

Brasília, DF | Maio de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

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

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 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

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

Tabela 1. Resultados para os desfechos VEF1, risco de exacerbações e mudança na escala de St. George.	26
Tabela 2. Custos mensais dos tratamentos aplicados na Análise de custo-minimização.	36
Tabela 3. Resultado da Análise de Custo-Minimização comparando os custos de FF/UMEC/VI com as outras opções terapêuticas.	37
Tabela 4. Custos unitários e anuais dos tratamentos comparados no impacto orçamentário.	40
Tabela 5. <i>Market share</i> cenário atual sem FF/UMEC/VI.	41
Tabela 6. <i>Market share</i> cenário projetado com FF/UMEC/VI.	41
Tabela 7. Cenário atual sem FF/UMEC/VI, com as terapias triplas aberta (UMEC/VI + BUD ou BECL e TIO/OLO + BUD ou BECL).	42
Tabela 8. Cenário projetado com a incorporação da associação tripla FF/UMEC/VI, mantendo as opções terapêuticas UMEC/VI + BUD ou BECL e TIO/OLO + BUD ou BECL.	43
Tabela 9. Impacto orçamentário incremental com incorporação de FF/UMEC/VI <i>versus</i> UMEC/VI + BUD ou BECL <i>versus</i> TIO/OLO + BUD ou BECL.	44

Lista de quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	14
Quadro 2. Preço da tecnologia.	16
Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> [desfechos] e <i>study types</i> [tipos de estudos]) elaborada pelo demandante.	17
Quadro 4. Estratégias de busca de evidências nas bases de dados realizada pelo demandante.	18
Quadro 5. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante e os incluídos pela Secretaria-Executiva da Conitec.	21
Quadro 6. Avaliação da qualidade de evidência através da ferramenta GRADE comparando-se terapia tripla com FF/UMEC/VI e terapia dupla com ICS/LABA ou LABA/LAMA	31
Quadro 7. Avaliação da qualidade de evidência através da ferramenta GRADE comparando-se terapia tripla com FF/UMEC/VI e terapia tripla aberta.	31
Quadro 8. Resumo das características da análise de econômica (custo-minimização).	33
Quadro 9. Apresentação, posologia e quantidades máxima e mínima de doses mensais de cada um dos medicamentos considerados na análise de custo-minimização.	35
Quadro 10. Parâmetros epidemiológicos utilizados para cálculo da população elegível no impacto orçamentário.	39
Quadro 11. Estimativa da população elegível para os períodos de 2024 a 2028.	39

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	20
--	----

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO	10
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	14
6.	PREÇO PROPOSTO	16
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	17
8.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	33
9.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS	47
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	49
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
12.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	52
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	53
14.	CONSULTA PÚBLICA	53
15.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	53
16.	DECISÃO	53
17.	REFERÊNCIAS	53

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências apresentadas pela GlaxoSmithKline Brasil LTDA. sobre eficácia, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário da tripla combinação fixa em um único dispositivo de furoato de fluticasona, brometo de umeclidínio etrifenatato de vilanterol 100/62,5/25 mcg (Trelegy®) para o tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4) com perfil exacerbador e sintomático (Grupo D). 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.

3. RESUMO EXECUTIVO

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

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

Demandante: GlaxoSmithKline Brasil LTDA.

Introdução: A DPOC é caracterizada por uma obstrução progressiva do fluxo de ar que não é totalmente reversível. Os pacientes apresentam sintomas como dispneia, tosse, sibilância, produção de secreção e exacerbações, além de consequências sistêmicas como descondicionamento físico, fraqueza muscular, perda de peso e desnutrição que contribuem para a gravidade das manifestações clínicas. 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: Furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol (FF/UMEC/VI) é seguro, eficaz e efetivo no tratamento da DPOC moderada a muito grave?

Evidências clínicas: Foram incluídas 14 publicações, 12 RS e 2 ECR. A terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI tem eficácia superior em comparação a monoterapia com broncodilatador de longa duração e terapia dupla com broncodilatadores de longa duração e corticoides, para os desfechos mudança no VEF1 e na resposta ao questionário de St. George em comparação ao basal e risco de exacerbação moderada/grave. Para esses mesmos desfechos FF/UMEC/VI apresentou resultados semelhantes aos de outras terapias triplas fechadas ou abertas. A metanálise de Long *et al.*, 2021 mostrou que FF/UMEC/VI é mais eficaz em reduzir taxa de mortalidade por qualquer causa (RR 0,7; IC 95% 0,56-0,88; $p < 0,001$) em comparação a dupla broncodilatação (LABA/LAMA) e a de Lai *et al.*, 2019 mostrou que FF/UMEC/VI reduz a taxa de hospitalização em comparação a LABA/LAMA (RR 0,68; IC 95%: 0,59 - 0,79) e a ICS/LABA (RR=0,87; IC 95%: 0,76 - 1,00). Entre os resultados de Rogliani *et al.*, 2022, houve diminuição no risco de mortalidade por todas as causas (RR 0,75; IC 95%: 0,58 - 0,96; $p < 0,05$). Para os desfechos de segurança avaliados (eventos adversos de qualquer grau e eventos adversos sérios) não houve diferença estatisticamente significativa em relação a todos os comparadores. Somente nas RS de Long *et al.*, 2021 (RR 1,55; IC95%: 1,35 - 1,80), Calzetta *et al.*, 2021 (RR 1,70; IC 95%: 1,20 - 2,45; $p < 0,05$) e Rogliani *et al.*, 2022 (RR 1,66; IC 95%: 1,42 - 1,94; $p < 0,001$) a frequência de pneumonia foi maior em comparação a dupla broncodilatação (LABA/LAMA).

Avaliação econômica: Foi realizada análise de custo-minimização comparando a associação das terapias triplas FF/UMEC/VI *versus* tiotrópio/olodaterol + budesonida (TIO/OLO + BUD 800 mcg) e umeclidínio/vilanterol + beclometasona (UMEC/VI + BECL), onde os resultados foram considerados semelhantes nos desfechos avaliados. Os resultados sugerem economia com o uso de FF/UMEC/VI em relação aos comparadores, que varia em 1 ano, entre R\$ 1.227,16 a R\$ 214,59 por paciente. Não foi realizada análise de sensibilidade.

Análise de impacto orçamentário: Considerando o horizonte temporal de 5 anos, a análise de impacto orçamentário, (sem análise de sensibilidade), sugere que a incorporação de FF/UMEC/VI, traria economia acumulada de R\$ 111.646.038,00 *versus* as opções de terapias triplas abertas atualmente disponíveis no SUS (UMEC/VI +BUD ou BECL e TIO/OLO + BUD ou BECL).

Recomendações internacionais: O NICE da Inglaterra relata que esta terapia tripla beneficia os pacientes que utilizam LABA+ICS, em comparação com as pessoas que tomam LAMA+LABA. Na agência canadense (CADTH) recomenda-se o uso diante dos seguintes critérios: DPOC moderada a grave, conforme definido

por espirometria; e em risco de exacerbações apesar de um broncodilatador de ação prolongada (LAMA ou LABA); ou sintomático ou em risco de exacerbações apesar de LAMA/LABA ou ICS/LABA; ou atualmente em LAMA/ICS/LABA. Na Austrália a tecnologia foi recomendada pelo PBAC para uso mediante enquadramento em critérios clínicos de tratamento. Na Escócia (SMC) a tecnologia está recomendada em pacientes com DPOC grave (VEF1 < 50% do normal previsto) com uso restrito.

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 avaliação da qualidade de evidência comparando-se terapia tripla com FF/UMEC/VI e terapia dupla com ICS/LABA ou LABA/LAMA foi considerada moderada para todos os desfechos (risco de exacerbação moderada a grave, mudança no volume expiratório forçado no primeiro segundo, mudança do escore do questionário St. George e segurança) e alta para o desfecho segurança. Apesar dos resultados econômicos favoráveis, o modelo de estudo econômico empregando horizonte temporal de apenas um ano, não reflete com fidedignidade a condição clínica (DPOC grave), considerando-se que sua história natural apresenta curso caracteristicamente crônico, demandando longo período de acompanhamento clínico e suas respectivas consequências. Sugere-se, portanto o uso de modelagem que capture períodos temporais maiores e reflita os estados de transição possíveis e próximos da realidade clínica. Em adição, a ausência de análise de sensibilidade probabilística e determinística, traz incertezas aos resultados encontrados na avaliação de impacto orçamentário.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 55/2023 para participar da Perspectiva do Paciente sobre esse tema foi aberta de 29/12/2023 a 21/1/2024 e 16 pessoas se inscreveram. O participante relatou que a utilização do furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol representou melhora substancial do seu estado de saúde e da sua condição de vida. Além disso, enfatizou a adesão ao tratamento, a redução de crises, a diminuição dos custos com hospitalizações, do absenteísmo e do presenteísmo como benefícios da terapia tripla em único dispositivo para os pacientes com DPOC.

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 por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol 100/62,5/25 mcg, para pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4) com perfil exacerbador e sintomático (Grupo D). Foram feitos comentários sobre as incertezas quanto a população e o comparador, bem como ao modelo econômico utilizado de custo-minimização.

Relatório preliminar

4. INTRODUÇÃO

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 no 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. A critério médico, o diagnóstico pode ser complementado por outros exames, como radiografia de tórax, hemograma, oximetria em repouso, eletrocardiograma em repouso, ecocardiograma e dosagem de alfa-1-antitripsina (6-8).

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 exposição aos agentes nocivos desencadeia o processo inflamatório nos pulmões e vias respiratórias, em especial por citocinas e outros mediadores imunológicos que levam à inflamação local, obstrução das vias respiratórias, destruição do parênquima e perda da elasticidade dos alvéolos. Dessa maneira, os pulmões perdem a capacidade de esvaziamento, fazendo com que ocorra o aprisionamento do ar e hiperinsuflação. Progressivamente, isso também aumenta a resistência ao fluxo de ar e diminuição da taxa de fluxo expiratório, levando aos sinais e sintomas da doença (6,9,10,11).

A exacerbação da DPOC é um evento no curso natural da doença, caracterizada por piora sustentada dos sintomas respiratórios habituais do paciente além das variações normais diárias, e que resulta na necessidade de alteração do tratamento (12). As exacerbações aumentam o processo inflamatório, aceleram a progressão da doença, pioram a qualidade de vida, aumentam o risco de novas exacerbações e de hospitalizações que podem levar à morte dos pacientes, estando também associadas a maior risco de eventos cardiovasculares, principalmente infarto agudo do miocárdio (13-14).

A DPOC ocupa no Brasil, segundo dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), o quinto lugar dentre as principais causas de morte e o número de óbitos relacionados à doença vem crescendo nos últimos vinte anos em ambos os sexos (15).

Cerca de 20% das hospitalizações por problemas respiratórios são devido a DPOC (15). O estudo PLATINO estimou que cerca de 9% das pessoas acima de 40 anos de idade em São Paulo possuem a doença, porém apenas um terço dos pacientes diagnosticados durante o estudo tinha conhecimento do diagnóstico previamente (16), dado que demonstra o quanto o subdiagnóstico ainda é um grande

desafio na abordagem da DPOC.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a DPOC é a terceira causa de morte no mundo, com 3,23 milhões de óbitos em 2019. Mais de 80% desses casos ocorreram em países de baixa e média renda (17). No Brasil, uma revisão recentemente publicada reportou uma prevalência de DPOC de 17% entre adultos acima de 40 anos. As regiões com as maiores prevalências da doença foram Centro-Oeste (25%) e Sudeste (25%) (18). A DPOC é a quinta causa de morte entre todas as idades no Brasil (19). No ano de 2016, foram registrados 59,25 óbitos por 100.000 habitantes acima de 40 anos, mais frequentemente em homens do que em mulheres (70,42 *versus* 49,41 por 100.000 indivíduos (20). Uma análise retrospectiva dos óbitos registrados no DATASUS entre 2010 e 2018 mostrou taxa de mortalidade anual de 51,5 a cada 100 mil habitantes na população geral (21).

Classificação da DPOC e Tratamento recomendado

Um dos sistemas de classificação espirométrica de gravidade da DPOC foi preconizado pela *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*, que classifica a obstrução do fluxo de ar de acordo com a redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) pós broncodilatador. A relação entre volumes e capacidades pulmonares é ajustada conforme idade, sexo e altura (6,8).

