de Impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário considerou todos os parâmetros necessários para uma avaliação adequada, assumindo premissas próximas de cenário clínico real, incluindo comparador apropriado, bem como população elegível adequada à demanda e horizonte temporal de 5 anos. Os cenários de *market-share* apresentados estão de acordo com o que se dispõe atualmente no SUS.

Os resultados refletem com boa fidedignidade todos os parâmetros utilizados e demonstram objetivamente, o cenário em caso de incorporação, sendo ratificados indiretamente nas análises de sensibilidade, sugerindo, ainda que com a limitação de não alcançar um período > 12 meses, como assumido nas premissas pelo demandante, que a tecnologia avaliada possa gerar economia de recursos no manejo da DPOC grave, em comparação com o cenário atual no âmbito do SUS.

## 9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca sobre a recomendação de utilização da tripla combinação fixa em um único dispositivo spray de dipropionato de beclometasona 100 mcg + fumarato de formoterol di-hidratado 6 mcg + brometo de glicopirrônio 12,5 mcg (Trimbow®) para o tratamento de pacientes com DPOC grave ( $30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$ ) e muito grave ( $\text{VEF1} < 30\%$ ) grupo C e grupo D, em outras agências de ATS.

As recomendações estão listadas abaixo:

- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Inglaterra (35):** os critérios para iniciar a terapia tripla baseiam-se nos critérios de inclusão dos estudos revisados pelo comitê e no seu julgamento clínico. Para as pessoas que estão atualmente tomando LAMA+LABA, o comitê fez recomendações separadas para: pessoas que apresentam exacerbações graves ou frequentes, para quem o benefício de menos exacerbações supera o risco aumentado de pneumonia; pessoas com sintomas menos graves, para as quais é menos claro se a terapia tripla proporciona benefícios suficientes para compensar o risco de pneumonia. Evidências mais fortes de um maior número de estudos de que a terapia tripla beneficia as pessoas que tomam LABA+ICS, em comparação com as pessoas que tomam LAMA+LABA. Para as pessoas que atualmente tomam LABA+ICS, as evidências mostraram que

LAMA+LABA+ICS reduziu a taxa de exacerbações graves, melhorou o VEF1 e não aumentou o risco de pneumonia ou outros eventos adversos graves. Para as pessoas que atualmente tomam LAMA+LABA, as evidências mostraram que LAMA+LABA+ICS reduziu a taxa de exacerbações graves e proporciona alguma melhoria na qualidade de vida. No entanto, estas melhorias foram menores do que as das pessoas que tomavam LABA+ICS antes de iniciarem a terapia tripla. Além disso, as pessoas que mudaram do LAMA+LABA para a terapia tripla tiveram maior probabilidade de contrair pneumonia.

- **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Canadá (36):** não foi identificada recomendação sobre a utilização da tripla combinação fixa em um único dispositivo spray de dipropionato de beclometasona 100 mcg + fumarato de formoterol di-hidratado 6 mcg + brometo de glicopirrônio 12,5 mcg (Trimbow®) para a indicação proposta.

- **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Austrália (37):** para uso o paciente deve ter apresentado pelo menos uma exacerbação grave da DPOC, que exigiu hospitalização, ou duas ou mais exacerbações moderadas nos últimos 12 meses, com sintomas significativos, apesar da terapia broncodilatadora regular com um LAMA e um LABA ou um ICS e um LABA; ou o paciente deve ter sido estabilizado com uma combinação de LAMA, LABA e ICS para esta condição. O paciente não deve estar em tratamento com este produto em cada uma das seguintes circunstâncias: tratamento da asma na ausência de diagnóstico de DPOC; início da terapia broncodilatadora na DPOC; uso como terapia de alívio para asma; dosado em um intervalo/frequência diferente do recomendado nas Informações do Produto aprovadas.

- **Scottish Medicines Consortium (SMC) – Escócia (38):** a tecnologia está recomendada para tratamento de manutenção em pacientes adultos com DPOC moderada a grave que não são tratados adequadamente com uma combinação de corticosteroide inalado e um beta2-agonista de longa duração.

