

Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



FLUTICASONA para DPOC

Agosto de 2013

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 65

2013 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 -> Novas Tecnologias

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 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 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.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/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	1
2.	A TECNOLOGIA	6
3.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	9
4.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	23
5.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	29
6.	EVIDÊNCIAS DA UTILIDADE CLÍNICA	32
7.	EVIDÊNCIAS DA SEGURANÇA	33
8.	ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	36
9.	INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	37
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
11.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	40
12.	CONSULTA PÚBLICA	40
13.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	43
14.	DECISÃO	43
15.	REFERÊNCIAS	44

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 reproduzível 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 consecutivo, 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 (VEF_1) e na relação entre o VEF_1 e a Capacidade Vital Forçada (CVF) - VEF_1/CVF . Estes estágios estão listados abaixo:

I – leve $VEF_1/CVF < 0,70$; $VEF_1 \geq 80\%$ do previsto.

II - moderada $VEF_1/CVF < 0,70$; $50\% \leq VEF_1 < 80\%$ do previsto.

III - grave $VEF_1/CVF < 0,70$; $30\% \leq VEF_1 < 50\%$ 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 VEF ₁ APÓS UTILIZAÇÃO DE BRONCO DILATADOR)		
	PACIENTES COM VEF ₁ /CVF < 0,70	
GOLD 1	LEVE	VEF ₁ >= 80%
GOLD 2	MODERADA	50% <= VEF ₁ < 80%
GOLD 3	SEVERA	30% <= 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.

O propionato de fluticasona é um glicocorticóide sintético, com atividade antiinflamatória potente. Quando inalado nas doses recomendadas resulta na redução dos sintomas da DPOC e na melhora da função pulmonar, com menos ocorrência de efeitos adversos quando em comparação aos corticosteróides administrados por via sistêmica.

Nesta avaliação tecnológica analisamos a demanda de incorporação do propionato de fluticasona para o tratamento de pacientes com DPOC no SUS.

2. A TECNOLOGIA

Tipo: medicamento.

Nome do princípio ativo: Propionato de Fluticasona

Nome comercial: FLIXOTIDE

Fabricante: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Indicação aprovada na Anvisa: indicado para o tratamento da asma em adultos e crianças e para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Ano da aprovação pela Anvisa: 2008

Indicação proposta para incorporação: Indicação aprovada em bula.

Posologia / tempo de tratamento: A dose recomendada para adultos é de 500 mcg, duas vezes ao dia.

Tempo de tratamento: não especificado.

Principal comparador:

Os corticoides inalatórios budesonida e beclometasona.

Contraindicações:

contra-indicado a pacientes com história de hipersensibilidade a qualquer de seus componentes.

Eventos adversos:

- ***Infecções e infestações***

Muito comum: candidíase da boca e da garganta.

Em alguns pacientes pode ocorrer candidíase da boca e da garganta (sapinho). Eles podem obter alívio fazendo a lavagem da boca com água após o uso do produto. A candidíase sintomática pode ser tratada com terapia antifúngica tópica, sem que se descontinue o uso de Flixotide® Diskus.

Comum: pneumonia, em pacientes com DPOC.

- ***Distúrbios do sistema imune***

Reações de hipersensibilidade com as seguintes manifestações têm sido relatadas:

Incomuns: reações de hipersensibilidade cutânea.

Muito raros: angioedema (normalmente edema facial e orofaríngeo), sintomas respiratórios (dispnéia ou broncoespasmo) e reações anafiláticas.

- ***Distúrbios endócrinos***

Possíveis efeitos sistêmicos (ver Precauções e Advertências):

Muito raros: síndrome de Cushing, supressão adrenal, retardo do crescimento, redução da densidade mineral óssea, catarata e glaucoma.

- ***Distúrbios do metabolismo e nutrição***

Muito raro: hiperglicemia.

- ***Distúrbios psiquiátricos***

Muito raros: ansiedade, distúrbios do sono e mudanças comportamentais, incluindo hiperatividade e irritabilidade (predominantemente em crianças).

- **Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos**

Comum: rouquidão.

Em alguns pacientes, o propionato de fluticasona pode ocasionar rouquidão, que pode ser controlada com a lavagem da boca com água imediatamente após a inalação.

Muito raro: broncoespasmo paradoxal.

Como em outras terapias inalatórias, pode ocorrer broncoespasmo paradoxal, com consequente aumento instantâneo da dificuldade de respirar, após a dose. Esse quadro deve ser imediatamente revertido com o uso de um broncodilatador de ação rápida por via inalatória. Nesses casos, o uso de Flixotide® deve ser imediatamente interrompido e, caso seja necessário, uma terapia alternativa deve ser instituída.

- **Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos**

Comum: contusão.

Apresentações disponíveis e preço CMED

APRESENTAÇÃO	ICMS 18%
Pó inalatório 250 mcg	59,97 por 60 doses
Dose spray 250 mcg	63,38 por 60 doses

Preço proposto para incorporação (PPI):

APRESENTAÇÃO	PMVG incidido de DC
Pó inalatório 250 mcg	21,60 por 60 doses
Dose spray 250 mcg	21,60 por 60 doses

PPI = PMVG incidido de DC:

$PPI = PF (18\%ICMS) \times [1-(CAP + DC)]$

Onde:

CAP = Coeficiente de adequação de preço

DC = Desconto comercial

ICMS = Imposto sobre circulação de mercadorias e prestação de serviços

PF = Preço de fábrica

PMVG = Preço máximo de venda ao governo

PPI = Preço proposto para incorporação

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

EVIDÊNCIAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA BASEADAS NA LITERATURA CIENTÍFICA

O demandante realizou busca eletrônica, nas bases de dados Medline, EMBASE e Lilacs (até 17/08/2012). Foram buscados exclusivamente ensaios clínicos randomizados, em humanos, comparando a fluticasona com a budesonida ou beclometasona [não associada a β -bloqueadores de ação longa (LABAs)]. Foi utilizado o limite por língua buscando estudos em inglês, português ou espanhol. Na ausência de estudos de comparação direta entre os fármacos, realizou-se nova busca, desta vez buscando estudos que comparassem os três corticoides com placebo. Foi realizada também busca manual nas referências bibliográficas dos artigos encontrados na tentativa de recuperar outros artigos que não foram identificados nas estratégias de busca anteriores.

