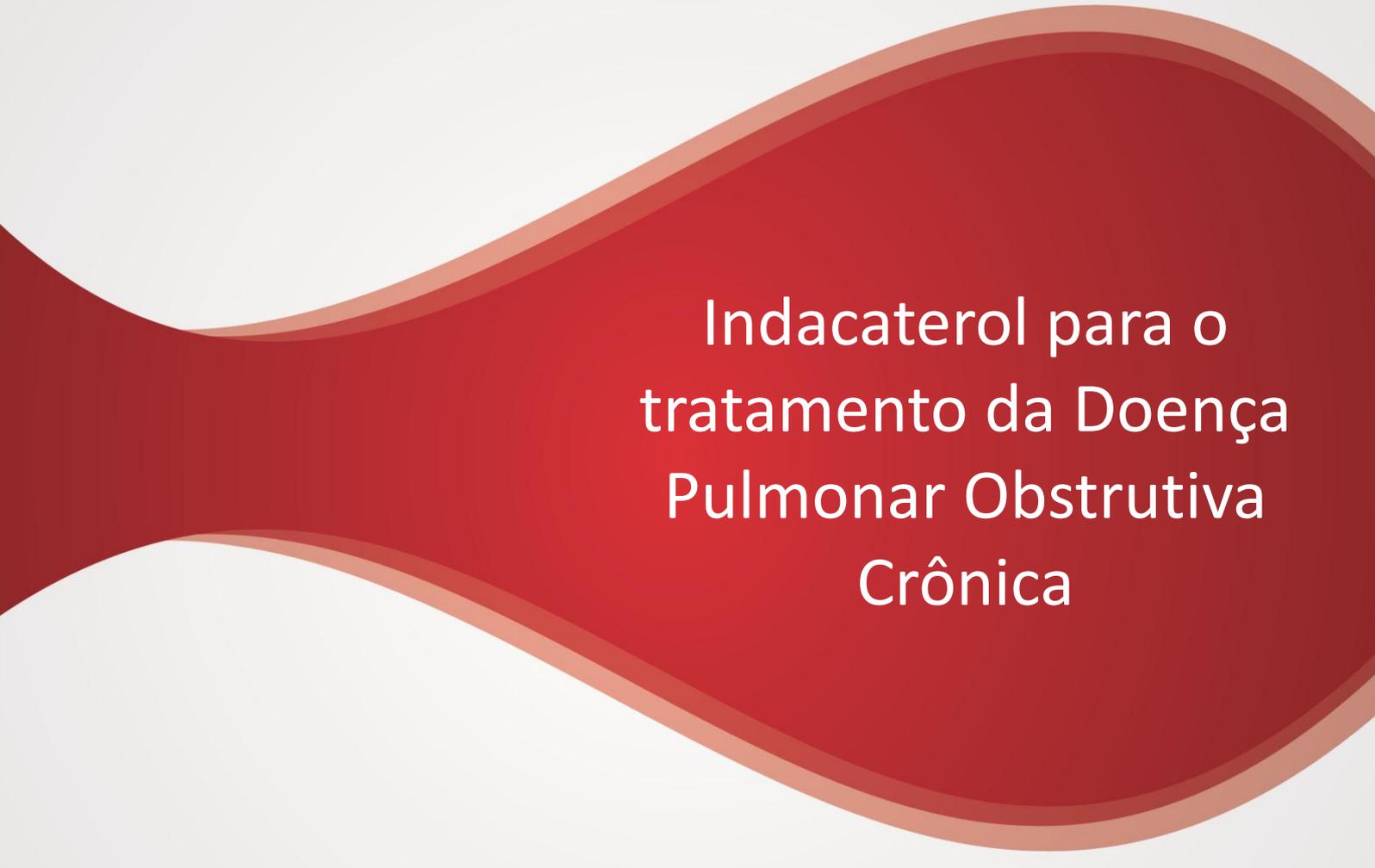


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Indacaterol para o
tratamento da Doença
Pulmonar Obstrutiva
Crônica

Março de 2013

2012 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.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – 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 e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida por uma das unidades da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. A DOENÇA..... | 5 |
| 2. A TECNOLOGIA | 10 |
| 3. ANÁLISE DA EVIDENCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE | 12 |
| 4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS..... | 29 |
| 5. ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA..... | 31 |
| 6. INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES | 32 |
| 7. CONCLUSÃO | 34 |
| 8.RECOMENDAÇÃO DA CONITEC..... | 35 |
| 9.CONSULTA PÚBLICA..... | 35 |
| 10.DELIBERAÇÃO FINAL..... | 35 |
| 11.DECISÃO..... | 36 |
| 12. REFERÊNCIAS..... | 37 |

1. A DOENÇA

Definição

Segundo a “Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease” (GOLD), a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma patologia comum, prevenível e tratável, que se caracteriza por limitação persistente no fluxo de ar pulmonar, com caráter usualmente progressivo e associado com aumento da resposta inflamatória das vias aéreas e dos pulmões a gases e partículas nocivas. As exacerbações e comorbidades contribuem para a severidade geral da doença(1).

Fisiopatologia

A limitação crônica do fluxo aéreo característica da DPOC é causada por uma mistura entre doença das pequenas vias aéreas (bronquiolite obstrutiva) e destruição do parênquima (enfisema), sendo que a contribuição de cada um destes processos varia de indivíduo para indivíduo. A inflamação crônica causa alterações estruturais e estreitamento das pequenas vias aéreas. A destruição do parênquima pulmonar, também por processos inflamatórios, leva a uma perda da adesão dos alvéolos às pequenas vias aéreas e decréscimo da elasticidade destas vias, que, por conseguinte, leva a uma diminuição da capacidade destas permanecerem abertas durante a expiração. A limitação do fluxo aéreo é melhor medida pela espirometria, e este é o teste mais disponível e reprodutível para avaliar a função pulmonar(1).

Muitas definições prévias de DPOC enfatizaram os termos “enfisema” e “bronquite crônica”, que não são inclusos nas definições utilizadas no GOLD. Enfisema, ou a destruição da superfície de troca gasosa pulmonar (alvéolos), é um termo patológico que é frequentemente (mas incorretamente) utilizado clinicamente e descreve somente uma das várias anormalidades estruturais presentes nos pacientes com DPOC. A bronquite crônica, ou a presença de tosse produtiva (catarro) por pelo menos 3 meses por ano durante dois anos consecutivos, continua um termo clinicamente e epidemiologicamente útil. No entanto, é importante reconhecer que a tosse produtiva crônica (bronquite crônica) é uma entidade nosológica independente que pode anteceder ou se seguir ao desenvolvimento das limitações do fluxo aéreo e pode estar associada com o desenvolvimento ou aceleração das limitações crônicas do fluxo aéreo. A bronquite crônica também existe em paciente com espirometria normal(1).

Classificação de Risco

Atualmente a DPOC é classificada em 4 estágios de severidade na dependência do grau de obstrução das vias aéreas medido pelo Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF1) e na relação entre o VEF1 e a Capacidade Vital Forçada (CVF) - VEF1/CVF. Estes estágios estão listados abaixo:

- I – leve VEF1/CVF < 0,70; VEF1 \geq 80% do previsto.
- II - moderada VEF1/CVF < 0,70; 50% \leq VEF1 < 80% do previsto.
- III - grave VEF1/CVF < 0,70; 30% \leq VEF1 < 50% do previsto.

IV - muito grave $VEF_1/CVF < 0,70$; $VEF_1 < 30\%$ do previsto ou $VEF_1 < 50\%$ do previsto mais insuficiência respiratória crônica.

No entanto, mais recentemente, estes estágios passaram a ser denominados “graus” e são utilizados juntos com o nível de sintomas apresentados pelos pacientes para classificá-los em 4 categorias (A,B,C e D). Para maiores detalhes ver o GOLD 2011(1).

Segundo o GOLD 2011, o objetivo da avaliação do DPOC é determinar a severidade da doença, seu impacto na saúde do paciente e o risco de eventos futuros (exacerbação, admissão hospitalar e morte) no intuito de guiar a terapia. Dessa forma, os seguintes aspectos da doença são utilizados separadamente:

Sintomas.

Grau de limitação do fluxo aéreo (utilizando espirometria).

Risco de exacerbação.

Comorbidades.

Para avaliar os sintomas utilizam-se alguns questionários validados como o “COPD Assessment Test (CAT)”(2) ou o “Modified British Medical Research Council (mMRC) breathlessness scale”(3).

Para avaliar o grau de obstrução ao fluxo aéreo utiliza-se espirometria e este é classificado pelas categorias de Gold (ver tabela 1 abaixo).

Tabela 1: classificação da severidade do fluxo aéreo em pacientes com DPOC.

| CLASSIFICAÇÃO DA SEVERIDADE DA LIMITAÇÃO DO FLUXO AÉREO NA DPOC (BASEADA NA VEF1 APÓS UTILIZAÇÃO DE BRONCO DILATADOR) | | |
|---|----------------------------------|--------------------------|
| | PACIENTES COM $VEF_1/CVF < 0,70$ | |
| GOLD 1 | LEVE | $VEF_1 \geq 80\%$ |
| GOLD 2 | MODERADA | $50\% \leq VEF_1 < 80\%$ |
| GOLD 3 | SEVERA | $30\% \leq VEF_1 < 50\%$ |
| GOLD 4 | MUITO SEVERA | $VEF_1 < 30\%$ previsto |

Para avaliar o risco de exacerbação, que é definido como um evento agudo caracterizado por piora nos sintomas respiratórios que leva a uma modificação na medicação usual, utiliza-se a história de eventos prévios. O risco de exacerbação também aumenta com a piora da obstrução basal das vias aéreas.

A avaliação de comorbidades (doenças cardiovasculares, osteoporose, depressão e ansiedade, disfunções musculoesqueléticas, síndrome metabólica e câncer do pulmão, entre outras) é importante, pois estas podem influenciar a mortalidade e frequência de hospitalizações.

A avaliação combinada destes aspectos listados acima é útil para a melhor classificação dos pacientes e adequação da terapia. Na avaliação conjunta destas categorias os pacientes são classificados como A, B, C ou D.

Sintomas:

Poucos sintomas (mMRC 0-1 ou CAT <10): paciente é (A) ou (C)

Mais sintomas (mMRC ≥ 2 ou ≥ 10): paciente é (B) ou (D)

Limitação do fluxo aéreo

Baixo risco (Gold 1 ou 2): paciente é (A) ou (B).

Alto risco (Gold 3 u 4): paciente é (C) ou (D).

Exacerbações

Baixo risco (≤ 1 por ano): pacientes (A) ou (B).

Alto risco (≥ 2 por ano): paciente (C) ou (D).

A avaliação combinada destes aspectos é mostrada na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2: avaliação combinada de riscos e sintomas no DPOC.

| AVALIAÇÃO COMBINADA DO DPOC | | | | | |
|---|-------------------------------|-----------------------------|----------------------|----------|-----------|
| Quando avaliar o risco escolha o maior valor obtido da análise do GOLD e da história de exacerbação | | | | | |
| Paciente | Característica | Classificação Espirométrica | Exacerbações por ano | mMRC | CAT |
| A | Baixo risco e Poucos sintomas | Gold 1-2 | 1 ou menos | 0-1 | <10 |
| B | Baixo risco e Mais sintomas | Gold 1-2 | 1 ou menos | ≥ 2 | ≥ 10 |
| C | Alto risco e Poucos sintomas | Gold 3-4 | ≥ 2 | 0-1 | <10 |
| D | Alto risco e Mais sintomas | Gold 3-4 | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 10 |

Epidemiologia

A DPOC é uma das principais causas de mortalidade e morbidade no mundo e, desta forma, um importante problema de saúde pública mundial. Em 2000, segundo a Organização Mundial de Saúde - OMS(3), a DPOC era a 5ª principal causa de mortalidade no mundo, com 4,5% das mortes, atrás apenas das doenças vasculares cerebrais e cardíacas, da HIV/AIDS e das infecções das vias aéreas inferiores. Em 2004, também segundo a OMS(4), a DPOC passou a ser 4ª principal causa de morte no mundo, com 5,1% das mortes, superando a HIV/AIDS. Além disso, quando consideramos a “carga de doença” (Burden of Disease) medida em QALY (Quality Adjusted Life Years – métrica que envolve a quantidade e a qualidade dos anos vividos), estima-se que a DPOC passará da 13ª patologia no ranking mundial em 2004 para a 5ª em 2030, possivelmente decorrente do envelhecimento populacional e da industrialização dos países de baixa renda(4).

