

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Setembro de 2021

Propionato de fluticasona/ xinafoato de salmeterol para tratamento da asma em pacientes a partir de 4 anos

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

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

MARCO LEGAL

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

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

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

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

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

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

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

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

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

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

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

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

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

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

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

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

Quadros

Quadro 1. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.....	Erro! Indicador não definido.
Quadro 2. Classificação da Asma quanto à gravidade.....	10
Quadro 3. Medicamentos disponíveis para tratamento da Asma no SUS	Erro! Indicador não definido. 3
Quadro 4. Ficha com descrição técnica da tecnologia	20
Quadro 5. Avaliação das Revisão Sistemática pelo AMSTAR-2	41
Quadro 6. Avaliação da certeza da evidência pelo Sistema GRADE dos principais desfechos avaliados	42
Quadro 7. Características da avaliação econômica	43
Quadro 8. Avaliação da certeza da evidência pelo Sistema GRADE.....	31
Quadro 9. Características da avaliação econômica.....	32
Quadro 10. Avaliação econômica com custo mínimo do BPS	48
Quadro 11. Projeção da população elegível 2021-2025.....	49
Quadro 12. Projeção de medicamentos dispensados	49
Quadro 13. Market-share projetado	49
Quadro 14. Quantidade dispensada por apresentação de medicamentos projetada	50
Quadro 15. Impacto Orçamentário	50
Quadro 16. Análise de Sensibilidade	52
Quadro 17. Medicamentos em combinação em dose fixa (LABA + corticosteroide) potenciais para o tratamento da asma.....	54

Tabelas

Tabela 1. Doses diárias equipotentes de glicocorticoides inalatórios segundo PCDT de Asma (2013)	17
Tabela 2. Preço proposto para incorporação	Erro! Indicador não definido.
Tabela 3. Elementos da pergunta PICO elaborada segundo demandante.....	24
Tabela 4. Estratégia de busca realizada pelo demandante	26
Tabela 5. Estudos incluídos na revisão da literatura conduzida pelo demandante	28

Tabela 6. Preço dos medicamentos utilizados na ACM do demandante.....	46
Tabela 7. Posologia dos medicamentos utilizada na ACM do demandante.....	46
Tabela 8. Custo de tratamento utilizando a dose máxima.....	47

Figuras

Figura 1. Manejo da Asma em crianças entre 6 e 11 anos.....	15
Figura 2. Manejo da Asma em pacientes com idade ≥ 12 anos	16
Figura 3. Fluxograma da busca de evidências para o Salmeterol/fluticasona conduzida pelo demandante	27
Figura 4. Avaliação do Risco de Viés (RoB -2)	40
Figura 5. Resultado da análise de sensibilidade determinística por gráfico de tornado.....	51

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	6
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	6
3.	RESUMO EXECUTIVO	7
4.	INTRODUÇÃO.....	9
	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	9
	Diagnóstico.....	11
	Prognóstico e Mortalidade	11
	Carga da Doença	Erro! Indicador não definido.
	Tratamento recomendado	133
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	20
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	233
	Evidências apresentadas pelo demandante.....	24
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	43
	Avaliação econômica	43
	Impacto orçamentário.....	48
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	Erro! Indicador não definido.
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	Erro! Indicador não definido.
10.	IMPLEMENTAÇÃO	52
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
12.	REFERÊNCIAS	55

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação do medicamento Propionato de fluticasona/ xinafoato de salmeterol para tratamento de pacientes com asma a partir de 4 anos de idade, demandada pela empresa Glaxo Smith Kline Brasil LTDA. Foi realizada a avaliação crítica por colaborador externo da Secretaria-Executiva da Conitec dos estudos de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Propionato de fluticasona/ xinafoato de salmeterol (Seretide®)

Indicação: Asma

Demandante: GlaxoSmithKlain do Brasil

Contexto: De acordo com a Iniciativa Global para Asma (Global Initiative for Asthma – GINA), a asma é uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. Afeta tanto adultos quanto crianças e é a doença crônica mais comum entre essas últimas. A base do tratamento é constituída por corticosteroide inalatório associado ou não a um β 2-agonista de longa duração, podendo ser necessário associar β 2-agonista de curta duração ou antagonista muscarínico de longa duração. Considerando as recomendações, associações de medicamentos são disponibilizadas em diferentes dispositivos dosimétricos com inalador único. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma de 2013, a associação de formoterol/budesonida é disponibilizada no Sistema Único de Saúde (SUS) na apresentação cápsula ou pó inalante. A escolha do dispositivo deve considerar fatores relacionados ao paciente, como habilidade e capacidade de uso, para obtenção da máxima efetividade. A incorporação da associação salmeterol/fluticasona poderia representar uma segunda alternativa para pacientes pediátricos e adultos com asma.

Pergunta: O uso de propionato de fluticasona/ xinofoato de salmeterol é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes com Asma a partir de 4 anos de idade quando comparado às terapias atualmente disponíveis no SUS?

Evidências científicas: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar todas as evidências disponíveis que avaliassem a eficácia e segurança de propionato de fluticasona/ xinofoato de salmeterol em comparação com as terapias atualmente disponíveis no SUS em pacientes com quatro anos ou mais com Asma. No total, 24 estudos foram incluídos pelo demandante (18 ECR, 1 análise combinada de dois ECR, 3 análises post-hoc e 1 análise de extensão aberta de 1 ECR e 1 revisão sistemática com meta-análise). Na avaliação crítica foram excluídos os estudos que utilizaram como comparador terapias sem associação de CI+LABA restando 16 estudos incluídos. Destes três usaram como comparador a beclometasona/formoterol. Alguns estudos avaliados demonstraram alto risco de viés especialmente no processo de randomização, *concealment* e cegamento o que pode contribuir desfavoravelmente nos resultados apresentados. Os estudos não demonstraram diferença estatística significativa entre os desfechos analisados de eficácia como função pulmonar, qualidade de vida, exacerbações e hospitalizações, sem diferenças no perfil de segurança.

Avaliação econômica: Partindo da premissa de equivalência terapêutica foi elaborado um modelo de custo-minimização pelo demandante onde foi utilizada uma abordagem simples e direta para comparar Salmeterol/fluticasona para qualquer apresentação foi de R\$391,04 em relação ao Formoterol budesonida que para a dosagem de 6/200 mcg foi R\$1008,19 e para 12/400 mcg foi de R\$1940,04. O demandante não realizou análise de sensibilidade não permitindo identificar parâmetros que possam impactar os custos totais da análise.

Avaliação de Impacto Orçamentário (AIO): A análise foi realizada a partir de pessoas com 4 anos de idade ou mais com asma. Os resultados da análise de impacto orçamentário estimam uma economia de recursos acumulada em 5 anos de aproximadamente R\$ 72.207.356 em relação ao cenário de referência demonstrando ser economicamente favorável a incorporação do salmeterol/fluticasona para o SUS.

Para cobrir as incertezas dos parâmetros utilizados na Análise de impacto orçamentário o demandante realizou análise de sensibilidade determinística variando os parâmetros em 20% com valores mínimos e máximos em relação aos dados basais utilizados sendo o custo do formoterol/budesonida o parâmetro que mais impactou.

Experiência Internacional: O salmeterol associado a fluticasona é recomendado pelas agências internacionais como um dos medicamentos de terapia combinada para asma podendo ser utilizado em pacientes pediátricos e adultos. As agências indicam o uso da associação de corticoide e LABA porém não indicam um medicamento específico ou dispositivo inalatório.

Considerações finais: Todas as evidências analisadas os demonstraram semelhança em termos de eficácia (melhora clínica, exacerbações, hospitalização, qualidade de vida, função pulmonar e uso de corticoide oral) e segurança entre a tecnologia proposta salmeterol/fluticasona e os comparadores utilizados nos estudos formoterol/budesonida. Os achados, no entanto, foram obtidos em ambientes controlados, em que os pacientes foram adequadamente treinados e monitorados em relação ao uso dos dispositivos resultando em boa resposta aos tratamentos. As evidências disponíveis demonstram que tanto o salmeterol/fluticasona quanto formoterol/budesonida são eficazes no tratamento da asma em crianças a partir de 4 anos, adolescentes e adultos.

Recomendação Preliminar: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 101ª Reunião Ordinária, no dia 01 de setembro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do Propionato de fluticasona / xinafoato de salmeterol no tratamento de pacientes com asma a partir de quatro anos de idade. Os membros da Conitec consideraram que há incertezas da real economia da tecnologia em comparação ao Formoterol /budesonida que está disponível no SUS.

4. INTRODUÇÃO

Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A asma é uma doença respiratória crônica comum que afeta 1% a 18% da população em diferentes países do mundo. (1) No Brasil, de acordo com uma estimativa de 2006, a prevalência global da asma foi em torno de 10%. (2) Segundo o Global Strategy for Asthma Management and Prevention da Global Initiative for Asthma (GINA) de 2020, a asma é uma doença heterogênea geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. É definida por um histórico dos sintomas respiratórios de chiado no peito, falta de ar, aperto no peito e tosse que variam ao longo do tempo e em intensidade, juntamente com a limitação variável do fluxo de ar expiratório, sendo que este último pode se tornar posteriormente persistente. (1) Essas variações geralmente são desencadeadas por fatores como realização de exercício físico, exposição a alérgenos ou substâncias irritantes, mudanças no clima ou infecções respiratórias virais. (3,4)

A prevalência de asma no Brasil está entre as mais altas do mundo, sendo que um estudo mostra que a prevalência média de sintomas de asma (broncoespasmo) em adolescentes é de cerca de 20%, semelhante à relatada em análise de dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) em adultos de 18 a 45 anos de 70 países. Nessa análise, uma taxa de 23% dos brasileiros (aproximadamente 5.000) teve sintomas de asma no último ano. No entanto, apenas 12% da amostra tinha diagnóstico clínico de asma (5).

A patogênese da asma é complexa, há interações entre fatores epigenéticos e ambientais que predis põem pacientes desenvolver a doença. Usando cálculos genéticos clássicos a partir de estudos com gêmeos, estimou-se que a herdabilidade da asma se situaria em torno de 60% herdável. Estudos de associação genômica identificaram vários genes potencialmente candidatos a envolvimento na patogênese de asma. O locus ORMDL3 / GSDMD no cromossomo 17q21 foi associado ao início da asma na infância. O estudo de outros genes, incluindo-se IL33 no cromossomo 9 e A IL2RB no cromossomo 22 têm apresentado resultados variáveis sobre possíveis associações com a doença (4).

Por ser uma condição heterogênea, a asma possui fenótipos reconhecíveis mediante a observação de características demográficas, clínicas e/ou fisiopatológicas. Alguns dos fenótipos clínicos mais comuns da asma são: asma alérgica, asma não alérgica, asma de início na vida adulta (início tardio), asma com limitação persistente do fluxo de ar e asma com obesidade (1). Globalmente, o custo e impacto social da asma estão estreitamente correlacionados com a intensidade de comorbidades, idade e gravidade da doença (2). De uma maneira geral, o nível de controle da asma é baixo e a morbidade elevada, independentemente do país avaliado (6,7). Inquérito realizado recentemente no Brasil mostrou que 12,3% dos asmáticos estão controlados e apenas 32% aderem ao

tratamento prescrito (7). Entre crianças e adolescentes brasileiros, estima-se que a prevalência de asma está entre as mais altas do mundo e não apresentou variações nos últimos anos (8).

Solé et al., 2014 (9), desenvolveram um estudo com o objetivo de determinar a prevalência de sintomas relacionados à asma em crianças entre 6 e 7 anos e adolescentes entre 13 e 14 anos, residentes em 20 cidades brasileiras, empregando o questionário padronizado do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Neste estudo, prevalências mais elevadas de asma e doenças alérgicas foram observadas nos centros das Regiões Nordeste, Sudeste e Sul do Brasil. Na faixa etária de 6 a 7 anos, as prevalências médias foram de 23,5% asma ativa, 5,7% asma grave e 9,7% asma diagnosticada por médico. Já entre 13 e 14 anos, as prevalências médias foram de 18,3%, 4,3% e 12,5%, respectivamente (9).

Além do alto impacto social, o custo da asma não controlada é muito elevado para as famílias e para o sistema de saúde (10) e, neste contexto, o papel da equipe de saúde é fundamental ao compartilhar com o paciente os objetivos e a importância da terapia. Portadores de asma grave não controlada procuram 15 vezes mais as unidades de emergência médica e são hospitalizados 20 vezes mais que os asmáticos moderados (11-13). O conceito de controle da asma compreende dois domínios distintos: o controle das limitações clínicas atuais e a redução de riscos futuros. O primeiro compreende o mínimo de sintomas durante o dia, a ausência de sintomas à noite, a necessidade reduzida de medicamentos de alívio dos sintomas e a ausência de limitação das atividades físicas. Já o segundo contempla as exacerbações, a perda acelerada da função pulmonar e os efeitos adversos do tratamento. Com base nesses parâmetros, a asma pode ser classificada em controlada, parcialmente controlada e não controlada, cuja avaliação, em geral, é feita em relação às últimas 4 semanas (14). A asma subdivide-se em gravidades de acordo com a necessidade terapêutica para controle dos sintomas e exacerbações. A gravidade não é uma característica estática, mudando ao longo de meses ou anos (14).

Quadro 2: Classificação da Asma quanto à gravidade

Severidade da Asma	Sintomas
Intermitente	1-3 exacerbações nos últimos 12 meses Sintomas ≤ 1 vez/semana Acorda à noite < 2 vezes/mês Sem limitações de atividades
Leve – Persistente	4-12 exacerbações nos últimos 12 meses Sintomas várias vezes/semana, mas não mais que 1 por dia Acorda à noite ≥ 2 vezes/mês Às vezes afeta atividades diárias
Moderada – Persistente	>12 exacerbações nos últimos 12 meses Sintomas diários, com melhora ocasional Acorda à noite 1- 2 vezes/semana Às vezes afeta atividades diárias
Grave – Persistente	>12 exacerbações nos últimos 12 meses Sintomas contínuos (diários, sem melhora) Acorda à noite > 2 vezes/semana Sempre afeta atividades diárias

A asma leve é aquela bem controlada com as primeiras linhas terapêuticas, seja apenas com medicamento de alívio, conforme a necessidade, ou com tratamento de controle de baixa intensidade, como os corticoide(s) inalatório(s) – CI em baixa dose. Asma moderada: doença bem controlada com tratamento intermediário, como dose baixa de CI e beta2-agonista de longa ação (LABA).

Asma grave: termo usado frequentemente para descrever a intensidade dos sintomas, a magnitude da limitação do fluxo de ar ou a natureza de uma exacerbação. Acomete pacientes com asma refratária e aqueles cuja resposta ao tratamento de comorbidades é incompleta. Requer tratamento com CI/LABA de alta dose, seja para evitar descontrole ou não controle da doença apesar do tratamento (2).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2004, os custos totais mundiais de asma provavelmente excederam os de tuberculose e HIV combinados (5).

Diagnóstico

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Asma de 2013, define que o diagnóstico da doença se dá com base em critérios clínicos e funcionais, obtidos pela anamnese, exame físico e exames de função pulmonar (espirometria). O diagnóstico diferencial é essencial para confirmar a doença uma vez que algumas doenças de trato respiratório se assemelham clinicamente a asma. No adulto, o diagnóstico diferencial inclui doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), bronquite aguda, fibrose cística, bronquiectasias, pneumonia eosinofílica, insuficiência cardíaca, obstrução de vias aéreas por corpo estranho ou tumor, doença do pânico, disfunção de prega vocal, síndrome de Churg-Strauss, entre outras. Quando houver suspeita clínica, a exclusão de outros diagnósticos pode ser realizada através de um exame radiológico de tórax (15).

Fatores que influenciam a evolução, a tolerabilidade e resposta ao tratamento em pacientes com asma incluem comorbidades, exposições a alérgenos/irritantes respiratórios, uso de medicamentos ou drogas ilícitas, hábitos e estilo de vida, condições socioeconômicas, e situações especiais como gestação e extremos de idade (15).

Prognóstico e Mortalidade

De acordo com dados do DATASUS, em 2018 e 2017, a asma foi responsável por 2.063 e 2.177 óbitos no Brasil registrados no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), respectivamente. Adicionalmente, segundo

o Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), entre janeiro e setembro de 2020 foram registradas 35.548 internações por asma no Brasil (16).

