

Brasília, DF | Setembro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 935

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

2024 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP

Altacílio Aparecido Nunes

Andrea Queiróz Ungari

Leonardo Régis Leira Pereira

Revisão Técnica

Coordenação Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Denis Satoshi Komoda

Perspectiva do Paciente

Coordenação de Incorporação de tecnologias – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrija Oliveira Almeida

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da Consulta Pública

Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia - UFBA

Chaiane dos Santos

Fábio de Souza Chagas

Martin Mezza

Mônica de Oliveira Nunes de Torrenté

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aramís Tupiná Alcântara de Moreira CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Aline do Nascimento CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

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

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

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

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

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias

em Saúde (Rebrats).

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

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

A legislação prevê no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

Lista de tabelas

Tabela 1. Resultados para os desfechos VEF1, risco de exacerbações e mudança na escala de St. George.....	25
Tabela 2. Custos mensais dos tratamentos aplicados na Análise de custo-minimização.	35
Tabela 3. Resultado da Análise de Custo-Minimização comparando os custos de FF/UMEC/VI com as outras opções terapêuticas.	36
Tabela 4. Custos unitários e anuais dos tratamentos comparados no impacto orçamentário..	38
Tabela 5. <i>Market share</i> cenário atual sem FF/UMEC/VI.	40
Tabela 6. <i>Market share</i> cenário projetado com FF/UMEC/VI.	40
Tabela 7. Cenário atual sem FF/UMEC/VI, com as terapias triplas aberta (UMEC/VI + BUD ou BECL e TIO/OLO + BUD ou BECL).....	41
Tabela 8. Cenário projetado com a incorporação da associação tripla FF/UMEC/VI, mantendo as opções terapêuticas UMEC/VI + BUD ou BECL e TIO/OLO + BUD ou BECL.....	42
Tabela 9. Impacto orçamentário incremental com incorporação de FF/UMEC/VI <i>versus</i> UMEC/VI + BUD ou BECL <i>versus</i> TIO/OLO + BUD ou BECL.....	43
Tabela 10. Resultados de custo-efetividade por paciente para FF/UMEC/VI <i>versus</i> UMEC/VI + BECL.....	54
Tabela 11. Resultados de custo-efetividade por paciente para FF/UMEC/VI <i>versus</i> UMEC/VI + BECL.....	56
Tabela 12. Resultados de RCUI e RCEI por paciente para FF/UMEC/VI <i>versus</i> BDP/FOR/GLY... ..	58
Tabela 13. Parâmetros da análise de impacto orçamentário FF/UMEC/VI <i>versus</i> terapia tripla em múltiplos dispositivos.....	61
Tabela 14. Parâmetros epidemiológicos utilizados para cálculo da população elegível no impacto orçamentário.....	63
Tabela 15. Estimativa da população elegível para o período de 2024 a 2028.	63
Tabela 16. <i>Market share</i> cenário atual sem FF/UMEC/VI.	64
Tabela 17. <i>Market share</i> do cenário projetado com FF/UMEC/VI.	64
Tabela 18. Impacto orçamentário para FF/UMEC/VI <i>versus</i> UMEC/VI + BUD ou BECL <i>versus</i> TIO/OLO + BUD ou BECL (Cenário por método epidemiológico).....	65
Tabela 19. Estimativa de pacientes elegíveis ao tratamento com terapia tripla pelo método de demanda aferida.....	67
Tabela 20. Impacto orçamentário para FF/UMEC/VI <i>versus</i> UMEC/VI + BUD ou BECL <i>versus</i> TIO/OLO + BUD ou BECL (Cenário demanda aferida).	67
Tabela 21. Custos unitários e anuais considerando custos logísticos - FF/UMEC/VI <i>versus</i> BDP/GLY/FOR.....	69
Tabela 22. Impacto orçamentário de FF/UMEC/VI <i>versus</i> BDP/GLY/FOR - população estimada por dados epidemiológicos.	70
Tabela 23. Impacto orçamentário de FF/UMEC/VI <i>versus</i> BDP/FOR/GLY - população por demanda aferida (DATASUS).	70

Lista de quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	15
Quadro 2. Preço da tecnologia.	17
Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> [desfechos] e <i>study types</i> [tipos de estudos]) elaborada pelo demandante.	17
Quadro 4. Estratégias de busca de evidências nas bases de dados realizada pelo demandante.....	19
Quadro 5. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante e os incluídos pela Secretaria-Executiva da Conitec.	21
Quadro 6. Avaliação da qualidade de evidência através da ferramenta GRADE comparando-se terapia tripla com FF/UMEC/VI e terapia dupla com ICS/LABA ou LABA/LAMA.	30
Quadro 7. Avaliação da qualidade de evidência através da ferramenta GRADE comparando-se terapia tripla com FF/UMEC/VI e terapia tripla aberta.	31

Quadro 8. Resumo das características da análise de econômica (custo-minimização).	32
Quadro 9. Apresentação, posologia e quantidades máxima e mínima de doses mensais de cada um dos medicamentos considerados na análise de custo-minimização.	34
Quadro 10. Parâmetros epidemiológicos utilizados para cálculo da população elegível no impacto orçamentário.	38
Quadro 11. Estimativa da população elegível para os períodos de 2024 a 2028.	38
Quadro 12. Medicamentos para o tratamento de adultos com DPOC grave e muito grave.	45
Quadro 13. Elementos favoráveis à incorporação de FF/UMEC/VI para o tratamento de pacientes com DPOC grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4) com perfil exacerbador e sintomático (Grupo D), segundo as contribuições da CP nº 44/2024.	48
Quadro 14. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 20/2024 sobre resultados positivos/facilidades e resultados negativos/dificuldades relacionados à experiência com a tecnologia em avaliação.	49
Quadro 15. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 44/2024 sobre resultados positivos/facilidades e negativos/dificuldades relacionados à experiência com outras tecnologias.	50
Quadro 16. Resumo das características da análise de econômica (custo-utilidade e custo-efetividade).	53
Quadro 17. Resumo dos resultados da avaliação econômica - avaliação inicial <i>versus</i> novas avaliações.	60

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	20
Figura 2. Estados de transição de saúde empregados no modelo de Markov.	53
Figura 3. Gráfico de tornado para FF/UMEC/VI <i>versus</i> UMEC/VI + BECLO.	55
Figura 4. Diagrama de custo-efetividade de FF/UMEC/VI <i>versus</i> UMEC/VI + BECLO.	56
Figura 5. Gráfico de tornado para FF/UMEC/VI <i>versus</i> UMEC/VI.	57
Figura 6. Diagrama de custo-efetividade de FF/UMEC/VI <i>versus</i> UMEC/VI.	57
Figura 7. Gráfico de tornado para FF/UMEC/VI <i>versus</i> BDP/FOR/GLY.	58
Figura 8. Diagrama de custo-efetividade - FF/UMEC/VI <i>versus</i> BDP/FOR/GLY.	59
Figura 9. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade univariada da AIO – estimativa de população por método epidemiológico.	65
Figura 10. Análise de sensibilidade probabilística do IO em 5 anos.	66
Figura 11. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade univariada do impacto orçamentário - população aferida.	68
Figura 12. Análise de sensibilidade probabilística do impacto orçamentário acumulado em 5 anos - população por demanda aferida.	68

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO.....	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	INTRODUÇÃO	12
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	12
4.2	Classificação da DPOC e Tratamento recomendado	13
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	15
6.	PREÇO PROPOSTO	17
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	17
7.1	Efeitos desejáveis da tecnologia	25
7.2	EFEITOS INDESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA.....	30
7.3	CERTEZA GERAL DAS EVIDÊNCIAS (GRADE).....	30
7.4	Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	31
8.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	32
8.1	Avaliação econômica	32
8.2	Análise de impacto orçamentário	37
9.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS.....	43
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	44
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
12.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	46
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	47
14.	CONSULTA PÚBLICA.....	47
15.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	75
16.	DECISÃO	75
17.	REFERÊNCIAS.....	76

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação de furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol 100/62,5/25 mcg, para pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4) com perfil exacerbador e sintomático (Grupo D), demandada pela GlaxoSmithKline Brasil Ltda, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

A elaboração deste relatório é resultado da parceria entre a Secretaria-Executiva da Conitec e o Nats do HC da USP de Ribeirão Preto.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol (FF/UMEC/VI) 100/62,5/25 mcg.

Indicação: Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave a muito grave (grau de obstrução *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* [GOLD 3 e 4]) com perfil exacerbador e sintomático (Grupo D).

Demandante: GlaxoSmithKline Brasil LTDA.

Introdução: A DPOC é caracterizada por uma obstrução progressiva do fluxo de ar que não é totalmente reversível. Os pacientes apresentam sintomas como dispneia, tosse, sibilância, produção de secreção e exacerbações, além de consequências sistêmicas como descondicionamento físico, fraqueza muscular, perda de peso e desnutrição que contribuem para a gravidade das manifestações clínicas. O diagnóstico da DPOC é feito por uma combinação de histórico clínico e exames (laboratoriais e espirometria). Seu tratamento considera fatores relacionados ao paciente, bem como características e gravidade da doença. Visando otimizar a terapia inalatória, reduzir a frequência e a severidade das exacerbações, novos tratamentos, tais como a terapia inalatória tripla, devem ser considerados no manejo destes pacientes. De acordo com o PCDT da DPOC, os medicamentos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) são broncodilatadores de ação curta (salbutamol, fenoterol, ipratrópio) recomendados para pacientes com sintomas leves e intermitentes. Já para pacientes com sintomas mais presentes e baixo risco, recomenda-se formoterol (FOR) ou salmeterol em uso regular ou UMEC/VI, com corticóide inalatório (ICS). Para pacientes de alto risco e poucos sintomas, FOR ou salmeterol (manutenção) ou ipratrópio ou broncodilatador duplo de longa ação com antimuscarínico (LAMA) + agonista beta-2 adrenérgico (LABA), UMEC/VI ou TIO/OLO, com ICS nos casos com volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) < 50%. Em pacientes de alto risco com muitos sintomas, broncodilatador beta-2 adrenérgico de longa ação associado a ICS em uso regular (manutenção) ou ipratrópio ou UMEC/VI ou TIO/OLO nos casos com VEF1 < 50%.

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

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

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

Análise de impacto orçamentário: Considerando o horizonte temporal de 5 anos, a análise de impacto orçamentário (AIO), sem análise de sensibilidade, sugere que a incorporação de FF/UMEC/VI, traria economia acumulada de R\$ 111.646.038,00 *versus* as opções de terapias triplas abertas atualmente

disponíveis no SUS (UMEC/VI + BUD ou BECL e TIO/OLO + BUD ou BECL).

Recomendações internacionais: O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) da Inglaterra relata que esta terapia tripla beneficia os pacientes que utilizam LABA + ICS, em comparação com as pessoas que tomam LAMA/LABA. A *Canadian Drug Agency* (CDA-AMC) recomenda-se o uso diante dos seguintes critérios: DPOC moderada a grave, conforme definido por espirometria; e em risco de exacerbações apesar de um broncodilatador de ação prolongada (LAMA ou LABA); ou sintomático ou em risco de exacerbações apesar de LAMA/LABA ou ICS/LABA; ou atualmente em LAMA/ICS/LABA. Na Austrália, a tecnologia foi recomendada pelo *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) para uso mediante enquadramento em critérios clínicos de tratamento. Na Escócia, o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomenda o uso da tecnologia em pacientes com DPOC grave ($VEF1 < 50\%$ do normal previsto) com uso restrito.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foi identificada uma tecnologia para o tratamento de adultos com DPOC grave a muito grave, a terapia tripla composta por BUD 160 mcg + glicopirrônio (G) 9 mcg + FOR 4,8 mcg, disponível em único inalador dosimetrado, com registro na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA). Ademais, foram localizadas terapias adjuvantes à terapia LAMA/LABA ou ICS/LAMA/LABA: astegolimabe, dupilumabe, mepolizumabe, tozoraquimabe, benralizumabe, itepequimabe e tanimilaste. Todas encontram-se em fase 3 de pesquisa clínica na Europa, Estados Unidos ou Brasil.

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

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

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 129ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 9 de maio de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de FF/UMEC/VI 100/62,5/25 mcg, para pacientes com DPOC grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4) com perfil exacerbador e sintomático (Grupo D). Foram feitos comentários sobre as incertezas quanto a população e o comparador.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 44 foi realizada entre os dias 15/07/2024 e 05/08/2024, recebendo o total de 796 contribuições, das quais 778 (98%) acham que a tecnologia deve ser incorporada no SUS, 2% (n=12) acham que não deve ser incorporada e 1% (n=6) não possui opinião formada. Todas as contribuições foram submetidas à análise de conteúdo temática. Os participantes da consulta pública mencionaram como resultados positivos e facilidade, a melhora da qualidade de vida, eficácia, melhora dos sintomas, comodidade posológica e melhora da adesão. Como resultados negativos e dificuldades foram apontados o alto custo, a ausência na rede pública, a dificuldade de uso do dispositivo e as reações adversas da tecnologia. Respondentes com experiência no uso das tecnologias combinadas destacaram a facilidade de uso, a redução das exacerbações, a melhora da qualidade de vida e da adesão ao tratamento, e a eficácia. Como aspectos negativos, foram citados a dificuldade de uso do dispositivo, o aumento de custo, a presença de reações adversas, a piora da adesão ao tratamento e a dificuldade posológica. Foram apresentados pelo demandante os resultados de custo-utilidade e custo-efetividade em um horizonte temporal de “lifetime”, utilizando

comparadores da prática clínica do SUS e outra tecnologia similar, uma terapia tripla em dispositivo único. Todas as sugestões da plenária da Conitec foram atendidas. Além disso, o demandante propôs um novo preço de incorporação, reduzindo de R\$ 116,32 para R\$ 79,00, uma diminuição de 32,09% em relação à proposta original e de 74,99% em relação ao PF18%. Foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário utilizando-se dados de demanda aferida e a nova proposta de preço. O impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos foi de – R\$ 258.406.621,00.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, em sua 133ª Reunião Ordinária, realizada no dia 05/09/2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação de FF/UMEC/VI para o tratamento de DPOC grave a muito grave (GOLD 3 e 4) com perfil exacerbador, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Para essa decisão foi considerada o aumento do leque terapêutico para esta condição, a facilidade posológica bem como o potencial de economia para o sistema. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 932/2024.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica grave a muito grave (GOLD 3 e 4) com perfil exacerbador, publicada no Diário Oficial da União nº194, seção 1, página 84, publicada em 07 de outubro de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO*	
Preço CMED	PMVG = R\$ 258,19; PF(18%) = R\$ 329,03
Preço final proposto para incorporação	R\$ 79,00
Desconto sobre preço CMED (PMVG 18%)	69,4%
Custo de tratamento por paciente	R\$ 950,88
RCEI final	– R\$ 7.064,23 (em relação à terapia tripla em dispositivos não únicos).
População estimada	100.319 no 1º ano e 102.646 no 5º ano
Impacto Orçamentário Incremental	R\$ 258.406.621(em relação à terapia tripla em dispositivos não únicos). R\$ 20.436.848 (em relação à terapia tripla fechada com dispositivo único – Timbow®)

*De acordo com a nova avaliação econômica apresentada na Consulta Pública.

4. INTRODUÇÃO

4.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA

A DPOC é uma doença inflamatória, lenta e progressiva, que afeta as vias aéreas, os alvéolos e a microvasculatura. É caracterizada pela limitação irreversível do fluxo de ar (1), sendo os sintomas mais frequentes a dispneia, tosse, produção de catarro, sibilos, aperto no peito e congestão torácica. O tabagismo representa o principal fator de risco associado à DPOC (1), sendo que essa doença é uma das principais causas de morte no mundo (2). A suspeita do diagnóstico deve ocorrer em pessoas com mais de 35 anos que tenham um fator de risco, como histórico de tabagismo, e que apresentem um ou mais dos seguintes sintomas (3-5): falta de ar por esforço, tosse crônica, produção regular de escarro, bronquite frequente no inverno e chiado no peito. A triagem para DPOC em pessoas assintomáticas não é recomendada (3-5). Na hipótese diagnóstica de DPOC, deve ser perguntado ao paciente se ele apresenta (3,4): perda de peso, fadiga, riscos ocupacionais, tolerância reduzida ao exercício, dor no peito, despertar à noite com falta de ar, inchaço no tornozelo e hemoptise. A critério médico, o diagnóstico pode ser complementado por outros exames, como radiografia de tórax, hemograma, oximetria em repouso, eletrocardiograma em repouso, ecocardiograma e dosagem de alfa-1-antitripsina (6-8).

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

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

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

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

PLATINO estimou que cerca de 9% das pessoas acima de 40 anos de idade em São Paulo possuem a doença, porém apenas um terço dos pacientes diagnosticados durante o estudo tinha conhecimento do diagnóstico previamente (16), dado que demonstra o quanto o subdiagnóstico ainda é um grande desafio na abordagem da DPOC.

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

4.2 CLASSIFICAÇÃO DA DPOC E TRATAMENTO RECOMENDADO

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

A seguir estão apresentadas as estratificações de risco:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

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

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

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

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

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

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

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

Fonte: Glaxosmithkline Brasil LTDA, 2023 (29).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Reações adversas: Reação muito comum ($>1/10$): nasofaringite. Reações comuns ($>1/100$ e $<1/10$): pneumonia, infecção do trato respiratório superior, bronquite, faringite, rinite, sinusite, gripe, candidíase oral e de faringe, infecção do trato urinário, infecção viral do trato respiratório, cefaleia, tosse, dor orofaríngea, disfonia, artralgia, dor no peito, constipação. Reações incomuns ($>1/1.000$ e $<1/100$): disgeusia, taquicardia supraventricular, taquicardia, fibrilação atrial, fraturas, boca seca. Dados pós-comercialização - Reações raras ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, angiodema, urticaria e rash (29).

6. PREÇO PROPOSTO

Quadro 2. Preço da tecnologia.

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

Fonte: Elaborada pelos revisores.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

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

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

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

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

Fonte: Dossiê do demandante.

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

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

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

O questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória é utilizado para a avaliação de qualidade de vida em pacientes com DPOC. Esse questionário contém três componentes (sintomas, atividade e impactos) divididos em 76 itens. É autoadministrado e pode ser lido para pacientes analfabetos (32).