A seguir estão apresentadas as estratificações de risco:

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

As diretrizes atuais incorporam a avaliação de sintomas e exacerbações da DPOC à espirometria para classificação da gravidade.

O tratamento não farmacológico da DPOC compreende a cessação tabágica, controle do peso, reabilitação pulmonar e vacinação. Existe uma gama de medicamentos utilizados no tratamento farmacológico da DPOC e de suas exacerbações, dentre eles, corticoides e broncodilatadores. A incorporação mais recente no SUS, em 2020, foi a associação fixa de beta-agonistas de longa duração (LABA) e antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA) para pacientes com DPOC grave ou muito grave (22).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de DPOC, atualizado em 2021, pacientes dos grupos B, C e D poderão utilizar terapia dupla fechada com LABA/LAMA ou ICS/LABA e alguns dos pacientes do Grupo D podem usar corticoide inalatório associado à combinação LABA/LAMA, formando a chamada terapia tripla aberta (22).

Diretrizes nacionais e internacionais recomendam o uso de terapia tripla para pacientes que

continuam exacerbando após o uso de LABA/LAMA, ressaltando a importância de medidas de tratamento e prevenção das exacerbações (12,23). Sabe-se que as exacerbações da DPOC são eventos importantes por impactar negativamente as condições de saúde, taxas de hospitalização, readmissões hospitalares e progressão da doença. Assim, para este perfil de pacientes com DPOC grave ou muito grave que apresentavam mais de uma exacerbação por ano, o uso da terapia tripla resultou em redução do número de hospitalizações e de exacerbações (24).

As recomendações mais recentes de tratamento da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia consideram que a terapia tripla pode ser iniciada para pacientes que apresentem contagem de eosinófilos ≥ 300 células/ μL (12). Atualmente, para os pacientes com indicação de uso de terapia tripla, há disponível no SUS unicamente a possibilidade de associação de LABA/LAMA com um corticoide inalatório (ICS) em dispositivos separados (terapia tripla aberta). A terapia tripla de ICS/LABA/LAMA em dispositivo único (terapia tripla fechada) é recomendada por diretrizes internacionais e tem maior probabilidade de alcançar a preferência dos pacientes, aumentar a adesão ao tratamento e, conseqüentemente, melhorar a função pulmonar e o controle das exacerbações (25,26). Além disso, está associada a menor frequência de erros na técnica de inalação quando comparada a terapia tripla aberta (27).

O PCDT atual também recomenda o uso da terapia tripla para pacientes com sintomas persistentes, como dispnéia, e que apresentam limitações físicas ou exacerbações graves frequentes. Além disso, o PCDT resalta a importância dos corticosteroides no controle das exacerbações e recomenda a terapia tripla para pacientes que não respondem adequadamente à terapia dupla (22).

Por fim, a terapia tripla fechada melhora a função pulmonar e a qualidade de vida relacionada à saúde. Pacientes que usaram inalador único tiveram maior probabilidade de redução de sintomas pelo escore *COPD Assessment Test* (CAT) (*Odds ratio* 1,31; Intervalo de Confiança (IC) 95%: 1,13-1,51) e melhora significativa no VEF1 em relação ao basal, quando comparados aos que usaram múltiplos inaladores durante 24 semanas em um cenário de estudo de vida real (28).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Trelegy® contém furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol como pó para inalação por via oral. Cada inalação de Trelegy® fornece uma dose de 92/55/22 mcg de furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol, respectivamente. Isso corresponde a uma dose teórica de 100 mcg de furoato de fluticasona, 62,5 mcg de umeclidínio e 25 mcg de vilanterol (29).

O furoato de fluticasona é um corticosteroide com potente atividade anti-inflamatória. O mecanismo preciso através do qual o furoato de fluticasona atua sobre os sintomas da DPOC não é conhecido. Os corticosteroides demonstraram ter uma ampla gama de ações sobre múltiplos tipos celulares (por exemplo, eosinófilos, macrófagos e linfócitos) e mediadores (por exemplo, citocinas e quimiocinas) envolvidos na inflamação (29).

O umeclidínio é um antagonista dos receptores pan-muscarínicos de ação prolongada (também conhecido como anticolinérgico). O umeclidínio exerce sua atividade broncodilatadora inibindo competitivamente a ligação da acetilcolina com os receptores colinérgicos muscarínicos na musculatura lisa das vias aéreas e demonstra lenta reversibilidade do subtipo M3 do receptor muscarínico humano in vitro e uma longa duração da atividade in vivo quando a administração é realizada diretamente nos pulmões em modelos pré-clínicos (29).

O vilanterol é um LABA seletivo. Os efeitos farmacológicos de medicamentos agonistas do beta2-adrenoceptor, incluindo vilanterol, são pelo menos em parte atribuíveis à estimulação da adenilato ciclase intracelular, a enzima que catalisa a conversão do trifosfato de adenosina (ATP) em 3'-5' adenosina monofosfato cíclica (AMP cíclico). O aumento dos níveis de AMP cíclico causa o relaxamento da musculatura lisa brônquica e a inibição da liberação de mediadores de hipersensibilidade imediata das células, especialmente dos mastócitos (29).

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol (FF/UMEC/VI)
Nome comercial	Trelegy®
Apresentação	Pó para inalação por via oral contido em dois <i>strips</i> de alumínio: um com furoato de fluticasona (FF) e o outro com umeclidínio (UMEC) + vilanterol (VI), os quais estão acondicionados em um dispositivo plástico (Ellipta®) que possui 14 ou 30 doses.
Detentor do registro	Glaxosmithkline Brasil LTDA
Fabricante	Glaxosmithkline Brasil LTDA
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de DPOC moderada (e um histórico documentado de \geq duas exacerbações moderadas ou \geq uma exacerbação grave nos últimos 12 meses) ou DPOC grave a muito grave, em pacientes que não estejam adequadamente tratados com a monoterapia ou a terapia dupla.

Indicação proposta	Adultos com DPOC grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4) e perfil exacerbador com sintomas (Grupo D).
Posologia e Forma de Administração	FF/UMEC/VI é indicado apenas para inalação oral, sendo recomendado que o paciente faça um enxágue bucal com água (sem deglutição) após a administração. Em adultos, a posologia recomenda é de 100/62,5/25 mcg (uma vez ao dia), no mesmo horário todos os dias; esta também é a dose máxima diária. Em pacientes idosos ou que apresentam comprometimento renal/hepático, não há necessidade de ajuste de dose. Além disso, de acordo com a bula do produto, o uso em pacientes com menos de 18 anos de idade não é relevante, dada a indicação deste medicamento.
Patente	1010703440023

Fonte: Glaxosmithkline Brasil LTDA, 2023 (29).

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

Precauções: FF/UMEC/VI não foi estudado em pacientes com asma e não é recomendado para essa população de pacientes.

Exacerbações: não deve ser utilizado para alívio de sintomas agudos, ou seja, como terapia de resgate para o tratamento de episódios agudos de broncoespasmo. Os sintomas agudos devem ser tratados com um broncodilatador inalatório de ação rápida.

Broncoespasmo paradoxal: pode ocorrer com um aumento imediato no chiado após a administração, podendo ser potencialmente fatal. O tratamento com FF/UMEC/VI deve ser descontinuado imediatamente, o paciente deve ser avaliado e terapia alternativa instituída se necessário.

Efeitos cardiovasculares: podem ser observados após a administração de antagonistas dos receptores muscarínicos ou agentes simpaticomiméticos, incluindo umeclidínio ou vilanterol, respectivamente. Portanto, FF/UMEC/VI deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença cardiovascular instável ou potencialmente fatal.

Pacientes com comprometimento hepático: pacientes com insuficiência hepática moderada a grave em tratamento com FF/UMEC/VI devem ser monitorados para reações adversas sistêmicas relacionadas a corticosteroides.

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

Atividade antimuscarínica: deve ser utilizado com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo fechado ou retenção urinária.

Pneumonia: eventos de pneumonia (inclusive pneumonias resultando em hospitalização) foram observados em pacientes com DPOC que receberam FF/UMEC/VI. Em alguns casos, eventos fatais de pneumonia foram relatados com o uso de medicamentos corticosteroides inalatórios contendo furoato de fluticasona, incluindo FF/UMEC/VI.

Não existem dados sobre os efeitos de FF/UMEC/VI sobre a fertilidade humana e os dados sobre o uso em mulheres grávidas são insuficientes.

Reações adversas: Reação muito comum (>1/10): nasofaringite. Reações comuns (>1/100 e <1/10): pneumonia, infecção do trato respiratório superior, bronquite, faringite, rinite, sinusite, gripe, candidíase oral e de faringe, infecção do trato urinário, infecção viral do trato respiratório, cefaleia, tosse, dor orofaríngea, disfonia, artralgia, dor lombar, constipação. Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): disgeusia, taquicardia supraventricular, taquicardia, fibrilação atrial, fraturas, boca seca. Dados pós-comercialização - Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000): reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, angiodema, urticaria e rash (29).

6. PREÇO PROPOSTO

Quadro 2. Preço da tecnologia.

Apresentação	Preço Internacional (Global DrugFacility)	Preço praticado em compras públicas
Pó para inalação por via oral contido em dois strips de alumínio: um com furoato de fluticasona (FF) e o outro com umeclidínio (UMEC) + vilanterol (VI), os quais estão acondicionados em um dispositivo plástico (Ellipta®) que possui 14 ou 30 doses. Cada inalação de FF/UMEC/VI fornece uma dose de 92/55/22 mcg de furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol.	Não encontrado	Sem registro no Banco de Preços em Saúde (BPS). Preço proposto pelo demandante: R\$116,32 (frasco com 30 doses - jatos).

Fonte: Elaborada pelos revisores.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

As evidências científicas apresentadas pelo demandante estão descritas a seguir. A pergunta de pesquisa foi construída para a busca e seleção das 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.

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

Legenda: DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; FF: furoato de fluticasona; UMEC: brometo de umeclidínio; VI: trifenatato de vilanterol; VEF1: volume expiratório forçado em um segundo; EA: eventos adversos.

Fonte: Dossiê do demandante.

Por meio de uma revisão sistemática (RS), todas as evidências científicas disponíveis sobre FF/UMEC/VI foram pesquisadas. Para a realização dessa RS, as “Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde” (30) e as recomendações do “*Handbook for systematic reviews of Cochrane interventions*” foram seguidas (31). Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. A elaboração da estratégia de busca e a execução da revisão foram realizadas a partir do estabelecimento da pergunta de pesquisa a seguir.

Pergunta: O uso de FF/UMEC/VI é seguro, eficaz e efetivo no tratamento da DPOC moderada a muito grave?”

Para a realização da RS, a população selecionada consistiu em pacientes com DPOC moderada a muito grave, considerando-se os seguintes estudos: RS com ou sem metanálise, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos observacionais com grupo comparador. Os desfechos avaliados foram: risco de exacerbação moderada a grave, mudança no VEF1 e no questionário St. George em comparação aos valores basais, e eventos adversos (EAs).

O questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória é utilizado para a avaliação de qualidade de vida em pacientes com DPOC. Esse questionário contém três componentes (sintomas,

atividade e impactos) divididos em 76 itens. É autoadministrado e pode ser lido para pacientes analfabetos (32).

A estratégia de busca foi elaborada de acordo com a base a ser pesquisada utilizando o *Medical Subject Headings* (MeSH) e sinônimos correlatos (em inglês, *entry-terms*) para localizar e recuperar as evidências disponíveis. A busca foi realizada no dia 27/10/2023 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), Scopus (*Excerpta Medica dataBASE*), Cochrane Library e LILACS (*Latin American and Caribbean Health Science Literature*). Adicionalmente, buscas manuais foram feitas nas referências dos estudos incluídos, com o intuito de capturar todas as publicações que avaliaram o uso de FF/UMEC/VI. As estratégias foram compostas por termos como “*chronic obstructive pulmonary disease*” e “*fluticasone/umeclidinium/vilanterol*”, combinados com operadores booleanos AND/OR/NOT. Não foram aplicadas restrições de idioma ou data de publicação. As estratégias de buscas completas utilizadas para cada base de dados estão apresentadas no Quadro 4.