Carga da Doença

Globalmente, a asma está na 16ª posição entre as principais causas de anos vividos com incapacidade e é a 28ª entre as maiores cargas de doença na população geral, medida pelos anos de vida ajustados por incapacidade, do inglês disability-adjusted life years (DALYs). O World Health Organization Global Burden of Disease Study estima que 13,8 milhões de DALYs são perdidos por causa da asma a cada ano, representando 1,8% da carga total de doenças. (3,4) Em crianças com menos de 5 anos e na idade média da infância, entre 5 e 14 anos, existe uma alta prevalência da asma em todo o mundo, e mesmo nessas faixas etárias a doença é considerada uma das principais condições crônicas que causam DALYs. (5) Adicionalmente, observa-se que a distribuição etária da carga/impacto da asma, representada em DALYs/100.000 pessoas, apresenta picos na população entre 10 e 14 anos e entre 75 e 79 anos, e a carga mais baixa ocorre na idade de 30 a 34 anos. Em idosos, a carga da doença é maior nos homens e aumenta proporcionalmente com a idade (9).

Independente da gravidade da asma, dados de qualidade de vida relatam débitos nas condições físicas, psicológicas e sociais dos pacientes asmáticos em comparação aos que não apresentam a doença. (17) O prejuízo para a qualidade de vida está, em parte, associado à presença de comorbidades, principalmente rinite, sinusite, doença do refluxo gastroesofágico, apneia obstrutiva do sono, distúrbios hormonais e psicopatologias. Essas condições podem influenciar o controle da asma, seu fenótipo e resposta ao tratamento. (18) A prevalência estimada de pacientes asmáticos que apresentam rinite alérgica é de 60%, enquanto 10% apresentam sinusite crônica. Outras comorbidades, como refluxo gastroesofágico, obesidade, apneia do sono, depressão e ansiedade estão presentes em 20% a 30% das crianças e adultos jovens com asma, enquanto nos idosos estas são mais frequentes, com prevalência superior a 50%. (4,5) Estima-se que de 5% a 10% dos pacientes asmáticos em todo o mundo são considerados graves, caracterizando um impacto ainda maior na qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias (13,21).

Com relação ao impacto econômico, a asma é uma doença com ônus econômico global significativo (5), sendo este resultado de sua prevalência, custos diretos relacionados a serviços hospitalares, visitas médicas e ao tratamento em si, e custos indiretos relacionados a perda de produtividade tanto dos pacientes quanto dos cuidadores. (9) De acordo com uma revisão realizada em 2009, os principais fatores que contribuíram para os custos diretos com a asma foram as hospitalizações e medicamentos, enquanto a ausência do trabalho e a perda escolar representaram a maior porcentagem dos custos indiretos (14).

No Brasil, segundo dados do DATASUS, no ano de 2019, o custo total das internações no Brasil chegou a BRL 46.782.100,90. Entre janeiro de 2020 e setembro de 2020, tais custos foram de BRL 22.191.653,66. (16)

Tratamento recomendado

O Sistema Único de Saúde (SUS) dispõe de Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para o tratamento da Asma publicado em 2013 e uma versão atualizada está em andamento para publicação. Não há cura para a asma, de modo que o tratamento tem como objetivo atingir e manter o controle atual da doença e prevenir riscos futuros (exacerbações, instabilidade da doença, perda acelerada da função pulmonar e efeitos adversos do tratamento) (14). Dessa forma, para a melhora da qualidade de vida a terapia deve incluir medidas não farmacológicas de mudança de estilo de vida e controle de agravantes em todos os casos, e as medidas farmacológicas conforme a necessidade (15).

De acordo com o PCDT, a abordagem não medicamentosa do tratamento da asma consiste na educação do paciente sobre os cuidados relacionados ao manejo da doença. Esta inclui medidas para evitar a exposição aos fatores desencadeantes, conhecimento da doença, e adoção de plano de autocuidado (8).

A base do tratamento medicamentoso da asma persistente é o uso continuado de medicamentos com ação anti-inflamatória, chamados medicamentos controladores da doença, com objetivo de controlar reações agudas, sendo os corticoides inalatórios (CI) os considerados mais efetivos. Além dos CI, outros medicamentos controladores são os corticosteroides orais (CO), os beta 2-agonistas de longa ação (LABA), os antileucotrienos, a teofilina de ação prolongada, o tiotrópio (LAMA) e a imunoterapia com anticorpos monoclonais, anti-IgE ou anti-IL5. Aos controladores se associam medicamentos de alívio ou de resgate, com efeito broncodilatador e preferencialmente administrados pela via inalatória (15). Os medicamentos de alívio são usados conforme a necessidade, com o objetivo de atuar rapidamente, revertendo a broncoconstrição e aliviando os sintomas; incluem os beta 2-agonistas inalatórios de curta ação (SABA), os anticolinérgicos inalatórios de curta ação e a teofilina de curta ação, sendo os SABA os medicamentos de escolha para os episódios de exacerbação aguda da asma (1).

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Asma (Portaria nº 1.317, de 25 de novembro de 2013) (15), os medicamentos atualmente recomendados e disponibilizados no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) para a doença estão descritos no Quadro 3;

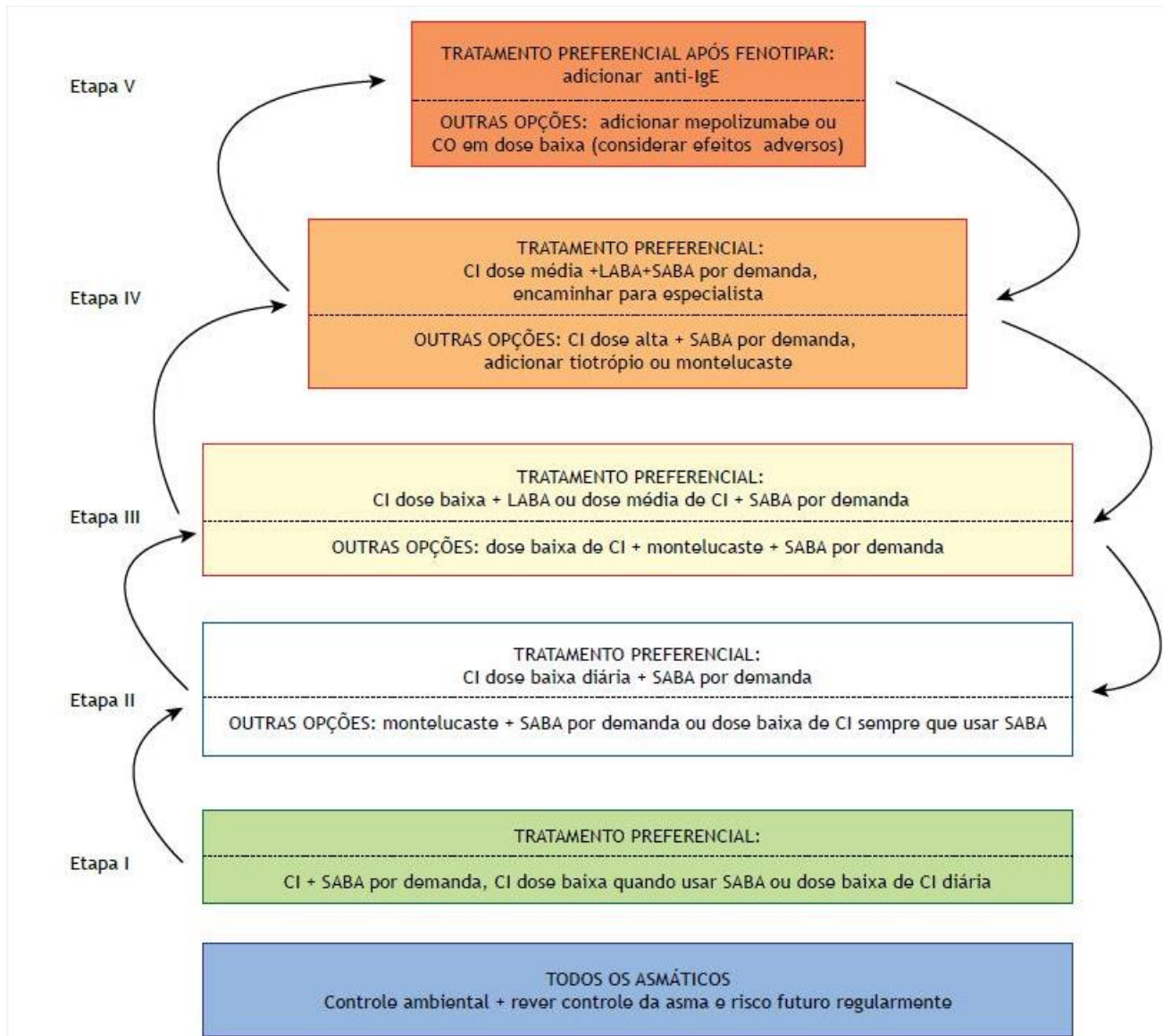
Quadro 3: Medicamentos disponíveis para tratamento da Asma no SUS

Medicamento	Apresentação
Beclometasona	cápsula inalante ou pó inalante de 200 mcg e 400 mcg e aerossol ou spray de 50 mcg e 250 mcg
Budesonida	cápsula inalante de 200 mcg e 400 mcg e pó inalante ou aerossol bucal de 200 mcg
Fenoterol	aerossol de 100 mcg
Formoterol	cápsula ou pó inalante de 12 mcg
Formoterol / budesonida	cápsula ou pó inalante de 12 mcg/400 mcg e de 6 mcg/200 mcg
Salbutamol	aerossol de 100 mcg e solução inalante de 5 mg/ml
Salmeterol	aerossol bucal ou pó inalante de 50 mcg
Prednisona	comprimidos de 5 mg e de 20 mg
Prednisolona	solução oral de 1mg/ml e 3mg/ml

Fonte: PCDT Asma 2013 (15)

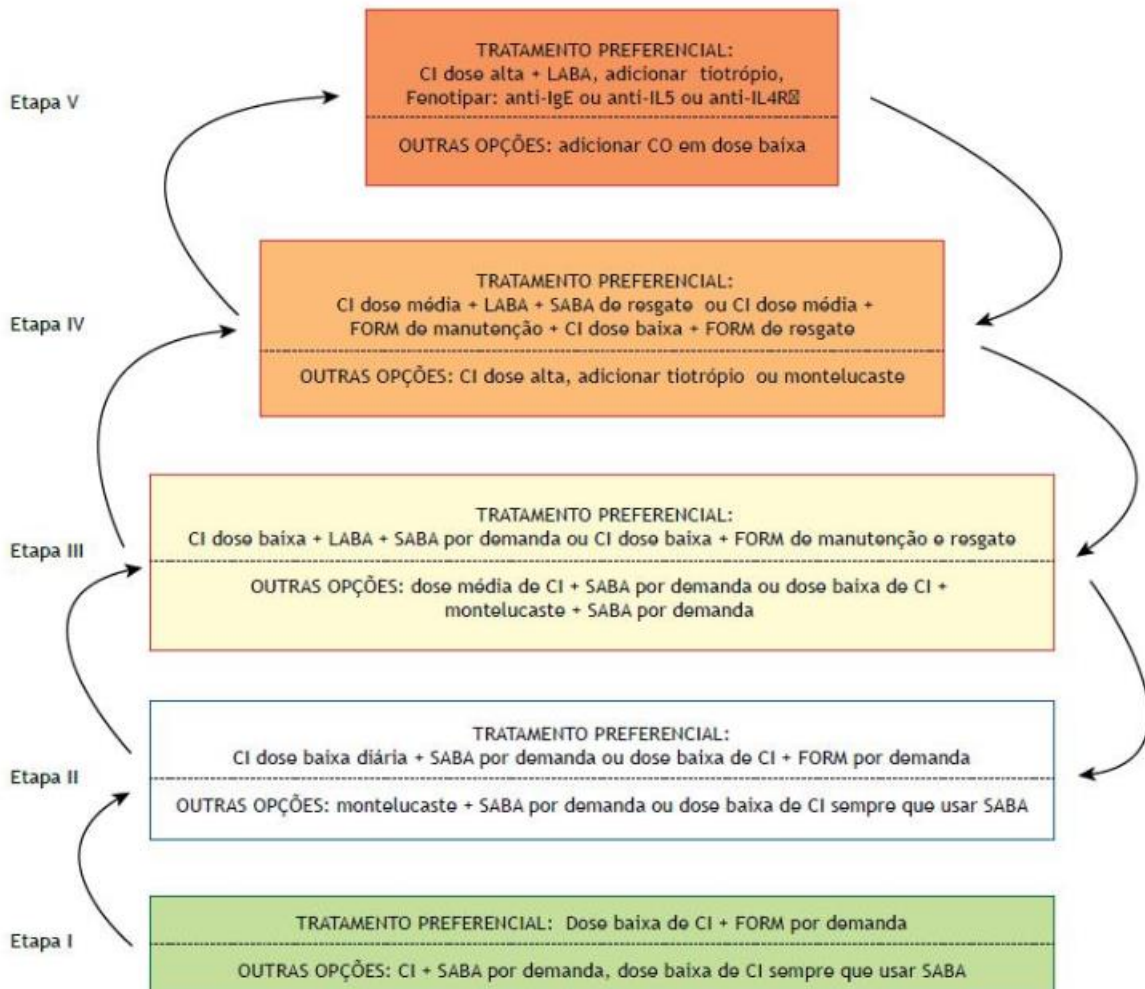
Segundo recomendação recente da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2020) (14), a base do tratamento medicamentoso da asma consiste no uso de CI associado ou não a B2LA (também denominado como LABA), sendo dividido em etapas de I a V, nas quais a dose de CI é aumentada progressivamente e/ou outros tratamentos de controle são adicionados. Segundo publicação da Estratégia Global para Manejo e Prevenção da Asma (GINA - Global Strategy for Asthma Management and Prevention), a escolha do dispositivo, dos medicamentos e doses devem ser individualizadas de acordo com preferência do paciente, custo, habilidade de uso, adesão ao tratamento, avaliação de controle dos sintomas e fatores de risco.

Figura 1: Manejo da Asma em crianças entre 6 e 11 anos (14)



CO: corticoide oral; CI: corticoide inalatório; LABA: long-acting β_2 agonist (β_2 -agonista de longa duração); e SABA: short-acting β_2 agonist (β_2 -agonista de curta duração).

Figura 2: Manejo da Asma em pacientes com idade ≥ 12 anos (14)



CI: corticoide inalatório; LABA: long-acting β_2 agonist (β_2 -agonista de longa duração); CO: corticoide oral; SABA: short-acting β_2 agonist (β_2 -agonista de curta duração); e FORM: fumarato de formoterol.

Medicamentos Controladores

Corticosteroides inalatórios

Os corticosteroides são agentes anti-inflamatórios, cuja ação consiste em desativar genes codificadores de citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão, enzimas inflamatórias, receptores e proteínas, que estão ativados

durante a resposta inflamatória. A eficácia clínica está associada a capacidade de mimetizar os glicocorticosteroides naturais. (22) Evidências demonstram que os CI são efetivos no controle dos sintomas da asma e na redução da intensidade da inflamação das vias aéreas. (22) Os CI recomendados pelo PCDT para o controle da asma são budesonida e beclometasona. A Tabela 2 mostra as doses diárias equipotentes destes agentes.

Tabela 1: Doses diárias equipotentes de glicocorticoides inalatórios segundo PCDT de Asma (2013) (15)

Fármaco	Dose mínima diária (mcg)	Dose média diária (mcg)	Dose máxima diária (mcg) ^b
Beclometasona	200 – 500	Maior de 500 – 1.000	Maior de 1.000 – 2.000
Budesonida *	200 – 400	Maior de 400 – 800	Maior de 800 – 1.600

^a Comparações baseadas em dados de eficácia. ^b Pacientes considerados para receber altas doses diárias, exceto para períodos curtos, devem ser encaminhados a pneumologista para avaliação de combinações alternativas de controle. Doses máximas estão associadas com o aumento do risco de eventos adversos sistêmicos quando em uso prolongado.

* Em caso de asma leve, pode ser usada em dose única diária.

O principal determinante da biodisponibilidade do fármaco é a deposição pulmonar. Esta é influenciada pelo dispositivo inalatório, técnica inalatória, tipo de propelente e corticosteroide. Os principais Eventos Adversos (EAs) documentados pelos pacientes em uso de CI são: candidíase oral, rouquidão, tosse, efeito *freon* e irritação na garganta. Com o aumento da dose, aumenta-se o risco de EAs sistêmicos como supressão do eixo hipófise-suprarrenal, hiperglicemia, estrias, púrpura, acne, catarata, hipertensão arterial sistêmica e retardo de crescimento em crianças. (15)

Agonistas beta-2 adrenérgicos de longa duração (LABA)

O mecanismo de ação dos agonistas beta-2 adrenérgicos ocorre através do estímulo da adenilciclase. O relaxamento brônquico ocorre devido ao aumento de AMP cíclico independentemente do fator desencadeante da broncoconstrição. (15). Para B2LA o efeito broncodilatador perdura por até 12 horas. O salmeterol e formoterol são exemplos da classe.