A estratégia de busca foi elaborada de acordo com a base a ser pesquisada utilizando o *Medical Subject Headings* (MeSH) e sinônimos correlatos (em inglês, *entry-terms*) para localizar e recuperar as evidências disponíveis. A busca foi realizada no dia 27/10/2023 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), Scopus (*Excerpta Medica dataBASE*), Cochrane Library e LILACS (*Latin American and Caribbean Health Science Literature*). Adicionalmente, buscas manuais foram feitas nas referências dos estudos incluídos, com o intuito de capturar todas as

publicações que avaliaram o uso de FF/UMEC/VI. As estratégias foram compostas por termos como “*chronic obstructive pulmonary disease*” e “*fluticasone/umeclidinium/vilanterol*”, combinados com operadores booleanos AND/OR/NOT. Não foram aplicadas restrições de idioma ou data de publicação. As estratégias de buscas completas utilizadas para cada base de dados estão apresentadas no Quadro 4.

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

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
MedLine via PubMed	#1 (Fluticasone [MeSH] OR Fluticasone [TIAB]) AND (GSK573719 [Supplementary Concept] OR umeclidinium [TIAB]) AND (vilanterol [Supplementary Concept] OR vilanterol [TIAB]) OR Trelegy [TIAB] OR “fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol” [TIAB] OR “FF/UMEC/VI” [TIAB] OR ELLIPTA [TIAB] OR “fluticasone/umeclidinium/vilanterol” [TIAB] OR “ICS/LABA/LAMA” [TIAB] #2 “chronic obstructive pulmonary disease” [TIAB] OR COPD [TIAB] OR Pulmonary Disease, Chronic Obstructive [MeSH] OR (“Chronic Obstructive” [TIAB] AND (“Lung Disease” [TIAB] OR “Pulmonary Diseases*” [TIAB] OR “Airway Disease” [TIAB])) #3 #1 AND #2	288
Lillacs	#1 (fluticasona AND umeclidínio AND vilanterol) OR (fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol) OR (trelegy OR ff/umec/vi OR “fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol”) OR (fluticasone AND vilanterol AND umeclidinium) #2 Filter: exclude Medline #3 #1 AND #2	1
Scopus	#1 TITLE-ABS(“Fluticasone” AND “umeclidinium” AND “vilanterol”) OR TITLE-ABS(“Trelegy” OR “fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol” OR “FF/UMEC/VI” OR “ELLIPTA” OR “fluticasone/umeclidinium/vilanterol” OR “ICS/LABA/LAMA”) #2 TITLE-ABS(“chronic obstructive pulmonary disease” OR “COPD”) OR (TITLE-ABS(“Chronic Obstructive”) AND TITLE-ABS(“Lung Disease” OR “Pulmonary Diseases*” OR “Airway Disease”)) #3 INDEX(medline) #4 (#1 AND #2) AND OT (#3)	64
The Cochrane Library	#1 (“Fluticasone”:ti,ab AND “umeclidinium”:ti,ab AND “vilanterol”:ti,ab) OR (“Trelegy”:ti,ab OR “fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol”:ti,ab OR “FF/UMEC/VI”:ti,ab OR “ELLIPTA”:ti,ab OR “fluticasone/umeclidinium/vilanterol”:ti,ab OR “ICS/LABA/LAMA”:ti,ab) #2 (“chronic obstructive pulmonary disease”:ti,ab OR “COPD”:ti,ab) OR ((“Chronic Obstructive”:ti,ab) AND (“Lung Disease”:ti,ab OR “Pulmonary Diseases*”:ti,ab OR “Airway Disease”:ti,ab)) #3 “Conference Abstract”:pt OR “Journal: Conference Abstract”:pt #4 (Pubmed):an #5 (#1 AND #2) NOT (#3 OR #4)	150

Fonte: Dossiê do demandante.

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

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

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

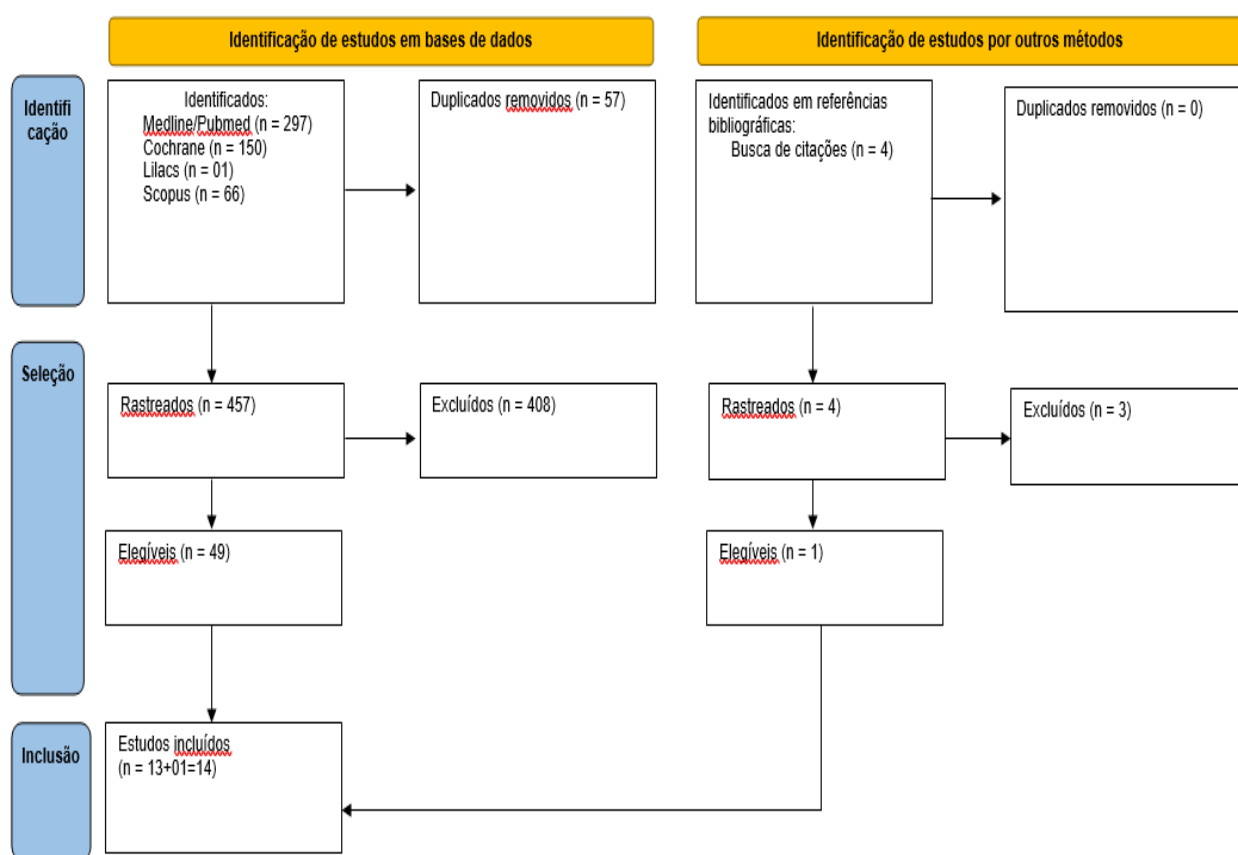


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

Fonte: Elaborada pelos revisores.

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

Quadro 5. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante e os incluídos pela Secretaria-Executiva da Conitec.

Estudos selecionados pelo demandante	Tipo de estudo	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
		Incluídos	Excluídos - Motivos
Lai <i>et al.</i> , 2022 (33)	RS	X	
Calzetta <i>et al.</i> , 2021 (34)	RS	X	
Long <i>et al.</i> , 2021 (35)	RS	X	
Ferguson <i>et al.</i> , 2020 (36)	RS	X	
Bourdin <i>et al.</i> , 2021 (37)	RS	X	
Calzetta <i>et al.</i> , 2019 (38)	RS	X	
Lai <i>et al.</i> , 2019 (39)	RS	X	
Cazzola <i>et al.</i> , 2018 (40)	RS	X	
Zayed <i>et al.</i> , 2019 (41)	RS	X	
Ding <i>et al.</i> , (2022) (42)	RS	X	
Ismaila <i>et al.</i> , (2022) (43)	RS	X	
Rogliani <i>et al.</i> , (2022) (44)	RS	X	
Bansal <i>et al.</i> , 2021 (45)	ECR	X	
Ferguson <i>et al.</i> , 2020 (46)	ECR	X	

Fonte: Elaborada pelos revisores.

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

Lai *et al.*, 2022 (33)

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

Calzetta *et al.*, 2021 (34)

Calzetta e colaboradores (2021) (34) conduziram uma metanálise em rede bayesiana

que avaliou a eficácia e segurança de terapia tripla com ICS/LABA/LAMA em inalador único em comparação a terapia dupla em inalador único com LABA/LAMA e ICS/LABA dos estudos ETHOS, KRONOS, IMPACT e TRILOGY.

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

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

Long et al., 2021 (35)

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

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

Ferguson e colaboradores (2020) (36) e Bourdin e colaboradores (2021) (37) conduziram metanálises em rede bayesianas com o objetivo de comparar a eficácia e segurança da terapia tripla fechada com budesonida/glicopirrônio/formoterol e outras terapias triplas fechadas ou abertas por 10 a 52 semanas. A metanálise de Ferguson e colaboradores (2020) (36) incluiu 18 estudos com 29.232 pacientes e a de Bourdin e colaboradores (2021) (37) – atualização da metanálise conduzida por Ferguson e colaboradores (2020) (36) – incluiu 19 estudos com 37.741 pacientes. A maioria dos ECRs eram de fase 3 e acompanharam os pacientes por 24 ou 52 semanas. Dois eram abertos e os demais eram duplo-cegos. Três estudos avaliaram a terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI, com 13.220 pacientes (45,2% do total de pacientes incluídos em Ferguson et al., (2020) (36) e 35%, em Bourdin et al., (2021) (37). Apesar de o objetivo primário ser a comparação de budesonida/glicopirrônio/formoterol com outras terapias triplas, os autores também avaliaram a eficácia de budesonida/glicopirrônio/formoterol em comparação a terapias duplas e monoterapia. Por isso, o alto número de pacientes incluídos. Os desfechos primários avaliados foram risco

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

Calzetta et al., 2019 (38)

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

Lai et al., 2019 (39)

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

Cazzola et al., 2018 (40)

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

Zayed et al., 2019 (41)

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

Ding et al., (2022) (42)

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

Ismaila et al., (2022) (43)

Ismaila e colaboradores (2022) (43) realizaram uma revisão sistemática com metanálise comparando terapias triplas fechadas ou abertas ICS/LABA/LAMA entre si e com terapias duplas ICS/LABA ou LABA/LAMA. Ao todo, foram utilizados 23 ensaios clínicos, somando 39.325 pacientes, destes, 15.481 (39%) de estudos com FF/UMEC/VI.

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

Rogliani et al. (2022) (44)

Rogliani e colaboradores (2022) (44) realizaram uma revisão sistemática com metanálise comparando terapias triplas fechadas ICS/LABA/LAMA entre si e com terapias duplas LABA/LAMA. Ao todo, foram utilizados quatro ECRs, somando 29.955 pacientes, destes, 15.413 (51%) de estudos com FF/UMEC/VI. Os desfechos reportados foram risco de exacerbações moderadas ou graves, FEV1, frequência e gravidade de dispneia, respostas ao questionário St. George, eventos adversos graves, ocorrência de pneumonia e mortalidade por todas as causas. Os resultados foram calculados com base nos efeitos relativos de cada intervenção para cada um dos desfechos e seus respectivos intervalos de confiança para o nível de

significância de 5%. Algumas diferenças podem ser observadas no relato de eventos adversos. Além da frequência de eventos adversos de qualquer grau e eventos adversos graves, Calzetta *et al.*, 2021 (38), Bourdin *et al.*, 2021 (37), Long *et al.*, 2021 (35), Lai *et al.*, 2019 (39), Cazzola *et al.*, 2018 (40) e Rogliani *et al.*, 2022 (44) reportaram a incidência de pneumonia; Calzetta *et al.*, 2021 (38), Long *et al.*, 2021 (35), Lai *et al.*, 2019 (39) e Rogliani *et al.*, 2022 (44) reportaram a incidência de eventos adversos cardiovasculares; Lai *et al.*, 2019 (39) reportou a frequência de hospitalização por DPOC; Calzetta *et al.*, 2021 (38), Lai *et al.*, 2019 (39), Long *et al.*, 2021 (35), Zayed *et al.*, 2019 (41) e Rogliani *et al.*, 2022 (44) reportaram mortalidade.

Bansal *et al.*, 2021 (45)

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

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

Ferguson *et al.*, 2020 (46)

Ferguson e colaboradores (2020) (46) conduziram o estudo 207608 e o estudo 207609. Tratam-se de estudos randomizados de fase 4 em duplicata, duplo-cegos, multicêntricos, triplo simulados, de não-inferioridade de terapia tripla fechada (FF/UMEC/VI) em comparação com terapia tripla aberta com budesonida/formoterol (BUD/FOR) + tiotrópio (TIO) em pacientes com DPOC. Ambos os ensaios foram realizados a partir de junho de 2018 a março de 2019, com 59 centros em quatro países no estudo 207608 e 58 centros em três países no estudo 207609. O acompanhamento foi de 12 semanas. O desfecho primário foi a mudança no VEF1 em comparação ao basal. Entre os desfechos secundários está a mudança no questionário St. George em comparação ao basal. Também foi avaliada a incidência de eventos adversos. A população da análise por intenção de tratar incluiu 728 pacientes no estudo 207608 (FF/UMEC/VI, n = 363; BUD/FOR + TIO, n = 365), e 732 pacientes no estudo 207609 (FF/UMEC/VI, n = 366; BUD/FOR + TIO, n = 366).

7.1 EFEITOS DESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA

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

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

Autor (ano)	Comparadores	Resultados
-------------	--------------	------------

VEF1		
Bansal <i>et al.</i> , 2018	Tiotrópio	A terapia tripla aumentou significativamente o VEF1 (diferença de média no dia 85 de 95 mL [IC 95%: 62-128]; p<0,001)
Cazzola <i>et al.</i> , 2018	Tiotrópio	A terapia tripla foi superior em comparação com broncodilatadores de longa duração (efeito relativo de 68,8 mL [IC 95%: 56,9 - 82,4]; p<0,001)
Ismaila <i>et al.</i> , 2022	Tiotrópio	A terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 87%
Calzetta <i>et al.</i> , 2019	ICS/LABA	A terapia tripla melhorou o VEF1 (diferença de média de 104,8 mL [IC95%: 86,7-122,9])
Cazzola <i>et al.</i> , 2018	LABA/LAMA	A terapia tripla melhorou o VEF1 (efeito relativo de 37,9 mL [IC 95%: 18,8 - 53,8])
Long <i>et al.</i> , 2021	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com ICS/LABA (diferença de média de 103,4 mL [IC 95%: 64,6 - 142,1]) Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA (diferença de média de 38,4 mL [IC 95%: 7,05 - 69,75])
Calzetta <i>et al.</i> , 2021	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com ICS/LABA (diferença de média de 80,9 mL [IC 95%: 38,2 - 117,6]; p<0,05) Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA (diferença de média de 37,0 mL [IC 95%: -10,6 - 83,3]; p>0,05])
Lai <i>et al.</i> , 2019	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com ICS/LABA (diferença média de 0,10 [IC95%: 0,06 - 0,14]) Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA (diferença de média de 0,03 [IC 95%: 0,01 - 0,06])
Zayed <i>et al.</i> , 2019	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com ICS/LABA diferença média 0,12 L [IC 95%: 0,09 - 0,14]) Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA (diferença média 0,03 L [IC 95%: 0,01 - 0,06])
Lai <i>et al.</i> , 2022	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA (diferença média 0,04 L [IC 95%: 0,01 - 0,07]) Terapia tripla em comparação com ICS/LAMA (diferença média 0,11 L [IC 95%: 0,06 - 0,15])
Ismaila <i>et al.</i> , 2022	LABA/LAMA ou ICS/LABA	Em seguimento de pelo menos 24 semanas, a terapia tripla foi ordenada como a intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 99%. Em 12 semanas, a terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 87%
Rogliani <i>et al.</i> , 2022	LABA/LAMA ou ICS/LABA	Na comparação em duplas, a tripla fechada melhorou FEV1 (p < 0,001), com diferença média de 59 mL no volume expiratório (IC 95%: 45 - 72)
Ferguson <i>et al.</i> , 2020	FF/UMEC/VI BUD/GLY/FOR	A terapia tripla com inalador único apresentou desempenho similar a terapia tripla aberta (diferença de média de -0,8 mL [IC 95%: -50,9 a 47,7])
Ismaila <i>et al.</i> , 2022	UMEC + FF/VI, BUD/GLY/FOR, TIO + SAL/FP, TIO + BDP/FOR	Em seguimento de pelo menos 24 semanas, a terapia tripla fechada foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 99%. Em 12 semanas, a terapia tripla fechada foi ordenada como a 3ª intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 87% de um total de intervenções comparadas
Rogliani <i>et al.</i> , 2022	BDP/FOR/GLY, BUD/GLY/FOR	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas (p > 0,05).
Risco de exacerbações		

Bansal <i>et al.</i> , 2018	Tiotrópio	Apresentaram exacerbação moderada a grave (exacerbação grave de aproximadamente 1% em ambos grupos): 7% dos pacientes no grupo FF/UMEC/VI e 11% no grupo tiotrópio
Cazzola <i>et al.</i> , 2018	Tiotrópio	Efeito cumulativo das terapias triplas foi associado a maior redução de risco de exacerbação aguda da doença em comparação a terapia com broncodilatador de longa duração (RR 0,62 [IC 95%: 0,48 - 0,80])
Ismaila <i>et al.</i> , 2022	Tiotrópio	A terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 95%
Calzetta <i>et al.</i> , 2019	ICS/LABA	A terapia tripla foi associada a uma redução de risco de exacerbação aguda da doença ($p < 0,001$) na comparação com LABA/LAMA (RR 0,78 [IC 95%: 0,71 - 0,85])
Cazzola <i>et al.</i> , 2018	LABA/LAMA	A terapia tripla foi associada a uma redução de risco de exacerbação aguda da doença ($p < 0,001$) na comparação com LABA/LAMA (RR 0,70 [IC 95%: 0,53 - 0,94])
Long <i>et al.</i> , 2021	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,85 [IC 95%: 0,81 - 0,88]) Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,74 [IC 95%: 0,67 - 0,81])
Calzetta <i>et al.</i> , 2021	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,73 [IC 95%: 0,54 - 0,99]) Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,45 [IC 95%: 0,32 - 0,61])
Lai <i>et al.</i> , 2019	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,80 [IC 95%: 0,71 - 0,90]) Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,87 [IC 95%: 0,78 - 0,97])
Zayed <i>et al.</i> , 2019	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,82 [IC 95%: 0,7 - 0,88]) Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,71 [IC 95%: 0,60 - 0,84])
Lai <i>et al.</i> , 2022	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,76 [IC 95%: 0,73 - 0,80]) Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,84 [IC 95%: 0,78 - 0,90])
Ding <i>et al.</i> , 2022	LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu a incidência de exacerbação (RR 0,76 [IC 95%: 0,72 - 0,89])
Ismaila <i>et al.</i> , 2022	LABA/LAMA ou ICS/LABA	Em seguimento de pelo menos 24 semanas, a terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 99%. Em menor tempo de seguimento, a terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 95%
Rogliani <i>et al.</i> , 2022	LABA/LAMA ou ICS/LABA	Na comparação em duplas, a tripla fechada reduziu o risco de exacerbação moderada a grave (RR 0,77; IC 95%: 0,71 - 0,83)