## 10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados *ClinicalTrials.gov* e *Cortellis™*, a fim de identificar tecnologias para o tratamento de pessoas com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave a muito grave (GOLD 3 e 4) com perfil exacerbador e sintomático (Grupo D). A pesquisa foi realizada em 08 de janeiro de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

(i) *ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD | Phase 3, 4*

(ii) *Cortellis: Current Development Status (Indication (Chronic obstructive pulmonary disease) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)*

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no *ClinicalTrials*, que testaram ou estão testando medicamentos resultantes da busca supracitada, além de tecnologias registradas nos últimos 5 anos para a indicação clínica na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT vigente da DPOC. Assim, no horizonte considerado nesta análise, foi identificado um medicamento para o tratamento de adultos com DPOC grave e muito grave (Quadro 8).

**Quadro 8.** Medicamentos para o tratamento de adultos com DPOC grave e muito grave.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise
Budesonida 160mcg + glicopirrônio 9mcg + formoterol 4,8mcg	Inibição da migração de mediadores inflamatórios; inibição de receptores M3; agonismo de $\beta$ 2-adrenérgicos.	Inalatória	Fase 4	<b>Anvisa:</b> sem registro <b>EMA:</b> registrado (2022) <b>FDA:</b> registrado (2020)

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Atualizado em 08/01/2024.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; M3 – receptores muscarínicos 3

Budesonida 160 mcg (corticosteroide inalatório) mais glicopirrônio 9 mcg (antagonista muscarínico de ação prolongada) e formoterol 4,8 mcg (beta 2-agonista de ação prolongada) – BGF - estão disponíveis em único inalador dosimetrado como terapia tripla para uso de duas inalações duas vezes ao dia (duas de manhã e duas à noite) (39,40,41). A combinação de CI (corticosteroide inalatório), LAMA e LABA, respectivamente,

reduz a migração de mediadores inflamatórios, inibe reversivelmente o receptor M3 (muscarínico) e liga-se aos receptores beta-2 adrenérgicos, resultando em redução da inflamação, promoção da broncodilatação e relaxamento das vias aéreas. O produto foi aprovado na FDA e EMA, nos anos de 2020 e 2022 (40,41), para o tratamento de adultos (40) e para manutenção do tratamento da DPOC grave em adultos com resposta insuficiente à LABA+LAMA ou LABA+CI (40), respectivamente. A terapia tripla não possui registro nem é objeto de estudos em ensaios clínicos cadastrados na Anvisa até a elaboração desta seção (42).

A agência de avaliação de tecnologias em saúde canadense CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) recomendou o tratamento com a terapia tripla BGF para pacientes com DPOC não controlada, a despeito da terapia regular, sob a condição de que seu preço não exceda o custo da combinação CI/LAMA/LABA reembolsada para a doença (36). Já a agência inglesa, NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) (36), não deliberou sobre essa tecnologia e condição clínica até a presente elaboração desta seção (39). Ademais, no horizonte tecnológico do tratamento da DPOC foram identificados adjuvantes à terapia LAMA/LABA ou CI/LAMA/LABA: astegolimabe, dupilumabe, mepolizumabe, tozoraquimabe, benralizumabe e itepequimabe, anticorpos para administração subcutânea; além de um inibidor de fosfodiesterase, o tanimilaste. Todos encontram-se em fase 3 de pesquisa clínica na Europa, EUA ou Brasil (59,61,62,63).

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tecnologia avaliada como intervenção foi significativamente superior aos comparadores na resposta clínica (VEF1), na redução das exacerbações em até 29%, nos pacientes com histórico frequente de exacerbações. Quanto aos eventos adversos, os resultados foram semelhantes entre a intervenção e os comparadores. A adesão ao tratamento proposto como intervenção foi superior a 94%, o que mostra a influência positiva nos resultados terapêuticos e na qualidade de vida dos pacientes.