Para o formoterol, o início da ação se dá em menos de 5 minutos, e para o salmeterol demora cerca de 20 minutos, de forma que este não é considerado para o alívio imediato dos sintomas. O salmeterol é considerado o mais seletivo de todos os agonistas beta 2 adrenérgicos, e também menos potente na estimulação dos receptores beta-1 cardíacos (15). Em associação com CI em esquema de doses fixas, o formoterol é efetivo na manutenção da asma persistente (15).

O formoterol está disponível como cápsula ou pó inalante isolado ou em associação com budesonida, já o salmeterol em apresentação aerossol bucal ou pó inalante. A dose de salmeterol utilizada para o tratamento de

manutenção em adultos e crianças é 50 mcg duas vezes ao dia por via inalatória. A dose de formoterol é de 6 a 12 mcg e 12 mcg duas vezes ao dia para crianças e adolescentes e adultos, respectivamente. Pode ser utilizado em adultos para alívio de sintomas, devido ao seu início de ação ser semelhante aos B2CA, isolado ou em combinação com CI. O tratamento contínuo da asma persistente é realizado com B2LA associado com CI (15). Os EAs comuns relacionados ao salmeterol e formoterol são cefaleias, tremores, câimbras e palpitações. Os EAs menos comuns são as reações anafiláticas, hiperglicemia, arritmias cardíacas, artralgias, irrigação orofaríngea, e broncoespasmos paradoxal (15).

Corticosteroides orais

Pacientes com asma grave necessitam de corticoterapia sistêmica com frequência. A adição de corticosteroide oral, como a prednisona e a prednisolona, podem melhorar o estado de controle dos pacientes. Esses medicamentos são administrados por curto período de tempo, e apresentam meia vida intermediária e menor potencial para EAs quando comparados com os outros representantes da classe. A dose preconizada para o tratamento das crises em adultos é de 40 a 60 mg/dia, e para crianças recomenda-se 1 a 2 mg/kg/dia de prednisolona. A dose pode ser dividida em duas a três vezes ao dia, e deve ser iniciada prontamente quando indicada para crises. Os EAs relacionados são proporcionais à dose e ao tempo de uso e incluem hipertensão, hiperglicemia, ganho de peso, púrpura, alterações do estado mental, depressão, miopatia, supressão adrenal, osteoporose, estrias, fragilidade capilar, telangetasias, acne, leucocitose, glaucoma, catarata subcapsular, tuberculose e estrongiloidíase sistêmica (15).

Medicamentos de Alívio

Agonistas beta-2 adrenérgicos de curta ação (SABA)

Os beta-2 adrenérgicos de ação curta, salbutamol e fenoterol, são os fármacos de escolha para a reversão de broncoespasmo em crises de asma em adultos e crianças. Quando administrados por aerossol ou nebulização, levam a broncodilatação de início rápido, em 1-5 minutos, e o efeito terapêutico dura de 2-6 horas. O uso de SABA por demanda (sempre associado a CI) é eficaz no alívio imediato dos sintomas e na prevenção em curto prazo dos sintomas induzidos por exercício. A frequência de uso de SABA é um dos parâmetros que definem qual tratamento de manutenção é o mais apropriado, e a redução do seu uso é uma das metas do tratamento da asma. O uso excessivo de SABA (> 3 *canisters* no ano) está associado a um maior risco de exacerbações, e o uso de > 1 *canister*/mês está associado a um maior risco de morte por asma.

Dispositivos Inalatórios

Os medicamentos inalatórios estão disponíveis em várias apresentações, incluindo soluções para nebulização, dispositivos de dose medida pressurizada e dispositivos de pó. A escolha do inalador deve levar em

conta a idade, a adaptação do paciente e o aos medicamentos. Os aerossóis pressurizados são os dispositivos mais usados. Contém na sua formulação um propelente, o hidrofluoroalcano (HFA), conforme resoluções do Protocolo de Montreal para redução de danos à camada de ozônio. A utilização de aerossóis pressurizados pode ser feita associado ao uso de espaçador, especialmente quando são usadas doses médias e altas de CI e nas exacerbações mais graves (1,14).

Inaladores de pó são acionados pela inspiração. Não são recomendados para crianças menores de 6 anos, nem para casos com sinais de insuficiência respiratória aguda mais grave, pois exigem um fluxo inspiratório mínimo, geralmente acima de 60 L/min, para disparo do mecanismo e desagregação das partículas do fármaco (14).

O tratamento da asma visa o controle dos sintomas, a melhora da qualidade de vida, normalização ou estabilização da função pulmonar, redução do absenteísmo escolar e ao trabalho e redução da utilização de serviços de saúde, incluindo hospitalizações.

Monitoramento

A avaliação da resposta ao tratamento da asma deve ser feita pela combinação de parâmetros clínicos, pelo questionário de controle da doença e parâmetros funcionais e pela espirometria. Após a obtenção e manutenção do controle da asma por um tempo mínimo de 3 meses, as doses devem ser ajustadas, objetivando utilizar as menores dose para manter o controle da doença. A suspensão completa do tratamento não é recomendada por aumentar o risco de exacerbações. A espirometria deve ser feita anualmente, sendo que nos pacientes mais graves, a cada 3-6 meses, com intuito de avaliar se existe perda progressiva funcional (15).

Necessidades não atendidas

A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destaca que um dos principais desafios ao controle da asma é a baixa adesão ao tratamento (14). Em um inquérito populacional conduzido em 2015, apenas 32,4% dos pacientes com asma apresentavam adesão total ao tratamento, sinalizando que a adesão dos pacientes com esta doença é baixa. Ainda, este estudo também sinalizou o uso excessivo de B2CA, que são indicados como medicamentos de alívio, concluindo que tanto a baixa adesão quanto o uso de medicamento pouco adequado ao controle da doença estão relacionados a falta de controle da asma (19).

Mesmo com as tecnologias atualmente disponíveis no SUS, o controle da doença ainda não é o ideal, levando a alto número de hospitalizações pela doença no país. Com isso, a disponibilidade de tecnologias adicionais que promovam controle da asma de forma eficaz e segura, facilitando a adesão dos pacientes seria benéfica para os resultados clínicos. Assim, Seretide® (propionato de fluticasona/ xinafoato de salmeterol) uma combinação em dose fixa de CI e B2LA apresenta-se como uma opção terapêutica para o tratamento de pacientes com ≥ 4 anos com asma no SUS (23).

TECNOLOGIA PROPOSTA

Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (Seretide®) combina dois fármacos com diferentes mecanismos de ação: um B2LA (xinafoato de salmeterol) e um CI (propionato de fluticasona). Este medicamento se encontra disponível em duas apresentações diferentes: Seretide® Spray que é uma suspensão aerossol para inalação e Seretide® Diskus® que é apresentado na forma de pó para inalação, acondicionado em um dispositivo plástico no formato de disco (Diskus®). Seretide® (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol) foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2004, com indicação atual para o tratamento regular da asma, incluindo pacientes em tratamento de manutenção com B2LA e CIs, pacientes que permanecem sintomáticos mesmo após administração CIs em monoterapia; e pacientes em tratamento regular com broncodilatadores que requerem o uso de CIs. Seu uso é indicado no Brasil para crianças a partir de 4 anos de idade e para adolescentes e adultos com ≥ 12 anos. Ainda, é indicado para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (23,24).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 4. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol
Nome comercial	Seretide®
Apresentação	Seretide® Diskus 50/100 – 60 doses Seretide® Diskus 50/250 – 60 doses Seretide® Diskus 50/500 – 60 doses Seretide® Spray 25/50 – 120 doses Seretide® Spray 25/125 – 120 doses Seretide® Spray 25/250 – 120 doses
Detentor do registro	Glaxo Smith Klein (GSK)
Fabricante	Glaxo Smith Klein (GSK)
Indicação aprovada na Anvisa	Asma: Seretide® Spray e Diskus é indicado para tratamento regular da asma (doença obstrutiva reversível das vias respiratórias). Isto pode incluir: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes em tratamento de manutenção com $\beta 2$-agonistas de longa duração e corticoides por via inalatória. • Pacientes que permanecem sintomáticos sob monoterapia com corticoides por via inalatória.

	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes em tratamento regular com broncodilatadores que requerem o uso de corticoides por via inalatória. <p>Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)</p> <p>Seretide® Spray é indicado para o tratamento de manutenção da DPOC, inclusive bronquite crônica e enfisema. Seu uso demonstrou redução da mortalidade resultante de todas as causas.</p>
Indicação proposta	<p>Tratamento da asma para pacientes com 4 anos ou mais</p>
Mecanismo de Ação	<p>O Seretide® (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol) combina dois fármacos de classes farmacológicas distintas. O salmeterol é um B2LA, com uma cadeia lateral longa que se liga ao sítio externo do receptor. Essa propriedade farmacológica proporciona proteção efetiva contra a broncoconstrição causada pela histamina, promovendo broncodilatação de longa duração, de pelo menos 12 horas. <i>In vitro</i>, o salmeterol apresentou uma capacidade de inibição potente, de ação duradoura, da liberação de mediadores derivados do mastócito do pulmão humano, como histamina, leucotrienos e prostaglandinas D2. Em humanos, o salmeterol é capaz de inibir a resposta imediata e tardia ao alérgeno inalado, com a inibição da fase tardia permanecendo por até 30 horas após uma única dose, quando o efeito broncodilatador não é mais evidente. Uma dose única de salmeterol é capaz de reduzir a hiper-reatividade brônquica, indicando que o salmeterol exerce atividade adicional não broncodilatadora cujo significado clínico não está esclarecido. Este mecanismo difere da atividade anti-inflamatória dos corticoides.</p> <p>O propionato de fluticasona é um corticosteroide que, quando inalado na dose recomendada, apresenta intensa ação anti-inflamatória pulmonar, reduzindo os sintomas e as exacerbações, sem a ocorrência de EAs que são comuns da administração sistêmica de corticosteroides.</p>
Posologia e Forma de Administração	<p>Seretide® Diskus® (xinafoato de salmeterol/ propionato de fluticasona) se apresenta na forma de pó para inalação acondicionado em um dispositivo em forma de disco, contendo um <i>strip</i> de 28 ou 60 doses. Está disponível nas doses de 50 mcg/100 mcg, 50 mcg/250 mcg e 50 mcg/500 mcg.</p> <p>Seretide® Spray (xinafoato de salmeterol/ propionato de fluticasona) consiste em uma suspensão aerossol para inalação de salmeterol e propionato de fluticasona no propelente norflurano (HFA 134A). Está disponível nas doses de 25 mcg/50 mcg, 25 mcg/125 mcg e 25 mcg/250 mcg.</p> <p>As apresentações recomendadas para uso pediátrico igual ou acima de 4 anos de idade são a de Seretide Diskus® 50 mcg/100 mcg e Seretide Spray 25 mcg/50 mcg.</p> <p>Para o tratamento da asma, a dose utilizada deve ser a menor efetiva possível para controle dos sintomas.</p> <p>A dose inicial recomendada é dependente da gravidade da doença. Para Seretide® Diskus® (xinafoato de salmeterol/ propionato de fluticasona) recomenda-se uma inalação duas vezes ao dia, enquanto para Seretide® Spray (xinafoato de salmeterol/ propionato de fluticasona) o recomendado é de duas inalações duas vezes ao dia. Para crianças a partir de 4 anos de idade a recomendação é de duas inalações de Seretide Spray 25 mcg/50 mcg duas vezes ao dia ou uma inalação de Seretide Diskus® 50 mcg/100 mcg duas vezes ao dia.</p>

Fonte: Bula do medicamento Seretidei® aprovada pela Anvisa (23).

Contraindicações: Xinafoato de salmeterol/ propionato de fluticasona (Seretide®) está contraindicado em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (23).

Cuidados e Precauções: Xinafoato de salmeterol/ propionato de fluticasona (Seretide®) não deve ser usado para alívio dos sintomas agudos. Nessa circunstância, é necessário utilizar um broncodilatador de curta duração. O tratamento com Xinafoato de salmeterol/ propionato de fluticasona (Seretide®) não deve ser suspenso abruptamente no caso de pacientes asmáticos, devido ao risco de exacerbação (23).

Como ocorre com toda medicação que contém corticoides, Xinafoato de salmeterol/ propionato de fluticasona (Seretide®) deve ser administrado com cautela aos portadores de tuberculose pulmonar ou quiescente, assim como de tireotoxicose. Certos efeitos cardiovasculares, como aumento da pressão sanguínea sistólica e da frequência cardíaca, podem ocasionalmente ser observados com o uso de todas as drogas simpatomiméticas, em especial em doses mais altas que as recomendadas e ser utilizado com cautela em pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes. Pode ocorrer diminuição passageira dos níveis séricos de potássio devido ao uso de drogas simpatomiméticas em doses mais altas que as recomendadas. Efeitos sistêmicos podem ocorrer com o uso de quaisquer corticoides inalatórios, especialmente quando há prescrição de altas doses para longos períodos. É menos provável que tais efeitos ocorram com esses corticoides do que com os orais. Alguns efeitos sistêmicos prováveis são síndrome de Cushing e manifestações desta, supressão adrenal, retardo do crescimento de crianças e adolescentes, diminuição da densidade óssea, catarata, glaucoma e coriorretinopatia central serosa. Portanto, é importante manter, no tratamento de pacientes com asma, a dose efetiva mais baixa de corticoides inalatórios. Devido à possibilidade de redução da resposta adrenal, a transferência de tratamento com corticoides orais para tratamento com propionato de fluticasona inalatório exige cuidados especiais, e é preciso monitorar regularmente a função adrenocortical dos pacientes. Após a introdução do propionato de fluticasona inalatório, a suspensão da terapia sistêmica deve ser gradual, e os pacientes devem ser estimulados a portar um cartão de alerta que indique a possibilidade de precisarem de terapia complementar com corticoides em caso de crise. Houve relatos muito raros de aumento dos níveis sanguíneos de glicose e isso deve ser considerado na prescrição para pacientes com histórico de diabetes mellitus. Também se observaram interações clínicas significativas em pacientes sob tratamento com propionato de fluticasona e ritonavir. Essas interações resultaram em efeitos sistêmicos do corticoide, tais como síndrome de Cushing e supressão adrenal. Portanto, deve-se evitar o uso concomitante de propionato de fluticasona e ritonavir, a menos que o benefício ultrapasse o risco desses efeitos sistêmicos. Observou-se em um estudo sobre interação medicamentosa que o uso concomitante de cetoconazol sistêmico aumenta a exposição ao salmeterol. Isso pode levar ao prolongamento do intervalo QTc. É necessário ter cautela quando potentes inibidores da CYP3A4 (como o cetoconazol) são coadministrados com). Assim como ocorre com outras terapias inalatórias, pode ocorrer broncoespasmo paradoxal com um aumento imediato de sibilos após a administração. Isto pode ser tratado imediatamente com um broncodilatador inalatório de ação rápida e de curta duração (23).

Eventos adversos: As reações adversas ao fármaco mais comumente relatadas relacionadas aos efeitos farmacológicos são: Reações muito comuns (> 1/10): cefaleia. Reações comuns (>1/100 e < 1/10) e candidíase na boca e garganta, pneumonia (em pacientes com DPOC), disfonia/rouquidão, câimbras musculares, artralgia; Reações incomuns (>1/1.000 e < 1/100): reações de hipersensibilidade cutânea, dispneia, catarata, hiperglicemia, ansiedade, distúrbios do sono, tremores, palpitações, taquicardia, fibrilação atrial, irritação na garganta, contusões; Reações raras (>1/10.000 e < 1/1.000): reações anafiláticas, glaucoma, mudanças de comportamento, incluindo hiperatividade e irritabilidade (predominantemente em crianças), arritmias cardíacas, incluindo taquicardia supraventricular e extrassístoles, candidíase no esôfago (23).

Preço Proposto para incorporação

O demandante apresentou os preços máximo de venda ao governo de xinafoato de salmeterol/ propionato de fluticasona (Seretide®) (frasco com 60 doses), considerando ICMS 18% (PMVG 18%). Além disso, apresentou os preços propostos para incorporação (PPI) do medicamento no Sistema Único de Saúde.