Lai <i>et al.</i> , 2019	FF/UMEC/VI Terapia tripla aberta	A taxa de exacerbação moderada a grave com terapia tripla em inalador único foi similar a taxa com terapia tripla aberta (RR 0,97 [IC 95%: 0,85 - 1,10])
Bourdin <i>et al.</i> , 2021	FF/UMEC/VI BUD/GLY/FOR	O grupo FF/UMEC/VI apresentou risco de exacerbação semelhante ao grupo BUD/GLY/FOR: exacerbação moderada (RR 1,00 [IC 95%: 0,90 - 1,10]) ou grave (RR 1,03 [IC 95%: 0,84 - 1,49])
Ferguson <i>et al.</i> , 2020	FF/UMEC/VI BUD/GLY/FOR	O grupo FF/UMEC/VI apresentou risco de exacerbação semelhante ao grupo BUD/GLY/FOR: exacerbação moderada (RR 0,99 [IC 95%: 0,81 - 1,18]) e exacerbação grave (RR 0,99 [IC 95%: 0,71 - 1,33])
Ismaila <i>et al.</i> , 2022	UMEC + FF/VI, BUD/GLY/FOR, TIO + SAL/FP, TIO + BDP/FOR, TIO + BUD/FOR, TIO + FF/VI	Em seguimento de pelo menos 24 semanas, a terapia tripla fechada foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 99%. Em menor tempo de seguimento, a terapia tripla fechada foi ordenada como a intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 95%
Rogliani <i>et al.</i> , 2022	BDP/FOR/GLY, BUD/GLY/FOR	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$).
Mudança na Escala St. George		
Bansal <i>et al.</i> , 2018	Tiotrópio	A terapia tripla aumentou significativamente a qualidade de vida medida na comparação com tiotrópio (-3,2 [IC 95%: -5,0 a -1,4; $p < 0,001$])
Cazzola <i>et al.</i> , 2018	Tiotrópio	Efeito cumulativo de terapias triplas foi associado a uma maior redução do escore em comparação a monoterapia com broncodilatador de longa duração (diferença de média de -1,6 [IC 95%: -2,2 a -1,0])
Ismaila <i>et al.</i> , 2022	Tiotrópio	Em seguimento de pelo menos 24 semanas, a terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 84%. Em 12 semanas, a terapia tripla foi ordenada como intervenção mais eficaz para este desfecho com probabilidade de 77%
Cazzola <i>et al.</i> , 2018	LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu o escore em comparação a terapia dupla (diferença média de -4,2 [IC 95%: -6,0 a -2,3])
Long <i>et al.</i> , 2021	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu o escore em comparação a terapia dupla (diferença de média de -1,41 [IC 95%: -1,82 a -1,03]) Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu o escore em comparação a terapia dupla (diferença de média de -1,59 [IC 95%: -2,05 a -1,14])
Lai <i>et al.</i> , 2019	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu o escore em comparação a terapia dupla (diferença média de -1,53 [IC 95%: -2,23 a -0,84]) Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu o escore em comparação a terapia dupla (diferença de média de -1,59 [IC 95%: -2,22 a -0,96])
Zayed <i>et al.</i> , 2019	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com ICS/LABA reduziu o escore em comparação a terapia dupla (diferença média -1,67 [IC 95%: -2,02 a -1,31])
Lai <i>et al.</i> , 2022	ICS/LABA ou LABA/LAMA	Terapia tripla em comparação com LABA/LAMA reduziu o escore em comparação a terapia dupla (diferença média -1,70 [IC 95%: -1,72 a -1,68]) Terapia tripla em comparação com ICS/LAMA reduziu o escore em comparação a terapia dupla (diferença média -1,37 [IC 95%: -1,59 a -1,14])

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

7.2 EFEITOS INDESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA

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

7.3 CERTEZA GERAL DAS EVIDÊNCIAS (GRADE)

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

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

A certeza da evidência foi avaliada utilizando a ferramenta GRADE. A qualidade da evidência foi analisada a partir da RS de Lai *et al.*, 2019 porque comparou terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI com terapia tripla aberta e terapia dupla fechada, principais comparadores usados na DPOC moderada a muito grave.

Comparando-se se terapia tripla com FF/UMEC/VI e terapia dupla com ICS/LABA ou LABA/LAMA, a evidência para todos os desfechos avaliados foi classificada como moderada (Quadro 6) e comparando-se terapia tripla com FF/UMEC/VI e terapia tripla aberta, a qualidade da evidência para o desfecho segurança foi alta e moderada para os demais (Quadro 7).

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

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

	randomizados						
Segurança							
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^a	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA

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

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

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

^aIntervalos de confiança muito amplos.

7.4 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

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

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

Para os desfechos de segurança avaliados (eventos adversos de qualquer grau e eventos adversos sérios) não houve diferença estatisticamente significativa em relação a todos os comparadores. Somente nas RS de Long *et al.*, 2021 (RR 1,55; IC 95%: 1,35 - 1,80), Calzetta *et al.*, 2021 (RR 1,70; IC 95%: 1,20 - 2,45;

$p < 0,05$) e Rogliani *et al.*, 2022 (RR 1,66; IC 95%: 1,42 - 1,94; $p < 0,001$) a frequência de pneumonia foi maior em comparação a terapia dupla com LABA/LAMA.

Avaliação crítica das evidências científicas

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

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

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

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

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

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

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

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-minimização	Inadequada, pois, na comparação de terapia tripla fechada (tecnologia em avaliação) com a terapia tripla aberta (comparador direto), a associação

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

Os comparadores empregados foram baseados nas alternativas terapêuticas apontadas no PCDT de DPOC, disponíveis no SUS, ou seja, as opções de LABA/LAMA (UMEC/VI e TIO/OLO) (22). Considerando-

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

Custos

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

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

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

Notas: FF/UMEC/VI = fluticasona/umeclidínio/vilanterol/ UMEC/VI = umeclidínio/vilanterol; TIO/OLO = tiotrópio/olodaterol; mcg = microgramas.
Fonte: Dossiê do demandante (com modificação).

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

Análise de sensibilidade

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

Resultados

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

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

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

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

Fonte: Dossiê do demandante (com modificação).

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

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

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

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

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

Avaliação crítica da análise econômica

Não obstante os resultados econômicos favoráveis à tecnologia avaliada, é importante destacar que o modelo de estudo econômico empregado (Análise de Custo-Minimização), pode não refletir com a fidedignidade mínima esperada, o resultado no longo prazo, pois a condição clínica (DPOC grave) para a indicação da associação farmacológica em avaliação, é uma doença cuja história natural, tem curso

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

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

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

8.2 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

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

População

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

Comparadores

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

Estimativa de população elegível

O demandante usou o método epidemiológico para estimativa anual da população brasileira por faixa etária, projetada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (49), sendo aplicados os parâmetros epidemiológicos de DPOC (Quadro 10) e incluídos pacientes a partir de 40 anos, de acordo com os critérios de inclusão do estudo IMPACT (47). Utilizou também dados do estudo PLATINO, onde a prevalência de DPOC na coorte de São Paulo foi 9% (50). Considerando ainda o subdiagnóstico, estima-se que 30% dos pacientes recebam o diagnóstico de DPOC (51), e desses, 2,86% possuem perfil exacerbador e sintomático (Grupo D) para DPOC grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4) (52). A seguir são apresentados os parâmetros epidemiológicos empregados no cálculo da população elegível.

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

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

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

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

2024	2025	2026	2027	2028
70.864	72.468	74.044	75.589	77.100

Fonte: Dossiê do demandante.

Custos

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

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

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

UMEC/VI + BECL 800 mcg	R\$ 134,20	R\$ 1.610,43	Média ponderada/BPS
UMEC/VI + BUD 800 mcg (CP 400 mcg)	R\$ 156,21	R\$ 1.874,55	Média ponderada/BPS
UMEC/VI + BUD 400 mcg (CP 400 mcg)	R\$ 136,26	R\$ 1.635,17	Média ponderada/BPS
TIO/OLO + BUD 800 mcg (CP 200 mcg)	R\$ 218,58	R\$ 2.623,00	Média ponderada/BPS
TIO/OLO + BUD 400 mcg (CP 200 mcg)	R\$ 194,97	R\$ 2.339,61	Média ponderada/BPS
TIO/OLO + BECL 800 mcg	R\$ 189,24	R\$ 2.270,85	Média ponderada/BPS
TIO/OLO + BUD 800 mcg (CP 400 mcg)	R\$ 211,25	R\$ 2.534,97	Média ponderada/BPS
TIO/OLO + BUD 400 mcg (CP 400 mcg)	R\$ 191,30	R\$ 2.295,59	Média ponderada/BPS

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

Fonte: Dossiê do demandante (modificada)

Participação no mercado

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

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

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

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

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

Cenário projetado com (FF/UMEC/VI)

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

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

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

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

Resultados

Os resultados da AIO mostram que no cenário atual/referência, sem FF/UMEC/VI (Tabela 7), em cinco anos estima-se um custo total de R\$ 832.873.756,00.

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

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

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

Fonte: Dossiê do demandante.

Cenário projetado com FF/UMEC/VI

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

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

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

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

Fonte: Dossiê do demandante.

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

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

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

Fonte: Dossiê do demandante.

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

Avaliação crítica da AIO

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

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

9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS

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

As recomendações estão listadas abaixo:

- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Inglaterra (56):** os critérios para iniciar a terapia tripla baseiam-se nos critérios de inclusão dos estudos revisados pelo comitê e no seu julga

ê fez

recomendações separadas para: pessoas que apresentam exacerbações graves ou frequentes, para quem o benefício de menos exacerbações supera o risco aumentado de pneumonia; pessoas com sintomas menos graves, para as quais é menos claro se a terapia tripla proporciona benefícios suficientes para compensar o risco de pneumonia. Evidências mais fortes de um maior número de estudos de que a terapia tripla beneficia as pessoas que tomam LABA+ICS, em comparação com as pessoas que tomam LAMA+LABA. Para as pessoas que atualmente tomam LABA+ICS, as evidências mostraram que LAMA+LABA+ICS reduziu a taxa de exacerbações graves, melhorou o VEF1 e não aumentou o risco de pneumonia ou outros eventos adversos graves. Para as pessoas que atualmente tomam LAMA+LABA, as evidências mostraram que LAMA+LABA+ICS reduziu a taxa de exacerbações graves e proporciona alguma melhoria na qualidade de vida. No entanto, estas melhorias foram menores do que as das pessoas que tomavam LABA+ICS antes de iniciarem a terapia tripla. Além disso, as pessoas que mudaram do LAMA+LABA para a terapia tripla tiveram maior probabilidade de contrair pneumonia.

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

- **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Austrália (58):** para uso o paciente deve ter apresentado pelo menos uma exacerbação grave da DPOC, que exigiu hospitalização, ou duas ou mais exacerbações moderadas nos últimos 12 meses, com sintomas significativos, apesar da terapia broncodilatadora regular com um LAMA e um LABA ou um ICS e um LABA; ou o paciente deve ter sido estabilizado com uma combinação de LAMA, LABA e ICS para esta condição. O paciente não deve estar em tratamento com este produto em cada uma das seguintes circunstâncias: tratamento da asma na ausência de diagnóstico de DPOC; início da terapia broncodilatadora na DPOC; uso como terapia de alívio para asma; dosado em um intervalo/frequência diferente do recomendado nas informações do produto aprovadas.

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

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados *ClinicalTrials.gov* e *Cortellis™*, a fim de identificar tecnologias para o tratamento de pessoas com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave a muito grave (GOLD 3 e 4) com perfil

exacerbador e sintomático (Grupo D). A pesquisa foi realizada em 08 de janeiro de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (i) *ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD | Phase 3, 4 |*
- (ii) *Cortellis: Current Development Status (Indication (Chronic obstructive pulmonary disease) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))*

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

Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT vigente da DPOC. Assim, no horizonte considerado nesta análise, foi identificado um medicamento para o tratamento de adultos com DPOC grave e muito grave (Quadro 12).

Quadro 12. Medicamentos para o tratamento de adultos com DPOC grave e muito grave.

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

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

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

Budesonida 160 mcg (corticosteroide inalatório) mais glicopirrônio 9 mcg (antagonista muscarínico de ação prolongada) e formoterol 4,8 mcg (beta 2-agonista de ação prolongada) – BGF - estão disponíveis em único inalador dosimetrado como terapia tripla para uso de duas inalações duas vezes ao dia (duas de manhã e duas à noite) (61,62,64). A combinação de CI (corticosteroide inalatório), LAMA e LABA, respectivamente, reduz a migração de mediadores inflamatórios, inibe reversivelmente o receptor M3 (muscarínico) e liga-se aos receptores beta-2 adrenérgicos, resultando em redução da inflamação, promoção da broncodilatação e relaxamento das vias aéreas. O produto foi aprovado na FDA e EMA, nos anos de 2020 e 2022 (61,62), para o tratamento de adultos (61) e para manutenção do tratamento da DPOC grave em adultos com resposta insuficiente à LABA+LAMA ou LABA+CI (62), respectivamente. A terapia tripla não possui registro nem é objeto de estudos em ensaios clínicos cadastrados na Anvisa até a elaboração desta seção (60).

A agência de avaliação de tecnologias em saúde canadense CDA-AMC recomendou o tratamento com a terapia tripla BGF para pacientes com DPOC não controlada, a despeito da terapia regular, sob a

condição de que seu preço não exceda o custo da combinação CI/LAMA/LABA reembolsada para a doença (57). Já a agência inglesa, NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) (56), não deliberou sobre essa tecnologia e condição clínica até a presente elaboração desta seção.

Ademais, no horizonte tecnológico do tratamento da DPOC foram identificados adjuvantes à terapia LAMA/LABA ou CI/LAMA/LABA: astegolimabe, dupilumabe, mepolizumabe, tozoraquimabe, benralizumabe e itepequimabe, anticorpos para administração subcutânea; além de um inibidor de fosfodiesterase, o tanimilaste. Todos encontram-se em fase 3 de pesquisa clínica na Europa, EUA ou Brasil (60,62,63,64).

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

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

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

Além disso, o participante destacou que teve complicações pós-Covid e, no período da alta, teve acesso à terapia tripla fechada e passou a fazer uso do medicamento avaliado, inicialmente por meio do SUS - porque a tecnologia estava incluída no protocolo de alta da rede de saúde estadual - e depois com recursos próprios. De acordo com o representante, com a utilização do furoato de fluticasona/brometo de u
desse

modo, da sua condição de vida. Nesse sentido, ele também enfatizou a adesão ao tratamento, a redução de crises, a diminuição dos custos com hospitalizações, da falta ao trabalho (absenteísmo) e de baixa produtividade (presenteísmo) como benefícios da terapia tripla em único dispositivo para os pacientes com DPOC. Ele afirmou que, atualmente, faz uso de outras tecnologias e não utiliza mais o medicamento avaliado.

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

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 129ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 9 de maio de 2024, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol 100/62,5/25 mcg, para pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4) com perfil exacerbador e sintomático (Grupo D). Foram feitos comentários sobre as incertezas quanto a população e o comparador.

14. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 44/2024 ficou vigente no período entre 15/07/2024 e 05/08/2024, quando foram recebidas 796 contribuições. As principais características do perfil dos participantes estão descritas a seguir:

- Média de idade: 48 anos.
- Autodeclaração de cor e etnia: 73% (n=585) se declararam como brancos, 20% (n=157) pardos, 4% (n=30) pretos, e 3% (n=24) como amarelos.
- Sexo: 53% (n=422) como mulheres cisgêneros, 45% (n=361) homens cisgêneros, e 1% (n=11) outros.
- Foram recebidas 536 (67%) contribuições de profissionais de saúde, 86 (10,8%) de pacientes, 77 (9,7%) de Familiar, amigo ou cuidador de paciente, 70 (8,8%) de interessados no tema, 25 (3,1%) de Organização da Sociedade Civil, uma (0,3%) de empresa e uma (0,3%) de empresa fabricante da tecnologia avaliada.
- 44% (n=348) souberam da consulta pública através de amigos, colegas ou profissionais de trabalho, 19% (n=148) por Associação/entidade de classe, 17% (n=136) por redes sociais, 11% (n=87) por Diário Oficial da União, e-mail e site da Conitec e 10% (n=77) por outros meios.

- 54% (n=433) das contribuições recebidas foram da região sudeste, 19% (n=150) da região nordeste, 16% (n=128) da região sul, 8% (n=61) da região centro-oeste e 3% (n=24) da região norte.
- 98% (n=778) acham que a tecnologia deve ser incorporada no SUS, 2% (n=12) acham que não deve ser incorporada e 1% (n=6) não possui opinião formada.

Os participantes da consulta pública apontaram os seguintes aspectos, como elementos favoráveis à incorporação do FF/UMEC/VI para o tratamento de pacientes com DPOC grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4) com perfil exacerbador e sintomático (Grupo D): eficácia da tecnologia, melhora da adesão ao tratamento, a gravidade da doença, dificuldade de acesso e melhora da qualidade de vida dos pacientes (Quadro 13).

Quadro 13. Elementos favoráveis à incorporação de FF/UMEC/VI para o tratamento de pacientes com DPOC grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4) com perfil exacerbador e sintomático (Grupo D), segundo as contribuições da CP nº 44/2024.