Considerou-se como desfecho primário a ocorrência de exacerbações, pois em conjunto com as hospitalizações, que geralmente se seguem as primeiras, constituem o fator mais importante do custo direto associado à DPOC.

Foram selecionados ensaios clínicos randomizados no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica em adultos. Destes estudos foram incluídos apenas os que investigassem os desfechos clínicos exacerbações, e destes estudos também foram extraídos os dados de segurança e uso de medicação de resgate. Os estudos foram analisados e as seguintes informações: tipo de estudo, tamanho da amostra, andamento do estudo, desfechos, resultados, avaliação crítica do artigo.

Na busca realizada da **comparação direta entre os fármacos**, foram encontrados 29 artigos não duplicados nas bases de dados pesquisadas, dos quais **todos foram excluídos na fase de leitura dos títulos e resumo por não satisfazerem os critérios de inclusão**. Na segunda busca, de comparação dos fármacos com placebo, foram encontrados 72 artigos não duplicados nas bases de dados pesquisadas e na busca manual.

Foram selecionados 11 ensaios clínicos randomizados (ECRs). Sete foram estudos sobre a fluticasona (7-13), um artigo sobre a beclometasona (14) e três sobre a budesonida (15-17).

O que pode se demonstrar nesta revisão sistemática, e que está absolutamente em linha com outras revisões da literatura médica e de outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), é que em relação a todos os desfechos estudados (quantidade de exacerbações durante os tratamentos e uso de medicações de resgate) **não há diferença da fluticasona em relação à budesonida e beclometasona**.

Confirma-se a equivalência da eficácia e segurança do Flixotide® (fluticasona) em relação aos corticoides inalatórios budesonida e beclometasona, que foram os recomendados em Consulta Pública para o Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – DPOC.

RESULTADOS DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE CLÍNICA

Exacerbações

- **Fluticasona**

Todos os ensaios clínicos que compararam a fluticasona com o placebo comprovaram o benefício do uso deste fármaco na redução de exacerbações.

O estudo TORCH (10) demonstra uma redução na taxa de exacerbações moderadas e graves como desfecho composto (Placebo 1.13 vs Fluticasona 0.93; Rate Ratio 0.82, IC 0.76 a 0.89; $p < 0.001$). Quando analisados os desfechos simples os benefícios se mantêm - Taxa de Exacerbação Anual Moderada (Rate Ratio 0.65; IC 0.58 a 0.73; $P < 0.001$) e Taxa de Exacerbação Anual Grave (Rate Ratio 0.88, IC 0.74 a 1.03; $P = 0.10$).

O estudo TRISTAN(8) também demonstrou uma redução na taxa anual de exacerbações totais (Fluticasona: 1.05 vs placebo: 1.30; $p = 0.003$) e nas taxas de exacerbações que necessitaram de uso de corticoides orais (fluticasona: 0.50 vs placebo: 0.76, $p = 0.003$)

O estudo ISOLDE demonstrou uma redução na taxa média anual de exacerbações (análise Post Hoc SMD 0.49, IC 95% 0,21 a 0,78) (7). Jones PW et al.(13), em 2003, publicou os resultados do estudo ISOLDE relacionados a gravidade da DPOC e ao efeito do tratamento com a fluticasona na dose de 500 mcg duas vezes ao dia nas exacerbações da DPOC. Os resultados apresentados mostram que 61% dos pacientes tratados com fluticasona apresentaram exacerbações no período do estudo.

Por fim, um pequeno estudo em 37 pacientes (12) também verificou uma menor frequência de exacerbações num período de 4 meses (fluticasona: 3 vs placebo: 10 - 3 delas graves necessitando de esteroides orais, antibióticos e exclusão do estudo, $p = 0.02$).

- **Beclometasona**

Foi encontrado apenas um estudo que avaliou a beclometasona (14) comparada ao placebo que demonstrou uma menor taxa anual de exacerbações (beclometasona: 0.36 vs placebo: 0.57, análise Post Hoc SMD 0.21, IC 95% 0,17 a 0,25). O percentual de eficácia do tratamento com beclometasona em relação ao placebo foi de 63%.

- **Budesonida**

Três ensaios clínicos compararam a budesonida ao placebo investigando exacerbações. O primeiro não traz informações sobre a significância dos resultados e por isso não é possível afirmar que a budesonida tenha reduzido a frequência anual de exacerbações (Budesonida: 2 vs Placebo: 2) (16). Outros dois artigos, que aparentemente são a apresentação de resultado parciais de um mesmo ensaio clínico, demonstram uma redução na taxa anual de exacerbações totais (Budesonida: 1.60 vs Placebo: 1.8, RR 0.86, IC 95% 0.68 a 1.10, $p = 0.308$) (15), graves (Budesonida: 1.59 vs Placebo: 1.87, RR 0.85, IC -10.3 a 34.1, $p = 0.224$) (17), moderadas (Budesonida: 0.87 vs Placebo: 1.14, sem possibilidade de análise post hoc) e 41% na redução de exacerbações leves ($p < 0.001$).

O estudo Calverley PM et al. (15), avaliou também o tempo necessário para a ocorrência de uma exacerbação em pacientes tratados com budesonida na dose de 800 mcg/dia. No estudo é apresentada uma curva de Kaplan-Meier, que apresenta a fração de pacientes em relação ao tempo para ocorrência da primeira exacerbação. Embora o estudo tenha sido realizado no período de um ano, a curva que representa o grupo budesonida vs placebo não abrange o período de 365 dias. Assim, foi necessária para a identificação do percentual de pacientes que apresentaram exacerbação com o tratamento com a budesonida em um ano, a determinação da equação da curva apresentada ($R^2 = 0,9556$), permitindo assim a identificação do percentual de pacientes que apresentaram exacerbação ao final dos 365 dias de tratamento.

TABELA 4: PERCENTUAL DE (ADULTOS) QUE APRESENTARAM EXACERBAÇÕES DURANTE OS ENSAIOS CLÍNICOS.

NÚMERO DE PACIENTES COM EXACERBAÇÕES (%)		
Fármacos	Pacientes	Fonte
Fluticasona	61%	Jones, 2003
Beclometasona	63,16%	Weir, 1999
Budesonida	64,24%	Calverley, 2003

TABELA 5: SUMÁRIO DOS DADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS FÁRMACOS VS PLACEBO.

