

CATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 26/2016**

Vilanterol associado a fluticasona para o tratamento da asma

**Belo Horizonte
Novembro - 2016**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



2016. CCATES.

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 área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE –
CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Michael Ruberson Ribeiro da Silva
Mestre em Medicamentos e
Assistência Farmacêutica/UFMG
CCATES/UFMG

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Relvar® Ellipta® : Vilanterol e furoato de fluticasona

Indicação na bula: indicado para o tratamento regular da asma em adultos e adolescentes com 12 anos ou mais cujo uso do produto em combinação (corticosteroide inalatório e um agonista seletivo do receptor β_2 adrenérgico de ação prolongada) é apropriado.

Indicado para o tratamento sintomático de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com VEF1 < 70% do normal previsto (pós-broncodilatador) e em pacientes com histórico de exacerbação.

Pergunta: Vilanterol associado a fluticasona é eficaz e seguro para o tratamento da asma?

Evidências: Foram analisadas duas revisões sistemáticas e uma coorte retrospectiva. Dwan et al. (2016) compararam os efeitos de vilanterol em combinação com furoato de fluticasona (VI/FF) versus placebo ou outros corticosteroides inalatórios (ICS) e/ou agonistas β_2 de longa duração (LABAs), em exacerbações agudas e na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em adultos e crianças com asma crônica. Foram identificados 14 estudos que atenderam aos critérios de inclusão, totalizando 6641 participantes randomizados, dos quais 5638 completaram o estudo. Foram encontradas poucas oportunidades de combinar resultados dos 14 estudos incluídos nas meta-análises. Em particular, as informações foram insuficientes para avaliar se VI / FF uma vez por dia era melhor ou pior do que fluticasona propionato com salmeterol duas vezes por dia em termos de eficácia ou segurança. Apenas um dos 14 estudos analisou a qualidade de vida relacionada com a saúde ao comparar VI e FF 100/25 mcg versus placebo e identificou uma vantagem significativa de VI / FF 100/25 mcg. Apenas dois estudos compararam VI / FF 100/25 mcg versus placebo em relação às exacerbações, onde ambos os estudos não relataram exacerbações em nenhum dos grupos de tratamento. Cinco estudos (VI / FF 100/25 mcg versus placebo) procuraram informações sobre eventos adversos graves. Os cinco estudos não relataram eventos adversos graves nos braços VI / FF 100/25 mcg ou placebo. Não foram encontradas comparações relevantes nos resultados primários para VI / FF em uma dose maior (200/25 mcg) versus placebo. O pequeno número de estudos que contribuem para cada comparação exclui a oportunidade de tirar conclusões sólidas para a prática clínica. Estes estudos não foram de duração suficiente para permitir conclusões sobre reações adversas à longo prazo.

Algumas evidências sugerem vantagens claras para vilanterol em combinação com furoato de fluticasona em comparação com o placebo, particularmente para o volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) e o pico de fluxo expiratório (PEF). Entretanto, a variedade de questões abordadas nos estudos incluídos não permitiu que os autores da revisão tirassem conclusões firmes. Apenas um estudo centrou-se em pacientes pediátricos, portanto, não podem ser extraídas conclusões para a população pediátrica.

Rodrigo e Plaza (2016) conduziram uma revisão sistemática que avaliou vilanterol associado a furoato de fluticasona em comparação com monoterapia de furoato de fluticasona ou propionato de fluticasona. Foram incluídos sete ensaios clínicos randomizados com 5.668 participantes. O furoato de fluticasona com vilanterol associou-se a aumentos significativos no VEF1 e no PEF matutino e noturno em comparação com furoato de fluticasona, 100 µg, monoterapia (90 mL, 20,1 L / min e 18,9 L / min, respectivamente). O furoato de fluticasona com vilanterol reduziu significativamente a taxa de exacerbações graves de asma (número necessário para tratamento para benefício = 24). O furoato de fluticasona com vilanterol também produziu aumentos significativos no VEF1 ponderado e no PEF matutino e noturno (140 mL, 32,6 L / min, e 25,7 L / min, respectivamente) em comparação com propionato de fluticasona, 500 µg duas vezes por dia. O furoato de fluticasona com vilanterol apresentou um aumento não significativo na frequência de eventos cardíacos (6,4% vs 1,8%) em comparação com o propionato de fluticasona. Não foram encontradas diferenças entre as doses disponíveis de furoato de fluticasona com vilanterol (200/25 µg e 100/25 µg) em termos de eficácia. No entanto, os indivíduos que receberam fluticasona furoato-vilanterol, 200/25 µg, tiveram uma tendência para um risco aumentado de eventos cardíacos. Os autores concluem que a associação furoato de fluticasona com vilanterol associou-se a um aumento no VEF1 em relação ao furoato de fluticasona ou fluticasona propionato. Entretanto, as diferenças observadas podem não ser clinicamente significativas. Estudos que comparam furoato de fluticasona-vilanterol com fixo duas vezes ao dia combinações ICS-LABA são necessários.

