

Brasília, DF | Setembro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 936

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

2024 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-

Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

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

Luisa Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião da Consulta Pública

Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia – ISC/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

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. Classificação da gravidade da limitação do fluxo aéreo na DPOC (baseado em VEF1) em pacientes com diagnóstico espirométrico estabelecido ($VEF1/CVF < 0,70$).	14
Tabela 2. Parâmetros usados no modelo econômico.	42
Tabela 3. Valores de QALY considerados no estudo econômico de BDP/FOR/G.....	42
Tabela 4. Resultados determinísticos da análise custo-utilidade e de custo-efetividade.....	44
Tabela 5. População elegível no ano de 2022 conforme demanda aferida pelo DATASUS.	46
Tabela 6. População do estudo.	46
Tabela 7. Market share apresentado pelo demandante.	47
Tabela 8. Resumo do cenário proposto de 2024 a 2028, segundo market-share por população elegível e para cada um dos esquemas terapêuticos empregados.	47
Tabela 9. Resultados específicos do impacto orçamentário.....	49
Tabela 10. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 42/2024 - Tripla combinação fixa em um único dispositivo spray de dipropionato de beclometasona 100 µg fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg no tratamento da DPOC grave ($30\% \leq VEF1 < 50\%$) e muito grave ($VEF1 < 30\%$) grupo C e grupo D (n=1.907).	57
Tabela 11. RCUI resultante da comparação de dipropionato de beclometasona + fumarato de formoterol di-hidratado + brometo de glicopirrônio com Umeclidínio/Vilanterol + ICS, no horizonte temporal de “lifetime”.....	71
Tabela 12. RCUI resultante da comparação de Beclometasona + formoterol + glicopirrônio versus Fluticasona/Umeclidínio/Vilanterol no horizonte temporal “lifetime”.....	73
Tabela 13. RCUI resultante da comparação de Beclometasona + formoterol + glicopirrônio versus Umeclidínio/Fluticasona + ICS em horizonte temporal de 10 anos.	73
Tabela 14. RCUI resultante da comparação de Beclometasona + formoterol + glicopirrônio versus terapia dupla com Tiotrópio/olodaterol em horizonte “lifetime”.....	75
Tabela 15. Resultados da avaliação de custo-utilidade comparando Beclometasona + formoterol + glicopirrônio versus fluticasona/umeclidínio/vilanterol, em dispositivo fechado único em horizonte “lifetime”.....	77
Tabela 16. Cenário de novo market-share proposto.....	79
Tabela 17. Resultado da Análise de Impacto Orçamentário com o novo cenário proposto (market-share de 50%).	80
Tabela 18. Consumo de LABA/LAMA sem corticoide e com corticoide inalatório, nos anos de 2022 e 2023.	83
Tabela 19. Cenário atual e market-share proposto na Análise de Impacto Orçamentário (market-share de 50%).83	83
Tabela 20. Cenários atual na Análise de Impacto Orçamentário (market-share de 50%) sem terapia tripla em dispositivos únicos.....	84
Tabela 21. Cenários proposto na Análise de Impacto Orçamentário (market-share de 50%) sem terapia tripla em dispositivos não únicos e incorporação de terapia tripla em dispositivo único.....	84
Tabela 22. Resultado do Impacto orçamentário incremental, considerando-se os cenários atual e proposto (market-share de 50%) sem terapia tripla em dispositivos não únicos e com incorporação de terapia tripla em dispositivo único.....	84
Tabela 23. Cenários atual com terapia tripla em dispositivos não únicos.....	85
Tabela 24. Cenários proposto sem terapia tripla em dispositivos não únicos e incorporação de terapia tripla (market-share de 50%) em dispositivo único.....	85
Tabela 25. Resultados do cenário atual com terapia tripla em dispositivos não únicos.....	86
Tabela 26. Resultados do cenário proposto e do impacto orçamentário incremental com incorporação de terapia tripla em dispositivos único (market-share de 50%).	86
Tabela 27. Resultados do cenário atual com terapia tripla em dispositivos não únicos.....	87
Tabela 28. Resultados do cenário proposto com terapia tripla em dispositivos não únicos e incorporação de terapia tripla em dispositivo único (market-share de 50%).....	87
Tabela 29. Impacto orçamentário incremental entre cenário atual versus cenário proposto.....	87

Lista de quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	18
Quadro 2. Preço da tecnologia.....	20
Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfechos] e study types [tipos de estudos]) elaborada pelo demandante.....	22
Quadro 4. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante e os incluídos pela Secretaria-Executiva da Conitec.	24
Quadro 5. Avaliação da qualidade de evidência através da ferramenta GRADE.	34
Quadro 6. Resumo das características da análise de econômica (custo-utilidade).	40
Quadro 7. Preço de aquisição dos medicamentos.	43
Quadro 8. Medicamentos para o tratamento de adultos com DPOC grave e muito grave.	53
Quadro 9. Resumo das características da análise de econômica (custo-utilidade).	70
Quadro 10. Resumo das RCUI das análises apresentadas pelo demandante.....	78

Lista de figuras

Figura 1. Classificação de perfil sintomático de pacientes com DPOC.	15
Figura 2. Ferramenta ABE de classificação da DPOC de acordo com a diretriz GOLD de 2023.	15
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	24
Figura 4. Modelo de estados transicionais do tipo Markov apresentado pelo demandante.	41
Figura 5. Análise probabilística considerando QALY ganho (esquerda) e ausência de exacerbação (direita) ao comparar BDP/FOR/G com BUD/UMEC/G.....	45
Figura 6. Análise univariada comparando BDP/FOR/G com BUD/UMEC/VI considerando QALY ganho.	45
Figura 7. Resultado da análise de sensibilidade probabilística.	50
Figura 8. Gráfico de tornado para análise determinística da AIO no cenário proposto.	51
Figura 9. Análise de sensibilidade determinística do cenário complementar - Beclometasona + formoterol + glicopirrônio versus tripla aberta (Umeclidínio/Vilanterol + ICS em horizonte “lifetime”.	72
Figura 10. Resultados da análise de sensibilidade probabilística para a comparação entre Beclometasona + formoterol + glicopirrônio e terapia tripla (ueclidínio/vilanterol + ICS) em horizonte temporal lifetime. Fonte: Resposta do demandante	72
Figura 11. Resultados da análise de sensibilidade determinística para o cenário principal – Beclometasona + formoterol + glicopirrônio versus umeclidínio/vilanterol + ICS em horizonte temporal de 10 anos. Fonte: Resposta do demandante	74
Figura 12. Resultados da análise de sensibilidade probabilística no cenário principal – Beclometasona + formoterol + glicopirrônio versus Umeclidínio/Vilanterol + ICS em horizonte temporal de dez anos. Fonte: Resposta do demandante	75
Figura 13. Resultados da análise de sensibilidade univariada/determinística da comparação entre Beclometasona + formoterol + glicopirrônio e terapia dupla tiotrópio/olodaterol. Fonte: Resposta do demandante.	76
Figura 14. Resultados da análise de sensibilidade probabilística da comparação entre Beclometasona + formoterol + glicopirrônio e a terapia dupla tiotrópio/olodaterol. Fonte: Resposta do demandante.	77
Figura 15. Resultados da análise de sensibilidade probabilística da comparação entre Beclometasona + formoterol + glicopirrônio versus fluticasona/umeclidínio/vilanterol. Fonte: Resposta do demandante.	78
Figura 16. Gráfico de tornado referente à análise de sensibilidade univariada. Fonte: Resposta do demandante .	81
Figura 17. Resultados da análise de sensibilidade probabilística do modelo de impacto orçamentário.....	82

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	9
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
3.	RESUMO EXECUTIVO	10
4.	INTRODUÇÃO	14
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	17
6.	PREÇO PROPOSTO	20
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	22
8.	CONSULTA PÚBLICA	56
9.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	88
10.	DECISÃO.....	88
11.	REFERÊNCIAS.....	89

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências apresentadas pela Chiesi Farmacêutica LTDA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da tripla combinação fixa em um único dispositivo spray de dipropionato de beclometasona 100 mcg + fumarato de formoterol di-hidratado 6 mcg + brometo de glicopirrônio 12,5 mcg para o tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave ($30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$) e muito grave ($\text{VEF1} < 30\%$) grupo C e grupo D, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). 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: Inalador pressurizado dosimetrado de combinação tripla (dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg (BDP/FOR/G).

Indicação: Pacientes adultos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave ($30\% \leq$ volume expiratório forçado no primeiro segundo [VEF1] < 50%) e muito grave (VEF1 < 30%) grupo C e grupo D.

Demandante: Chiesi Farmacêutica LTDA.

Introdução: A DPOC é uma doença pulmonar obstrutiva que bloqueia a passagem de ar, crônica, progressiva e irreversível. Os sintomas característicos da doença envolvem falta de ar, tosse crônica, produção de muco e chiado no peito. O diagnóstico da DPOC é feito por uma combinação de histórico clínico e exames (laboratoriais e espirometria). Seu tratamento considera fatores relacionados ao paciente, bem como características e gravidade da doença. Visando otimizar a terapia inalatória, reduzir a frequência e a severidade das exacerbações, novos tratamentos, tais como a terapia inalatória tripla, devem ser considerados no manejo destes pacientes. De acordo com o PCDT da DPOC, os medicamentos atualmente disponíveis no 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 tiotrópio/olodaterol (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: BDP/FOR/G é eficaz e seguro como tratamento para pacientes diagnosticados com DPOC grave ($30\% \leq$ VEF1 < 50%) e muito grave (VEF1 < 30%) grupo C e grupo D?

Evidências clínicas: Foram selecionados sete ensaios clínicos randomizados (ECR). O BDP/FOR/G demonstrou ser estatisticamente superior em relação ao BDP/FOR, budesonida (BUD)/FOR e TIO quando avaliados em termos de VEF1. Em relação ao desfecho de exacerbação, mostrou superioridade em relação ao BDP/FOR, BUD/FOR, Indacaterol/G e TIO. Em comparação com a combinação tripla aberta de BDP/FOR + TIO, BDP/FOR/G também apresentou uma redução significativa na taxa de exacerbação (-29%) em pacientes com histórico de exacerbação frequente, ou seja, aqueles que tiveram duas ou mais exacerbações anteriores. Quanto aos eventos adversos, os resultados são semelhantes para o BDP/FOR/G e os comparadores mencionados anteriormente. A taxa de adesão ao tratamento foi considerada alta, sendo relatada taxa de adesão maior que 94% em todos os ensaios clínicos que avaliaram esse desfecho, reforçando que a taxa de adesão ao tratamento é um diferencial que impacta no resultado do tratamento e na qualidade de vida dos pacientes. A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE foi considerada moderada para todos os desfechos avaliados.

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

Análise de impacto orçamentário: Considerou-se um horizonte temporal de cinco anos, empregando-se como população elegível, pacientes adultos com DPOC grave ($30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$) e muito grave ($\text{VEF1} < 30\%$) grupos C e D, com estimativa baseada em demanda aferida com dados do Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e considerando *market share* para incorporação, variando de 5% ao ano, chegando a 30% no quinto ano. Na perspectiva do SUS, observa-se que com a incorporação de BDP/FOR/G, em substituição às combinações de BUD/UMEC/VI e BUD/TIO/OLO, há uma economia estimada (Impacto Orçamentário Incremental - IOI) de - R\$ 24 milhões no 1º ano a - R\$ 91 milhões no 5º ano, no cenário proposto (totalizando - R\$ 293 milhões nos cinco anos).

Recomendações internacionais: O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) da Inglaterra mostra que esta terapia tripla beneficia os pacientes que utilizam beta-agonistas de longa duração e corticoides inalatórios (LABA + ICS), em comparação com as pessoas que tomam antagonistas muscarínicos de longa duração LAMA/LABA. Na agência canadense *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC) não foi identificada recomendação sobre esta utilização. 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 para o tratamento de manutenção em pacientes adultos com DPOC moderada a grave que não são tratados adequadamente com uma combinação de ICS + LABA.

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

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

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 129ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 9 de maio de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de BDP/FOR/G para o tratamento de pacientes com DPOC grave ($30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$) e muito grave ($\text{VEF1} < 30\%$) grupo C e grupo D. Foram pontuadas incertezas sobre a população e o comparador a fim de se realizar o recálculo da avaliação econômica e do impacto orçamentário.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 42 foi realizada entre os dias 15 de julho a 05 de agosto de 2024, recebendo o total de 1.907 contribuições, das quais 1.884 (98,8%) foram favoráveis à

incorporação da tecnologia no SUS. Todas as contribuições foram submetidas à análise de conteúdo temática. A comodidade no uso da tecnologia devido à sua apresentação em formato *spray* e à combinação de três medicamentos em um único dispositivo aparece como a experiência positiva relatada em maior frequência e relevância. Este aspecto aparece como responsável pelo fácil manejo e pela boa adesão dos pacientes ao dispositivo, e, conseqüentemente, pelo aumento da sua efetividade no tratamento do DPOC grave e muito grave. A melhora da função pulmonar, a redução da dispnéia, a diminuição das exacerbações da doença e da frequência de internações, inclusive em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), estariam relacionados ao aumento da qualidade de vida dos pacientes, ao aumento da funcionalidade e ao retorno às atividades da vida cotidiana e bem-estar. Quanto aos eventos adversos com o uso da tecnologia, foram apontados hérnia na garganta, sangramento, candidíase oral, palpitações, tremores, pneumonia, faringite e outros. Em nova análise econômica apresentada pelo demandante, empregou-se ACU em horizonte temporal "*lifetime*", iniciando-se na idade do paciente em 40 anos, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de DPOC, incorporando taxa de desconto de 5% para utilidades e custos. O demandante apresentou todas as análises solicitadas/sugeridas pela Conitec, empregando-se modelagem adequada em horizonte temporal "*lifetime*", considerando-se tratar de uma doença crônica, bem como utilizando os comparadores adequados. Ressalta-se que na comparação entre BDP/FOR/G *versus* fluticasona/umeclidínio/vilanterol (FF/UMEC/VI), o QALY incremental entre as tecnologias comparadas foi de apenas 0,007, elevando-se substancialmente a RCUI para - R\$ R\$ 542.387,14. Neste caso, o ideal seria uma Análise de Custo-Minimização (ACM), que resulta em -R\$ 3.796.71/ano. O demandante destaca que uma variação para o limite superior do IC (isto é, uma projeção de aumento no tamanho populacional de 20%) causa um aumento na economia gerada ao sistema pela incorporação da associação BDP/FOR/G. O resultado do impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos considerando os dados populacionais por demanda aferida foi de – R\$ 2.554.533.784,33.

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 BDP/FOR/G para o tratamento de DPOC grave e muito grave com perfil exacerbador, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Para esta decisão foram considerados o aumento das opções terapêuticas para a doença, a facilidade posológica, e a economia para o SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 933/2024.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o dipropionato de beclometasona + fumarato de formoterol dihidratado + brometo de glicopirrônio para tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica grave e muito grave com perfil exacerbador, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União, número 194, seção 1, página 83, publicada em 07 de outubro de 2024.

Compêndio econômico:

COMPÊNDIO ECONÔMICO*	
Preço CMED	PMVG = R\$ 257,37; PF(18%) = 350,93
Preço final proposto para incorporação	R\$ 79,00
Desconto sobre preço CMED (PMVG 18%)	69,3%
Custo de tratamento por paciente	R\$ 948,00/ano
RCEI final	RCUI = R\$ 6.401,04 (comparado à terapia tripla em dispositivo não único)
População estimada	100.319 no 1º ano e 102.646 no 5º ano
Impacto Orçamentário	-R\$ 2.351.848.546, 00 (considerando todas as terapias disponíveis no SUS).

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

4. INTRODUÇÃO

Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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

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

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

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

GOLD I	Leve	$VEF1 \geq 80\%$ do valor predito
GOLD II	Moderada	$0\% \leq VEF1 < 80\%$ do valor predito
GOLD III	Grave	$30\% \leq VEF1 < 50\%$ do valor predito
GOLD IV	Muito grave	$VEF1 < 30\%$ do valor predito

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

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

Para estabelecer o tratamento inicial da DPOC, uma das abordagens é utilizar a classificação atual apresentada no PCDT publicado em 2021 (8). Esse protocolo utiliza a classificação ABCD para

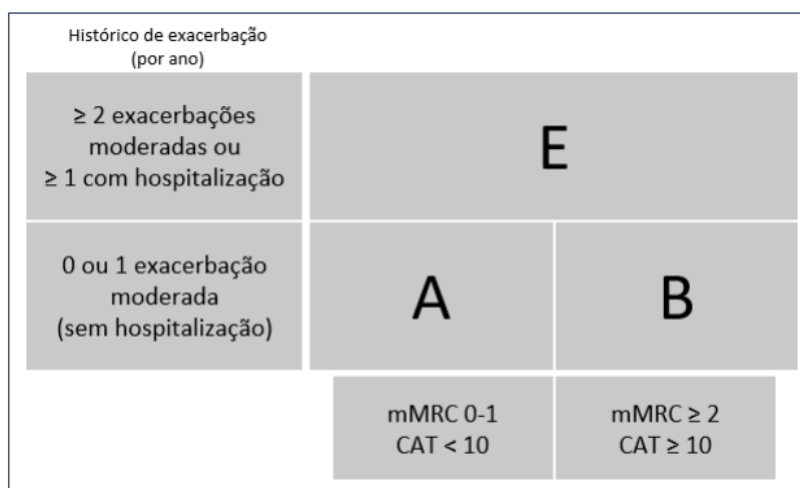
identificar o grupo de risco e avaliar o perfil sintomático dos pacientes, auxiliando na determinação da terapia inicial mais adequada para a DPOC. O método de classificação utilizado é apresentado na Figura 1 a seguir.

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

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

Fonte: PCDT 2021 (8).

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



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

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

Fonte: Adaptado de GOLD, 2023 (7).

Tratamento recomendado

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

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

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

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

- Beclometasona: cápsula inalante ou pó inalante de 200 e 400 mcg e aerossol de 200 mcg e 250 mcg.
- Budesonida: cápsula ou pó de inalação e aerossol bucal de 200 mcg e cápsula para inalação de 400 mcg ou pó inalante e aerossol oral de 200 mcg.
- Formoterol + budesonida: cápsula ou pó para inalação de 6 mcg + 200 mcg e de 12 mcg + 400 mcg.
- Fenoterol: solução aerossol de 100 mcg/dose.
- Formoterol: cápsula ou pó para inalação de 12 mcg.
- Salbutamol: aerossol oral de 100 mcg e solução para inalação de 5 mg/mL.
- Salmeterol: pó para inalação de 50 mcg.
- Prednisona: comprimidos de 5 mg e 20 mg.
- Prednisolona: solução oral de 3,0 mg/mL e 1,0 mg/mL.

- Hidrocortisona: pó para solução injetável de 100 mg e 500 mg.
- Brometo de ipratrópio: solução para inalação de 0,25 mg/mL e solução para inalação oral de 20mcg/dose.
- Brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol: pó inalante de 62,5 mcg + 25 mcg.
- Brometo de tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol: solução para inalação de 2,5 mcg + 2,5 mcg.