		EXACERBAÇÕES
		Taxa Média Anual Exacerbações Moderada/Grave
Crim C et al 2009 Calverley PM et al 2007 TORCH Study	fluticasona 500 mcg 2x/dia (n=1552) placebo (n=1544)	Placebo 1.13 Fluticasona 0.93 Rate Ratio 0.82 (IC 0.76 a 0.89); p<0.001
Calverley P et al 2003 A TRISTAN	fluticasona 500 mcg 2x/dia (n=374) placebo (n=361)	Taxa Média Anual de Exacerbação (total) placebo 1.30 fluticasona 1.05 (p=0.003)
Hattotuwa KL et al 2002	fluticasona 500 mcg 2x/dia (n=?) placebo (n=?) 37 pacientes entraram no estudo	Número de exacerbações durante o estudo fluticasona: 3 (tratados com antibiótico) placebo: 10 (3 delas severas - esteroides orais, ATB e exclusão do estudo) p = 0.02
Burge PS et al 2000 Calverley PM et al 2003B Jones PW et al 2003 ISOLDE Study	Fluticasona 500 mcg/2xdia (n=372) Placebo identico (n=370)	Taxa Média Anual de exacerbação (DP) Fluticasona: 1.43 (1.93)/ano Placebo: 1.9 (2.03)/ano Post Hoc SMD 0.49, IC 95% 0,21 a 0,78
Weir DC et al 1999	beclometasona 750 mcg 2x/dia (se < 50KG) e 1000mcg 2x/dia (se > 50KG) (n=49) placebo (n=49)	Taxa Média Anual de exacerbação (DP) beclometasona: 0.36 (0.09) placebo: 0.57 (0.13) Post Hoc SMD 0.21, IC 95% 0,17 a 0,25
Renkema TE et al 1996	Budesonida 800 mcg /2xdia + placebo comprimido 1x/dia (n=21) Budesonida 800 mcg /2xdia + prednisolona 5mg 1x/dia (n=19) Placebo inalatório /2xdia + placebo comprimido 1x/dia (n=18)	Mediana Anual de exacerbações - 1º ano (variação)/2º ano (variação) Budesonida: 2(0-7)/ 1 (0-4) Placebo: 2(0-5)/ 2.5(0-5)
Szafrański W et al 2003	Budesonida/formoterol (Symbicort1) 160/4.5 mg)2x/dia (n=208) Budesonide (Pulmicort1) 200 mg 2x dia (n=198) Formoterol (Oxis1) 4.5 mg 2x/dia (n=201) Placebo (n=205)	Taxa Média Anual de exacerbação severa Budesonide (n=198): 1.59 Placebo (n=205): 1.87 RR 0.85 (IC -10.3 a 34.1), p=0.224
Calverley PM et al 2003C	Budesonida/formoterol (Symbicort1) 160/4.5 mg)2x/dia (n=254) Budesonide (Pulmicort1) 200 mg 2x dia (n=257) Formoterol (Oxis1) 4.5 mg 2x/dia (n=255) Placebo (n=256)	Taxa Média Anual de Exacerbações (total) Budesonide (n=257): 1.60 Placebo (n=256): 1.8 RR 0.86 (IC 95% 0.68 a 1.10), p=0.308

Segurança

Há poucos estudos robustos disponíveis para avaliação da segurança do uso da beclometasona como monoterapia em pacientes com DPOC. A maioria dos estudos sobre a segurança dos CI aborda a fluticasona e a budesonida. Assim, mesmo em revisões sistemáticas e metanálises há escassos dados em relação aos eventos adversos decorrentes do uso da beclometasona no tratamento da DPOC.

Revisão da Cochrane publicada em 2012 avaliou a classe dos corticoides inalatórios (fluticasona, budesonida e beclometasona) no tratamento da DPOC. No geral foram encontradas evidências de eventos adversos locais como candidíase orofaríngea e rouquidão. Os eventos sistêmicos devido ao uso prolongado dos CI não foram bem elucidados(18).

Duas meta-análises que avaliaram a taxa de pneumonia como evento adverso mostraram que há evidências de maior risco de pneumonia com o uso de qualquer corticoide inalatório por pelo menos 24 semanas de tratamento, porém a mortalidade por qualquer causa não foi influenciada, bem como a mortalidade por eventos relacionados à DPOC (19;20).

Publicação recente que avaliou os corticoides inalatórios budesonida e fluticasona em relação aos seus efeitos na glândula adrenal, mostrou que em ambos os tratamentos não houve diferença na função adrenal dos pacientes com DPOC moderada a grave. Concluíram que o perfil de segurança dos corticoides inalatórios em doses altas não deve influenciar na escolha da medicação(21).

A possível ação dos corticoides inalatórios na densidade óssea dos pacientes também foi avaliada pela GOLD, apresentando dois estudos a longo prazo, sendo um com a budesonida e outro com a fluticasona, os quais não mostraram diferenças na densidade óssea com o uso dos corticoides inalatórios.

Mesmo em uma população de pacientes com DPOC e alta prevalência de osteoporose e osteopenia (65%), o tratamento com fluticasona não foi associado à diminuição da densidade óssea(22).

Com relação a reações adversas associadas ao uso de Flixotide® (fluticasona), beclometasona e budesonida, os ensaios clínicos não demonstraram diferenças numéricas expressivas na incidência de reações adversas entre as intervenções e os grupos controle.

EVIDÊNCIAS DE EFICÁCIA PRÓPRIAS

Realizadas análises post-hoc dos dados disponíveis já apresentadas acima.

EVIDENCIAS ECONÔMICAS BASEADAS NA LITERATURA CIENTÍFICA

Não foram apresentadas evidências econômicas baseadas na literatura científica.

EVIDENCIAS ECONÔMICAS PRÓPRIAS

A população de interesse nessa análise farmacoeconômica é composta de adultos, diagnosticados com DPOC moderada a grave.

Como na revisão sistemática realizada a espelho dos resultados já encontrados por outras agências de avaliação de tecnologia em saúde, não detectamos diferenças em relação à eficácia e segurança entre os corticoides inalatórios estudados se optou por realizar uma **análise de custo-minimização**.

O modelo (ver Figura 1 e Figura 2) foi construído utilizando técnicas de análise de decisão.

Foi escolhida a análise em forma de árvore de decisão, permitindo uma visão sistemática sobre o curso dos tratamentos comparados. Foram incluídas as alternativas de tratamento relevantes disponíveis, valores e probabilidade das consequências subsequentes.