No Brasil, estima-se que entre 3 e 7 milhões de brasileiros tenham DPOC(5). Segundo dados do DATASUS, a DPOC gerou no ano de 2010, no Sistema Nacional de Saúde Pública, 141.994 hospitalizações que levaram a 778.428 dias de internação. O custo total dessas internações foi de R \$ 92.434.415,51 e 7.937 mortes diretamente relacionadas com a DPOC. Segundo a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), a prevalência de DPOC no Brasil é de 15,8% em adultos acima de 40 anos(5).

Aspectos Sociais e Econômicos

A DPOC está associada com custos elevados. Na União Européia, os custos diretos totais com as doenças respiratórias são estimados em 6% dos custos totais com saúde, sendo que a DPOC representa 56% destes gastos (38.6 bilhões de euros). Nos Estados Unidos os custos diretos com a DPOC são de 29,5 bilhões e os custos indiretos da ordem de 20,4 bilhões. A exacerbação é responsável por grande parte destes custos, desta forma, existe uma relação forte entre a severidade do DPOC e os custos do atendimento. Nos países em desenvolvimento, os custos médicos diretos podem ser menos importantes que o impacto da doença na produtiva do indivíduo nos trabalhos profissionais e domésticos, pois o sistema de saúde pode não fornecer os cuidados necessários para os pacientes, desta forma economizando recursos públicos diretos, o que, no entanto, ocasiona a interrupção prolongada das atividades diárias dos indivíduos (profissionais e domésticas), bem como do familiar que terá que cuidar deste (1). Pesquisas em pacientes com DPOC ou com sintomas sugestivos de bronquite crônica indicam um grau significativo de deficiência e restrição nas atividades diárias dos indivíduos com DPOC avançada (6).

Tratamento

Segundo o GOLD 2011(1) os principais aspectos da terapêutica do paciente com DPOC são:

O abandono do hábito de fumar nos pacientes fumantes, o que pode ser obtido tanto pelo aconselhamento frequente dos pacientes, quanto por medidas terapêuticas (brupopiona, nortriptilina e Vareniclina). A cessação do tabagismo é a medida com maior potencial para evitar a evolução da doença.

A vacinação contra Influenza e pneumococos que diminuem os quadros infecciosos responsáveis por períodos de exacerbação.

Medidas de reabilitação e condicionamento físico que melhoram a qualidade de vida do paciente e sua capacidade para realização de atividades físicas.

Utilização de fármacos tanto na fase estável da doença, a fim de diminuir a intensidade e a frequência das crises, quanto nas crises, visando a retirada do paciente desta fase de exacerbação aguda da doença.

A farmacoterapia utilizada no tratamento da DPOC, e que é o cerne deste parecer, é composta por diversas classes de medicações como: os Beta2 agonistas de curta e longa ação (LABA), os anticolinérgicos de curta e longa ação (LAMA), os corticoides sistêmicos e inalatórios (ICS), os inibidores inespecíficos da fosfodiesterase (metilxantinas), os inibidores

específicos da fosfodiesterase 4 (roflumilaste), assim como diversas combinações destas medicações.

A escolha da medicação ou combinação de medicações a ser utilizada depende da disponibilidade, do custo, do grau da doença (baseado nos riscos e sintomas clínicos, segundo o GOLD 2011) e da resposta do paciente a estas medicações.

Com relação ao grau de doença, na tabela 3 abaixo replicamos o esquema terapêutico sugerido pelo GOLD 2011(1) baseado na classificação de risco e sintomas (ver tabela 2 acima).

Tabela 3: esquema de terapia para DPOC baseado no grupo de classificação dos pacientes.

| Grupo do Paciente | TERAPIA FARMACOLÓGICA PARA PACIENTES COM DPOC ESTÁVEL | | |
|-------------------|---|--|---|
| | 1ª escolha | 2ª escolha | Escolha alternativa* |
| A | Anticolinérgico de AC quando necessário ou Beta2 agonista de AC quando necessário | Anticolinérgico de AL ou Beta2 agonista de AL ou (Anticolinérgico de AC e Beta2 agonista de AC) | Teofilina (metilxantina) |
| B | Anticolinérgico de AL ou Beta2 agonista de AL | Anticolinérgico de AL e Beta2 agonista de AL | Anticolinérgico de AC e/ou Beta2 agonista de AC |
| C | Anticolinérgico de AL ou (Beta2 agonista de AL e Corticóide Inalatório) | Anticolinérgico de AL e Beta2 agonista de AL | (Anticolinérgico de AC e/ou Beta2 agonista de AC) ou Inibidor da Fosfodiesterase 4 ou Teofilina |
| D | Anticolinérgico de AL ou (Beta2 agonista de AL e Corticóide Inalatório) | (Anticolinérgico de AL e Corticóide Inalatório) ou (Anticolinérgico de AL e Beta2 agonista de AL e Corticóide Inalatório) ou (Inibidor da Fosfodiesterase 4 e Beta2 agonista de AL e Corticóide Inalatório) ou (Anticolinérgico de AL e Beta2 agonista de AL) ou (Anticolinérgico de AL e Inibidor da Fosfodiesterase 4) | (Anticolinérgico de AC e/ou Beta2 agonista de AC) ou Teofilina ou Carbocisteína |

AC (ação curta), AL (ação longa), * os fármacos nesta coluna podem ser utilizados isoladamente ou em combinação com aqueles da 1ª ou 2ª escolhas.

Desta forma, fica claro que para os graus mais avançados da doença (C e D) os broncodilatadores inalatórios, principalmente os anticolinérgicos de ação longa, muitas vezes associados aos corticóides inalatórios, constituem a 1ª escolha de tratamento. Na tabela acima, proposta pelo GOLD 2011, observamos, também, que as combinações dos broncodilatadores entre si, associadas ou não aos corticóides inalatórios, são opções como 2ª escolha de tratamento. Nesta tabela, os inibidores da fosfodiesterase 4 em combinação com outras classes terapêuticas (broncodilatadores e corticóides inalatórios) são opções dentro dos esquemas de 2ª escolha ou dentro das escolhas alternativas.

O indacaterol (fármaco em análise neste parecer) é um beta2-agonista de ação prolongada (LABA), que assim como outros LABAs está indicado para o tratamento broncodilatador de manutenção em longo prazo em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave. Diferente dos outros LABAs atualmente no mercado, o indacaterol permite aplicação única diária em vez de duas aplicações.

2. A TECNOLOGIA

Tipo: medicamento

Nome do princípio ativo: Indacaterol

Nome comercial: ONBRIZE

Fabricante: NOVARTIS BIOCÍÊNCIAS SA

Indicação aprovada na Anvisa: tratamento broncodilatador de manutenção em longo prazo, em dose única diária, da obstrução ao fluxo aéreo em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave.

Ano da aprovação pela Anvisa: 2010

Indicação proposta para incorporação: Tratamento dos pacientes com DPOC grave (estádio III) e muito grave (estádio IV), conforme classificação apresentada na Consulta Pública nº4, de 16/05/2012.

Posologia / tempo de tratamento: A dose recomendada de Onbrize é uma inalação uma vez ao dia do conteúdo de uma cápsula de Onbrize 150 mcg usando o seu inalador. A dose deve ser aumentada apenas sob orientação médica. A dose máxima é 300 mcg uma vez ao dia.

As cápsulas de Onbrize devem ser administradas apenas por via inalatória oral e apenas usando o inalador de Onbrize. As cápsulas de Onbrize não devem ser engolidas.

Tempo de tratamento: não especificado.

Principal comparador:

Formoterol: cápsula ou pó inalante de 12 mcg.

Salmeterol: aerossol bucal ou pó inalante de 50 mcg.

Contraindicações:

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

OnbrizeTM é contraindicado para pacientes asmáticos.

O medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

O indacaterol só deve ser utilizado durante a gravidez se os benefícios esperados justificarem o risco potencial ao feto.

O uso de OnbrizeTM em mulheres lactantes deve ser apenas considerado se o benefício esperado para a mulher for maior que qualquer possível risco ao bebê.

Eventos adversos:

As reações adversas mais comuns ao medicamento nas doses recomendadas foram nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, tosse, dor de cabeça e espasmos musculares. Estes foram, na grande maioria, de intensidade leve ou moderada e tornaram-se menos frequentes quando o tratamento foi continuado.

Reações de hipersensibilidade imediatas foram relatadas após a administração de Onbrize™.

Como outros agonistas beta2-adrenérgicos, indacaterol pode produzir um efeito cardiovascular clinicamente significativo em alguns pacientes medido pelo aumento da pulsação, da pressão sanguínea e/ou sintomas.

Os agonistas beta2-adrenérgicos podem produzir hipocalcemia significativa em alguns pacientes, o que pode produzir efeitos adversos cardiovasculares.

A inalação de altas doses de agonistas beta2-adrenérgicos podem produzir aumentos na glicose plasmática.

Apresentações disponíveis e preço CMED:

| | |
|-----------------|----------|
| APRESENTAÇÃO | ICMS 12% |
| 150mcg (30 cps) | 111,03 |
| 300mcg (30 cps) | 111,03 |

Preço proposto para incorporação:

| | |
|-----------------|-------|
| APRESENTAÇÃO | PMVG |
| 150mcg (30 cps) | 70,57 |
| 300mcg (30 cps) | 70,57 |

| | |
|-----------------|---|
| APRESENTAÇÃO | PF desonerado de ICMS e com desconto CAP (21,87%) |
| 150mcg (30 cps) | 57,87 |
| 300mcg (30 cps) | 57,87 |

3. ANÁLISE DA EVIDENCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Evidências de Eficácia e Segurança baseadas na literatura científica

O demandante apresentou resultado da análise da literatura científica abordando os principais artigos científicos envolvendo a utilização do indacaterol. Estes artigos compararam tanto a utilização da medicação com placebo, quanto com outras medicações do grupo LABA (formoterol e salmeterol). Na tabela abaixo é apresentada uma relação de estudos.

Tabela 4: Resumo dos estudos clínicos de fase III sobre o indacaterol

| Nome | Tipo | Comparadores | Desenho/duração |
|-----------------------------------|---------------------------------------|---|--|
| Estudos de referência | | | |
| INVOLVE (Dahl 2010) | Eficácia a longo prazo | Indacaterol 150 µg Indacaterol 300 µg Placebo e controle ativo com formoterol | Duplo-cego Duplo-mascarado Grupos paralelos 52 semanas |
| INHANCE (Donohue 2010) | Seleção de dose Eficácia/segurança | Indacaterol 150 µg * Indacaterol 300 µg * Placebo e controle ativo em estudo aberto com tiotrópio *Após o estágio de seleção de dose | Contínuo, adaptativo Grupos paralelos Duplo-cego e aberto Duplo-mascarado 26 semanas |
| INDORSE (Chapman 2011) | Segurança | Indacaterol 150 µg Indacaterol 300 µg Controlado com placebo | Duplo-cego Extensão contínua do estudo principal B2335S até 52 semanas |
| INLIGHT-2 (Kornmann 2011) | Eficácia/segurança | Indacaterol 150 µg Placebo e controle ativo com salmeterol | Duplo-cego Duplo-mascarado Grupos paralelos 26 semanas |
| INLIGHT-1 (Feldman 2010) | Eficácia/segurança | Indacaterol 150 µg Placebo | Duplo-cego Grupos paralelos 12 semanas |
| Outros estudos de eficácia | | | |
| B2305 | Eficácia da dose noturna | Indacaterol 300 µg Placebo e controle ativo com salmeterol | Duplo-cego Duplo-mascarado Cruzado 14 dias por período de tratamento |

| | | | |
|-------|--|---|---|
| B2307 | Início de ação | Indacaterol 150 µg Indacaterol 300 µg Placebo Controle ativo com salmeterol/ fluticasona e salbutamol | Duplo-cego Triplo-mascarado Cruzado Dose única |
| B2318 | Avaliação exploratória do efeito na hiperinflação pulmonar estática e dinâmica | Indacaterol 300 µg Placebo | Duplo-cego Duplo-mascarado Cruzado 14 dias por período de tratamento |
| B2331 | Efeito na função pulmonar | Indacaterol 150 µg Indacaterol 300 µg Placebo e controle ativo em estudo cego com tiotrópio | Duplo-cego Duplo-mascarado Cruzado 14 dias por período de tratamento |
| B2340 | Perfil da função pulmonar em 24 horas | Indacaterol 300 µg Placebo e controle ativo com salmeterol | Duplo-cego e aberto Cruzado 14 dias por período de tratamento |
| B2311 | Tempo de resistência a exercícios, VEF ₁ , CI | Indacaterol 300 µg Placebo | Cruzado em 2 períodos de 3 semanas para cada tratamento |
| B2341 | VEF ₁ , uso de medicação de resgate | Indacaterol 150 µg + tiotrópio Tiotrópio | 12 semanas, duplo-cego, grupos paralelos |
| B2349 | VEF ₁ | Indacaterol 150 µg Salmeterol | 12 semanas, duplo-cego, grupos paralelos |
| B2350 | VEF ₁ | Indacaterol 150 µg Tiotrópio | 12 semanas, estudo cego, grupos paralelos |
| B2351 | VEF ₁ , uso de medicação de resgate | Indacaterol 150 µg + tiotrópio Tiotrópio | 12 semanas, duplo-cego, grupos paralelos |
| B2333 | VEF ₁ , TDI, SGRQ, sintomas, exacerbações da DPOC | Indacaterol 150 µg e 300 µg Placebo | 26 semanas Estudo de registro chinês |
| B1302 | VEF ₁ , TDI, SGRQ, sintomas, exacerbações da DPOC | Indacaterol 150 µg e 300 µg Placebo | 12 semanas Estudo de registro japonês |
| B1303 | Estudo de segurança: VEF ₁ , TDI, SGRQ, sintomas e exacerbações da DPOC | Indacaterol 300 µg Estudo aberto, controle ativo com salmeterol | 52 semanas Estudo de registro japonês |
| B2312 | Cruzado em 2 períodos de 3 semanas para cada tratamento 70 pacientes avaliáveis | Indacaterol 150 µg Placebo | Tempo de resistência a exercícios, VEF ₁ , CI |