Dal Negro et al. (2016) realizaram uma análise de custos comparando furoato de fluticasona com vilanterol 100/25 mcg (F / V; Grupo B) a beclometasona com formoterol 100/6 mcg duas vezes ao dia (B / F bid; Grupo A). Trata-se de um estudo observacional retrospectivo onde foi possível extrair algumas informações de efetividade entre as comparações. Os autores concluem que, apesar de ambas as combinações de ICS / LABA terem sido avaliadas durante um período de tempo limitado de

acompanhamento (12 semanas), elas parecem apresentar um perfil diferente em termos de efeito na função pulmonar e impacto econômico na asma leve a moderada. A inalação diária do furoato de fluticasona / Vilanterol 92/22 µg mostrou potencial para melhores resultados clínicos e custos reduzidos quando comparado com o dipropionato de Beclometasona / Formoterol 100/6 µg b.i.d. Entretanto, não foram observadas diferenças em termos de hospitalizações, número médio de recidivas e em dias de inatividade.

Conclusões: O uso associado de vilanterol em combinação com furoato de fluticasona tem melhor eficácia em comparação com o uso de fluticasona em monoterapia e placebo. Entretanto, em relação a fluticasona em monoterapia essa diferença pode não ser clinicamente significativa. São necessários mais estudos comparativos para suportar algum benefício de vilanterol e fluticasona frente a outras combinações de LABA e ICS, inclusive as disponíveis no Brasil. Além disso, os custos das alternativas disponíveis devem ser comparados. Não foi verificada diferença de eficácia entre as duas dosagens de vilanterol e fluticasona.

CONTEXTO

Asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, na qual muitas células e elementos celulares têm participação. A inflamação crônica está associada à hiperresponsividade das vias aéreas, que leva a episódios recorrentes de sibilos, dispneia, opressão torácica e tosse, particularmente à noite ou no início da manhã. Esses episódios são uma consequência da obstrução ao fluxo aéreo intrapulmonar generalizada e variável, reversível espontaneamente ou com tratamento ⁽¹⁾.

1-População acometida: Pacientes com asma crônica.

2-Prevalência/Incidência: A asma é uma das condições crônicas mais comuns que afeta tanto crianças quanto adultos, sendo um problema mundial de saúde e acometendo cerca de 300 milhões de indivíduos. Estima-se que, no Brasil, existem aproximadamente 20 milhões de pessoas com asma, se for considerada uma prevalência global de 10%. As taxas de hospitalização por asma em maiores de 20 anos diminuíram em 49% entre 2000 e 2010. Já em 2011 foram registradas pelo DATASUS 160 mil hospitalizações em todas as idades, dado que colocou a asma como a quarta causa de internações. A taxa média de mortalidade no país, entre 1998 e 2007, foi de 1,52/100.000 habitantes (variação, 0,85-1,72/100.000 habitantes), com estabilidade na tendência temporal desse período ⁽¹⁾. Em 2014, houve 1.825 mortes por asma no Brasil ⁽²⁾.