Categorias	Trechos ilustrativos
Eficácia da tecnologia	<i>“A introdução da combinação fixa de furoato de fluticasona, brometo de umeclidínio e trifenatato de vilanterol em um único dispositivo inalatório representa um avanço significativo no manejo de doenças respiratórias crônicas. Os benefícios incluem um melhor controle dos sintomas, redução das exacerbações, melhora da função pulmonar, conveniência de uso, maior adesão ao tratamento e potenciais reduções nos custos associados ao tratamento. Esses fatores contribuem para uma melhoria geral na qualidade de vida dos pacientes. Avaliações contínuas e suporte educacional aos pacientes são essenciais para maximizar os benefícios dessa terapia”.</i> <i>“Há melhora clínica e funcional com uso do medicamento”.</i> <i>“Medicação eficiente, eficaz e segura respeitando a indicação correta”.</i>
Melhora da adesão ao tratameto	<i>“A tripla terapia combinada em um único dispositivo facilita o uso pro paciente, gerando mai aderência aos pacientes”.</i> <i>“Este medicamento trará benefícios ao paciente pois seu dispositivo diminuirá a quantidade de medicamentos utilizados e a quantidade de administrações diárias reduzirá, aumentando a adesao do paciente ao tratamento”.</i> <i>“A terapia tripla fechada além da facilidade de posologia, reflete positivamente na aderência do paciente por ser 3 drogas em um único produto”.</i>
Gravidade da doença	<i>“A medicação deve ser incorporada no SUS pois a DPOC é uma das principais causas de morte no mundo, e o perfil indicado na consulta são os pacientes mais graves que mais necessitam da terapia indicada”.</i> <i>“Diminuiu exacerbações e internações em pacientes em uso de dupla terapia , dispositivo único com 3 medicações”.</i> <i>“Será uma excelente opção terapêutica para pacientes com DPOC grave, reduzindo exacerbações, internações hospitalares e os custos em saúde pública”.</i>
Dificuldade de acesso	<i>“Alto custo de compra - o sus deve favorecer aos usuários destes medicamentos . Sem eles o óbito é certo”.</i>

	<i>"É um medicamento de difícil acesso, por ter preço alto, e muitas pessoas não conseguem ter acesso".</i> <i>"Medicamento de alto custo inviável para boa parte da população".</i>
Melhora da qualidade de vida dos pacientes	<i>"É imprescindível a incorporação do trelegy para os pacientes com dpo, pois mudara o cenário dessa doença no Brasil, melhorando a qualidade de vida, melhorando e diminuindo a mortalidade".</i> <i>"Será de grande ajuda a um tratamento único, eficaz e prático no manuseio, para uma doença grave que necessita de respostas rápidas para melhora da qualidade de vida dos pacientes".</i> <i>"A importância da terapia tripla, além de melhorar os sintomas, melhora qualidade de vida e diminui a taxa de internação hospitalar".</i>

Fonte: CP nº 44/2024, Conitec.

Em relação à experiência com o FF/UMEC/VI, 673 (84,5%) participantes mencionaram que já tiveram alguma experiência com a tecnologia em avaliação, sendo a maioria (n=538) como profissional de saúde, seguido de 69 como paciente e 66 como cuidador ou responsável. Entre os resultados positivos e facilidades relacionados ao uso deste medicamento, foram mencionadas melhora na qualidade de vida, eficácia, melhora dos sintomas e comodidade posológica. A respeito dos resultados negativos e dificuldades, foram mencionados o acesso (alto custo e ausência na rede pública), dificuldades quanto ao uso do dispositivo e a presença de reações adversas (Quadro 14).

Quadro 14. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 20/2024 sobre resultados positivos/facilidades e resultados negativos/dificuldades relacionados à experiência com a tecnologia em avaliação.

Categorias		Trechos ilustrativos
Resultados positivos e facilidade	Melhora na qualidade de vida	<i>"Melhora a qualidade de vida dos pacientes com DPOC grave e diminui internações".</i> <i>"Efetiva melhora de qualidade de vida dos pacientes, melhora dos sintomas".</i>
	Eficácia	<i>"Eficácia e segurança em pacientes com DPOC exarcebador".</i> <i>"Excelente resposta ao tratamento de pacientes com DPOC grave".</i>
	Melhora dos sintomas	<i>"Parei de ter falta de ar e por consequência as crises, logo deixei de usar o salbutamol e não precisei mais ir a emergência. Tenho ficado controlada".</i> <i>"Melhora da dispneia, tosse e tolerância aos esforços. Redução das exacerbações e hospitalizações por DPOC. Melhora da qualidade de vida".</i>
	Comodidade posológica	<i>"Melhor comodidade posológica para o paciente".</i> <i>"Facilidade posológica e uso dispositivo"</i>
	Melhora da adesão	<i>"Melhora na adesão ao tratamento".</i> <i>"Facilidade de adesão ao tratamento e melhora dos</i>

		<i>sintomas”.</i>
Resultados negativos e dificuldades	Alto custo	<i>“Medicação muito cara para se adquirir nas farmácias”.</i> <i>“Preço elevado para compra, pacientes não conseguem fazer uso contínuo e prolongado”.</i>
	Ausência na rede pública	<i>“Medicamento não disponibilizado pelo SUS, com valor elevado para população de baixa renda adquirir”.</i> <i>“Atualmente o único ponto negativo é o alto custo do medicamento e sua indisponibilidade no SUS”.</i>
	Dificuldade de uso do dispositivo	<i>“Alguns pacientes com baixa cognição não conseguem usar o dispositivo por não ter como adaptar espaçador”.</i> <i>“Parte dos pacientes (com restrições físicas ou cognitivas) têm dificuldade com a manobra para aspirar o pó do dispositivo”.</i>
	Reações adversas	<i>“Monilíase oral se não fizer a higiene oral após sua utilização”.</i> <i>“reação adversa taquicardia, afta”.</i>

Fonte: CP nº 44/2024, Conitec.

No que tange à experiência com outras tecnologias, 629 (79%) dos participantes apresentaram experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para esta doença, sendo 512 como profissionais de saúde, 64 como pacientes e 53 como cuidadores ou responsáveis. Foram mencionados dipropionato de beclometasona + fumarato de formoterol di-hidratado + brometo de glicopirrônio, brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol, xinafoato de salmeterol + propionato de fluticasona, fumarato de formoterol di-hidratado + budesonida, dipropionato de beclometasona + fumarato de formoterol, salbutamol, salmeterol, fenoterol, tiotrópio, ipratrópio, budesonida, beclometasona, mometasona, prednisolona, aminofilina, omalizumabe, mepolizumabe e fisioterapia respiratória.

Em relação aos resultados positivos, foram citados facilidade de uso, redução das exacerbações, melhora da qualidade de vida e da adesão ao tratamento e eficácia. Em relação aos resultados negativos, foram mencionados dificuldade de uso do dispositivo, aumento de custo, presença de reações adversas, piora da adesão ao tratamento e dificuldade posológica (Quadro 15).

Quadro 15. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 44/2024 sobre resultados positivos/facilidades e negativos/dificuldades relacionados à experiência com outras tecnologias.

Categorias		Trechos ilustrativos
Resultados positivos e facilidade	Facilidade de uso	<i>“Facilidade de uso com o espaçador para idosos”.</i> <i>“Alguns pacientes se adaptam melhor ao dispositivo de spray”.</i>
	Redução das exacerbações	<i>“Redução da exacerbação da DPOC”.</i> <i>“Melhora dos sintomas respiratórios. , Redução de exacerbações”.</i>
	Melhora na qualidade de vida	<i>“Melhora na qualidade de vida do paciente”.</i>

		<i>“Melhoria da qualidade de vida e após o uso não foi mais recorrente a ida à emergência”.</i>
	Melhora da adesão ao tratamento	<i>“Excelente adesão”.</i> <i>“A tripla combinação medicamentosa, ajuda na adesão do paciente com o tratamento, quando bem indicado reduz a exacerbação da doença, reduzindo custos com internações e idas a emergência”.</i>
	Eficácia	<i>“Em todos houve melhora clínica com o uso regular dos medicamentos”.</i> “ÓTIMOS RESULTADOS PARA DPOC GOLD B”
Resultados negativos e dificuldades	Dificuldade de uso do dispositivo	<i>“Dificuldade de adesão aos dispositivos”.</i> <i>“Dispositivo (Ellipta) não se acopla a espaçador, dificultando o seu uso em pacientes idosos, sobretudo com deficit cognitivo”.</i>
	Aumento de custo	<i>“Uso em dispositivos separados gerando maior custo”.</i> <i>“Dificuldade de acesso pelo alto custo das medicações, principalmente em pacientes do SUS”.</i>
	Presença de reações adversas	<i>“Taquicardia, candidíase etc”.</i> <i>“Candidíase oral (trimbow)”.</i>
	Piora da adesão ao tratamento	<i>“Tripla terapia aberta aumenta chance de erros e má adesão”.</i> <i>“o fato de usar varios dispositivos dificultam aderencia e tecnica inalatoria”.</i>
	Dificuldade posológica	<i>“O principal ponto negativo é ter que ser usado duas vezes ao dia ao inves de uma, e necessidade de 4 doses diárias (2+2)”.</i> <i>“Dificuldade de manuseio e posologia”.</i>

Fonte: CP nº 44/2024, Conitec.

Algumas contribuições recebidas estavam relacionadas a aspectos técnicos-científicos, em especial aquelas realizadas nos campos de “evidências clínicas” e “estudos econômicos”. Entre os principais pontos discutidos por essas contribuições, estão os seguintes:

- Indicação da terapia tripla deve ser realizada com cautela e incluir a contagem de eosinófilos dos pacientes;
- As recomendações internacionais (GOLD 2024) referem ter indicação de uso de terapia tripla em paciente gold E, ou gold B com eosinofilia;
- Experiências na prática clínica com observação de melhora clínica, melhora da adesão ao tratamento e superioridade da tecnologia em estudos apresentados;
- Disponibilidade da tecnologia em protocolos estaduais para pacientes com DPOC grave ou muito grave evidenciando-se os pontos positivos apresentados da terapia;
- Tratamentos que reduzem os sintomas e a frequência de exacerbações contribuem para a diminuição das internações, resultando em menores custos e, portanto, são economicamente justificáveis.

As demais contribuições foram realizadas no formato de anexo (24 anexos foram recebidos), sendo que a maioria era desfavorável à recomendação preliminar de não incorporação do inebilizumabe, e apenas uma contribuição foi favorável a não incorporação da tecnologia em avaliação.

A AME (Amigos Múltiplos pela Esclerose) e a CDD (Associação Crônicos do Dia a Dia) manifestaram-se favoráveis à incorporação da tecnologia no SUS, destacando os benefícios como a melhora na adesão ao tratamento, maior efetividade clínica, e aumento da qualidade de vida dos pacientes, além de uma gestão mais sustentável dos recursos públicos. Elas relataram que:

“... a simplificação do tratamento facilita o manejo da doença, permitindo que os pacientes mantenham uma vida mais ativa e produtiva. Isso tem um impacto positivo não apenas na saúde física, mas também no bem-estar emocional e social dos indivíduos afetados pela DPOC, resultando em impactos financeiros positivos sob a perspectiva socioeconômica e previdenciária”.

A Secretaria da Saúde do Estado do Ceará manifestou apoio à incorporação da tecnologia, desde que as diretrizes estabelecidas no GOLD 2024 sejam rigorosamente seguidas. Essa medida poderia reduzir os custos associados às complicações decorrentes das exacerbações da DPOC, além de minimizar a ocorrência de efeitos adversos graves relacionados ao uso prolongado da terapia tripla, limitando sua aplicação à população em que os benefícios da terapia superam os riscos envolvidos.

A Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais enviou um anexo no qual o Comitê Executivo da Comissão de Farmácia e Terapêutica, após a realização de estudos, recomenda a incorporação de FF/UMEC/VI. No mesmo documento, apresenta-se a Resolução SES nº 8175, de 27 de maio de 2022, que aprova o PCDT para o tratamento da DPOC no SUS em Minas Gerais, recomendando o uso dessa combinação como primeira linha para casos muito graves ou como alternativa após falha terapêutica de três meses com medicamentos de primeira linha em pacientes graves.

A Secretaria de Estado de Saúde de Goiás anexou o PCDT complementar para o tratamento da DPOC grave ou muito grave no âmbito deste estado, manifestando-se favoravelmente à incorporação da tecnologia.

Outra contribuição favorável à incorporação da tecnologia foi o anexo da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia apontando considerações relativas à eficácia, facilidade de adesão e uso correto do dispositivo.

O Conselho Regional de Farmácia do estado de São Paulo, por meio do Comitê de Avaliação de tecnologias em Saúde trouxe em sua contribuição que o demandante utilizou a metodologia de cálculo de preços baseada no custo por dose e na média ponderada pelo volume de compras públicas para medicamentos incorporados ao SUS. No entanto, essa abordagem pode favorecer resultados econômicos, pois a média ponderada tende a ser maior do que o menor preço disponível. Além disso, foi realizado um estudo de custo minimização, mas a escolha da tripla terapia FF/UMEC/VI mostrou-se inadequada em comparação com outras terapias devido à sua menor segurança e à ausência de análise de sensibilidade e consideração de custos adicionais, como exacerbações e hospitalizações. A falta de pressupostos do

modelo e a ausência de uma AIO mais realista geram incertezas sobre a validade dos resultados, sugerindo a necessidade de uma revisão para uma metodologia mais conservadora.

Uma contribuição em formato de anexo foi submetida pelo demandante da tecnologia, apresentando algumas considerações, em especial, em relação às avaliações econômicas.

O demandante formalizou nova proposta de preço para incorporação do medicamento furoato de fluticasona 100mcg/brometo de umeclidínio 62,5mcg/trifenatato de vilanterol 25mcg (FF/UMEC/VI). O novo preço proposto para cada unidade do medicamento, apresentação com 30 doses, é de **R\$ 79,00 (setenta e nove reais)**, correspondendo a um mês de tratamento.

Na resposta do demandante são apresentadas novas análises de custo-utilidade (ACU) e custo-efetividade (ACE) em horizonte temporal “lifetime”, na perspectiva do SUS, considerando-se os desfechos anos de vida ganhos ajustados pela qualidade (QALYs) e anos de vida ganhos (LY), comparando-se a terapia tripla em dispositivo único em avaliação (FF/UMEC/VI) com UMEC/VI + BECLO (terapia dupla em dispositivo único + corticoide inalatório), além da terapia tripla em dispositivo único (BDP/FOR/GLY - Trimbrow®). O modelo empregado foi Markov com os estados de transição de saúde conforme apresentados na Figura a seguir.

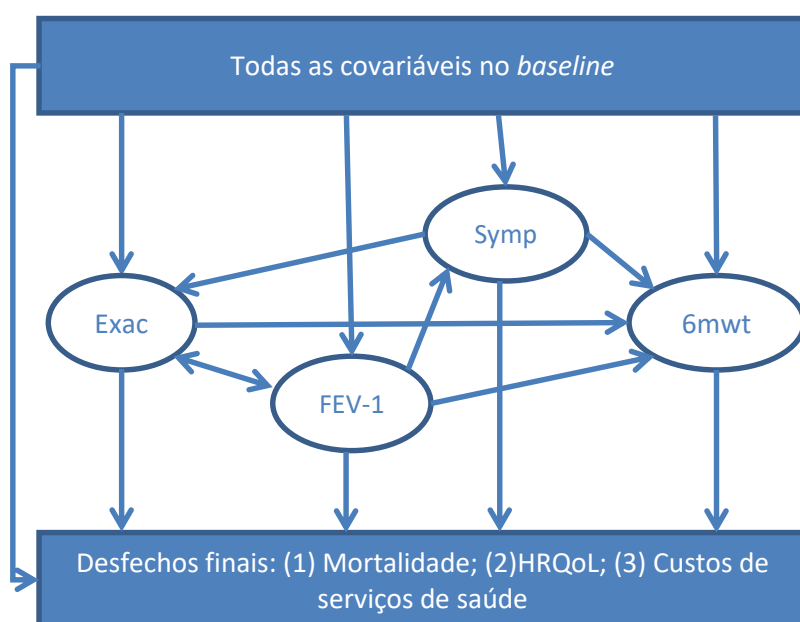


Figura 2. Estados de transição de saúde empregados no modelo de Markov.

Fonte: Planilha de análise econômica do demandante.

A seguir está descrito o resumo das características da análise econômica.

Quadro 16. Resumo das características da análise de econômica (custo-utilidade e custo-efetividade).

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-utilidade e custo-efetividade	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção: Terapia tripla fechada combinada com FF/UMEC/VI Comparadores: I - Terapia dupla em único dispositivo + ICS (UMEC/VI + Beclo). II - Terapia dupla combinada em um único dispositivo (disponível no SUS) – UMEC/VI.	Adequado

População em estudo e Subgrupos	Pacientes adultos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave a muito grave (GOLD 3 e 4) com perfil exacerbador e sintomático (Grupo D)	Adequado
Desfechos de saúde utilizados	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e Anos de Vida (LY)	Adequados
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i>	Adequado
Taxa de desconto	5% para utilidades e custos	Adequado
Perspectiva da análise	SUS	Adequada
Medidas da efetividade	QALY e LY	Adequado
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	QALY (EQ-5D)	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos: aquisição de medicamentos e assistência hospitalar.	Adequado
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$).	Adequado
Método de modelagem	Markov	Adequado
Pressupostos do modelo	Os ciclos de estados de transição de saúde regulares por modelo de Markov em <i>lifetime</i> .	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Probabilística e determinística	Adequado

Considerando este novo preço nas ACU e ACE, a associação de FF/UMEC/VI mostrou-se dominante, ou seja, proporciona maior efetividade com economia de recursos em todos os cenários avaliados, em comparação a terapia tripla em múltiplos dispositivos (I), terapia dupla com LAMA/LABA (II) + corticoide inalatório (ICS) e terapia tripla em dispositivo único (medicamento Trimbow® – BDP/FOR/GLY) (III), como descritos a seguir:

I - FF/UMEC/VI comparado a terapia tripla em dois dispositivos (composta por terapia dupla em único dispositivo + ICS)

Em comparação à terapia tripla composta por terapia dupla em único dispositivo + ICS de UMEC/VI + BECLO, os resultados do modelo demonstraram ganhos incrementais de 0,323 anos de vida ganhos ajustados pela qualidade (QALYs) e 0,272 anos de vida ganhos (LY) por paciente em uso de FF/UMEC/VI. Os pacientes que receberam FF/UMEC/VI também tiveram menos exacerbações (-0,043) em comparação com aqueles que receberam terapia tripla com UMEC/VI + BECLO. Os custos totais com FF/UMEC/VI foram consideravelmente menores quando comparados a UMEC/VI + BECLO, resultando em economia de -R\$ 2.284,55 por paciente (Tabela 10).

Tabela 10. Resultados de custo-efetividade por paciente para FF/UMEC/VI *versus* UMEC/VI + BECLO.