O parâmetro primário dos estudos foi o VEF1 residual, definido como o valor do VEF1 medido no momento de menor nível concentração plasmática do medicamento avaliado. No caso do indacaterol, 23 horas e 45 minutos após a inalação do medicamento. Além do VEF1 residual, foram medidos outros parâmetros da espirometria relacionados, entre os quais a AUC (área sob a curva) do VEF1 em vários momentos específicos do estudo e o pico de VEF1. Além dos parâmetros de função pulmonar, avaliou-se uma ampla variedade de parâmetros sintomáticos, que cobrem muitos aspectos da DPOC e seus efeitos. Eles incluíram as pontuações nas escalas SGRQ (Saint George Respiratory Questionnaire) e TDI (Transition Dyspnea Index), as exacerbações da DPOC, o uso de medicação de resgate, a proporção de dias de doença mal controlada e os sintomas diurnos e noturnos.

Nas tabelas abaixo, retiradas da análise apresentada pelo demandante, são mostrados os resultados destes artigos. Na tabela 5 são apresentados os resultados no que diz respeito às medidas de VEF1 (volume expiratório forçado no 1º minuto) e nas tabelas 6 e 7 a diferença no SGRQ entre os tratamentos com indacaterol nas doses de 150 µg e 300 µg e os comparadores ativos. Na tabela 8 observamos a proporção de pacientes que atingiram a MDCl (minimal important difference) da pontuação total na escala SGRQ em 6 meses.

Tabela 5: Resultados das análises primárias de eficácia (VEF1 residual nas 24 horas após a dose) dos estudos de referência com indacaterol(7-10)

| Estudo | Objetivo | N ^b | Duração/ parâmetro avaliado | Tratamentos | Resultados | | |
|--------------------------------|--|----------------|---|---|--|---|---------------|
| | | | | | Comparações | Diferença no VEF ₁ (ml) ^c | Valor de p |
| INVOLVE (Dahl 2010) | Eficácia/ segurança | 1.600 | 52 semanas VEF ₁ após 12 semanas | Indacaterol 300 µg 1x/d | Indacaterol 300 µg x placebo | 170 | < 0,001 |
| | | | | Formoterol 12 µg 2x/d Placebo | Indacaterol 300 µg x formoterol | 100 | < 0,001 |
| INHANCE (Donohue 2010) | Eficácia e segurança na população- alvo em estágio 2 do estudo | 1.665 | 26 semanas VEF ₁ após 12 semanas | Indacaterol 150 µg 1x/d | Indacaterol 150 µg x placebo | 180 | < 0,001 |
| | | | | Indacaterol 300 µg 1x/d | Indacaterol 300 µg x placebo | 180 | < 0,001 |
| | | | | Tiotrópio 18 µg em tratamento aberto 1x/d | Tiotrópio x placebo | 140 | < 0,001 |
| | | | | Tiotrópio 18 µg em tratamento aberto 1x/d | Indacaterol 150 µg x tiotrópio ^d | 50 | < 0,001 |
| | | | | Formoterol 12 µg 2x/d | Indacaterol 300 µg x tiotrópio ^d | 40 | < 0,001 |
| | | | | Placebo | Indacaterol 150 µg x tiotrópio ^e | 50 | 0,004 |
| INLIGHT-2 (Kommann 2011) | Eficácia / segurança | 998 | 26 semanas VEF ₁ após 12 semanas | Indacaterol 150 µg 1x/d | Indacaterol 150 µg x placebo | 170 | < 0,001 |
| | | | | Salmeterol 50 µg 2x/d | Indacaterol 150 µg x salmeterol | 60 | < 0,001 |
| | | | | Placebo | Salmeterol x placebo | 110 | < 0,001 |
| INLIGHT-1 (Feldman 2010) | Eficácia / segurança | 416 | 12 semanas VEF ₁ após 12 semanas | Indacaterol 150 µg 1x/d Placebo | Indacaterol 150 µg x placebo | 130 | < 0,001 |

VEF₁ = volume expiratório forçado em 1 segundo.

^a Definido pela média dos valores de 23 horas e 10 minutos e 23 horas e 45 minutos após a dose, verificados na clínica.

^b População definida por intenção de tratamento (população ITT modificada no estudo B2334). ^c Diferença nas médias dos mínimos quadrados da comparação. ^d Teste de não inferioridade x tiotrópio (unilateral). ^e Teste de superioridade x tiotrópio (bilateral).

Tabela 6: Diferença no SGRQ entre os tratamentos com indacaterol 150 µg e os comparadores ativos +

| | | Diferença x tiotrópio 18 µg (B2335S) | Diferença x salmeterol 50 µg (B2336) | Diferença x formoterol 12 µg |
|--|------------|---|---|---------------------------------|
| Pontuação total no questionário SGRQ [‡] | 8 semanas | -2,6 (IC: -4,3, -1,0)* | -0,6 (IC: -2,5 a 1,3) | ND |
| | 12 semanas | -1,7 (IC: -3,4 a -0,1)* | -2,1 (CI: -4,0, -0,2)* | ND |
| | 6 meses | -2,3 (IC: -4,1, -0,6)* | -1,0 (IC: -3,0 a 1,1) | ND |
| | 12 meses | ND | ND | ND |
| Análise da razão de chances (OR) [‡] da proporção de pacientes com melhora ≥ 4 na escala SGRQ | 8 semanas | 1,60 (IC: 1,18 a 2,17) | 1,22 (IC: 0,87 a 1,72) | ND |
| | 12 semanas | 1,31 (IC: 0,97 a 1,78) | 1,59 (IC: 1,12 a 2,25)* | ND |
| | 6 meses | 1,52 (IC: 1,11 a 2,07) | 1,14 (CI: 0,80 a 1,62) | ND |
| | 12 meses | ND | ND | ND |

Tabela 7: Diferença no SGRQ entre os tratamentos com indacaterol 300 µg e os comparadores ativos +

| | | Diferença x tiotrópio 18 µg (B2335S) | Diferença x salmeterol 50 µg (B2340) | Diferença x formoterol 12 µg (B2334) |
|--|------------|---|---|---|
| Pontuação total no questionário SGRQ [‡] | 8 semanas | -2,4 (IC: -4,1 a -0,8) | ND | -1,8 (IC: -3,5 a -0,1)* |
| | 12 semanas | -1,4 (IC: -3,1 a 0,2) | ND | -0,6 (IC: -2,3 a 1,1) |
| | 6 meses | -1,4 (IC: -3,2 a 0,3) | ND | -1,3 (IC: -3,1 a 0,5) |
| | 12 meses | ND | ND | -0,7 (IC: -2,7 a 1,2) |
| Análise da razão de chances (OR) [‡] da proporção de pacientes com melhora ≥ 4 na escala SGRQ | 8 semanas | 1,59 (IC: 1,17 a 2,16) | ND | 1,21 (IC: 0,89 a 1,65) |
| | 12 semanas | 1,23 (IC: 0,91 a 1,67) | ND | 1,00 (IC: 0,74 a 1,36) |
| | 6 meses | 1,19 (IC: 0,88 a 1,62) | ND | 1,18 (IC: 0,85 a 1,65) |
| | 12 meses | ND | ND | 1,18 (IC: 0,85 a 1,65) (24 semanas) |

**P ≤ 0,001, *P < 0,05, (IC-95%); ND: não disponível

[‡] A comparação negativa entre os tratamentos indica uma pontuação total mais baixa na escala SGRQ (ou seja, melhor QVRS) para o indacaterol, em relação ao comparador.

* Uma razão de chances > 1 indica maior proporção de pacientes com melhora clinicamente significativa na pontuação total da escala SGRQ com o indacaterol.

Tabela 8: Proporção de pacientes que atingiram a MDCl (minimal important difference) da pontuação total na escala SGRQ em 6 meses

| Estudo | Indacaterol 150 µg | Indacaterol 300 µg | Tiotrópio | Salmeterol | Formoterol | Placebo |
|-------------------------|--------------------|--------------------|-----------|------------|------------|---------|
| INLIGHT-2* | 52,8% | | | 48,6% | | 38% |
| INHANCE** | 57,8% | 52,5% | 47,3% | | | 45,8% |
| INVOLVE (24 semanas)*** | 54,8% | | | | 50,9% | 40,1% |

*Kornmann 2011; **Donohue 2010; ***Dahl 2010

As principais conclusões dos estudos apresentados foram:

Once-daily indacaterol provides clinically and statistically significant bronchodilation compared with placebo at 24 hours post dose after 12 weeks of treatment, demonstrating its suitability for once-daily dosing. Relative to tiotropium, the effect on trough FEV1 met prespecified requirements for statistical noninferiority. Although other comparisons in this study were not controlled for multiplicity, the consistent order of treatment effect and the magnitude of the uncontrolled P values when indacaterol and open-label tiotropium were compared provide evidence that this new bronchodilator is likely to be at least as effective as tiotropium for bronchodilation and other clinical outcomes, such as dyspnea and health status. “O indacaterol utilizado uma vez ao dia propicia broncodilatação clinicamente e estatisticamente significativa em comparação com placebo 24 horas após a dose, após 12 semanas de tratamento, demonstrando sua efetividade em uma única administração diária. Em comparação ao tiotrópio, o efeito no VEF1 preenche os requisitos pré-especificados para uma não inferioridade estatística. Apesar de outras comparações neste estudo não terem sido controladas para multiplicidade, a ordem consistente do efeito do tratamento e a magnitude do valor de P não controlado quando o indacaterol e o tiotrópio foram comparados fornece evidência de que este novo broncodilatador é provavelmente no mínimo tão efetivo quanto o tiotrópio na broncodilatação e outros desfechos clínicos, como dispneia e padrão de saúde.”(8)

It can be concluded that once-daily indacaterol has significant value for patients with COPD, providing clinical benefits over twice-daily formoterol for 1 year without loss of effect and with a favorable safety profile. “Pode-se concluir que o uso de indacaterol uma vez ao dia tem valor significativo para pacientes com DPOC, proporcionando benefícios clínicos em relação à utilização do formoterol duas vezes ao dia por 1 ano, sem perda do efeito e com um perfil de segurança favorável”. (7)

Once-daily treatment with 150 µg indacaterol had a significant and clinically relevant bronchodilator effect over 24 h post-dose and improved health status and dyspnoea to a greater extent than twice-daily 50 µg salmeterol. Indacaterol should prove a useful additional treatment for patients with COPD. “Tratamento com 150 µg de indacaterol uma vez ao dia apresenta um efeito broncodilatador significativo e clinicamente relevante 24 horas após a administração e melhora a dispneia e o padrão de saúde de maneira mais expressiva que o salmeterol 50 µg duas vezes ao dia. O indacaterol deve fornecer uma opção terapêutica adicional para pacientes com DPOC.”(10)

Indacaterol 150 µg o.d. showed effective bronchodilation in patients with moderate-to-severe COPD, with a significantly reduced rescue medication use compared with placebo. Our results suggest that indacaterol may present a useful alternative to the currently available twice daily LABAs, given the sustained 24-h bronchodilation on o.d. dosing. “Indacaterol 150 µg uma vez ao dia mostrou broncodilatação efetiva em pacientes com DPOC moderada a severa, com uma redução significativa na utilização de medicações de resgate quando em comparação ao placebo. Nossos resultados sugerem que o indacaterol pode representar uma alternativa útil aos LABAs atualmente disponíveis de uso duas vezes ao dia, dada a broncodilatação sustentada por 24 horas com uma dose única diária.”(9)