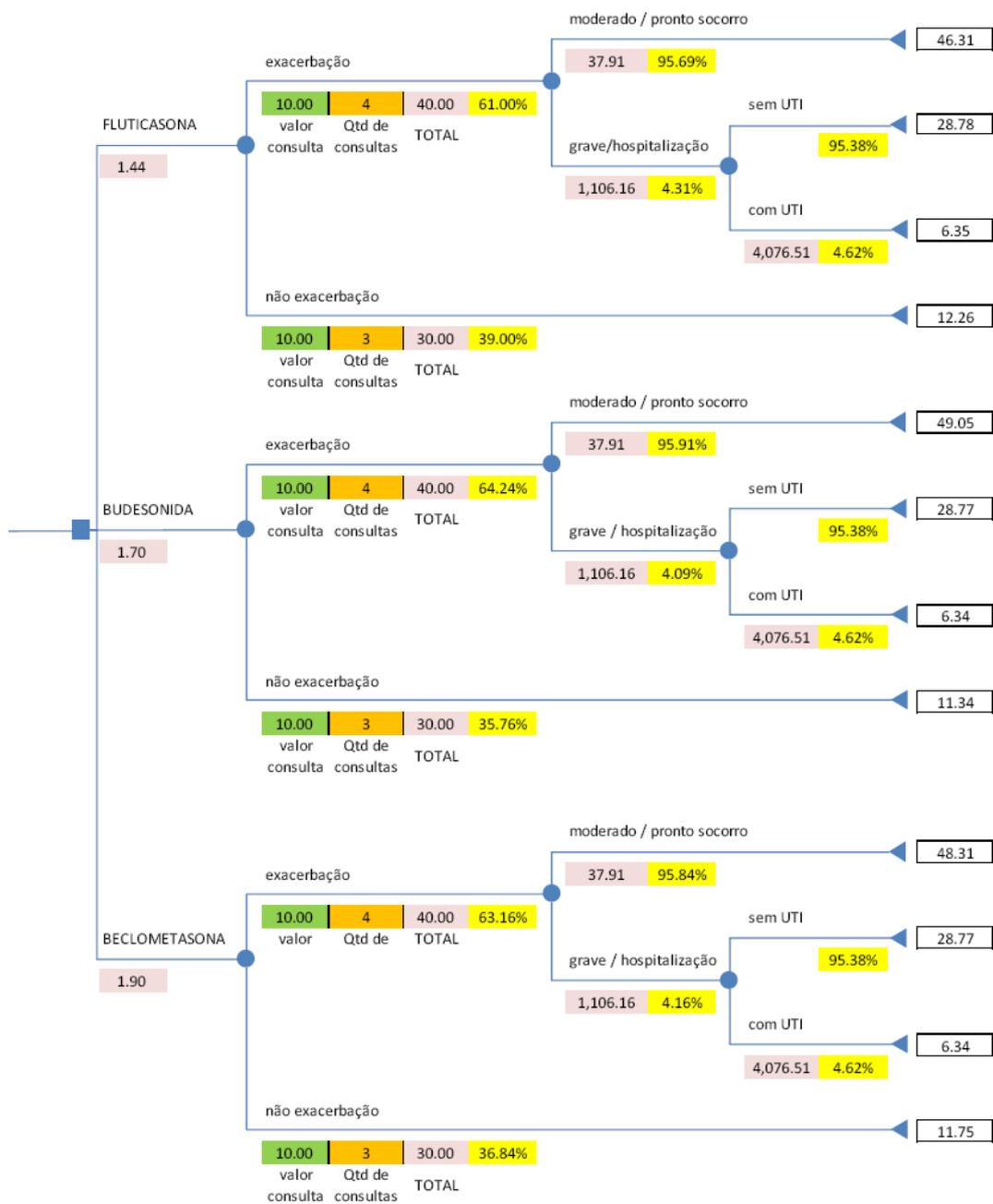


FIGURA 1: MODELO DE ÁRVORE DE DECISÃO - FLUTICASONA VS BUDESONIDA E BECLOMETASONA (PÓ INALATÓRIO).