Quadro 4. Estratégias de busca de evidências nas bases de dados realizada pelo demandante.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
MedLine via PubMed	#1 (Fluticasone [MeSH] OR Fluticasone [TIAB]) AND (GSK573719 [Supplementary Concept] OR umeclidinium [TIAB]) AND (vilanterol [Supplementary Concept] OR vilanterol [TIAB]) OR Trelegy [TIAB] OR “fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol” [TIAB] OR “FF/UMEC/VI” [TIAB] OR ELLIPTA [TIAB] OR “fluticasone/umeclidinium/vilanterol” [TIAB] OR “ICS/LABA/LAMA” [TIAB] #2 “chronic obstructive pulmonary disease” [TIAB] OR COPD [TIAB] OR Pulmonary Disease, Chronic Obstructive [MeSH] OR (“Chronic Obstructive” [TIAB] AND (“Lung Disease” [TIAB] OR “Pulmonary Disease*” [TIAB] OR “Airway Disease” [TIAB])) #3 #1 AND #2	288
Lillacs	#1 (fluticasona AND umeclidínio AND vilanterol) OR (fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol) OR (trelegy OR ff/umec/vi OR “fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol”) OR (fluticasone AND vilanterol AND umeclidinium) #2 Filter: exclude Medline #3 #1 AND #2	1
Scopus	#1 TITLE-ABS(“Fluticasone” AND “umeclidinium” AND “vilanterol”) OR TITLE-ABS(“Trelegy” OR “fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol” OR “FF/UMEC/VI” OR “ELLIPTA” OR “fluticasone/umeclidinium/vilanterol” OR “ICS/LABA/LAMA”) #2 TITLE-ABS(“chronic obstructive pulmonary disease” OR “COPD”) OR (TITLE-ABS(“Chronic Obstructive”) AND TITLE-	64

	ABS("Lung Disease" OR "Pulmonary Diseases*" OR "Airway Disease") #3 INDEX(medline) #4 (#1 AND #2) AND OT (#3)	
The Cochrane Library	#1 ("Fluticasone":ti,ab AND "umeclidinium":ti,ab AND "vilanterol":ti,ab) OR ("Trelegy":ti,ab OR "fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol":ti,ab OR "FF/UMEC/VI":ti,ab OR "ELLIPTA":ti,ab OR "fluticasone/umeclidinium/vilanterol":ti,ab OR "ICS/LABA/LAMA":ti,ab) #2 ("chronic obstructive pulmonary disease":ti,ab OR "COPD":ti,ab) OR (("Chronic Obstructive":ti,ab) AND ("Lung Disease":ti,ab OR "Pulmonary Diseases*":ti,ab OR "Airway Disease":ti,ab)) #3 "Conference Abstract":pt OR "Journal: Conference Abstract":pt #4 (Pubmed):an #5 (#1 AND #2) NOT (#3 OR #4)	150

Fonte: Dossiê do demandante.

A PICO elaborada pelo demandante foi considerada adequada, assim como a estratégia de busca formulada utilizando-se termos controlados e não controlados, estando, portanto, adequada. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais na busca.

Com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema, os revisores procederam uma atualização da busca realizada pelo demandante, no início de fevereiro de 2024, seguindo-se a pergunta PICO estruturada no Quadro 3. Foram encontradas 514 publicações, sendo retiradas 57 duplicatas. Em seguida, os revisores aplicaram os critérios de elegibilidade, sendo selecionadas 49 publicações para leitura completa.

Após a leitura completa, 14 publicações foram incluídas, totalizando 12 RS e 2 publicações de ECRs. A Figura 1 apresenta o fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança elaborado pelos revisores.

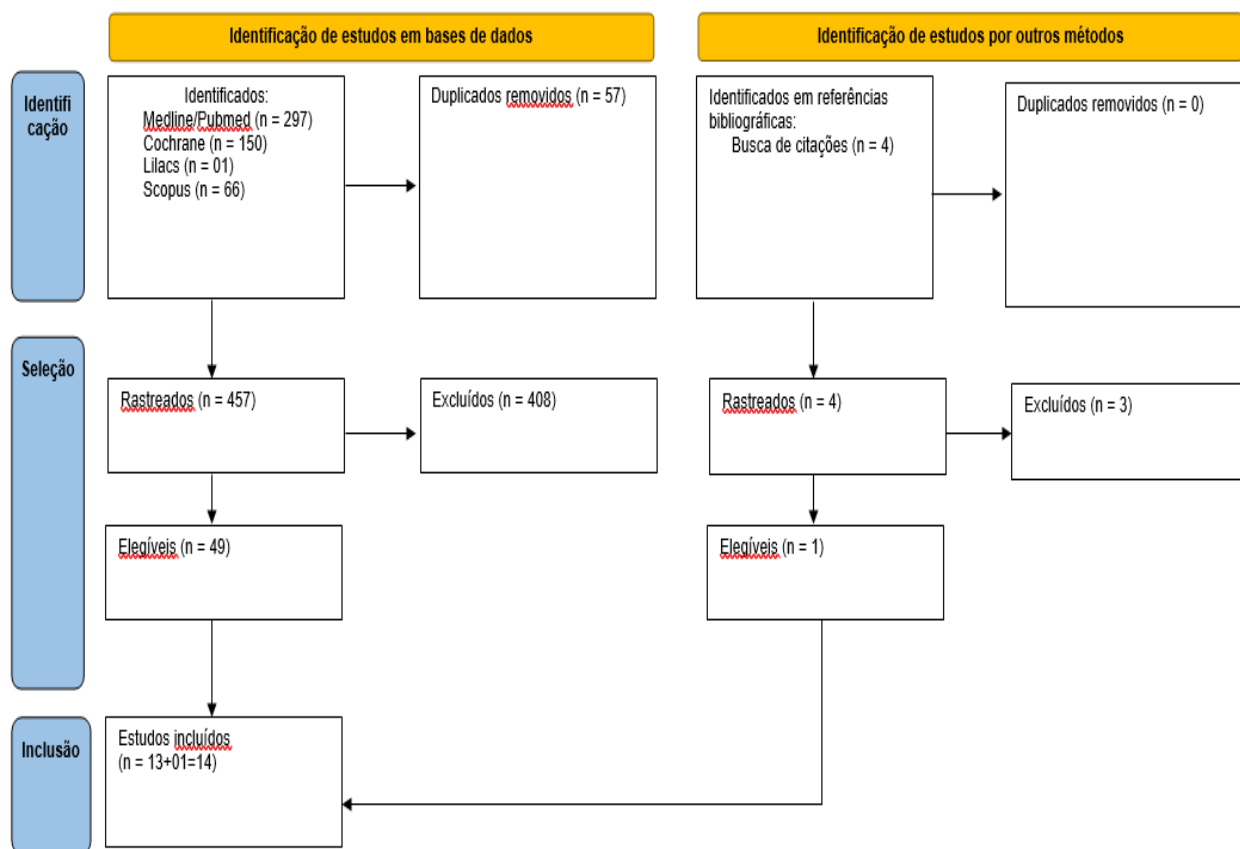


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

Fonte: Elaborada pelos revisores.

Com base na pergunta PICO atualizada foram selecionadas 14 referências, avaliadas nesta análise crítica, sendo as mesmas selecionadas pelo demandante (Quadro 5).

Quadro 5. 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
Lai <i>et al.</i> , 2022 (33)	RS	X	
Calzetta <i>et al.</i> , 2021 (34)	RS	X	
Long <i>et al.</i> , 2021 (35)	RS	X	
Ferguson <i>et al.</i> , 2020 (36)	RS	X	
Bourdin <i>et al.</i> , 2021 (37)	RS	X	
Calzetta <i>et al.</i> , 2019 (38)	RS	X	
Lai <i>et al.</i> , 2019 (39)	RS	X	
Cazzola <i>et al.</i> , 2018 (40)	RS	X	
Zayed <i>et al.</i> , 2019 (41)	RS	X	
Ding <i>et al.</i> , (2022) (42)	RS	X	
Ismaila <i>et al.</i> , (2022) (43)	RS	X	
Rogliani <i>et al.</i> , (2022) (44)	RS	X	
Bansal <i>et al.</i> , 2021 (45)	ECR	X	
Ferguson <i>et al.</i> , 2020 (46)	ECR	X	

Fonte: Elaborada pelos revisores.

Em alguns ECRs comparando a terapia tripla com terapia dupla na DPOC, pode haver um viés resultante do uso de dispositivos inaladores múltiplos. Por isso, Long *et al.*, 2021 (35) compararam somente terapias duplas e triplas em inalador único. Nas metanálises publicadas anteriormente foi comprovado que a terapia tripla fechada melhora a função pulmonar e qualidade de vida relacionada a saúde, sem evidência de redução de mortalidade bem documentada. Por este motivo, redução de mortalidade, exacerbações e outros desfechos relevantes para os pacientes foram elencados como desfechos primários nessa RS (35).

Lai *et al.*, 2022 (33)

Lai e colaboradores (2022) (33) conduziram uma metanálise para avaliar a eficácia e segurança da terapia tripla com ICS/LABA/LAMA em inalador único em comparação a terapia dupla com ICS/LABA e LABA/LAMA também em inalador único. Foram incluídos seis ECRs com 10.724 pacientes que receberam terapia tripla e 12.395 que receberam terapia dupla. Todos os pacientes foram acompanhados por 52 semanas. Dois ECRs avaliaram FF/UMEC/VI representando 10.785 pacientes (46% do total de incluídos na metanálise). Foram incluídos pacientes sintomáticos com DPOC moderada a grave (VEF1 < 50% a 80%), ≥ duas exacerbações moderadas a grave ou ≥ 1 exacerbação moderada, se VEF1 < 50%.

Calzetta et al., 2021 (34)

Calzetta e colaboradores (2021) (34) conduziram uma metanálise em rede bayesiana que avaliou a eficácia e segurança de terapia tripla com ICS/LABA/LAMA em inalador único em comparação a terapia dupla em inalador único com LABA/LAMA e ICS/LABA dos estudos ETHOS, KRONOS, IMPACT e TRILOGY.

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

Os desfechos primários avaliados foram risco de exacerbação moderada a grave, mudança no VEF1 em comparação ao basal, risco de pneumonia e eventos cardiovasculares, eventos adversos sérios e mortalidade. A duração do tratamento variou de 2 a 52 semanas. A definição de exacerbação aguda moderada a grave foi consistente em todos os estudos.

Long et al., 2021 (35)

Long e colaboradores (2021) (35) conduziram uma metanálise que comparou a eficácia da terapia tripla fechada com ICS/LABA/LAMA e terapia dupla em inalador único com ICS/LABA e LABA/LAMA. Foram incluídos seis ECRs com 25.171 pacientes com DPOC moderada a grave: 11.420 tratados com ICS/LABA/LAMA, 5.588 com LABA/LAMA e 8.163 com ICS/LABA. Dois ECRs avaliaram o tratamento com FF/UMEC/VI, totalizando 12.165 pacientes (48,3% do total de pacientes incluídos na metanálise). Os desfechos primários foram mortalidade, risco de exacerbação moderada e grave e frequência de eventos adversos. Entre os desfechos secundários está mudança no VEF1 em comparação ao basal. O tempo de acompanhamento de dois estudos foram 24 semanas e de quatro estudos, 52 semanas.

Ferguson et al., 2020 (36) e Bourdin et al., 2021 (37)

Ferguson e colaboradores (2020) (36) e Bourdin e colaboradores (2021) (37) conduziram metanálises em rede bayesianas com o objetivo de comparar a eficácia e segurança da terapia tripla fechada com budesonida/glicopirrônio/formoterol e outras terapias triplas fechadas ou abertas por 10 a 52 semanas. A metanálise de Ferguson e colaboradores (2020) (36) incluiu 18 estudos com 29.232 pacientes e a de Bourdin e colaboradores (2021) (37) – atualização da metanálise conduzida por Ferguson e colaboradores (2020) (36) – incluiu 19 estudos com 37.741 pacientes. A maioria dos ECRs

eram de fase 3 e acompanharam os pacientes por 24 ou 52 semanas. Dois eram abertos e os demais eram duplo-cegos. Três estudos avaliaram a terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI, com 13.220 pacientes (45,2% do total de pacientes incluídos em Ferguson *et al.*, (2020) (36) e 35%, em Bourdin *et al.*, (2021) (37). Apesar de o objetivo primário ser a comparação de budesonida/glicopirrônio/formoterol com outras terapias triplas, os autores também avaliaram a eficácia de budesonida/glicopirrônio/formoterol em comparação a terapias duplas e monoterapia. Por isso, o alto número de pacientes incluídos. Os desfechos primários avaliados foram risco de exacerbação moderada a grave, mudança no VEF1 e no questionário St. George em comparação ao basal, frequência de eventos adversos de qualquer grau, frequência de eventos adversos graves e pneumonia.