A avaliação econômica baseou-se numa análise de custo-utilidade, considerando “anos de vida ganhos com qualidade (QALY)”, e numa análise de custo-efetividade tendo como desfecho a “exacerbação grave” de DPOC. Entretanto, o horizonte temporal de 1 (um) ano traz incertezas aos resultados, pois pressupõe o uso da tecnologia por no máximo 12 meses, o que é inadequado diante da condição crônica da DPOC, o que sugere o emprego de projeções mais longas, minimizando o grau de incerteza. As análises de sensibilidade probabilística e determinística sugerem que os resultados tendem a ser custo-efetivos em favor da combinação tripla fechada para ambos os desfechos avaliados.

Os resultados da análise de impacto orçamentário refletem com boa fidedignidade os parâmetros utilizados e sugerem que a tecnologia avaliada, em cenário de incorporação, possa gerar economia de recursos no manejo da DPOC grave, em comparação com o cenário atual, mesmo não sendo realizada a avaliação pelo período superior aos 12 meses.

## 12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 45/2023 esteve aberta durante o período de 20 a 30 de novembro de 2024 e recebeu 23 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital, com transmissão em tempo real e gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

A filha do paciente fez o relato na reunião. Contou que seu pai tem atualmente 81 anos e que há cerca de 25 um médico pediu que ele abandonasse o uso de cigarros para não depender de suporte cotidiano de oxigênio. Desde então, ela relatou que foram consultados muitos pneumologistas e que ele utilizou várias “bombinhas”, por vezes em duas ou três combinações, chegando a quatro nos períodos de agravamento da doença. Há quatro anos, entretanto, ele começou a usar a combinação de dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol di-hidratado e brometo de glicopirrônio em um único dispositivo spray, fato que, segundo a expositora, promoveu melhora na sua qualidade de vida. Ela disse que antes da utilização deste medicamento, por exemplo, era preciso fazer fisioterapia respiratória e outros procedimentos porque ele cansava quando andava e apresentava muita tosse. Hoje ele sente um pouco de dor no peito, às vezes, e apresenta tosse, mas consegue fazer coisas que não conseguia fazer antes, como caminhar.

A expositora explicou que seu pai tem baixo peso por causa da DPOC e que, no caso dele, a doença possui origem hereditária, tendo sido agravada pelo tabagismo. Explicou que, no momento, ele necessita fazer uma cirurgia na coluna, mas não pode ser submetido a nenhum procedimento médico invasivo pois não tem condições de receber a anestesia. Prosseguiu dizendo que por conta de outros problemas de saúde, ele toma vários medicamentos, mas para a DPOC ele usa somente o medicamento em avaliação, duas vezes ao dia.

Há um ano ele achou que estava curado e resolveu parar de usar o medicamento. Acabou sendo internado por dois dias, necessitando tomar 21 doses de sulfato de salbutamol até obter a estabilização do seu quadro de saúde. A expositora informou que como o plano de saúde não fornece o dispositivo em avaliação, adquirem o mesmo com recursos próprios, apesar do custo ser considerado alto para a família.

Ela contou que, recentemente, seu pai precisou fazer uma angioplastia. Antes da cirurgia, diversos anestesistas se reuniram para avaliar como poderia ser feita a anestesia. A expositora contou que seu pai ficou 30 dias internado, cerca de 15 deles na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), pois foi vítima de uma sepse. Ele necessitou usar vários medicamentos, mas não ficou sem o dispositivo em avaliação para que a sua situação não se agravasse ainda mais.

Em resposta às perguntas de integrantes do Comitê, a expositora ressaltou que utilizar um único dispositivo facilita muito o tratamento pois seu pai é idoso e mora só. Ela também explicou que adquire o medicamento com recursos próprios e que se cadastraram junto ao laboratório para obter um desconto, mas ainda assim considera que o preço permanece alto.

Após um comentário do especialista presente na reunião, a expositora achou importante informar que o médico que acompanha seu pai acredita que o problema do coração que acabou culminando com a cirurgia de angioplastia foi causado pela DPOC.

### **13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 129ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 9 de maio de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg, para o tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave ( $30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$ ) e muito grave ( $\text{VEF1} < 30\%$ ) grupo C e grupo D. Foram pontuadas incertezas importantes quanto à população e ao comparador a fim de se realizar o recálculo da avaliação econômica e do impacto orçamentário.