3-Curso da doença: A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores. Clinicamente, caracteriza-se por aumento da responsividade das vias aéreas a variados estímulos, com consequente obstrução ao fluxo aéreo, de caráter recorrente e tipicamente reversível ⁽³⁾. Entre as células inflamatórias envolvidas, destacam-se os mastócitos, eosinófilos, linfócitos T, células dendríticas, macrófagos e neutrófilos. Entre as células brônquicas estruturais envolvidas na patogenia da asma, figuram as células epiteliais, as musculares lisas, as endoteliais, os fibroblastos, os miofibroblastos e os nervos. Dos mediadores inflamatórios já identificados como participantes do processo inflamatório da asma, destacam-se quimiocinas, citocinas, eicosanoides, histamina e óxido nítrico. O processo inflamatório tem como resultado as manifestações clínico-funcionais características da doença. O estreitamento brônquico intermitente e reversível é causado pela contração do músculo liso brônquico, pelo edema da mucosa e pela hipersecreção mucosa. A hiper-

responsividade brônquica é a resposta broncoconstritora exagerada ao estímulo que seria inócuo em pessoas normais. A inflamação crônica da asma é um processo no qual existe um ciclo contínuo de agressão e reparo que pode levar a alterações estruturais irreversíveis, isto é, o remodelamento das vias aéreas. Os determinantes da história natural da asma são pouco compreendidos, e ainda não é possível traduzir as observações de estudos longitudinais para uma definição clara de prognóstico. Lactentes e crianças pré-escolares com sibilância recorrente apresentam evoluções variadas, que estão provavelmente vinculadas a diferentes mecanismos imunopatológicos subjacentes que levam a limitação ao fluxo aéreo. Ainda não é possível prever com segurança o curso clínico da sibilância entre lactentes e pré-escolares. O risco de persistência da asma até a idade adulta aumenta com a gravidade da doença, a presença de atopia, tabagismo e gênero feminino. Não se sabe ao certo ainda se a limitação ao fluxo aéreo associada a asma já existe desde o nascimento ou se essa se desenvolve juntamente com os sintomas. Não é clara tampouco a associação entre hiperresponsividade brônquica na criança e o desenvolvimento de asma ou sibilância. Nem a prevenção primária por meio do controle de fatores ambientais, nem a prevenção secundária por meio do uso de corticoides inalatórios mostraram-se capazes de modificar a progressão da doença em longo prazo na infância. As principais características que têm sido utilizadas para prever se a sibilância recorrente na criança irá persistir na vida adulta são as seguintes: diagnóstico de eczema nos três primeiros anos de vida; pai ou mãe com asma; diagnóstico de rinite nos três primeiros anos de vida; sibilância sem resfriado (virose); e eosinofilia sanguínea > 3% (na ausência de parasitoses) ⁽¹⁾.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1-Nome da tecnologia: Relvar® Ellipta®

2-Princípio ativo: Vilanterol e fluticasona

3-Registro na ANVISA:

Sim, para esta indicação. Registro: 1010702990011. Validade: 02/2019.

Citar: Relvar® Ellipta® é indicado para o tratamento regular da asma em adultos e adolescentes com 12 anos ou mais cujo uso do produto em combinação (corticosteroide inalatório e um agonista

seletivo do receptor β_2 adrenérgico de ação prolongada) é apropriado: pacientes não adequadamente controlados com corticosteroide inalatório e quando necessário agonista seletivo do receptor β_2 adrenérgico de curta ação.

Relvar® Ellipta® é indicado para o tratamento sintomático de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com VEF1 < 70% do normal previsto (pós-broncodilatador) e em pacientes com histórico de exacerbação. ⁽⁴⁾.

Sim, para outra indicação.

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

4-Registro em outras agências internacionais:

a) FDA

Sim Não

Indicado para o tratamento de DPOC. Não indicado para o tratamento de asma ⁽⁵⁾.

b) EMA

Sim Não

Indicado para o tratamento de asma e DPOC ⁽⁶⁾.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

O objetivo do tratamento da asma é a melhora da qualidade de vida, obtida pelo controle dos sintomas e melhora ou estabilização da função pulmonar. Isso pode ser atingido na maior parte dos casos, devendo o tratamento incluir, obrigatoriamente, medidas não farmacológicas (medidas educativas, controle de fatores desencadeantes/agravantes), indicadas em todos os casos, e

farmacoterapia, conforme indicado. Os medicamentos são separados como controladores e de alívio. Os controladores são corticosteroides inalatórios, corticosteroides sistêmicos (em casos de asma grave) e agonistas β_2 de longa duração. Os medicamentos de alívio são os agonistas β_2 de curta duração ⁽³⁾.