Tratamento	Custos	QALY	LYs	RCUI (por QALY)	RCEI (por LY)
UMEC/VI + BECLO	R\$ 26.588,69	4,361	10,448	Dominante	Dominante
FF/UMEC/VI	R\$ 24.304,14	4,684	10,721		

Incremental	- R\$ 2.284,55	0,323	0,272	(-R\$ 7.064,23)	(- R\$ 8.392,09)
-------------	----------------	-------	-------	-----------------	------------------

Notas: FF/UMEC/VI: fluticasona/umeclidínio/vilanterol; UMEC/VI: umeclidínio/vilanterol; BECLO: beclometasona; LY: anos de vida; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

Fonte: Contribuição CP do demandante.

Como se observa, a RCUI foi de - R\$ 7.064,23, enquanto que a RCEI foi de - R\$ 8.392,09, para a associação FF/UMEC/VI (terapia tripla em dispositivo único) em comparação com UMEC/VI + BECLO (terapia dupla em dispositivo único + corticoide inalatório), portanto a associação FF/UMEC/VI foi a opção de tratamento dominante.

Na análise de sensibilidade univariada (Figura 3), o custo do comparador composto por terapia dupla em dispositivo único + corticoide inalatório (UMEC/VI + BECLO), o dado de VEF1 no baseline e a altura média são os valores mais sensíveis da análise, resultando nas maiores variações de razão de custo-utilidade incremental (RCUI).

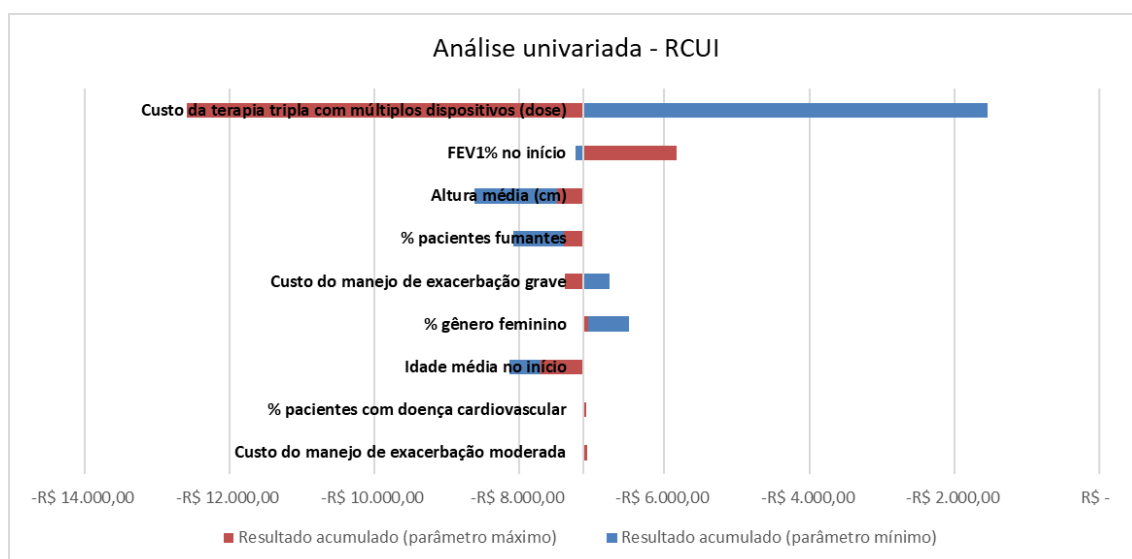


Figura 3. Gráfico de tornado para FF/UMEC/VI versus UMEC/VI + BECLO.

Fonte: Contribuição CP do demandante .

A análise de sensibilidade probabilística apresenta a incerteza em torno dos custos e benefícios no diagrama de custo-efetividade (Figura 4). Cada ponto representa uma das 5.000 iterações do modelo. Os resultados das simulações ficaram 100% distribuídos no quadrante II (inferior direito), caracterizando que FF/UMEC/VI é dominante na análise em todas as simulações, ou seja, representando maior efetividade em QALY com economia de custos.

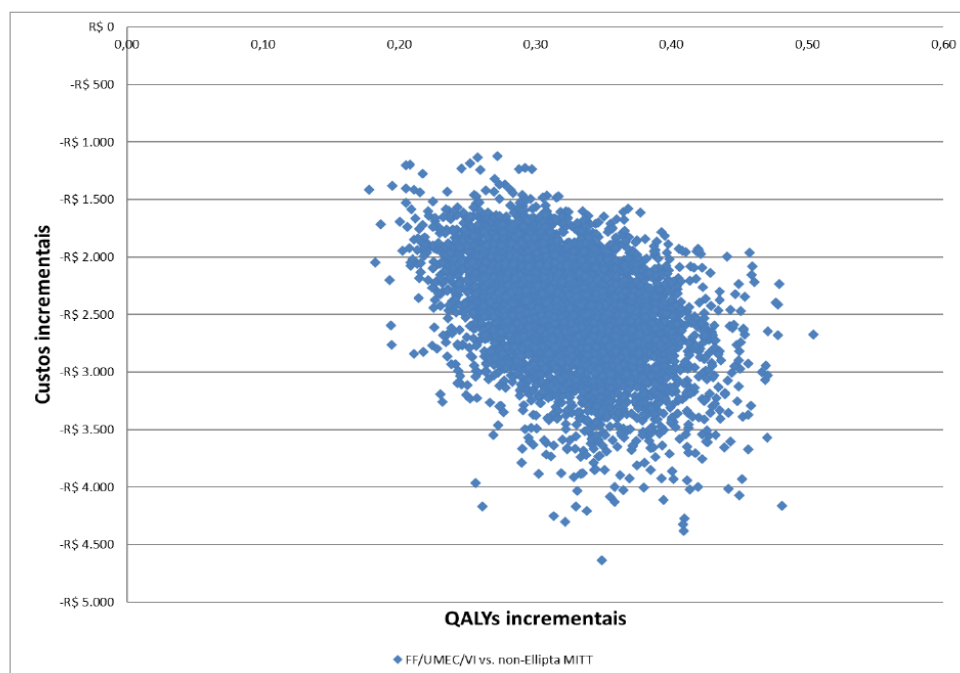


Figura 4. Diagrama de custo-efetividade de FF/UMEC/VI *versus* UMEC/VI + BECLO.

Fonte: Contribuição CP do demandante.

II - FF/UMEC/VI comparado a terapia dupla combinada em um único dispositivo (disponível no SUS) – brometo de umeclidínio 62,5 mcg/trifenatato de vilanterol 25 mcg (UMEC/VI)

Os resultados do modelo mostraram ganhos em QALY (0,05) e em LY (0,05) com FF/UMEC/VI, além de menor proporção de pacientes que apresentam exacerbação comparado a UMEC/VI (-0,40). Os custos associados ao tratamento de manutenção e exacerbações foram menores para FF/UMEC/VI do que para UMEC/VI. A combinação FF/UMEC/VI é dominante em comparação a UMEC/VI, com custos totais menores (-R\$ 970,01) e ganho em QALY e em LY por paciente, conforme Tabela 11.

Tabela 11. Resultados de custo-efetividade por paciente para FF/UMEC/VI *versus* UMEC/VI + BECLO.

Tratamento	Custos	QALY	LYs	RCUI (por QALY)	RCEI (por LY)
UMEC/VI	R\$ 22.184,70	5,026	6,989	Dominante	Dominante
FF/UMEC/VI	R\$ 21.214,69	5,072	7,038	(- R\$ 20.994,47)	(- R\$ 19.866,78)
Incremental	- R\$ 970,01	0,046	0,049		

Notas: FF/UMEC/VI: fluticasona/umeclidínio/vilanterol; UMEC/VI: umeclidínio/vilanterol; LY: anos de vida; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

Fonte: Contribuição CP do demandante.

Como se observa, a RCUI foi de - R\$ 20.994,47, enquanto que a RCEI foi de - R\$ 19.866,78, para a associação FF/UMEC/VI (terapia tripla em dispositivo único) em comparação com UMEC/VI (terapia dupla em dispositivo único – disponível no SUS), portanto a associação FF/UMEC/VI foi dominante.

Na análise de sensibilidade univariada, demonstrou-se que os parâmetros mais sensíveis no modelo foram o custo do comparador UMEC/VI, o dado de utilidade da DPOC grave, seguido do risco de

mortalidade em DPOC muito grave, resultando nas maiores variações de RCUI. A RCUI de FF/UMEC/VI *versus* UMEC/VI variou de -R\$ 371.328 a -R\$ 9.888 (Figura 5).

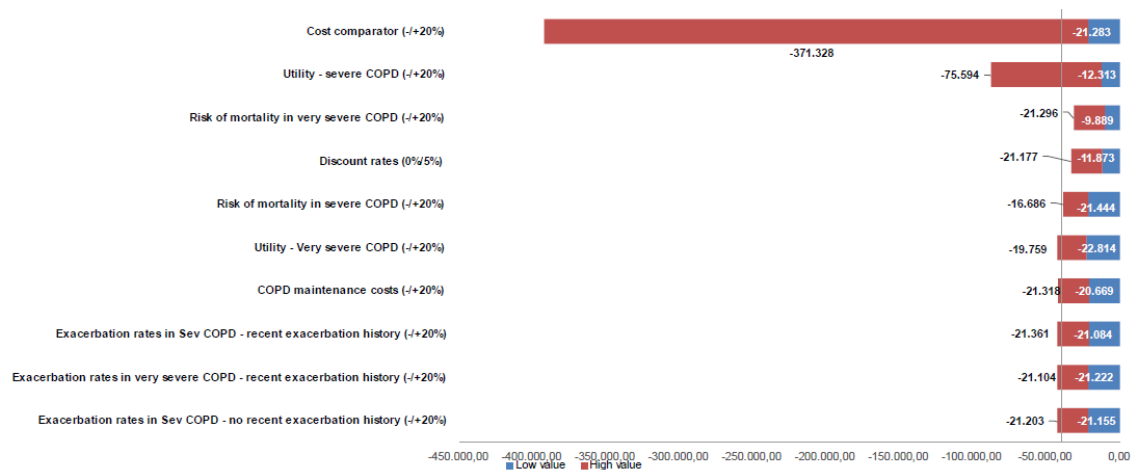


Figura 5. Gráfico de tornado para FF/UMEC/VI *versus* UMEC/VI.

Fonte: Contribuição CP do demandante.

Na análise de sensibilidade probabilística, os resultados ficaram em sua maioria distribuídos no quadrante II (inferior direito), caracterizando que FF/UMEC/VI é dominante na análise em 66,1% das simulações, ou seja, representando maior efetividade com economia de custos. O resultado demonstrou

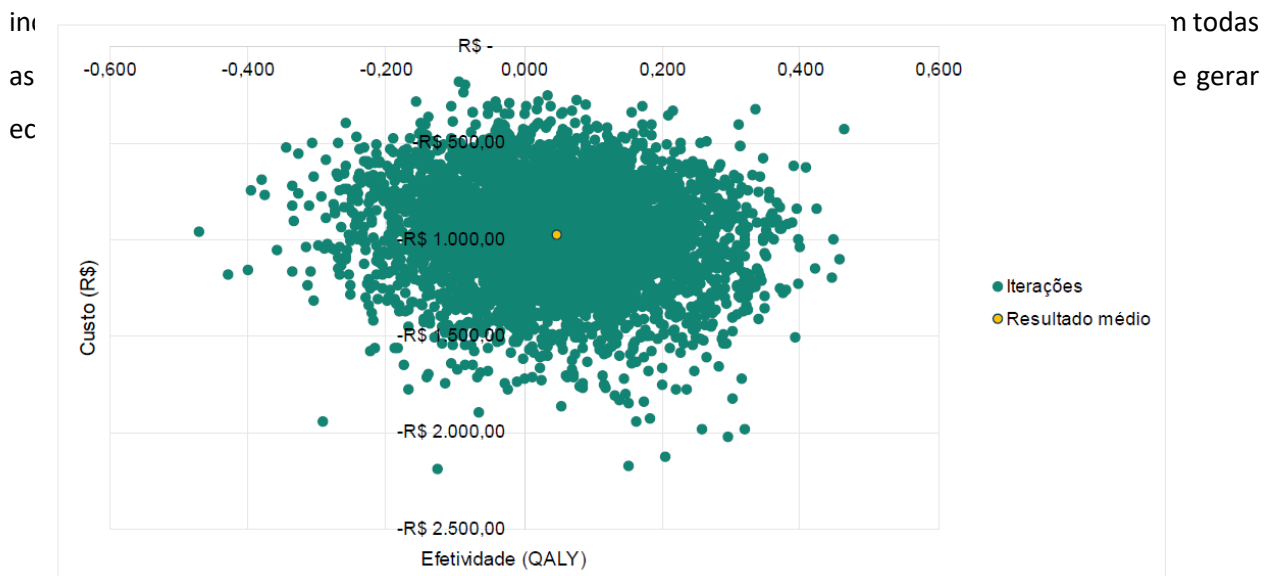


Figura 6. Diagrama de custo-efetividade de FF/UMEC/VI *versus* UMEC/VI.

Fonte: Contribuição CP do demandante.

III - FF/UMEC/VI comparado à outra terapia tripla em dispositivo único de dose fixa BDP/FOR/GLY

Os resultados demonstraram ganhos incrementais de 0,280 QALY e 0,470 LY por paciente em uso de FF/UMEC/VI comparado ao BDP/FOR/GLY. Os pacientes que receberam FF/UMEC/VI também tiveram

menos exacerbações (-0,47 exacerbações/paciente/ano) em comparação com aqueles que receberam BDP/FOR/GLY. Os custos totais com FF/UMEC/VI foram consideravelmente menores, resultando em economia de -R\$ 4.012,87 por paciente. A combinação tripla com FF/UMEC/VI foi o tratamento dominante em comparação com a terapia tripla com BDP/FOR/GLY (Tabela 12).

Tabela 12. Resultados de RCUI e RCEI por paciente para FF/UMEC/VI *versus* BDP/FOR/GLY.

Tratamento	Custos	QALY	LYs	RCUI (por QALY)	RCEI (por LY)
BDP/FOR/GLY	R\$ 29.537,31	4,413	9,514	Dominante	Dominante
FF/UMEC/VI	R\$ 25.524,44	4,692	9,984		
Incremental	-R\$ 4.012,87	0,280	0,470	(-R\$ 14.355,90)	(-R\$ 8.533,26)

Notas: FF/UMEC/VI: fluticasona/umeclidínio/vilanterol; UMEC/VI: umeclidínio/vilanterol; BECLO: beclometasona; LY: anos de vida; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

Fonte: Contribuição CP do demandante.

Como se observa, a RCUI foi de – R\$ 14.355,90, enquanto que a RCEI foi de - R\$ 8.533,26, para a associação FF/UMEC/VI (terapia tripla em dispositivo único) em comparação com FF/UMEC/VI (terapia tripla em dispositivo único), ou seja, a associação FF/UMEC/VI foi dominante.

Na análise de sensibilidade univariada, o custo do comparador BDP/FOR/GLY, o VEF1 no *baseline* e o custo das exacerbações graves foram os valores mais sensíveis da análise, resultando nas maiores variações de RCUI, que variou de -R\$ 21.802,65 a -R\$ 9.276,26, mostrando-se dominante em todos os cenários testados (Figura 7).

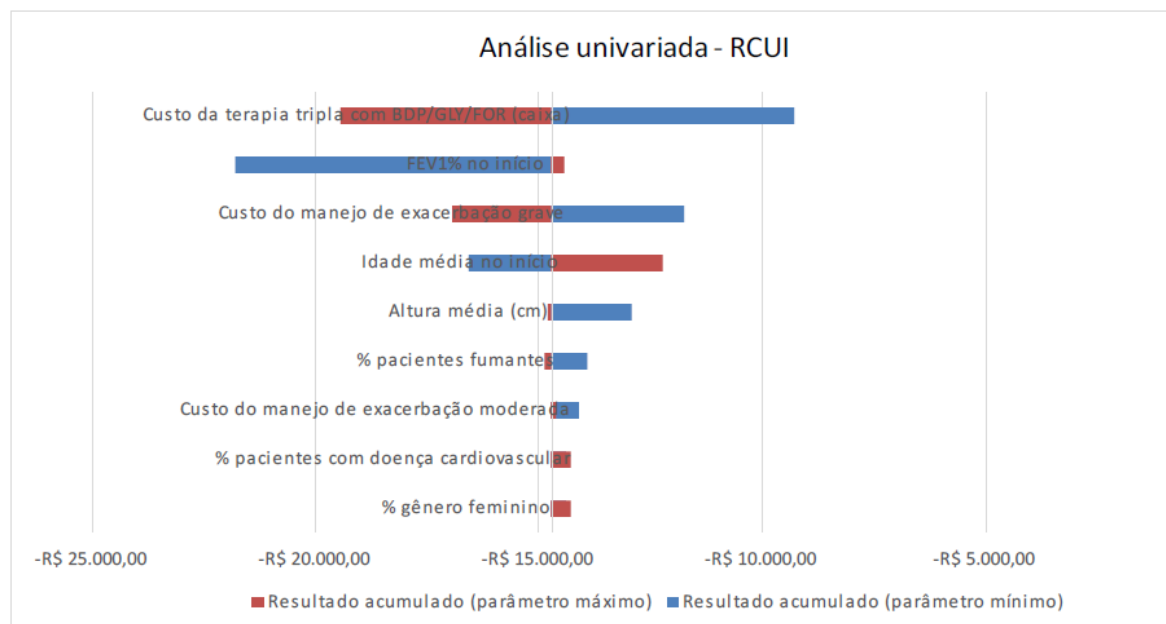


Figura 7. Gráfico de tornado para FF/UMEC/VI *versus* BDP/FOR/GLY.

Fonte: Contribuição CP do demandante.

A análise de sensibilidade probabilística demonstrou que 99,1% das simulações apresentaram incremento de QALY e que 95,1% das simulações resultaram em economia de recursos. Assim, FF/UMEC/VI se apresenta como tecnologia dominante na análise, ou seja, representando maior efetividade com economia de custos em cerca de 94,3% das simulações.