### **14. CONSULTA PÚBLICA**

Contribuições técnico-científicas

Contribuições sobre experiência ou opinião

Avaliação global das contribuições

### **15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC**

### **16. DECISÃO**

## 17. REFERÊNCIAS

1. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2017, 389(10082):1931-40. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31222-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31222-9).
2. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Saúde Brasil 2018. Uma análise da situação de saúde e das doenças e agravos crônicos: desafios e perspectivas. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 424 p. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude\\_brasil\\_2018\\_analise\\_situacao\\_saude\\_doencas\\_agravos\\_cronicos\\_desafios\\_perspectivas.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2018_analise_situacao_saude_doencas_agravos_cronicos_desafios_perspectivas.pdf).
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline [NG115]. 2020. Disponível em: [www.nice.org.uk/guidance/ng115](http://www.nice.org.uk/guidance/ng115). 79.
4. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. Ciudad de México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2021. 82 p. Disponível em: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-037-21/ER.pdf>. 80.
5. US Preventive Services Task Force (USPSTF), Siu AL, BibbinsDomingo K, Grossman DC, Davidson KW, Epling JW Jr, et al. Screening for chronic obstructive pulmonary disease US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016,315(13):1372-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.2638>.
6. Pauwels R, Buist S, Calverley P, Jenkins C, Hurd S. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary [Internet]. Vol. 163, *Am J Respir Crit Care Med*. 2001. Disponível em: [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org).
7. Lu HH, Zeng HH, Chen Y. Early chronic obstructive pulmonary disease: A new perspective. Vol. 7, *Chronic Diseases and Translational Medicine*. KeAi Communications Co.; 2021. p. 79-87.
8. Brasil. Ministério da Saúde. DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA. PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE/MS nº 19, de 16 de novembro de 2021 [Internet]. 2022.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. 125 p. Disponível em: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf).
10. Bourbeau J, Bhutani M, Hernandez P, Aaron SD, Balter M, Beaulac M-F, et al. Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline on pharmacotherapy in patients with COPD — 2019 update of evidence. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*. 2019;3(4):210-232. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/24745332.2019.1668652>.

11. Usmani OS, Scichilone N, Mignot B, Belmans D, Van Holsbeke C, De Backer J, et al. Airway deposition of extrafine inhaled triple therapy in patients with copd: A model approach based on functional respiratory imaging computer simulations. *International Journal of COPD*. 2020;15:2433-40.
12. Chiesi Farmacêutica Ltda. Trimbrow® - Bula do medicamento. 2021.
13. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta$ 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016 Sep 3;388(10048):963-73.
14. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1919-29.
15. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1076-84.
16. Zheng J, Baldi S, Zhao L, Li H, Lee KH, Singh D, et al. Efficacy and safety of singleinhaler extrafine triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2 agonist in eastern Asian patients with COPD: the TRIVERSYTI randomised controlled trial. *Respir Res*. 2021 Dec 1;22(1).
17. Singh D, Schröder-Babo W, Cohuet G, Muraro A, Bonnet-Gonod F, Petruzzelli S, et al. The bronchodilator effects of extrafine glycopyrronium added to combination treatment with beclometasone dipropionate plus formoterol in COPD: A randomised crossover study (the TRIDENT study). *Respir Med*. 2016 May 1;114:84-90.
18. Dean J, Panainte C, Khan N, Singh D. The TRIFLOW study: a randomised, cross-over study evaluating the effects of extrafine beclometasone/formoterol/glycopyrronium on gas trapping in COPD. *Respir Res*. 2020 Dec 1;21(1).
19. Beeh KM, Kuna P, Corradi M, Viaud I, Guasconi A, Georges G. Comparison of drypowder inhaler and pressurized metered-dose inhaler formulations of extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium in patients with COPD: The TRI-D randomized controlled trial. *International Journal of COPD*. 2021;16:79-89.
20. Axson EL, Lewis A, Potts J, Pang M, Dickinson S, Vioix H, et al. Inhaled therapies for chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020 Sep 29;10(9).
21. Lee HW, Park J, Jo J, Jang EJ, Lee CH. Comparisons of exacerbations and mortality among regular inhaled therapies for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and Bayesian network meta-analysis. *PLoS Med*. 2019;16(11).