As principais alternativas terapêuticas disponíveis para o tratamento são ^(7,8):

Corticosteroides inalatórios:

- beclometasona dipropionato (adultos e crianças)
- ciclesonida (adultos e crianças)
- flucatisona propionato (adultos e crianças)
- budesonida (adultos e crianças)
- mometasona (adultos e crianças)

Combinações – corticosteroide com agosta β -adrenérgico:

- beclometasona com formoterol (adultos)
- budesonida com formoterol (adultos e crianças)
- flucatisona (propionato) com formoterol (adultos)
- flucatisona (propionato) com salmeterol (adultos e crianças)
- flucatisona (furoato) com vilanterol (adultos)

Os corticoides sistêmicos são essenciais no tratamento da exacerbação e devem ser usados precocemente. Os mesmos reduzem a inflamação, aceleram a recuperação, reduzem recidivas e

hospitalizações e diminuem o risco de asma fatal. O brometo de ipratrópio também é utilizado em casos de exacerbações ⁽¹⁾.

Outros medicamentos utilizados no manejo da asma são o antagonista de receptores de leucotrienos (montelucaste), os inibidores da xantina (teofilina) e, mais recentemente, o uso de drogas imunobiológicas, como o omalizumabe ^(1,8).

2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):

Sim

Não

3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

Segundo a bula do fabricante ⁽⁴⁾ a dose recomendada de Relvar® Ellipta® é de:

- Uma inalação de Relvar® Ellipta® 100/25 mcg uma vez ao dia; ou

- Uma inalação de Relvar® Ellipta® 200/25 mcg uma vez ao dia.

O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 23 de novembro de 2016, considerando o ICMS de 0% (imposto desonerado) (Tabela 1).

Tabela 1. Preço mensal estimado do tratamento com Relvar® Ellipta®.

ICMS	Dose recomendada	diária	Apresentação	Valor do tratamento mensal
0%	100/25*		92 MCG + 22 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND	R\$ 70,81
18%	100/25*		92 MCG + 22 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND	R\$ 88,73
0%	200/25**		184 MCG + 22 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND	R\$ 115,02
18%	200/25**		184 MCG + 22 MCG PÓ INAL OR CT STR X 30 DOSES + BAND	R\$ 144,13

Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG.

* 100/25 é equivalente a 92/22 mcg de vilanterol/flucatisona.

* 200/25 é equivalente a 184/22 mcg de vilanterol/flucatisona.

4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos): Não se aplica

5-Principal objetivo do tratamento:

Marque as opções que julgar necessário

Cura da doença

Redução de surtos

Estabilização do paciente

Manutenção do tratamento de uma condição crônica

Outros:

BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Data da busca (1): 27/11/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (1):

Vilanterol associado a fluticasona é eficaz e seguro para o tratamento da asma?

Base pesquisada: PUBMED

RESULTADOS COMPILADOS

Foram incluídas duas revisões sistemáticas e um estudo de custos publicados em 2016. Não foram encontrados ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas que avaliassem a eficácia e segurança da associação de vilanterol e furoato de fluticasona em comparação com os medicamentos disponibilizados no Sistema Único de Saúde. Apenas o estudo de custo apresenta alguns resultados referentes a duas drogas disponibilizadas no SUS, o formoterol e a beclometasona, sendo essas usadas em associação no estudo.

Dwan et al. (2016) realizaram uma revisão sistemática para comparar os efeitos de vilanterol em combinação com furoato de fluticasona (VI/FF) versus placebo ou outros ICS e/ou agonistas β_2 de longa duração (LABAs), em exacerbações agudas e na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em adultos e crianças com asma crônica. Foram identificados 14 estudos que atenderam aos critérios de inclusão, totalizando 6641 participantes randomizados, dos quais 5638 completaram o estudo. Todos os estudos duraram entre duas e 78 semanas e mostraram boa qualidade metodológica no geral. Foram incluídas 10 comparações, sete para as quais a dose de VI e FF foi de 100/25 mcg (VI / FF 100/25 mcg versus placebo; VI / FF 100/25 mcg versus mesma dose de FF; VI / FF 100/25 mcg vs mesma dose de VI; VI / FF 100/25 mcg vs propionato de fluticasona (FP) 500 mcg duas vezes ao dia; VI / FF 100/25 mcg versus FP / SAL 250/25 mcg duas vezes ao dia; VI / FF 100/25 mcg versus FP / SAL