Tabela 2: Preço proposto para incorporação

Medicamento	Preço Proposto para Incorporação	PMVG 18%
Seretide® Diskus 50/100 – 60 doses	R\$ 32,14	R\$ 73,64
Seretide® Diskus 50/250 – 60 doses	R\$ 32,14	R\$ 87,73
Seretide® Diskus 50/500 – 60 doses	R\$ 32,14	R\$ 142,55
Seretide® Spray 25/50 – 120 doses	R\$ 32,14	R\$ 73,64
Seretide® Spray 25/125 – 120 doses	R\$ 32,14	R\$ 87,73
Seretide® Spray 25/250 – 120 doses	R\$ 32,14	R\$ 142,55

Fonte: material do demandante

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante GSK sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do xinafoato de salmeterol/ propionato de fluticasona, para pacientes com asma a partir de 4 anos de idade, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Evidências apresentadas pelo demandante

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 3. Elementos da pergunta PICO elaborada segundo demandante

População	Pacientes com asma, com idade ≥ 4 anos
Intervenção (tecnologia)	Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol
Comparação	CI, corticosteroides orais, B2LA e CI/B2LA que estejam disponíveis no SUS
Desfechos (Outcomes)	Eficácia, segurança e qualidade de vida
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com meta-análises e ensaios clínicos randomizados

B2LA: agonistas beta-2 adrenérgicos de longa duração; CI: corticosteroides inalatórios

O uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (Seretide®) é eficaz e seguro para o tratamento da asma em pacientes com ≥ 4 anos comparado a CI, corticosteroides orais, B2LA e CI/B2LA que estejam disponíveis no SUS?

Com base na pergunta PICO estruturada acima foram elaboradas estratégia de busca para as bases MEDLINE via PubMed, The Cochrane Library, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (tabela 4). Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas. As buscas eletrônicas foram realizadas pelo demandante até outubro de 2020. Foi planejado pelo demandante que a seleção dos estudos com os comparadores de interesse seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características: Revisões sistemáticas com meta-análises e ECRs; Estudos com pacientes com idade ≥ 4 anos que receberam propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (Seretide®) para o tratamento da asma; Comparação direta ou indireta com CI, corticosteroides orais, B2LA e CI/B2LA que estejam disponíveis no SUS, em combinação fixa ou dispositivos isolados.

Foram estabelecidos como critérios de exclusão: estudos de fase I ou II, revisões narrativas, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos observacionais, relatos ou séries de casos.

Segundo o demandante dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida (tabela 3) e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico Científicos do Ministério da Saúde (25) as publicações incluídas na revisão foram analisadas conforme o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e impactos na sua conclusão. Para avaliação do risco de viés de revisões sistemáticas foi utilizado o AMSTAR-2 (26), enquanto para ECRs foi utilizada a ferramenta Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0) (27).

Após a realização da busca nas bases de dados, 570 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 33 estudos para leitura na íntegra. Desses, 24 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão pelo demandante. Foram incluídos 18 ECRs, uma análise combinada de dois ECRs, três análises post-hoc e uma análise da fase aberta de extensão de ECR, além de uma revisão sistemática com meta-análise. Estes estudos avaliaram a eficácia e segurança de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol frente a salmeterol (sete artigos), budesonida (um artigo), budesonida/formoterol (12 artigos) e beclometasona/formoterol (quatro artigos) em pacientes com asma. O fluxograma de seleção das evidências conduzida pelo demandante está reproduzido na Figura 3.

A pergunta PICO estruturada pelo demandante foi adequada para avaliar asma. As sintaxes utilizadas pelo demandante foram de alta sensibilidade, adequada para os objetivos da revisão. A reprodução da estratégia de busca utilizada pelos autores foi refeita em 09/07/2021 obtendo um acréscimo de 10 publicações, porém não houve inclusão de novos estudos que correspondessem a pergunta de pesquisa apresentada. Cabe ressaltar que o demandante não realizou busca no Embase. Considerando a disponibilidade no SUS de associação de tratamento medicamentoso da asma no uso de CI associado a B2LA (também denominado como LABA) optamos por considerar apenas os estudos em que o comparador foi realizado com associação de ambas as classes e excluímos os estudos onde o comparador era o medicamento isolado, salmeterol ou budesonida. Dos 24 estudos selecionados permaneceram incluídos 16 estudos. Destes três utilizaram como comparador a beclometasona associada ao formoterol.

Tabela 4: Estratégia de busca realizada pelo demandante

PUBMED

((("Asthma"[Mesh] OR "Asthmas" OR "Bronchial Asthma" OR "Asthma, Bronchial")) AND (((("Fluticasone-Salmeterol Drug Combination"[Mesh] OR ("Salmeterol Xinafoate" AND "Fluticasone") OR ("Seretide" AND "Diskus"))))

Resultados: 547 títulos

COCHRANE

((Asthma) AND ((Fluticasone Propionate, Salmeterol Xinafoate Drug Combination) OR (Seretide AND Diskus)))

Resultados: 12 títulos

LILACS

((("Asthma" OR "Asma") AND (("Fluticasone Propionate-Salmeterol Xinafoate Drug Combination" OR "Combinación Propionato de Fluticasona y Xinafoato de Salmeterol" OR "Combinação Propionato de Fluticasona e Xinafoato de Salmeterol") OR ("fluticasone" AND "salmeterol") OR ("fluticasona" AND "salmeterol") OR ("Seretide" AND "Diskus"))))

Resultado: 11 títulos

CRD

((Asthma) AND ((Fluticasone Propionate, Salmeterol Xinafoate Drug Combination) OR (Seretide AND Diskus)))

Resultados: 0 títulos

CRD: Centre for Reviews and Dissemination; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

Figura 3: Fluxograma da busca de evidências para o Salmeterol/fluticasona conduzida pelo demandante

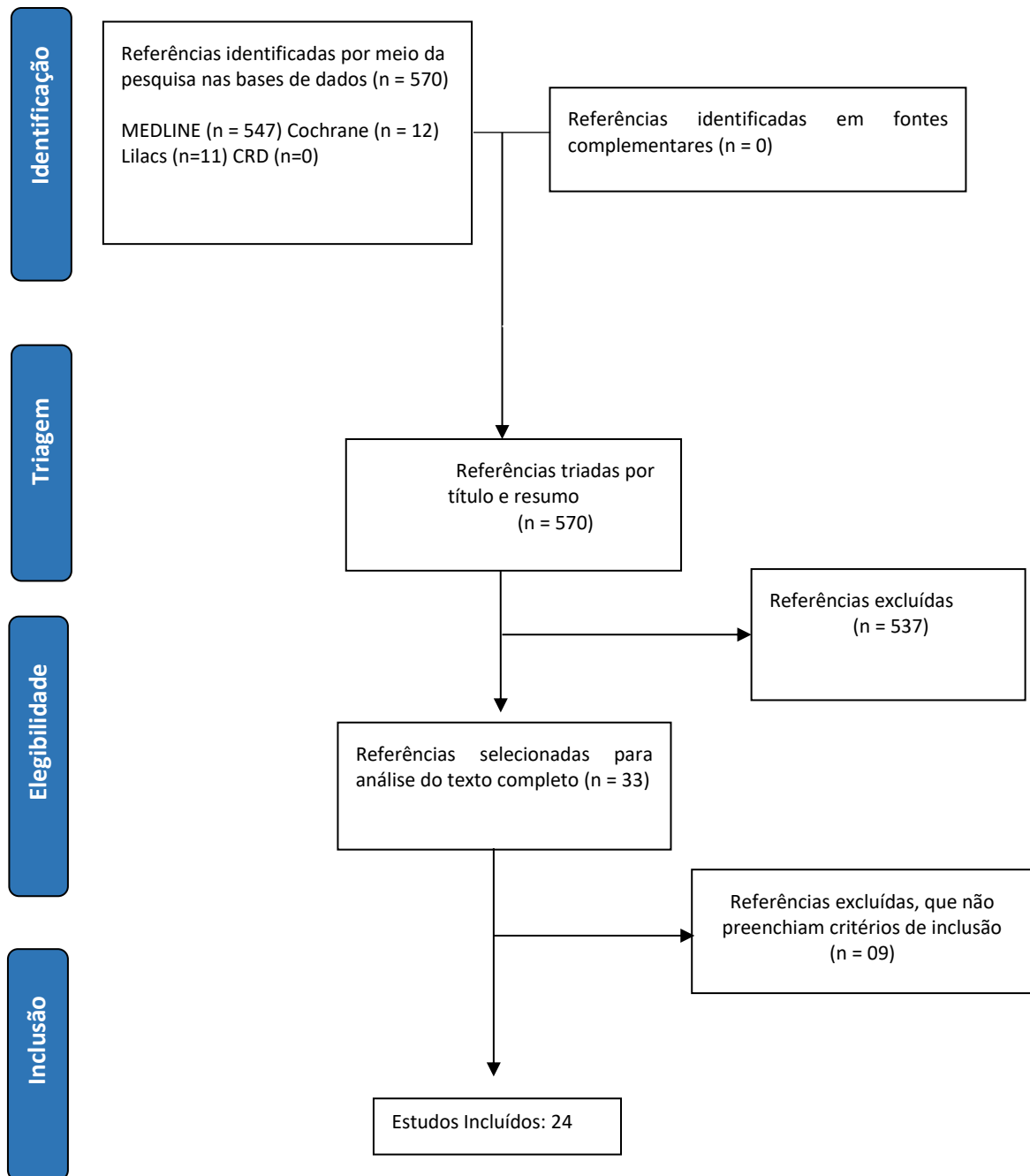


Tabela 5. Estudos incluídos na revisão da literatura conduzida pelo demandante

ESTUDO	DESENHO	INTERVENÇÃO / COMPARADOR	RESULTADO
CONCEPT Trial, 2005 e 2007; (28,29)	ECR, duplo cego, paralelo.	Pacientes com idade entre 18 e 70 anos, com histórico de asma. Intervenção: Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 250 mcg/50 mcg – duas vezes ao dia (N=344) Comparador: Budesonida/formoterol 200 mcg/6 mcg – duas vezes ao dia (N=344) Duração: 52 semanas	PFE matinal (L/minuto) <u>Intervenção:</u> Média: 395 (DP: 104) <u>Comparador:</u> Média: 390 (DP:100) Medicamentos de resgate Mediana do uso de medicamentos de resgate diários foi de 0,11 (IC 95%: 0,02 a 0,43) para propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e de 0,18 (IC 95%: 0,04 a 0,59) para budesonida/formoterol, entre as semanas 1 e 52. Percentual de dias livres de sintomas 58,8% (IC 95%: 2,7 a 95,5) para propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e 52,1% (IC 95%: 0 a 83,5) para budesonida/formoterol, entre as semanas 1 e 52. Frequência de Exacerbações <u>Intervenção:</u> 39 (11,3%) <u>Comparador:</u> Média: 61 (17,7%) Controle da Asma A mediana do percentual de pacientes com asma bem controlada foi de 82,7% (IC 95%: 40,0 a 96,2) para propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e de 71,2% (IC 95%: 30,4 a 92,3) para budesonida/formoterol, entre as semanas 1 e 52.
COSMOS Study; (30,31)	ECR, aberto, paralelo	Pacientes com ≥ 12 anos, com diagnóstico de asma (ATS) por pelo menos 6 meses. Intervenção: Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 250 mcg/50 mcg – duas vezes ao dia (N=1076) Comparador: Budesonida / formoterol 200 mcg/6 mcg – duas inalações, duas vezes ao dia (N=1067) Duração: 52 semanas	Varição média do VEF1 pré-dose a partir do baseline <u>Intervenção:</u> 0,14 p= 0,066 <u>Controle:</u> 0,17 Subanálise (31) <u>Intervenção:</u> 196 mL p= 0,44 <u>Controle:</u> 172 mL Varição média do VEF1 pós-dose a partir do baseline <u>Intervenção:</u> 74 mL p= 0,28 <u>Comparador:</u> 45 mL Exacerbações – N (%) <u>Intervenção:</u> 204 (19) p= 0,007 <u>Controle:</u> 159 (15) Subanálise : Exacerbações – N (%) <u>Intervenção:</u> 36 (18) p= 0,007

Controle: 21 (11)

HR (IC 95%) – risco de primeira exacerbação

0,56 (0,32 a 0,95) comparador versus intervenção P = 0,033

Taxas de eventos de exacerbações/ paciente –ano

Intervenção: 0,31 p= 0,00025

Controle: 0,24

Subanálise: Taxas de eventos de exacerbações/ paciente –ano

Intervenção: 0,26

Controle: 0,16

Razão de taxa (IC 95%)

0,62 (0,41 a 0,94) comparador versus intervenção P =0,024

Controle da Asma

Varição da média do escore ACQ-5

Intervenção: -0,58 p= 0,069 para comparação entre tratamentos

Controle: - 0,64

Subanálise:

Intervenção: -0,655 p= 0,42 para comparação entre tratamentos

Controle: -0,702

Lötvall, 2006 (32)	ECR, duplo-cego, paralelo	Pacientes com ≥ 18 anos, com diagnóstico de asma por pelo menos 6 meses. Intervenção: Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 100 mcg/50 mcg – duas vezes ao dia (N=74) Comparador: Budesonida / formoterol 200 mcg/6 mcg – duas vezes ao dia (N=69) Duração: 4 semanas	<u>Varição média do VEF1 pós dose a partir do baseline</u> <u>Intervenção:</u> 0,21 L (EP: 0,04) <u>Comparador:</u> 0,20 L (EP: 0,04) <u>Número mediano de dias sem uso de medicamentos de resgate:</u> 63% no grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e de 61% no grupo budesonida/formoterol. <u>Mediana de noites sem uso de medicamentos de resgate:</u> foi de 93% no grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e 89% no grupo budesonida/formoterol
Bousquet, 2007 (33)	ECR, duplo-cego, paralelo	Pacientes com ≥ 12 anos, com asma persistente. Intervenção: Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 500 mcg/50 mcg – duas vezes ao dia (N=1151) Comparador: Budesonida / formoterol 200 mcg/6 mcg – duas vezes ao dia (N=1153)	<u>VEF1 – média:</u> <u>Intervenção:</u> 2,27 L baseline 2,49 L 6 meses <u>Comparador:</u> 2,29 L baseline 2,52 L 6 meses <u>Medicamentos de Resgate:</u> <u>Intervenção:</u> média de inalações diárias no período run-in de 2,29 e no período em tratamento de 1,01. <u>Comparador:</u> média de 2,23 no período run-in e de 0,95 no período em tratamento.

Duração: 6 meses

Média percentual de dias livres de resgate:

Intervenção: 9,3% período run-in e de 58,4% no período em tratamento.

Comparador: 10,3% no período run-in e 58,2% no período em tratamento.

Média percentual de dias livres de sintomas:

Intervenção: 11,2% período run-in e 48,1% no período em tratamento.

Comparador: 10,7% período run-in e 47,2% no período de tratamento.

Exacerbações:

Não identificaram diferenças significativas para o tempo até primeira exacerbação (HR: 0,82; p-valor=0,12) entre os grupos.

Aalbers, 2010 (34)

Análise post-hoc de ECR, duplo cego, paralelo, com período de extensão aberto

Subgrupo de pacientes com ≥ 16 anos, com diagnóstico de asma

Intervenção: Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 250 mcg/50 mcg – duas vezes ao dia (N=222)

Comparador: Budesonida / formoterol 200 mcg/6 mcg – duas inalações, duas vezes ao dia (N=213) Budesonida / formoterol 200 mcg/6 mcg – dose ajustada com inalações variando de uma a quatro, duas vezes ao dia (N=213)

Varição média ajustada do VEF1

Intervenção: 0,150 (variação média a partir do baseline)

Comparador: 0,209 (dose fixa)
0,157 (dose ajustável)

p <0,05 favorecendo dose fixa

PFE matinal (L/minuto)

Intervenção: 32,4 (variação média a partir do baseline)

Comparador: 31,5 (dose fixa)
26,4 (dose ajustada)

PFE noturno (L/minuto)

Intervenção: 22,4 (variação média a partir do baseline)

Comparador: 23,3 (dose fixa)
14,6 (dose ajustada)

P <0,05 favorecendo dose ajustada

Uso de medicamentos de resgate

Variação média entre o baseline e o mês sete do número de ocasiões/dias em que houve uso de medicamento de resgate foi -0,96 de para propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol, -0,94 para budesonida/formoterol na dose fixa e de -1,23 para budesonida/formoterol na dose ajustável (p-valor<0,05)

Exacerbações

Não identificou diferenças significativas entre o número de exacerbações e o tempo até as exacerbações entre os dois grupos.

Controle da Asma

OR de 1,258 (IC 95%: 0,956 a 1,654; p-valor=0,10) para a comparação entre intervenção e controle na dose fixa e 0,964 (IC 95%: 0,738 a 1,259; p-valor=0,79) para a comparação entre intervenção e controle na dose ajustável.