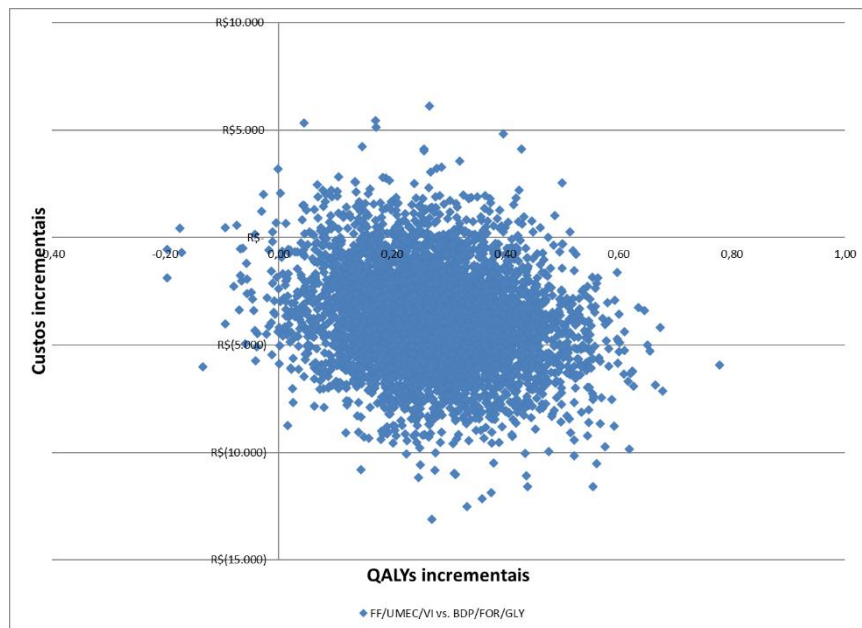


Figura 8. Diagrama de custo-efetividade - FF/UMEC/VI *versus* BDP/FOR/GLY.

Fonte: Contribuição CP do demandante.

Quadro 17. Resumo dos resultados da avaliação econômica - avaliação inicial *versus* novas avaliações.

Intervenção	Comparador	Horizonte temporal	RCUI	Observação
FF/UMEC/VI (Preço = R\$116,32)	UMEC/VI + BUD ou BECL	Análise de custo-minimização (1 ano) (apresentação inicial)	Economia de R\$ 214,59	Ambas são terapias duplas em dispositivo único + corticoide inalatório.
FF/UMEC/VI (Preço = R\$116,32)	TIO/OLO + BUD ou BECL	Análise de custo-minimização (1 ano) (apresentação inicial)	Economia de R\$ 1.227,16	Ambas são terapias duplas em dispositivo único + corticoide inalatório.
FF/UMEC/VI (Preço = R\$79,00)	UMEC/VI + BECLO	<i>lifetime</i>	– R\$ 7.064,23 (QALY) – R\$ 8.392,09 (LY)	O comparador é terapia dupla em dispositivo único + corticoide inalatório
FF/UMEC/VI (Preço = R\$79,00)	UMEC/VI	<i>lifetime</i>	– R\$ 20.994,47 (QALY) – R\$ 19.866,78 (LY)	O comparador é uma terapia dupla combinada em um único dispositivo (disponível no SUS).
FF/UMEC/VI (Preço = R\$79,00)	BDP/FOR/GLY (Trimbow®)	<i>lifetime</i>	– R\$ 14.355,90 (QALY) – R\$ 8.533,26 (LY)	O comparador é uma terapia tripla em dispositivo único.

Análise crítica da avaliação econômica

A nova avaliação econômica atende metodologicamente o que se exige para a condição em

questão, isto, sendo a DPOC uma doença crônica, o modelo deve contemplar as premissas que permitam capturar os principais aspectos da sua história natural, e assim foi feito. O demandante apresentou ACU e ACE em horizonte temporal “lifetime”, pelo model de Markov com estados de transição da doença, além de empregar comparadores que são utilizados na prática clínica do SUS, além de comparar com outra tecnologia semelhante, uma terapia também tripla em dispositivo único. Todas as sugestões/solicitações dos membros da plenária do CONITEC foram atendidas pelo demandante.

Salienta-se que o demandante apresentou nova proposta de preço para incorporação, passando de R\$ 116,32 na proposta inicial para R\$ 79,00 na presente resposta à Consulta Pública, significando uma redução de 32,09% em relação à proposta original e de 74,99% em relação ao PF18%.

Análise de impacto orçamentário (AIO)

O demandante apresentou uma AIO considerando dois cenários, mantendo todos os parâmetros iguais (Tabela 13) e variando apenas o método de estimativa da população: por cálculo epidemiológico (Cenário 1) e por demanda aferida (Cenário 2) e comparadores, (Cenários 3 e 4).

Tabela 13. Parâmetros da análise de impacto orçamentário FF/UMEC/VI versus terapia tripla em múltiplos dispositivos.

Componente	Cenário 1	Cenário 2
	Estimativa populacional pelo método epidemiológico	Demanda aferida de pacientes em tratamento para DPOC no DATASUS
População	Adultos (≥40 anos) com DPOC grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4) e perfil exacerbador e sintomático (Grupo D).	
Perspectiva	Foi adotada a perspectiva do SUS.	
Comparador	Foram selecionados como comparadores todas as opções de tratamentos com terapiatripla em múltiplos dispositivos atualmente disponíveis no SUS para DPOC: UMEC/VI + BUD ou BECL e TIO/OLO + BUD ou BECL.	
Horizonte temporal	Adotou-se um horizonte temporal de 5 anos, conforme recomenda a Diretriz para Análise de Impacto Orçamentário. (22)	
Market Share	A taxa de difusão de FF/UMEC/VI no cenário proposto foi de 21,0% no ano 1 a 50,0% no ano 5, com incrementos anuais de 7,3%.	
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade univariada e probabilística.	

Fonte: Contribuição CP do demandante.

CENÁRIO 1 – Impacto orçamentário com estimativa populacional pelo método epidemiológico

Estimativa da população elegível – Cenário 1

A estimativa anual da população brasileira por faixa etária, publicada pelo IBGE, foram aplicados os parâmetros epidemiológicos de DPOC (Tabela 14). Foram incluídos pacientes a partir de 40 anos, em linha com

te de

São Paulo foi 9%. Devido ao subdiagnóstico, estima-se que 30% dos pacientes recebam o diagnóstico de DPOC, e desses, 2,86% possuem perfil exacerbador e sintomático (Grupo D) para DPOC grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4).

Tabela 14. Parâmetros epidemiológicos utilizados para cálculo da população elegível no impacto orçamentário.

Parâmetro	Estimativa
Prevalência de DPOC	9%
Proporção de pacientes diagnosticados com DPOC	30%
Proporção de pacientes com DPOC grave a muito grave(grau de obstrução GOLD 3 e 4) e perfil exacerbador e sintomático (Grupo D)	2,86%

Fonte: Contribuição CP do demandante (com modificação de formato).

Considerando-se estes dados, estimou-se a população elegível no período de 2024 a 2028. O quantitativo anual pode ser visto a Tabela 15.

Tabela 15. Estimativa da população elegível para o período de 2024 a 2028.

Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
70.864	72.468	74.044	75.589	77.100

Fonte: Contribuição CP do demandante.

Foram considerados apenas os custos diretos com a aquisição dos medicamentos incluídos na análise. Para estimativa de custos dos comparadores foi considerado o menor preço disponível no Banco de Preços em Saúde para as compras realizadas no período de 17/11/2022 a 10/05/2024 (busca realizada em 10/05/2024, pois o sistema está indisponível para consulta) e a posologia conforme PCDT da DPOC. A posologia de FF/UMEC/VI, seguiu a bula do produto.

Market-share

Para a análise da participação de mercado, foi conduzido um levantamento com base nos dados das Autorizações para Procedimentos de Alto Custo (APAC) de medicamentos no Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA-DATASUS) referentes ao ano de 2023. Foram levantados os registros de dispensação de quaisquer dos medicamentos do PCDT de DPOC, com CID J44.0, 44.1 e 44.8. Assim, foram quantificados os pacientes que tiveram, no mesmo mês ou no intervalo de dois meses, duas APAC distintas que resultassem em combinações de CI/LAMA/LABA (UMEC/VI + BUD ou TIO/OLO + BUD). Os resultados indicaram que 57,6% destes pacientes retiraram TIO/OLO e 42,4% UMEC/VI.

Com relação aos corticoides inalatórios (CI), a quantificação da participação de mercado foi realizada por meio das aquisições registradas no BPS no período de 18 meses (não foi possível atualizar a participação de mercado dos CI por indisponibilidade persistente do BPS para consulta). Dentre os CI disponíveis no PCDT, para uso em terapia tripla aberta, a budesonida em pó ou cápsula de 200 mcg representou 62,1%, a budesonida em cápsula de 400 mcg contabilizou 31,9%, e a beclometasona em pó e aerossol de 200 mcg correspondeu a 6,0% do total de compras de CI. A apresentação de BECLO em cápsula de 400 mcg não foi incluída nesta análise, devido ao baixo volume de compras no período analisado (0,07% das compras de BECLO registradas). Desta forma, somente a apresentação de BECL em

pó ou aerossol de 200 mcg foi incluída na análise. De acordo com o PCDT da DPOC, na terapia tripla, a budesonida é usada uma vez ao dia em doses de 800 mcg/dia, podendo ser reduzida para 400 mcg/dia em pacientes com alto risco de pneumonia. A beclometasona deve ser administrada duas vezes ao dia, na dose de 800 mcg/dia. Cerca de 5% dos pacientes desenvolvem pneumonia e necessitariam de dose reduzida de BUD.

Cenário atual sem FF/UMEC/VI:

Tabela 16. Market share cenário atual sem FF/UMEC/VI.

	UMEC/VI + BUD 800 mcg	UMEC/VI+ BUD 400 mcg	UMEC/VI+ BECL 800 mcg	TIO/OLO + BUD 800 mcg	TIO/OLO + BUD 400 mcg	TIO/OLO + BECL 800 mcg	Total
Ano 1	37,86%	1,99%	2,54%	51,44%	2,71%	3,46%	100,00%
Ano 2	37,86%	1,99%	2,54%	51,44%	2,71%	3,46%	100,00%
Ano 3	37,86%	1,99%	2,54%	51,44%	2,71%	3,46%	100,00%
Ano 4	37,86%	1,99%	2,54%	51,44%	2,71%	3,46%	100,00%
Ano 5	37,86%	1,99%	2,54%	51,44%	2,71%	3,46%	100,00%

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

Cenário projetado com FF/UMEC/VI:

Utilizou-se como premissa que 21% dos pacientes iniciarão o tratamento com FF/UMEC/VI no ano 1, com base no estudo de Wurst (2014), onde este percentual de pacientes realizou a migração de LABA/LAMA para terapia tripla, além de mais comodidade ao paciente (uma inalação uma vez ao dia). De forma a atender o solicitado no Ofício Nº 11/2024/CGATS/DGITS/SECTICS/MS, de que o *market share* proposto atingisse 50% ao final dos 5 anos, considerou-se incrementos anuais de 7,3% de FF/UMEC/VI, tendo como resultado projetado o descrito na Tabela 17.

Tabela 17. Market share do cenário projetado com FF/UMEC/VI.

	UMEC/VI /FF	UMEC/VI + BUD 800 mcg	UMEC/VI + BUD 400 mcg	UMEC/VI + BECL 800 mcg	TIO/OLO + BUD 800 mcg	TIO/OLO + BUD 400 mcg	TIO/OLO + BECL 800 mcg	Total
Ano 1	21,00%	29,91%	1,57%	2,01%	40,64%	2,14%	2,73%	100,00%
Ano 2	28,25%	27,17%	1,43%	1,83%	36,91%	1,94%	2,48%	100,00%
Ano 3	35,50%	24,42%	1,29%	1,64%	33,18%	1,75%	2,23%	100,00%
Ano 4	42,75%	21,68%	1,14%	1,46%	29,45%	1,55%	1,98%	100,00%
Ano 5	50,00%	18,93%	1,00%	1,27%	25,72%	1,35%	1,73%	100,00%

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

Resultados - Cenário 1

No cenário de referência, em cinco anos, estima-se um custo total de R\$ 880.313.619,00 variando de R\$ 168.572.901,00 no ano 1 até R\$ 183.405.769,00 no ano 5.

No cenário projetado com FF/UMEC/VI, estima-se um custo total de R\$ 690.726.299,00 variando de R\$ 147.280.261,00 no ano 1 até R\$ 128.248.157,00 no ano 5. Assim, considerando a diferença entre o cenário de referência e o projetado, estima-se uma economia total de - R\$ 189.587.320,00 nos 5 anos acumulados, sendo uma economia de -R\$ 21.292.640,00 já no primeiro ano de incorporação de FF/UMEC/VI (Tabela 18).

Tabela 18. Impacto orçamentário para FF/UMEC/VI *versus* UMEC/VI + BUD ou BECL *versus* TIO/OLO + BUD ou BECL (Cenário por método epidemiológico).

Período	Referência	Projetado	Diferença
Ano 1	R\$ 168.572.901	R\$ 147.280.261	-R\$ 21.292.640
Ano 2	R\$ 172.386.777	R\$ 143.095.058	-R\$ 29.291.719
Ano 3	R\$ 176.135.881	R\$ 138.526.287	-R\$ 37.609.594
Ano 4	R\$ 179.812.291	R\$ 133.576.537	-R\$ 46.235.755
Ano 5	R\$ 183.405.769	R\$ 128.248.157	-R\$ 55.157.612
Total	R\$ 880.313.619	R\$ 690.726.299	-R\$ 189.587.320

Fonte: Contribuição CP do demandante.

Análise de sensibilidade – Cenário 1

A análise de sensibilidade univariada foi realizada para considerar a influência de parâmetros individuais nos resultados do modelo, com variação arbitrária de +/- 20% (Figura 9).

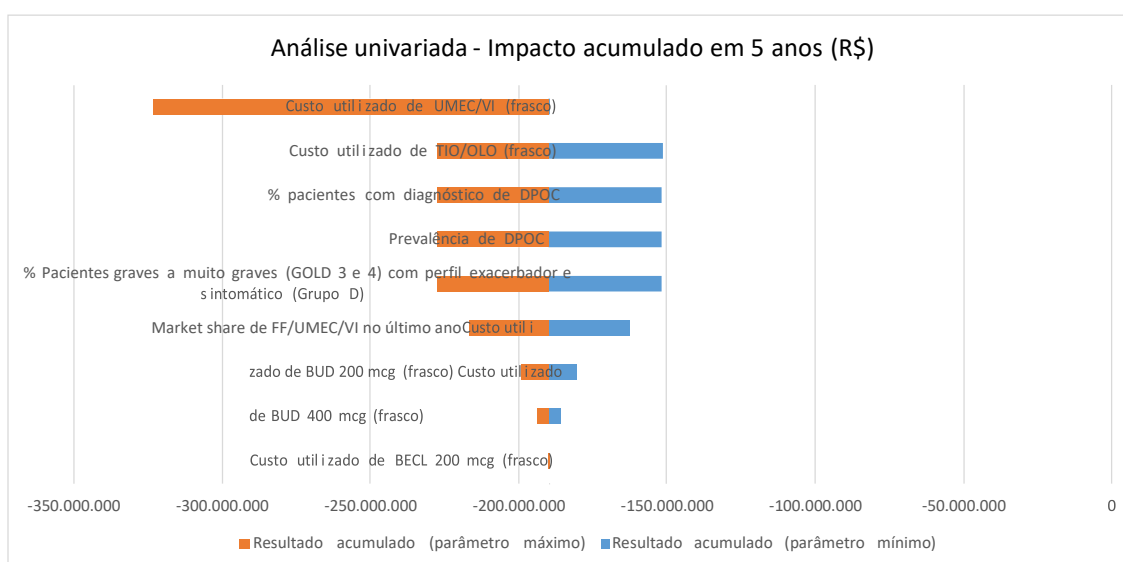


Figura 9. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade univariada da AIO – estimativa de população por método epidemiológico.

Fonte: Contribuição CP do demandante.

Os parâmetros que mais impactaram os resultados foram o custo de UMEC/VI, custo de TIO/OLO e

percentual de pacientes com diagnóstico de DPOC. Os resultados sugerem que apesar das variações nos parâmetros, não houve mudança significativa na interpretação dos achados, mantendo economia em todos os cenários, com variação de – R\$ 323.141.744,39 a – R\$ 151.533.219,44. Observa-se que, para o limite superior da taxa de difusão de FF/UMEC/VI no ano 5 (60%), haveria uma economia acumulada no final de cinco anos de -R\$ 216.619.692,00 o que representaria economia adicional de -R\$ 27.032.371,75 comparado ao cenário base com difusão de 50% da tecnologia no quinto ano. Mesmo na variação do parâmetro no limite inferior de 40%, o resultado acumulado em 5 anos ainda apresentou economia de - R\$ 162.554.948,10 em comparação ao cenário referência sem FF/UMEC/VI.

A análise de sensibilidade probabilística foi conduzida variando os valores aleatoriamente, dentro de intervalo cujo valor máximo e mínimo correspondem aos intervalos de confiança de 95% das estimativas ou $\pm 20\%$, em 5.000 simulações de Monte Carlo. O resultado dessa análise é apresentado em um gráfico de dispersão mostrando os resultados das simulações para o valor do impacto orçamentário acumulado em 5 anos (Figura 10).

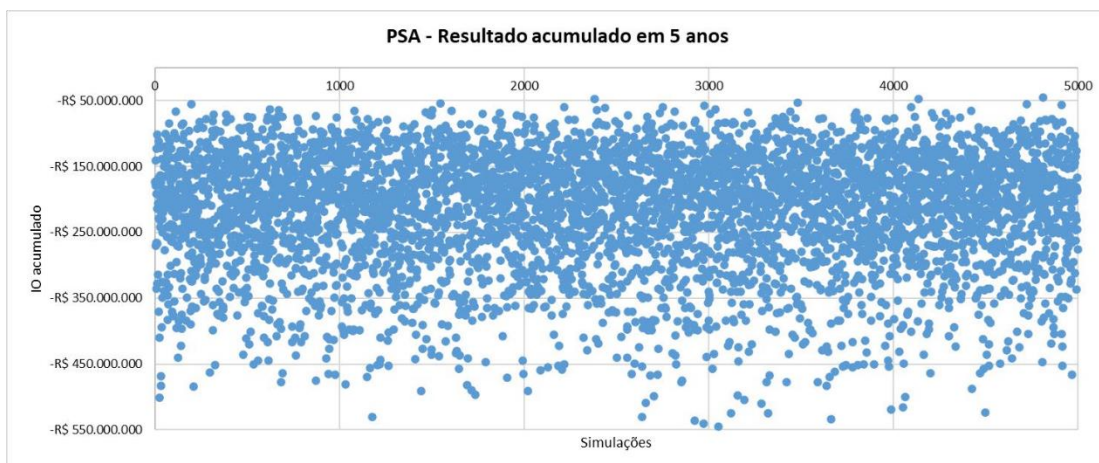


Figura 10. Análise de sensibilidade probabilística do IO em 5 anos.

Fonte: Contribuição CP do demandante.

Observa-se que a incorporação de FF/UMEC/VI resultaria em economia de custos acumulados em 5 anos em 100% das simulações.