Once-daily indacaterol provided effective and sustained bronchodilation when given for 1 year to subjects with moderate to severe COPD, in association with decreased as-needed albuterol use and reduced exacerbations. Indacaterol was well tolerated, and this study, along with previous reports, supports the long-term safety of indacaterol. “O indacaterol uma vez ao dia propicia uma broncodilatação sustentada e efetiva quando administrado por 1 ano para indivíduos com DPOC moderada para severa, em associação com um decréscimo na necessidade da utilização do albuterol e redução nas exacerbações. O indacaterol foi bem tolerado e este estudo, junto com relatos prévios, sustenta a segurança a longo prazo do indacaterol.”(11)

Além das evidências acima, foi apresentada revisão sistemática publicada na revista “Chest” em 2012(12). Nesta revisão, estudos clínicos randomizados e controlados foram identificados após pesquisa em banco de dados de estudos publicados e não publicados. Cinco estudos envolvendo 5.920 indivíduos foram selecionados: dois estudos comparando indacaterol com tiotrópio (8;13); e três comparando indacaterol aos LABAs duas vezes ao dia (formoterol ou salmeterol) (7;10;14). Esta revisão concluiu que: In summary, this systematic review suggests that indacaterol has better effects than once daily tiotropium or TD-LABA with a favorable safety profile. This evidence from a limited number of studies suggests that moderate-severe COPD patients treated with indacaterol have better effects on clinical outcomes (dyspnea and health status) than those treated with tiotropium. Similarly, indacaterol may be a useful alternative to TD-LABA due to its effects on pulmonary function, health status and dyspnea. These effects are statistically and clinically significant in both comparisons. “Em resumo, esta revisão sistemática sugere que o indacaterol tem melhores efeitos que o tiotrópio utilizado uma vez ao dia ou LABAs de uso por duas vezes ao dia com um perfil favorável de segurança. Esta evidência de um número limitado de estudos sugere que pacientes com DPOC moderada-severa tratados com indacaterol têm melhores efeitos no desfecho clínico (dispneia e padrão de saúde) que aqueles tratados com tiotrópio. De maneira similar, o indacaterol pode ser uma alternativa útil aos LABAs de uso duas vezes ao dia devido ao seu efeito sobre a função pulmonar, padrão de saúde e dispneia”.

No que se refere à segurança da medicação, o demandante apresenta uma visão geral desta segurança. Segundo ele, os dados sumarizados do produto demonstram que o indacaterol possui um bom perfil de segurança geral nas doses de 150 mcg e 300 mcg, uma vez ao dia. Especificamente, a segurança do indacaterol demonstra ser comparável à de outros LABAs quando utilizado nas doses propostas. Além disso, a dose de 600 mcg de indacaterol

uma vez ao dia parece apresentar um bom perfil de segurança geral quando utilizado por até um ano. Esses dados reforçam a segurança das doses de indacaterol aprovadas.

Segundo a classificação em sistemas orgânicos do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MeDRA), as reações adversas à droga mais comuns nas duas doses recomendadas de indacaterol foram a nasofaringite (16,7%), a infecção do trato respiratório superior (8,4%), a tosse (7,2%) e a cefaleia (6,7%). A tosse foi relatada como evento adverso com frequência similar em todos os grupos de tratamento dos estudos INHANCE(8) e INVOLVE(7). Na grande maioria dos casos, esses eventos foram leves ou moderados.

Não houve efeitos clinicamente significativos sobre o pulso ou a pressão arterial nem alterações de parâmetros clínicos laboratoriais. As alterações médias da frequência cardíaca foram de menos de um batimento por minuto, a taquicardia foi pouco frequente e relatada com índice similar ao do placebo. Não se detectaram prolongamentos relevantes do intervalo QTc, corrigidos por frequência cardíaca, em comparação com o placebo ou com o tiotrópio. A frequência de intervalos QTc notavelmente aumentados (ou seja, > 450 ms [nos homens] e > 470 ms [nas mulheres]) e os relatos de hipocalemia foram similares aos do placebo.

O exame dos resultados de eficácia dos estudos de referência de fase III sobre as associações entre a tosse após a inalação e parâmetros relevantes não identificou nenhum efeito da tosse após a inalação sobre parâmetros durante todo o período de um ano de tratamento. Nenhum sinal de segurança associado à tosse após a inalação foi detectado nos dados de estudos fase III. Não se espera que nenhum monitoramento adicional ou especial seja necessário na prática clínica, além do monitoramento convencional exigido para pacientes que utilizam tratamentos inalatórios para a DPOC.

Os eventos adversos, as precauções e as contraindicações são detalhadas na bula do produto. Os principais eventos adversos são resumidos na tabela a seguir.

Tabela 9: Reações adversas do banco de dados de segurança em DPOC agrupados

| Reações Adversas | Indacaterol 150 µg/dia N = 2.611 N (%) | Indacaterol 300 µg/dia N = 1.157 N (%) | Placebo N = 2.012 N (%) | Categoria da frequência |
|---|---|---|-------------------------------|----------------------------|
| Infecções e Infestações | | | | |
| - Nasofaringite | 167 (6,4) | 165 (14,3) | 169 (8,4) | Muito Comum |
| - Infecção do trato respiratório superior | 175 (6,7) | 164 (14,2) | 206 (10,2) | Muito Comum |
| - Sinusite | 52 (2,0) | 37 (3,2) | 42 (2,1) | Comum |
| Distúrbios do sistema imune | | | | |
| - Hipersensibilidade ¹ | 11 (0,4) | 4 (0,4) | 7 (0,4) | Incomum |
| Distúrbios do metabolismo e nutricionais | | | | |
| - Diabetes e hiperglicemia* | 18 (0,7) | 19 (1,6) | 18 (0,9) | Comum |
| Distúrbios do sistema nervoso | | | | |
| - Dor de cabeça | 93 (3,6) | 43 (3,7) | 61 (3,0) | Comum |
| - Tontura | 37 (1,4) | 29 (2,5) | 40 (2,0) | Comum |
| - Parestesia | 9 (0,3) | 3 (0,3) | 3 (0,2) | Incomum |
| Distúrbios cardíacos | | | | |
| - Doença cardíaca isquemia* | 22 (0,8) | 19 (1,6) | 8 (0,4) | Comum |
| - Palpitações | 13 (0,5) | 14 (1,2) | 23 (1,1) | Comum |
| - Fibrilação atrial | 12 (0,5) | 8 (0,7) | 11 (0,5) | Incomum |
| - Taquicardia | 5 (0,2) | 7 (0,6) | 8 (0,4) | Incomum |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais | | | | |
| - Tosse | 129 (4,9) | 95 (8,2) | 104 (5,2) | Comum |
| - Dor orofaríngea, incluindo irritação da garganta | 50 (1,9) | 37 (3,2) | 33 (1,6) | Comum |
| - Rinorreia | 40 (1,5) | 37 (3,2) | 22 (1,1) | Comum |
| - Broncoespasmo paradoxal | 5 (0,2) | 8 (0,7) | 13 (0,7) | Incomum |
| Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos | | | | |
| - Prurido / <i>Rash</i> | 22 (0,8) | 17 (1,5) | 19 (0,9) | Comum |
| Distúrbio do tecido musculoesquelético e conectivo | | | | |
| - Espasmo muscular | 46 (1,8) | 40 (3,5) | 21 (1,0) | Comum |
| - Dor musculoesquelética | 16 (0,6) | 26 (2,3) | 23 (1,1) | Comum |
| - Mialgia | 23 (0,9) | 8 (0,7) | 12 (0,6) | Incomum |
| Distúrbios gerais e condição do local de administração | | | | |
| - Dor peitoral | 33 (1,3) | 19 (1,6) | 24 (1,2) | Comum |
| - Edema periférico | 28 (1,1) | 16 (1,4) | 13 (0,7) | Comum |

Evidências de Eficácia próprias

O demandante apresentou na sua solicitação uma revisão sistemática da literatura sobre o uso de indacaterol no tratamento da DPOC, realizada especificamente para esta. Nesta revisão foi avaliada a literatura científica até abril de 2012. A busca na literatura foi realizada conforme metodologia preconizada pela Colaboração Cochrane, nas bases de dados PubMed/MEDLINE, LILACS e a própria base da Colaboração Cochrane. Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos randomizados tendo o indacaterol como comparador, sem cross-over; revisões sistemáticas com ou sem meta-análise tendo o indacaterol como um dos comparadores; pacientes adultos, fumantes e ex-fumantes, com diagnóstico confirmado de DPOC (espirometria); uso ou não concomitante de corticosteroides; avaliação da FEV1 como desfecho primário; desfechos secundários relevantes foram avaliados, desde que a FEV-1 também tenha sido avaliada; efeitos adversos relatados.

Seis ensaios clínicos randomizados preencheram esses critérios, dos quais quatro compararam o indacaterol versus placebo (7;8;10;15) e dois versus outros tratamentos existentes (salmeterol e tiotrópio) (13;14). Adicionalmente, três revisões sistemáticas com meta-análise foram incluídas para a avaliação de outros desfechos clínicos e efeitos adversos (12;16;17), além de uma meta-análise em rede com comparadores importantes no tratamento da DPOC (18).

Os principais achados da revisão realizada pelo demandante estão apresentados abaixo:

O indacaterol foi comparado a outro beta-2 agonista de longa duração, num estudo multicêntrico desenhado para identificar superioridade em relação ao sameterol (diferença de 50 ml na FEV1 após 12 semanas de tratamento) (14). Um total de 1123 pacientes foram randomizados entre o grupo IND (indacaterol 150 mcg 1 vez ao dia, n= 560) e SAL (salmeterol 50 mcg 2 vezes ao dia, n = 563). O indacaterol se mostrou estatisticamente superior ao salmeterol (diferença média de 57 ml, 35 a 79 ml 95% CI) quando avaliado globalmente.

No estudo de Dahl e colaboradores (7), onde indacaterol e formoterol são comparados contra placebo, os autores também identificaram uma diferença estatisticamente significativa na FEV1, entre os grupos Indacaterol 300mcg e Formoterol 12 mcg, após 12 semanas (100 ml, $p < 0,001$). Outro desfecho secundário em que o desempenho do Indacaterol foi superior ao Formeterol foi o Total Disability Index (TDI), em 12 semanas.

Considerando outros comparadores importantes, uma revisão sistemática da literatura com meta-análise em rede foi realizada comparando o indacaterol (150 mcg e 300 mcg) com combinações fixas inalatórias de fomoterol (LABA) + budesonida (FOR/BUD) e salmeterol + fluticasona (SAL/FP) (18). O comparador central para a rede foi o placebo. Foi realizada análise bayesiana das combinações, de modo a identificar a probabilidade do indacaterol ser superior. Um total de 15 estudos foi selecionado, considerando-se os seguintes critérios de inclusão: adultos com DPOC; intervenções: indacaterol 150 mcg ou 300 mcg, combinações fixas de FOR/BUD e SAL/FP; comparadores: medicamentos combinados, indacaterol, placebo; desfechos: FEV1 em 12 semanas e em seis meses, SGRQ e TDI aos 6 meses; estudos clínicos randomizados. Diferentemente das análises estocásticas, os resultados na análise bayesiana são expressos em probabilidades de um evento ocorrer ou não. Assim, um evento sem significado estatístico numa análise frequentista (isto é, seu intervalo de confiança toca ou ultrapassa a linha de efeito nulo), numa análise bayesiana poderá ter uma probabilidade de ocorrência avaliada. O resumo desta análise é apresentado na tabela a seguir.

Tabela 10: Análise bayesiana do Indacaterol 150 mcg versus comparadores. Diferença entre FEV1 e probabilidades de superioridade.

| Comparador | FEV1 12 sem | | FEV1 6 meses | |
|---------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|
| | Diferença (95% CI) | Prob. do IND ser superior | Diferença (95% CI) | Prob. do IND ser superior |
| SAL/FP (50/500 mcg) | 0,03 (0,00 a 0,06) | 99% | 0,01 (-0,04 a 0,05) | 61% |
| SAL/FP (50/500 mcg) | 0,02 (-0,04 a 0,08) | 72% | 0,00 (-0,07 a 0,07) | 51% |
| FOR/BUD (9/320 mcg) | 0,09 (0,06 a 0,11) | > 99% | 0,08 (0,05 a 0,12) | > 99% |
| FOR/BUD (9/160 mcg) | 0,11 (0,08 a 0,13) | > 99% | 0,10 (0,06 a 0,14) | >99% |

SAL/FP: dose fixa de Salmeterol + Fluticasona. FOR/BUD: Dose fixa de Formeterol + Budesonida. IND: Indacaterol

A probabilidade do indacaterol ser superior aos comparadores, isto é, diferença positiva na FEV1, foi maior do que 50% pelo menos, em todos os casos, ao final de 12 semanas e de 6 meses.