Hozawa, 2011 (35)	ECR, aberto, paralelo	Pacientes ambulatoriais com diagnóstico de asma Intervenção: Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 250 mcg/50 mcg – duas vezes ao dia (N=20) Comparador: Budesonida / formoterol 200 mcg/6 mcg – duas inalações, duas vezes ao dia (N=20). Duração: 4 semanas	<p>VEF1 % do previsto - média(EP) <u>Intervenção:</u> 93,4 (DP: 6,8) – baseline (p=0,016) 92,2 (DP: 7,8) – 4 semanas <u>Comparador:</u> 92,0 (DP: 10,2) – baseline 94,6 (DP: 8,0) – 4 semanas</p> <p>FEF F 25-75 (% do previsto) – média (DP) <u>Intervenção:</u> 71,5 (14,9) P = 0,001 entre tratamentos 69,4 (17,1) – 4 semanas <u>Comparador:</u> 67,3 (15,2) – baseline 75,7 (16,2) – 4 semanas</p> <p>Média da Fração de óxido nítrico exalado (FeNO) <u>Intervenção:</u> 42,7 ppb (DP: 6,4) 42,6 ppb (DP: 7,9; p-valor=0,966)- 4 semanas <u>Comparador:</u> 44,1 ppb (DP: 7,3) – baseline e 29,8 ppb (DP: 8,2; p-valor< 0,008) – 4 semanas A diferença entre os grupos favoreceu o budesonida/formoterol (p-valor<0,001)</p> <p>Sintomas Escore de sintomas diários que varia de 0 (nenhum sintoma) a 5 (sintomas graves). Em sete meses, a variação média ajustada deste escore foi de -0,70 para propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol, -0,66 para budesonida/formoterol na dose fixa e de -0,74 para budesonida/formoterol na dose ajustável.</p> <p>Controle da Asma <u>Escore médio Asthma Control Questionnaire, 5-item version (ACQ5)</u> <u>Intervenção:</u> 0,80 (DP: 0,25)- baseline p-valor para comparação entre tratamentos <0,001 0,79 (DP: 0,30) – 4 semanas <u>Controle:</u> 0,82 (DP: 0,26) – baseline 0,36 (DP: 0,26) – 4 semanas</p>
Barnes, 2013 (36)	ECR, duplo-cego, paralelo	Pacientes com idade entre 18 e 65 anos, com asma controlada na semana anterior ao estudo. Intervenção: Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 250 mcg/50 mcg – duas vezes ao dia (N=215) Comparador: Budesonida / formoterol 200 mcg/6 mcg – duas inalações, duas vezes ao dia (N=216)	<p>VEF1 % do previsto - média(EP) <u>Intervenção:</u> 97,4 (DP: 13,9) – baseline 97,4 (DP: 13,3) – 12 semanas <u>Comparador:</u> 97,0 (DP: 13,3) – baseline 97,4 (DP: 13,8) – 12 semanas</p> <p>PFE médio pré-dose <u>Intervenção:</u> 478 L/minuto (DP: 131) –baseline 483 L/minuto (DP: 128) – semana 12 <u>Comparador:</u> 463 L/minuto (DP: 123)- baseline 464 L/minuto (DP: 126) – semana 12</p> <p>Média de CFV pré-dose <u>Intervenção:</u> 3,96 L (DP: 1,00)- baseline</p>

Duração: 12 semanas

3,98 L (DP: 0,96) – semana 12

Comparador: 3,99 L (DP: 0,98)- baseline
4,00 L (DP: 1,00) – semana 12

Média de CVF%

Intervenção: 102,3 (DP: 13,4)- baseline
102,4 (DP: 13,1) – semana 12

Comparador: 104,1 (DP: 12,1)- baseline
104,1 (DP: 13,1) – semana 12

FEF F 25-75 (% do previsto) – média (DP):

Intervenção: 80,8 (30,7)
81,0 (31,0) – 4 semanas

Comparador: 75,1 (27,3) – baseline
76,0 (25,6) – 4 semanas

Percentual de dias sem tratamento de resgate:

98,0% no grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e 95,9% no grupo budesonida/formoterol (sem diferença entre os grupos)

Média do escore de sintomas diurnos:

Nas últimas quatro semanas de tratamento, foi de 0,13 (DP: 0,03) e 0,16 (DP: 0,03) para os grupos propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e budesonida/formoterol, respectivamente (p-valor não significativo).

Percentual médio de dias completos sem sintomas:

88,8% dentre os pacientes tratados com propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e 88,5% dentre os tratados com budesonida/formoterol, sem diferenças significativas.

Controle da Asma:

Variação média do escore Asthma Control Questionnaire, 7-item version (ACQ-7) não diferiu entre os grupos (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol: 0,02 [DP: 0,40]; budesonida/formoterol: 0,03 [DP: 0,44]).

**Akamat
su, 2014
(37)**

ECR,
aberto,
paralelo

Pacientes ambulatoriais
com diagnóstico de
asma.

Intervenção: Propionato
de fluticasona/xinafoato
de salmeterol 250
mcg/50 mcg duas vezes
ao dia (N=34)

Comparador:
Budesonida / formoterol 4
400 mcg/12 mcg – duas
vezes ao dia (N=32)

Duração: 12 semanas

VEF1 – média (EP)

Intervenção: 2,25 L (DP: 0,72) –baseline p=0,367
2,26 L (DP: 0,75) – 12 semanas

Comparador: 1,97 L (DP: 0,60) – baseline
1,99 L (DP: 0,61) – 12 semanas

VEF1 % do previsto – média (EP)

Intervenção: 91,9 (DP: 8,9) – baseline
95,9 (DP: 9,8) – 4 semanas p = 0,236 para semana

4
8
97,6 (DP: 9,2) – 8 semanas p= 0,397 para semana

Comparador: 92,4 (DP: 7,2) – baseline

94,2 (DP: 6,7) – 4 semanas
100,0 (DP:7,5) – 8 semanas

FEF 50% (% do previsto) – média (DP)

Intervenção: 58,2 (33,7) - baseline p= 0,290 comparação entre tratamentos

57,7 (34,7) – 12 semanas

Comparador: 51,8 (28,0) - baseline

53,1(27,7) – 12 semanas

FEF 75% (% do previsto) – média (DP)

Intervenção: 43,8 (29,2) - baseline p= 0,348 comparação entre tratamentos

42,6 (34,2)– 12 semanas

Comparador: 35,9 (21,5)- baseline

39,6 (23,5)– 12 semanas

Média da Fração de óxido nítrico exalado (FeNO)

Intervenção: 41,8 ppb (DP: 38,1)- baseline

37,5 ppb (DP: 24,2; pvalor=0,324).– 12 semanas

Comparador: 32,5 ppb (DP: 23,9)- baseline

38,2 ppb (DP: 36,8; p-valor0,0273)- 12 semanas

A comparação entre os tratamentos não diferiu significativamente (p-valor 0,141).

Controle da Asma

Escore ACQ-5 médio

Intervenção: 0,80 (DP: 0,25) – baseline p= 0,809 entre tratamentos

0,79 (DP: 0,30) – 4 semanas

Controle: 0,82 (DP: 0,26) – baseline

0,36 (DP: 0,26) – 4 semanas

Hozawa , 2014 (38)	ECR, aberto, paralelo	Pacientes ambulatoriais com diagnóstico de asma (AST). Intervenção: Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 250 mcg/50 mcg – duas vezes ao dia (N=15) Comparador: Budesonida / formoterol 200 mcg /6 mcg – duas inalações, duas vezes ao dia (N=15) Duração: 8 semanas	<u>FEF 25-75 (% do previsto) – média (DP)</u>
			<u>Intervenção:</u> 70,8 (17,9) - baseline p= 0,243 comparação entre tratamentos
			74,6 (17,8)– 4 semanas 78,0 (14,4) – 8 semanas
			<u>Comparador:</u> 65,1 (15,2)- baseline 70,4 (16,9)- 4 semanas 78,9 (14,5) – 8 semanas
			<u>Média da Fração de óxido nítrico exalado (FeNO)</u>
			<u>Intervenção:</u> 43,47 ppb (DP: 3,72) - baseline 40,33 ppb (DP: 5,16; p-valor=0,016)– 4 semanas 35,27 ppb (DP: 4,82; p-valor<0,001)– 8 semanas

Comparador: 43,0 ppb (DP: 4,97)- baseline
36,40 ppb (DP: 4,58; p-valor<0,001) - 4 semanas
30,27 ppb (DP: 3,73; p-valor<0,001)– 8 semanas

Redução significativamente maior foi observada no grupo budesonida/formoterol que no grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol em quatro (p-valor=0,018) e oito semanas (p-valor=0,001)

Controle da Asma

Escore ACQ-5 médio

Intervenção: 1,24 (DP: 0,24)– baseline p < 0,001 entre tratamentos para 4 e 8 semanas

1,07 (DP: 0,28) – 4 semanas

0,69 (DP: 0,39) – 8 semanas

Controle: 1,25 (DP: 0,28) – baseline

0,76 (DP: 0,23) – 4 semanas

0,33 (DP: 0,18) – 8 semanas

**Papi,
2007
(39)**

ECR,
duplo-
cego,
paralelo

Pacientes com idade entre 18 e 65 anos, com asma persistente moderada a grave.

Intervenção:

Salmeterol/propionato de fluticasona 25 mcg/125 mcg — duas inalações, duas vezes ao dia (N=113)

Comparador:

Beclometasona/formoterol 100 mcg/6 mcg – duas inalações, duas vezes ao dia (N=115)

Duração: 12 semanas

Varição média a partir do baseline de VEF1 em L (EP)

Intervenção: 0,36 (0,38) – 12 semanas p= 0,295

Controle: 0,43 (0,48) – 12 semanas

Varição média a partir do baseline do PFE matinal - L/minuto (DP)

Intervenção: 52,76 (65,9) – 12 semanas p= 0,654

Controle: 48,91 (56,1) – 12 semanas

Varição média a partir do baseline do PFE noturno - L/minuto (DP)

Intervenção: 47,17 (63,2)– 12 semanas p= 0,928

Controle: 47,13 (57,8) – 12 semanas

Número médio de puff de medicamentos de resgate usados durante o dia

Intervenção: 2,10 (DP: 1,17) – baseline

0,50 (DP: 0,75) – semanas 11 e 12

Comparador: 1,92 (DP: 0,81) - baseline

0,51 (DP: 0,66) -semanas 11 e 12

Não foram reportadas diferenças significativas entre os grupos (p-valor=0,611)

Escore de sintomas diários – média (DP)

Intervenção: 0,55 (0,70) 12 semanas p= 0,382

Controle: 0,57 (0,70) 12 semanas

Dias livres de sintomas (%) – média (DP)

Intervenção: 54,25 (38,35) - 12 semanas p= 0,706

Controle: 55,52 (38,89)

Exacerbações

7,0% (n=8) dos pacientes do grupo beclometasona/formoterol e 10,7% (n=12) dos pacientes do grupo salmeterol/propionato de fluticasona tiveram exacerbações da doença em 12 semanas.

As exacerbações graves ocorreram em 2 pacientes tratados com beclometasona/formoterol e em 6 pacientes tratados com salmeterol/propionato de fluticasona. Não foram reportadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento para o tempo até primeira exacerbação (p-valor=0,358).

Papi, 2012 (40)	ECR, aberto, paralelo	Pacientes com idade entre 18 e 65 anos, com diagnóstico de asma por pelo menos 6 meses. Intervenção: Salmeterol/propionato de fluticasona 50 mcg/250 mcg – duas vezes ao dia (N=228) Comparador: Beclometasona / formoterol 100 mcg/6 mcg – duas inalações, duas vezes ao dia (N=212) Duração: 6 meses	<p>Varição média a partir do baseline de VEF1 em L (EP) <u>Intervenção:</u> -0,06 (0,03) – 6 meses <u>Controle:</u> -0,06 (0,03) – 6 meses</p> <p>VEF1 % do previsto – média (EP) <u>Intervenção:</u> 85,70 (0,98) – 6 meses p-valor: 0,878 <u>Controle:</u> 85,90 (0,98) – 6 meses</p> <p>Varição média a partir do baseline do PFE matinal - L/minuto (DP) <u>Intervenção:</u> -4,28 (EP: 4,55) <u>Controle:</u> -2,02 (EP: 4,57)</p> <p>Medicamentos de Resgate <u>Intervenção:</u> 47,8% não utilizaram medicamento de resgate durante o dia – 6 meses <u>Controle:</u> 44,7% não utilizaram medicamentos de resgate durante o dia nos seis meses de estudo (p-valor=0,56).</p> <p>Durante o período noturno, a frequência de uso foi de 70,2% para o grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e de 71,7% para o grupo beclometasona/formoterol (p-valor=0,75)</p> <p>Score de sintomas diários – média (DP) <u>Intervenção:</u> 1,32 (0,06) 12 semanas p= 0,609 <u>Controle:</u> 1,37 (0,07) 12 semanas</p> <p>Dias livres de sintomas (%) – média (DP) <u>Intervenção:</u> 92,47 (1,11) - 12 semanas p= 0,451 <u>Controle:</u> 93,66 (1,13)</p> <p>Exacerbações 18% (n=37) dos pacientes do grupo beclometasona/formoterol e 14,6% (n=31) dos pacientes do grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol vivenciaram exacerbações da doença, sendo que 1,9% e 2,4% dos pacientes apresentaram exacerbações graves, respectivamente. Não foram detectadas diferenças significativas entre os grupos para a frequência de qualquer exacerbação (p-valor=0,43) e para frequência de exacerbações graves (p-valor=1,00)</p> <p>Controle da Asma</p>
------------------------	-----------------------	---	--

			<p>Ao final de seis meses, 94,4% dos pacientes tratados com grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol apresentavam asma controlada ou parcialmente controlada. Esta proporção foi de 96,0% no grupo beclometasona/formoterol, e os grupos de tratamento não diferiram significativamente (p-valor=0,362).</p>
Scichilone, 2010 (41)	ECR, duplo-cego, paralelo	<p>Pacientes com idade entre 18 e 50 anos, com diagnóstico de asma persistente moderada por pelo menos 6 meses.</p> <p>Intervenção: Salmeterol/propionato de fluticasona 50 mcg/250 mcg – duas vezes ao dia (N=15)</p> <p>Comparador: Beclometasona / formoterol 100 mcg/6 mcg – duas inalações, duas vezes ao dia (N=15)</p> <p>Duração: 12 semanas</p>	<p>Broncoprovocação com metacolina</p> <p>No grupo beclometasona/formoterol, a dose provocativa de metacolina capaz de levar a uma redução de 20% do VEF1 foi significativamente maior nas semanas quatro (416,96 mcg [EP: 122,42]) e doze (432,41 mcg [EP: 122,71]) que no baseline (90,42 mcg [EP: 30,08]; p-valor=0,01).</p> <p>No grupo salmeterol/propionato de fluticasona não foram reportadas diferenças significativas entre tais médias de doses entre o baseline (96,98 mcg [EP: 71,20]) e as semanas quatro (185,62 mcg [EP: 127,87]) e doze (208,16 mcg [EP: 122,71]).</p> <p>Na comparação entre intervenções, não foram reportadas diferenças significativas entre os grupos para este desfecho ao fim do estudo (p-valor=0,21)</p>
Hsieh, 2018 (42)	ECR, duplo-cego, paralelo	<p>Pacientes com idade entre 20 e 65 anos, com diagnóstico de asma moderada a grave.</p> <p>Intervenção: Salmeterol/propionato de fluticasona 25 mcg/125 mcg — duas inalações, duas vezes ao dia (N=125)</p> <p>Comparador: Beclometasona / formoterol 100 mcg/6 mcg – duas inalações, duas vezes ao dia (N=128)</p> <p>Duração: 12 semanas</p>	<p>Varição média do VEF1 entre o pré- dose até cinco minutos pós-dose</p> <p><u>Intervenção:</u> 0,03L (DP: 0,13)</p> <p><u>Controle:</u> 0,09L (DP: 0,14)</p> <p>p-valor=0,0956 entre os grupos</p> <p>Varição média do VEF1 entre o pré- dose até 30 minutos pós-dose</p> <p><u>Intervenção:</u> 0,09 (DP: 0,14)</p> <p><u>Controle:</u> 0,12 (DP: 0,16)</p> <p>Varição média do VEF1 entre o pré- dose até 60 minutos pós-dose</p> <p><u>Intervenção:</u> 0,10 (DP: 0,15)</p> <p><u>Controle:</u> 0,13 (DP: 0,18)</p> <p>Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para nenhum dos intervalos</p> <p>Varição média a partir do baseline do PFE matinal - L/minuto (DP)</p> <p><u>Intervenção:</u> 45 (56,9) – 12 semanas p-valor= 0,8247</p> <p><u>Controle:</u> 38 (50,4)- 12 semanas</p> <p>Varição média a partir do baseline do PFE noturno - L/minuto (DP)</p> <p><u>Intervenção:</u> 40 (53,9) -12 semanas valor- p = 0,3560</p> <p><u>Controle:</u> 39 (51,3) 12 semanas</p> <p>CVF</p> <p>Pré-dose:</p> <p><u>Intervenção:</u> 3,08 L (DP: 0,93)- baseline 3,11 L (DP: 0,86) - semana 12</p> <p><u>Controle:</u> 2,94 L (DP: 0,87)- baseline 3,00 L (DP: 0,86) – semana 12</p>

Frequências de uso de medicamento de resgate

Intervenção: 32,5%

Frequência de 2,1 vezes por semana 1,1 vezes por semana, respectivamente (p-valor=0,1275)

Controle: 31,9% (p-valor=0,9221).