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

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg apresenta-se em uma formulação em solução, resultando em um aerossol extrafino com um diâmetro aerodinâmico mediano de massa média (MMAD) de cerca de 1,1 micrômetros e codeposição dos três componentes. As partículas de aerossol são em média muito menores do que as partículas em formulações não extrafinas. Para o dipropionato de beclometasona, isto resulta em um efeito mais potente do que as formulações com uma distribuição de tamanho de partícula não extrafino (100 mcg de dipropionato de beclometasona extrafina é equivalente a 250 mcg de dipropionato de beclometasona numa formulação não extrafina) (12).

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

antagonista do receptor muscarínico de alta afinidade (12).

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg.
Nome comercial	Trimbow®
Apresentação	Solução aerossol. Cada frasco contém 60 ou 120 doses (jatos). Acompanha um inalador com contador de dose (dispositivo para aplicação oral em forma de L).
Detentor do registro	100580120
Fabricante	CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.
Indicação aprovada na Anvisa	É indicado para o tratamento de manutenção em pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave, que não estão adequadamente controlados com tratamento regular com associação de corticosteroides inalatórios e agonistas beta-2 de ação prolongada ou com associação de agonistas beta-2 de ação prolongada e antagonista muscarínico de ação prolongada.
Indicação proposta	Uso para o tratamento de pacientes com DPOC grave e muito grave.
Posologia e Forma de Administração	Adultos: A dose recomendada é de 2 (duas) inalações, a cada 12 horas (duas vezes por dia). A dose máxima recomendada é de 4 (quatro) inalações por dia (2 inalações, 2 vezes por dia). O tratamento deve ser administrado regularmente e diariamente com BDP/FOR/G é para uso por via inalatória oral. O inalador de BDP/FOR/G é fornecido com um contador de dose, localizado na parte de trás do inalador, e mostra a quantidade de doses restantes. Toda vez que o paciente pressiona o frasco de alumínio, uma dose (jato) do medicamento é liberada e o contador faz a contagem regressiva da dose. Os pacientes devem ser orientados a não deixar o inalador cair, pois deste modo pode fazer com que o contador conte uma dose.
Patente	BR112012015336-6 – Data de depósito: 22/12/2010 – Status: Em análise BR112012015337-4 - Data de depósito: 22/12/2010 – Status: Concedida BR112012031451-3 – Data de depósito: 13/06/2011 – Status: Em análise BR112016014583-6 – Data de depósito: 23/12/2014 – Status: Concedida BR112016014586-0 – Data de depósito: 23/12/2014 – Status: Em análise BR112019003173-1 – Data de depósito: 17/08/2021 – Status: Em análise

Fonte: Chiesi Farmacêutica Ltda, 2021 (12).

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

Precauções: Não indicado para tratamento agudo ou como terapia de resgate para broncoespasmos agudos. Reações de hipersensibilidade imediata foram relatadas, exigindo a suspensão imediata e busca por terapia alternativa se sinais de alergia ocorrerem. Pode ocorrer broncoespasmo paradoxal, exigindo tratamento imediato e interrupção. A interrupção abrupta do tratamento não é recomendada. O aumento dos sintomas pode indicar agravamento da doença e

necessidade de reavaliação terapêutica. Deve ser usado com precaução em pacientes com condições cardiovasculares, diabetes, tireotoxicose, entre outras. Anestesia com agentes halogenados requer uma pausa de 12 horas no uso. Pneumonia pode ocorrer em pacientes com DPOC, especialmente com o uso de corticosteroides inalatórios. Efeitos sistêmicos dos corticosteroides podem ocorrer, embora sejam menos prováveis do que com corticosteroides orais. Precaução em pacientes com hipocalcemia ou hiperglicemia, e em pacientes com condições como tuberculose pulmonar, infecções fúngicas e virais das vias aéreas. Além disso, é destacado o potencial de hipocalcemia e hiperglicemia, bem como o cuidado necessário em pacientes com condições específicas, como glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia prostática ou retenção urinária, devido ao efeito do glicopirrônio (12).

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

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

Categoria C - Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Não existem dados clínicos relevantes sobre o uso deste medicamento durante a amamentação em humanos.

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

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

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

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100): gripe, infecção oral por fungos, candidíase orofaríngea, candidíase esofágica, faringite fúngica, sinusite, rinite, gastroenterite, candidíase vulvovaginal, granulocitopenia, dermatite alérgica, hipocalcemia, hiperglicemia, inquietação, tremor, tonturas, disgeusia, hipoestasia, otite, fibrilação atrial, prolongamento do intervalo QT em eletrocardiograma, taquicardia, taquiarritmia, palpitações, hiperemia, rubor, hipertensão, crise de asma, tosse, tosse produtiva, irritação da garganta, epistaxe, diarreia, boca seca, disfagia, náuseas, dispepsia, sensação de

queimação dos lábios, carie dentária, estomatite (aftosa), erupção cutânea, urticária, prurido, hiperidrose, espasmos musculares, mialgia, dor nas extremidades, dor torácica músculo-esquelética, fadiga, elevação da proteína C reativa, elevação da contagem de plaquetas, elevação de ácidos graxos livres, elevação da insulina no sangue, elevação de corpos da cetônicos, diminuição de cortisol.

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

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

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

6. PREÇO PROPOSTO

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

Quadro 2. Preço da tecnologia.

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

contador de dose (dispositivo para aplicação oral em forma de L).			
---	--	--	--

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

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

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

População	Pacientes com DPOC com sintomas persistentes classificados como grave ($30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$) e muito grave ($\text{VEF1} < 30\%$) grupo C e grupo D
Intervenção	Beclometasona/ Formoterol/Glicopirrônio
Comparador	Medicamentos disponíveis de acordo com o PCDT para DPOC (2021), conforme Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS n. 19, de 16 de novembro: beclometasona, budesonida, formoterol + budesonida, fenoterol, formoterol, salbutamol, salmeterol, prednisona, prednisolona, hidrocortisona, brometo de ipratrópio, brometo de umeclidínio+trifenato de vilanterol, brometo de tiotrópio monoidratado+cloridrato de olodaterol, brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol + budesonida ou beclometasona (terapia tripla), brometo de tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol + budesonida ou beclometasona (terapia tripla), e considerando todas as classes terapêuticas disponíveis no PCDT 2021; LABA, LAMA, LABA+LAMA, ICS+LABA, ICS+LAMA, LABA+LAMA+ICS
Desfechos (Outcomes)	Eficácia: Volume expiratório forçado (VEF1); Taxa de exacerbação; Taxa de função pulmonar (TFP); Pneumonia; Capacidade vital forçada (CVF); Qualidade de vida. Segurança: Eventos adversos gerais
Tipos de estudos	Ensaio clínico, estudos observacionais do tipo coorte, quasi-experimentais, revisões sistemáticas com ou sem meta-análises

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; VEF1: volume expiratório forçado em 1 segundo; PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas; LABA: β_2 agonistas de ação prolongada; LAMA: antagonistas dos receptores muscarínicos de ação prolongada; ICS: Corticosteroide Inalatório; TFP: Taxa de função pulmonar; CVF: Capacidade vital forçada.

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

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

Os estudos incluídos pelo demandante atenderam às seguintes características: pacientes adultos com diagnóstico de DPOC; estudos que avaliaram o uso de dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg para os seguintes desfechos: volume expiratório forçado (VEF1), taxa de exacerbação, taxa de função pulmonar (TFP), hospitalizações e visitas à emergência, pneumonia, capacidade vital forçada (CVF) e qualidade de vida, eventos adversos gerais e sérios e contraindicações; estudos que compararam o uso de dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg a medicamentos disponíveis de acordo com o PCDT para DPOC (2021), conforme Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 19, de 16 de novembro: beclometasona, budesonida, formoterol + budesonida, fenoterol, formoterol, salbutamol, salmeterol, prednisona, prednisolona, hidrocortisona, brometo de ipratrópio, brometo de umeclidínio+trifenato de vilanterol, brometo de tiotrópio monoidratado+cloridrato de olodaterol, bem como LABA (β2 agonistas de ação prolongada), LAMA (antagonistas dos receptores muscarínicos de ação prolongada), LABA+LAMA, ICS+LABA, ICS+LAMA, LABA+LAMA+ICS; estudos que fossem: ensaios clínicos randomizados e não randomizados (independentemente do cegamento), revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, estudos observacionais do tipo coorte e quasi-experimentais.

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

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

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

Após a realização de busca nas bases de dados, 87 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 29 citações para leitura na íntegra. Destas, 12

publicações foram selecionadas e incluídas nesta revisão pelo demandante. A Figura 3 apresenta o fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança pelo demandante.

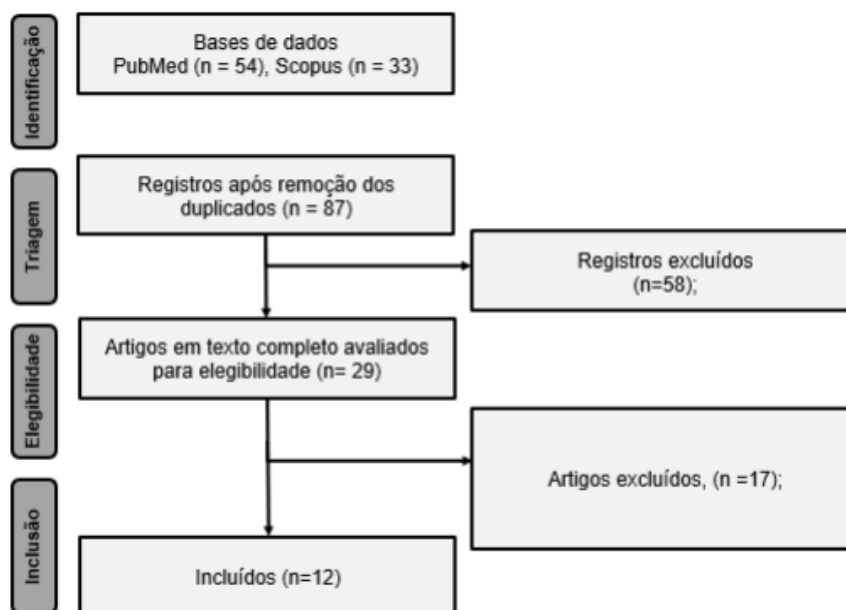


Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

Fonte: Dossiê do demandante.

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

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

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

Singh et al., 2016a (13)

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

Vestbo et al., 2017 (14)

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

como a adição de uma combinação tripla fixa ou aberta de BDP, FOR e G na taxa de exacerbação e na alteração de VEF1 em relação a linha de base. Os desfechos de interesse foram avaliados ao longo de 52 semanas de acompanhamento.

Papi *et al.*, 2018 (15)

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

Zheng *et al.*, 2021 (16)

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

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

Ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, cruzado, em um total de 31 centros. Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito de diferentes doses do medicamento glicopirrônio administradas duas vezes ao dia em pacientes com DPOC, com idades entre 40 e 80 anos. O estudo foi composto por quatro períodos de tratamento de sete dias cada, intercalados por períodos de *washout* de sete dias. Durante as primeiras quatro semanas (*run-in*), todos os pacientes receberam BDP/FOR (beclometasona/formoterol) na dose de 100/6 µg, duas inalações (totalizando 200/12 µg) duas vezes ao dia, através de um inalador pressurizado dosimetrado

(pMDI). Após esse período de *run-in*, 178 pacientes foram randomizados para seguir quatro sequências de tratamento, que consistiam em doses de G de 12,5 µg, 25 µg e 50 µg administradas duas vezes ao dia (resultando em doses diárias totais de 25 µg, 50 µg ou 100 µg) e um placebo correspondente, todos administrados via inalador pressurizado de dose calibrada de hidrofluoroalcano (HFA) pMDI.

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

Dean et al., 2020 (18)

Estudo aberto, randomizado, de centro único e cruzado de duas vias que recrutou 23 pacientes com DPOC em tratamento combinado com corticosteroides inalados e com volume residual (VR) > 120% do previsto na triagem. O BDP inalado foi medido durante os períodos de *run-in* e *washout*. A função pulmonar basal (espirometria, volumes pulmonares, oscilometria) foi medida durante 12 horas antes da randomização para BDP/F/G ou BDP/F durante 5 dias, seguida de lavagem e cruzamento. A função pulmonar foi medida antes da administração no dia 1 e 12 horas após a administração no dia 5.

Beeh et al., 2021 (19)

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

Efeitos desejáveis da tecnologia

Exacerbação

BDP/FOR/G versus BDP/FOR

O estudo de Singh, 2016a (13) apresentou que as frequências ajustadas de exacerbação anual moderada a grave foram de 0,41 para BDP/FOR/G e 0,53 para BDP/FOR, resultando em uma redução de 23% nas exacerbações com BDP/FOR/G em comparação com BDP/FOR. A frequência de exacerbação ajustada em pacientes com histórico de uma exacerbação foi de 0,37 para BDP/FOR/G e 0,44 para BDP/FOR. Já em pacientes com histórico de mais de uma exacerbação, a frequência foi de

0,65 para BDP/FOR/G e 0,97 para BDP/FOR. O tratamento com BDP/FOR/G mostrou um benefício em relação ao tempo para a primeira exacerbação moderada a grave. O grupo que recebeu BDP/FOR/G apresentou um tempo significativamente maior até a ocorrência da primeira exacerbação em comparação com o grupo que recebeu BDP/FOR.

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

Os resultados do estudo de Vestbo *et al.*, (2017) (14) indicaram que as taxas de exacerbações moderadas a graves foram de 0,46 para a terapia tripla fixa, 0,57 para o tiotrópio e 0,45 para o grupo tripla aberta. A terapia tripla fixa foi considerada superior ao tiotrópio, demonstrando uma redução significativa nas taxas de exacerbações, com uma razão de taxa ajustada (RR) de 0,80. As taxas de exacerbações moderadas a graves foram semelhantes entre a terapia tripla fixa e a terapia tripla aberta. Além disso, comparado com a tripla terapia aberta, a tripla terapia fixa reduziu 29% a taxa de exacerbações moderadas a graves no subgrupo de pacientes com mais de uma exacerbação nos últimos 12 meses (Risco Relativo: 0,713; Intervalo de Confiança 95%: 0,511-0,995; $p=0,047$). Isto demonstra que a troca de tripla terapia aberta para tripla terapia BDP/FF/G extrafina em inalador único reduz as exacerbações e consequentemente o risco de hospitalização e morte dos pacientes. Em relação ao tempo para a primeira exacerbação moderada a grave, observou-se um aumento significativo com o uso da terapia tripla fixa em comparação com o tiotrópio. Isso sugere que a terapia tripla fixa foi capaz de prolongar o intervalo de tempo até a ocorrência da primeira exacerbação. Por fim, tanto a terapia tripla fixa quanto a terapia tripla aberta apresentaram efeitos semelhantes no que diz respeito ao tempo para a primeira exacerbação moderada a grave. Isso significa que ambas as estratégias foram eficazes em retardar o início dessas exacerbações.

BDP/FOR/G versus IND/G

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

BDP/FOR/G versus BUD/FOR

Os resultados do estudo de Zheng e colaboradores (2021) (16) mostraram que a terapia tripla com BDP/FOR/G foi associada a uma redução significativa de 43% na taxa de exacerbações moderadas a graves em comparação com outras terapias avaliadas. Isso indica que os pacientes que receberam BDP/FOR/G apresentaram uma taxa menor de exacerbações em comparação com os grupos de comparação. O estudo também revelou que o tempo até a ocorrência da primeira exacerbação

moderada ou grave foi significativamente estendido nos pacientes tratados com BDP/FOR/G. Isso indica que a terapia tripla com BDP/FOR/G contribui para um período maior de estabilidade clínica e redução da frequência de exacerbações.

VEF1

BDP/FOR/G versus BDP/FOR

O estudo de Singh, 2016a (13) mostrou o desfecho de FEV1 pré-dose e pós dose de 2 horas após 26 e após 52 semanas. Na semana 26, o BDP/FOR/G melhorou o VEF1 pré-dose em 0,081 mL e VEF1 pós-dose de 2 h em 0,17 mL em comparação com BDP/FOR. Além disso, houve melhora em VEF1 pré-dose e VEF1 2h pós dose em todas as outras visitas clínicas, com uma proporção significativamente maior de pacientes respondendo a BDP/FOR/G do que BDP/FOR (definido como aumento ≥ 100 mL no VEF1 pré-dose) nas semanas 26 e 52, a diferença média do VEF1 pré-dose ao longo da duração do estudo entre os tratamentos foi de 0,072 mL (IC 95%: 0,048-0,096; $p < 0,001$).

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

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

BDP/FOR/G versus BDP/FOR+TIO versus TIO

O ECR conduzido por Vestbo *et al.* (2017) (14) mostrou que em relação ao desfecho VEF1, as alterações médias ajustadas em relação à linha de base na semana 52 foram de 0,082 mL para a

terapia tripla fixa, 0,021 mL para o tiotrópio e 0,085 mL para a terapia tripla aberta. Portanto, a terapia tripla fixa mostrou-se superior ao tiotrópio, com uma diferença média ajustada de 0,061 mL, e não inferior à terapia tripla aberta em relação ao VEF1 pré-dose na semana 52.

BDP/FOR/G versus IND/G

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

BDP/FOR/G versus BUD/FOR

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

Desfecho de Índice de Dispneia Transicional (TDI)

BDP/FOR/G versus BDP/FOR

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

Qualidade de vida

BDP/FOR/G versus BDP/FOR

Com relação ao desfecho de qualidade de vida, Sing, 2016a apresentou que houve melhoras clinicamente relevantes da pontuação total do SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*) em todas as visitas à clínica em relação a linha de base (diminuição ≥ 4 unidades), que ocorreu no grupo

BDP/FOR/G em todas as visitas da semana 12 em diante, com diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos nas semanas 4, 12 e 52 (diferença média de tratamento na semana 52 de -1,69 [IC95% -3,20 a -0,17]; $p=0,029$). Os pacientes eram significativamente mais propensos a ter uma melhora clinicamente relevante na pontuação total do SGRQ com BDP/FOR/G do que com BDP/FOR nas semanas 26 e 52.

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

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

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

BDP/FOR/G versus IND/G

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

BDP/FOR/G versus BUD/FOR

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

Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

BDP/FOR/G versus BDP/FOR

Com relação aos desfechos de eventos adversos, quando comparado com a terapia dupla, os seguintes resultados foram encontrados por ECRs, sendo no estudo de Singh, 2016a (13) foram relatados eventos adversos por 368 (54%) pacientes com BDP/FOR/G e 379 (56%) com BDP/FOR. Em

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

BDP/FOR/G versus BDP/FOR+TIO versus TIO

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

BDP/FOR/G versus IND/G

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

BDP/FOR/G versus BUD/FOR

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

• Pneumonia

BDP/FOR/G versus BDP/FOR

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

BDP/FOR/G versus BDP/FOR+TIO versus TIO

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

BDP/FOR/G versus IND/G

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

como sérias.