Segundo informações do demandante, a revisão sistemática realizada não foi publicada até o momento. O arquivo digitalizado desta revisão sistemática é apresentado na íntegra em CD ao documento de solicitação de incorporação.

Evidências econômicas baseadas na literatura científica

Não foram apresentadas análises econômicas baseadas na literatura científica.

Evidências econômicas próprias

Caracterização do problema

O objetivo da análise foi estimar o valor do benefício adicional proposto pela nova intervenção (indacaterol), em termos de melhora da função pulmonar no tratamento de manutenção da DPOC grave e muito grave, em comparação com os broncodilatadores de longa ação aprovados no Brasil para esta indicação terapêutica.

População alvo

A população-alvo da análise foi composta por pacientes de 64 anos de idade, com DPOC grave ou muito grave, de acordo com a média de idade e com a distribuição etária da coorte de pacientes dos estudos pivotais de indacaterol.

Desenho do estudo

Um modelo de Markov foi desenvolvido, no qual foram definidos custos e uso de recursos em cada estado.

Tipo de análise

A análise referiu-se a uma avaliação de custo-efetividade, tendo como medida de desfecho primário os anos de vida ganhos (AVG).

Descrição das intervenções a serem comparadas

O estudo utilizou como comparadores os broncodilatadores de longa ação aprovados no Brasil para uso em pacientes com DPOC:

- Indacaterol 150 mcg e 300 mcg, cápsulas para inalação, uma vez ao dia;
- Formoterol 12 mcg, cápsulas para inalação, duas vezes ao dia;
- Salmeterol 50 mcg, aerossol bucal, duas vezes ao dia.
- Tiotrópio 2,5 mcg, solução inalatória, dois puffs, uma vez ao dia

Perspectiva do estudo

A perspectiva adotada na análise foi a do Sistema Único de Saúde brasileiro.

Horizonte temporal

Segundo a análise realizada, para uma condição crônica como é a DPOC, o horizonte temporal deveria ser até o final da vida. No entanto, a efetividade do indacaterol no modelo está baseada em dados de estudos clínicos de no máximo um ano, e portanto, a extrapolação por aproximadamente 20 anos resultaria num alto nível de incerteza. O horizonte temporal de três anos foi considerado como o ponto ideal, que dá o equilíbrio adequado entre a capacidade de capturar os custos e benefícios das terapias para DPOC, e a manutenção do mínimo de incerteza.

Portanto, o horizonte temporal da análise no caso base foi definido em três anos, e o período de 20 anos foi apresentado como análise de sensibilidade.

Caracterização e mensuração dos resultados

Medida de efetividade: anos de vida ganhos.

Quantificação e custeio dos recursos

- Utilização de recursos no acompanhamento da DPOC
- Utilização de recursos nas exacerbações de DPOC
- Custos dos medicamentos

Para os medicamentos formoterol, salmeterol e tiotrópio, os respectivos PMVG (Preço Máximo de Venda ao Governo) foram adotados a partir da lista CMED de 17/4/2012. Para indacaterol, foram considerados dois cenários: (1) PMVG e (2) preço fábrica desonerado de ICMS e com desconto CAP (21,87%). Os custos dos medicamentos são resumidos na Tabela abaixo.

Tabela 11: Custo diário dos medicamentos broncodilatadores de longa ação

| Medicamento | Custo da caixa* | Nº doses/caixa | Conc./dose | Dose diária | Custo diário | Fonte |
|-------------------------|------------------------|----------------|------------|-------------|--------------|----------------------|
| Indacaterol | R\$ 70,57 ¹ | 30 | 150 mcg | 150 mcg | R\$ 2,35 | Lista CMED 17/4/2012 |
| Indacaterol | R\$ 57,87 ² | 30 | 150 mcg | 150 mcg | R\$ 1,93 | Lista CMED 17/4/2012 |
| Formoterol ³ | R\$ 52,15 | 60 | 12 mcg | 24 mcg | R\$ 1,74 | Lista CMED 17/4/2012 |
| Salmeterol | R\$ 40,39 | 60 | 50 mcg | 100 mcg | R\$ 1,35 | Lista CMED 17/4/2012 |
| Tiotrópio | R\$ 150,29 | 60 | 2,5 mcg | 5,0 mcg | R\$ 5,01 | Lista CMED 17/4/2012 |

¹ PMVG. O indacaterol 150 mcg e o de 300 mcg (ambos de dose única diária) possuem preços equivalentes.

² PF desonerado de ICMS e com desconto CAP (21,87%). O indacaterol 150 mcg e o de 300 mcg (ambos de dose única diária) possuem preços equivalentes.

³ Formoterol medicamento referência [ANVISA lista de medicamentos referência]

- Custos unitários dos serviços em saúde

Os valores dos recursos utilizados no acompanhamento de pacientes com DPOC e no tratamento das exacerbações agudas foram atribuídos com base nas informações disponíveis no SIGTAP do Ministério da Saúde, foram resumidos na demanda.

Modelagem

- Status de entrada no modelo

A coorte inicial do modelo econômico foi definida em 81,43% de pacientes com DPOC grave e 18,57% com DPOC muito grave, de acordo com a indicação proposta para incorporação de indacaterol no SUS. Essa taxa de prevalência dos dois estádios da DPOC foi estimada a partir dos dados do PLATINO - Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar. Assoc Latino-Americana de Tórax (ALAT): 2006.

- Dados de eficácia aplicados no modelo

Os resultados atuais de estudos clínicos do indacaterol fornecem dados de eficácia em termos de proporção de pacientes que melhoram um nível ou mais no estado de gravidade da doença.

O modelo foi populado com os dados dos estudos:

INVOLVE (7), com 12 meses de duração, utilizando indacaterol 300 mcg versus placebo e formoterol como controle ativo;

INLIGHT-2 (10), com 6 meses de duração, de indacaterol 150 µg versus placebo e salmeterol como controle ativo;

INHANCE (8), com 6 meses de duração, utilizando indacaterol versus placebo e tiotrópio como controle ativo.

- Melhora da função pulmonar

No modelo, a melhora da função pulmonar foi captada por meio da proporção de pacientes que acusaram uma melhora de magnitude suficiente para “voltar” um ou mais estados de gravidade da doença. Essas proporções de pacientes com melhora foram fornecidas pelos estudos clínicos descritos previamente (7;8;10) e usadas como probabilidades de transição no modelo, e são descritas em tabelas apresentadas no documento principal.

- Índices de exacerbação

Os índices de exacerbação também são provenientes dos estudos de indacaterol (7;8;10). A tabela abaixo, descreve os valores dos efeitos terapêuticos relativos sobre a exacerbação, em relação ao placebo, utilizados no modelo.

Tabela 12: Dados de exacerbação do estudo

Tabela 16: Dados de exacerbação do estudo

| Intervenção | Razão entre os índices | IC-95% | Valor de p |
|-------------------------|------------------------|-----------|------------|
| Estudo INVOLVE | | | |
| Indacaterol x Placebo | 0,82 | 0,63-1,06 | 0,128 |
| Formoterol x Placebo | 0,75 | 0,58-0,99 | 0,042 |
| Estudo INLIGHT-2 | | | |
| Indacaterol x Placebo | 0,75 | 0,46-1,21 | 0,234 |
| Salmeterol x Placebo | 0,63 | 0,38-1,05 | 0,075 |
| Estudo INHANCE | | | |
| Indacaterol x Placebo | 0,67 | 0,46-0,99 | 0,044 |
| Tiotrópio x Placebo | 0,7 | 0,48-1,03 | 0,07 |

- Dados epidemiológicos da literatura

- Dados de função pulmonar
- Dados de Mortalidade

- Taxa de desconto

Uma taxa de desconto anual de 5% foi aplicada tanto para os custos quanto para os resultados em saúde segundo as “Diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde para o Ministério da Saúde” elaborada pela Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) em 2009.

- Resultados do caso base

Os resultados do caso base sugerem que o indacaterol é uma alternativa dominante quando comparado ao tiotrópio. Em comparação ao formoterol, o indacaterol mostra-se custo-efetivo no cenário 1 e muito custo-efetivo no cenário 2. Já comparado ao salmeterol, o indacaterol mostra-se uma alternativa custo-efetiva apenas no cenário 2. Os resultados de custo-efetividade foram definidos com base no segundo limiar de custo-efetividade estabelecido pela OMS. Apesar de o limiar da OMS não ter sido oficialmente adotado no Brasil para definir se uma tecnologia é custo-efetiva, ele é amplamente utilizado para discutir os resultados de avaliações econômicas na área da saúde. Os resultados de ambas comparações custo-efetividade são mostrados na Tabela abaixo.

Tabela 13: Resultados de custo-efetividade (caso base)

| Cenário 1: todos os medicamentos com PMVG | | | |
|---|----------------------|----------------------------|-----------------------|
| Intervenção | Custos Totais | Anos de Vida Totais | RCEI (R\$/AVG) |
| <i>Indacaterol versus formoterol</i> | | | |
| Indacaterol | R\$ 3.297 | 2,646 | - |
| Formoterol | R\$ 2.753 | 2,632 | - |
| Incremental | R\$ 544 | 0,014 | R\$ 37.853 |
| <i>Indacaterol versus salmeterol</i> | | | |
| Indacaterol | R\$ 3.248 | 2,642 | - |
| Salmeterol | R\$ 2.351 | 2,631 | - |
| Incremental | R\$ 897 | 0,010 | R\$ 86.603 |
| <i>Indacaterol versus tiotrópio</i> | | | |
| Indacaterol | R\$ 3.256 | 2,652 | - |
| Tiotrópio | R\$ 5.579 | 2,641 | - |
| Incremental | -R\$ 2.323 | 0,011 | Dominante |
| Cenário 2: indacaterol com preço fábrica desonerado de ICMS e com desconto CAP | | | |
| Intervenção | Custos Totais | Anos de Vida Totais | RCEI (R\$/AVG) |
| <i>Indacaterol versus formoterol</i> | | | |
| Indacaterol | R\$ 2.927 | 2,646 | - |
| Formoterol | R\$ 2.753 | 2,632 | - |
| Incremental | R\$ 174 | 0,014 | R\$ 12.112 |
| <i>Indacaterol versus salmeterol</i> | | | |
| Indacaterol | R\$ 2.879 | 2,642 | - |
| Salmeterol | R\$ 2.351 | 2,631 | - |
| Incremental | R\$ 528 | 0,010 | R\$ 50.971 |
| <i>Indacaterol versus tiotrópio</i> | | | |
| Indacaterol | R\$ 2.884 | 2,652 | - |
| Tiotrópio | R\$ 5.579 | 2,641 | - |
| Incremental | -R\$ 2.694 | 0,011 | Dominante |

Obs: Segundo o IBGE, em 2011, o PIB per capita no Brasil ficou em R\$ 21.252. Três PIB per capita, portanto, em R\$ 63.756.