Frequência de 1,1 vezes por semana, respectivamente (p-valor=0,1275)

Controle da doença pelo Asthma Control Test (ACT).

Em 12 semanas, o escore ACT apresentou variação frente ao baseline de 3,2 (DP: 3,42) para propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e de 2,7 (DP: 3,98) para beclometasona/formoterol. Ambos os grupos apresentaram melhoras significativas no controle da doença no baseline, mas sem diferenças significativas entre os tratamentos. As proporções de pacientes com doença totalmente controlada para salmeterol/propionato de fluticasona e beclometasona/formoterol foram de 38,8% e 41,4%, para doença bem controlada de 57,8% e 50,5% e para doença não controlada de 3,8% e 8,1%, respectivamente.

Lasserson, 2011 (43)	Revisão sistemática com meta-análise	<p>ECRs em pacientes com asma, que avaliaram propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e budesonida/formoterol.</p> <p>Intervenção: Propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol 200 mcg/100 mcg – dose total diária</p> <p>Comparador: Budesonida / formoterol 400 mcg 800/12-24 mcg – dose total diária</p>	<p>Variações médias a partir do baseline para FEV1 (0L [IC 95%: -0,02 a 0,02])</p> <p>Varição média a partir do baseline do uso de medicamentos de resgate (-0,06 puffs/dias [IC 95%: -0,13 a 0,02])</p> <p>Varição da média dos escores de sintomas (-0,02 [IC 95%: -0,6 a 0,03])</p> <p>Varição média dos dias livres de sintomas (1,25 dias [IC 95%: -1,18 a 3,67])</p> <p>Risco de exacerbações não diferiu significativamente entre os grupos (HR: 1,3 [IC 95%: 0,94 a 1,8]).</p>
-----------------------------	--------------------------------------	--	--

ATS: American Thoracic Society; PFE: pico de fluxo expiratório; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; FEF: fluxo expiratório forçado; CVF: capacidade vital forçada; FeNO: fração de óxido nítrico exalado. FEF 25-75: fluxo expiratório forçado a 25% a 75% da capacidade vital forçada; FEF 50%: fluxo expiratório forçado a 50% da capacidade vital forçada; FEF 75: fluxo expiratório forçado a 75% da capacidade vital forçada; DP: desvio padrão.

Qualidade de Vida

Em relação ao desfecho qualidade de vida, três artigos (29,30,31) avaliaram a QVRS através do escore AQLQ, sendo uma subanálise do estudo CONCEPT e o estudo pivotal COSMOS e sua subanálise em pacientes asiáticos

(29,31). Na subanálise de QRVS do estudo CONCEPT (30), a variação média a partir do baseline até a semana 28 do escore global AQLQ foi de 1,0 para o grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e de 0,8 para o grupo budesonida/formoterol. A variação média deste escore até a semana 52 foi de 1,1 e 0,9, respectivamente (p-valor=0,121). No estudo COSMOS (29), a variação média a partir do baseline até a semana quatro do escore global AQLQ 0,57 no grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e de 0,60 no grupo budesonida/formoterol (p-valor=0,51). Na subanálise de pacientes asiáticos com ≥ 16 anos (31), estas variações foram de 0,727 e 0,843, respectivamente, com uma diferença de 0,115 (IC 95%: -0,045 a 0,276; p-valor=0,16).

Segurança

Em relação à segurança, oito estudos (28-34,36) avaliaram a segurança do uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol frente a budesonida/formoterol em pacientes com asma, dentre eles uma revisão sistemática com meta-análise, seis ECRs e uma subanálise. A frequência de EAs foi similar entre os grupos, assim como a frequência de EAs graves. Em revisão sistemática com meta-análise conduzida por Lasserson et al., 2011 (43), a chance de ter um EAs foi similar entre os grupos avaliados (OR: 1,00 [IC 95%: 0,88 a 1,15]). De forma similar, o grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol não diferiu significativamente de budesonida/formoterol para os seguintes EAs: Cefaleia – OR: 1,08 (IC 95%: 0,82 a 1,43), candidíase – OR: 1,64 (IC 95%: 0,68 a 4,00), infecção do trato respiratório superior – OR: 1,09 (IC 95%: 0,81 a 1,47), disfonia – OR: 1,45 (IC 95%: 0,87 a 2,43).

Três ECRs (39,40,42) reportaram medidas de segurança no estudo conduzido por Papi et al., 2007 (39), 14,2% (n=16) e 18,3% (n=21) dos pacientes tratados com salmeterol/propionato de fluticasona e beclometasona/formoterol apresentaram EAs, respectivamente. Não foram observados EAs graves durante o estudo. Já Papi et al., 2012 (40), reportaram uma frequência de EAs de 14,4% no grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e de 15,5% no grupo beclometasona/formoterol (p-valor=0,78). EAs graves foram reportados em 1,4% e 0,5% dos pacientes, respectivamente. As frequências de EAs reportadas por Hsieh et al., 2018 (42), foram de 40% entre pacientes tratados com salmeterol/propionato de fluticasona e de 45,9% entre os tratados com beclometasona/formoterol. O EA mais frequente foi a infecção do trato respiratório superior (salmeterol/propionato de fluticasona: 7,2%; beclometasona/formoterol: 5,7%). Os EAs graves foram reportados por três pacientes do grupo beclometasona/formoterol e por quatro pacientes do grupo salmeterol/propionato de fluticasona, mas nenhum deles foi julgado como relacionado aos tratamentos do estudo.

Evidências clínicas da Revisão Sistemática Lasserson et al ,2011(43)

Lasserson et al., 2011 (43), conduziram uma revisão sistemática com meta-análise com o objetivo de comparar o controle da asma, a eficácia e a função pulmonar entre salmeterol/propionato de fluticasona e

formoterol/ budesonida. Foram incluídos cinco ECRs que avaliaram a eficácia e segurança do tratamento com essas tecnologias. Estes estudos serão brevemente descritos abaixo.

Albers *et al.*, 2004 (44), conduziram um ECR com o objetivo de comparar propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (250/50 mcg; N=224) frente a budesonida/formoterol(160/4,5 mcg; N=215) no controle da asma. O desfecho primário foi a chance de alcançar “uma semana com asma bem controlada” (*well-controlled asthma week* [WCAW]). A chance de alcançar WCAW foi estatisticamente similar entre propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e budesonida/formoterol, com *odds ratio* de 1,289 (IC 95%: 0,981 a 1,694). A taxa de exacerbações em sete meses foi de 0,041/mês para o grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e de 0,036/mês para o grupo budesonida/formoterol. Ainda, não foram reportadas diferenças clínicas relevantes entre os grupos. Em termos de segurança, a incidência de EAs foi similar entre os grupos (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol: 66%; budesonida/formoterol: 58%).

Em ECR duplo-cego conduzido por Dahl *et al.*, 2007 (45), e que comparou a eficácia de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (250/50 mcg; N=694) frente a budesonida/formoterol (200/6 mcg; N=697). O desfecho primário, taxa média de exacerbações em 24 semanas, foi similar entre os grupos (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol: 2,69 budesonida/formoterol: 2,79; razão: 0,96 [IC 95%: 0,84 a 1,10]). Foi observada uma redução anual de 30% na taxa de exacerbação moderada a grave no grupo propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol quando comparado ao grupo budesonida/formoterol (IC 95%: 0 a 49%; 52% de redução *versus* 1% de aumento; p-valor=0,059). Também foram observadas melhoras na função pulmonar, nos sintomas na asma e no uso de medicamentos de resgate; ambos os tratamentos foram bem tolerados.

Busse *et al.*, 2008 (46), reportaram um ECR aberto que comparou a eficácia e segurança de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (250/50 mcg; N=406) frente a budesonida/formoterol (160/4,5 mcg; N=427). O controle da asma, avaliado pelas exacerbações foram similares entre os grupos (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol: 0,189 exacerbações/paciente-ano; budesonida/formoterol: 0,240 exacerbações/paciente-ano; razão ajustada entre budesonida/formoterol e propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol: 1,272 (IC 95%: 0,841 a 1,925)). Os demais desfechos avaliados como sintomas da asma e função pulmonar em sete meses também não diferiram significativamente entre os grupos. Ambos os tratamentos foram bem tolerados.

Já em ECR aberto publicado por O'Connor *et al.*, 2010 (47), o uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (50/250 mcg; N=350) foi comparado ao uso de budesonida/formoterol (160/4,5 mcg; N=368) com o objetivo de comparar os desfechos reportados pelos pacientes. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, em relação a variação percentual do escore AQLQ entre o *baseline* e o fim do tratamento (propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol: 61,9%; budesonida/formoterol: 63,0%). A variação média deste escore total, a variação dos domínios individuais, e o escore ACQ de controle da doença apresentaram aumentos clinicamente importantes ($\geq 0,5$ pontos) em todas as intervenções avaliadas.

Por fim, na análise *post-hoc* de ECR duplo cego de Kuna *et al.*, 2010 (48), que comparou a eficácia de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (25/125 mcg; N=966) *versus* budesonida/formoterol (320/9 mcg N=947). O tempo até primeira exacerbação foi similar entre os grupos. Entretanto, o uso de budesonida/formoterol levou a menor risco de hospitalizações/visitas à emergência que o uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (HR: 0,72 [IC 95%: 0,53 a 0,98]. Todos os tratamentos apresentaram efeitos similares na melhora da função pulmonar, dias de controle da doença e qualidade de vida.

Análise da qualidade da evidência

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar as evidências disponíveis que avaliassem a eficácia e segurança do uso de salmeterol e propionato de fluticasona em comparação com as terapias atualmente disponíveis no SUS para uso em associação em pacientes a partir de 4 anos com asma. O sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) foi utilizado para avaliação da certeza das evidências e da força das recomendações dos ECR. As análises de qualidade apresentadas pelo demandante foram reavaliadas e apresentadas na figura 4 e quadro 5.

Figura 4: Avaliação do Risco de Viés (RoB- 2)

<u>Estudo</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>	
<u>Concept trial</u>	+	+	+	+	+	+	+
<u>CoSMOS Study</u>	!	-	+	-	+	-	!
<u>Lotvall 2006</u>	-	!	+	+	!	-	-
<u>Bousquet ,2007</u>	!	!	+	+	!	!	!
<u>Hozawa,2011</u>	-	+	+	-	!	-	D1
<u>Barnes,2013</u>	!	+	+	+	!	!	D2
<u>Akamatsu,2014</u>	!	+	+	+	!	!	D3
<u>Hozawa,2014</u>	!	+	+	!	!	!	D4
<u>Papi,2007</u>	!	+	+	+	!	!	D5
<u>Papi,2012</u>	!	+	+	!	!	!	
<u>Scichilone, 2010</u>	!	+	+	+	+	!	
<u>Hsieh,2018</u>	!	+	+	+	+	!	

+ Low risk
! Some concerns
- High risk

D1 Randomisation process
 D2 Deviations from the intended interventions
 D3 Missing outcome data
 D4 Measurement of the outcome
 D5 Selection of the reported result

Quadro 5: Avaliação das Revisão Sistemática pelo AMSTAR-2

Estudo	Lasserson TJ et al (43)
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	SIM
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	SIM
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	SIM
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	SIM
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	SIM
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	NÃO
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	SIM
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	SIM
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	SIM
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	SIM
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	SIM
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	SIM
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	SIM
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	SIM
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of	SIM

publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	SIM
Confiabilidade geral	Moderada

Quadro 6: Avaliação da certeza da evidência pelo Sistema GRADE dos principais desfechos avaliados

Certeza da Evidência						
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da evidência global
VEF 1						
0 (5 ECRs)	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
PFE						
0 (10 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Uso de medicamentos de resgate						
0 (8 ECRs)	grave	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
Exacerbações						
0 (6 ECRs)	grave	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
Segurança (Eventos adversos)						
0 (6 ECRs)	grave	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA

Conclusões sobre a evidência clínica

Todas as evidências analisadas dos 15 estudos clínicos demonstraram semelhança em termos de eficácia (melhora clínica, exacerbações, hospitalização, qualidade de vida, função pulmonar e uso de corticoide oral) e

segurança entre a tecnologia proposta salmeterol/fluticasona e os comparadores utilizados nos estudos de formoterol/budesonida e formoterol/beclometasona em três estudos no tratamento da asma. Os achados, no entanto, foram obtidos em ambientes controlados, em que os pacientes foram adequadamente treinados e monitorados em relação ao uso dos dispositivos. A revisão sistemática de Lasserson et al. (43) também não apresentou diferenças estatísticas entre os desfechos se eficácia e segurança. Não há disponível uma RS recente que avalie essas tecnologias. Alguns estudos avaliados demonstraram alto risco de viés especialmente no processo de randomização, *concealment* e cegamento o que pode contribuir desfavoravelmente nos resultados apresentados.

As evidências disponíveis demonstram que tanto o salmeterol/fluticasona quanto formoterol/budesonida são eficazes no tratamento da asma em crianças a partir de 4 anos, adolescentes e adultos.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo -minimização, do uso de xinafoato de salmeterol e propionato de fluticasona em pacientes com asma a partir de 4 anos de idade, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) que foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Esta análise tem o objetivo de determinar o valor econômico do xinafoato de salmeterol e propionato de fluticasona comparando com a associação de budesonida e formoterol que está disponível no SUS para o tratamento da asma.

A análise de custo-minimização foi desenvolvida com base na eficácia e segurança similar entre Salmeterol associado a fluticasona e seus comparadores. Esta escolha baseou-se nos achados da revisão sistemática que acompanha esta avaliação econômica (43).

Quadro 9: Características da avaliação econômica

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo- minimização	Adequado
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Tecnologia: propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol Seretide®Diskus 50/100 – 60 doses Seretide®Diskus 50/250 – 60 doses	Adequado

	<p>Seretide® Diskus 50/500 – 60 doses Seretide® Spray 25/50 – 120 doses Seretide® Spray 25/125 – 120 doses Seretide® Spray 25/250 – 120 doses</p> <p>Comparador: formoterol 6mcg + budesonida 200mcg e formoterol 12 mcg+ budesonida 400mcg</p>	
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes a partir de 4 anos de idade	Adequado
4. Desfecho(s) de saúde utilizados		Não se aplica
5. Horizonte temporal	Ciclos mensais de 1 ano	Adequado
6. Taxa de desconto	Não aplicou	Adequado
7. Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
8. Medidas da efetividade		Não se aplica
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	.	Não se aplica
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos cobertos pelo SUS.	
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado
12. Método de modelagem		Não se aplica
13. Pressupostos do modelo		Não se aplica
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Não apresentaram	A análise de sensibilidade é essencial ser realizada para demonstrar a robustez dos dados e verificar quais parâmetros estão mais propensos a influenciar os resultados. Alguns parâmetros como número de doses, posologia, custo dos medicamentos.

Perspectiva da análise

A análise de custos foi conduzida de acordo com a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Horizonte de temporal

Foi considerado um horizonte anual com ciclos mensais. A escolha do horizonte de tempo baseou-se no fato de tratar-se de doença crônica, que exige tratamento constante, sem diferenças posológicas significativas que produzam variações de custo ao longo do tempo em populações de características semelhantes. A perspectiva adotada foi do Sistema Único de Saúde para uma população a partir de quatro anos de idade.