BDP/FOR/G versus BUD/FOR

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

- **Adesão ao tratamento**

BDP/FOR/G versus BDP/FOR

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

BDP/FOR/G versus IND/G

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

Certeza geral das evidências (GRADE)

A análise do risco de viés para as RS incluídas foi realizada por meio do uso da ferramenta AMSTAR-2, sendo considerada alta. As falhas nos domínios críticos foram ausência de uma lista dos estudos excluídos e justificativas para as exclusões. Os ECRs foram avaliados pela ferramenta RoB 2.0 apresentando baixo risco de viés. Estas análises foram verificadas e consideradas adequadas pelos revisores. A qualidade das evidências foi avaliada por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) sendo considerada moderada para todos os desfechos analisados (Quadro 5).

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

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA							RESULTADOS*		
Nº dos estudos	Desenho	Risco viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
BDP/FOR/G versus BDP/FOR									
VEF1									
3	ECR ^{a,b,d}	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^a	Nenhum	Singh, 2016a: 0,103 mL (0,069-0,137) Singh, 2016b: Média VEF1 AUC0-12h no dia 7: BDP / FOR /G 12,5 µg: 0,087 mL (IC95%: 0,059 a 0,114, p< 0,01); BDP / FOR /G 25 µg 0,100 mL (IC95%: 0,073 a 0,128, p< 0,01); BDP / FOR /G 50 µg 0,112 mL (IC95%: 0,085 a 0,139, p< 0,01); BDP / FOR /G 50 µg vs G 12,5 µg 0,025 mL (IC95%: 0,003 a 0,048, p=0,027). Beeh et al., (2021): Redução em relação a linha de base em VEF1 auc 0-12H: BDP/FOR/G pMDI 105 (IC95%: 90 a 120, p<0.001); BDP/FOR/G DPI 85 mL (IC95%:70 a 99, p<0,001); VEF1 no repouso: BDP/FOR/G pMDI 54 mL (IC95%: 37 a 72, p<0,001) e BDP/FOR/G DPI 57 mL (IC95%: 40 a 74, p<0,001). No dia 28, apresentaram redução de FEV1 de ≥100 mL em relação a linha de base, resultando em RR de 1,03 (IC95%: 0,69 a 1,53; p=0,890) para BDP/ FOR /G DPI vs pMDI, 3,13 (IC95%: 2,00 a 4,88; p<0,001) para BDP/ FOR /G pMDI vs BDP/FF e 3,22 (IC95%: 2,06 a 5,01; p<0,001) para BDP/ FOR /G DPI vs BDP/FOR.	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Exacerbação									
1	ECR ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^a	Nenhum	0,77 (0,65 a 0,92); p=0,005	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos Adversos									

4	ECR ^{a,b,c,d}	Não grave	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	Singh, 2016a (14): 368 (54%) pacientes com BDP/FOR/G e 379 (56%) com BDP/FOR Singh, 2016b (18): 7,4, 5,7 e 8,0% dos pacientes que receberam BDP/FOR/G 12,5, 25 e 50 µg 2 x ao dia, respectivamente, contra 11% dos pacientes que receberam apenas BDP/FOR Dean <i>et al.</i>, 2020 (19) reportou 3 eventos adversos para terapia tripla fixa comparado com 7 para terapia dupla Beeh, 2021 (20): 15,5%, 18,7% e 15,4% com BDP/FOR/G DPI e pMDI, e BDP/FOR, respectivamente	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Pneumonia									
2	ECR ^{a,d}	Não grave	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	Sing, 2016a: 23 pacientes no grupo BDP/FOR/G (3%) 18 pacientes (3%) do grupo BDP/FOR, destas 15 (2%) e 7 (1%) foram consideradas como eventos adversos sérios. Beeh <i>et al.</i>, (2021) (20): a pneumonia foi relatada em 1 caso (0,3%) no grupo BDP/FOR/G DPI, em 2 casos (0,6%) no grupo BDP/FOR/G pMDI, sendo ambos consideradas como eventos adversos sérios.	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
BDP/FOR/G versus Tiotrópio versus BDP/FOR + Tiotrópio									
VEF1									
1	ECR ^e	Não grave	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	0,058 L (0,039 a 0,077)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Exacerbação									
1	ECR ^e	Não grave	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	0,52 a 0,95	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos Adversos									

1	ECR ^e	Não grave	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	EA gerais 594 (55%) vs 622 (58%) vs 309 (58%) Descontinuação do medicamento: 33 (3%) vs 62 (6%) vs 15 (3%)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Pneumonia									
1	ECR ^e	Não grave	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	28 (3%) vs 19 (2%) vs 12 (2%)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
BDP/FOR/G versus BUD/FOR									
VEF1									
1	ECR ^f	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^a	Nenhum	OR: 2,58 (IC95%: 1,72 a 3,85)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Exacerbação									
1	ECR ^f	Não grave	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	0,57 (IC95%: 0,42 a 0,77)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos adversos									
1	ECR ^f	Não grave	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	EA: 215 (61,1%) vs 238 (67%) Morte: 1 (0,3) vs 3 (0,8)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Pneumonia									
1	ECR ^f	Não grave	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	8 (2,3%) vs 13 (3,7%)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
BDP/FOR/G versus IND/G									
Exacerbação									
1	ECR ^g	Não grave	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	0,848 (0,723 a 0,995),	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos adversos									
1	ECR ^g	Não grave	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	EA: 490 (64%) vs 516 (67%) Morte: 16 (2%) vs 21 (3%), não relacionadas aos medicamentos em estudo	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Pneumonia									
1	ECR ^g	Não grave	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	28 (4%) vs 17 (4%)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
BDP/FOR/G vs BDP/FOR									
VEF1									
1	ECR ^d	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^a	Nenhum	104 ml (IC95%: 37 a 171, p = 0,0071)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos adversos									

1	ECR ^b	Não grave	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	EA: BDP/FOR/G 12,5 µg = 13/175 (7,4%), BDP/FOR/G 25 µg = 10/175 (5,7%), BDP/FOR/G 50 µg = 14/175 (8,0%), BDP/FOR = 19/172 (11,0%)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
---	------------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	--	------------------	------------

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

^aIntervalos de confiança muito amplos. ^bIncertezas quanto aos comparadores

7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

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

Avaliação crítica das evidências científicas

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

Nos ensaios clínicos randomizados, o dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg mostrou superioridade estatística em relação ao BDP/FOR, BUD/FOR e tiotrópio quando avaliados em termos de VEF1. Em relação à redução de exacerbações, o dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg também exibiu vantagem sobre o BDP/FOR, BUD/FOR, Indacaterol/G e tiotrópio. Quando comparado à combinação tripla aberta de BDP/FOR + tiotrópio, o dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg registrou uma redução significativa na taxa de exacerbação (-29%) em pacientes com histórico frequente de exacerbações, ou seja, aqueles que experimentaram duas ou mais exacerbações anteriores. Quanto aos eventos adversos, os resultados foram semelhantes entre o BDP/FOR/G e os comparadores mencionados anteriormente. A adesão ao tratamento foi relatada como alta, com taxas superiores a 94% em todos os ensaios clínicos que avaliaram esse desfecho,

destacando sua influência positiva nos resultados do tratamento e qualidade de vida dos pacientes. Os revisores analisaram e concordaram com as informações apresentadas pelo demandante quanto aos resultados de risco de viés e qualidade da evidências dos estudos selecionados (Grade).

1. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

1.1 Avaliação econômica

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

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

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

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

Figura 4.

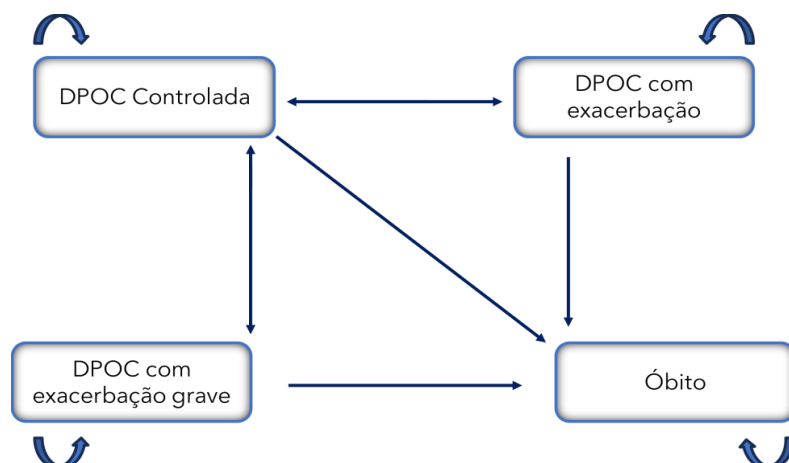


Figura 4. Modelo de estados transicionais do tipo Markov apresentado pelo demandante.

Fonte: Dossiê do demandante

População

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

Modelo utilizado na ACE e ACU

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

Horizonte Temporal

O horizonte temporal utilizado foi de um ano, sendo este tempo limitado aos seguimentos dos estudos. Ao extrapolar o horizonte temporal sem ajustar a probabilidade, tende-se a aumentar as incertezas do modelo, resultando em vieses importantes. Além disso, uma revisão sistemática de modelos econômicos de DPOC conduzida por van der Schans *et al.* (2017) destacou que um dos principais vieses nos estudos econômicos está associado a extrapolação dos dados com longo horizonte temporal (25).

Parâmetros e utilidade

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

Tabela 2. Parâmetros usados no modelo econômico.

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

Fonte: Dossiê do demandante.

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

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

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

Fonte: Dossiê do demandante.

Custos

Preço de medicamentos

Para calcular o custo da associação BUD/UMEC/VI, o demandante extraiu da tabela do Banco de Preços em Saúde (BPS), no período entre 23 de dezembro de 2021 e 23 de junho de 2023, o preço mínimo de aquisição dos medicamentos em compras públicas administrativas. Para estabelecer o modelo em sua forma mais conservadora, optou-se, ainda, por analisar a tripla terapia aberta de menor valor disponível no SUS, a partir dos valores mínimos das compras públicas pelo Governo Federal. Dentre as combinações possíveis de duplas terapias umeclidínio + vilanterol e tiotrópio + olodaterol, podendo ser adicionadas a budesonida ou beclometasona para formar uma tripla terapia, sendo possível constatar que a tripla terapia aberta com menor valor no SUS é a da associação BUD/UMEC/VI (Quadro 7).

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

Quadro 7. Preço de aquisição dos medicamentos.

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

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

Fonte: Dossiê do demandante.

Custos por estado de transição

O demandante considerou que para o estado de transição de DPOC controlada, foi imputado somente o custo do medicamento, enquanto para a exacerbação da DPOC, incluiu-se os custos do medicamento e da exacerbação (corticosteroides, antibióticos e visitas na emergência). No estado de DPOC com exacerbação grave, foram considerados também os custos da hospitalização (diária hospitalar - com base no DATASUS, valor médio de R\$ 978,12), assumindo um tempo médio de hospitalização de 17 dias (custo de R\$ 16.628,04) para pacientes com DPOC, de acordo com o estudo de Camargo, 2017 (31). Assim, o custo da exacerbação foi estabelecido como R\$ 1.832,56 de acordo com o estudo de Miravittles, 2003 (32), que estimou um custo de \$211,00 (dólares americanos).

A partir disso, este valor foi corrigido pelo valor Dólar “*Purchasing Power Parity*” (PPP), considerando o mês de abril de 2023 (\$ 2,66). O demandante relata ainda que o valor foi corrigido também e pela inflação acumulada no período entre janeiro de 2003 e junho de 2023, cujo índice foi de 3,26507550 (33). Ressalta-se que o índice de inflação do referido período foi de 226,50%.

Resultados

Resultados determinísticos

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

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

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

Fonte: Dossiê do demandante com modificação;

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

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

Análise de sensibilidade

Análise probabilística

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

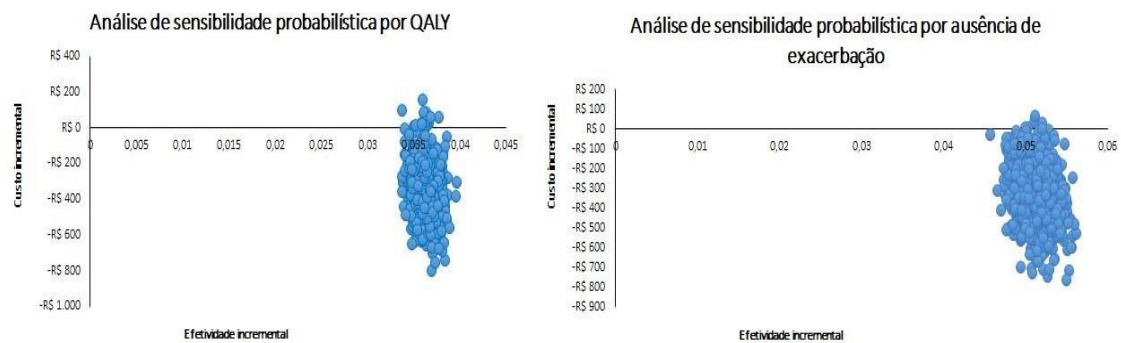


Figura 5. Análise probabilística considerando QALY ganho (esquerda) e ausência de exacerbação (direita) ao comparar BDP/FOR/G com BUD/UMEC/G.

Fonte: Dossiê do demandante.

Análise de sensibilidade univariada

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

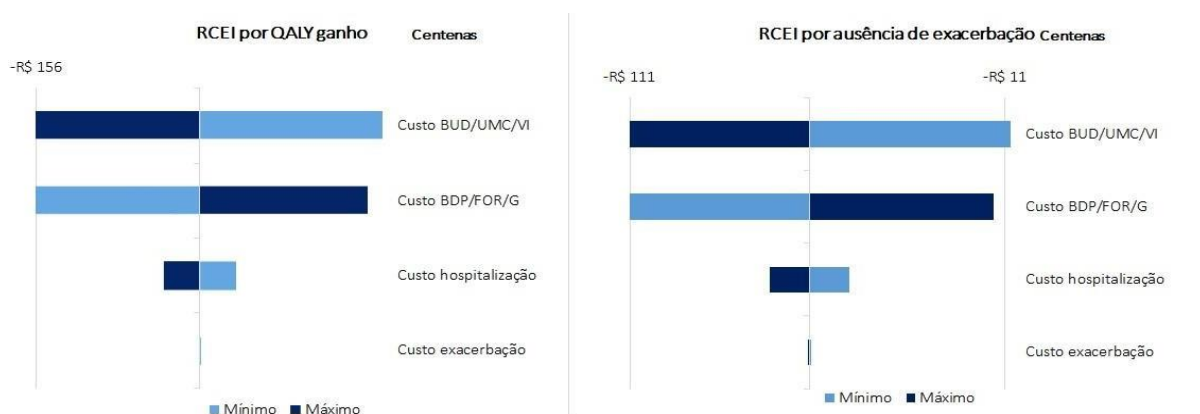


Figura 6. Análise univariada comparando BDP/FOR/G com BUD/UMEC/VI considerando QALY ganho.

Fonte: Dossiê do demandante.

Análise crítica da avaliação econômica

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

É importante salientar que, ao tratar-se de uma doença crônica, o horizonte temporal deve

representar com a maior fidelidade possível, a história natural da doença, assim sugere-se o emprego de projeções mais longas, buscando capturar as reais probabilidades transicionais dos estados de saúde ao longo do tempo, minimizando o grau de incerteza.

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

Análise de impacto orçamentário

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

População

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

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

Procedimento	Descrição	Total
604040024	Formoterol 12 mcg (por capsula inalante)	13.325
604040040	Formoterol 12 mcg + budesonida 400 mcg (por capsula inalante)	58.273
604040059	Formoterol 12 mcg + budesonida 400 mcg po inalante (frasco 60 doses)	60.544
604040067	Formoterol 6 mcg + budesonida 200 mcg po inalante (frasco 60 doses)	2.272
604040075	Formoterol 6mcg + budesonida 200 mcg (por capsula inalante)	2.873
604850018	Umeclidínio 62,5 mcg + Vilanterol 25 mcg (pó inalante)	16.405
604850026	Tiotrópio 2,5 mcg + Olodaterol 2,5 mcg (solução para inalação oral)	17.470

Fonte: Dossiê do demandante.

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

Tabela 6. População do estudo.

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

Fonte: Dossiê do demandante.

Dinâmica de mercado

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

Tabela 7. Market share apresentado pelo demandante.

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

Legenda: BUD/UMEC/VI:

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

Fonte: Dossiê do demandante.

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

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

Ano	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário proposto					
Formoterol	4,90%	4,80%	4,60%	3,60%	3,50%
População elegível	8.495	8.377	8.075	6.355	6.211
Budesonida/formoterol	58,50%	52,30%	46,30%	41,40%	40,30%
População elegível	101.462	91.269	81.273	73.077	71.511
Umeclidínio/vilanterol	21,90%	23,10%	24,10%	25,90%	23,60%
População elegível	37.983	40.312	42.304	45.718	41.878
Tiotrópio/olodaterol	2,40%	2,60%	2,70%	2,90%	2,60%
População elegível	4.163	4.538	4.740	5.119	4.614

BDP/FOR/G	12,30%	17,40%	22,30%	26,20%	30,00%
População elegível	21.333	30.365	39.145	46.247	53.234

Fonte: elaboração dos revisores.

Horizonte temporal

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

Perspectiva

A perspectiva da AIO é do SUS.

Custos

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

Suposições

No modelo econômico da AIO o demandante assumiu premissas:

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

Resultados

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

Tabela 9. Resultados específicos do impacto orçamentário.

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

Fonte: Dossiê do demandante (com modificações)

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

Análise de sensibilidade

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

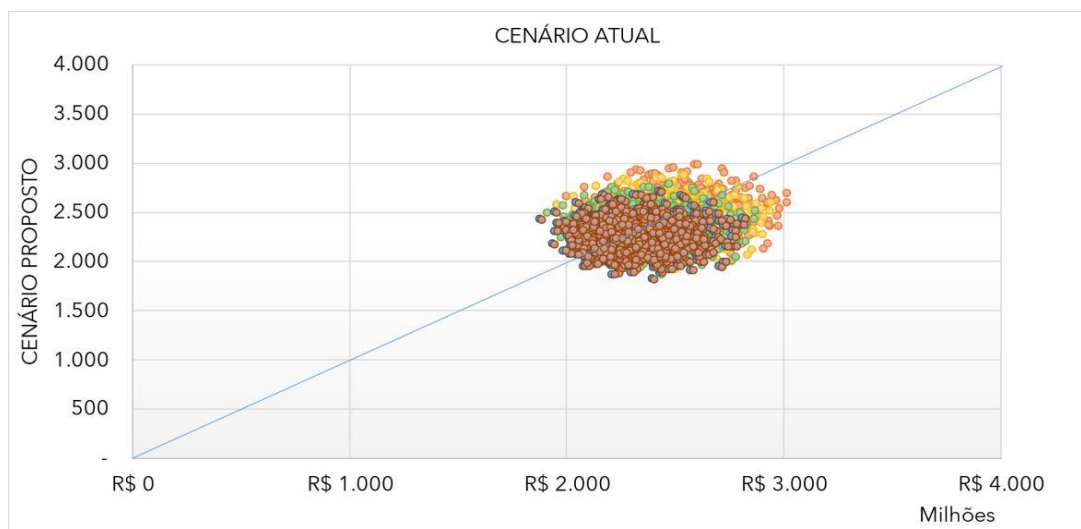


Figura 7. Resultado da análise de sensibilidade probabilística.