- Análise de sensibilidade univariada

Horizonte de tempo da análise

Tabela 14: Resultado de custo-efetividade no horizonte de tempo de 20 anos

| Intervenção | Custos Totais | Anos de Vida Totais | RCEI (R\$/AVG) |
|---|----------------------|----------------------------|-----------------------|
| <i>Indacaterol versus formoterol</i> | | | |
| Indacaterol | R\$ 8.683 | 8,203 | - |
| Formoterol | R\$ 7.293 | 7,864 | - |
| Incremental | R\$ 1.390 | 0,339 | R\$ 4.099 |
| <i>Indacaterol versus salmeterol</i> | | | |
| Indacaterol | R\$ 8.478 | 8,121 | - |
| Salmeterol | R\$ 6.341 | 7,867 | - |
| Incremental | R\$ 2.137 | 0,254 | R\$ 8.429 |
| <i>Indacaterol versus tiotrópio</i> | | | |
| Indacaterol | R\$ 8.626 | 8,274 | - |
| Tiotrópio | R\$ 13.891 | 8,127 | - |
| Incremental | -R\$ 5.265 | 0,147 | Dominante |

Taxa de mortalidade no estágio muito grave

Tabela 15: Resultado de custo-efetividade com taxa de mortalidade de 5,34% no estágio muito grave

| Intervenção | Custos Totais | Anos de Vida Totais | RCEI (R\$/AVG) |
|--------------------------------------|---------------|---------------------|-------------------|
| Indacaterol versus formoterol | | | |
| Indacaterol | R\$ 3.231 | 2,594 | - |
| Formoterol | R\$ 2.684 | 2,567 | - |
| Incremental | R\$ 547 | 0,027 | R\$ 20.520 |
| Indacaterol versus salmeterol | | | |
| Indacaterol | R\$ 3.108 | 2,587 | - |
| Salmeterol | R\$ 2.290 | 2,565 | - |
| Incremental | R\$ 890 | 0,022 | R\$ 40.474 |
| Indacaterol versus tiotrópio | | | |
| Indacaterol | R\$ 3.197 | 2,605 | - |
| Tiotrópio | R\$ 5.458 | 2,583 | - |
| Incremental | -R\$ 2.260 | 0,022 | Dominante |

Custo dos comparadores

Tabela 16: RCEI para diferentes custos da caixa de formoterol

| Custo por apresentação | RCEI (R\$/AVG) |
|------------------------|----------------|
| R\$ 50,00 | R\$ 42.180 |
| R\$ 48,00 | R\$ 46.201 |
| R\$ 46,00 | R\$ 50.223 |
| R\$ 44,00 | R\$ 54.244 |
| R\$ 42,00 | R\$ 58.266 |
| R\$ 40,00 | R\$ 62.287 |
| R\$ 39,30 | R\$ 63.695 |
| R\$ 39,20 | R\$ 63.896 |

RCEI: Razão de Custo-Efetividade Incremental; Até o custo por apresentação de 60 doses de formoterol 12mcg igual a R\$ 39,30, o indacaterol mostra-se custo-efetivo (considerando-se o limiar de três vezes o PIB *per capita*)

Tabela 17: RCEI para diferentes custos da caixa de indacaterol

| Desconto* | Custo por apresentação | RCEI (R\$/AVG) | |
|-----------|------------------------|----------------|----------------|
| | | Vs. Formoterol | Vs. Salmeterol |
| 10% | R\$ 63,52 | R\$ 23.552 | R\$ 66.808 |
| 13% | R\$ 61,40 | R\$ 19.262 | R\$ 60.869 |
| 15% | R\$ 59,99 | R\$ 16.402 | R\$ 56.910 |
| 18% | R\$ 57,87 | R\$ 12.112 | R\$ 50.971 |
| 20% | R\$ 56,46 | dominante | R\$ 47.012 |

*Desconto aplicado sobre o PMVG de Onbrize (R\$ 70,57).

RCEI: Razão de Custo-Efetividade Incremental; Com 13% de desconto, Onbrize é custo-efetivo versus formoterol e salmeterol. Com 18% de desconto, Onbrize mostra-se muito custo-efetivo versus formoterol. E com 20% de desconto, Onbrize é dominante versus formoterol (considerando-se o limiar de três vezes o PIB *per capita*).

Conclusão

Os resultados obtidos no presente estudo indicam que o indacaterol, administrado uma vez ao dia, é uma alternativa terapêutica dominante em relação ao tiotrópio, no tratamento de manutenção de pacientes com DPOC grave e muito grave, demonstrando benefícios clínicos adicionais e maior economia. Em relação ao formoterol, administrados duas vezes ao dia, o indacaterol mostra-se uma opção custo-efetiva nos dois cenários avaliados, apresentando maior benefício clínico e custo incremental aceitável. Em relação ao salmeterol, indacaterol mostra-se custo-efetivo com indacaterol a preço fábrica desonerado de ICMS e com desconto CAP (21,87%), apresentando benefícios clínicos adicionais e custo incremental aceitável. Os resultados da análise de sensibilidade confirmam os resultados da análise.

Impacto orçamentário

Objetivo

Uma análise de impacto orçamentário foi realizada com o objetivo de estimar a quantidade de recursos necessários para viabilizar a incorporação do indacaterol no tratamento de manutenção de longa ação aos pacientes com DPOC grave e muito grave no Brasil, estádios III e IV, respectivamente, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, num horizonte de tempo de 5 anos.

Método

Foi desenvolvido um modelo para esta análise, que calcula o número de pacientes com DPOC grave e muito grave, potencialmente elegíveis aos tratamentos de manutenção de longa ação. Além disso, o modelo estima o investimento necessário para a padronização de indacaterol na assistência farmacêutica a esses pacientes.

População de pacientes

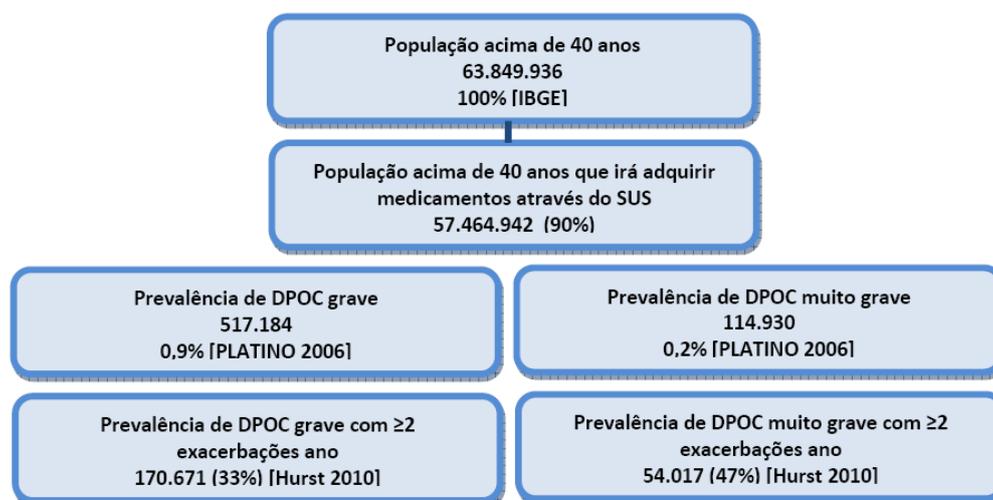


Figura 1: Fluxo de pacientes com DPOC elegíveis ao tratamento de manutenção de longa ação.

Tabela 18: Número estimado de pacientes elegíveis ao tratamento de manutenção de longa ação ao longo de 5 anos no Brasil(19) .

| População elegível com DPOC | Base | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Grave | 517.184 | 523.236 | 529.357 | 535.551 | 541.817 | 548.156 |
| Com 2 ou mais exacerbações/ano* | 170.671 | 172.668 | 174.688 | 176.732 | 178.800 | 180.892 |
| Com 1 ou menos exacerbações/ano | 346.514 | 350.568 | 354.669 | 358.819 | 363.017 | 367.265 |
| Muito Grave | 114.930 | 116.275 | 117.635 | 119.011 | 120.404 | 121.812 |
| Com 2 ou mais exacerbações/ano* | 54.017 | 54.649 | 55.288 | 55.935 | 56.590 | 57.252 |
| Com 1 ou menos exacerbações/ano | 60.913 | 61.626 | 62.347 | 63.076 | 63.814 | 64.561 |
| Total | 632.114 | 639.510 | 646.992 | 654.562 | 662.221 | 669.969 |

*fonte: Hurst 2010

Custo dos medicamentos

Tabela 19: Custo diário dos medicamentos bloqueadores de longa ação

| Medicamento | Custo da caixa | Nº doses/caixa | Unidade/dose | Dose diária | Custo diário | Fonte |
|----------------------------|------------------------|----------------|--------------|-------------|--------------|----------------------|
| Formoterol ¹ | R\$ 52,15 | 60 | 12 mcg | 24 mcg | R\$ 1,74 | Lista CMED 17/4/2012 |
| Salmeterol | R\$ 40,39 | 30 | 50 mcg | 100 mcg | R\$ 1,35 | Lista CMED 17/4/2012 |
| Budesonida ² | R\$ 2,83 | 60 | 100 mcg | 800 mcg | R\$ 0,38 | Lista CMED 17/4/2012 |
| Beclometasona ³ | R\$ 30,10 | 100 | 400 mcg | 800 mcg | R\$ 0,60 | Lista CMED 17/4/2012 |
| Indacaterol | R\$ 70,57 ⁴ | 30 | 150 mcg | 150 mcg | R\$ 2,35 | Lista CMED 17/4/2012 |
| Indacaterol | R\$ 57,87 ⁵ | 30 | 150 mcg | 150 mcg | R\$ 1,93 | Lista CMED 17/4/2012 |

¹ Medicamento referência [ANVISA lista de medicamentos referência] – Foradil (Novartis)

² Medicamento referência – Busonid (Biosintética) sus aq nasal 100 mcg/dose

³ Medicamento referência – Clenil (Chiesi) pó inal 400 mcg/dose

⁴ PMVG. O indacaterol 150 mcg e o de 300 mcg (ambos de dose única diária) possuem preços equivalentes.

⁵ PF desonerado de ICMS e com desconto CAP (21,87%). O indacaterol 150 mcg e o de 300 mcg (ambos de dose única diária) possuem preços equivalentes.

Distribuição de pacientes

Tabela 20: Proporção de pacientes em tratamento com LABA ao longo dos 5 anos

| | Ano Base | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|----------------------------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Indacaterol | 0,00% | 7,84% | 13,29% | 18,87% | 23,91% | 24,71% |
| Formoterol (com ou sem CI) | 80,00% | 73,73% | 69,37% | 64,90% | 60,87% | 60,23% |
| Salmeterol (con ou sem CI) | 20,00% | 18,43% | 17,34% | 16,23% | 15,22% | 15,06% |

Tabela 21: Número de pacientes por tratamento estimado ao longo dos cinco anos

| População elegível | Ano base | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Com DPOC grave | | | | | | |
| Indacaterol | - | 27.485 | 47.136 | 67.709 | 86.797 | 90.751 |
| Indacaterol/CI | - | 13.537 | 23.216 | 33.349 | 42.751 | 44.698 |
| Formoterol | 277.211 | 258.467 | 246.027 | 232.888 | 220.976 | 221.211 |
| Salmeterol | 69.303 | 64.617 | 61.507 | 58.222 | 55.244 | 55.303 |
| Formoterol/CI | 136.537 | 127.304 | 121.178 | 114.706 | 108.839 | 108.955 |
| Salmeterol/CI | 34.134 | 31.826 | 30.294 | 28.676 | 27.210 | 27.239 |
| Total | 517.184 | 523.236 | 529.357 | 535.551 | 541.817 | 548.156 |
| Com DPOC muito grave | | | | | | |
| Indacaterol | - | 4.831 | 8.286 | 11.902 | 15.258 | 15.953 |
| Indacaterol/CI | - | 4.284 | 7.348 | 10.555 | 13.531 | 14.147 |
| Formoterol | 48.730 | 45.435 | 43.249 | 40.939 | 38.845 | 38.886 |
| Salmeterol | 12.183 | 11.359 | 10.812 | 10.235 | 9.711 | 9.722 |
| Formoterol/CI | 43.214 | 40.292 | 38.352 | 36.304 | 34.447 | 34.484 |
| Salmeterol/CI | 10.803 | 10.073 | 9.588 | 9.076 | 8.612 | 8.621 |
| Total | 114.930 | 116.275 | 117.635 | 119.011 | 120.404 | 121.812 |

Resultados

Para viabilizar a incorporação de indacaterol aos pacientes com DPOC atendidos pelo SUS, o modelo prevê que seja necessário um investimento de aproximadamente R\$ 17 milhões no primeiro ano, no cenário 1, ou seja, todos os medicamentos a PMVG. Ao considerar a desoneração de ICMS e desconto CAP (21,87%) sobre o preço fábrica de indacaterol, o investimento passa a ser de aproximadamente R\$ 9,5 milhões no primeiro ano. Os resultados desta análise são apresentados na Tabela abaixo.