250/25 mcg duas vezes ao dia; FF / VI 100/25 versus FP / SAL 500 / 50) e três para os quais a dose de VI e FF foi 200/25 mcg (VI / FF 200/25 mcg versus placebo; VI / FF 200/25 mcg versus FP 500 mcg; VI / FF 200/25 mcg versus mesma dose de FF). Foram encontradas poucas oportunidades de combinar resultados dos 14 estudos incluídos em metanálises. Em particular, as informações foram insuficientes para avaliar se VI / FF uma vez por dia era melhor ou pior do que FP / SAL duas vezes por dia em termos de eficácia ou segurança. Apenas um dos 14 estudos analisou a qualidade de vida relacionada com a saúde ao comparar VI e FF 100/25 mcg versus placebo e identificou uma vantagem significativa de VI / FF 100/25 mcg (diferença de média (MD) 0,30, intervalo de confiança 95% (CI) 0,14 a 0,46; 329 participantes). Apenas dois estudos compararam VI / FF 100/25 mcg versus placebo em relação às exacerbações, ambos os estudos não relataram exacerbações em nenhum dos grupos de tratamento. Cinco estudos (VI / FF 100/25 mcg versus placebo) procuraram informações sobre eventos adversos graves. Os cinco estudos não relataram eventos adversos graves nos braços VI / FF 100/25 mcg ou placebo. Não foram encontradas comparações relevantes nos resultados primários para VI / FF em uma dose maior (200/25 mcg) versus placebo. O pequeno número de estudos que contribuem para cada comparação exclui a oportunidade de tirar conclusões sólidas para a prática clínica. Estes estudos não foram de duração suficiente para permitir conclusões sobre reações adversas à longo prazo. Algumas evidências sugerem vantagens claras para vilanterol em combinação com furoato de fluticasona em comparação com o placebo, particularmente para o volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) e o pico de fluxo expiratório. Entretanto, a variedade de questões abordadas nos estudos incluídos não permitiu que os autores da revisão tirassem conclusões firmes. A informação era insuficiente para avaliar se VI / FF uma vez por dia era melhor ou pior do que a FP / SAL duas vezes por dia em termos de eficácia ou segurança. São necessárias mais pesquisas para reduzir as incertezas que cercam a interpretação desses estudos. Será necessário que esses achados sejam replicados em outros trabalhos antes que conclusões mais robustas sejam reveladas. Apenas um estudo centrou-se em pacientes pediátricos, portanto, não podem ser extraídas conclusões para a população pediátrica. São necessárias mais pesquisas, particularmente nas áreas dos resultados primários selecionadas para esta revisão, para que conclusões mais firmes sejam tiradas na próxima atualização desta revisão⁽⁹⁾.

Rodrigo e Plaza (2016) conduziram uma revisão sistemática que avaliou vilanterol associado a furoato de flucatisona em comparação com monoterapia de furoato de flucatisona ou propionato de

flucatisona. Foram incluídos sete ensaios clínicos randomizados com 5.668 participantes. O furoato de fluticasona-vilanterol associou-se a aumentos significativos no VEF1 e no PEF matutino e noturno em comparação com furoato de fluticasona, 100 µg, monoterapia (90 mL, 20,1 L / min e 18,9 L / min, respectivamente). O furoato de fluticasona-vilanterol reduziu significativamente a taxa de exacerbações graves de asma (número necessário para tratamento para benefício = 24). O furoato de fluticasona-vilanterol também produziu aumentos significativos no VEF1 ponderado e no PEF matutino e noturno (140 mL, 32,6 L / min, e 25,7 L / min, respectivamente) em comparação com propionato de fluticasona, 500 µg duas vezes por dia. O furoato de fluticasona-vilanterol apresentou um aumento não significativo na frequência de eventos cardíacos (6,4% vs 1,8%) em comparação com o propionato de fluticasona. Não foram encontradas diferenças entre as doses disponíveis de furoato de fluticasona-vilanterol (200/25 µg e 100/25 µg) em termos de eficácia. No entanto, os doentes que receberam fluticasona furoato-vilanterol, 200/25 µg, tiveram uma tendência para um risco aumentado de eventos cardíacos. Os autores concluem que a associação furoato-vilanterol de fluticasona associou-se a um aumento no VEF1 em relação ao furoato de fluticasona ou fluticasona propionato. Entretanto, as diferenças observadas podem não ser clinicamente significativas. Estudos que comparam fluticasona furoato-vilanterol com fixo duas vezes ao dia combinações ICS-LABA são necessários⁽¹⁰⁾.