Fonte: Dossiê do demandante.

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

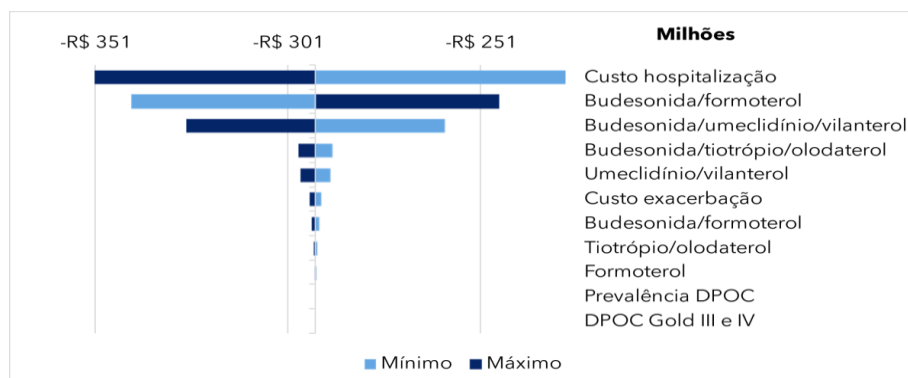


Figura 8. Gráfico de tornado para análise determinística da AIO no cenário proposto.

Análise crítica da Análise de Impacto orçamentário

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

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

9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS

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

As recomendações estão listadas abaixo:

- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Inglaterra (35):** os critérios para iniciar a terapia tripla baseiam-se nos critérios de inclusão dos estudos revisados pelo comitê e no seu julgamento clínico. Para as pessoas que estão atualmente tomando LAMA+LABA, o comitê fez recomendações separadas para: pessoas que apresentam exacerbações graves ou frequentes, para quem o benefício de menos exacerbações supera o risco aumentado de pneumonia; pessoas com sintomas menos graves, para as quais é menos claro se a terapia tripla proporciona benefícios suficientes para compensar o risco de pneumonia. Evidências mais fortes de um maior número de estudos de que a terapia tripla beneficia as pessoas que tomam LABA+ICS, em comparação com as pessoas que tomam LAMA+LABA. Para as pessoas que atualmente tomam LABA+ICS, as evidências mostraram que LAMA+LABA+ICS reduziu a taxa de exacerbações graves, melhorou o VEF1 e não aumentou o risco de pneumonia ou outros eventos adversos graves. Para as pessoas que atualmente tomam LAMA+LABA, as evidências mostraram que

LAMA+LABA+ICS reduziu a taxa de exacerbações graves e proporciona alguma melhoria na qualidade de vida. No entanto, estas melhorias foram menores do que as das pessoas que tomavam LABA+ICS antes de iniciarem a terapia tripla. Além disso, as pessoas que mudaram do LAMA+LABA para a terapia tripla tiveram maior probabilidade de contrair pneumonia.

- **CDA-AMC – Canadá (36):** não foi identificada recomendação sobre a utilização da tripla combinação fixa em um único dispositivo spray de dipropionato de beclometasona 100 mcg + fumarato de formoterol di-hidratado 6 mcg + brometo de glicopirrônio 12,5 mcg para a indicação proposta.

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

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

3. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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

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

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

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no *ClinicalTrials*, que

testaram ou estão testando medicamentos resultantes da busca supracitada, além de tecnologias registradas nos últimos 5 anos para a indicação clínica na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT vigente da DPOC.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foi identificado um medicamento para o tratamento de adultos com DPOC grave e muito grave (Quadro 8).

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

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise
Budesonida 160mcg + glicopirrônio 9mcg + formoterol 4,8mcg	Inibição da migração de mediadores inflamatórios; inibição de receptores M3; agonismo de 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) (39,40,41). A combinação de CI (corticosteroide inalatório), LAMA e LABA, respectivamente, reduz a migração de mediadores inflamatórios, inibe reversivelmente o receptor M3 (muscarínico) e liga-se aos receptores beta-2 adrenérgicos, resultando em redução da inflamação, promoção da broncodilatação e relaxamento das vias aéreas. O produto foi aprovado na FDA e EMA, nos anos de 2020 e 2022 (40,41), para o tratamento de adultos (40) e para manutenção do tratamento da DPOC grave em adultos com resposta insuficiente à LABA+LAMA ou LABA+CI (40), respectivamente. A terapia tripla não possui registro nem é objeto de estudos em ensaios clínicos cadastrados na Anvisa até a elaboração desta seção (42).

A agência de avaliação de tecnologias em saúde canadense 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 (36). Já a agência inglesa, NICE (*National Institute for*

Clinical Excellence) (36), não deliberou sobre essa tecnologia e condição clínica até a presente elaboração desta seção (39). Ademais, no horizonte tecnológico do tratamento da DPOC foram identificados adjuvantes à terapia LAMA/LABA ou CI/LAMA/LABA: astegolimabe, dupilumabe, mepolizumabe, tozoraquimabe, benralizumabe e itepequimabe, anticorpos para administração subcutânea; além de um inibidor de fosfodiesterase, o tanimilaste. Todos encontram-se em fase 3 de pesquisa clínica na Europa, EUA ou Brasil (59,61,62,63).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

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

5. PERSPECTIVA DO PACIENTE

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

A filha do paciente fez o relato na reunião. Contou que seu pai tem atualmente 81

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

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

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

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

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

Após um comentário do especialista presente na reunião, a expositora achou importante informar que o médico que acompanha seu pai acredita que o problema do

coração que acabou culminando com a cirurgia de angioplastia foi causado pela DPOC.

6. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

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

8. CONSULTA PÚBLICA

METODOLOGIA

A análise qualitativa das contribuições foi realizada por meio da análise de conteúdo temática. Na primeira etapa da análise, realizou-se a leitura dos dados, enquanto, na segunda fase, ocorreu a identificação dos núcleos temáticos e sua codificação, utilizando planilha Excel®. Na terceira fase, procedeu-se à análise geral e à interpretação dos dados, comparando os resultados dos vários segmentos participantes da pesquisa.

RESULTADOS DA CONSULTA PÚBLICA

Descrição dos participantes

A maior parte das contribuições nesta consulta pública são de mulheres cisgênero (51,5%; n=982), pessoas identificadas como brancas (74%; n=1.411) e da região Sudeste (66,2%; n=1.262). Cabe dizer que houve contribuição tanto de pessoas indígenas (0,1%; n=2), quanto de amarelos (2%; n=38), nessa CP. No que se refere aos segmentos de participantes da consulta pública, os profissionais de saúde (54%; n=1.029) constituíram a maioria. Quanto à experiência com a tecnologia avaliada, 1.330 pessoas (69,7%) responderam já terem tido experiência com algum desses medicamentos e/ou com sua combinação e 1.479 pessoas (77,6%) afirmaram ter experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para a doença. Das 1.907 contribuições, 1.884 pessoas (98,8%) foram favoráveis à incorporação da tecnologia no SUS.

Tabela 10. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 42/2024 - Tripla combinação fixa em um único dispositivo spray de dipropionato de beclometasona 100 µg fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg no tratamento da DPOC grave ($30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$) e muito grave ($\text{VEF1} < 30\%$) grupo C e grupo D (n=1.907).

Variáveis	N	%
Sexo		
Homem cisgênero	846	44,4
Homem transgênero	2	0,1
Mulher cisgênero	982	51,4
Mulher transgênero	1	0,1
Pessoa Não binária	1	0,1
Outros	75	3,9
Cor ou Etnia		
Amarelo	38	2,0
Branco	1411	74,0
Indígena	2	0,1
Pardo	388	20,3
Preto	68	3,6
Região		
Norte	48	2,5
Nordeste	296	15,5
Sul	190	10,0
Sudeste	1262	66,2
Centro-Oeste	111	5,8
Contribuição por segmento		
Paciente	141	7,4
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	279	14,6
Profissional de saúde	1029	54,0
Interessado no tema	424	22,2
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	5	0,3
Organização da sociedade civil	20	1,0
Empresa	9	0,5
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	1884	98,8
Não acho que deve ser incorporado no SUS	14	0,7
Não tenho opinião formada	9	0,5
Experiência com a tecnologia		
Não	577	30,3
Sim, como profissional de saúde	940	49,3
Sim, como paciente	122	6,4
Sim, como cuidador ou responsável	268	14,0
Experiência com outra(s) tecnologia(s)		
Não	428	22,4
Sim, como profissional de saúde	1039	54,5
Sim, como paciente	148	7,8
Sim, como cuidador ou responsável	292	15,3

Fonte: Consulta Pública nº 42/2024, Conitec.

OPINIÕES SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os argumentos apresentados pelos participantes foram organizados nas seguintes categorias temáticas: a) Gravidade da doença; b) Maior adesão ao tratamento; c) Efetividade do dispositivo; d) Custos para os usuários e para o sistema de saúde; e) Direito à saúde e dever do Estado. Dos 14 respondentes que se manifestaram contra a incorporação da tecnologia, apenas dois apresentaram argumentos realmente desfavoráveis.

Gravidade da doença

Alguns participantes fizeram comentários sobre a gravidade da DPOC. Nesse sentido, destacaram o impacto da doença para a saúde pública, a alta mortalidade na população e a sua repercussão negativa para a qualidade de vida dos pacientes, principalmente, na limitação das atividades diárias simples.

A DPOC é uma condição clínica que incapacita o paciente a tal ponto [de] ele não conseguir executar mínimas atividades diárias como escovar o cabelo. A proposta da terapia tripla fornece ao paciente maior controle da doença e de forma mais prolongada com qualidade de vida. (Interessado no tema)

Os pacientes comentaram sobre a importância de ações educacionais sobre a DPOC e sobre o dispositivo em avaliação para a sociedade. Nesse caso, foi mencionado como uma tecnologia que poderá contribuir para a conscientização sobre a doença e sobre o uso eficaz do tratamento. Sugerem-se o compartilhamento de informações e maiores orientações sobre a doença e seus sintomas.

Eu entendo que as doenças pulmonares precisam de tratamento mais de perto. Muitas sequer sabem que têm a doença. Esse medicamento ajudará na conscientização e uso eficaz. (Interessado no tema)

(...) o que eu sinto mais falta é de políticas de proteção, informações e ajuda aos portadores de DPOC, poucas pessoas entendem a dificuldade que temos para subir ladeiras, escadas e carregar pesos, as pessoas olham e, como não veem a nossa enfermidade, acham que é corpo mole, e não temos vagas especiais em estacionamento, acesso curto para certas localidades, veiculação para divulgar os sintomas dos portadores de DPOC e conscientizar a população para essa enfermidade que já é expressiva na sociedade. (Paciente)

Maior adesão ao tratamento

Os pacientes e os profissionais de saúde foram enfáticos ao argumentar a importância da tecnologia para o processo de adesão ao tratamento. Segundo eles, o acesso ao dispositivo unificado simplifica o gerenciamento do tratamento, no dia a dia, como também favorece a aquisição de uma única tecnologia na rede do SUS, substituindo o uso de diferentes medicamentos em distintos dispositivos. A apresentação na forma *spray* também foi mencionada como um facilitador para a absorção das substâncias em comparação com outras formulações de corticoides inalatórios.

A adesão ao tratamento é facilitada pelo fato de ser um dispositivo único, reduzindo a questão da dificuldade de utilizar vários medicamentos em vários dispositivos, simplificando bastante o tratamento, e as duas doses diárias dão uma maior segurança na cobertura tanto para o uso durante o dia quanto para a dificuldade na respiração noturna. Além disso, senti que o uso de spray era mais facilitado, porque precisava inspirar pouco, ponto importante para quem tem dificuldade para respirar, como quem tem DPOC. (Paciente)

A incorporação do medicamento em avaliação trará benefícios para o Paciente, tais como: 1) Simplificação do tratamento com a possibilidade de usar um único inalador, gerando maior adesão ao tratamento, aumentando a qualidade de vida devido melhora do quadro clínico/redução de frequência e a severidade das exacerbações, diminuição de idas a serviço de emergências ou mesmo internações hospitalares, [...] 3) Possibilidade de utilizar o medicamento com espaçador, o que facilita a administração em pacientes idosos [...]. (Profissional de saúde)

Outras opiniões endossam o argumento de que, por se tratar de um medicamento que tem início de ação rápida, apresenta melhor adesão. Um aspecto que, inclusive, pode beneficiar pacientes com DPOC grave e com baixo fluxo inspiratório.

Nós (...) sempre pleiteamos uma terapia inalatória em Spray para os pacientes com DPOC, visto que este tipo de dispositivo poderia aumentar a adesão em um tipo de paciente com fluxo inspiratório menor e que tenha dificuldade em utilizar dispositivos em pó. O fato de ser spray ajuda pacientes com déficit cognitivo, pois pode ser usado através de espaçador. A terapia tripla fechada é o melhor tratamento para DPOC grave com exacerbação. (Organização da sociedade civil)

Em relação a características específicas do dispositivo e a sua formulação que facilita a

continuidade do tratamento, foi dado destaque à presença de partículas extrafinas que possibilita uma maior disponibilidade do medicamento nas vias aéreas dos pacientes em comparação com partículas maiores existentes em outras tecnologias.

A disponibilidade deste medicamento triplo será facilitadora tanto para profissionais de saúde, ao orientarem a forma correta de uso destes medicamentos para DPOC, quanto para os pacientes, pois tornará mais prático e fácil seguir o tratamento farmacológico para a DPOC, o que provavelmente aumentará a adesão à terapia medicamentosa e, com isso, possivelmente, diminuirá a taxa de exacerbações e internações por DPOC. (Profissional de saúde)

A indicação de uso, duas vezes ao dia, de uma tripla terapia em único dispositivo, foi apontada como um fator favorável na redução de riscos associados ao uso de múltiplos inaladores diferentes.

A ampliação do leque de medicações com múltipla associação e em posologia fácil é capaz de melhorar a adesão do paciente ao tratamento. Isso se reflete numa melhor assistência e promoção à saúde. (Profissional de saúde)

Efetividade do dispositivo

A efetividade do dispositivo em avaliação foi mencionada no controle da doença, na melhora dos sintomas e na qualidade de vida de pacientes e familiares. Foram feitos comentários como “muda a vida do paciente e da família” e “devolve a dignidade de ações simples do cotidiano”, para descrever os benefícios percebidos do uso do dispositivo único. A possibilidade de retomar as atividades rotineiras que haviam sido comprometidas pela doença foi também um dos argumentos pontuados por esses segmentos participantes, a exemplo da seguinte contribuição: “Voltar a fazer as tarefas do dia a dia, respirar com mais facilidade e retorno ao trabalho”.

Um outro ponto ressaltado foi a inovação tecnológica do dispositivo, sendo mais avançado e eficaz em relação aos tratamentos hoje disponíveis nos serviços de saúde. Tal elemento é associado à preconização internacional de uso para justificar a efetividade do dispositivo e a sua incorporação ao SUS.

A terapia fixa em spray é uma excelente evolução do tratamento da DPOC e que deve estar disponível para os pacientes, especialmente em razão da tecnologia inovadora de partículas finas. A terapia está preconizada nas diretrizes internacionais, além da

facilidade na utilização por ser em spray, onde mesmo o paciente com uma capacidade respiratória menor consegue se beneficiar do seu uso. Esta terapia vai trazer muito mais qualidade de vida para os pacientes e felicidade para sua família ao ver a melhora na sua condição. (Interessado no tema)

Posso incluir 2 relatos de pacientes para ilustrar a minha opinião. Um RW, 70 anos, portador de DPOC de grau severo, vinha em uso da terapia tripla em pó e apresentava exacerbações frequentes. Quando feita a troca para o spray, as exacerbações diminuíram consideravelmente e apresentou melhora dos sintomas e condições de qualidade de vida bem melhores. Outro caso de um paciente, JGF, 73 anos, portador de DPOC e Neoplasia Pulmonar, com função pulmonar com distúrbio moderado, vinha em uso de terapia tripla aberta (dupla broncodilatação + corticóide inalatório) e pós cirurgia para retirada do tumor pulmonar apresentava muitos sintomas como tosse e dispneia progressiva. Depois de instituída a terapia tripla com spray, houve praticamente remissão dos sintomas. (Profissional de saúde)

Custos para os usuários e para o sistema de saúde

O alto custo dos medicamentos foi trazido pelos participantes da consulta como uma barreira importante para o acesso das pessoas ao inalador. Por outro lado, de acordo com os respondentes, a incorporação da tecnologia no SUS poderia trazer uma relação custo-benefício favorável, a longo prazo, e uma economia para o sistema de saúde, devido à redução das internações e de tratamentos hospitalares adicionais provocados pela exacerbação da doença.

Medicação de alto custo inacessível para grande maioria dos pacientes que têm no SUS o único meio de acesso à medicação. (Profissional de saúde)

Embora a incorporação inicial possa parecer onerosa, a longo prazo, o uso do medicamento pode resultar em economia para o sistema de saúde. Isso se dá pela redução de complicações, hospitalizações e tratamentos adicionais, aliviando a carga financeira sobre o SUS. (...) (Interessado no tema)

(...) para o SUS: 1) economia de recurso financeiro devido à redução de custo do tratamento quando comparado às terapias triplas abertas, que já fazem parte do PCDT; 2) redução de atendimentos nas farmácias, pois hoje os pacientes que fazem uso de mais de um medicamento, precisam, muitas vezes, retirar um medicamento na rede básica e o outro na rede especializada; 3) redução de custos relacionados a atendimento de emergência/internações; 4)

redução da sobrecarga de atendimento nos serviços de emergência e de internações. Portanto, a incorporação do medicamento é benéfica para sociedade como um todo. (Profissional de saúde)

Direito à saúde e dever do Estado

Os participantes enfatizaram o dever do Estado em oferecer tratamento integral e garantir acesso à saúde de qualidade a todos os cidadãos. O princípio doutrinário do SUS da equidade foi o argumento utilizado pelos participantes para destacar as disparidades sociais e regionais existentes no acesso às tecnologias disponíveis para o tratamento da DPOC no país.

(...) A incorporação federal é importante para reduzir iniquidades regionais, pois estados da federação que hoje têm mais recursos adotam a tecnologia em protocolos estaduais próprios, e pacientes vivendo com essa condição nesses estados têm melhores desfechos. (Interessados no tema)

Argumentos desfavoráveis à incorporação

O familiar, amigo ou cuidador que se posicionou desfavorável à incorporação da tecnologia no SUS mencionou a ausência de critérios de uso do dispositivo, o que pode ser prejudicial para a condição de saúde dos pacientes com DPOC.