CENÁRIO 2 – Impacto orçamentário com estimativa populacional por demanda aferida

Estimativa da população elegível – Cenário 2

Para a análise da população elegível à terapia tripla no tratamento da DPOC, foi conduzido um levantamento com base nos dados das APAC de medicamentos no SIA-DATASUS referentes ao ano de 2023. Foram levantados os registros de dispensação de quaisquer dos medicamentos do PCDT de DPOC, com CID J44.0, 44.1 e 44.8. Foram quantificados 5.804 pacientes únicos que tiveram, no mesmo mês ou no intervalo de dois meses, duas APAC distintas que resultassem em combinações de CI/LAMA/LABA

(UMEC/VI + BUD ou TIO/OLO + BUD), resultando em 57,6% dos pacientes com retirada de TIO/OLO e 42,4% de UMEC/VI. A esta população, aplicou-se o crescimento populacional anual, como estimado com base na projeção de população informada pelo IBGE (Tabela 19). Os demais parâmetros de custos e participação de mercado foram mantidos, conforme já descritos para o Cenário 1 (estimativa epidemiológica).

Tabela 19. Estimativa de pacientes elegíveis ao tratamento com terapia tripla pelo método de demanda aferida.

Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
5.804	5.840	5.875	5.908	5.939

Fonte: Contribuição CP do demandante.

Resultados – Cenário 2

No cenário de referência, em cinco anos, estima-se um custo total de R\$ 69.858.254,00 variando de R\$ 13.807.780,00 no ano 1 até R\$ 14.128.105,00 no ano 5. No cenário projetado com FF/UMEC/VI, estima-se um custo total de R\$ 54.906.774,00 variando de R\$ 12.063.703,00 no ano 1 até R\$ 9.879.207,00 no ano 5. Portanto, considerando a diferença entre o cenário referência e o projetado, estima-se uma economia total de -R\$ 14.951.480,00 nos 5 anos acumulados, sendo uma economia de -R\$ 1.744.077,00 já no primeiro ano de incorporação de FF/UMEC/VI (Tabela 20).

Tabela 20. Impacto orçamentário para FF/UMEC/VI *versus* UMEC/VI + BUD ou BECL *versus* TIO/OLO + BUD ou BECL (Cenário demanda aferida).

Período	Referência	Projetado	Diferença
Ano 1	R\$ 13.807.780	R\$ 12.063.703	-R\$ 1.744.077
Ano 2	R\$ 13.893.388	R\$ 11.532.643	-R\$ 2.360.745
Ano 3	R\$ 13.975.359	R\$ 10.991.256	-R\$ 2.984.103
Ano 4	R\$ 14.053.621	R\$ 10.439.965	-R\$ 3.613.656
Ano 5	R\$ 14.128.105	R\$ 9.879.207	-R\$ 4.248.899
Total	R\$ 69.858.254	R\$ 54.906.774	-R\$ 14.951.480

Fonte: Contribuição CP do demandante.

Análises de sensibilidade – Cenário 2

Na análise de sensibilidade univariada, os parâmetros que mais impactaram os resultados foram o custo de UMEC/VI, o custo de TIO/OLO, o market share de FF/UMEC/VI no ano 5 (Figura 11).

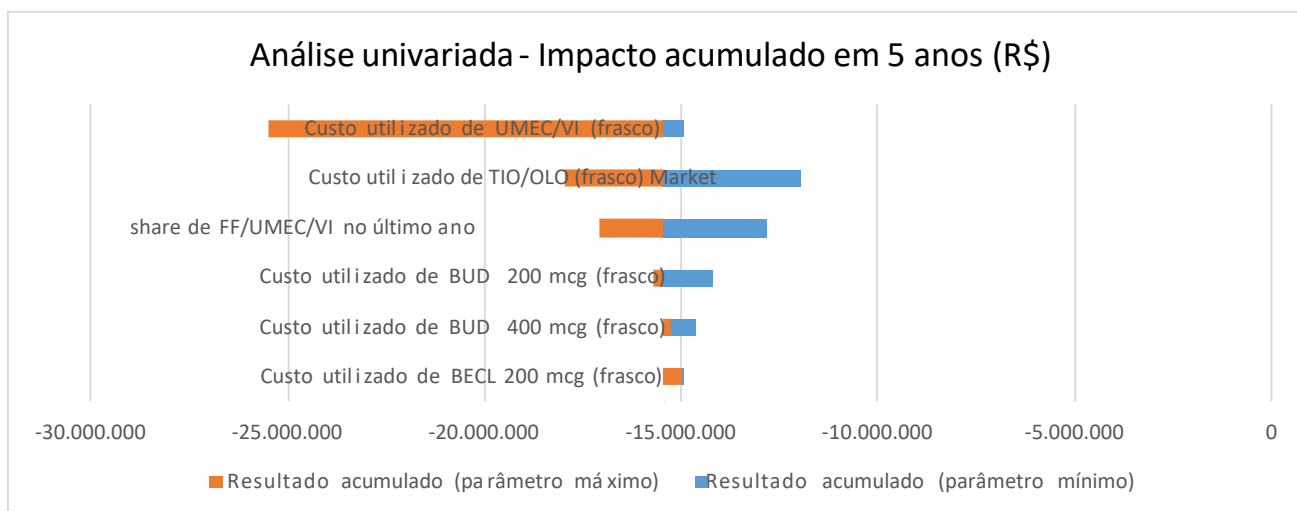


Figura 11. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade univariada do impacto orçamentário - população aferida.

Fonte: Contribuição CP do demandante.

Os resultados variaram de - R\$ 25.484.020,81 a - R\$ 11.950.408,09, sugerindo que, apesar das variações nos parâmetros, não houve mudança significativa na interpretação dos achados, mantendo economia em todos os cenários.

A análise de sensibilidade probabilística foi conduzida atribuindo distribuições estatísticas aos parâmetros e variando os valores aleatoriamente, dentro de intervalo cujo valor máximo e mínimo correspondentes aos IC95% das estimativas ou $\pm 20\%$, em 5.000 simulações de Monte Carlo. O resultado dessa análise foi demonstrado em gráfico de dispersão (Figura 12) apresentado os resultados das simulações para o valor do impacto orçamentário acumulado em 5 anos.

Figura 12. Análise de sensibilidade probabilística do impacto orçamentário acumulado em 5 anos - população por demanda aferida.

Fonte: Contribuição CP do demandante.

Observa-se que a incorporação de FF/UMEC/VI resultaria em economia de custos acumulados em 5 anos em 100% das simulações.

Cenário Adicional do Impacto Orçamentário – Comparação entre terapias triplas em dispositivo único FF/UMEC/VI versus BDP/GLY/FOR.

Considerando a avaliação concomitante de duas terapias triplas em dispositivo único, o demandante apresentou o cenário adicional de impacto orçamentário tendo como comparador de FF/UMEC/VI, a associação de BDP/GLY/FOR.

De acordo com a bula do BDP/GLY/FOR, na seção de “CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO”, faz-se necessário que o medicamento seja mantido sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) durante todo o período pré-dispensação e, após a dispensação, este pode ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C), por no máximo 2 meses. Isto implica que a sua disponibilização de apresenta um componente de custo adicional, representando maior complexidade logística de forma a garantir a estabilidade do medicamento dentro dos parâmetros preconizados. No caso do FF/UMEC/VI, este pode ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C) durante todo processo de distribuição e armazenamento, não requerendo custos adicionais de cadeia fria.

Para estimar os custos logísticos com e sem a necessidade de cadeia fria e, uma vez que estas informações não foram localizadas na literatura, realizou-se um levantamento dos custos logísticos da distribuição de produtos pelo demandante. Este custo logístico corresponde a R\$ 0,24 por unidade de medicamento transportado sem cadeia fria (como FF/UMEC/VI) e de R\$ 9,67 por unidade de medicamento transportado em cadeia fria (como o caso do BDP/GLY/FOR). Assim, o custo de cadeia fria por unidade transportada chega a ser cerca de 40 vezes superior à logística convencional e, ainda que possa haver variação com relação aos custos logísticos apresentados, é esperado que a cadeia fria seja mais custosa.

Assumiu-se que a taxa de difusão da terapia tripla em dispositivo único com BDP/GLY/FOR foi a mesma considerada para o FF/UMEC/VI. As participações de mercado para o cenário de referência e cenário proposto são as mesmas já descritas anteriormente, assim como os custos de tratamento com as terapias triplas em múltiplos dispositivos. Assumiu-se que o custo unitário de cada terapia tripla em dispositivo único, na análise destes cenários adicionais, é composto pelo preço proposto de incorporação do medicamento, adicionado do custo logístico por unidade distribuída (Tabela 21).

Tabela 21. Custos unitários e anuais considerando custos logísticos - FF/UMEC/VI versus BDP/GLY/FOR.

Medicamento	Custo Unitário*	Custo Anual*	Fonte
FF/UMEC/VI	R\$ 79,24	R\$ 950,88	Preço Proposto GSK; Custo logístico
BDP/FOR/GLY	R\$ 88,67	R\$ 1.064,04	Consulta Pública N° 42/2024; Custo logístico

Fonte: Contribuição CP do demandante.

Os resultados apresentados consideram a população estimada com base em dados epidemiológicos (Cenário 3) e a população por demanda aferida no DATASUS (Cenário 4), conforme mesmos quantitativos

de população já apresentados. Não foram realizadas novas análises de sensibilidade, pois os parâmetros considerados nestes cenários adicionais foram os mesmos já avaliados anteriormente, com exceção da inclusão do custo logístico por unidade em ambas as terapias triplas fixas.

CENÁRIO 3 – Impacto orçamentário FF/UMEC/VI versus BDP/GLY/FOR - estimativa epidemiológica.

Considerando a incorporação de FF/UMEC/VI e de BDP/GLY/FOR com mesmo *market share* proposto, a diferença de impacto orçamentário resulta em economia ainda maior no cenário de incorporação de FF/UMEC/VI, com economia adicional de – R\$ 14.994.074,00 acumulados em 5 anos em comparação a BDP/FOR/GLY (Tabela 22).

Tabela 22. Impacto orçamentário de FF/UMEC/VI versus BDP/GLY/FOR - população estimada por dados epidemiológicos.

Período	FF/UMEC/VI	BDP/GLY/FOR	Diferença
vs. Terapias triplas em múltiplos dispositivos			
Ano 1	-R\$ 19.825.212	-R\$ 21.509.204	-R\$ 1.683.991
Ano 2	-R\$ 27.273.018	-R\$ 29.589.640	-R\$ 2.316.622
Ano 3	-R\$ 35.017.649	-R\$ 37.992.115	-R\$ 2.974.466
Ano 4	-R\$ 43.049.319	-R\$ 46.706.011	-R\$ 3.656.691
Ano 5	-R\$ 51.356.308	-R\$ 55.718.611	-R\$ 4.362.303
Total	-R\$ 176.521.506	-R\$ 191.515.580	-R\$ 14.994.074

Fonte: Contribuição CP do demandante.

CENÁRIO 4 – Impacto orçamentário FF/UMEC/VI versus BDP/GLY/FOR - estimativa populacional por demanda aferida (DATASUS).

Neste cenário, observa-se que a incorporação de FF/UMEC/VI resultaria em economia ainda superior a do cenário com a incorporação de BDP/FOR/GLY, apresentando diferença de impacto orçamentário com economia adicional de - R\$ 1.182.482,00 acumulados em 5 anos (Tabela 23).

Tabela 23. Impacto orçamentário de FF/UMEC/VI versus BDP/FOR/GLY - população por demanda aferida (DATASUS).

Período	FF/UMEC/VI	BDP/GLY/FOR	Diferença
vs. Terapias triplas em múltiplos dispositivos			
Ano 1	-R\$ 1.623.880	-R\$ 1.761.816	-R\$ 137.935
Ano 2	-R\$ 2.198.049	-R\$ 2.384.756	-R\$ 186.706
Ano 3	-R\$ 2.778.447	-R\$ 3.014.454	-R\$ 236.007
Ano 4	-R\$ 3.364.613	-R\$ 3.650.410	-R\$ 285.797
Ano 5	-R\$ 3.956.077	-R\$ 4.292.114	-R\$ 336.037
Total	-R\$ 13.921.067	-R\$ 15.103.549	-R\$ 1.182.482

Fonte: Contribuição CP do demandante.

O demandante destaca que esta análise de FF/UMEC/VI versus BDP/GLY/FOR, não contempla o custo com espaçador, pois, pacientes que têm dificuldade para sincronizar com a inspiração, o acionamento do aerossol com a terapia BDP/GLY/FOR, podem usar espaçador conforme informado na bula do produto.

Análise crítica da AIO

A AIO foi conduzida de maneira adequada metodologicamente e atendendo às solicitações dos membros da plenária da CONITEC, empregando-se os comparadores adequados, de modo a representar o cenário de prática clínica real, bem como, comparando com a outra opção de terapia tripla em dispositivo único, também em avaliação.

Vale salientar que o demandante, ao usar a estimativa por demanda aferida, talvez por erro na digitação dos números ou pelo fato da tecnologia já estar incorporada em cinco estados do Brasil, houve nitidamente uma subestimativa do número de pacientes elegíveis, portanto, sugere-se desconsiderar os resultados apresentados com base na população aferida e, conseqüentemente, considerar os resultados da população estimada por dados epidemiológicos, pois esta, em números absolutos, está muito próxima daquela por estimativa aferida real.

Nova análise de impacto orçamentário realizada pelo NATS revisor

Devido a grandes disparidades na população utilizada pelos demandantes, o NATS revisor fez novos cálculos para a AIO das duas tecnologias, considerando a população elegível por demanda aferida, por meio de informações da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis), referentes ao período de janeiro de 2022 (data de primeiro uso do medicamento) a dezembro de 2023. Para essa análise foi utilizado o dado atualizado em abril de 2024, conforme a tabela seguinte:

Tabela 24 – Consumo de LABA/LAMA sem corticoide e com corticoide inalatório, nos anos de 2022 e 2023.

MEDICAMENTO	2022	2023
Laba/lama sem corticoide	22.782	63.220
Laba/lama com corticoide*	9.984	37.099
Total	32.766	100.319

Fonte: Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis).

* O uso de corticoide está representado apenas pela budesonida, uma vez que os outros corticoides mencionados no PCDT não estão disponíveis na base de dados da SABEIS, pois fazem parte do Componente Básico da Assistência Farmacêutica

Foi considerada, portanto, uma população no primeiro ano de 100.319 com acréscimos de 0,62% por ano, no quinquênio. A seguir são demonstrados os resultados da nova AIO realizada pelo NATS revisor, conforme os cenários escolhidos pelo demandante.

Tabela 25 – Distribuição percentual e populacional empregados na AIO para FF/UMEC/VI *versus* UMEC/VI + BUD ou BECL *versus* TIO/OLO + BUD ou BECL (Terapias triplas abertas (Dupla fechada em dispositivo único + ICS) – Cenário atual

Atual

	Trelegy® (FF/UMEC/VI)	UMEC/VI/BUD 800 mcg	UMEC/VI/BUD 400 mcg	UMEC/VI/BECL 800 mcg	TIO/OLO/BUD 800 mcg	TIO/OLO/BUD 400 mcg	TIO/OLO/BECL 800 mcg	Total
Ano 1	0,00%	37,86%	1,99%	2,54%	51,44%	2,71%	3,46%	100,00%
Ano 2	0,00%	37,86%	1,99%	2,54%	51,44%	2,71%	3,46%	100,00%
Ano 3	0,00%	37,86%	1,99%	2,54%	51,44%	2,71%	3,46%	100,00%
Ano 4	0,00%	37,86%	1,99%	2,54%	51,44%	2,71%	3,46%	100,00%
Ano 5	0,00%	37,86%	1,99%	2,54%	51,44%	2,71%	3,46%	100,00%

	Trelegy® (FF/UMEC/VI)	UMEC/VI/BUD 800 mcg	UMEC/VI/BUD 400 mcg	UMEC/VI/BECL 800 mcg	TIO/OLO/BUD 800 mcg	TIO/OLO/BUD 400 mcg	TIO/OLO/BECL 800 mcg	Total
Ano 1	0	37.984	1.999	2.552	51.601	2.716	3.467	100.319
Ano 2	0	38.219	2.012	2.568	51.921	2.733	3.489	100.941
Ano 3	0	38.445	2.023	2.583	52.227	2.749	3.509	101.537
Ano 4	0	38.660	2.035	2.598	52.520	2.764	3.529	102.105
Ano 5	0	38.865	2.046	2.611	52.798	2.779	3.547	102.646
Total	0	192.174	10.114	12.912	261.066	13.740	17.541	507.548

Fonte: Dossiê do demandante com cálculos do NATS revisor

Tabela 26– Distribuição percentual e populacional empregados na AIO para FF/UMEC/VI *versus* UMEC/VI + BUD ou BECL *versus* TIO/OLO + BUD ou BECL (Terapias triplas abertas (Dupla fechada em dispositivo único + ICS) – Cenário projetado.

	Trelegy® (FF/UMEC/VI)	UMEC/VI/BUD 800 mcg	UMEC/VI/BUD 400 mcg	UMEC/VI/BECL 800 mcg	TIO/OLO/BUD 800 mcg	TIO/OLO/BUD 400 mcg	TIO/OLO/BECL 800 mcg	Total
Ano 1	21,00%	29,91%	1,57%	2,01%	40,64%	2,14%	2,73%	100,00%
Ano 2	28,25%	27,17%	1,43%	1,83%	36,91%	1,94%	2,48%	100,00%
Ano 3	35,50%	24,42%	1,29%	1,64%	33,18%	1,75%	2,23%	100,00%
Ano 4	42,75%	21,68%	1,14%	1,46%	29,45%	1,55%	1,98%	100,00%
Ano 5	50,00%	18,93%	1,00%	1,27%	25,72%	1,35%	1,73%	100,00%

	Trelegy® (FF/UMEC/VI)	UMEC/VI/BUD 800 mcg	UMEC/VI/BUD 400 mcg	UMEC/VI/BECL 800 mcg	TIO/OLO/BUD 800 mcg	TIO/OLO/BUD 400 mcg	TIO/OLO/BECL 800 mcg	Total
Ano 1	21.067	30.007	1.579	2.016	40.765	2.146	2.739	100.319
Ano 2	28.516	27.422	1.443	1.842	37.253	1.961	2.503	100.941
Ano 3	36.045	24.797	1.305	1.666	33.687	1.773	2.263	101.537
Ano 4	43.650	22.133	1.165	1.487	30.067	1.582	2.020	102.105
Ano 5	51.323	19.433	1.023	1.306	26.399	1.389	1.774	102.646
Total	180.601	123.792	6.515	8.318	168.171	8.851	11.299	507.548

Fonte: Dossiê do demandante com cálculos do NATS revisor

Tabela 27 - Impacto orçamentário para FF/UMEC/VI *versus* UMEC/VI + BUD ou BECL *versus* TIO/OLO + BUD ou BECL (Terapias triplas abertas (Dupla fechada em dispositivo único + ICS). Cenários atual e projetado.