22. Ismaila AS, Haeussler K, Czira A, Youn JH, Malmenäs M, Risebrough NA, et al. Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) Triple Therapy Compared with Other Therapies for the Treatment of COPD: A Network Meta-Analysis. Vol. 39, *Advances in Therapy*. Adis; 2022. p. 3957-78.
23. Calzetta L, Ritondo BL, Matera MG, Chetta A, Rogliani P. Medium-dose ICS-containing FDCs reduce all-cause mortality in COPD patients: an in-depth analysis of dual and triple therapies. *Expert Rev Respir Med*. 2022;16(3):357-65.
24. Rogliani P, Ora J, Cavalli F, Cazzola M, Calzetta L. Comparing the Efficacy and Safety Profile of Triple Fixed-Dose Combinations in COPD: A Meta-Analysis and IBiS Score. *J Clin Med*. 2022 Aug 1;11(15).
25. van der Schans S, Goossens LMA, Boland MRS, Kocks JWH, Postma MJ, van Boven JFM, et al. Systematic Review and Quality Appraisal of Cost-Effectiveness Analyses of Pharmacologic Maintenance Treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Methodological Considerations and Recommendations. *Pharmacoeconomics*. 2017 Jan 1;35(1):43-63.
26. Lai CC, Chen CH, Lin CYH, Wang CY, Wang YH. The effects of single inhaler triple therapy vs single inhaler dual therapy or separate triple therapy for the management of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of COPD*. 2019;14:1539-48.
27. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Asukai Y, Borg S, Hansen RN, Jansson SA, et al. CostEffectiveness Models for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Cross-Model Comparison of Hypothetical Treatment Scenarios. *Value in Health*. 2014 Jul 1;17(5):525-36.
28. Hettle R, Wouters H, Ayres J, Gani R, Kelly S, Lion M, et al. Cost-utility analysis of tiotropium versus usual care in patients with COPD in the UK and Belgium. *Respir Med*. 2012 Dec 1;106(12):1722-33.
29. Rutten-Van Mólken MPMH, Oostenbrink JB, Miravittles M, Monz BU. Modelling the 5- year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *European Journal of Health Economics*. 2007 Jun;8(2):123-35.
30. Da Rocha Camargo LAC, Castellano MVO, Ferreira FC, De Faria FV, Carvas N. Hospitalization due to exacerbation of COPD: "Real-life" outcomes. *Rev Assoc Med Bras*. 2017 Jun 1;63(6):543-9.
31. Miravittles M, Jardim JR, Zitto T, Rodrigues JE, López H. Estudio Farmacoeconómico del Tratamiento Antibiótico de las Agudizaciones de la Bronquitis Crónica y la EPOC en Latinoamérica. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(12):549-53.
32. Ministério da Saúde. Relatório no 585 - Broncodilatadores Antagonistas Muscarínicos de Longa Ação (LAMA) + Agonistas Beta2-Adrenérgicos de Longa Ação (LABA) para o tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2020.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica – 2. ed. – Brasília:

Ministério da Saúde. 2014.

34. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact

analysis - Principles of good practice: Report of the ISPOR 2012 budget impact analysis good practice II task force. Value in Health. 2014 Jan;17(1):5–14.

35. Página inicial do NICE - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em: 30 de janeiro de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>.

36. Página inicial do CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em: 30 de janeiro de 2024. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>.

37. Página inicial do PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee [Internet]. Acessado em: 30 de janeiro de 2024. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>.

38. Página inicial do SMC - Scottish Medicines Consortium [Internet]. Acessado em: 30 de janeiro de 2024. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

39. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 08 de janeiro de 2024. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.

40. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 22 de janeiro de 2024. Disponível em: [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

41. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 22 de janeiro de 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

42. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 08 de janeiro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>

43. Página Inicial do Cortellis. Acessado em 08 de janeiro de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**

**GOVERNO FEDERAL**



**UNIÃO E RECONSTRUÇÃO**

**DISQUE  
SAÚDE 136**