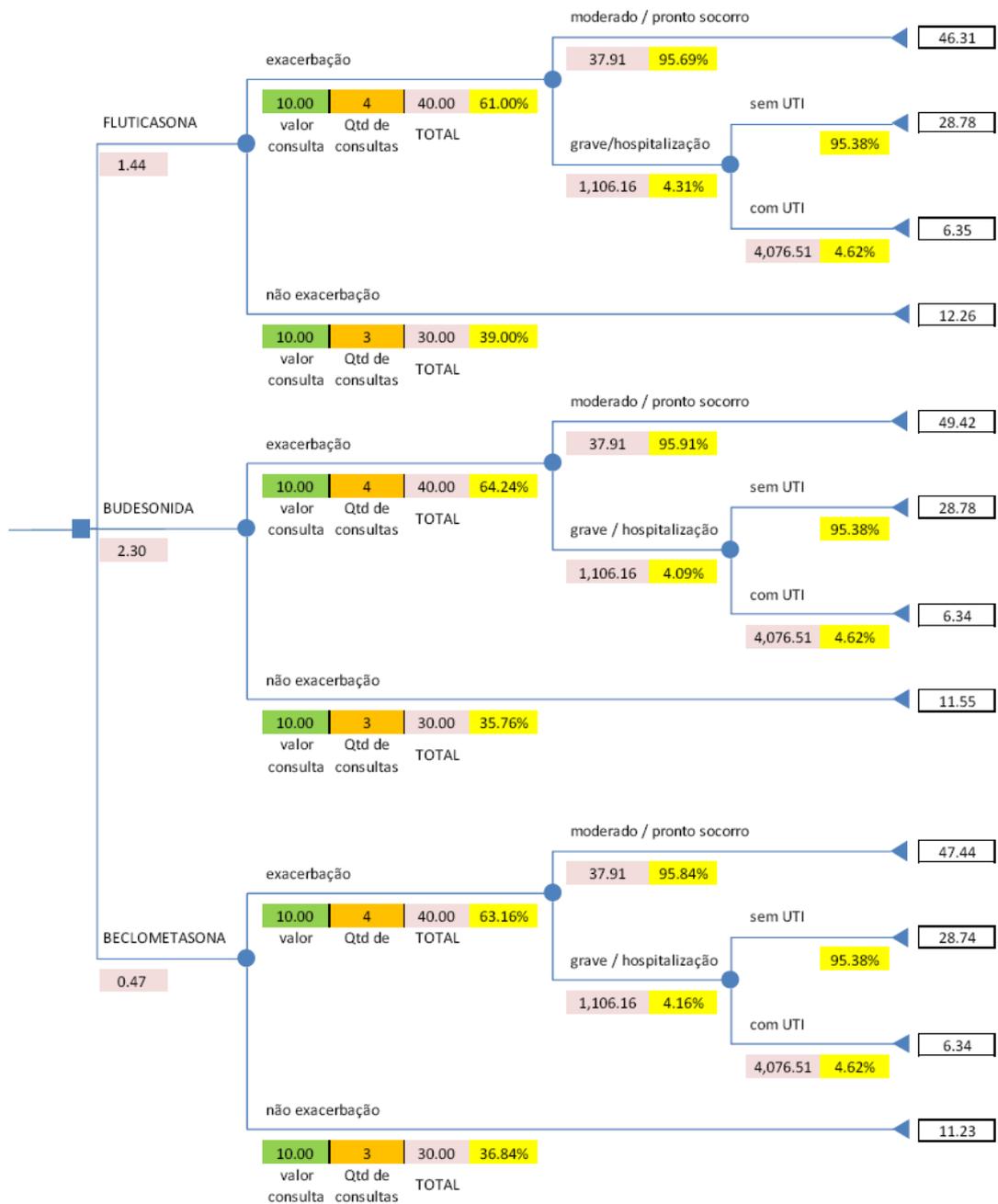


FIGURA 2: MODELO DE ÁRVORE DE DECISÃO - FLUTICASONA VS BUDESONIDA E BECLOMETASONA (SPRAY).

MODELAGEM

No modelo proposto, os pacientes fazem uso de corticoides inalatórios escolhidos para comparação (fluticasona, budesonida, beclometasona) e podem ou não apresentar exacerbação. **As proporções de exacerbações para cada fármaco foram determinadas na revisão sistemática.** Em um ramo da árvore foram alocados pacientes que apresentaram exacerbação e no outro pacientes que não apresentaram exacerbação durante o tratamento.

Os pacientes que apresentaram exacerbação poderiam seguir dois caminhos - serem tratados no serviço de emergência e receberem alta ou então, serem hospitalizados, quando pode ou não ocorrer o agravamento do quadro levando a necessidade de internação na Unidade de Terapia Intensiva.

TIPO DE ANÁLISE

O tipo de análise utilizada foi a de custo-minimização. Este tipo de análise se baseia no princípio de equivalência clínica entre os comparadores, por nós demonstrada na revisão sistemática, onde somente os custos de tratamento das alternativas são usados como parâmetro de decisão.

DESCRIÇÃO DAS INTERVENÇÕES COMPARADAS

Foram comparados a fluticasona por via inalatória os corticoides inalatórios beclometasona e a budesonida em pacientes, adultos diagnosticados com doença pulmonar obstrutiva crônica estágios II,III,IV.

O NICE em seu guideline (23) para o tratamento de adultos com DPOC ponderou que os benefícios dos corticoides inalatórios são apresentados nos ensaios clínicos em uma grande variedade de doses e moléculas concluindo que não há evidência suficientes para o estabelecimento de doses mínimas necessárias para que os benefícios dos CI sejam alcançados e fixando um limite de 1000 mcg/dia de fluticasona (ou dose equivalente dos outros corticoides) devido a experiência limitada em doses acima desta.

De acordo com os resultados da revisão sistemática que foi realizada pelo demandante e também pelos estudos avaliados pelo NICE, as doses de fluticasona utilizadas nos ensaios clínicos de eficácia e segurança no tratamento da DPOC foram sempre constantes em 1000 mcg/dia, enquanto não houve consenso para as doses de budesonida e beclometasona(23). Por esse motivo, no modelo proposto foram utilizadas as faixas de doses equipotentes ao CI fluticasona.

TABELA 6: DOSES DOS CORTICOIDES INALATÓRIOS UTILIZADOS NO MODELO.

DOSES DOS CORTICOIDES INALATÓRIOS - FLUTICASONA VS BECLOMETASONA		
Fluticasona	Budesonida	Beclometasona
1000 µg/dia	1.600 µg/dia	2000 µg/dia

PERSPECTIVA DO ESTUDO

A perspectiva do estudo foi a do Ministério da Saúde do Brasil como pagador e prestador de serviços médicos, tratamentos e atenção à saúde dos pacientes diagnosticados com asma persistente moderada ou grave no Brasil.

HORIZONTE TEMPORAL

O horizonte temporal utilizado nas análises foi de 1 ano.

Três estudos clínicos comparando a fluticasona, beclometasona e a budesonida ao placebo que avaliaram as intervenções em situações similares formaram o conjunto de evidência incluídos na análise farmacoeconômica (13-15).

Os dados obtidos na revisão sistemática realizada pelo demandante foram a base para a análise farmacoeconômica entre as alternativas terapêuticas de tratamento da DPOC no Brasil. Também foi realizado um estudo de impacto orçamentário da introdução de mais um corticoide inalatório no SUS.

A análise farmacoeconômica seguiu técnicas de análise de decisão. A população de interesse nessa análise foi composta de adultos, diagnosticados com DPOC estágios II, III e IV. A perspectiva do estudo foi a do Ministério da Saúde do Brasil e o horizonte temporal utilizado nas análises foi de um ano. Assim, não foi utilizada taxa de desconto, pois de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliações Econômicas de Tecnologia em Saúde, a taxa de desconto deve ser utilizada quando o universo temporal de análise for superior a um ano.

Como na revisão sistemática realizada, a espelho dos resultados já encontrados por outras agências de avaliação de tecnologia em saúde, não foram observadas diferenças em relação à eficácia e segurança entre os corticoides inalatórios estudados, se optou por realizar uma análise de custo-minimização.

No modelo proposto, os pacientes fazem uso de corticoides inalatórios escolhidos para comparação (fluticasona, budesonida, beclometasona) e podem ou não apresentar exacerbação. As proporções de exacerbações para cada fármaco foram determinadas na revisão sistemática. Em um ramo da árvore foram alocados pacientes que apresentaram exacerbação e em outros pacientes que não apresentaram exacerbação durante o tratamento. Os pacientes que apresentaram exacerbação poderiam seguir dois caminhos - serem tratados no serviço de emergência e receberem alta ou então, serem hospitalizados, quando pode ou não ocorrer o agravamento do quadro levando a necessidade de internação na Unidade de Terapia Intensiva. O percentual de entradas nos serviços de emergência foram extraídos da literatura, enquanto o percentual de hospitalizações, a necessidade de encaminhamento para a Unidade de Terapia Intensiva e os custos associados aos recursos consumidos pela população de interesse e utilizados na análise de custo-minimização foram calculados a partir dos dados extraídos do DATASUS para o ano de 2011.