Cenário atual

Ano	FF/UMEC/VI	UMEC/VI/BUD 800 mcg	UMEC/VI/BUD 400 mcg	UMEC/VI/BECL 800 mcg	TIO/OLO/BUD 800 mcg	TIO/OLO/BUD 400 mcg	TIO/OLO/BECL 800 mcg	Total
Ano 1	R\$ 0	R\$ 59.093.292	R\$ 2.549.347	R\$ 2.834.379	R\$ 157.586.123	R\$ 7.532.130	R\$ 9.044.774	R\$ 238.640.045
Ano 2	R\$ 0	R\$ 59.459.670	R\$ 2.565.153	R\$ 2.851.952	R\$ 158.563.157	R\$ 7.578.829	R\$ 9.100.851	R\$ 240.119.613
Ano 3	R\$ 0	R\$ 59.810.482	R\$ 2.580.288	R\$ 2.868.779	R\$ 159.498.679	R\$ 7.623.544	R\$ 9.154.547	R\$ 241.536.319
Ano 4	R\$ 0	R\$ 60.145.421	R\$ 2.594.737	R\$ 2.884.844	R\$ 160.391.872	R\$ 7.666.236	R\$ 9.205.812	R\$ 242.888.922
Ano 5	R\$ 0	R\$ 60.464.192	R\$ 2.608.489	R\$ 2.900.134	R\$ 161.241.949	R\$ 7.706.867	R\$ 9.254.603	R\$ 244.176.233
Total	R\$ 0	R\$ 298.973.056	R\$ 12.898.015	R\$ 14.340.089	R\$ 797.281.779	R\$ 38.107.606	R\$ 45.760.587	R\$ 1.207.361.132

Cenário projetado

Ano	FF/UMEC/VI	UMEC/VI/BUD 800 mcg	UMEC/VI/BUD 400 mcg	UMEC/VI/BECL 800 mcg	TIO/OLO/BUD 800 mcg	TIO/OLO/BUD 400 mcg	TIO/OLO/BECL 800 mcg	Total
Ano 1	R\$ 19.971.507	R\$ 46.683.700	R\$ 2.013.984	R\$ 2.239.160	R\$ 124.493.037	R\$ 5.950.383	R\$ 7.145.371	R\$ 208.497.142
Ano 2	R\$ 27.033.003	R\$ 42.662.313	R\$ 1.840.498	R\$ 2.046.276	R\$ 113.769.065	R\$ 5.437.810	R\$ 6.529.861	R\$ 199.318.826
Ano 3	R\$ 34.171.104	R\$ 38.577.761	R\$ 1.664.286	R\$ 1.850.362	R\$ 102.876.648	R\$ 4.917.186	R\$ 5.904.682	R\$ 189.962.029
Ano 4	R\$ 41.380.148	R\$ 34.433.253	R\$ 1.485.487	R\$ 1.651.573	R\$ 91.824.347	R\$ 4.388.920	R\$ 5.270.327	R\$ 180.434.056
Ano 5	R\$ 48.654.342	R\$ 30.232.096	R\$ 1.304.245	R\$ 1.450.067	R\$ 80.620.974	R\$ 3.853.434	R\$ 4.627.301	R\$ 170.742.459
Total	R\$ 171.210.103	R\$ 192.589.124	R\$ 8.308.499	R\$ 9.237.438	R\$ 513.584.071	R\$ 24.547.732	R\$ 29.477.544	R\$ 948.954.511

Fonte: Dossiê do demandante com cálculos do NATS revisor

Tabela 28 - Impacto orçamentário incremental para FF/UMEC/VI *versus* UMEC/VI + BUD ou BECL *versus* TIO/OLO + BUD ou BECL (Terapias triplas abertas (Dupla fechada em dispositivo único + ICS)

Impacto orçamentário incremental			
FF/UMEC/VI <i>versus</i> UMEC/VI + BUD ou UMEC/VI + BECL vs TIO/OLO + BUD ou TIO/OLO + BECL			
Período	Atual	Projetado	Diferença
Ano 1	R\$ 238.640.045	R\$ 208.497.142	-R\$ 30.142.903
Ano 2	R\$ 240.119.613	R\$ 199.318.826	-R\$ 40.800.787
Ano 3	R\$ 241.536.319	R\$ 189.962.029	-R\$ 51.574.289
Ano 4	R\$ 242.888.922	R\$ 180.434.056	-R\$ 62.454.866
Ano 5	R\$ 244.176.233	R\$ 170.742.459	-R\$ 73.433.775
Total	R\$ 1.207.361.132	R\$ 948.954.511	-R\$ 258.406.621

Fonte: Dossiê do demandante com cálculos do NATS revisor

Tabela 29 – Distribuição percentual e populacional empregados na AIO para FF/UMEC/VI *versus* outras terapias triplas em dispositivo único.

Projetado								
	Trelegy® (FF/UMEC/VI)	UMEC/VI/BUD 800 mcg	UMEC/VI/BUD 400 mcg	UMEC/VI/BECL 800 mcg	TIO/OLO/BUD 800 mcg	TIO/OLO/BUD 400 mcg	TIO/OLO/BECL 800 mcg	Total
Ano 1	21,00%	29,91%	1,57%	2,01%	40,64%	2,14%	2,73%	100,00%
Ano 2	28,25%	27,17%	1,43%	1,83%	36,91%	1,94%	2,48%	100,00%
Ano 3	35,50%	24,42%	1,29%	1,64%	33,18%	1,75%	2,23%	100,00%
Ano 4	42,75%	21,68%	1,14%	1,46%	29,45%	1,55%	1,98%	100,00%
Ano 5	50,00%	18,93%	1,00%	1,27%	25,72%	1,35%	1,73%	100,00%

	Trelegy® (FF/UMEC/VI)	UMEC/VI/BUD 800 mcg	UMEC/VI/BUD 400 mcg	UMEC/VI/BECL 800 mcg	TIO/OLO/BUD 800 mcg	TIO/OLO/BUD 400 mcg	TIO/OLO/BECL 800 mcg	Total
Ano 1	21.067	30.007	1.579	2.016	40.765	2.146	2.739	100.319
Ano 2	28.516	27.422	1.443	1.842	37.253	1.961	2.503	100.941
Ano 3	36.046	24.797	1.305	1.666	33.687	1.773	2.263	101.537
Ano 4	43.650	22.133	1.165	1.487	30.067	1.582	2.020	102.105
Ano 5	51.323	19.433	1.023	1.306	26.399	1.389	1.774	102.646
Total	180.601	123.792	6.515	8.318	168.171	8.851	11.299	507.548

Fonte: Dossiê do demandante com cálculos do NATS revisor

Tabela 30 - Impacto orçamentário incremental para FF/UMEC/VI *versus* terapias triplas em dispositivo único (Cenário atual vs. Projetado)

Impacto orçamentário incremental			
FF/UMEC/VI <i>versus</i> BDP/FOR/GLY			
Período	BDP/FOR/GLY	FF/UMEC/VI	Diferença
Ano 1	-R\$ 28.065.541	-R\$ 30.449.481	-R\$ 2.383.941
Ano 2	-R\$ 37.988.923	-R\$ 41.215.774	-R\$ 3.226.852
Ano 3	-R\$ 48.020.160	-R\$ 52.099.084	-R\$ 4.078.924
Ano 4	-R\$ 58.150.580	-R\$ 63.090.001	-R\$ 4.939.421
Ano 5	-R\$ 68.372.736	-R\$ 74.180.446	-R\$ 5.807.711
Total	-R\$ 240.597.939	-R\$ 261.034.788	-R\$ 20.436.848

Fonte: Dossiê do demandante com cálculos do NATS revisor

15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, em sua 133ª Reunião Ordinária, realizada no dia 05/09/2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação de furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol para o tratamento de DPOC grave a muito grave (GOLD 3 e 4) com perfil exacerbador, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 932/2024.

16. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 46, DE 4 DE OUTUBRO DE 2024

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica grave a muito grave (GOLD 3 e 4) com perfil exacerbador, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.185142/2023-63

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica grave a muito grave (GOLD 3 e 4) com perfil exacerbador, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

17. REFERÊNCIAS

1. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2017, 389(10082):1931-40. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31222-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31222-9).
2. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Saúde Brasil 2018. Uma análise da situação de saúde e das doenças e agravos crônicos: desafios e perspectivas. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 424 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2018_analise_situacao_saude_doencas_agravos_cronicos_desafios_perspectivas.pdf.
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline [NG115]. 2020. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ng115. 79.
4. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. Ciudad de México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2021. 82 p. Disponível em: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-037-21/ER.pdf>. 80.
5. US Preventive Services Task Force (USPSTF), Siu AL, Bibbins Domingo K, Grossman DC, Davidson KW, Epling JW Jr, *et al*. Screening for chronic obstructive pulmonary disease US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016;315(13):1372-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.2638>.
6. Burkhardt R, Pankow W. The Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014.
7. Gentry S, Gentry B. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2017 Apr;95(7):433-41.
8. Gooneratne NS, Patel ĀNP, Corcoran A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Diagnosis and Management in Older Adults. 2010;1153-62.
9. Balkissoon R, Lommatzsch S, Carolan B, Make B. Chronic obstructive pulmonary disease: a concise review. *Med Clin North Am*. 2011 Nov;95(6):1125-41.
10. Devine JF. Chronic obstructive pulmonary disease: an overview. *Am Heal drug benefits*. 2008 Sep;1(7):34-42.
11. Calverley PMA, Walker P. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet (London, England)*. 2003 Sep;362(9389):1053-61.
12. Fernandes FLA *et al*. Recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC: perguntas e respostas. 2017;43(4):290-301.
13. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005 Nov;60(11):925-31.
14. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, Leitch A, Reid P, Carruthers R, *et al*. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2012 May;39(5):1097-103.

15. Laizo A. Artigo de Revisão Review Article. Rev Port Pneumol. 2009;15(6):1157-66.
16. Perez-padilla R, Wehrmeister FC, Celli BR, Lopez-varela MV, Talamo C, Jardim JR, *et al.* Reliability of FEV 1 / FEV 6 to Diagnose Airflow Obstruction Compared with FEV 1 / FVC: The PLATINO Longitudinal Study. 2013;8(8).
17. World Health Organization (WHO). Burden of Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - World Health Organization [Internet]. 2021.
18. Cruz MM; Pereira M. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2020, 25(11):4547-4557.
19. Gonçalves-Macedo L; *et al.* Trends in morbidity and mortality from COPD in Brazil, 2000 to 2016. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2019, 45(06):1-8.
20. Reiner GL *et al.* Tendência temporal de mortalidade por doença pulmonar obstrutiva crônica em adultos e idosos no Brasil no período de 1998 a 2016. *Arq. Catarin Med*. 2019 out-dez.; 48(4):62-74.
21. Silva D, Alemar MG, Martins F, Nascimento OA, Gazzotti MR. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) mortality in Brazil: 2010 to 2018 analysis. *VALUE Heal*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.1935>.
22. Ministério de Saúde (Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2021.
23. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2020. 2020;
24. Miravittles M, Worth H, José J, Cataluña S, Price D, Benedetto F De, *et al.* Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. 2014;1-13.
25. Lewis HB, Janssen EM, Llewellyn S, Doll HA, Jones PW, Ismaila AS. Evaluating Patient Preferences of Maintenance Therapy for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Discrete Choice Experiment in the UK, USA and Germany. 2020;595-604.
26. van der Palen J, Moeskops-van Beurden W, Dawson CM, James WY, Preece A, Midwinter D, *et al.* A randomized, open-label, single-visit, crossover study simulating triple drug delivery with Ellipta compared with dual inhaler combinations in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2515-23.
27. Chrischilles E, Gilden D, Kubisiak J, Rubenstein L, Shah H. Delivery of Ipratropium and Albuterol Combination Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Effectiveness of a Two-in-one Inhaler Versus Separate Inhalers. 2002; 8(10):902-11.
28. Halpin DMG, Worsley S, Ismaila AS, Beeh KM, Midwinter D, Kocks JWH, *et al.* Intrepid: single-versus multiple-inhaler triple therapy for COPD in usual clinical practice. *ERJ Open Res*. 2021;7(2), 00950-2020.
29. Glaxosmithkline Brasil LTDA. Trelegy® - Bula do medicamento. 2023.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

31. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, *et al.* Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2. Cochrane. 2021.
32. Sousa TC, Jardim JR, Jones P. Validação do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Bras Pneumol.* 2000;26(3):119-28.
33. Lai CC, Chen CH, Chen KH, Wang CY, Huang TM, Wang YH, *et al.* The Impact of 52-Week Single Inhaler Device Triple Therapy versus Dual Therapy on the Mortality of COPD Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Life.* 2022;12(2).
34. Calzetta L, Ritondo BL, de Marco P, Cazzola M. Evaluating triple ICS/LABA/LAMA therapies for COPD patients: a network meta-analysis of ETHOS, KRONOS, IMPACT, and TRILOGY studies. 2019/01/21. 2021;15(1):143-52.
35. Long H, Xu H, Janssens JP, Guo Y. Single-inhaler triple vs single-inhaler dual therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized control trials. *Int J Chron Obs Pulmon Dis.* 2021/04/30. 2021;22(1):209.
36. Ferguson GT, Darken P, Ballal S, Siddiqui MK, Singh B, Attri S, *et al.* Efficacy of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler (BGF MDI) Versus Other Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Muscarinic Antagonist/Long-Acting $\beta(2)$ -Agonist (ICS/LAMA/LABA) Triple Combinations in COPD: A Systematic Literature Re. *Int J Chron Obs Pulmon Dis.* 2019/12/17. 2020;37(6):2956-75.
37. Bourdin A, Molinari N, Ferguson GT, Singh B, Siddiqui MK, Holmgren U, *et al.* Efficacy and Safety of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate versus Other Triple Combinations in COPD: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther.* 2021/03/16. 2021;38(6):3089-112.
38. Calzetta L, Cazzola M, Matera MG, Rogliani P. Adding a LAMA to ICS/LABA Therapy: A Meta-analysis of Triple Combination Therapy in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017/04/05. 2019;155(4):758-70.
39. Lai C cheng, Chen C hsin, Yu C, Lin H, Wang C yi, Wang Y hui. The effects of single inhaler triple therapy vs single inhaler dual therapy or separate triple therapy for the management of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. 2019;1539-48.
40. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Triple therapy versus single and dual long acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2020/05/31. 2018;52(6).
41. Zayed Y, Barbarawi M, Kheiri B, Haykal T, Chahine A, Rashdan L, *et al.* Triple versus dual inhaler therapy in moderate-to-severe COPD: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Respir J.* 2019;13(7):413-28.
42. Ding Y, Sun L, Wang Y, Zhang J, Chen Y. Efficacy of ICS versus Non-ICS Combination Therapy in COPD: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022 May;Volume 17:1051-67.

43. Ismaila AS, Haeussler K, Czira A, Youn JH, Malmenäs M, Risebrough NA, *et al.* Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) Triple Therapy Compared with Other Therapies for the Treatment of COPD: A Network Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2022 Sep;39(9):3957-78.
44. Rogliani P, Ora J, Cavalli F, Cazzola M, Calzetta L. Comparing the Efficacy and Safety Profile of Triple Fixed-Dose Combinations in COPD: A Meta-Analysis and IBiS Score. *J Clin Med.* 2022 Aug;11(15):4491.
45. Bansal S, Anderson M, Anzueto A, Brown N, Compton C, Corbridge TC, *et al.* Single inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) triple therapy versus tiotropium monotherapy in patients with COPD. *BMC Pulm Med.* 2013/12/10. 2021;31(1):29.
46. Ferguson GT, Brown N, Compton C, Corbridge TC, Dorais K, Fogarty C, *et al.* Once-daily single-inhaler versus twice-daily multiple-inhaler triple therapy in patients with COPD: lung function and health status results from two replicate randomized controlled trials. *Respir Res.* 2020/10/28. 2020;21(1):131.
47. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, *et al.* Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med.* 2020/03/13. 2018;378(18):1671-80.
48. Ministério da Saúde. Painel de preços.
49. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação.
50. Perez-padilla R, Wehrmeister FC, Celli BR, Lopez-varela MV, Talamo C, Jardim JR, *et al.* Reliability of FEV 1 / FEV 6 to Diagnose Airflow Obstruction Compared with FEV 1 / FVC: The PLATINO Longitudinal Study. 2013;8(8).
51. Moreira GL, Manzano BM, Gazzotti MR, Nascimento OA, Perez-Padilla R, Menezes AMB, *et al.* PLATINO, estudo de seguimento de nove anos sobre DPOC na cidade de São Paulo: O problema do subdiagnóstico. *J Bras Pneumol.* 2014;40(1):30-7.
52. Menezes AM, Wehrmeister FC, Perez-Padilla R, Viana KP, Soares C, Müllerova H, *et al.* The PLATINO study: description of the distribution, stability, and mortality according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease classification from 2007 to 2017. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1491-501.
53. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, *et al.* Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med.* 2020 Jun;383(1):35-48.
54. Tashkin DP, Miravittles M, Celli BR, Metzdorf N, Mueller A, Halpin DMG, *et al.* Concomitant inhaled corticosteroid use and the risk of pneumonia in COPD: A matched subgroup post hoc analysis of the UPLIFT® trial. *Respir Res.* 2018;19(1):1-11.
55. Wurst KE, Punekar YS, Shukla A. Treatment evolution after COPD diagnosis in the UK primary care setting. *PLoS One.* 2014;9(9):e105296.
56. Página inicial do NICE - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em 13 de fevereiro de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>.
57. Página inicial do CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em 13 de fevereiro de 2024. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>.

58. Página inicial do PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee [Internet]. Acessado em 13 de fevereiro de 2024. Disponível em:
<https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/participants/pbach><https://www.cadth.ca/>.
59. Página inicial do SMC - Scottish Medicines Consortium [Internet]. Acessado em 13 de fevereiro de 2024. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.
60. Página inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 08 de janeiro de 2024. Disponível em:
<http://portal.anvisa.gov.br/>.
61. Página inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 22 de janeiro de 2024. Disponível em: www.fda.gov.
62. Página inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 22 de janeiro de 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
63. Página inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 08 de janeiro de 2024. Disponível em:
<https://clinicaltrials.gov/>
64. Página inicial do Cortellis. Acessado em 08 de janeiro de 2024. Disponível em:
<https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.