Calzetta *et al.*, 2019 (38)

Calzetta e colaboradores (2019) (38) realizaram uma metanálise de pares com o intuito de quantificar a mudança de VEF1 em comparação ao basal (duração do estudo \geq duas semanas), risco de exacerbação moderada a grave (duração do estudo \geq 12 semanas) e risco de eventos adversos sérios cardiovasculares (duração do estudo \geq duas semanas) em pacientes que usaram terapia tripla aberta ou fechada com ICS/LABA/LAMA em comparação à terapia dupla com ICS/LABA fechada. Entre os desfechos secundários estão mudança no questionário respiratório St. George e eventos adversos graves. Foram incluídos 15.519 pacientes com DPOC moderada a grave: 53,1% tratados com ICS/LABA/LAMA e 46,9% com ICS/LABA. Os pacientes foram provenientes de 13 ECRs publicados entre 2007 e 2018. Entre os 13 estudos incluídos, dois avaliaram a terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI com 12.165 pacientes (78,3% do total de pacientes incluídos na metanálise).

Lai *et al.*, 2019 (39)

Lai e colaboradores (2019) (39) realizaram uma metanálise com o objetivo de comparar a terapia tripla fechada com terapia dupla em inalador único e terapias triplas abertas. O desfecho primário avaliado foi o risco de exacerbação moderada a grave, e os desfechos secundários incluíram mudança no VEF1 e questionário St. George em comparação ao basal, risco de hospitalização por DPOC, mortalidade respiratória e por DPOC e risco de eventos adversos. Foram incluídos sete estudos, sendo que três deles avaliaram o tratamento com FF/UMEC/VI com 12.692 pacientes (64,6% do total de pacientes incluídos na metanálise). Dos 19.631 pacientes incluídos, 8.757 pacientes receberam terapia tripla fechada. Dos 10.874 que receberam outras alternativas terapêuticas, 6.345 receberam ICS/LABA, 3.463 LABA/LAMA e 1.066 receberam ICS/LABA + LAMA. O tempo de acompanhamento dos estudos foi de 24 ou 52 semanas.

Cazzola *et al.*, 2018 (40)

Cazzola e colaboradores (2018) (40) conduziram uma metanálise em rede comparando a eficácia da terapia tripla fechada com terapia dupla fechada ou aberta com LABA/LAMA e monoterapia com broncodilatador de longa duração. Os desfechos primários avaliados foram risco de exacerbação moderada a grave, mudança no VEF1 em comparação ao basal e risco de pneumonia. Os desfechos secundários foram mudança no questionário St. George e risco de eventos adversos sérios. Foram incluídos 14 estudos publicados entre 2007 e 2018 com 16.751 pacientes com DPOC moderada a grave: 57,3% tratados com ICS/LABA/LAMA, 28,4% tratados com LABA/LAMA e 14,3% tratados com broncodilatador de longa duração. A duração do tratamento variou entre duas e 52 semanas. Um dos estudos incluídos avaliou FF/UMEC/VI com 10.355 pacientes (61,8% do total de pacientes incluídos na metanálise).

Zayed et al., 2019 (41)

Zayed e colaboradores (2019) (41) conduziram uma metanálise com o objetivo de verificar a segurança e eficácia da terapia tripla fechada quando comparadas com terapia dupla fechada ou aberta com ICS/LAMA + LABA. O desfecho de eficácia primário avaliado foi a taxa de exacerbação moderada a grave. Os desfechos secundários foram mudança no VEF1 e no questionário St. George em relação ao basal e risco de eventos adversos sérios. Foram incluídos 12 estudos publicados entre 2007 e 2018 com 19.322 pacientes com DPOC moderada a grave: 8.492 tratados com ICS/LABA/LAMA e 10.830 tratados com dupla terapia ICS/LAMA + LABA. Entre os estudos incluídos, sete avaliaram FF/UMEC/VI com 13.802 pacientes (71,4% do total de pacientes incluídos na metanálise).

Ding et al., (2022) (42)

Ding e colaboradores (2022) (42) realizaram uma revisão sistemática com metanálise comparando intervenções com ou sem ICS no tratamento de pacientes com DPOC. Entre os estudos levantados (total de 54 e 57.333 pacientes), foram identificados ensaios clínicos com a combinação tripla ICS/LABA/LAMA versus LAMA e ICS/LABA/LAMA versus LABA/LAMA, representando 29% dos pacientes nesta síntese. Os desfechos reportados foram VEF1, número de pacientes com exacerbação moderada a grave, taxa anual de exacerbações, respostas ao questionário St. George, uso de medicamento de resgate, frequência e gravidade de dispneia e de outros sintomas da patologia. Os resultados foram calculados com base no Risco Relativo, diferenças médias e seus respectivos intervalos de confiança para o nível de significância de 5%.

Ismaila et al., (2022) (43)

Ismaila e colaboradores (2022) (43) realizaram uma revisão sistemática com metanálise comparando terapias triplas fechadas ou abertas ICS/LABA/LAMA entre si e com terapias duplas ICS/LABA ou LABA/LAMA. Ao todo, foram utilizados 23 ensaios clínicos, somando 39.325 pacientes,

destes, 15.481 (39%) de estudos com FF/UMEC/VI.

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

Rogliani et al. (2022) (44)

Rogliani e colaboradores (2022) (44) realizaram uma revisão sistemática com metanálise comparando terapias triplas fechadas ICS/LABA/LAMA entre si e com terapias duplas LABA/LAMA. Ao todo, foram utilizados quatro ECRs, somando 29.955 pacientes, destes, 15.413 (51%) de estudos com FF/UMEC/VI. Os desfechos reportados foram risco de exacerbações moderadas ou graves, FEV1, frequência e gravidade de dispneia, respostas ao questionário St. George, eventos adversos graves, ocorrência de pneumonia e mortalidade por todas as causas. Os resultados foram calculados com base nos efeitos relativos de cada intervenção para cada um dos desfechos e seus respectivos intervalos de confiança para o nível de significância de 5%. Algumas diferenças podem ser observadas no relato de eventos adversos. Além da frequência de eventos adversos de qualquer grau e eventos adversos graves, Calzetta *et al.*, 2021 (38), Bourdin *et al.*, 2021 (37), Long *et al.*, 2021 (35), Lai *et al.*, 2019 (39), Cazzola *et al.*, 2018 (40) e Rogliani *et al.*, 2022 (44) reportaram a incidência de pneumonia; Calzetta *et al.*, 2021 (38), Long *et al.*, 2021 (35), Lai *et al.*, 2019 (39) e Rogliani *et al.*, 2022 (44) reportaram a incidência de eventos adversos cardiovasculares; Lai *et al.*, 2019 (39) reportou a frequência de hospitalização por DPOC; Calzetta *et al.*, 2021 (38), Lai *et al.*, 2019 (39), Long *et al.*, 2021 (35), Zayed *et al.*, 2019 (41) e Rogliani *et al.*, 2022 (44) reportaram mortalidade.

Bansal et al, 2021 (45)

Bansal e colaboradores (2021) (45) realizaram um ECR multicêntrico, duplo-cego, para avaliar eficácia e segurança entre terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI e monoterapia com tiotrópio.

O estudo foi realizado em 72 centros na Polônia, Rússia e Estados Unidos. Foram incluídos 800 pacientes na análise por intenção de tratar com 400 randomizados para cada grupo de tratamento. O desfecho primário foi mudança no VEF1 em comparação ao basal. Entre os desfechos secundários estava mudança no questionário St. George em comparação à linha de base e risco de exacerbação moderada a grave. Os desfechos de eficácia foram avaliados na semana 12. Os eventos adversos foram avaliados da entrada no estudo até um dia depois do fim do tratamento.

Ferguson et al, 2020 (46)

Ferguson e colaboradores (2020) (46) conduziram o estudo 207608 e o estudo 207609. Tratam-se de estudos randomizados de fase 4 em duplicata, duplo-cegos, multicêntricos, triplo simulados, de

não-inferioridade de terapia tripla fechada (FF/UMEC/VI) em comparação com terapia tripla aberta com budesonida/formoterol (BUD/FOR) + tiotrópio (TIO) em pacientes com DPOC. Ambos os ensaios foram realizados a partir de junho de 2018 a março de 2019, com 59 centros em quatro países no estudo 207608 e 58 centros em três países no estudo 207609. O acompanhamento foi de 12 semanas. O desfecho primário foi a mudança no VEF1 em comparação ao basal. Entre os desfechos secundários está a mudança no questionário St. George em comparação ao basal. Também foi avaliada a incidência de eventos adversos. A população da análise por intenção de tratar incluiu 728 pacientes no estudo 207608 (FF/UMEC/VI, n = 363; BUD/FOR + TIO, n = 365), e 732 pacientes no estudo 207609 (FF/UMEC/VI, n = 366; BUD/FOR + TIO, n = 366).

Efeitos desejáveis da tecnologia

Os resultados por desfechos avaliados nos estudos incluídos estão descritos na Tabela 1, a seguir.

Tabela 1. Resultados para os desfechos VEF1, risco de exacerbações e mudança na escala de St. George.

Autor (ano)	Comparadores	Resultado
VEF1		
Bansal <i>et al.</i> , 2018	Tiotrópio	A terapia tripla aumentou significativamente o VEF1 (diferença de média no dia 85 de 95 mL [IC 95%: 62-128]; p<0,001)
Cazzola <i>et al.</i> , 2018	Tiotrópio	A terapia tripla foi superior em comparação com broncodilatadores de longa duração (efeito relativo de 68,8 mL [IC 95%: 56,9 - 82,4]; p<0,001)
Ismaila <i>et al.</i> , 2022	Tiotrópio	A terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 87%
Calzetta <i>et al.</i> , 2019	ICS/LABA	A terapia tripla melhorou o VEF1 (diferença de média de 104,8 mL [IC95%: 86,7-122,9])
Cazzola <i>et al.</i> , 2018	LABA/LAMA	A terapia tripla melhorou o VEF1 (efeito relativo de 37,9 mL [IC 95%: 18,8 - 53,8])
Long <i>et al.</i> , 2021	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com ICS/LABA (diferença de média de 103,4 mL [IC 95%: 64,6 - 142,1]) Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA (diferença de média de 38,4 mL [IC 95%: 7,05 - 69,75])
Calzetta <i>et al.</i> , 2021	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com ICS/LABA (diferença de média de 80,9 mL [IC 95%: 38,2 - 117,6]; p<0,05) Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA (diferença de média de 37,0 mL [IC 95%: -10,6 - 83,3]; p>0,05])
Lai <i>et al.</i> , 2019	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com ICS/LABA (diferença média de 0,10 [IC95%: 0,06 - 0,14]) Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA (diferença de média de 0,03 [IC 95%: 0,01 - 0,06])
Zayed <i>et al.</i> , 2019	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com ICS/LABA diferença média 0,12 L [IC 95%: 0,09 - 0,14]) Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA (diferença média 0,03 L [IC 95%: 0,01 - 0,06])
Lai <i>et al.</i> , 2022	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA (diferença média 0,04 L [IC 95%: 0,01 - 0,07]) Terapia tripla em comparação com ICS/LAMA (diferença média 0,11 L [IC 95%: 0,06 - 0,15])

Ismaila <i>et al.</i> , 2022	LABA/LAMA ou ICS/LABA	Em seguimento de pelo menos 24 semanas, a terapia tripla foi ordenada como a intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 99%. Em 12 semanas, a terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 87%
Rogliani <i>et al.</i> , 2022	LABA/LAMA ou ICS/LABA	Na comparação em duplas, a tripla fechada melhorou FEV1 ($p < 0,001$), com diferença média de 59 mL no volume expiratório (IC 95%: 45 - 72)
Ferguson <i>et al.</i> , 2020	FF/UMEC/VI BUD/FOR/TIO	A terapia com FF/UMEC/VI foi não inferior a terapia tripla aberta com budesonida/formoterol + tiotrópio (diferença de média ponderada de 15 mL [IC 95%: -13 a 43] no estudo 207608; e de 11 mL [IC 95%: -20 a 41] no estudo 207609)
Lai <i>et al.</i> , 2019	FF/UMEC/VI Terapia tripla aberta	A terapia tripla com inalador único também foi não inferior a terapia tripla aberta (diferença média de 0,01 [IC 95%: -0,01 a 0,03])
Bourdin <i>et al.</i> , 2021	FF/UMEC/VI BUD/GLY/FOR	A terapia tripla com inalador único apresentou desempenho similar a terapia tripla aberta (diferença de média de -7,6 mL [IC 95%: -53,1 a 28,6])
Ferguson <i>et al.</i> , 2020	FF/UMEC/VI BUD/GLY/FOR	A terapia tripla com inalador único apresentou desempenho similar a terapia tripla aberta (diferença de média de -0,8 mL [IC 95%: -50,9 a 47,7])
Ismaila <i>et al.</i> , 2022	UMEC + FF/VI, BUD/GLY/FOR, TIO + SAL/FP, TIO + BDP/FOR	Em seguimento de pelo menos 24 semanas, a terapia tripla fechada foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 99%. Em 12 semanas, a terapia tripla fechada foi ordenada como a 3ª intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 87% de um total de intervenções comparadas
Rogliani <i>et al.</i> , 2022	BDP/FOR/GLY, BUD/GLY/FOR	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$).