Dal Negro et al. (2016) realizaram uma análise de custos comparando furoato de fluticasona com vilanterol 100/25 mcg (F / V; Grupo B) a beclometasona com formoterol 100/6 mcg duas vezes ao dia (B / F bid; Grupo A). Trata-se de um estudo observacional retrospectivo onde foi possível extrair algumas informações de efetividade entre as comparações. Os dados foram obtidos de forma automática e anônima a partir da base de dados institucional da Unidade de Pulmão do Centro Médico Especialista (CEMS) de Verona, Itália. Os valores do VEF1, o número de recidivas, os recursos de saúde como as internações por recidiva da asma, os dias de internação, o médico de clínica geral, as visitas de especialistas e os dias de inatividade foram registrados ao longo do período estudado juntamente com o uso de medicamentos extras (corticosteroides sistêmicos e antibióticos). Para comparar os resultados obtidos em ambos os grupos, utilizou-se o método de *propensity score* no STATA, sendo aceita significância estatística para $p < 0,05$. Foram selecionados dados clínicos de 77 doentes tratados com B / F b.i.d (Grupo A) e de 40 doentes tratados com F / V 92/22 µg uma vez por dia (Grupo B). O processo de correspondência de *propensity score* (PS), designado como

correspondente às co-variáveis de base sexo, idade, VEF1 e comorbidades, retornou uma coorte de 40 pacientes do grupo A e 40 pacientes do grupo B, totalmente comparáveis para características demográficas e clínicas. Na coorte de PS-emparelhada, o número médio (\pm erro padrão) de recaídas por paciente durante o seguimento foi de 0,53 (\pm 0,12) no grupo A e 0,28 (\pm 0,07) no grupo B ($p = 0,106$). No grupo A, 25 (62,50%), 9 (22,50%) e 6 (15%) pacientes tiveram 0, 1, 2 recidivas, respectivamente. No grupo B, 29 (72,50%) e 11 (27,50%) pacientes apresentaram recaída de 0 e 1, respectivamente. O número médio de recidivas não foi significativo entre os grupos ($p = 0,11$). Ao longo do período estudado, o número médio de hospitalizações por paciente foi de 0,15 (\pm 0,06), com 0,28 (\pm 0,12) dias de internação no grupo A e 0,08 (\pm 0,04) com 0,08 (\pm 0,04) dias de internação no grupo B, ambos sem diferenças estatisticamente significantes ($p = 0,11$ e $p = 0,09$). O número médio de inatividade entre os grupos não apresentou diferenças estatísticas ($p = 0,12$). A diferença entre os dois grupos em relação à melhora do VEF1 (L) versus linha de base foi de 0,11 a favor do grupo B ($p = 0,007$). Quando os resultados foram comparados, a melhora da função pulmonar obtida no grupo B mostrou-se significativamente maior tanto em termos de VEF1 absoluto como de VEF1% predito. O custo médio das internações hospitalares por paciente foi de € 345,30 (\pm 133,23) no grupo A e de € 172,65 (\pm 98,18) no grupo B, respectivamente, com uma diferença média não significativa de - € 172,65 em favor do grupo B ($p = 0,9$). Em particular, o custo médio (\pm erro padrão) das visitas por paciente foi de 26,82 (\pm 3,73) no grupo A e de 11,36 (\pm 2,30) no grupo B ($p = 0,002$) e o custo médio para os medicamentos de resgate por paciente foi € 35,24 (\pm 6,93) no grupo A e € 18,73 (\pm 3,38) no grupo B, respectivamente ($p = 0,05$). Os autores concluem que, apesar de ambas as combinações de ICS / LABA terem sido avaliadas durante um período de tempo limitado de acompanhamento (12 semanas), elas parecem apresentar um perfil diferente em termos de efeito na função pulmonar e impacto econômico na asma leve a moderada. A inalação diária do furoato de fluticasona / Vilanterol 92/22 μ g mostrou potencial para melhores resultados clínicos e custos reduzidos quando comparado com o dipropionato de Beclometasona / Formoterol 100/6 μ g b.i.d. Entretanto, não foram observadas diferenças em termos de hospitalizações, número médio de recidivas e em dias de inatividade ⁽¹¹⁾.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