Dada a incerteza inerente aos dados clínicos e econômicos foram realizadas análise de sensibilidade univariada para averiguar os efeitos de alterações em parâmetros selecionados do modelo no custo total do tratamento.

De acordo com a análise de custo, nas condições fixadas para a apresentação pó, a utilização de Flixotide® (fluticasona) poderia gerar uma redução de custo total diário por paciente, com a apresentação pó inalatório, de aproximadamente R\$1,79 e R\$ 1,48 quando comparado à budesonida e beclometasona, respectivamente. Com a apresentação spray,

observamos que poderia haver redução de aproximadamente R\$ 2,39 e R\$ 0,05 em relação à budesonida e beclometasona, respectivamente.

A análise de sensibilidade demonstrou que o parâmetro que mais frequentemente gerou maior variação no modelo foi o custo das hospitalizações encaminhadas para a UTI, o que pode ser explicado pelos altos custos gerados com o encaminhamento dos pacientes hospitalizados para a unidade de terapia intensiva.

Além disso, com base nos resultados apresentados, é possível supor que mesmo com variações máximas e mínimas, a diferença de custos da apresentação pó inalatório entre o Flixotide® (fluticasona) e os outros corticoides inalatórios, beclometasona e budesonida, é pouco alterada, se mantendo a tendência de redução do custo total por paciente com a introdução da fluticasona. Com a apresentação spray, quando comparada a fluticasona com a budesonida e beclometasona a tendência de redução é mantida.

QUANTIFICAÇÃO E CUSTEIO DE RECURSOS

Os dados econômicos de utilização de recursos médicos foram extraídos do DATASUS (custos de tratamentos). Os dados dos desfechos dos tratamentos (porcentagem de pacientes com exacerbações) utilizados na análise derivaram dos estudos clínicos randomizados da revisão sistemática, vide Tabela 4.

Os custos dos medicamentos disponibilizados pelo Ministério da Saúde (beclometasona e budesonida) foram acessados por meio do Banco de Preços em Saúde e foram utilizados os valores médio, mínimo e máximo informados para as licitações no período de 21/02/2011 a 01/08/2012 (Tabela 7).

As apresentações avaliadas na comparação de custo-minimização foram:

- a) Beclometasona: cápsula inalante ou pó inalante de 200 mcg e spray de 250 mcg.
- b) Budesonida: cápsula inalante de 400 mcg e pó inalante ou aerossol bucal de 200 mcg.
- c) Flixotide® (fluticasona): Diskus (pó inalante) de 250 mcg e Spray (aerossol bucal) de 250mcg.

Conforme descrito no Item Descrição das Intervenções Comparadas, consideramos as doses dos corticoides inalatórios Flixotide (fluticasona), budesonida e beclometasona extraídas do ensaio clínico randomizado (13-15). Calculamos os custos dos tratamentos com as doses totais de 1000µg/dia (fluticasona), 1600µm/dia (budesonida), e 2000 µm/dia (beclometasona). As apresentações de 400µg (budesonida) e 250 µg (fluticasona) serviram de base para o cálculo. Consideramos para ambas as apresentações (pó inalante e spray) o preço proposto para incorporação.

TABELA 7: CUSTOS DA DOSE DOS CORTICOIDES INALATÓRIOS PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES ADULTOS COM DPOC.

MEDICAMENTO	DOSE(µg) /DIA	APRESENTAÇÃO (µg)	QTD DOSE	PREÇO DOSE			PREÇO/DIA
				MÍN	MÉDIA	MÁX	
budesonida	1600	400	4	0,420	0,425	1,620	1,70
beclometasona	2000	200	10	0,119	0,190	0,195	1,90
fluticasona	1000	250	4	-	0,360	-	1,44
budesonida spray	1600	200	8	0,193	0,288	0,490	2,30
beclometasona spray	2000	250	8	0,057	0,059	0,199	0,47
fluticasona spray	1000	250	4	-	0,360	-	1,44

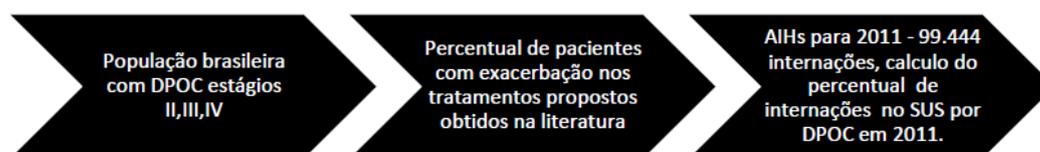
Custos – Serviços de Saúde

Os custos associados aos recursos médicos consumidos pela população de interesse e utilizados na análise de custo-minimização provieram do DATASUS.

O percentual de internação foi calculado a partir dos dados de prevalência da DPOC no Brasil, conforme será explicado mais adiante, enquanto a necessidade de encaminhamento para a Unidade de Terapia Intensiva foi calculada a partir dos dados extraídos do DATASUS para o ano de 2011.

Os dados foram obtidos por meio de consultas feitas em dois segmentos do DATASUS, no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIASUS) e nas Autorizações de Internação Hospitalar (AIHs).

A partir da prevalência de DPOC, em adultos acima de 40 anos, de 15,8% indicada no estudo PLATINO [NASCIMENTO, 2007] determinamos o número de pacientes com DPOC no Brasil. A seguir calculamos, também a partir dos dados do estudo PLATINO [NASCIMENTO, 2007], o percentual de pacientes com DPOC estágios GOLD II, III e IV. Desta forma fixamos a população de pacientes com DPOC que seriam inclusos no modelo. A quantidade de pacientes que apresentaram exacerbações derivou das taxas dos estudos analisados na revisão sistemática -fluticasona 61% (13), budesonida 60,85% (15) e beclometasona 63,16% (14). E, então, com o número total de internações obtidos nas AIHs (99.444) foram obtidos os percentuais de internações e de atendimentos de emergência - Figura 2.