Risco de exacerbações

Bansal <i>et al.</i> , 2018	Tiotrópio	Apresentaram exacerbação moderada a grave (exacerbação grave de aproximadamente 1% em ambos grupos): 7% dos pacientes no grupo FF/UMEC/VI e 11% no grupo tiotrópio
Cazzola <i>et al.</i> , 2018	Tiotrópio	Efeito cumulativo das terapias triplas foi associado a maior redução de risco de exacerbação aguda da doença em comparação a terapia com broncodilatador de longa duração (RR 0,62 [IC 95%: 0,48 - 0,80])
Ismaila <i>et al.</i> , 2022	Tiotrópio	A terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 95%
Calzetta <i>et al.</i> , 2019	ICS/LABA	A terapia tripla foi associada a uma redução de risco de exacerbação aguda da doença ($p < 0,001$) na comparação com LABA/LAMA (RR 0,78 [IC 95%: 0,71 - 0,85])
Cazzola <i>et al.</i> , 2018	LABA/LAMA	A terapia tripla foi associada a uma redução de risco de exacerbação aguda da doença ($p < 0,001$) na comparação com LABA/LAMA (RR 0,70 [IC 95%: 0,53 - 0,94])
Long <i>et al.</i> , 2021	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,85 [IC 95%: 0,81 - 0,88]) Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,74 [IC 95%: 0,67 - 0,81])
Calzetta <i>et al.</i> , 2021	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,73 [IC 95%: 0,54 - 0,99]) Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,45 [IC 95%: 0,32 - 0,61])
Lai <i>et al.</i> , 2019	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,80 [IC 95%: 0,71 - 0,90]) Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu a incidência de 0,87))
Zayed <i>et al.</i> , 2019	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,82 [IC 95%: 0,7 - 0,88]) Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,71 [IC 95%: 0,60 - 0,84])

Lai <i>et al.</i> , 2022	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,76 [IC 95%: 0,73 - 0,80]) Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,84 [IC 95%: 0,78 - 0,90])
Ding <i>et al.</i> , 2022	LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,76 [IC 95%: 0,72 - 0,89])
Ismaila <i>et al.</i> , 2022	LABA/LAMA ou ICS/LABA	Em seguimento de pelo menos 24 semanas, a terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 99%. Em menor tempo de seguimento, a terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 95%
Rogliani <i>et al.</i> , 2022	LABA/LAMA ou ICS/LABA	Na comparação em duplas, a tripla fechada reduziu o risco de exacerbação moderada a grave (RR 0,77; IC 95%: 0,71 - 0,83)
Lai <i>et al.</i> , 2019	FF/UMEC/VI Terapia tripla aberta	A taxa de exacerbação moderada a grave com terapia tripla em inalador único foi similar a taxa com terapia tripla aberta (RR 0,97 [IC 95%: 0,85 - 1,10])
Bourdin <i>et al.</i> , 2021	FF/UMEC/VI BUD/GLY/FOR	O grupo FF/UMEC/VI apresentou risco de exacerbação semelhante ao grupo BUD/GLY/FOR: exacerbação moderada (RR 1,00 [IC 95%: 0,90 - 1,10]) ou grave (RR 1,03 [IC 95%: 0,84 - 1,49])
Ferguson <i>et al.</i> , 2020	FF/UMEC/VI BUD/GLY/FOR	O grupo FF/UMEC/VI apresentou risco de exacerbação semelhante ao grupo BUD/GLY/FOR: exacerbação moderada (RR 0,99 [IC 95%: 0,81 - 1,18]) e exacerbação grave (RR 0,99 [IC 95%: 0,71 - 1,33])
Ismaila <i>et al.</i> , 2022	UMEC + FF/VI, BUD/GLY/FOR, TIO + SAL/FP, TIO + BDP/FOR, TIO + BUD/FOR, TIO + FF/VI	Em seguimento de pelo menos 24 semanas, a terapia tripla fechada foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 99%. Em menor tempo de seguimento, a terapia tripla fechada foi ordenada como a intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 95%
Rogliani <i>et al.</i> , 2022	BDP/FOR/GLY, BUD/GLY/FOR	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$).
Mudança na Escala St. George		
Bansal <i>et al.</i> , 2018	Tiotrópio	A terapia tripla aumentou significativamente a qualidade de vida medida na comparação com tiotrópio (-3,2 [IC 95%: -5,0 a -1,4; $p < 0,001$])
Cazzola <i>et al.</i> , 2018	Tiotrópio	Efeito cumulativo de terapias triplas foi associado a uma maior redução do escore em comparação a monoterapia com broncodilatador de longa duração (diferença de média de -1,6 [IC 95%: -2,2 a -1,0])
Ismaila <i>et al.</i> , 2022	Tiotrópio	Em seguimento de pelo menos 24 semanas, a terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 84%. Em 12 semanas, a terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 77%
Cazzola <i>et al.</i> , 2018	LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu o escore em comparação a terapia dupla (diferença média de -4,2 [IC 95%: -6,0 a -2,3])
Long <i>et al.</i> , 2021	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu o escore em comparação a terapia dupla (diferença de média de -1,41 [IC 95%: -1,82 a -1,03]) Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu o escore em comparação a terapia dupla (diferença de média de -1,59 [IC 95%: -2,05 a -1,14])

Lai <i>et al.</i> , 2019	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu o escore em comparação a terapia dupla (diferença média de -1,53 [IC 95%: -2,23 a -0,84]) Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu o escore em comparação a terapia dupla (diferença de média de -1,59 [IC 95%: -2,22 a -0,96])
Zayed <i>et al.</i> , 2019	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu o escore em comparação a terapia dupla (diferença média -1,67 [IC 95%: -2,02 a -1,31])
Lai <i>et al.</i> , 2022	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu o escore em comparação a terapia dupla (diferença média -1,70 [IC 95%: -1,72 a -1,68]) Terapia tripla em comparação com ICS/LAMA reduziu o escore em comparação a terapia dupla (diferença média -1,37 [IC 95%: -1,59 a -1,14])
smaila <i>et al.</i> , 2022	LABA/LAMA ou ICS/LABA	Em seguimento de pelo menos 24 semanas, a terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 93%. Em 12 semanas, a terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 84%
Rogliani <i>et al.</i> , 2022	LABA/LAMA ou ICS/LABA	Na comparação em duplas, a tripla fechada melhorou a pontuação na escala St. George (diferença média de -1,55 pontos, 95% IC 95%: -1,89 a -1,22)
Ferguson <i>et al.</i> , 2020	FF/UMEC/VI BUD/FOR/TIO	A variação no escore foi semelhante para FF/UMEC/VI e BUD/FOR/TIO (diferença de média de 0,1 [IC 95%: -1,3 a 1,5] no estudo 207608; de 0,0 [IC 95%: -1,5 a 1,6] no estudo 207609)
Lai <i>et al.</i> , 2019	FF/UMEC/VI Terapia tripla aberta	Os resultados para FF/UMEC/VI foram semelhantes a terapia tripla aberta (RR 0,55 [IC 95%: -2,19 a 3,29])
Bourdin <i>et al.</i> , 2021	FF/UMEC/VI BUD/GLY/FOR	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos FF/UMEC/VI e BUD/GLY/FOR (diferença de média de 0,00 [IC 95%: -0,93 a 0,93])
Ferguson <i>et al.</i> , 2020	FF/UMEC/VI BUD/GLY/FOR	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos FF/UMEC/VI e BUD/GLY/FOR (diferença de média -0,27 [IC 95%: -0,80 a 0,07])
smaila <i>et al.</i> , 2022	UMEC + FF/VI, BUD/GLY/FOR, TIO + P/FOR, TIO + BUD/FOR, TIO + FF/VI	Em seguimento de pelo menos 24 semanas, a terapia tripla fechada foi ordenada como a 2ª intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 84% de um total de 6 intervenções comparadas. Em 12 semanas, a terapia tripla fechada foi ordenada como a 2ª intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 77% de um total de três intervenções comparadas
Rogliani <i>et al.</i> , 2022	BDP/FOR/GLY, BUD/GLY/FOR	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas (p >0,05).

Efeitos indesejáveis da tecnologia

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

em rede.

Certeza geral das evidências (GRADE)

A avaliação da qualidade metodológica das RS incluídas foi realizada por meio do uso da ferramenta AMSTAR-2. No geral, as revisões foram associadas a uma baixa qualidade. Isto foi motivado, principalmente, pela ausência de lista de estudos excluídos e as justificativas das exclusões em cada revisão, estando os revisores de acordo.

A análise do risco de viés dos dois ECRs foi realizada utilizando a ferramenta RoB 2.0, obtendo-se baixo risco de viés, sendo verificada e considerada adequada pelos revisores.

A certeza da evidência foi avaliada utilizando a ferramenta GRADE. A qualidade da evidência foi analisada a partir da RS de Lai *et al.*, 2019 porque comparou terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI com terapia tripla aberta e terapia dupla fechada, principais comparadores usados na DPOC moderada a muito grave. Comparando-se se terapia tripla com FF/UMEC/VI e terapia dupla com ICS/LABA ou LABA/LAMA, a evidência para todos os desfechos avaliados foi classificada como moderada (Quadro 6) e comparando-se terapia tripla com FF/UMEC/VI e terapia tripla aberta, a qualidade da evidência para o desfecho segurança foi alta e moderada para os demais (Quadro 7).

Quadro 6. Avaliação da qualidade de evidência através da ferramenta GRADE comparando-se terapia tripla com FF/UMEC/VI e terapia dupla com ICS/LABA ou LABA/LAMA.

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

^aHeterogeneidade significativa ($I^2 > 50\%$).

Quadro 7. Avaliação da qualidade de evidência através da ferramenta GRADE comparando-se terapia tripla com FF/UMEC/VI e terapia tripla aberta.

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

^aIntervalos de confiança muito amplos.

7.3. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os estudos incluídos compararam a terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI com todos os esquemas de tratamento atualmente disponíveis do SUS para DPOC moderada a muito grave: monoterapia com broncodilatador de longa duração, terapia dupla com LABA/LAMA ou ICS/LABA e

terapia tripla aberta com ICS/LABA + LAMA. As RS com metanálise incluíram os três ECRs pivotais que avaliaram eficácia e segurança da terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI.

As RS e os ECRs incluídos demonstram eficácia superior da terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI em comparação a monoterapia com broncodilatador de longa duração e terapia dupla com ICS/LABA ou LABA/LAMA para os desfechos mudança no VEF1 e na resposta ao questionário de St. George em comparação ao basal e risco de exacerbação moderada a grave. Para esses mesmos desfechos a terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI, segundo o demandante, foi não inferior a outras terapias triplas fechadas ou abertas. No entanto, os estudos incluídos não tiveram objetivo de avaliar a não-inferioridade do FF/UMEC/VI comparando-se ao controle.

Para os desfechos de segurança avaliados (eventos adversos de qualquer grau e eventos adversos sérios) não houve diferença estatisticamente significativa em relação a todos os comparadores. Somente nas RS de Long *et al.*, 2021 (RR 1,55; IC 95%: 1,35 - 1,80), Calzetta *et al.*, 2021 (RR 1,70; IC 95%: 1,20 - 2,45; $p < 0,05$) e Rogliani *et al.*, 2022 (RR 1,66; IC 95%: 1,42 - 1,94; $p < 0,001$) a frequência de pneumonia foi maior em comparação a terapia dupla com LABA/LAMA.