O Sistema Único de Saúde conta atualmente com um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da asma. Os medicamentos disponíveis no PCDT são ⁽³⁾:

Beclometasona: cápsula inalante ou pó inalante de 200 mcg e 400 mcg e aerossol ou spray de 50 mcg e 250 mcg (corticosteroide inalatório).

Budesonida: cápsula inalante de 200 mcg e 400 mcg e pó inalante ou aerossol bucal de 200mcg (corticosteroide inalatório).

Fenoterol: aerossol de 100mcg (agonista β 2 de curta duração).

Formoterol: cápsula ou pó inalante de 12mcg (agonista β 2 de longa duração).

Formoterol mais budesonida: cápsula ou pó inalante de 12 mcg/400 mcg e de 6mcg/200mcg.

Salbutamol: aerossol de 100 mcg e solução inalante de 5 mg/ml (agonista β 2 de curta duração).

Salmeterol: aerossol bucal ou pó inalante de 50mcg (agonista β 2 de longa duração).

Prednisona: comprimidos de 5 mg e de 20 mg (corticosteroide sistêmico)

Prednisolona: solução oral de 1mg/ml e 3mg/ml (corticosteroide sistêmico).

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

CADTH ⁽¹²⁾.

O Comitê Canadense de Especialistas do CADTH recomenda que o furoato de fluticasona / vilanterol (FF/VI) seja listado uma vez por dia para o tratamento de manutenção da asma em pacientes com 18 anos ou mais com doença obstrutiva das vias respiratórias reversível, se as seguintes condições foram encontradas:

Condições:

- Listar de forma semelhante a outras combinações de dose fixa (FDC) de inaladores corticosteroides (ICS) / inaladores beta-agonistas de ação prolongada (LABA) indicados para o tratamento da asma.
- O custo do plano de medicamentos para FF/VI não deve exceder o custo do plano de medicamentos para o inalador ICS/LABA mais barato.

Razões para a Recomendação:

1. FF/VI foi estatisticamente superior à monoterapia de ICS na redução de exacerbações entre os pacientes com maior risco de exacerbações e para melhorar a função pulmonar. Entretanto, os dados sobre resultados importantes, como qualidade de vida, foram limitados. Além disso, a eficácia deste produto em comparação com outros produtos de combinação semelhantes permanece incerta.
2. Ao preço diário apresentado, o FF/VI 100/25 mcg é menos oneroso do que a dose média de outras terapias combinadas de ICS/LABA (2,80 a 3,25 dólares por dia) e FF/VI 200/25 mcg é menos oneroso do que altas doses de outras terapias combinadas de ICS/LABA (US\$ 3,62 a US \$ 5,59 por dia).

□ NICE ⁽¹³⁾.

Segundo avaliação realizada pelo NICE em 2014, foi verificado que a associação de vilanterol com furoato de fluticasona (92/22 mcg uma vez ao dia) não apresentou diferença estatisticamente significativa com propionato de fluticasona / salmeterol 250/50 microgramas duas vezes por dia para o volume expiratório forçado médio ponderado de 0-24 horas em 1 segundo (VEF1) (1 ensaio clínico randomizado [RCT], n = 806). Em comparação com o furoato de fluticasona em monoterapia, foi observada redução significativa na probabilidade ajustada de exacerbações graves da asma em 54 semanas (1 ensaio clínico randomizado, n = 2020).