Comparadores

A intervenção avaliada pelo demandante foi o Seretide® (propionato de fluticasona / xinafoato de salmeterol), medicamento que consiste na associação de um CI com um LABA em dose fixa e dispositivo único. Como comparador, foi elencada a associação de formoterol com budesonida (CI/LABA) em dose fixa. É importante ressaltar que para os comparadores não foi feita distinção de nome comercial dos produtos avaliados, assumindo-se assim, equivalência entre as marcas disponíveis no mercado. Apesar de também terem sido buscados os preços de medicamentos da classe dos CI e dos LABA em monoterapia disponíveis no SUS, uma vez que poderiam ser usados em associação de dispositivos, o custo de tratamento da associação de dose fixa em dispositivo único apresentou menor custo de tratamento.

Taxa de desconto

A aplicação de taxa de desconto não se aplica às análises com horizonte temporal até um ano, conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde.

Desfechos

Por tratar-se de análise de custo-minimização foram considerados apenas desfechos econômicos. Foram considerados os custos médicos diretos, incluindo os custos de aquisição de medicamentos e administração da medicação se necessário.

Custos

Para o cálculo do custo mensal de tratamento foram utilizados apenas os custos unitários de aquisição dos medicamentos e a posologia recomendada para o tratamento. O modelo de custo-minimização comparou, em termos de custos incrementais, o custo total de tratamento dos medicamentos no horizonte temporal pré-estabelecido.

Custo de aquisição de medicamentos

Para o cenário principal, os custos de aquisição de medicamentos foram extraídos do Banco de Preços em Saúde (44). Foi feito um cálculo que ponderou os custos pelo tamanho das compras para a obtenção do custo médio por dose de cada medicamento.

Tabela 6: Preço dos medicamentos utilizados na ACM do demandante

Medicamento	Apresentação	Custo por dose
Salmeterol +fluticasona (Diskus)	50mcg/100mcg	R\$ 0,54*
Salmeterol +fluticasona (Diskus)	50mcg/250mcg	R\$ 0,54*
Salmeterol +fluticasona (Diskus)	50mcg/500mcg	R\$ 0,54*
Salmeterol +fluticasona (Spray)	25mcg/50mcg	R\$ 0,27*
Salmeterol + Fluticasona (Spray)	25mcg/125mcg	R\$ 0,27*
Salmeterol + Fluticasona (Spray)	25mcg/250mcg	R\$ 0,27*
Formoterol + Budesonida	12mcg/400mcg	R\$ 0,69 ⁺
Formoterol + Budesonida	6mcg/200mcg	R\$ 0,66 ⁺

Fonte: material do demandante *preço proposto pela empresa GSK; + média de preço do Banco de Preços em Saúde (BPS)

Posologia dos medicamentos

As posologias usadas no modelo foram retiradas das bulas dos medicamentos. Demandante considerou para esta as doses máximas de cada medicamento para a ACM. A tabela abaixo resume as posologias utilizadas na análise.

Tabela 7: Posologia dos medicamentos utilizada na ACM do demandante

Medicamento	Apresentação	Posologia
Salmeterol +fluticasona (Diskus)	50mcg/100mcg	Máximo 2 doses/dia
Salmeterol +fluticasona (Diskus)	50mcg/250mcg	Máximo 2 doses/dia
Salmeterol +fluticasona (Diskus)	50mcg/500mcg	Máximo 2 doses/dia
Salmeterol +fluticasona (Spray)	25mcg/50mcg	Máximo 4 doses/dia
Salmeterol + Fluticasona (Spray)	25mcg/125mcg	Máximo 4 doses/dia
Salmeterol + Fluticasona (Spray)	25mcg/250mcg	Máximo 4 dose/dia
Formoterol + Budesonida	12mcg/400mcg	Máximo 4 doses/dia
Formoterol + Budesonida	6mcg/200mcg	Máximo 8 doses/dia

Fonte: adaptado do material do demandante

Resultados:

Os resultados do cenário principal sugerem que o uso de Salmeterol + Fluticasona trará uma economia do custo global quando comparado aos seus comparadores (Formoterol +Budesonida), economia de R\$ 50,73 em relação ao Formoterol 6mcg+Budesonida 200mcg e R\$ 127,32 em relação ao ao Formoterol 12 mcg+Budesonida 400mcg. O fato do custo por dose ser inferior ao de seus comparadores fez com que o custo incremental fosse inferior. Esses resultados se repetem no cenário principal utilizando a dose máxima e no cenário alternativo utilizando a dose média.

Tabela 8: Custo de tratamento utilizando a dose máxima

Medicamento	Posologia	Custo diário	Custo Mensal	Custo Anual
Salmeterol 50mcg +fluticasona 100mcg (Pó inalante - Diskus)	Máximo 2 doses/dia	R\$1,07	R\$32,14	R\$391,04
Salmeterol 50mcg +fluticasona 250mcg (Pó inalante- (Diskus)	Máximo 2 doses/dia	R\$1,07	R\$32,14	R\$391,04
Salmeterol 50mcg +fluticasona500mcg (Spray)	Máximo 2 doses/dia	R\$1,07	R\$32,14	R\$391,04
Salmeterol 25mcg +fluticasona 50mcg (Spray)	Máximo 4 doses/dia	R\$1,07	R\$32,14	R\$391,04
Salmeterol 25mcg+ Fluticasona 125mcg(Spray)	Máximo 4 doses/dia	R\$1,07	R\$32,14	R\$391,04
Salmeterol 25mcg+ Fluticasona 250mcg(Spray)	Máximo 4 dose/dia	R\$1,07	R\$32,14	R\$391,04
Formoterol 12mcg + Budesonida 400mcg (Pó inalante)	Máximo 4 doses/dia	R\$5,32	R\$159,46	1.940,04
Formoterol 6mcg + Budesonida 200mcg (Pó inalante)	Máximo 8 doses/dia	R\$2,76	R\$ 82,87	1.008,19

O custo anual com o uso de Salmeterol + Fluticasona para qualquer apresentação foi de R\$391,04 em relação ao formoterol + budesonida que para a dosagem de 6/200 mcg foi R\$1008,19 e para 12/400 mcg foi de R\$1940,04.

Refizemos a análise utilizando os custos dos medicamentos comparadores coletados do Banco de Preços em Saúde (BPS), sendo obtidos pelo menor preço praticado para compras públicas estaduais nos últimos 18 meses (consulta em agosto de 2021).

Quadro 10: Avaliação econômica com custo mínimo do BPS

Medicamento	N doses/cap	Custo por dose	Custo por cx	Doses mensais	Custo médio mensal	Custo médio anual	Fonte
Formoterol 12mcg+ Budesonida 400mcg	60	R\$ 0,23	R\$ 13,57	120	R\$ 27,60	R\$ 331,20	BPS busca 18/08/2021 Pregão do estado do ES 12/03/2020
Formoterol 6mcg + Budesonida 200mcg	60	R\$ 0,85	R\$ 51,00	240	R\$ 204,00	R\$ 2.448,00	BPS busca 18/08/2021 Pregão do consórcio intermunicipal catarinense SC 31/07/2020*

* não há nos últimos 18 meses compras estaduais dessa apresentação inseridas no BPS.

Os valores de tratamento anual apresentados variaram em função do custo por dose. Porém se valores de aquisição na média de preço por dose apresentados para o formoterol 12 mcg +400mcg forem praticados o comparador traz mais economia ao SUS que a tecnologia proposta (Salmeterol + Fluticasona).

O demandante incluiu na análise apenas o custo do medicamento e não apresentou análise de sensibilidade o que não permitiu identificar as variáveis que mais impactam no modelo. O custo do medicamento, a adesão ao tratamento, frequência e dose são alguns parâmetros que podem influenciar diretamente no custo dos tratamentos.

Impacto Orçamentário

Foi realizada análise de impacto orçamentário pelo demandante, tendo como população alvo os pacientes com 4 anos ou mais com asma, sob perspectiva do SUS, com horizonte temporal de 5 anos.

A população elegível ao tratamento foi determinada com base em dados do DATASUS (49) da quantidade de medicamentos dispensados por ano desde 2013. Foi realizada uma busca selecionando os pacientes com 4 anos

ou mais, com CID J45, de acordo com o PCDT (15), e para procedimentos específicos de formoterol + budesonida nas apresentações de 6mcg +200mcg e 12mcg + 400mcg. Utilizando esses dados e a projeção da populacional do IBGE foi calculada a tendência para projetar a quantidade dispensada de doses no ano de 2020 a 2025. A tendência é baseada nos números de doses dispensadas pela quantidade da população a cada ano.

Quadro 11 : Projeção da população elegível 2021 – 2025

Parâmetro	2021	2022	2023	2024	2025
População brasileira a partir de 4 anos	213.317.639	214.828.540	216.284.269	217.684.462	219.029.093

Fonte: material do demandante - dados do IBGE(50)

Quadro 12: Projeção de medicamentos dispensados

Parâmetro	2021	2022	2023	2024	2025
Formoterol 12mcg + Budesonida 400mcg	730.917	737.641	744.120	750.351	756.336
Formoterol 6mcg + Budesonida 200mcg	22.505	20.361	18.295	16.308	14.399

Fonte: material do demandante

O demandante adotou um *Market- share* de penetração gradual de mercado. Para cada apresentação no ano 1 foi de 2% chegando a 10% no ano 5, totalizando 60% de inserção no mercado.

Quadro 13: *Market –share* projetado

Tratamento	2021	2022	2023	2024	2025
Salmeterol 50mcg +fluticasona 100mcg (Pó inalante - Diskus)	2%	4%	6%	8%	10%
Salmeterol 50mcg +fluticasona 250mcg (Pó inalante - Diskus)	2%	4%	6%	8%	10%
Salmeterol 50mcg +fluticasona 500mcg (Pó inalante - Diskus)	2%	4%	6%	8%	10%
Salmeterol 25mcg +fluticasona 50mcg (Spray)	2%	4%	6%	8%	10%
Salmeterol 25mcg +fluticasona 125mcg (Spray)	2%	4%	6%	8%	10%

Salmeterol 25mcg +fluticasona 250mcg (Spray)	2%	4%	6%	8%	10%
Formoterol 12mcg + Budesonida 400mcg	85,4%	74,%	62,5%	50,9%	39,3%
Formoterol 6mcg + Budesonida 200mcg	2,6%	2,%	1,5%	1,1%	0,7%

Quadro 14: Quantidade dispensada por apresentação de medicamentos projetada

Tratamento	2021	2022	2023	2024	2025
Salmeterol 50mcg +fluticasona 100mcg (Pó inalante - Diskus)	15.068	30.320	45.745	61.333	77.074
5Salmeterol 50mcg +fluticasona 250mcg (Pó inalante - Diskus)	15.068	30.320	45.745	61.333	77.074
Salmeterol 50mcg +fluticasona 500mcg (Pó inalante - Diskus)	15.068	30.320	45.745	61.333	77.074
Salmeterol 25mcg +fluticasona 50mcg (Spray)	15.068	30.320	45.745	61.333	77.074
Salmeterol 25mcg +fluticasona 125mcg (Spray)	15.068	30.320	45.745	61.333	77.074
Salmeterol 25mcg +fluticasona 250mcg (Spray)	15.068	30.320	45.745	61.333	77.074
Formoterol 12mcg + Budesonida 400mcg	643.207	560.607	476.273	390.183	302.534
Formoterol 6mcg + Budesonida 200mcg	19.805	15.474	11.709	8.480	5.760

A partir do total de pacientes elegíveis apresentados no quadro 11 e dos custos totais de tratamento de cada comparador o demandante calculou o impacto orçamentário resultante da incorporação da tecnologia Salmeterol + fluticasona em todas as apresentações.

Quadro 15: Impacto Orçamentário

Cenários	2021	2022	2023	2024	2025	Total
Referência (sem Salmeterol + Fluticasona)	R\$64.156.137	R\$64.371.411	R\$64.578.825	R\$64.778.326	R\$64.969.910	R\$322.854.609
Proposto (com Salmeterol +Fluticasona)	R\$59.363.200	R\$54.769.200	R\$50.151.895	R\$45.512.136	R\$40.850.822	R\$250.647.253
Incremental	- \$4.792.937	- R\$9.602.212	- R\$14.426.930	- R\$19.266.190	- R\$24.119.088	- R\$72.207.356

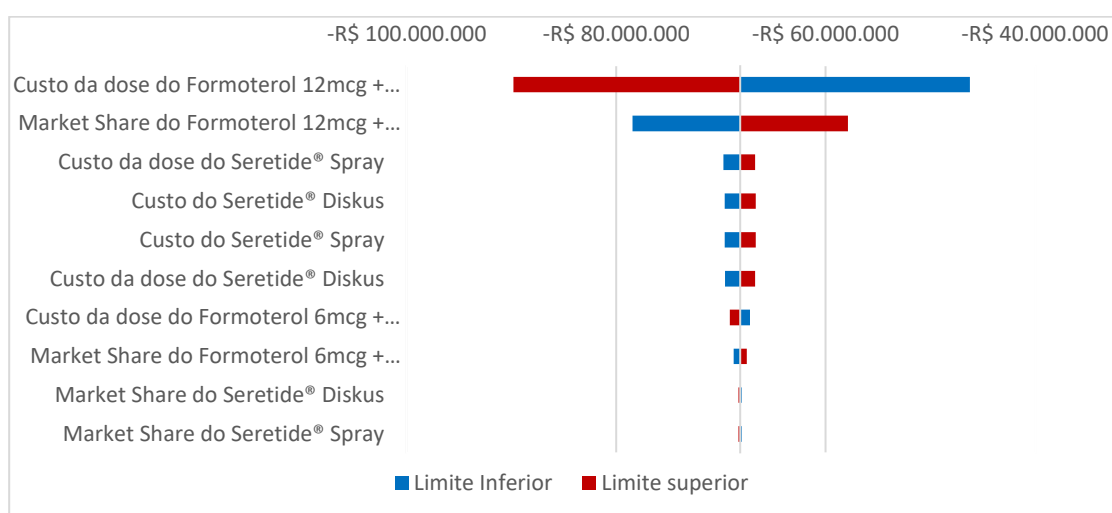
Os resultados da análise de impacto orçamentário estimam uma economia de recursos acumulada em 5 anos de aproximadamente R\$ 72.207.356 em relação ao cenário de referência demonstrando ser economicamente favorável a incorporação do salmeterol + fluticasona para o SUS.

Para cobrir as incertezas dos parâmetros utilizados na Análise de impacto orçamentário o demandante realizou análise de sensibilidade determinística variando os parâmetros em 20% com valores mínimos e máximos em relação aos dados basais utilizados. O objetivo foi avaliar os parâmetros que influenciam o impacto orçamentário apresentado.

Quadro 16: Análise de sensibilidade

Parâmetros	Cenário base	Mínimo	Máximo	Limite inferior	Limite superior
Custo da dose do Formoterol 12mcg + Budesonida 400mcg	R\$ 0,69	R\$ 0,55	R\$ 0,83	-R\$ 46.206.013,14	-R\$ 89.835.764,55
Market Share do Formoterol 12mcg + Budesonida 400mcg	85,37%	68,30%	102,45%	-R\$ 78.439.188,85	-R\$ 57.881.388,64
Custo da dose do Seretide® Spray	R\$ 0,27	R\$ 0,21	R\$ 0,32	-R\$ 69.753.294,35	-R\$ 66.723.370,14
Custo do Seretide® Diskus	R\$ 32,14	R\$ 25,71	R\$ 38,57	-R\$ 69.636.229,10	-R\$ 66.684.348,39
Custo do Seretide® Spray	R\$ 32,14	R\$ 25,71	R\$ 38,57	-R\$ 69.636.229,10	-R\$ 66.684.348,39
Custo da dose do Seretide® Diskus	R\$ 0,54	R\$ 0,43	R\$ 0,64	-R\$ 69.615.570,52	-R\$ 66.723.370,14
Custo da dose do Formoterol 6mcg + Budesonida 200mcg	R\$ 0,66	R\$ 0,53	R\$ 0,80	-R\$ 67.230.960,15	-R\$ 69.142.959,28
Market Share do Formoterol 6mcg + Budesonida 200mcg	2,63%	2,10%	3,15%	-R\$ 68.784.258,28	-R\$ 67.536.319,21
Market Share do Seretide® Diskus	2,00%	1,60%	2,40%	-R\$ 68.009.356,25	-R\$ 68.311.221,24
Market Share do Seretide® Spray	2,00%	1,60%	2,40%	-R\$ 68.009.356,25	-R\$ 68.311.221,24

Figura 5: Resultado da análise de sensibilidade determinística por gráfico de tornado



Na análise de sensibilidade o parâmetro que mais impactou foi o custo do formoterol 12mcg + budesonida 400mcg seguido do seu *market share*.

Limitações

A principal limitação do estudo realizado pelo demandante diz respeito à estimativa da população -alvo. O demandante não apresentou os dados detalhados dos cálculos para estimar a população com asma a partir de 4 anos de idade. Não há uma análise por demanda aferida a partir dos números de asmáticos em uso de formoterol + budesonida.