Avaliação crítica das evidências científicas

Na avaliação crítica das evidências científicas, a PICO e a estratégia de busca elaborada pelo demandante foi julgada apropriada.

A ausência de restrições linguísticas ou temporais na busca também foi considerada apropriada, pois limites de ano de publicação ou idiomas poderiam restringir estudos relevantes. Como resultado, foram selecionadas 14 referências, sendo 2 ECRs e 12 RS.

A eficácia da terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI em relação à monoterapia com broncodilatador de longa duração e à terapia dupla com ICS/LABA ou LABA/LAMA foi demonstrada como superior, conforme evidenciado em RS e ECRs incluídos. Isso foi observado em termos de mudança no VEF1, resposta ao questionário de St. George em comparação ao basal e na redução do risco de exacerbação moderada a grave. Para esses mesmos desfechos a terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI foi considerada pelo demandante como não inferior a outras terapias triplas fechadas ou abertas. No entanto, não foram incluídos estudos de não-inferioridade.

Para os desfechos de segurança avaliados (eventos adversos de qualquer grau e eventos adversos sérios) não houve diferença estatisticamente significativa em relação a todos os comparadores. Somente nas RS de Long *et al.*, 2021 (RR 1,55; IC 95% 1,35-1,80), Calzetta *et al.*, 2021 (RR 1,70; IC 95% 1,20-2,45; $p < 0,05$) e Rogliani *et al.*, 2022 (RR 1,66, IC 95% 1,42-1,94; $p < 0,001$) a frequência de pneumonia foi maior em comparação a terapia dupla com LABA/LAMA.

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Avaliação econômica

Considerando-se que na avaliação de desfechos (eficácia e segurança) apresentados pelo demandante, os resultados da combinação “fechada” de FF/UMEC/VI, foram semelhantes às apresentações em associações triplas “abertas” de UMEC/VI + BUD ou BECL *versus* TIO/OLO + BUD ou BECL, o mesmo optou por realizar uma análise de custo-minimização no horizonte temporal de um ano, sem aplicação de taxa de desconto e na perspectiva do SUS, comparando as alternativas relacionadas, tendo como população, pacientes adultos com DPOC grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4), exacerbador e sintomático (Grupo D).

Quadro 8. Resumo das características da análise de econômica (custo-minimização).

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-minimização	Inadequada, pois, na comparação de terapia tripla fechada (tecnologia em avaliação) com a terapia tripla aberta (comparador direto), a associação FF/UMEC/VI, apresenta-se superior no desfecho “risco de exacerbação da doença”. Além disso, na comparação com terapias duplas, a terapia tripla avaliada demonstra menor segurança nos desfechos “ocorrência de pneumonia”.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção: Terapia tripla fechada combinada de FF/UMEC/VI Comparador: Terapia isolada com tiotrópio Terapia dupla combinada Terapia tripla aberta UMEC/VI + BUD ou BECL <i>versus</i> TIO/OLO + BUD ou BECL	Adequado às opções disponíveis no SUS. Inadequado do ponto de vista de desfechos clínicos esperados
População em estudo e Subgrupos	Pacientes adultos com DPOC grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4), exacerbador e sintomático (Grupo D).	Adequado
Desfechos de saúde utilizados	VEF1, risco de exacerbação moderada a grave, mudança do escore do questionário St. George, segurança.	Adequados
Horizonte temporal	Um ano	Inadequado, pois trata-se de doença crônica
Taxa de desconto	Não aplicada	Adequado se considerado o horizonte temporal de 1 ano.
Perspectiva da análise	SUS	Adequada
Medidas da efetividade	Não empregada, pois realizou-se análise de custo-minimização	Adequado, se considerado o tipo de análise econômica realizada.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não empregada, pois realizou-se análise de custo-minimização	Adequado, se considerado o tipo de análise econômica realizada.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custo anual, com base no custo unitário dos medicamentos, o número de doses mensais (máxima ou mínima), de acordo com o preconizado (posologia) no PCDT para tratamento de DPOC.	Inadequado, pois não foram considerados os custos de exacerbação da doença e suas consequências, como por exemplo, outros custos relacionados ao tratamento das mesmas e de hospitalização.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$).	Adequado

Método de modelagem	Comparação de custos apenas (custo-minimização)	Inadequado, pois trata-se de doença crônica, além disso a associação FF/UMEC/VI, apresenta-se superior no desfecho “risco de exacerbação da doença”, na comparação com terapias duplas e a terapia tripla avaliada demonstra menor segurança nos desfechos “ocorrência de pneumonia”.
Pressupostos do modelo	Não incluído.	Inadequado. É sempre importante esclarecer os pressupostos adotados nos modelos econômicos.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Não realizada	Inadequado, mesmo se tratando de análise de custo-minimização, a análise de sensibilidade deve ser apresentada, para se avaliar a robustez e estabilidade dos resultados diante de variações possíveis nos parâmetros de custos empregados.

Os comparadores empregados foram baseados nas alternativas terapêuticas apontadas no PCDT de DPOC, disponíveis no SUS, ou seja, as opções de LABA/LAMA (UMEC/VI e TIO/OLO) (22). Considerando-se que nos pacientes com DPOC grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4), com perfil exacerbador e sintomático (Grupo D), o tratamento com LABA/LAMA, pode ser associado ao corticoide inalatório (budesonida ou beclometasona). Assim, para análise, foram selecionadas todas as opções com terapia triplas aberta, atualmente disponíveis no SUS (UMEC/VI + BUD ou BECL e TIO/OLO + BUD ou BECL). Todos os resultados foram expressos em unidade monetária (real, R\$), uma vez que se trata de uma comparação exclusivamente dos custos dos tratamentos avaliados.

Custos

O demandante considerou o custo anual, com base no custo unitário dos medicamentos, o número de doses mensais (máxima ou mínima), de acordo com o preconizado (posologia) no PCDT para tratamento de DPOC. A budesonida é usada uma vez ao dia em doses de 800 mcg/dia, podendo ser reduzida para 400 mcg/dia em pacientes com alto risco de pneumonia, assim o demandante relata ter considerado estes dois na análise. A beclometasona deve ser administrada duas vezes ao dia, na dose de 800 mcg/dia, desta maneira a apresentação de BECL em cápsula de 400 mcg não foi incluída nesta análise, devido ao baixo volume de compras encontradas no período analisado (representa somente 0,07% do total de compras de BECL). Desta forma, somente a apresentação de BECL em cápsula de 200 mcg foi incluída nesta análise. A posologia adotada para o FF/UMEC/VI foi embasada na bula do produto registrada pela Anvisa (29). No Quadro 9 são apresentadas a posologia e o número de unidades mensais para cada tratamento.

Quadro 9. Apresentação, posologia e quantidades máxima e mínima de doses mensais de cada um dos medicamentos considerados na análise de custo-minimização.

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

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

Fonte: Dossiê do demandante (com modificação).

O demandante estimou o custo unitário dos medicamentos incorporados ao SUS com base no custo por dose e a média ponderada pelo volume para compras públicas disponíveis no período de 26/04/2022 a 26/10/2023 no Banco de Preços em Saúde (busca realizada em 26/10/2023) (48).

Análise de sensibilidade

O demandante não realizou análise de sensibilidade por considerar a simplicidade da análise econômica (custo-minimização) utilizada.

Resultados

Na Tabela 2 a seguir, são apresentados os custos mensais dos tratamentos para aplicação na Análise de custo-minimização.

Tabela 2. Custos mensais dos tratamentos aplicados na Análise de custo-minimização.

Medicamento	Preço/mês/ tratamento	Preço/dose	Fonte
FF/UMEC/VI	R\$116,32	R\$3,88	Preço proposto GSK
UMEC/VI	R\$116,32	R\$3,88	Média ponderada pelo volume – BPS/2023
TIO/OLO	R\$171,35	R\$2,86	Média ponderada pelo volume – BPS/2023
Budesonida 200 mcg (dose mínima 400 mcg/dia)	R\$23,62	R\$0,39	Média ponderada pelo volume – BPS/2023
Budesonida 200 mcg (dose máxima 800 mcg/dia)	R\$47,23	R\$0,39	Média ponderada pelo volume – BPS/2023
Budesonida 400 mcg (dose mínima 400 mcg/dia)	R\$19,95	R\$0,66	Média ponderada pelo volume – BPS/2023
Budesonida 400 mcg (dose máxima 800 mcg/dia)	R\$39,90	R\$0,66	Média ponderada pelo volume – BPS/2023
Beclometasona 200 mcg (dose 800/kg/dia)	R\$17,89	R\$0,15	Média ponderada pelo volume – BPS/2023

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

Fonte: Dossiê do demandante (com modificação).

Conforme apresentado na Tabela 3 (Análise de custo-Minimização), o tratamento com maior custo anual foi a associação de TIO/OLO + BUD 200 mcg (Dose 800 mcg/dia), com valor de R\$ 2.623,00 e o de menor custo anual foi o FF/UMEC/VI, no valor de R\$ 1.395,84.

Tabela 3. Resultado da Análise de Custo-Minimização comparando os custos de FF/UMEC/VI com as outras opções terapêuticas.

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

Nota: FF/UMEC/VI = fluticasona/umeclidínio/vilanterol/ UMEC/VI = umeclidínio/vilanterol; UMEC/VI + BUD = umeclidínio/vilanterol + budesonida; UMEC/VI + BECL = umeclidínio/vilanterol + beclometasona; TIO/OLO = tiotrópio/olodaterol; TIO/OLO + BUD = tiotrópio/olodaterol + budesonida; TIO/OLO + BECL = tiotrópio/olodaterol + beclometasona. *Maior custo anual. **Fonte:** Dossiê do demandante (com modificação).

Como pode ser constatado, a análise de custo-minimização demonstrou uma economia por paciente com a utilização de FF/UMEC/VI variando de R\$ 1.227,16 (vs TIO/OLO + BUD 200 mcg dose 800 mcg/dia) a R\$ 214,59 (vs UMEC/VI + BECL), sugerindo que o uso da associação FF/UMEC/VI, pode significar melhor alocação de recursos com o mesmo ganho terapêutico em uma análise considerando-se apenas os custos com medicamentos.

Avaliação crítica da análise econômica

Não obstante os resultados econômicos favoráveis à tecnologia avaliada, é importante destacar que o modelo de estudo econômico empregado (Análise de Custo-Minimização), pode não refletir com a fidedignidade mínima esperada, o resultado no longo prazo, pois a condição clínica (DPOC grave)

para a indicação da associação farmacológica em avaliação, é uma doença cuja história natural, tem curso caracteristicamente crônico, demandando acompanhamento clínico estreito e rígido, mesmo com bom controle clínico, o que sugere a necessidade de estudo econômico em que se avaliam as consequências clínicas (efetividade) entre os comparadores disponíveis, até porque as diferenças em um dos principais desfechos clínicos, “o risco de exacerbação pela doença”, apresentou diferenças significativas, logo, no mínimo uma análise de custo-efetividade, deveria ser apresentada.

Outro aspecto a ser considerado é o horizonte temporal utilizado de um ano, que, assim como a análise de custo-minimização, também pode trazer incertezas em relação aos resultados, se considerada a natureza crônica da DPOC. Desse modo seria desejável o emprego de modelos de simulação de eventos e/ou estados de transição de saúde, como por exemplo, o modelo de Markov, capaz de capturar como maior segurança as possibilidades (probabilidades) de variações nos desfechos clínicos avaliados e suas consequências econômicas.

Por fim, a ausência de análise de sensibilidade probabilística e determinística introduz incertezas aos resultados encontrados.

Análise de impacto orçamentário

O demandante apresentou a análise de impacto orçamentário (AIO) sem análise de sensibilidade, referente à incorporação da associação de FF/UMEC/VI em apresentação “tripla fechada”, na perspectiva do SUS, em horizonte temporal de cinco anos conduzida conforme a Diretriz Metodológica para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (48).