O corticoide mal indicado pode ser prejudicial para o paciente com DPOC, a proposta é incorporar sem critério, sem o paciente específico para o corticoide, a incorporação pode ser mais prejudicial do que benéfica, pois muitos médicos podem indicar sem critério e causar as pneumonias de repetição que meu pai teve. (Familiar, amigo ou cuidador)

EXPERIÊNCIA COM A TECNOLOGIA EM AVALIAÇÃO

Adesão

Os profissionais de saúde afirmam que o dispositivo único combinando três medicamentos e em *spray* facilita a adesão do paciente por ser de mais fácil manuseio, podendo ser usado com espaçador, minimizando erros de utilização. Destacam que sua apresentação tem maior penetração em vias aéreas e boa distribuição pulmonar, gerando maior depósito na orofaringe. Referem facilidade de uso em pacientes com fluxo inspiratório baixo, sem coordenação motora, ou com baixa força muscular, tais como pacientes idosos, evitando, também, a confusão entre medicamentos naqueles que usam polifarmácia. Além disso, apontam o bom uso em pacientes em suporte ventilatório. Os pacientes alertam para a comodidade de não precisarem utilizar diferentes

medicamentos.

(...) Percebemos que os pacientes têm mais facilidade na hora de usar um único dispositivo de forma unificada, além de melhor aderência e, consequentemente, melhora dos desfechos clínicos. Além disso, é importante ressaltar que grande parte dos pacientes dos perfis grave e muito grave não possui capacidade inspiratória suficiente para aspirar medicações de pó seco e, por isto, a medicação em spray seria a opção de escolha. (Profissional de saúde)

Eu tenho DPOC e utilizo o Trimbow faz 03 anos. O Trimbow é fácil de usar, eu sou idosa e tenho dificuldade em ter muitos dispositivos. Ter um único dispositivo para mim é melhor. (Paciente)

Efetividade

Observaram-se relatos relacionados à melhora clínica, com diminuição de exacerbações da doença, das infecções e complicações cardiovasculares, das internações e de óbito. Além disso, foi identificada a redução da taquicardia, da necessidade de uso de oxigênio e de antibióticos. Alguns destacam a melhora da capacidade pulmonar com maior funcionalidade do corpo.

Medicamento revolucionário, mudou a minha vida, já usei diversos medicamentos, mas nenhum resolvia os meus problemas, agora com trimbow eu consigo fazer minhas tarefas normais, não preciso usar diversos dispositivos, não sinto mais falta de ar, não uso mais antibiótico, não fui mais para os prontos socorros, parei de ter crises exacerbando! Fácil de usar o spray, muito melhor! (Paciente)

Meu Pai idoso, fumou por 40 anos, hoje com 91 anos. O trimbow mudou a vida, aliviando o aperto no peito e cansaço, medicação fez todo o processo sozinho de inalação e aumentou o espaço de crises e infecção (...). (Familiar, amigo ou cuidador)

Excelentes resultados em pacientes de espectros diversos do DPOC, incluindo os muito graves/exacerbadores, internados ou ambulatoriais. Vale destacar também a excelente resposta em pacientes intubados, sob ventilação mecânica. (Profissional de saúde)

(...) Todas as vezes que utilizei a medicação em questão nos pacientes, obtive excelente resultado clínico, inclusive com melhora da função pulmonar

(fato até então não conseguido por outras medicações). Na minha prática clínica, esta medicação melhorou sintomas, reduziu exacerbações graves, minimizou internações e óbitos, refletindo em redução de custos em saúde. (Profissional de saúde)

Qualidade de vida

Em relação à qualidade de vida, foram destacados seus efeitos favoráveis sobre o sono e sobre a capacidade respiratória, bem como o aumento do ânimo, da independência, da autonomia e da funcionalidade. Foram ainda mencionadas a possibilidade de retorno ao trabalho, às atividades da vida cotidiana e à sua vida social – inclusive ao desfrute do convívio familiar – a realização de atividades físicas e a redução de internações, principalmente na UTI. A maior comodidade do uso do medicamento foi relacionada à qualidade de vida por meio da sua associação à melhora clínica, salientando a retirada da oxigenoterapia, a realização de atividades da vida cotidiana, a melhora do sono e do humor.

Sou portadora de DPOC, com comprometimento da função pulmonar e o uso deste medicamento melhorou muito a minha qualidade de vida. Hoje consigo ir na padaria caminhando, coisa que eu já não fazia há tempos. Este produto realmente mudou minha vida. (Paciente)

Como paciente, eu digo que é uma medicação de fácil utilização. Mesmo em dias que eu não estou com a minha respiração normal, eu consigo usar o medicamento e me sentir bem. Graças a ele, tenho ânimo para ver o crescimento da minha bisneta. (Paciente)

Meu pai passou a usar Trimbrow e hoje está super bem. Consegue respirar melhor, consegue fazer atividades normais do dia a dia sozinho, como tomar banho, se enxugar com a toalha, se pentear... coisas tão simples que ele não estava conseguindo fazer. (Familiar, amigo ou cuidador)

Com uso da medicação, há ganho funcional e redução da taxa de exacerbação. Assim, há melhora da atividade de vida diária, melhora da qualidade de vida, redução da necessidade de ida à urgência e redução da hospitalização. (Profissional de saúde)

Segurança

Alguns profissionais afirmam que o corticoide disponível nesta associação não está associado

com maior número de casos de pneumonia.

(...) O corticoide presente nesta associação (beclometasona) não é citado nos estudos que relacionam corticoide inalatória e maior número de casos de pneumonia. (Profissional de saúde)

(...). Menor risco de incidência de pneumonia com a medicação. Não obtive nenhum caso. (Profissional de saúde)

Opção terapêutica no SUS

Um pneumologista defende a introdução do medicamento no SUS, que, por seu fácil manuseio, torna-se mais eficiente do que as tecnologias já incorporadas e reduz a mortalidade

(...) utilizar os 3 medicamentos em um único inalador facilitou muito a vida dos pacientes, a adesão ao uso regular é notavelmente maior e, pela possibilidade de oferecer a combinação dos medicamentos em um único inalador, fica assegurado que o paciente não fará escolhas entre os medicamentos que aliviam os sintomas (broncodilatadores) e os que reduzem a inflamação (corticoesteroides). (...) Os estudos no relatório preliminar são claros quanto à redução de exacerbações e hospitalizações, utilizando a terapia tripla, portanto a disponibilização desses medicamentos certamente aumenta a possibilidade de controle da DPOC, que é atualmente responsável por quase 50 mil mortes por ano em nosso País. Um exemplo de vida real é a taxa de mortalidade da DPOC no estado de Goiás (onde é disponibilizado a associação de beclometasona+formoterol+glicopirrônio em único dispositivo pelo PCDT estadual). Segundo dados do DATASUS, essa taxa foi de 7,86 e a do Brasil 9,06 - média dos valores entre os anos de 2019-2023. (Profissional de saúde).

Dificuldades com a tecnologia em avaliação

A grande maioria das pessoas que tiveram experiência com a tecnologia apontam para o seu alto custo, o que gera situações que impedem sua compra e não garantem a continuidade do tratamento. Desse modo, por vezes, necessitam da ajuda de outros membros da família, da disponibilização de amostras grátis, de pedidos a secretarias de saúde etc. Pernambuco e Goiás são estados mencionados como tendo incorporado a tecnologia.

O preço, tenho a necessidade da medicação, mas ganho pouco e preciso sempre pedir ajuda a minhas filhas para comprá-lo. (Paciente)

Meus pais possuem DPOC. São ex-tabagistas. Viviam em crise em uso de outras medicações, mas desde que Trimbrow chegou ao Brasil que eles passaram a usá-lo e tiveram uma grande melhora na doença e na qualidade de vida. O produto é muito caro e a compra mensal para 2 pessoas passa de 800 reais! É inviável cuidar de 2 pacientes, que também tomam outras medicações, com um valor desse para um produto para DPOC. O ideal é que fosse oferecido pelo SUS, já que meus pais não possuem plano de saúde. (Familiar, amigo ou cuidador)

Com o custo elevado, muitos pacientes não conseguem manter a medicação. E, após a suspensão, retornam as exacerbações e internações. (Profissional de saúde)

Os pacientes relatam poucos eventos adversos com o uso, como hérnia na garganta e sangramento. Os familiares referem taquicardia ou irritação na garganta de fácil controle. Já os profissionais falam de candidíase oral, palpitações, tremores, pneumonia, faringite, dor de cabeça e outros. Um deles chama a atenção para a necessidade de monitorar pacientes portadores de glaucoma ou de diabetes.

Tive problema com hérnia na garganta e pele muito fina, qualquer batida fica roxa ou sangra. (Paciente)

No início, uma aceleração do batimento cardíaco, que foi estabilizada com o tempo. (Familiar, amigo ou cuidador)

Apesar dos benefícios, alguns desafios e resultados negativos foram observados: **Pneumonia:** Alguns pacientes apresentaram um aumento na incidência de pneumonia, embora sem um aumento significativo em relação a outros tratamentos., **Reações adversas:** Foram relatadas reações adversas como faringite, dor de cabeça e candidíase oral, o que pode afetar a adesão ao tratamento em alguns casos., **Necessidade de monitoramento:** Pacientes com condições como diabetes e glaucoma necessitam de monitoramento rigoroso devido ao potencial de exacerbação dessas condições pelo medicamento. (Profissional de saúde)

Poucos pacientes informam terem tido dificuldade no manuseio da tecnologia, superado pelo uso do espaçador. Os profissionais relatam dificuldades dos pacientes em seguir a posologia

de 12/12h e na adaptação ao inalador.

Inicialmente foi me adaptar a ele, mas recebi a orientação do médico para utilizar um alongador, espaçador é o nome, e foi mais fácil. (Paciente)

O único ponto negativo, que poucos pacientes mencionam, é a necessidade de posologia de 12/12 horas. (Profissional de saúde)

EXPERIÊNCIAS COM OUTRAS TECNOLOGIAS

Do total de respondentes, 67,8% (n=1.293) disseram ter experiência com outras tecnologias: 128 como pacientes, 207 como cuidadores ou responsáveis e 958 como profissionais de saúde.

Foram identificadas 31 tecnologias. Como é possível depreender da Figura 1, a maioria das substâncias medicamentosas evocadas (n=18) são broncodilatadores (quase todos de longa duração) e corticosteroides, usados isoladamente ou em combinações (duplas ou triplas; livres ou fixas).

Entre os agentes broncodilatadores, os mais citados foram, por ordem de frequência: fumarato de formoterol (aqui considerado apenas em uso isolado ou associado com beclometasona, budesonida ou fluticasona; n=711, 16,1%); trifenatato de vilanterol (geralmente em terapia dupla ou tripla com fluticasona e/ou umeclidínio; n=617, 14%); brometo de umeclidínio (isolado ou em associação com vilanterol, além da terapia tripla com fluticasona e vilanterol; n=598, 13,6%); brometo de tiotrópio (isolado ou em combinação com olodaterol; n=471, 10,7%); cloridrato de olodaterol (isolado ou com tiotrópio; n=241, 5,5%); xinafoato de salmeterol (isolado ou associado com fluticasona; n=136, 3,1%); sulfato de salbutamol (uso isolado; n=131, 3%); brometo de glicopirrônio (aqui considerado apenas em uso isolado ou com indacaterol; n=50, 1,1%); maleato de indacaterol (isolado ou com glicopirrônio; n=35, 0,8%); brometo de ipratrópio (isolado ou associado com fenoterol; n=29, 0,7%); e bromidrato de fenoterol (isolado ou associado com ipratrópio; n=10, 0,2%).

Os **corticosteroides** mais mencionados foram: **budesonida** (geralmente em uso associado com formoterol; n=586, 13,3%); propionato de **fluticasona** (geralmente em terapia dupla com formoterol, salmeterol ou vilanterol ou em terapia tripla com umeclidínio e vilanterol; n=534, 12,1%); e dipropionato de **beclametasona** (aqui considerado apenas em uso isolado ou duplo com formoterol; n= 224, 5%).

Figura 1. Outras tecnologias citadas na Consulta Pública nº 42/2024. *



Fonte: Consulta Pública nº 42/2024, Conitec.

*Beclametasona, formoterol e glicopirrônio são aqui considerados apenas em uso independente.

As tecnologias atualmente disponíveis no SUS têm acesso e efetividade reconhecidos pela larga maioria dos respondentes.

Dupla LABA e LAMA

Facilidade de acesso pelo SUS (Profissional de saúde)

Os tratamentos com terapia aberta no SUS favorecem a melhora do controle da DPOC e reduzem exacerbação. (Profissional de saúde)

Olodaterol+tiotrópio; budesonida+formoterol; umecclidínio+vilanterol

São medicações que trazem benefícios como melhora da dispneia e da limitação funcional. (Paciente)

Salbutamol; beclometasona+formoterol, budesonida+formoterol

Melhora significativa da qualidade de vida, noites de sono, diminuição de exacerbações, porém menores quando comparados com a terapia tríplice [em avaliação]. (Familiar, amigo ou cuidador)

Os elementos negativos mencionados remetem ao modo de administração, à eventual perda de efetividade ao longo do tempo e a eventos adversos.

Como a doença vai evoluindo ao longo do tempo, alguns não têm mais efeito desejado isoladamente e, quando precisa fazer a utilização de vários produtos ao mesmo tempo, é aonde complica demais o manejo, sendo sempre a apresentação em spray (...) de melhor

uso sempre, devido à menor força pra inspirar. (Familiar, amigo ou cuidador)

Formoterol: Uma melhora muito rápida no quadro respiratório [mas] costuma causar um pouco mais de taquicardia em pacientes que já têm um histórico de problemas cardíacos e pré-diabéticos, o que faz eles terem um pouco de resistência pra usar o medicamento na frequência correta. (Familiar, amigo ou cuidador)

Com [olodaterol+tiotrópio] o tratamento foi o mais efetivo devido não ter o corticoide na formulação. Com [budesonida+formoterol], o corticoide mal indicado nos trouxe uma experiência muito negativa de pneumonia de repetição. (Familiar, amigo ou cuidador)

No que tange às modalidades de uso, ressaltaram-se inconvenientes dos inaladores que utilizam pó e cápsulas (em comparação com *sprays*) e dos broncodilatadores cujos efeitos têm curta duração. Vários relatos também enfatizaram limitações nas terapias duplas e triplas (fixas ou não) atualmente incorporadas.

Budesonida+formoterol; tiotrópio

Recebia pelo SUS e era o tratamento que tinha disponível, mas meu pai não conseguia usar direito pq é pó inalatório (...)—porque não tinha força respiratória, só vivia em emergência e internado precisando de oxigênio. (Familiar, amigo ou cuidador) Dificuldade em utilizar o inalador [de budesonida] e ter que colocar cápsula sem saber se ela rompeu ou não. (Familiar, amigo ou cuidador)

Fluticasona+umeclidínio+vilanterol

eu puxava o remédio, mas ficava cheio de pó na minha língua e depois eu ficava tossindo muito, custava parar, tive sapinho na boca também. [fluticasona+salmeterol, associado ao tiotrópio:] eu tinha dificuldade de usar porque tinha que puxar duas vezes cada remédio e eu ficava muito cansada, e eu não conseguia fazer as coisas dentro de casa [...]. (Paciente)

Outros inaladores ("bombinhas"), como [salbutamol e ipratrópio] Ajudam a respirar, mas têm duração mais curta e causam efeitos colaterais (taquicardia, tremores, agitação, etc.). (Paciente)

Faço o tratamento no SUS e o [budesonida+formoterol] foi o remédio que me deram, quando fui diagnosticada, remédio muito fraco, que não fez diferença. Progredi então para o prednisona, que causou intoxicação e, finalmente, depois de 2 exacerbações e internações hospitalares, a pneumologista prescreveu a terapia tripla aberta: [olodaterol+ tiotrópio associado à beclometasona]. (...)

tem tido um bom resultado, me mantendo de forma razoável e estável. [Porém é] difícil obter os 2 remédios: filas enormes para fazer a espirometria (que nem deveria ser necessária anualmente, quando já está estabelecido que tenho obstrução “muito grave”)- de modo que a terapia tripla fechada, com uma só bombinha facilitaria o processo.(Paciente)

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

O demandante manteve a proposta de preço para incorporação do dispositivo spray de dipropionato de beclometasona 100 mcg + fumarato de formoterol di-hidratado 6 mcg + brometo de glicopirrônio 12,5 mcg. O preço proposto para cada unidade do medicamento, apresentação com 120 doses (jatos) foi de **R\$ 79,00 (setenta e nove reais)**.

Em nova análise econômica apresentada pelo demandante, empregou-se Análise de Custo-Utilidade (ACU) em horizonte temporal “lifetime”, iniciando-se na idade do paciente em 40 anos, de acordo com o PCDT de DPOC, incorporando taxa de desconto de 5% para utilidades e custos. As características da nova análise econômica estão descritas no quando a seguir.

Quadro 9. Resumo das características da análise de econômica (custo-utilidade).

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-utilidade e custo-efetividade	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção: Terapia tripla fechada combinada com (BDP/FOR/G) Comparadores: Tripla terapia aberta com associação de Umeclidínio e vilanterol + Corticoide inalatório (ICS) e Umeclidínio/vilanterol + ICS (budesonida); Terapia dupla em dispositivo único - Tiotrópio/olodaterol; Tripla terapia fechada em dispositivo único - Umeclidínio/Fluticasona/Vilanterol e Fluticasona/umeclidínio/vilanterol.	Adequado
População em estudo e Subgrupos	Pacientes adultos com DPOC grave ($30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$) e muito grave ($\text{VEF1} < 30\%$) grupos C e D com sintomas persistentes	Adequado
Desfechos de saúde utilizados	Anos de vida justados pela qualidade (QALY) e exacerbação grave.	Adequados
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i>	Adequado
Taxa de desconto	5% para utilidades e custos	Adequado
Perspectiva da análise	SUS	Adequada
Medidas da efetividade	Taxa de exacerbação grave	Adequado
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	QALY	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos: aquisição de medicamentos e assistência hospitalar.	Adequado
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$).	Adequado
Método de modelagem	Markov	Adequado
Pressupostos do modelo	Os ciclos de estados de transição de saúde regulares por modelo de Markov em <i>lifetime</i> e em 10 anos.	Adequado

	A idade de entrada do paciente no coorte hipotética com 40 anos.	
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Probabilística e determinística	Adequado

1) Comparação: dipropionato de beclometasona + fumarato de formoterol + brometo de glicopirrônio com a terapia tripla aberta contendo Umeclidínio/Vilanterol + ICS, em horizonte temporal “lifetime”.

Foi comparada a tecnologia em avaliação, dipropionato de beclometasona + fumarato de formoterol + brometo de glicopirrônio, com a terapia tripla aberta contendo Umeclidínio/Vilanterol + ICS. O custo total de uma coorte hipotética tratada com dipropionato de beclometasona + fumarato de formoterol + brometo de glicopirrônio seria de R\$ 153.092,30, gerando 12,23 Anos de Vida Ajustados à Qualidade (QALY). O grupo comparador com tripla terapia aberta (Umeclidínio/Vilanterol + ICS) tem custo total de R\$ 145.916,65 e gera 11,11 QALY. A comparação direta resulta em uma RCUI de R\$ 6.401,04 (Tabela 11).