POPULAÇÃO BRASILEIRA	%	TOTAL
População Brasileira acima de 40 anos		63.849.936 [CENSO, 2010]
Pacientes com DPOC no Brasil	15,8% [NASCIMENTO, 2007]	10.088.289
Pacientes com DPOC estágios II,III,IV	37,5% [NASCIMENTO, 2007]	3.783.109

FIGURA 3: RACIONAL PARA OBTENÇÃO DO PERCENTUAL DE PACIENTES INTERNADOS E NOS SERVIÇOS DE EMERGÊNCIA.

TABELA 8: NÚMERO TOTAL DE PACIENTES COM DPOC EM CADA MODALIDADE DE ATENDIMENTO À SAÚDE.

SERVIÇOS DE SAÚDE	TOTAL
Total de pacientes com DPOC estágios II,III,IV	3.783.109
Total de pacientes hospitalizados	99.444
Total de pacientes hospitalizados e internados na UTI	4.591

TABELA 9: CUSTOS DIRETOS DO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DPOC PARA TODAS AS MODALIDADES DE ATENDIMENTO À SAÚDE.

CUSTOS –MODALIDADES DE ATENDIMENTO À SAÚDE			
Serviços de Saúde	Médio	Mínimo	Máximo
Consultas	R\$ 10,00	-	-
Pronto-Socorro	R\$ 37,91	-	-
Hospitalização	R\$ 1.106,16	R\$ 24,13	R\$ 69.443,74
Unidade de Terapia Intensiva	R\$ 4.076,51	-	R\$ 68.665,05

RESULTADOS

Caso base

De acordo com a análise de custo, nas condições fixadas para a apresentação pó, a utilização de Flixotide® (fluticasona) poderia gerar uma redução de custo total diário por paciente, com a apresentação pó inalatório, de aproximadamente R\$1,79 e R\$ 1,48 quando comparado à budesonida e beclometasona, respectivamente. Com a apresentação spray, observamos que poderia haver redução de aproximadamente R\$ 2,39 e R\$ 0,05 em relação à budesonida e beclometasona, respectivamente.

A Tabela 10 e Tabela 11 mostram os custos totais por paciente de cada alternativa comparada.

TABELA 10: APRESENTAÇÃO - PÓ INALATÓRIO. COMPARAÇÃO DE CUSTOS TOTAIS ENTRE OS TRATAMENTOS COM FLIXOTIDE® (FLUTICASONA) E BECLOMETASONA E BUDESONIDA.

MEDICAMENTO	CUSTO TRATAMENTO	DIFERENÇA FLUTICASONA – BDP/BUD
Fluticasona	R\$ 93,70	-
Budesonida	R\$ 95,49	- R\$ 1,79
Beclometasona	R\$ 95,18	- R\$ 1,48

TABELA 11: APRESENTAÇÃO – SPRAY. COMPARAÇÃO DE CUSTOS TOTAIS ENTRE OS TRATAMENTOS COM FLIXOTIDE® (FLUTICASONA) E BECLOMETASONA E BUDESONIDA.

MEDICAMENTO	CUSTO TRATAMENTO	DIFERENÇA FLUTICASONA – BDP/BUD
Fluticasona	R\$ 93,70	-
Budesonida	R\$ 96,09	- R\$ 2,39
Beclometasona	R\$ 93,75	- R\$ 0,05

TABELA 12: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DA COMPARAÇÃO ENTRE A FLUTICASONA E A BUDESONIDA EM ADULTOS COM A APRESENTAÇÃO DE PÓ INALATÓRIO.

DESCRIÇÃO	VALOR BASE		AJUSTE				CUSTO TOTAL				DIFERENÇA CUSTOS	
	FF	BUD	limite mínimo		limite máximo		limite mínimo		limite máximo		limite mínimo	limite máximo
			FF	BUD	FF	BUD	FF	BUD	FF	BUD		
% de pacientes com exacerbações	61,0%	64,24%	48,80%	51,39%	73,2%	77,09%	81,25	82,93	106,15	108,45	-1,68	-2,30
% de pacientes hospitalizados	4,31%	4,09%	3,45%	3,27%	5,17%	4,91%	87,09	89,09	100,31	102,29	-2,00	-1,99
% encaminhados para UTI	4,62%		3,70%		5,54%		92,71	94,70	94,69	96,68	-1,99	-1,99
Número de consultas para os pacientes que não apresentaram exacerbações	3		2		4		89,80	92,11	97,60	99,27	-2,31	-1,67
Número de consultas para os pacientes que apresentaram exacerbações	4		3		5		87,60	89,27	99,80	102,11	-1,67	-2,31
Preço dos medicamentos utilizados no tratamento;	1,44	1,70	1,15	1,36	1,73	2,04	93,41	95,15	93,99	95,83	-1,74	-1,84
Custo da consulta	10,00		8,00		12,00		86,48	88,21	100,92	102,78	-1,73	-1,86
Custo do pronto-socorro;	37,91		30,32		45,49		89,27	90,82	98,12	100,16	-1,55	-2,04
Custo das Hospitalizações;	1.106,16		884,93		1.327,39		87,88	89,68	99,52	101,30	-1,80	-1,79
Custo das Hospitalizações encaminhados para UTI;	4.076,51		3.261,21		4.891,81		92,71	95,49	94,69	95,49	-2,78	-0,80

TABELA 13: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DA COMPARAÇÃO ENTRE A FLUTICASONA E A BUDESONIDA EM ADULTOS COM A APRESENTAÇÃO SPRAY.