População

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

Comparadores

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

Estimativa de população elegível

O demandante usou o método epidemiológico para estimativa anual da população brasileira por faixa etária, projetada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (49), sendo aplicados os parâmetros epidemiológicos de DPOC (Quadro 9) e incluídos pacientes a partir de 40 anos, de acordo com os critérios de inclusão do estudo IMPACT (47). Utilizou também dados do estudo PLATINO, onde a prevalência de DPOC na coorte de São Paulo foi 9% (50). Considerando ainda o subdiagnóstico,

estima-se que 30% dos pacientes recebam o diagnóstico de DPOC (51), e desses, 2,86% possuem perfil exacerbador e sintomático (Grupo D) para DPOC grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4) (52). A seguir são apresentados os parâmetros epidemiológicos empregados no cálculo da população elegível.

Quadro 10. Parâmetros epidemiológicos utilizados para cálculo da população elegível no impacto orçamentário.

Parâmetro	Estimativa	Fonte
Prevalência de DPOC	9%	Perez-Padilla, 2013
Proporção de pacientes diagnosticados com DPOC	30%	Moreira, 2013
Proporção de pacientes com DPOC grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e4) e perfil exacerbador e sintomático (Grupo D)	2,86%	Menezes, 2017

A partir dos dados da população elegível, o demandante fez a projeção populacional para os anos de 2024 a 2028, considerando-se a população projetada pelo IBGE (Quadro 11).

Quadro 11. Estimativa da população elegível para os períodos de 2024 a 2028.

2024	2025	2026	2027	2028
70.864	72.468	74.044	75.589	77.100

Fonte: Dossiê do demandante.

Custos

Para estimativa de custos dos comparadores considerou a posologia recomendada no PCDT para tratamento da DPOC (Tabela 4) (22), sendo que a posologia do FF/UMEC/VI segue a bula do produto (29). Assim, o custo total foi calculado considerando-se a média ponderada no volume de compra disponível no Banco de Preços em Saúde (BPS), relativo ao período de 18 meses (26/04/2022 a 26/10/2023), sendo a consulta realizada em 26/10/2023.

Tabela 4. Custos unitários e anuais dos tratamentos comparados no impacto orçamentário.

Tratamento	Custo Mensal de tratamento (R\$)	Custo anual (R\$)	Fonte
FF/UMEC/VI	R\$ 116,32	R\$ 1.395,84	Preço proposto GSK
UMEC/VI + BUD 800 mcg (CP 200 mcg)	R\$ 163,55	R\$ 1.962,58	Média ponderada/BPS
UMEC/VI + BUD 400 mcg (CP 200 mcg)	R\$ 139,93	R\$ 1.679,18	Média ponderada/BPS
UMEC/VI + BECL 800 mcg	R\$ 134,20	R\$ 1.610,43	Média ponderada/BPS
UMEC/VI + BUD 800 mcg (CP 400 mcg)	R\$ 156,21	R\$ 1.874,55	Média ponderada/BPS
UMEC/VI + BUD 400 mcg (CP 400 mcg)	R\$ 136,26	R\$ 1.635,17	Média ponderada/BPS
TIO/OLO + BUD 800 mcg (CP 200 mcg)	R\$ 218,58	R\$ 2.623,00	Média ponderada/BPS
TIO/OLO + BUD 400 mcg (CP 200 mcg)	R\$ 194,97	R\$ 2.339,61	Média ponderada/BPS
TIO/OLO + BECL 800 mcg	R\$ 189,24	R\$ 2.270,85	Média ponderada/BPS
TIO/OLO + BUD 800 mcg (CP 400 mcg)	R\$ 211,25	R\$ 2.534,97	Média ponderada/BPS
TIO/OLO + BUD 400 mcg (CP 400 mcg)	R\$ 191,30	R\$ 2.295,59	Média ponderada/BPS

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

Fonte: Dossiê do demandante (modificada)

Participação no mercado

Para a análise da participação de mercado de LABA/LAMA (UMEC/VI e TIO/OLO), o demandante procedeu a um levantamento de dados das APACs (referentes ao ano de 2022), utilizando o DATASUS. Os resultados indicaram que 47% das dispensações foram para UMEC/VI, enquanto 53% para TIO/OLO. Em relação aos corticoides inalatórios (ICS), a quantificação da participação de mercado foi realizada por meio de dados de compras registradas no BPS no período de 18 meses (26/04/2022 a 26/10/2023), com consulta realizada em 26/10/2023. Os dados revelaram que, dentre os ICS disponíveis no PCDT (22), para uso em terapia tripla aberta, a budesonida em pó ou cápsula de 200 mcg representou 62%, a budesonida em cápsula de 400 mcg contabilizou 32%, e a beclometasona em pó e aerossol de 200 mcg correspondeu a 6% do total de compras. A apresentação de BECL em cápsula de 400 mcg representou apenas 0,07% das compras registradas e por isso, não foi incluída nesta análise. Desta

forma, somente a apresentação de BECL em pó ou aerossol de 200 mcg foi incluída na análise.

De acordo com o PCDT para tratamento de DPOC (22), na terapia tripla, a budesonida é usada uma vez ao dia em doses de 800 mcg/dia, podendo ser reduzida para 400 mcg/dia em pacientes com alto risco de pneumonia, e a beclometasona deve ser administrada duas vezes ao dia, na dose de 800 mcg/dia. Cerca de 5% dos pacientes podem apresentar pneumonia e necessitariam de dose reduzida de BUD (53,54). De acordo com o exposto anteriormente, passa-se a apresentar os cenários de análise, sendo o primeiro deles o atual (sem FF/UMEC/VI), conforme observado na Tabela 5.

Tabela 5. Market share cenário atual sem FF/UMEC/VI.

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

Notas: UMEC/VI + BUD = umeclidínio/vilanterol + budesonida; UMEC/VI + BECL = umeclidínio/vilanterol + beclometasona; TIO/OLO + BUD = tiotrópio/olodaterol + budesonida; TIO/OLO + BECL = tiotrópio/olodaterol + beclometasona. **Fonte:** Dossiê do demandante.

Cenário projetado com (FF/UMEC/VI)

O demandante adotou a premissa de que 21% dos pacientes iniciarão o tratamento com FF/UMEC/VI, com base no estudo conduzido por Wurst 2014 (55), em que este percentual de pacientes migrou de LABA/LAMA para terapia tripla, sendo uma opção posológica que pode trazer mais comodidade ao paciente (uma vez ao dia) e considerando um incremento anual de 7%, assim ao final de 5 anos, 49% receberiam FF/UMEC/VI (Tabela 6).

Tabela 6. Market share cenário projetado com FF/UMEC/VI.

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

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

Resultados

Os resultados da AIO mostram que no cenário atual/referência, sem FF/UMEC/VI (Tabela 7), em cinco anos estima-se um custo total de R\$ 832.873.75

Relatório preliminar

Tabela 7. Cenário atual sem FF/UMEC/VI, com as terapias triplas aberta (UMEC/VI + BUD ou BECL e TIO/OLO + BUD ou BECL).

	UMEC/VI +BUD 800 mcg	UMEC/VI + BUD 400 mcg	UMEC/VI +BECL 800 mcg	TIO/OLO +BUD 800 mcg	TIO/OLO +BUD 400 mcg	TIO/OLO +BECL 800 mcg	Total
Ano 1	R\$ 57.454.868,00	R\$ 2.603.916,00	R\$ 3.242.760,00	R\$ 86.929.100,00	R\$ 4.101.571,00	R\$ 5.156.338,00	R\$ 159.488.553,00
Ano 2	R\$ 58.754.755,00	R\$ 2.662.828,00	R\$ 3.316.126,00	R\$ 88.895.827,00	R\$ 4.194.367,00	R\$ 5.272.998,00	R\$ 163.096.901,00
Ano 3	R\$ 60.032.565,00	R\$ 2.720.740,00	R\$ 3.388.246,00	R\$ 90.829.151,00	R\$ 4.285.587,00	R\$ 5.387.676,00	R\$ 166.643.966,00
Ano 4	R\$ 61.285.600,00	R\$ 2.777.529,00	R\$ 3.458.967,00	R\$ 92.724.990,00	R\$ 4.375.038,00	R\$ 5.500.131,00	R\$ 170.122.256,00
Ano 5	R\$ 62.510.369,00	R\$ 2.833.037,00	R\$ 3.528.093,00	R\$ 94.578.063,00	R\$ 4.462.472,00	R\$ 5.610.048,00	R\$ 173.522.082,00
Total	R\$ 300.038.157,00	R\$ 13.598.049,00	R\$ 16.934.193,00	R\$ 453.957.131,00	R\$ 21.419.035,00	R\$ 26.927.190,00	R\$ 832.873.756,00

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

Fonte: Dossiê do demandante.

Cenário projetado com FF/UMEC/VI

No cenário projetado com a incorporação da associação FF/UMEC/VI estimou-se um custo total de R\$ 721.227.718,00, conforme observado na Tabela 8.

Tabela 8. Cenário projetado com a incorporação da associação tripla FF/UMEC/VI, mantendo as opções terapêuticas UMEC/VI + BUD ou BECL e TIO/OLO + BUD ou BECL.

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

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

Fonte: Dossiê do demandante.

Relatório preliminar

Considerando a diferença entre o cenário atual e o projetado estima-se um Impacto orçamentário Incremental que projeta economia de R\$ 111.646.038 (Tabela 9).

Tabela 9. Impacto orçamentário incremental com incorporação de FF/UMEC/VI versus UMEC/VI + BUD ou BECL versus TIO/OLO + BUD ou BECL.

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

Fonte: Dossiê do demandante.

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

Avaliação crítica da AIO

A análise de impacto orçamentário considerou todos os parâmetros exigidos para tal, seguindo as Diretrizes recomendadas, incluindo comparador apropriado, população elegível adequada à demanda, horizonte temporal de 5 anos e proposta de *market-share* realista e compatível com o que se dispõe atualmente no SUS.

Os resultados encontrados traduzem bem todos os parâmetros utilizados e sugerem refletir o que virá a se apresentar em caso de incorporação, no entanto, a ausência de análise de sensibilidade, variando pelo menos a taxa de *market-share* e o custo dos comparadores, pode gerar algum grau de incerteza.

9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca sobre a recomendação de utilização de furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol 100/62,5/25 mcg em um único dispositivo spray para o tratamento de pacientes com DPOC grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4) com perfil exacerbador e sintomático (Grupo D), em outras agências de ATS.

As recomendações estão listadas abaixo:

- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Inglaterra (56):** 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 (57):** foi identificada recomendação para o tratamento de manutenção a longo prazo, uma vez por dia, onde são cumpridos os seguintes critérios clínicos: DPOC moderada a grave, conforme definido por espirometria; e em risco de exacerbações apesar de um broncodilatador de ação prolongada (LAMA ou LABA); ou sintomático ou em risco de exacerbações apesar de LAMA/LABA ou ICS/LABA; ou atualmente em LAMA/ICS/LABA.

- **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Austrália (58):** 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 (59):** encontra-se indicada para o tratamento de manutenção em pacientes adultos com DPOC moderada a grave que não são tratados adequadamente com uma combinação de um corticosteróide inalatório e um β 2-agonista de ação prolongada. O seu uso deve ser restrito em pacientes com DPOC grave (VEF1 < 50% do normal previsto).

Relatório preliminar

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 11).

Quadro 11. 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 β 2-adrenérgicos.	Inalatória	Fase 4	Anvisa: sem registro EMA: registrado (2022) FDA: registrado (2020)

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e 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) (61,62,64). 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 (61,62), para o tratamento de adultos (61) e para manutenção do tratamento da DPOC grave em adultos com resposta insuficiente à LABA+LAMA ou LABA+CI (62), respectivamente. A terapia tripla não possui registro nem é objeto de estudos em ensaios clínicos cadastrados na Anvisa até a elaboração desta seção (60).

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 (57). Já a agência inglesa, NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) (56), não deliberou sobre essa tecnologia e condição clínica até a presente elaboração desta seção.

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 (60,62,63,64).

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação da qualidade de evidência comparando-se terapia tripla com FF/UMEC/VI e terapia dupla com ICS/LABA ou LABA/LAMA foi considerada moderada para todos os desfechos (risco de exacerbação moderada a grave, mudança no volume expiratório forçado no primeiro segundo, mudança do escore do questionário St. George e segurança) e alta para o desfecho segurança.