Tabela 11. RCUI resultante da comparação de dipropionato de beclometasona + fumarato de formoterol di-hidratado + brometo de glicopirrônio com Umeclidínio/Vilanterol + ICS, no horizonte temporal de “lifetime”.

Tecnologia	Custo	QALY	dc	de	RCU	RCUI
Beclometasona + formoterol + glicopirrônio	R\$ 153.092,30	12,23		-	R\$ 12.517,77	-
Umeclidínio/Vilanterol + ICS	R\$ 145.916,65	11,11	R\$ 7.175,65	1,12	R\$ 13.133,81	R\$ 6.406,83 (sem desconto)

Fonte: Resposta do demandante modificada no formato pelo NATS revisor.

O demandante apresentou uma análise de sensibilidade determinística, para o horizonte temporal “lifetime”, onde observou-se que o custo de aquisição da terapia tripla umeclidínio/vilanterol + ICS como o parâmetro de maior impacto no modelo de custo utilidade, seguido pelo custo do manejo clínico de uma exacerbação. Maiores detalhes podem ser observados na Figura 09.

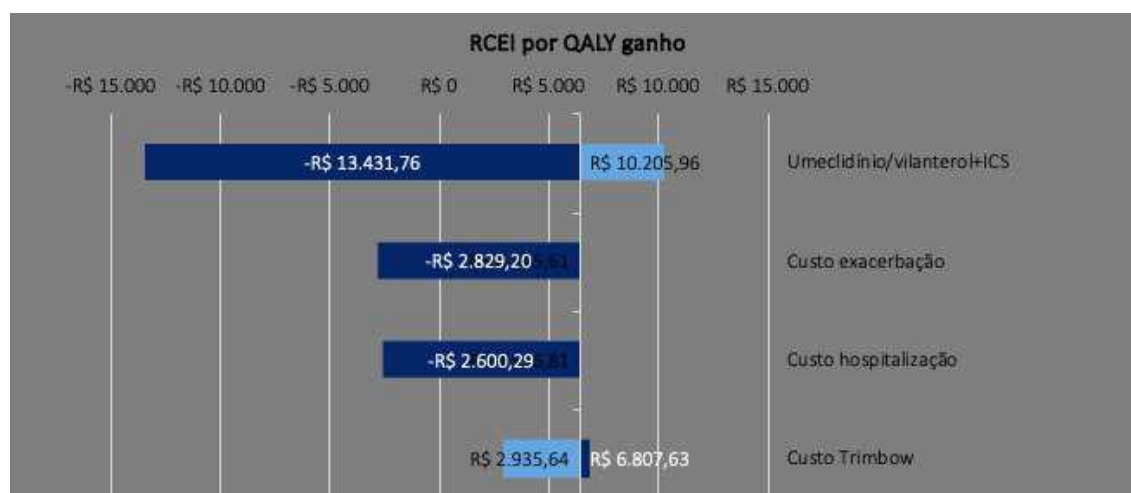


Figura 9. Análise de sensibilidade determinística do cenário complementar - Beclometasona + formoterol + glicopirrônio versus tripla aberta (Umeclidínio/Vilanterol + ICS em horizonte “lifetime”.

Fonte: Resposta do demandante

Na análise de sensibilidade probabilística (Figura 10), pode verificar que os achados do resultado base, tendo os resultados das 1000 iterações de Monte Carlo se concentrando em uma faixa que indica razão adequada de custo-efetividade da beclometasona + formoterol + glicopirrônio em comparação à terapia tripla aberta (ueclidínio/vilanterol + ICS).

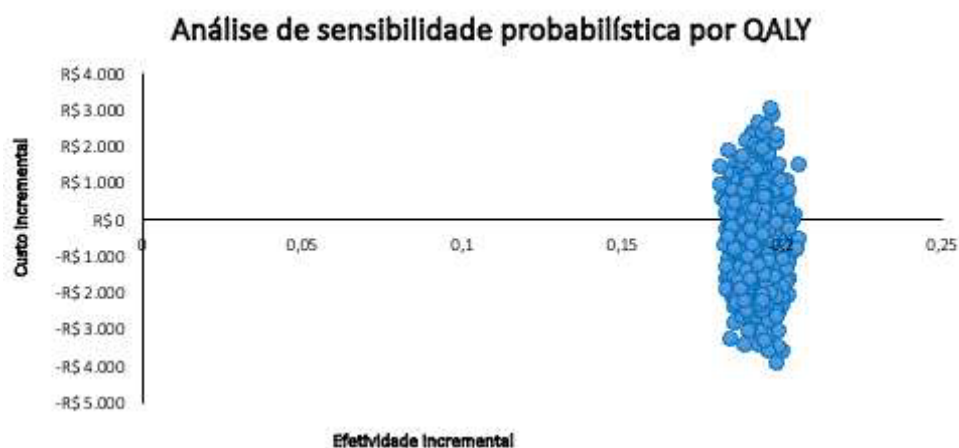


Figura 10. Resultados da análise de sensibilidade probabilística para a comparação entre Beclometasona + formoterol + glicopirrônio e terapia tripla (ueclidínio/vilanterol + ICS) em horizonte temporal lifetime. **Fonte:** Resposta do demandante

2) Comparação: dipropionato de beclometasona + fumarato de formoterol + brometo de glicopirrônio com a terapia tripla fechada em dispositivo único, contendo Fluticasona/Umeclidínio/Vilanterol, em horizonte temporal “lifetime”.

O demandante apresentou uma análise econômica comparando a terapia tripla em dispositivo único contendo **Beclometasona + formoterol + glicopirrônio** com uma terapia

tripla fixa em pó, também em dispositivo único, com a combinação de **Fluticasona/Umeclidínio/Vilanterol**. Os resultados (Tabela 12) demonstram que na ACU em horizonte temporal “lifetime”, a associação fixa de Beclometasona + formoterol + glicopirrônio, foi dominante em relação ao comparador Fluticasona/Umeclidínio/Vilanterol, gerando uma economia de R\$ 19.275,00 com 0,005 QALY adicionais, sendo o custo da coorte hipotética tratada com Beclometasona + formoterol + glicopirrônio de R\$ 368.609,88, enquanto que o custo de tratamento com Fluticasona/Umeclidínio/Vilanterol é de R\$ 387.884,88. Os valores de AVAQ gerados pelo tratamento com Beclometasona + formoterol + glicopirrônio e Fluticasona/Umeclidínio/Vilanterol foram 12,3046 e 12,2999, respectivamente.

Tabela 12. RCUI resultante da comparação de Beclometasona + formoterol + glicopirrônio versus Fluticasona/Umeclidínio/Vilanterol no horizonte temporal “lifetime”.

Tecnologia	Custo	QALY	dc	de	RCU	RCUI
Beclometasona + formoterol + glicopirrônio	R\$ 368.609,88	12,3046		-	R\$ 29.957,08	-
Fluticasona/Umeclidínio/Vilanterol	R\$ 387.884,88	12,2999	- R\$ 19.275,00	0,0047	R\$ 31.535,61	- R\$ 4.101,06 (sem desconto)

Elaborado pelo NATS revisor.

Como se observa, a RCU para Beclometasona + formoterol + glicopirrônio é de R\$ 29.957,08, enquanto que para seu comparador é de R\$ 31.535,61, portanto a tecnologia em avaliação permanece dominante, sendo que a RCUI obtida foi de – R\$ 4.106,06 em horizonte temporal “lifetime”. Salienta-se a diferença desprezível de QALY entre as duas tecnologias.

3) Comparação: Beclometasona + formoterol + glicopirrônio versus Umeclidínio/vilanterol + budesonida em horizonte temporal de 10 anos.

O demandante apresentou adicionalmente, uma análise de custo utilidade baseada em cadeia de Markov, com um horizonte temporal de 10 anos, taxa de desconto de 5% ao ano, idade inicial (coorte hipotética) de 40 anos e correção pela taxa de mortalidade geral, comparando-se Beclometasona + formoterol + glicopirrônio versus Umeclidínio/vilanterol + budesonida com horizonte temporal de 10 anos. Os resultados são demonstrados na tabela a seguir.

Tabela 13. RCUI resultante da comparação de Beclometasona + formoterol + glicopirrônio versus Umeclidínio/Fluticasona + ICS em horizonte temporal de 10 anos.

Tecnologia	Custo	QALY	RCU	RCUI
------------	-------	------	-----	------

Beclometasona + formoterol + glicopirrônio	R\$ 72.872,52	5,82	R\$ 12.521,05	-
Umeclidínio/vilanterol + ICS (Budesonida)	R\$ 73.418,89	5,63	R\$ 13.040,66	-
Incremental	-R\$ 546,38	0,19	-	- R\$ 2.875,68

Fonte: Resposta do demandante com modificações (cálculo de RCU e RCE pelo NATS revisor)

Observa-se que a combinação Beclometasona + formoterol + glicopirrônio apresenta-se dominante (RCU 12.521,05) em comparação ao Umeclidínio/vilanterol+ICS, com RCU de - R\$ 2875,68, considerando um horizonte temporal de 10 anos. Com base em comparação com outras combinações, o demandante apresentou análise de sensibilidade determinística assumindo-se uma variação de $\pm 25\%$ nos parâmetros, indicaram que o custo de aquisição da terapia umelidínio/vilanterol + ICS, além dos custos de exacerbação e de hospitalização, foram os parâmetros de maior sensibilidade do modelo de custo-utilidade. O demandante argumenta que Apesar da variação, nenhum parâmetro demonstrou ser impactante o suficiente para anular a custo-efetividade da Beclometasona + formoterol + glicopirrônio. os resultados variaram a um teto de R\$ 10.205,96/AVAQ, valor abaixo do limiar de custo-efetividade adotado no país, conforme demonstrado na Figura 11.

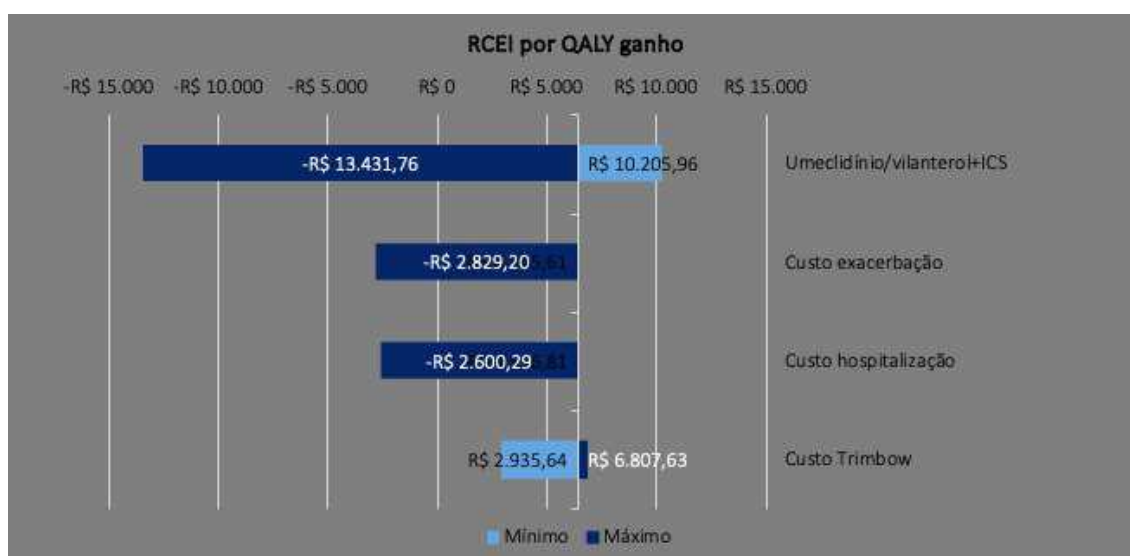


Figura 11. Resultados da análise de sensibilidade determinística para o cenário principal – Beclometasona + formoterol + glicopirrônio versus umeclidínio/vilanterol + ICS em horizonte temporal de 10 anos. **Fonte:** Resposta do demandante

Considerando-se a análise de sensibilidade probabilística com 1000 iterações (Monte Carlo), foi possível confirmar os achados do cenário-base, demonstrando uma constante relação de custo-efetividade da combinação fixa de Beclometasona + formoterol +

glicopirrônio frente ao seu principal comparador (tripla terapia com umeclidínio/vilanterol + ICS) para o desfecho de AVAQ adicionais. Conforme observado na **Figura 12**, os resultados se concentram em uma faixa entre 1 e 1,2 AVAQ adicionais (eixo X) e entre - R\$ 2.000,00 e R\$ 16.000,00 de custo.

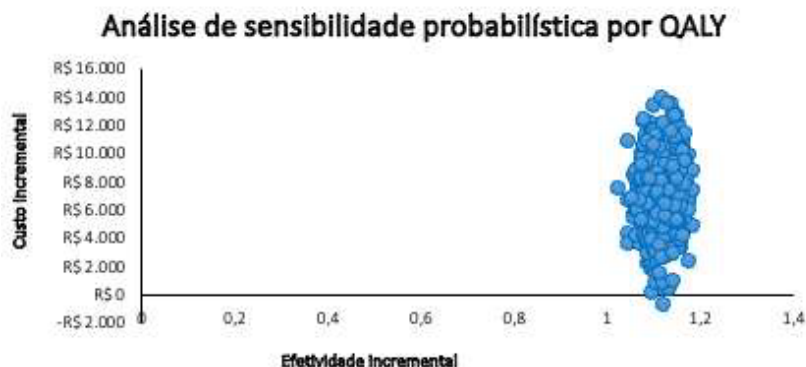


Figura 12. Resultados da análise de sensibilidade probabilística no cenário principal – Beclometasona + formoterol + glicopirrônio versus Umeclidínio/Vilanterol + ICS em horizonte temporal de dez anos. **Fonte:** Resposta do demandante

4) Comparação: Beclometasona + formoterol + glicopirrônio versus Tiotrópio/olodaterol em horizonte temporal “lifetime”.

O demandante apresentou outro cenário complementar, sendo uma análise comparando Beclometasona + formoterol + glicopirrônio *versus* terapia dupla com Tiotrópio/olodaterol em horizonte “lifetime”, cujos resultados são mostrados na tabela a seguir.

Tabela 14. RCUI resultante da comparação de Beclometasona + formoterol + glicopirrônio versus terapia dupla com Tiotrópio/olodaterol em horizonte “lifetime”.

Tecnologia	Custo	QALY	RCU	RCUI
Beclometasona + formoterol + glicopirrônio	R\$ 153.092,30	12,23	R\$ 12.517,77	-
Tiotrópio/olodaterol	R\$ 294.962,73	11,96	R\$ 24.662,44	-
Incremental	- R\$ 141.870,43	0,27	-	- R\$ 525.446,04

Fonte: Resposta do demandante com modificações (cálculo de RCUI e RCE pelo NATS revisor)

A análise de sensibilidade univariada/determinística (variação +/- 25%) demonstra que os custos envolvidos na aquisição de Beclometasona + formoterol + glicopirrônio e da combinação de tiotrópio/olodaterol, além dos custos envolvidos na hospitalização e exacerbação de pacientes seriam os parâmetros mais sensíveis do modelo. Destes, apenas o custo de aquisição do Beclometasona + formoterol + glicopirrônio mudaria o resultado, saindo de um cenário de dominância. Contudo, o resultado permaneceria sendo custo-efetivo, já que resultaria em uma RCEI máxima de R\$ 6.807,63 (Figura 13).

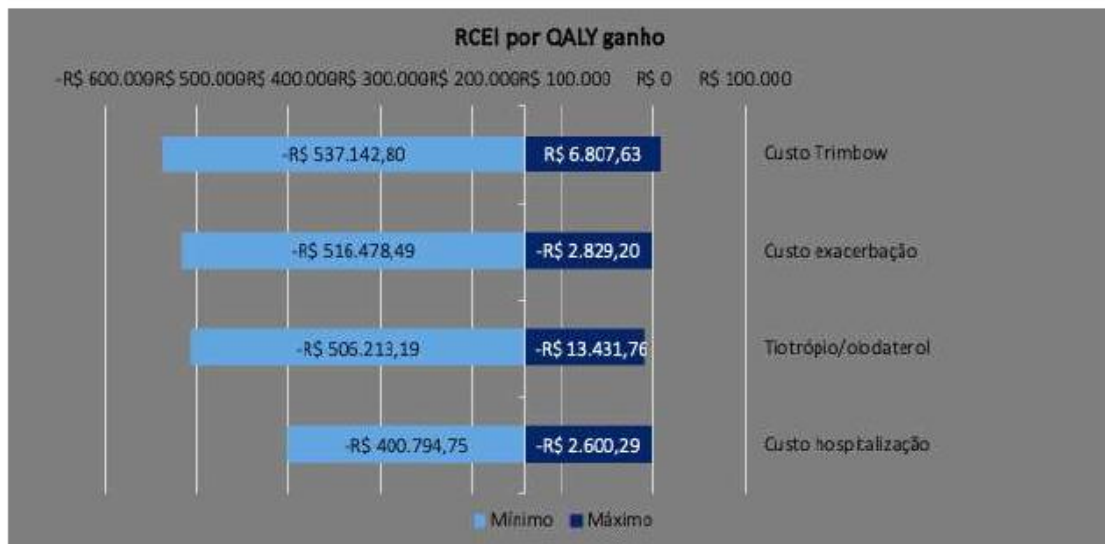


Figura 13. Resultados da análise de sensibilidade univariada/determinística da comparação entre Beclometasona + formoterol + glicopirrônio e terapia dupla tiotrópio/olodaterol. Fonte: Resposta do demandante.

Na análise de sensibilidade probabilística, por sua vez, é possível notar que todas as 1000 simulações de Monte Carlo realizadas apontaram para um resultado de dominância do Beclometasona + formoterol + glicopirrônio frente ao comparador tiotrópio/olodaterol, reforçando, portanto, os resultados observados no cenário-base (Figura 14).

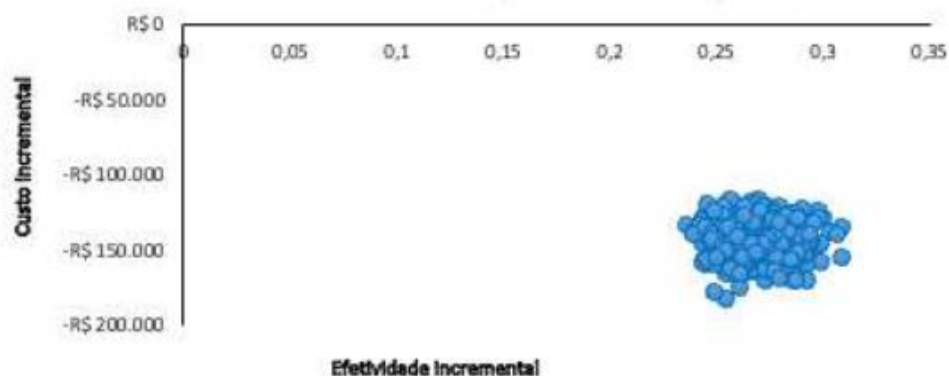


Figura 14. Resultados da análise de sensibilidade probabilística da comparação entre Beclometasona + formoterol + glicopirrônio e a terapia dupla tiotrópio/olodaterol. Fonte: Resposta do demandante.