Tabela 22: Resultado do impacto orçamentário

| Cenário 1: Todos os medicamentos com PMVG | | | | | | | |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--|
| | Ano base | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | |
| Indacaterol | R\$ - | R\$ 27.719.012 | R\$ 47.537.727 | R\$ 68.286.851 | R\$ 87.537.978 | R\$ 91.525.357 | |
| Indacaterol/CI | R\$ - | R\$ 17.758.368 | R\$ 30.455.359 | R\$ 43.748.422 | R\$ 56.081.784 | R\$ 58.636.324 | |
| Formoterol | R\$ 207.005.225 | R\$ 193.008.095 | R\$ 183.718.967 | R\$ 173.907.389 | R\$ 165.012.138 | R\$ 165.187.566 | |
| Salmeterol | R\$ 40.151.876 | R\$ 37.436.915 | R\$ 35.635.144 | R\$ 33.732.037 | R\$ 32.006.665 | R\$ 32.040.692 | |
| Formoterol/CI | R\$ 139.090.812 | R\$ 129.685.870 | R\$ 123.444.325 | R\$ 116.851.736 | R\$ 110.874.845 | R\$ 110.992.719 | |
| Salmeterol/CI | R\$ 32.015.712 | R\$ 29.850.896 | R\$ 28.414.227 | R\$ 26.896.755 | R\$ 25.521.003 | R\$ 25.548.135 | |
| Total | R\$ 418.263.624 | R\$ 435.459.156 | R\$ 449.205.749 | R\$ 463.423.189 | R\$ 477.034.413 | R\$ 483.930.793 | |
| | | R\$ 17.195.532 | R\$ 13.746.593 | R\$ 14.217.439 | R\$ 13.611.224 | R\$ 6.896.380 | |
| Cenário 2: Indacaterol com PF desonerado de ICMS e com CAP 21,87% e os demais medicamentos a PMVG | | | | | | | |
| | Ano base | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | |
| Indacaterol | R\$ - | R\$ 22.764.976 | R\$ 39.041.623 | R\$ 56.082.392 | R\$ 71.892.893 | R\$ 75.167.633 | |
| Indacaterol/CI | R\$ - | R\$ 15.026.311 | R\$ 25.769.919 | R\$ 37.017.895 | R\$ 47.453.817 | R\$ 49.615.351 | |
| Formoterol | R\$ 207.005.225 | R\$ 193.008.095 | R\$ 183.718.967 | R\$ 173.907.389 | R\$ 165.012.138 | R\$ 165.187.566 | |
| Salmeterol | R\$ 40.151.876 | R\$ 37.436.915 | R\$ 35.635.144 | R\$ 33.732.037 | R\$ 32.006.665 | R\$ 32.040.692 | |
| Formoterol/CI | R\$ 139.090.812 | R\$ 129.685.870 | R\$ 123.444.325 | R\$ 116.851.736 | R\$ 110.874.845 | R\$ 110.992.719 | |
| Salmeterol/CI | R\$ 32.015.712 | R\$ 29.850.896 | R\$ 28.414.227 | R\$ 26.896.755 | R\$ 25.521.003 | R\$ 25.548.135 | |
| Total | R\$ 418.263.624 | R\$ 427.773.063 | R\$ 436.024.205 | R\$ 444.488.204 | R\$ 452.761.361 | R\$ 458.552.097 | |
| | | R\$ 9.509.439 | R\$ 8.251.142 | R\$ 8.463.999 | R\$ 8.273.157 | R\$ 5.790.736 | |

Conclusão

De acordo com a análise realizada, a incorporação de indacaterol no SUS, no programa da atenção especializada, no tratamento de pacientes com DPOC grave e muito grave pode ser considerada economicamente viável, com baixo impacto no orçamento do sistema.

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

MEDLINE

Na análise realizada no MEDLINE em setembro de 2012 foram encontrados 102 artigos utilizando a estratégia de busca (“INDACATEROL” AND “COPD”). Onze destes são meta-análises e 31 ensaios clínicos randomizados.

Destes, grande parte foi abordada pelo demandante na sua solicitação de incorporação tecnológica. Algumas meta-análises mais recentes não abordadas na solicitação de incorporação serão discutidas abaixo.

COCHRANE

Na base de dados Cochrane foi encontrada somente uma revisão sistemática(20) que não envolve a comparação direta do indacaterol com outros broncodilatadores ou com placebo. Nesta revisão Karner e col. avaliaram o desempenho da utilização de tiotrópio + LABA com tiotrópio ou LABA isoladamente.

Os autores concluíram que o resultado da revisão indicam um pequena melhora média na qualidade de vida dos pacientes utilizando a combinação de tiotrópio e beta 2 agonistas de longa duração quando em comparação à utilização do tiotrópio isoladamente, mas não está claro quão importante clinicamente é esta média das diferenças.

CRD (Centre for Reviews and Dissemination)

Não foram encontradas análises sobre o indacaterol.

EVIDÊNCIAS DA UTILIDADE CLÍNICA

As evidencias da utilidade clínica na utilização do indacaterol pode ser observada nos diversos artigos publicados sobre o tema, tanto na comparação com o placebo, quanto na comparação com o tiotrópio e os LABAs.

Grande parte destes artigos já foi abordada pelo demandante no documento de solicitação de incorporação, e muitos destes já foram apresentados acima.

No entanto, duas meta-análises mais recentes discutem a utilidade clínica de doses menores do indacaterol (75 microgramas) do que aquelas propostas para incorporação (150 e 300 microgramas).

Cope e cols.(21) realizaram uma análise agregada de 21 ensaios clínicos randomizados que avaliaram: indacaterol 75 µg (n = 2 estudos), indacaterol 150 µg (n = 3), indacaterol 300 µg (n = 2), tiotrópio 18 µg (n = 10), salmeterol 50 µg (n = 6), e formoterol 12 µg (n = 4). Todos os estudos compararam as medicações em questão com o placebo, exceto um que comparou diretamente o tiotrópio com o salmeterol. Os desfechos de interesse foram o VEF1 e o escore total no Questionário Respiratório de Saint George (SGRQ) na 12ª semana de uso da medicação. Utilizou-se uma meta-análise Bayesiana de todos os ensaios clínicos simultaneamente e os efeitos entre todos tratamentos foram obtidos. Numa análise separada, a meta-análise foi realizada especificamente nos seis ensaios clínicos que abordam o indacaterol.

Baseando-se nas análises realizadas, espera-se que a dose de 75 microgramas de indacaterol seja no mínimo tão eficaz quanto o formoterol e comparável ao tiotrópio e ao salmeterol no que se refere ao VEF1. Além disso, a dose de 75 microgramas de indacaterol mostra níveis comparáveis de melhora na qualidade de vida relacionada à saúde, medidos pelo SGRQ, quando em comparação ao tiotrópio, salmeterol e formoterol.

Em atualização dos dados apresentados acima, Cope e cols.(22) utilizaram meta-análise para comparar o indacaterol com doses fixas de formoterol + budesonida e salmeterol + fluticasona para o tratamento de DPOC. Quinze ensaios clínicos randomizados controlados por placebo envolvendo pacientes com DPOC foram avaliados: indacaterol 75 µg uma vez ao dia (n = 2 estudos), indacaterol 150 µg uma vez ao dia (n = 5), indacaterol 300 µg uma vez ao dia (n = 4), FOR/BUD 9/160 µg duas vezes ao dia (n = 2), FOR/BUD 9/320 µg duas vezes ao dia (n = 2), SAL/FP 50/500 µg duas vezes ao dia (n = 4), e SAL/FP 50/250 µg duas vezes ao dia (n = 1). Todos os ensaios foram analisados simultaneamente utilizando meta-análise Bayesiana e o efeito relativo entre todos os tratamentos foi obtido. Os desfechos de interesse foram o VEF1 e o Índice de Dispneia Transitória (TDI – Transitional Dyspnea Index) com 12 semanas de tratamento. Baseando-se nos resultados da meta-análise, espera-se que o indacaterol 75 µg seja pelo menos tão eficaz quanto o formoterol + budesonida (9/320 µg e 9/160 µg) e comparável com o salmeterol + fluticasona (50/250 µg e 50/500 µg) no que se refere à função pulmonar. Em relação ao padrão respiratório (TDI) com 12 semanas de tratamento, os resultados são inconclusivos dado às limitações das informações disponíveis.

Além das meta-análises acima citadas, Kerwin e cols.(23) publicaram os resultados dos dois ensaios clínicos randomizados realizados em 2010 sobre a eficácia e tolerabilidade da utilização do indacaterol 75 microgramas no tratamento de manutenção de pacientes com DPOC - estes ensaios clínicos foram posteriormente utilizados nas meta-análises acima descritas. Os ensaios clínicos consistiram da randomização de pacientes com DPOC moderada a severa para receber indacaterol 75 microgramas ou placebo por 12 semanas. Além da VEF1 após 12 semanas, outros parâmetros avaliados foram a utilização de albuterol de resgate, o questionário respiratório de Saint George (SGHQ) e a tolerabilidade. Estes ensaios clínicos concluíram que o indacaterol 75 microgramas uma vez ao dia fornece uma broncodilatação

estatisticamente e clinicamente relevante. As mudanças no estado de saúde medida pelo SGHQ também foi estatisticamente significativa comparada com o placebo, apesar da diferença de 3,6 e 3,8 unidades ter sido inferior ao nível de 4,0 unidades considerado de relevância clínica. Os resultados destes ensaios sugerem que o indacaterol 75 microgramas uma vez ao dia é um tratamento de manutenção efetivo para pacientes com DPOC moderado a severo.

Ainda com relação à dose da medicação, Renard e cols.(24) realizaram análise da dose resposta do indacaterol e concluíram que 75 microgramas é a menor dose efetiva e que as doses de 150 e 300 microgramas são as doses que proporcionam uma broncodilatação ótima, principalmente em pacientes com DPOC severo.

Em decorrência dos achados acima descritos, nos EUA o Food and Drug Administration (FDA) e no Canadá o The Canadian Drug Expert Committee (CDEC) aprovam apenas a comercialização da apresentação do indacaterol 75 microgramas, o que será apresentado de maneira mais detalhada abaixo.

5. ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Na análise dos resultados na busca do MEDLINE foram encontrados dois artigos que avaliam a custo-efetividade da utilização do indacaterol.

McKeage (25) em uma análise sobre a custo-utilidade do Indacaterol sob a perspectiva do sistema de pagamento do “healthcare” alemão, observaram que a utilização da dose de 150 microgramas desta medicação uma vez ao dia foi dominante (mais efetiva com um menor custo total) que a utilização de 18 microgramas de brometo de tiotrópio uma vez ao dia e ao uso de salmeterol 50 microgramas duas vezes ao dia, no tratamento dos pacientes com DPOC. Este autor concluiu que o indacaterol fornece uma opção valiosa para o tratamento de manutenção de pacientes adultos com DPOC.

Price e cols. (26) também realizaram análise de custo-efetividade do indacaterol 150 microgramas sob a perspectiva de um serviço de saúde alemão em comparação aos broncodilatadores mais utilizados: tiotrópio e salmeterol. Para esta análise desenvolveram um modelo de Markov. Os resultados mostraram que o indacaterol-150 microgramas é dominante (reduz os custos totais e melhora a evolução) em comparação ao tiotrópio e ao salmeterol. Uma análise alternativa comparando o indacaterol 300 microgramas (dose máxima) com o tiotrópio mostrou um acréscimo da razão de custo-efetividade (ICER) de aproximadamente €28,300 por QALY (Quality Adjusted Life Year – Anos de Vida Ajustados por Qualidade). Concluem que o indacaterol é custo-efetivo quando comparado ao tiotrópio e ao salmeterol.

6. INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Food and Drug Administration (FDA) (www.fda.gov) - Estados Unidos da América

Em Julho de 2011 o FDA aprovou a utilização do maleato de indacaterol nos EUA, na dose de 75 mcg.

European Medicines Agency (EMA) (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) – União Européia

17/12/2009

Based on the CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) review of data on quality, safety and efficacy, the CHMP considered by consensus that the risk-benefit balance of Onbrez Breezhaler in the maintenance bronchodilator treatment of airflow obstruction in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was favourable and therefore recommended the granting of the marketing authorization. “Baseado na revisão realizada pelo CHPM (Comitê para os Produtos Médicos para Uso em Humanos) nos dados sobre a qualidade, segurança e eficácia, o CHMP considerou por consenso que o balanço entre o risco-benefício do Onbrez Breezhaler na manutenção do tratamento broncodilatador da obstrução do fluxo sanguíneo em pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foi favorável e, portanto, a autorização para a comercialização foi recomendada.”

National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) (<http://www.ncpe.ie>) – Irlanda.

Não foram encontradas análises.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (www.nice.org.uk) – Reino Unido

Não foram encontradas análises.

Department of Health and Aging – Therapeutics Goods Administration – Australian Government

Em análise baseada na revisão sobre qualidade, segurança e eficácia, realizada em outubro de 2010 pelo Therapeutics Goods Administration (TGA) do Department of Health and Aging do governo australiano, foi aprovado o registro do maleato de indacaterol 150 e 300 microgramas para o tratamento de manutenção das limitações do fluxo aéreo em pacientes com DPOC.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
(<http://www.cadth.ca>) – Canadá.

08/2012

Recommendation “Recomendação”:

The Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that indacaterol be listed in a similar manner to other long-acting beta2-agonists (LABAs) for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), at a dose not to exceed 75 mcg per day. “O Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recomenda que o indacaterol seja listado de maneira similar aos outros beta 2 agonistas de longa ação (LABAs) para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), em dose que não exceda 75 mcg por dia.”