Não existem estudos publicados que comparem o furoato de fluticasona / vilanterol com um inalador corticosteroide / agonista β 2 de longa duração ou a monoterapia com corticosteroide inalatorio atualmente disponíveis no NHS para um desfecho primário orientado para o doente tal como a taxa de exacerbação.

Por fim, os custos do vilanterol mais furoato de fluticasona foi de £ 27,80 (92/22 mcg) e de £ 38,87 (184/22 mcg) para 30 dias de tratamento. O custo de outros inaladores corticosteroides / agonista β 2 de longa duração disponíveis variou de £ 29,26 a £ 76,00 durante 30 dias de tratamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso associado de vilanterol em combinação com furoato de fluticasona tem melhor eficácia em comparação com o uso de fluticasona em monoterapia e placebo. Entretanto, em relação a fluticasona em monoterapia essa diferença pode não ser clinicamente significativa. São necessários mais estudos comparativos para suportar algum benefício de vilanterol e fluticasona frente a outras combinações de LABA e ICS, inclusive as disponíveis no Brasil. Além disso, os custos das alternativas disponíveis devem ser comparados. Não foi verificada diferença de eficácia entre as duas dosagens de vilanterol e fluticasona.

REFERÊNCIAS

1. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012. J Bras Pneumol. v.38, Suplemento 1, p. S1-S46 Abril 2012. ISSN 1806-3713. Disponível em: <http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_suplemento.asp?id=88> Acesso em: 27 nov 2016.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Mortalidade, CID-10. J-45 - Asma. Disponível em: <www.datasus.gov.br>. Acesso em: 27 nov 2016.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a saúde. PORTARIA Nº 1.317, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2013 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/22/PT-SAS-N---1317-alterado-pela-603-de-21-de-julho-de-2014.pdf>>. Acesso em: 27 nov 2016.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de produtos. GlaxoSmithKline. Relvar Ellipta. Bula do Profissional. Disponível em: <http://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Acesso em: 27 nov 2016.
5. Food and Drug Administration. FDA drugs approved drug products. BREO ELLIPTA (FLUTICASONE FUROATE; VILANTEROL TRIFENATATE). Approval. Label approved on 10/05/2013 (PDF). Disponível em: <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppIlno=204275>>. Acesso em: 27 nov 2016.
6. European Medicines Agency. Find Medicine. Human medicine. Relvar Ellipta : EPAR - Product Information. Last update 15/07/16. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002673/WC500157633.pdf>. Acesso em: 27 nov 2016.
7. British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline September 2016. SIGN 153. Disponível em: <<https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2016/>>. Acesso em: 27 nov 2016.
8. Plaza Moral V; Comité Ejecutivo de GEMA.. [GEMA(4.0). Guidelines for Asthma Management]. Arch Bronconeumol. 2015 Jan;51 Suppl 1:2-54. doi: 10.1016/S0300-2896(15)32812-X.

9. Dwan K, Milan SJ, Bax L, Walters N, Powell C. Vilanterol and fluticasone furoate for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 1;9:CD010758.
10. Rodrigo GJ, Plaza V. Once-daily fluticasone furoate and vilanterol for adolescents and adults with symptomatic asthma: A systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016 Jun;116(6):565-70. doi: 10.1016/j.anai.2016.03.035.
11. Dal Negro RW, Distante C, Bonadiman L, Turco P, Iannazzo S. Fluticasone furoate/Vilanterol 92/22 µg once-a-day vs Beclomethasone dipropionate/ Formoterol 100/6 µg b.i.d.: a 12-week cost analysis in mild-to-moderate asthma. *Multidiscip Respir Med*. 2016 Jun 6;11:20. doi: 10.1186/s40248-016-0055-2.
12. CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Fluticasone furoate/Vilanterol. June 30, 2015. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0442_complete_Breo%20Ellipta-Feb-22-16_e.pdf. Acesso em: 27 nov 2016.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Asthma: fluticasone furoate/vilanterol (Relvar Ellipta) combination inhaler. Evidence summary Published: 3 March 2014. Disponível em: nice.org.uk/guidance/esnm34. Acesso em: 27 nov 2016.