5) Comparação: Beclometasona + formoterol + glicopirrônio versus fluticasona/umeclidínio/vilanterol, em dispositivo fechado único em horizonte “lifetime”.

Um último cenário complementar que o demandante apresentou a análise de Beclometasona + formoterol + glicopirrônio *versus* fluticasona/umeclidínio/vilanterol, em dispositivo fechado único em horizonte “lifetime”. Em relação ao modelo adotado na elaboração dos demais cenários, há algumas diferenças na estrutura e nos parâmetros utilizados em comparação com a tripla terapia fixa em pó FLU/UMEC/VIL. Estruturalmente, foi adicionado um estado de transição para a pneumonia. Isso significa que os pacientes podem desenvolver pneumonia, passando para o estado de transição mencionado, no qual permanecem por apenas um ciclo. Os resultados são apresentados a seguir.

Tabela 15. Resultados da avaliação de custo-utilidade comparando Beclometasona + formoterol + glicopirrônio versus fluticasona/umeclidínio/vilanterol, em dispositivo fechado único em horizonte “lifetime”.

Tecnologia	Custo	QALY	RCU	RCUI
Beclometasona + formoterol + glicopirrônio	R\$ 156.073,60	12,4649	R\$ 12.521,05	-
Fluticasona/umeclidínio/ vilanterol, em dispositivo fechado único	R\$ 159.870,31	12,4576	R\$ 12.833,16	-
Incremental	-R\$ 3.796.71	0,007	-	- R\$ 542.387,14

Fonte: Resposta do demandante. Cálculos realizados pelo NATS revisor.

Resultados da análise de sensibilidade determinística/univariada indicam que o custo de aquisição das tecnologias foram os custos de maior impacto no resultado do modelo. Nenhum deles, contudo, alteraria o cenário de dominância do Beclometasona + formoterol + glicopirrônio frente ao seu comparador. Os resultados da análise de sensibilidade probabilística confirmam os achados do resultado-base, demonstrando dominância do Beclometasona + formoterol + glicopirrônio. Todas as 1000 iterações da simulação de Monte Carlo apontaram para resultados onde há ganhos de QALY, acompanhados de uma redução no custo de tratamento por paciente.

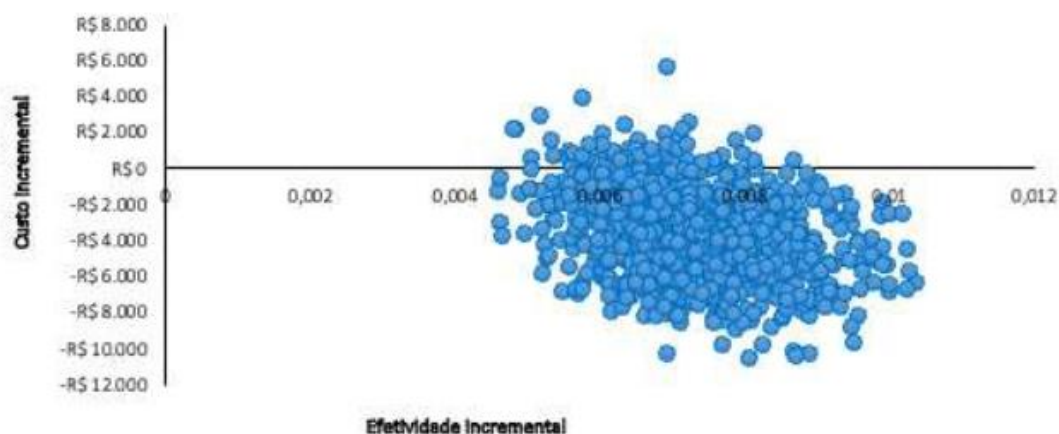


Figura 15. Resultados da análise de sensibilidade probabilística da comparação entre Beclometasona + formoterol + glicopirrônio versus fluticasona/umeclidínio/vilanterol. Fonte: Resposta do demandante.

Quadro 10. Resumo das RCUI das análises apresentadas pelo demandante

Intervenção	Comparador	Horizonte temporal	RCUI	Observação
BDP/FOR/G*	BUD/UMEC/VI**	1 ano (<u>apresentação inicial</u>)	- R\$ 8.065,00	Ambas são terapias triplas em dispositivo único.
BDP/FOR/G*	BUD/UMEC/VI**	lifetime	- R\$ 4.101,06	Ambas são terapias triplas em dispositivo único.
BDP/FOR/G*	Umeclidínio/Vilanterol + ICS	lifetime	R\$ 6.406,83	O comparador é uma terapia dupla em dispositivo único + ICS isolado.
BDP/FOR/G*	Umeclidínio/vilanterol + ICS (Budesonida)	10 anos	- R\$ 2.875,68	O comparador é uma terapia dupla em dispositivo único + ICS (Budesonida)

				isolado.
BDP/FOR/G*	Tiotrópio/olodaterol	<i>lifetime</i>	- R\$ 525.446,04	O comparador é uma terapia dupla em dispositivo único.
BDP/FOR/G*	Fluticasona/umeclidínio/vilanterol@	<i>lifetime</i>	- R\$ 542.387,14 ##	O comparador é uma terapia tripla em dispositivo único.

* BDP/FOR/G - Beclometasona + formoterol + glicopirrônio; ** BUD/UMEC/VI - Fluticasona/umeclidínio/vilanterol; @ - adicionado um estado de transição para pneumonia. ## o QALY incremental (diferença) foi de apenas 0,007 (A análise adequada seria custo-minimização = -R\$ 3.796.71/ano). **Fonte:** Elaborada pelo NATS revisor.

Análise crítica da nova avaliação econômica apresentada.

O demandante apresentou todas as análises solicitadas/sugeridas pela CONITEC, empregando-se modelagem adequada em horizonte temporal “lifetime”, considerando-se tratar de uma doença crônica, bem como utilizando os comparadores adequados. Ressalva-se que na comparação entre BDP/FOR/G *versus* Fluticasona/umeclidínio/vilanterol, o QALY incremental entre as tecnologias comparadas foi de apenas 0,007, elevando-se substancialmente a RCU para – R\$ R\$ 542.387,14. Neste caso, o ideal seria uma Análise de Custo-Minimização, que resulta em -R\$ 3.796.71/ano.

Análise de Impacto Orçamentário

Uma nova AIO contemplando um *market-share* com crescimento mais agressivo, chegando em 50% ao fim de cinco anos foi conduzida, conforme a distribuição na Tabela a seguir.

Tabela 16. Cenário de novo market-share proposto

Medicamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Formoterol	4,9%	3,0%	2,0%	1,5%	1,5%
Budesonida/formoterol	54,3%	43,0%	36,5%	28,3%	25,0%
Umeclidínio/vilanterol	21,9%	20,0%	19,0%	19,0%	21,5%
Tiotrópio/olodaterol	2,4%	2,2%	2,0%	2,0%	2,0%
Umeclidínio/vilanterol+ICS	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Tiotrópio/olodaterol+ICS	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Trimbow®	16,5%	31,8%	40,5%	49,2%	50,0%

Fonte: resposta do demandante

Segundo o demandante, com a nova taxa de difusão, observou-se uma economia de recursos ainda maior proporcionada pela incorporação da associação de BDP/FOR/G ao SUS, se comparada àquela observada na versão originalmente submetida e apresentada à CONITEC. A redução de recursos varia de R\$ 128 milhões no primeiro ano a aproximadamente 1 bilhão no quinto ano, gerando uma economia total de R\$ 4 bilhões em um período de cinco anos (Tabela 17), valores superiores àqueles observados (aproximadamente R\$ 300 milhões em cinco anos) na submissão inicial, anteriormente avaliada na plenária da CONITEC.

Tabela 17. Resultado da Análise de Impacto Orçamentário com o novo cenário proposto (market-share de 50%).

Cenário atual (sem inclusão do Trimbow®)					
Medicamentos	2024	2025	2026	2027	2028
Formoterol	R\$ 1.153.002.271,49	R\$ 1.160.124.335,16	R\$ 1.166.943.461,21	R\$ 938.761.198,46	R\$ 943.712.248,05
Budesonida/formoterol	R\$ 1.711.996.669,36	R\$ 1.579.023.990,70	R\$ 1.443.913.980,28	R\$ 1.335.809.345,70	R\$ 1.342.854.436,96
Umeclidínio/vilanterol	R\$ 955.238.688,76	R\$ 1.038.030.305,93	R\$ 1.121.474.866,44	R\$ 1.244.390.979,54	R\$ 1.172.769.307,60
Tiotrópio/olodaterol	R\$ 71.807.851,62	R\$ 78.031.519,31	R\$ 84.304.270,50	R\$ 93.544.204,05	R\$ 88.160.211,07
Umeclidínio/vilanterol+ICS	R\$ 136.862.375,51	R\$ 179.020.101,88	R\$ 221.627.531,02	R\$ 250.721.489,77	R\$ 280.048.667,85
Tiotrópio/olodaterol+ICS	R\$ 15.613.515,75	R\$ 20.422.948,02	R\$ 25.283.683,22	R\$ 28.602.776,44	R\$ 31.948.475,76
Trimbow	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Custo total	R\$ 4.044.521.372,50	R\$ 4.054.653.200,99	R\$ 4.063.547.792,66	R\$ 3.891.829.993,96	R\$ 3.859.493.347,29
Cenário proposto (inclusão do Trimbow® em taxa de difusão acelerada)					
Medicamentos	2024	2025	2026	2027	2028
Formoterol	R\$ 1.124.177.214,71	R\$ 696.074.601,09	R\$ 466.777.384,48	R\$ 352.035.449,42	R\$ 353.892.093,02
Budesonida/formoterol	R\$ 1.547.930.321,88	R\$ 1.234.509.665,46	R\$ 1.054.057.205,60	R\$ 821.813.140,94	R\$ 729.812.194,00
Umeclidínio/vilanterol	R\$ 931.357.721,54	R\$ 854.345.930,81	R\$ 816.399.328,06	R\$ 820.952.382,34	R\$ 933.871.856,05
Tiotrópio/olodaterol	R\$ 70.012.655,33	R\$ 63.581.237,96	R\$ 58.140.876,21	R\$ 58.465.127,53	R\$ 58.773.474,05
Umeclidínio/vilanterol+ICS	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Tiotrópio/olodaterol+ICS	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Trimbow	R\$ 242.358.617,05	R\$ 469.976.362,21	R\$ 602.073.062,30	R\$ 735.486.329,78	R\$ 868.603.953,21
Custo total	R\$ 3.915.836.530,51	R\$ 3.318.487.797,52	R\$ 2.997.447.856,65	R\$ 2.788.752.430,01	R\$ 2.677.370.610,74
Impacto orçamentário	-R\$ 128.684.841,98	-R\$ 736.165.403,47	-R\$ 1.066.099.936,01	-R\$ 1.103.077.563,95	-R\$ 1.031.756.227,40
Total 5 anos					-R\$ 4.065.783.972,82

Fonte: Resposta do demandante

Conforme demonstrado na Tabela anterior, essa maior diferença se deve à grande redução na proporção estimada de pacientes utilizando as terapias baseadas em formoterol, que são consideravelmente onerosos ao sistema, além da maior proporção de uso da associação de BDP/FOR/G, tecnologia que se mostrou poupadora de recursos no manejo da

DPOC.

De acordo com a recomendação/solicitação pelos membros da CONITEC, o demandante apresentou uma análise de sensibilidade determinística (univariada), considerando o tamanho populacional variando +/- 20%, sendo notado que esse parâmetro se torna o de segundo maior impacto nos resultados do modelo de impacto orçamentário (Figura 16).

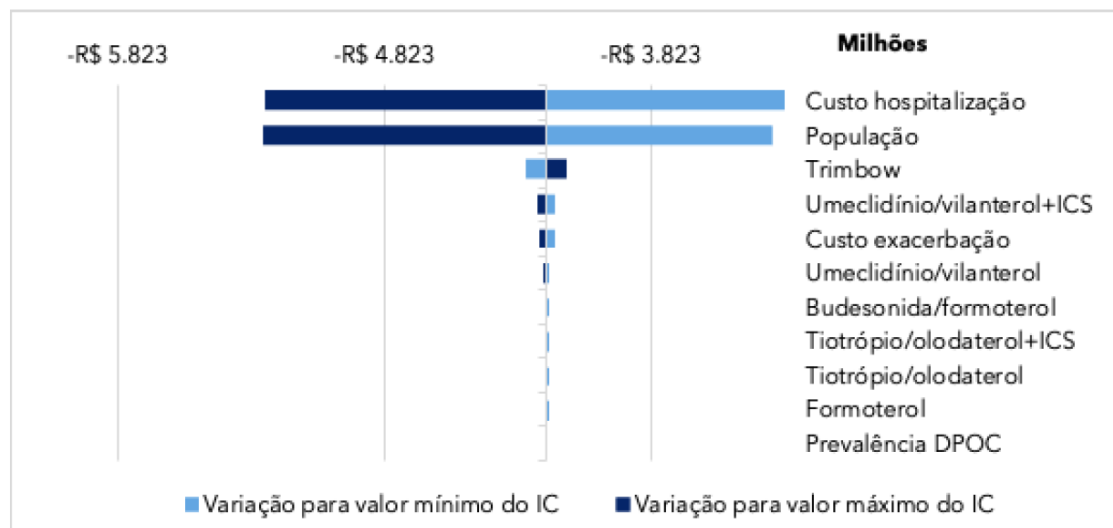


Figura 16. Gráfico de tornado referente à análise de sensibilidade univariada. Fonte: Resposta do demandante

O demandante destaca que uma variação para o limite superior do IC (isto é, uma projeção de aumento no tamanho populacional de 20%) causa um aumento na economia gerada ao sistema pela incorporação da associação BDP/FOR/G. A barra azul escura do parâmetro “população” direciona o valor do impacto orçamentário à esquerda, numa economia superior àquela observada no cenário base.

Foi apresentada análise de sensibilidade probabilística, onde há sugestão de confirmação dos achados encontrados no cenário proposto, gerando economia de recursos com a incorporação da tecnologia em avaliação. A robustez na direção de efeito desse resultado aumenta com o passar dos anos e, a partir do 3º ano após incorporação da associação de BDP/FOR/G, todas as 1000 simulações realizadas projetam uma economia proporcionada por sua incorporação. Cabe notar que isso é potencialmente reflexo do crescimento do *market share* – uma vez que o medicamento é poupador de recursos, a tendência é que sua maior participação de mercado reflita em uma maior economia para o sistema (Figura 17).

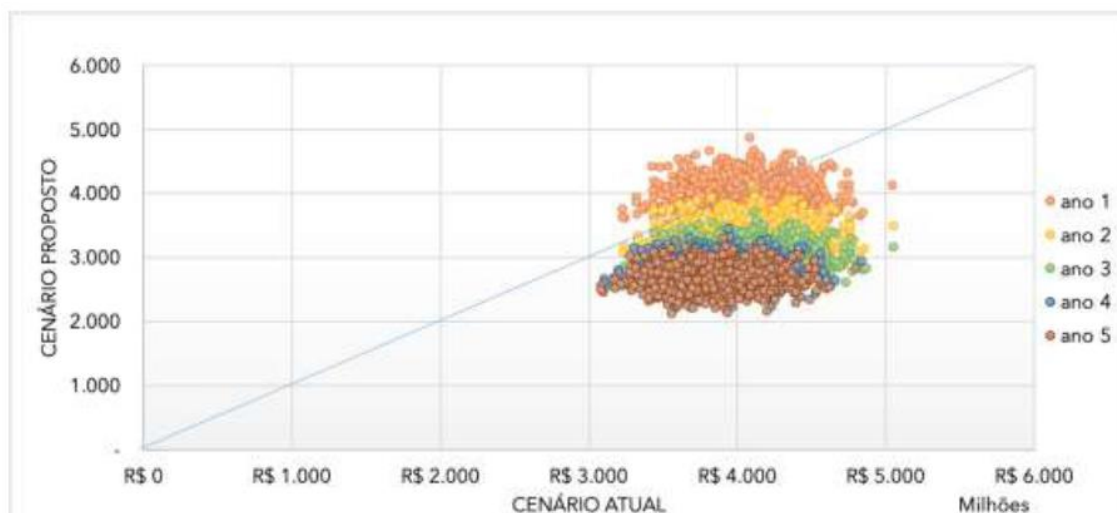


Figura 17. Resultados da análise de sensibilidade probabilística do modelo de impacto orçamentário.

Fonte: resposta do demandante

Análise crítica da AIO

As novas análises e cálculos são adequados para AIO, considerando-se que foi empregada população elegível estimada por demanda aferida, bem como, os novos resultados apresentados atendem às solicitações da plenária da CONITEC, como a elevação de *market-share* ao final de cinco anos para 50% com nova análise de sensibilidade, variando o tamanho populacional.

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 18. 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 19. Cenário atual e market-share proposto na Análise de Impacto Orçamentário (market-share de 50%).

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Formoterol	5,0%	5,0%	5,0%	4,0%	4,0%
Budesonida/formoterol	60,0%	55,0%	50,0%	46,0%	46,0%
Umeclidínio/vilanterol	22,5%	24,3%	26,1%	28,8%	27,0%
Tiotrópio/olodaterol	2,5%	2,7%	2,9%	3,2%	3,0%
Umeclidínio/vilanterol+ICS	9,0%	11,7%	14,4%	16,2%	18,0%
Tiotrópio/olodaterol+ICS	1,0%	1,3%	1,6%	1,8%	2,0%
BDP/FOR/G	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Cenário Proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Formoterol	4,9%	3,0%	2,0%	1,5%	1,5%
Budesonida/formoterol	54,3%	43,0%	36,5%	28,3%	25,0%
Umeclidínio/vilanterol	21,9%	20,0%	19,0%	19,0%	21,5%
Tiotrópio/olodaterol	2,4%	2,2%	2,0%	2,0%	2,0%
Umeclidínio/vilanterol+ICS	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Tiotrópio/olodaterol+ICS	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
BDP/FOR/G	16,5%	31,8%	40,5%	49,2%	50,0%
	100%	100%	100%	100%	100%

Fonte: Dossiê do demandante com alteração de formato pelo NATS revisor

Tabela 20. Cenários atual na Análise de Impacto Orçamentário (market-share de 50%) sem terapia tripla em dispositivos únicos.