Reasons for the Recommendation “Razões para a recomendação”:

1. In two, 12-week, double-blind randomized controlled trials (RCTs) of patients with moderate to severe COPD, compared with placebo, indacaterol 75 mcg daily was associated with statistically significant improvements in trough forced expiratory volume in one second (FEV1). “Em dois ensaios clínicos randomizados duplo-cego (RCTs), com duração de 12 semanas, em pacientes com DPOC moderada a severa, o indacaterol 75 mcg diário foi associado com uma melhora estatisticamente significativa no volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1), quando em comparação ao placebo”.

2. At recommended doses, the daily cost of indacaterol (75 mcg once daily; [confidential price removed at manufacturer’s request]) is less expensive than salmeterol (50 mcg twice daily; \$1.88), but similar to formoterol (12 mcg to 24 mcg twice daily; \$1.68 to \$3.36). “Nas doses recomendadas, o custo diário do indacaterol (75 mcg uma vez ao dia; [o preço confidencial foi removido por solicitação do fabricante]) é menos caro que o salmeterol (50 mcg duas vezes ao dia; \$1.88), mas similar ao formoterol (12 mcg a 24 mcg duas vezes ao dia; \$1.68 a \$3.36)”.

Other Discussion Points “Outros pontos de discussão”:

- The Committee discussed that, in contrast to the European Medicines Agency, Health Canada and the US Food and Drug Administration did not approve indacaterol doses of 150 mcg or 300 mcg daily. The Committee noted that, based on the submitted price, indacaterol doses of 150 mcg or 300 mcg daily would result in costs approximately two- or four-fold higher than other available LABAs. “O comitê discutiu que , em contraste com a Agencia Europeia de Medicina, a Health Canda e o US Food and Drug Administration não aprovaram as doses diárias de indacaterol 150 e 300 mcg. O comitê anotou que, baseados nos preços submetidos, o indacaterol 150 mcg e 300 mcg uma vez ao dia resultará em custos aproximadamente duas ou quatro vezes maiores que outros LABAs disponíveis”.

- The Committee discussed that the manufacturer-provided network meta-analysis suggests the efficacy of indacaterol 75 mcg is comparable to other LABAs and tiotropium.

However, none of the available RCTs were appropriately designed for head-to-head comparisons. “O comitê discutiu que os fabricantes forneceram uma meta-análise multicêntrica sugerindo que a eficácia do indacaterol 75 mcg é comparável a outros LABAs e ao tiotrópio. No entanto, nenhum dos ensaios clínicos disponíveis foram desenhados apropriadamente para uma comparação vis-à-vis.”

7. CONCLUSÃO

O indacaterol é uma nova droga pertencente à classe dos beta2 agonistas de longa ação (LABA). Diferente dos outros LABAs atualmente na lista de medicações do SUS (salmeterol e formoterol), que são administrados duas vezes ao dia, o indacaterol pode ser administrado somente uma vez ao dia.

Diversos trabalhos científicos mostram a efetividade desta medicação na broncodilatação de pacientes portadores de DPOC e que este efeito broncodilatador é comparável àquele observado com a utilização de outros LABAs (salmeterol e formoterol) e com o tiotrópio. Além disso, o perfil de segurança da droga é similar a de outros LABAs.

Esta efetividade e segurança da medicação levou à sua aprovação para utilização em diversos países como EUA, Austrália, Canadá, Brasil e União Europeia.

No entanto, apesar desta aprovação para utilização em vários países, um ponto específico permanece em questão, que é a dose da medicação a ser utilizada. Enquanto na União Europeia, Austrália e Brasil as doses de 150 e 300 mcg são as únicas aprovadas para utilização, nos EUA e Canadá a dose máxima aprovada para ser utilizada é a de 75 mcg. Esta diferença na dose aprovada se deve, possivelmente, à data da aprovação. Enquanto a aprovação das doses de 150 e 300 mcg ocorreu nos anos de 2009 e 2010, a aprovação da dose de 75 mcg ocorreu a partir de 2011, e baseou-se em ensaios clínicos mais recentes que mostram a efetividade desta última dose(23).

Desta forma, antes da aprovação da medicação para incorporação no SUS é importante que se aprofunde a discussão sobre a dose a ser utilizada, visto que as doses atualmente aprovadas pela ANVISA (150 e 300 mcg) são diferentes daquela que foi aprovada mais recentemente (75 mcg) nos EUA e Canadá, sendo que esta discussão deve abranger questões de segurança e custo da utilização desta dose menor. Vale ressaltar que a forma de apresentação atual da droga: em cápsula a ser utilizada em inalador específico, não permite com que a dose seja diminuída. Em decorrência disto, para que doses menores sejam utilizadas será necessário que o fabricante disponha no mercado cápsulas com quantidades menores da medicação, aos moldes do que já ocorre nos EUA e Canadá.

Além desta questão sobre a melhor dose a ser utilizada, outro aspecto importante é a análise da custo-efetividade apresentada na proposta inicial, que se baseou em modelo teórico desenvolvido pro Rutten-van Molken e cols.(27). Nesta análise, o demandante conclui que os resultados obtidos indicam que o indacaterol é uma alternativa terapêutica dominante em relação ao tiotrópio, em relação ao formoterol mostra-se uma opção custo-efetiva nos dois

cenários avaliados (PMVG e preço de fábrica desonerado de ICMS e com desconto CAP) e em relação ao salmeterol mostra-se custo-efetivo quando se pratica o preço de fábrica desonerado de ICMS e com desconto CAP (21,87%). Apesar dos resultados da análise de sensibilidade corroborarem os achados custo-efetividade, vale observar que não foram realizadas análises de sensibilidade no que se refere à estimativa teórica das diferenças nos anos de vidas totais atingidos com a utilização das diferentes fármacos. Considerando as pequenas diferenças estimadas entre os fármacos no que se refere aos anos de vida, é provável que pequenas flutuações nos pressupostos assumidos no modelo ocasionem em diferenças nos resultados de custo-efetividade. É importante considerar também que os trabalhos sobre a efetividade da droga abrangeram período de até 12 meses e que este período foi posteriormente extrapolado para 3 e 20 anos nas análises de custo-efetividade, o que limita ainda mais os resultados do modelo.

Ainda no que concerne à análise de custo-efetividade, é imprescindível questionar o valor da comparação do indacaterol, um LABA, com o tiotrópio, um LAMA. Apesar da utilização do indacaterol ter se mostrado dominante em relação ao tiotrópio, estes dois fármacos não apresentam caráter estritamente competitivo, no sentido de que a utilização de um deles exclui a utilização de outro e, neste aspecto, publicações têm mostrado o caráter aditivo destas duas medicações no tratamento de pacientes com DPOC, principalmente naqueles que não apresentam melhora com a monoterapia(28;29).

Em decorrência da incerteza da melhor dose a ser utilizada e das limitações da análise de custo-efetividade apresentada, o parecer desta comissão é pela não incorporação desta medicação na lista de fármacos disponíveis no SUS neste momento.

8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 9ª reunião do plenário do dia 11/10/2012 apreciaram a proposta de incorporação do indacaterol para o tratamento da Doença Obstrutiva Crônica e deliberaram por não recomendar a incorporação medicamento.

9. CONSULTA PÚBLICA

A única informação nova nas contribuições provenientes da consulta pública foi a revisão do FDA, que conclui que não há estudos que suportem benefício clínico adicional da dose de 150 mcg em relação à dose de 75 mcg.

10. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 3ª reunião extraordinária do plenário do dia 20 de dezembro de 2012 deliberaram, por unanimidade, por não recomendar o medicamento indacaterol para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) no SUS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 32/2012.

11. DECISÃO

PORTARIA No- 7, DE 5 DE MARÇO DE 2013

Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento Indacaterol para o tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica no Sistema Único de Saúde no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o medicamento Indacaterol para o tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica no Sistema Único de Saúde no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre esse medicamento estará disponível no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

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

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 44, de 6 de março de 2013, pág. 44.

12. REFERÊNCIAS

- (1) GOLD. Global Strategy for The Diagnosis, Management, And Preventio of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Revised 2011). Washington: Global Initiative for Chronic Obstrutive Lung Disease; 2011.
- (2) Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline LN. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009 Sep;34(3):648-54.
- (3) Murray CJL, Lopez AD, Mathers CD, Stein C. The Global Burden of Disease 2000 project: aims, methods and data sources. Geneva: WHO; 2001 Nov. Report No.: Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion (Paper number 36).
- (4) Mathers C, Boerma T, Fat DM. The global burden of disease: 2004 update. Switzerland: WHO; 2008.
- (5) Jardim JR, Oliveira JA, Nascimento O. Consenso Brasileiro sobre DPOC. Revisão de alguns aspectos de epidemiologia e tratamento da doença estável. Brasil: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; 2006.
- (6) McSweeney AJ, Grant I, Heaton RK, Adams KM, Timms RM. Life quality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1982 Mar;142(3):473-8.
- (7) Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010 Jun;65(6):473-9.
- (8) Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Jul 15;182(2):155-62.
- (9) Feldman G, Siler T, Prasad N, Jack D, Piggott S, Owen R, et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 microg once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm Med* 2010;10:11.
- (10) Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011 Feb;37(2):273-9.
- (11) Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting beta(2)-agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest* 2011 Jul;140(1):68-75.
- (12) Rodrigo GJ, Neffen H. COMPARISON OF INDACATEROL WITH TIOTROPIUM OR TWICE-DAILY LONG-ACTING BETA-AGONISTS FOR STABLE COPD: A SYSTEMATIC REVIEW. *Chest* 2012 Mar 1.

- (13) Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, Lassen C, Amos C, Henley M, et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2011 Oct;38(4):797-803.
- (14) Korn S, Kerwin E, Atis S, Amos C, Owen R, Lassen C. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med* 2011 May;105(5):719-26.
- (15) Kinoshita M, Lee SH, Hang LW, Ichinose M, Hosoe M, Okino N, et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 and 300 microg in chronic obstructive pulmonary disease patients from six Asian areas including Japan: a 12-week, placebo-controlled study. *Respirology* 2012 Feb;17(2):379-89.
- (16) Bleecker ER, Siler T, Owen R, Kramer B. Bronchodilator efficacy and safety of indacaterol 150 mug once daily in patients with COPD: an analysis of pooled data. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:431-8.
- (17) Wang J, Nie B, Xiong W, Xu Y. Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2012 Apr;37(2):204-11.
- (18) Cope S, Capkun-Niggli G, Gale R, Jardim JR, Jansen JP. Comparative efficacy of indacaterol 150 mug and 300 mug versus fixed-dose combinations of formoterol + budesonide or salmeterol + fluticasone for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease--a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:329-44.
- (19) Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010 Sep 16;363(12):1128-38.
- (20) Karner C, Cates CJ. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD008989.
- (21) Cope S, Zhang J, Williams J, Jansen JP. Efficacy of once-daily indacaterol 75 mug relative to alternative bronchodilators in COPD: A study level and a patient level network meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2012 Jun 25;12(1):29.
- (22) Cope S, Kraemer M, Zhang J, Capkun-Niggli G, Jansen JP. Efficacy of indacaterol 75 mug versus fixed-dose combinations of formoterol-budesonide or salmeterol-fluticasone for COPD: a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:415-20.
- (23) Kerwin EM, Gotfried MH, Lawrence D, Lassen C, Kramer B. Efficacy and tolerability of indacaterol 75 mug once daily in patients aged ≥ 40 years with chronic obstructive pulmonary disease: results from 2 double-blind, placebo-controlled 12-week studies. *Clin Ther* 2011 Dec;33(12):1974-84.
- (24) Renard D, Looby M, Kramer B, Lawrence D, Morris D, Stanski DR. Characterization of the bronchodilatory dose response to indacaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease using model-based approaches. *Respir Res* 2011;12:54.

(25) McKeage K. Indacaterol: a review of its use as maintenance therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2012 Mar 5;72(4):543-63.

(26) Price D, Gray A, Gale R, Asukai Y, Mungapen L, Lloyd A, et al. Cost-utility analysis of indacaterol in Germany: a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD. *Respir Med* 2011 Nov;105(11):1635-47.

(27) Rutten-van Molken MP, 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. *Eur J Health Econ* 2007 Jun;8(2):123-35.

(28) Cazzola M, Calzetta L, Matera MG. beta(2) -adrenoceptor agonists: current and future direction. *Br J Pharmacol* 2011 May;163(1):4-17.

(29) Ohar JA, Donohue JF. Mono- and combination therapy of long-acting bronchodilators and inhaled corticosteroids in advanced COPD. *Semin Respir Crit Care Med* 2010 Jun;31(3):321-33.