Apesar dos resultados econômicos favoráveis, o modelo de estudo econômico empregando horizonte temporal de um ano, não reflete com fidedignidade a condição clínica (DPOC grave), considerando-se que sua história natural apresenta curso caracteristicamente crônico, demandando longo período de acompanhamento clínico e suas respectivas consequências. Sugere-se, portanto o uso de modelagem que capture períodos temporais maiores e reflita os estados de transição possíveis e próximos da realidade clínica. Em adição, a ausência de análise de sensibilidade, tanto probabilística e determinística, traz incertezas aos resultados encontrados na avaliação de impacto orçamentário.

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a Chamada Pública nº 55/2023 para inscrição de participantes na Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 29/12/2023 a 18/2/2024, na qual 16 pessoas se inscreveram.

O representante informou que tem DPOC, é profissional de saúde e integrante de uma organização não-governamental voltada ao trabalho com pacientes com doenças pulmonares. Ele relatou que, como filho de fumantes, tem histórico de tabagismo passivo e tinha medo de expor a sua condição de saúde. Segundo ele, em algumas situações, manifestações da doença como cansaço, falta de ar e dificuldade concentração limitam a realização de atividades físicas e laborais.

Além disso, o participante destacou que teve complicações pós-Covid e, no período da alta, teve acesso à terapia tripla fechada e passou a fazer uso do medicamento avaliado, inicialmente por meio do SUS - porque a tecnologia estava incluída no protocolo de alta da rede de saúde estadual - e depois com recursos próprios. De acordo com o representante, com a utilização do furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol, houve uma melhora substancial do seu estado de saúde e, desse modo, da sua condição de vida. Nesse sentido, ele também enfatizou a adesão ao tratamento, a redução de crises, a diminuição dos custos com hospitalizações, da falta ao trabalho (absenteísmo) e de baixa produtividade (presenteísmo) como benefícios da terapia tripla em único dispositivo para os pacientes com DPOC. Ele afirmou que, atualmente, faz uso de outras tecnologias e não utiliza mais o medicamento avaliado.

Ademais, o participante também ressaltou que, segundo levantamento da associação da qual faz parte, entre as principais dificuldades relatadas por pacientes com DPOC, destacam-se o diagnóstico, a distância entre os centros de referência e o próprio domicílio, bem como o acesso a especialistas, a medicamentos e a exames como a espirometria. Nesse sentido, ele apontou que essas limitações, por vezes, acarretam a interrupção do tratamento e agravam a saúde dos pacientes.

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, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol 100/62,5/25 mcg, para pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4) com perfil exacerbador e sintomático (Grupo D). Foram feitos comentários sobre as incertezas quanto a população e o comparador, bem como ao modelo econômico de custo-minimização.

14.CONSULTA PÚBLICA

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.
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. 79.
4. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstrutiva 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.cenotec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-037-21/ER.pdf>. 80.
5. US Preventive Services Task Force (USPSTF), Siu AL, Bibbins Domingo 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. Burkhardt R, Pankow W. The Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014.
7. Gentry S, Gentry B. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2017 Apr;95(7):433-41.
8. Gooneratne NS, Patel ANP, Corcoran A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Diagnosis and Management in Older Adults. 2010;1153-62.
9. Balkissoon R, Lommatzsch S, Carolan B, Make B. Chronic obstructive pulmonary disease: a concise review. *Med Clin North Am*. 2011 Nov;95(6):1125-41.
10. Devine JF. Chronic obstructive pulmonary disease: an overview. *Am Heal drug benefits*. 2008 Sep;1(7):34-42.
11. Calverley PMA, Walker P. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet (London, England)*. 2003 Sep;362(9389):1053-61.
12. Fernandes FLA *et al*. Recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC: perguntas e respostas. 2017;43(4):290-301.
13. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005 Nov;60(11):925-31.
14. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, Leitch A, Reid P, Carruthers R, *et al*. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 78, 2012 May;39(5):1097-103.
15. Laizo A. Artigo de Revisão Review Article. *Rev Port Pneumol*. 2009;15(6):1157-66.
16. Perez-padilla R, Wehrmeister FC, Celli BR, Lopez-varela MV, Talamo C, Jardim JR, *et al*. Reliability of FEV₁ / FEV₆ to Diagnose Airflow Obstruction Compared with FEV₁ / FVC: The PLATINO Longitudinal Study. 2013;8(8).
17. World Health Organization (WHO). Burden of Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - World Health Organization [Internet]. 2021.
18. Cruz MM; Pereira M. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2020, 25(11):4547-4557.
19. Gonçalves-Macedo L; *et al*. Trends in morbidity and mortality from COPD in Brazil, 2000 to 2016. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2019, 45(06):1-8.
20. Reiner GL *et al*. Tendência temporal de mortalidade por doença pulmonar obstrutiva crônica em adultos e idosos no Brasil no período de 1998 a 2016. *Arq. Catarin Med*. 2019 out-dez.; 48(4):62-74.
21. Silva D, Alemar MG, Martins F, Nascimento OA, Gazzotti MR. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) mortality in Brazil: 2010 to 2018 analysis. *VALUE Heal*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.1935>.

22. Ministério de Saúde (Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2021.
23. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2020. 2020;
24. Miravittles M, Worth H, José J, Cataluña S, Price D, Benedetto F De, *et al.* Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. 2014;1-13.
25. Lewis HB, Janssen EM, Llewellyn S, Doll HA, Jones PW, Ismaila AS. Evaluating Patient Preferences of Maintenance Therapy for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Discrete Choice Experiment in the UK, USA and Germany. 2020;595-604.
26. van der Palen J, Moeskops-van Beurden W, Dawson CM, James WY, Preece A, Midwinter D, *et al.* A randomized, open-label, single-visit, crossover study simulating triple drug delivery with Ellipta compared with dual inhaler combinations in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:2515-23.
27. Chrischilles E, Gilden D, Kubisiak J, Rubenstein L, Shah H. Delivery of Ipratropium and Albuterol Combination Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Effectiveness of a Two-in-one Inhaler Versus Separate Inhalers. 2002; 8(10):902-11.
28. Halpin DMG, Worsley S, Ismaila AS, Beeh KM, Midwinter D, Kocks JWH, *et al.* Intrepid: single-versus multiple-inhaler triple therapy for copd in usual clinical practice. *ERJ Open Res.* 2021;7(2), 00950-2020.
29. Glaxosmithkline Brasil LTDA. Trelegy® - Bula do medicamento. 2023.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
31. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, *et al.* Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2. Cochrane. 2021.
32. Sousa TC, Jardim JR, Jones P. Validação do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Bras Pneumol.* 2000;26(3):119-28.
33. Lai CC, Chen CH, Chen KH, Wang CY, Huang TM, Wang YH, *et al.* The Impact of 52-Week Single Inhaler Device Triple Therapy versus Dual Therapy on the Mortality of COPD Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Life.* 2022;12(2).
34. Calzetta L, Ritondo BL, de Marco P, Cazzola M. Evaluating triple ICS/LABA/LAMA therapies for COPD patients: a network meta-analysis of ETHOS, KRONOS, IMPACT, and TRILOGY studies. 2019/01/21. 2021;15(1):143-52.
35. Long H, Xu H, Janssens JP, Guo Y. Single-inhaler triple vs single-inhaler dual therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized control trials. *Int J Chron Obs Pulmon Dis.* 2021/04/30. 2021;22(1):209.

36. Ferguson GT, Darken P, Ballal S, Siddiqui MK, Singh B, Attri S, *et al.* Efficacy of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler (BGF MDI) Versus Other Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Muscarinic Antagonist/Long-Acting $\beta(2)$ -Agonist (ICS/LAMA/LABA) Triple Combinations in COPD: A Systematic Literature Re. *Int J Chron Obs Pulmon Dis.* 2019/12/17. 2020;37(6):2956-75.
37. Bourdin A, Molinari N, Ferguson GT, Singh B, Siddiqui MK, Holmgren U, *et al.* Efficacy and Safety of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate versus Other Triple Combinations in COPD: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther.* 2021/03/16. 2021;38(6):3089-112.
38. Calzetta L, Cazzola M, Matera MG, Rogliani P. Adding a LAMA to ICS/LABA Therapy: A Meta-analysis of Triple Combination Therapy in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017/04/05. 2019;155(4):758-70.
39. Lai C cheng, Chen C hsin, Yu C, Lin H, Wang C yi, Wang Y hui. The effects of single inhaler triple therapy vs single inhaler dual therapy or separate triple therapy for the management of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. 2019;1539-48.
40. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Triple therapy versus single and dual long acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2020/05/31. 2018;52(6).
41. Zayed Y, Barbarawi M, Kheiri B, Haykal T, Chahine A, Rashdan L, *et al.* Triple versus dual inhaler therapy in moderate-to-severe COPD: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Respir J.* 2019;13(7):413-28.
42. Ding Y, Sun L, Wang Y, Zhang J, Chen Y. Efficacy of ICS versus Non-ICS Combination Therapy in COPD: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022 May;Volume 17:1051-67.
43. Ismaila AS, Haeussler K, Czira A, Youn JH, Malmenäs M, Risebrough NA, *et al.* Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) Triple Therapy Compared with Other Therapies for the Treatment of COPD: A Network Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2022 Sep;39(9):3957-78.
44. Rogliani P, Ora J, Cavalli F, Cazzola M, Calzetta L. Comparing the Efficacy and Safety Profile of Triple Fixed-Dose Combinations in COPD: A Meta-Analysis and IBiS Score. *J Clin Med.* 2022 Aug;11(15):4491.
45. Bansal S, Anderson M, Anzueto A, Brown N, Compton C, Corbridge TC, *et al.* Single inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) triple therapy versus tiotropium monotherapy in patients with COPD. *BMC Pulm Med.* 2013/12/10. 2021;31(1):29.
46. Ferguson GT, Brown N, Compton C, Corbridge TC, Dorais K, Fogarty C, *et al.* Once-daily single-inhaler versus twice-daily multiple-inhaler triple therapy in patients with COPD: lung function and health status results from two replicate randomized controlled trials. *Respir Res.* 2020/10/28. 2020;21(1):131.

47. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, *et al.* Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med.* 2020/03/13. 2018;378(18):1671-80.
48. Ministério da Saúde. Painel de preços.
49. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação.
50. Perez-padilla R, Wehrmeister FC, Celli BR, Lopez-varela MV, Talamo C, Jardim JR, *et al.* Reliability of FEV₁ / FEV₆ to Diagnose Airflow Obstruction Compared with FEV₁ / FVC: The PLATINO Longitudinal Study. 2013;8(8).
51. Moreira GL, Manzano BM, Gazzotti MR, Nascimento OA, Perez-Padilla R, Menezes AMB, *et al.* PLATINO, estudo de seguimento de nove anos sobre DPOC na cidade de São Paulo: O problema do subdiagnóstico. *J Bras Pneumol.* 2014;40(1):30-7.
52. Menezes AM, Wehrmeister FC, Perez-Padilla R, Viana KP, Soares C, Müllerova H, *et al.* The PLATINO study: description of the distribution, stability, and mortality according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease classification from 2007 to 2017. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1491-501.
53. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, *et al.* Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med.* 2020 Jun;383(1):35-48.
54. Tashkin DP, Miravitlles M, Celli BR, Metzdorf N, Mueller A, Halpin DMG, *et al.* Concomitant inhaled corticosteroid use and the risk of pneumonia in COPD: A matched subgroup post hoc analysis of the UPLIFT® trial. *Respir Res.* 2018;19(1):1-11.
55. Wurst KE, Puneekar YS, Shukla A. Treatment evolution after COPD diagnosis in the UK primary care setting. *PLoS One.* 2014;9(9):e105296.
56. Página inicial do NICE - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em 13 de fevereiro de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>.
57. Página inicial do CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em 13 de fevereiro de 2024. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>.
58. Página inicial do PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee [Internet]. Acessado em 13 de fevereiro de 2024. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/participants/pba><https://www.cadth.ca/>.
59. Página inicial do SMC - Scottish Medicines Consortium [Internet]. Acessado em 13 de fevereiro de 2024. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.
60. Página inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 08 de janeiro de 2024. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
61. Página inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 22 de janeiro de 2024. Disponível em: www.fda.gov.

62. Página inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 22 de janeiro de 2024.

Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

63. Página inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 08 de janeiro de 2024. Disponível em:

<https://clinicaltrials.gov/>

64. Página inicial do Cortellis. Acessado em 08 de janeiro de 2024. Disponível em:

<https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.

Relatório preliminar



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136

Relatório