O custo dos medicamentos é o fator que influencia diretamente o impacto orçamentário estando relacionado ao valor de aquisição dos mesmos.

Outro ponto a destacar é que a taxa de difusão para as diferentes apresentações propostas para incorporação pode ser diferente pois são influenciadas pela facilidade de uso do dispositivo utilizado e consequente adesão ao tratamento, frequência de doses. A aplicabilidade do impacto orçamentário é limitada pelos diversos esquemas posológicos disponíveis. Uma vez que se recomenda que a dose seja ajustada para a menor dose na qual o controle efetivo dos sintomas seja mantido, permitindo que os pacientes possam migrar para outras apresentações.

8. RECOMENDAÇÃO DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

As agências de tecnologias em saúde do Reino Unido (NICE - The National Institute for Health and Care Excellence) (51), Canadá (CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) (52), Escócia (SMC - Scottish Medicines Consortium) (53) e Austrália (PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee e NPS - National Prescribing Service) (54,55) recomendam a associação de CI com LABA em pacientes adultos e pediátricos com asma não controlada. Nenhuma das agências emite recomendação específica de um medicamento ou dispositivo inalatório.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos em combinação em dose fixa (LABA + corticosteroide) potenciais para o tratamento da asma.

Utilizou-se o termo “*asthma*” no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: *Current Development Status (Indication (Asthma) Status (Phase 3 Clinical or Launched or Registered or Pre-registration) Link to highest status)*.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas.

Os dados de situação regulatória foram consultados nos sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Detectaram-se as combinações formoterol + mometasona e indacaterol + mometasona (Quadro 17).

Quadro 17: Medicamentos em combinação em dose fixa (LABA + corticosteroide) potenciais para o tratamento da asma

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para asma
Formoterol + mometasona	Agonista de receptor β_2 adrenérgico/ligante de receptor de glicocorticoide	Inalatória	Fase 3	Anvisa Sem registro EMA Descontinuado FDA Registrado (2010)
Indacaterol + mometasona	Agonista de receptor β_2 adrenérgico/ligante de receptor de glicocorticoide	Inalatória	Fase 3	Anvisa e FDA Sem registro EMA Registrado (2020)

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 05/07/2021.**

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.

A combinação formoterol + mometasona possui registro no *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de pacientes com asma desde o ano 2010, mas em 2019 houve inclusão em bula da indicação para pacientes a partir dos 5 anos de idade. Assim como a combinação proposta para incorporação (formoterol + budesonida), o medicamento é administrado por via inalatória, duas vezes ao dia (1,2). O medicamento não é indicado para o alívio de episódios agudos de broncoespasmo (1).

O indacaterol + mometasona foi aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) em maio de 2020, com indicação para tratamento de manutenção de indivíduos a partir 12 anos de idade com asma não adequadamente controlada com corticosteroides inalatórios e β_2 agonistas de curta duração. De acordo com a bula, o medicamento deve ser administrado por via inalatória uma vez ao dia (3).

Localizaram-se as patentes PI0311557-7 (concedida em 28/07/2020, com validade até 28/07/2030) e PI0508578-0 (concedida em 24/09/2020 e válida até 24/09/2030) referentes ao Seretide Spray no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). Com relação ao Seretide Diskus, não foram identificadas patentes vigentes (4).

10. IMPLEMENTAÇÃO

Para implementação do Salmeterol + Fluticasona, o PCDT para Asma deve ser atualizado inserindo e condicionando o uso do medicamento para tratamento de pacientes com asma pediátricos e adultos do grupo I em classe funcional III como alternativa ao iloprostá em pacientes tratados com (ERA + PDE5i).

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A asma é uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. Afeta tanto adultos quanto crianças e é a doença crônica mais comum entre essas últimas. A base do tratamento é constituída por corticosteroide inalatório associado ou não a um β 2-agonista de longa duração, podendo ser necessário associar β 2-agonista de curta duração ou antagonista muscarínico de longa duração.

Mesmo com as tecnologias atualmente disponíveis no SUS, o controle da doença ainda não é o ideal, levando a alto número de hospitalizações pela doença no país. Com isso, a disponibilidade de tecnologias adicionais que promovam controle da asma de forma eficaz e segura, facilitando a adesão dos pacientes seria benéfica para os resultados clínicos

Foi avaliada, a partir de uma demanda externa, a incorporação da associação de salmeterol/fluticasona (Seretide) em todas as seis apresentações disponíveis em dispositivos diskus e spray. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar todas as evidências disponíveis que avaliassem a eficácia e segurança de propionato de fluticasona/ xinofoato de salmeterol em comparação com as terapias atualmente disponíveis no SUS em pacientes com quatro anos ou mais com Asma. No total, 24 estudos foram incluídos pelo demandante (18 ECR, 1 análise combinada de dois ECR, 3 análises post-hoc e ,1 análise de extensão aberta de 1 ECR e 1 revisão sistemática com meta-análise). Na avaliação crítica foram excluídos os estudos que utilizaram como comparador terapias sem associação de CI+LABA restando 16 estudos incluídos. Destes três usaram como comparador a beclometasona/formoterol. Os estudos não demonstraram diferença estatística significativa entre os desfechos analisados de eficácia como função pulmonar, qualidade de vida, exacerbações e hospitalizações, sem diferenças no perfil de segurança.

Partindo da premissa de equivalência terapêutica foi elaborado um modelo de custo-minimização pelo demandante onde foi utilizada uma abordagem simples e direta considerando apenas o valor do medicamento e sua dose máxima diária. Os resultados de custos para o tratamento com Salmeterol/ fluticasona para qualquer apresentação foi de R\$391,04 em relação ao Formoterol budesonida que para a dosagem de 6/200 mcg foi R\$1008,19 e para 12/400 mcg foi de R\$1940,04. O demandante não realizou análise de sensibilidade não permitindo identificar parâmetros que possam impactar os custos totais da análise. Ao realizarmos uma nova

análise buscando os valores mínimos de compra do formoterol/budesonida no BPS uma das apresentações teve o valor de aquisição bem inferior ao proposto pelo demandante sendo economicamente favorável para o SUS.

A análise de impacto orçamentário foi realizada a partir de pessoas com 4 anos de idade ou mais com asma. Os resultados da análise de impacto orçamentário estimam uma economia de recursos acumulada em 5 anos de aproximadamente R\$ 72.207.356 em relação ao cenário de referência demonstrando ser economicamente favorável a incorporação do salmeterol/fluticasona para o SUS.

As agências internacionais de ATS recomendam a associação de CI com LABA em pacientes adultos e pediátricos com asma não controlada. Nenhuma das agências emite recomendação específica de um medicamento ou dispositivo inalatório.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 101ª Reunião Ordinária, no dia 01 de setembro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do Propionato de Fluticasona / Xinafoato de Salmeterol no tratamento de pacientes com asma a partir de quatro anos de idade. Os membros da Conitec consideraram que há incertezas da real economia da tecnologia em comparação ao Formoterol /budesonida que está disponível no SUS.

13. REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). Global Strategy for Asthma; 2020. 211 p.
2. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK, ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr.* 2006;82(5):341–6.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: Prevention. Global Strategy for Asthma; 2019. 86 p.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Global Strategy for Asthma; 2019. 201 p.
5. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract. Asthma Research and Practice;* 2017;3(1):1–11.

6. National Heart Lung and Blood Institute. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Asthma Education and Prevention Program Expert. Springer International Publishing; 2007. 440 p.
7. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5(S1):S2–6.
8. Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2018. 2018. 92 p.
9. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(1):114–25.
10. Ministério da Saúde(Brasil). Asma atinge 6,4 milhões de brasileiros [Internet]. 2015 [cited 2019 Dec 10]. Available from: <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/35040-asmaatinge-6-4-milhoes-de-brasileiros>
11. Boulet L. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med*. 2012;5(3):377–93.
12. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2009;9(1):24.
13. Inserro A. CDC Study Puts Economic Burden of Asthma at More Than \$80 Billion Per Year [Internet]. The American Journal Of Managed Care. 2018. Available from: <https://www.ajmc.com/newsroom/cdc-study-puts-economic-burden-of-asthma-atmore-than-80-billion-per-year>
14. Pizzichini M, Carvalho-Pinto R, Cançado J, Rubin A, Neto A, Cardoso A, et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2020. *J Bras Pneumol*. 2020;46(1):e20190307.
15. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria No 1.317 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Asma. 2013.
16. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Banco de dados de atendimentos em saúde pública do Governo Federal [Internet]. Available from: <http://datasus.saude.gov.br/sistema-integrado-de-informatizacao-de-ambientehospitalar/banco-de-dados>
17. Ford E, Mannino D, Homa D, Gwynn C, Redd S, Moriarty D, et al. Self-reported asthma and health-related quality of life: findings from the behavioral risk factor surveillance system. *Chest*. 2003;123:119–27.
18. Boulet L. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med*. 2012;5(3):377–93.
19. Cançado JED, Penha M, Gupta S, Li VW, Julian GS, Moreira E de S. Respira project: Humanistic and economic burden of asthma in Brazil. *J Asthma*. 2019;56(3):244–51.
20. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, Lee S, Roberts MS, Kaur R, et al. Dosing Frequency and Medication Adherence in Chronic Disease. *J Manag Care Pharm*. 2012 Sep;18(7):527–39.
21. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2009;9(1):24.
22. Campos H. Asma: suas origens, seus mecanismos inflamatórios e o papel do corticosteróide. *Rev Bras Pneumol Sanitária*. 2007;15(1):47–60.
23. GSK. Seretide® Diskus® [BULA]. 2018. p. 33.

24. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (ANVISA). Consultas - Detalhe do Produto: SERETIDE [Internet]. 2020. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351177303200401/?nomeProduto=seretide>
25. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
26. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;4008.
27. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.o Development Group. 2019. 68 p.
28. FitzGerald J, Boulet L, Follows R. CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. *Clin Ther*. 2005;27(4):393–406.
29. Price DB, Williams AE, Yoxall S. Salmeterol/fluticasone stable-dose treatment compared with formoterol/budesonide adjustable maintenance dosing: impact on health-related quality of life. *Respir Res*. 2007 Dec 4;8(1):46.
30. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J*. 2005 Nov 1;26(5):819–28.
31. Vogelmeier C, Naya I, Ekelund J. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in Asian patients (aged ≥ 16 years) with asthma: A sub-analysis of the COSMOS study. *Clin Drug Investig*. 2012;32(7):439–49.
32. Lötvall J, Langley S, Woodcock A. Inhaled steroid/long-acting β_2 agonist combination products provide 24 hours improvement in lung function in adult asthmatic patients. *Respir Res*. 2006 Dec 18;7(1):110.
33. Bousquet J, Boulet L-P, Peters MJ, Magnussen H, Quiralte J, Martinez-Aguilar NE, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med*. 2007 Dec;101(12):2437–46.
34. Aalbers R. Fixed or Adjustable Maintenance-Dose Budesonide/Formoterol Compared with Fixed Maintenance-Dose Salmeterol/Fluticasone Propionate in Asthma Patients Aged ≥ 16 Years. *Clin Drug Investig*. 2010;30(7):439–51.
35. Hozawa S, Terada M, Hozawa M. Comparison of budesonide/formoterol Turbuhaler with fluticasone/salmeterol Diskus for treatment effects on small airway impairment and airway inflammation in patients with asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011 Oct;24(5):571–6.
36. Barnes N, van Noord JA, Brindicci C, Lindemann L, Varoli G, Perpiña M, et al. Stepping across controlled asthmatic patients to extrafine beclometasone/formoterol combination. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013 Oct;26(5):555–61.
37. Akamatsu T, Shirai T, Kato M, Yasui H, Hashimoto D, Fujisawa T, et al. Switching from salmeterol/fluticasone to formoterol/budesonide combinations improves peripheral airway/alveolar inflammation in asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014 Feb;27(1):52–6

38. Hozawa S, Terada M, Hozawa M. Comparison of the effects of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy with fluticasone/salmeterol fixed-dose treatment on airway inflammation and small airway impairment in patients who need to step-up from inhaled corticosteroid monotherapy. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014 Apr;27(2):190–6.
39. Papi A, Paggiaro P, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy.* 2007 Oct;62(10):1182–8.
40. Papi A, Nicolini G, Crimi N, Fabbri L, Olivieri D, Rossi A, et al. Step-down from high dose fixed combination therapy in asthma patients: a randomized controlled trial. *Respir Res.* 2012;13:1–10.
41. Scichilone N, Battaglia S, Sorino C, Paglino G, Martino L, Paternò A, et al. Effects of extrafine inhaled beclomethasone/formoterol on both large and small airways in asthma. *Allergy.* 2010 Jan 28;65(7):897–902.
42. Hsieh M-J, Lin Y-C, Lai R-S, Wu C-L, Lai C-L, Wang C-C, et al. Comparative efficacy and tolerability of beclomethasone/formoterol and fluticasone/salmeterol fixed combination in Taiwanese asthmatic patients. *J Formos Med Assoc.* 2018 Dec;117(12):1078–85.
43. Lasserson TJ, Ferrara G, Casali L. Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD004106.
44. Aalbers R, Backer V, Kava TTK, Omenaas ER, Sandström T, Jorup C, et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin.* 2004 Jan 12;20(2):225–40.
45. Dahl R, Chuchalin A, Gor D, Yoxall S, Sharma R. EXCEL: A randomised trial comparing salmeterol/fluticasone propionate and formoterol/budesonide combinations in adults with persistent asthma. *Respir Med.* 2006 Jul;100(7):1152–62.
46. Busse WW, Shah SR, Somerville L, Parasuraman B, Martin P, Goldman M. Comparison of adjustable- and fixed-dose budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler and fixed-dose fluticasone propionate/salmeterol dry powder inhaler in asthma patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Jun;121(6):1407–1414.e6.
47. O'Connor RD, Patrick DL, Parasuraman B, Martin P, Goldman M. Comparison of Patient Reported Outcomes During Treatment With Adjustable- and Fixed-Dose Budesonide/Formoterol Pressurized Metered-Dose Inhaler Versus Fixed-Dose Fluticasone Propionate/Salmeterol Dry Powder Inhaler in Patients With Asthma. *J Asthma.* 2010;47(2):217–23.
48. Kuna P. Treatment Comparison of Budesonide/Formoterol with Salmeterol/Fluticasone Propionate in Adults Aged ≥16 Years with Asthma. *Clin Drug Investig.* 2010 Sep;30(9):565–79.
49. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2020. Available from: <https://bps.saude.gov.br/login.jsf>
50. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da População [Internet]. 2018. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>

51. (NICE). NI for H and CE. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management, 2017 [Internet]. 2017. Available from: www.nice.org.uk/guidance/NG80
52. Long-acting beta(2)-agonist and inhaled corticosteroid combination therapy for adult persistent asthma: systematic review of clinical outcomes and economic evaluation. CADTH Technol Overv. 2010;1(3):e0120. 22.
53. Scottish Medicines Consortium. budesonide/formoterol 100/6, 200/6 turbobaler (Symbicort SMART®) No. (362/07) [Internet]. NHS Scotland. 2007. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1383/budesonideformoterolturbobaler_symbicortsmart_36207.pdf
54. PBAC. Pharmaceutical Benefits Scheme Medicines Used to Treat Asthma in Children - Report to Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [Internet]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/reviews/asthma-childrenfiles/final-asthma-report-for-publication.pdf> 24.
55. National Prescribing Service (NPS). MedicineWise - Australian Government Department of Health [Internet]. Available from: <https://www.nps.org.au/radar/articles/budesonide-with-formoterol-for-mild-asthma-new-pbslistings>
55. Merck Sharp & Dohme Corp. Dulera - 100 mcg/5 mcg (mometasone furoate 100 mcg and formoterol fumarate dihydrate 5 mcg); 200 mcg/5 mcg (mometasone furoate 200 mcg and formoterol fumarate dihydrate 5 mcg). Manufactured by 3M Health Care Ltd., Loughborough, United Kingdom.
56. U S Food and Drug Administration [Internet]. [citado 2 de dezembro de 2018]. Disponível em: <https://www.fda.gov/>
57. Novartis Europharm Limited. Aectura Breezhaler -125 mcg/62.5 mcg; 125 mcg/127.5 mcg; 125 mcg/260 mcg. Manufacturer: Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429. Nuremberg, Germany.
58. Página Inicial do INPI - Instituto Nacional de Propriedade Intelectual [Internet]. <https://www.gov.br> Instituto Nacional da Propriedade Industrial. [citado 24 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial>



Conitec