Cenário Atual	2024	2025	2026	2027	2028
Formoterol	R\$ 666.914.169,02	R\$ 671.033.679,70	R\$ 674.977.966,62	R\$ 542.993.851,84	R\$ 545.857.614,73
Budesonida/formoterol	R\$ 990.245.088,27	R\$ 913.331.654,81	R\$ 835.181.955,92	R\$ 772.652.579,95	R\$ 776.727.568,61
Umeclidínio/vilanterol	R\$ 552.524.684,54	R\$ 600.412.623,64	R\$ 648.678.235,17	R\$ 719.774.797,13	R\$ 678.347.725,38
Tiotrópio/olodaterol	R\$ 41.534.760,93	R\$ 45.134.625,62	R\$ 48.762.880,95	R\$ 54.107.400,01	R\$ 50.993.216,03
Umeclidínio/vilanterol+ICS	R\$ 79.163.293,68	R\$ 103.547.968,15	R\$ 128.192.757,58	R\$ 145.021.148,82	R\$ 161.984.437,69
Tiotrópio/olodaterol+ICS	R\$ 9.031.096,59	R\$ 11.812.945,86	R\$ 14.624.469,53	R\$ 16.544.283,87	R\$ 18.479.487,59
BDP/FOR/G	-	-	-	-	-
Custo total	R\$ 2.339.413.093,02	R\$ 2.345.273.497,77	R\$ 2.350.418.265,78	R\$ 2.251.094.061,61	R\$ 2.232.390.050,03

Fonte: Dossiê do demandante com cálculos realizados pelo NATS revisor

Tabela 21. Cenários proposto na Análise de Impacto Orçamentário (market-share de 50%) sem terapia tripla em dispositivos não únicos e incorporação de terapia tripla em dispositivo único.

Cenário Proposto	2024	2025	2026	2027	2028
Formoterol	R\$ 650.241.314,79	R\$ 402.620.207,82	R\$ 269.991.186,65	R\$ 203.622.694,44	R\$ 204.696.605,53
Budesonida/formoterol	R\$ 895.346.600,64	R\$ 714.059.293,76	R\$ 609.682.827,83	R\$ 475.349.304,62	R\$ 422.134.548,16
Umeclidínio/vilanterol	R\$ 538.711.567,43	R\$ 494.166.768,43	R\$ 472.217.872,35	R\$ 474.851.428,66	R\$ 540.165.781,32
Tiotrópio/olodaterol	R\$ 40.496.391,90	R\$ 36.776.361,61	R\$ 33.629.573,07	R\$ 33.817.125,00	R\$ 33.995.477,35
Umeclidínio/vilanterol+ICS	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Tiotrópio/olodaterol+ICS	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
BDP/FOR/G	R\$ 140.183.935,19	R\$ 271.841.524,35	R\$ 348.248.278,39	R\$ 425.416.555,18	R\$ 434.614.037,12
Custo total	R\$ 2.264.979.809,95	R\$ 1.919.464.155,97	R\$ 1.733.769.738,29	R\$ 1.613.057.107,90	R\$ 1.635.606.449,48

Fonte: Dossiê do demandante com cálculos realizados pelo NATS revisor

Tabela 22. Resultado do Impacto orçamentário incremental, considerando-se os cenários atual e proposto (market-share de 50%) sem terapia tripla em dispositivos não únicos e com incorporação de terapia tripla em dispositivo único.

Cenário Atual	R\$ 2.339.413.093,02	R\$ 2.345.273.497,77	R\$ 2.350.418.265,78	R\$ 2.251.094.061,61	R\$ 2.232.390.050,03
Cenário Proposto	R\$ 2.264.979.809,95	R\$ 1.919.464.155,97	R\$ 1.733.769.738,29	R\$ 1.613.057.107,90	R\$ 1.635.606.449,48
Impacto orçamentário	-R\$ 74.433.283,07	-R\$ 425.809.341,80	-R\$ 616.648.527,50	-R\$ 638.036.953,71	-R\$ 596.783.600,55
Total 5 anos					-R\$ 2.351.711.706,63

Fonte: Dossiê do demandante com cálculos realizados pelo NATS revisor

Tabela 23. Cenários atual com terapia tripla em dispositivos não únicos.

Cenário Atual	2024	2025	2026	2027	2028
Formoterol	5.016	5.047	5.077	4.084	4.115
Budesonida/formoterol	60.191	55.518	50.769	46.968	47.210
Umeclidínio/vilanterol	22.572	24.529	26.501	29.406	27.710
Tiotrópio/olodaterol	2.508	2.725	2.945	3.267	3.000
Umeclidínio/vilanterol+ICS	9.029	11.810	14.621	16.541	18.400
Tiotrópio/olodaterol+ICS	1.003	1.312	1.625	1.838	2.000
BDP/FOR/G	-	-	-	-	-
Total	100.319	100.941	101.537	102.105	102.646

do demandante com cálculos realizados pelo NATS revisor

Tabela 24. Cenários proposto sem terapia tripla em dispositivos não únicos e incorporação de terapia tripla (market-share de 50%) em dispositivo único.

Cenário Proposto	2024	2025	2026	2027	2028
Formoterol	4.891	3.028	2.031	1.532	1.540
Budesonida/formoterol	54.423	43.405	37.061	28.896	25.662
Umeclidínio/vilanterol	22.007	20.188	19.292	19.400	22.069
Tiotrópio/olodaterol	2.445	2.221	2.031	2.042	2.053
Umeclidínio/vilanterol+ICS	-	-	-	-	-
Tiotrópio/olodaterol+ICS	-	-	-	-	-
Trimbow	16.553	32.099	41.122	50.236	51.323
Total	100.319	100.941	101.537	102.105	102.646

Fonte: Dossiê do demandante com cálculos realizados pelo NATS revisor

Tabela 25. Resultados do cenário atual com terapia tripla em dispositivos não únicos.

F					
Cenário Atual	2024	2025	2026	2027	2028
Formoterol	R\$ 666.914.169,00	R\$ 671.049.184 ,00	R\$ 675.011.354,00	R\$ 543.029.904,00	R\$ 545.907.131
Budesonida/formoterol	R\$ 990.245.088,00	R\$ 913.352.758,00	R\$ 835.223.267,00	R\$ 772.703.881,00	R\$ 776.798.027
Umeclidínio/vilanterol	R\$ 552.524.685,00	R\$ 600.426.497,00	R\$ 648.710.321,00	R\$ 719.822.587,00	R\$ 678.409.260
Tiotrópio/olodaterol	R\$ 41.534.761,00	R\$ 45.135.668,00	R\$ 48.765.293,00	R\$ 54.110.993,00	R\$ 50.997.842
Umeclidínio/vilanterol+ICS	R\$ 79.163.294,00	R\$ 103.550.361,00	R\$ 128.199.098,00	R\$ 145.030.778,00	R\$ 161.999.132
Tiotrópio/olodaterol+ICS ^S	R\$ 9.031.097,00	R\$ 11.813.219,00	R\$ 14.625.193,00	R\$ 16.545.382,00	R\$ 18.481.164
BDP/FOR/G	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Custo total	R\$ 2.339.413.093,02	R\$ 2.345.327.687,13	R\$ 2.350.534.526,34	R\$ 2.251.243.525,13	R\$ 2.232.592.554,71

do demandante com cálculos realizados pelo NATS revisor

Tabela 26. Resultados do cenário proposto e do impacto orçamentário incremental com incorporação de terapia tripla em dispositivos único (market-share de 50%).

Fonte: Dossiê do demandante com cálculos realizados pelo NATS revisor

Cenário Proposto	2024	2025	2026	2027	2028	5 ano
Formoterol	R\$650.241.315	R\$402.629.511	R\$270.004.541	R\$203.636.214	R\$204.715.174	
Budesonida/formoterol	R\$895.346.601	R\$714.075.793	R\$609.712.985	R\$475.380.866	R\$422.172.841	
Umeclidínio/vilanterol	R\$538.711.567	R\$494.178.187	R\$472.241.230	R\$474.882.957	R\$540.214.781	
Tiotrópio/olodaterol	R\$40.496.392	R\$36.777.211	R\$33.631.237	R\$33.819.370	R\$33.998.561	
Umeclidínio/vilanterol+ICS	R\$ -	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-	
Tiotrópio/olodaterol+ICS	R\$ -	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-	
BDP/FOR/G	R\$140.183.935	R\$271.847.805	R\$348.265.504	R\$425.444.801	R\$434.653.462	
Custo total	R\$2.264.979.810	R\$1.919.508.507	R\$1.733.855.497	R\$1.613.164.208	R\$1.635.754.819	
Impacto orçamentário incremental	-R\$74.433.283,00	-R\$ 425.819.180,00	-R\$ 616.679.029,00	-R\$ 638.079.317,00	-R\$ 596.837.736,00	-R\$ 2.351.848.5

Tabela 27. Resultados do cenário atual com terapia tripla em dispositivos não únicos.

Cenário Atual	2024	2025	2026	2027	2028
Formoterol	R\$ 666.914.169,02	R\$ 671.049.184,45	R\$ 675.011.353,58	R\$ 543.029.904,43	R\$ 545.907.130,60
Budesonida/formoterol	R\$ 990.245.088,27	R\$ 913.352.758,04	R\$ 835.223.267,17	R\$ 772.703.880,94	R\$ 776.798.027,16
Umeclidínio/vilanterol	R\$ 552.524.684,54	R\$ 600.426.496,64	R\$ 648.710.321,25	R\$ 719.822.587,26	R\$ 678.409.259,69
Tiotrópio/olodaterol	R\$ 41.534.760,93	R\$ 45.135.668,49	R\$ 48.765.292,95	R\$ 54.110.992,52	R\$ 50.997.841,73
Umeclidínio/vilanterol + ICS	R\$ 79.163.293,68	R\$ 103.550.360,70	R\$ 128.199.098,48	R\$ 145.030.777,64	R\$ 161.999.131,63
Tiotrópio/olodaterol + ICS	R\$ 9.031.096,59	R\$ 11.813.218,80	R\$ 14.625.192,91	R\$ 16.545.382,34	R\$ 18.481.163,90
BDP/FOR/G	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Custo total	R\$ 2.339.413.093,02	R\$ 2.345.327.687,13	R\$ 2.350.534.526,34	R\$ 2.251.243.525,13	R\$ 2.232.592.554,71

siê do demandante com cálculos realizados pelo NATS revisor

Tabela 28. Resultados do cenário proposto com terapia tripla em dispositivos não únicos e incorporação de terpia tripla em dispositivo único (market-share de 50%).

Cenário Proposto	2024	2025	2026	2027	2028
Formoterol	R\$ 650.241.315,00	R\$ 590.523.282,00	R\$ 450.570.079,00	R\$ 203.636.214,00	R\$ 136.476.783,00
Budesonida/formoterol	R\$ 766.408.438,00	R\$ 498.192.413,00	R\$ 334.089.307,00	R\$ 251.968.657,00	R\$ 202.642.964,00
Umeclidínio/vilanterol	R\$ 491.133.053,00	R\$ 494.178.187,00	R\$ 521.950.833,00	R\$ 499.876.797,00	R\$ 502.525.378,00
Tiotrópio/olodaterol	R\$ 40.496.392,00	R\$ 42.878.885,00	R\$ 45.107.896,00	R\$ 45.317.956,00	R\$ 44.623.112,00
Umeclidínio/vilanterol + ICS	R\$ 77.184.211,00	R\$ 88.504.582,00	R\$ 97.929.867,00	R\$ 89.525.171,00	R\$ 115.199.382,00
Tiotrópio/olodaterol+ICS	R\$ 8.805.319,00	R\$ 11.222.558,00	R\$ 13.528.303,00	R\$ 14.890.844,00	R\$ 14.553.917,00
BDP/FOR/G	R\$ 140.183.935,00	R\$ 271.847.805,00	R\$ 348.265.504,00	R\$ 425.444.801,00	R\$ 434.653.462,00
Custo total	R\$ 2.174.452.663,00	R\$ 1.997.347.713,00	R\$ 1.811.441.789,00	R\$ 1.530.660.441,00	R\$ 1.450.674.996,00

ssiê do demandante com cálculos realizados pelo NATS revisor

Tabela 29. Impacto orçamentário incremental entre cenário atual versus cenário proposto

Impacto orçamentário incremental						
Cenário atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
Custo total	R\$2.339.413.093,02	R\$2.345.327.687,13	R\$2.350.534.526,34	R\$2.251.243.525,13	R\$2.232.592.554,71	R\$11.519.111.386,33
Cenário proposto						
Custo total	R\$2.174.452.663,00	R\$1.997.347.713,00	R\$1.811.441.789,00	R\$1.530.660.441,00	R\$1.450.674.996,00	R\$8.964.577.602,00
Impacto orçamentário Incremental	-R\$164.960.430,02	-R\$347.979.974,13	-R\$539.092.737,34	-R\$720.583.084,13	-R\$781.917.558,71	-R\$2.554.533.784,33

Fonte: Dossiê do demandante com cálculos realizados pelo NATS revisor

9. 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 dipropionato de beclometasona + fumarato de formoterol di-hidratado + brometo de glicopirrônio para o tratamento de DPOC grave e muito grave com perfil exacerbador, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Para esta decisão foram considerados o aumento das opções terapêuticas para a doença, a facilidade posológica, e a economia para o SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 933/2024.

10. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 44, DE 4 DE OUTUBRO DE 2024

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o dipropionato de beclometasona + fumarato de formoterol dihidratado + brometo de glicopirrônio para tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica grave e muito grave com perfil exacerbador, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.149801/2023-06

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 dipropionato de beclometasona + fumarato de formoterol di-hidratado + brometo de glicopirrônio para tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica grave e muito grave 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

11. REFERÊNCIAS

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

Disponível em: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf.

10. Bourbeau J, Bhutani M, Hernandez P, Aaron SD, Balter M, Beauchesne M-F, et al. Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline on pharmacotherapy in patients with COPD — 2019 update

of evidence. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*. 2019;3(4):210-232.

Disponível em: <https://doi.org/10.1080/24745332.2019.1668652>.

11. Usmani OS, Scichilone N, Mignot B, Belmans D, Van Holsbeke C, De Backer J, et al. Airway deposition of extrafine inhaled triple therapy in patients with copd: A model approach based on functional respiratory imaging computer simulations. *International Journal of COPD*. 2020;15:2433-40.

12. Chiesi Farmacêutica Ltda. Trimbrow® - Bula do medicamento. 2021.

13. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016 Sep 3;388(10048):963-73.

14. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1919-29.

15. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1076-84.

16. Zheng J, Baldi S, Zhao L, Li H, Lee KH, Singh D, et al. Efficacy and safety of singleinhaler extrafine triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2 agonist in eastern Asian patients with COPD: the TRIVERSYTI randomised controlled trial. *Respir Res*. 2021 Dec 1;22(1).

17. Singh D, Schröder-Babo W, Cohuet G, Muraro A, Bonnet-Gonod F, Petruzzelli S, et al. The bronchodilator effects of extrafine glycopyrronium added to combination treatment with beclometasone dipropionate plus formoterol in COPD: A randomised crossover study (the TRIDENT study). *Respir Med*. 2016 May 1;114:84-90.

18. Dean J, Panainte C, Khan N, Singh D. The TRIFLOW study: a randomised, cross-over study evaluating the effects of extrafine beclometasone/formoterol/glycopyrronium on gas

trapping in COPD. *Respir Res.* 2020 Dec 1;21(1).

19. Beeh KM, Kuna P, Corradi M, Viaud I, Guasconi A, Georges G. Comparison of drypowder inhaler and pressurized metered-dose inhaler formulations of extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium in patients with COPD: The TRI-D randomized controlled trial. *International Journal of COPD.* 2021;16:79-89.

20. Axson EL, Lewis A, Potts J, Pang M, Dickinson S, Vioix H, et al. Inhaled therapies for chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020 Sep 29;10(9).

21. Lee HW, Park J, Jo J, Jang EJ, Lee CH. Comparisons of exacerbations and mortality among regular inhaled therapies for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and Bayesian network meta-analysis. *PLoS Med.* 2019;16(11).

22. Ismaila AS, Haeussler K, Czira A, Youn JH, Malmenäs M, Risebrough NA, et al. Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) Triple Therapy Compared with Other Therapies for the Treatment of COPD: A Network Meta-Analysis. Vol. 39, *Advances in Therapy.* Adis; 2022. p. 3957-78.

23. Calzetta L, Ritondo BL, Matera MG, Chetta A, Rogliani P. Medium-dose ICS-containing FDCs reduce all-cause mortality in COPD patients: an in-depth analysis of dual and triple therapies. *Expert Rev Respir Med.* 2022;16(3):357-65.

24. Rogliani P, Ora J, Cavalli F, Cazzola M, Calzetta L. Comparing the Efficacy and Safety Profile of Triple Fixed-Dose Combinations in COPD: A Meta-Analysis and IBiS Score. *J Clin Med.* 2022 Aug 1;11(15).

25. van der Schans S, Goossens LMA, Boland MRS, Kocks JWH, Postma MJ, van Boven JFM, et al. Systematic Review and Quality Appraisal of Cost-Effectiveness Analyses of Pharmacologic Maintenance Treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Methodological Considerations and Recommendations. *Pharmacoeconomics.* 2017 Jan 1;35(1):43-63.

26. Lai CC, Chen CH, Lin CYH, Wang CY, Wang YH. The effects of single inhaler triple therapy vs single inhaler dual therapy or separate triple therapy for the management of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of COPD.* 2019;14:1539-48.

27. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Asukai Y, Borg S, Hansen RN, Jansson SA, et al. CostEffectiveness Models for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Cross-Model Comparison of Hypothetical Treatment Scenarios. *Value in Health.* 2014 Jul 1;17(5):525-36.

28. Hettle R, Wouters H, Ayres J, Gani R, Kelly S, Lion M, et al. Cost-utility analysis of tiotropium versus

usual care in patients with COPD in the UK and Belgium. *Respir Med*. 2012 Dec 1;106(12):1722-33.

29. Rutten-Van Mölken MPMH, Oostenbrink JB, Miravittles M, Monz BU. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *European Journal of Health Economics*. 2007 Jun;8(2):123-35.

30. Da Rocha Camargo LAC, Castellano MVO, Ferreira FC, De Faria FV, Carvas N. Hospitalization due to

exacerbation of COPD: “Real-life” outcomes. *Rev Assoc Med Bras*. 2017 Jun 1;63(6):543-9.

31. Miravittles M, Jardim JR, Zitto T, Rodrigues JE, López H. Estudio Farmacoeconómico del Tratamiento Antibiótico de las Agudizaciones de la Bronquitis Crónica y la EPOC en Latinoamérica. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(12):549–53.

32. Ministério da Saúde. Relatório no 585 - Broncodilatadores Antagonistas Muscarínicos de Longa Ação (LAMA) + Agonistas Beta2-Adrenérgicos de Longa Ação (LABA) para o tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2020.

33. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde. 2014.

34. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis - Principles of good practice: Report of the ISPOR 2012 budget impact analysis good practice II task force. *Value in Health*. 2014 Jan;17(1):5–14.

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

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

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

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

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

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

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

42. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 08 de janeiro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
43. Página Inicial do Cortellis. Acessado em 08 de janeiro de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.