DESCRIÇÃO	VALOR BASE		AJUSTE				CUSTO TOTAL				DIFERENÇA CUSTOS	
	FF	BUD	limite mínimo		limite máximo		limite mínimo		limite máximo		limite mínimo	limite máximo
			FF	BUD	FF	BUD	FF	BUD	FF	BUD		
% de pacientes com exacerbações	61,0%	64,24%	48,80%	51,39%	73,2%	77,09%	81,25	81,50	106,15	107,02	-0,25	-0,87
% de pacientes hospitalizados	4,31%	4,09%	3,45%	3,27%	5,17%	4,91%	87,09	87,66	100,31	100,86	-0,57	-0,56
% encaminhados para UTI	4,62%		3,70%		5,54%		92,71	93,27	94,69	95,25	-0,56	-0,56
Número de consultas para os pacientes que não apresentaram exacerbações	3		2		4		89,80	90,68	97,60	97,84	-0,88	-0,24
Número de consultas para os pacientes que apresentaram exacerbações	4		3		5		87,60	87,84	99,80	100,68	-0,24	-0,88
Preço dos medicamentos utilizados no tratamento;	1,44	2,30	1,15	1,84	1,73	2,76	93,41	95,63	93,99	96,56	-2,22	-2,57
Custo da consulta	10,00		8,00		12,00		86,48	88,81	100,92	103,38	-2,33	-2,46
Custo do pronto-socorro;	37,91		30,32		45,49		89,27	91,42	98,12	100,77	-2,15	-2,64
Custo das Hospitalizações;	1.106,16		884,93		1.327,39		87,88	90,28	99,52	101,91	-2,40	-2,39
Custo das Hospitalizações encaminhados para UTI;	4.076,51		3.261,21		4.891,81		92,71	96,09	94,69	96,09	-3,39	-1,40

TABELA 14: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DA COMPARAÇÃO ENTRE A FLUTICASONA E A BECLOMETASONA EM ADULTOS COM A APRESENTAÇÃO PÓ INALATÓRIO.

DESCRIÇÃO	VALOR BASE		AJUSTE				CUSTO TOTAL				DIFERENÇA CUSTOS	
	FF	BDP	limite mínimo		limite máximo		limite mínimo		limite máximo		limite mínimo	limite máximo
			FF	BDP	FF	BDP	FF	BDP	FF	BDP		
% de pacientes com exacerbações	61,0%	63,16%	48,80%	50,53%	73,2%	75,79%	81,25	82,52	106,15	107,83	-1,27	-1,68
% de pacientes hospitalizados	4,31%	4,16%	3,45%	3,33%	5,17%	4,99%	87,09	88,57	100,31	101,78	-1,48	-1,47
% encaminhados para UTI	4,62%		3,70%		5,54%		92,71	94,19	94,69	96,17	-1,48	-1,48
Número de consultas para os pacientes que não apresentaram exacerbações	3		2		4		89,80	91,49	97,60	98,86	-1,69	-1,26
Número de consultas para os pacientes que apresentaram exacerbações	4		3		5		87,60	88,86	99,80	101,49	-1,26	-1,69
Preço dos medicamentos utilizados no tratamento;	1,44	1,90	1,15	1,52	1,73	2,28	93,41	94,80	93,99	95,56	-1,38	-1,57
Custo da consulta	10,00		8,00		12,00		86,48	87,91	100,92	102,44	-1,43	-1,52
Custo do pronto-socorro;	37,91		30,32		45,49		89,27	90,59	98,12	99,76	-1,31	-1,64
Custo das Hospitalizações;	1.106,16		884,93		1.327,39		87,88	89,36	99,52	100,99	-1,48	-1,47
Custo das Hospitalizações encaminhados para UTI;	4.076,51		3.261,21		4.891,81		92,71	95,18	94,69	95,18	-2,47	-0,49

TABELA 15: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DA COMPARAÇÃO ENTRE A FLUTICASONA E A BECLOMETASONA EM ADULTOS COM A APRESENTAÇÃO SPRAY.

DESCRIÇÃO	VALOR BASE		AJUSTE				CUSTO TOTAL				DIFERENÇA CUSTOS	
	FF	BDP	limite mínimo		limite máximo		limite mínimo		limite máximo		limite mínimo	limite máximo
			FF	BDP	FF	BDP	FF	BDP	FF	BDP		
% de pacientes com exacerbações	61,0%	63,16%	48,80%	50,53%	73,2%	75,79%	81,25	81,09	106,15	106,40	0,16	-0,25
% de pacientes hospitalizados	4,31%	4,16%	3,45%	3,33%	5,17%	4,99%	87,09	87,14	100,31	100,35	-0,05	-0,04
% encaminhados para UTI	4,62%		3,70%		5,54%		92,71	92,76	94,69	94,74	-0,05	-0,05
Número de consultas para os pacientes que não apresentaram exacerbações	3		2		4		89,80	90,06	97,60	97,43	-0,26	0,17
Número de consultas para os pacientes que apresentaram exacerbações	4		3		5		87,60	87,43	99,80	100,06	0,17	-0,26
Preço dos medicamentos utilizados no tratamento;	1,44	0,47	1,15	0,38	1,73	0,57	93,41	93,65	93,99	93,84	-0,24	0,15
Custo da consulta	10,00		8,00		12,00		86,48	86,48	100,92	101,01	0,00	-0,09
Custo do pronto-socorro;	37,91		30,32		45,49		89,27	89,16	98,12	98,33	0,12	-0,21
Custo das Hospitalizações;	1.106,16		884,93		1.327,39		87,88	87,93	99,52	99,56	-0,05	-0,04
Custo das Hospitalizações encaminhados para UTI;	4.076,51		3.261,21		4.891,81		92,71	93,75	94,69	93,75	-1,04	0,94

LIMITAÇÕES

Como em qualquer outro tipo de desenho de estudo ou avaliação onde existem premissas clínicas e analíticas (i.e., estatísticas) envolvidas, a presente análise possui algumas limitações metodológicas que se refletem na interpretação e extrapolação de seus resultados.

O primeiro ponto a ser discutido é o uso de modelos. Estas simulações tentam mimetizar a realidade dos tratamentos e suas consequências clínicas e econômicas. A utilização deste tipo de técnica analítica possui limitações principalmente em relação à combinação de dados de múltiplas fontes, onde estas necessariamente devem andar lado-a-lado para a validação dos resultados produzidos.

O impacto clínico do regime com fluticasona se baseou em dados de apenas três estudos clínicos e na ausência de comparações diretas “head-to-head”, foram utilizados estudos comparando as alternativas ao placebo, sendo realizada assim uma comparação indireta dos resultados. Em contrapartida esses estudos incluídos foram feitos em pacientes com características semelhantes, pacientes com DPOC nos estágios II, III e IV e no mesmo período de tratamento.

Além da ausência de diretrizes nacionais para o tratamento da DPOC, ainda há falta de evidências e consenso com relação às doses de CI usadas. Os estudos e revisões disponíveis não apresentam regularidade de doses e desfechos (exacerbações).

Consideramos, então, as doses encontradas nos estudos que apresentam o desfecho de interesse para o modelo. Entretanto, poderíamos especular que caso doses mais ao centro do intervalo de equipotência fossem utilizadas no modelo, principalmente em relação à budesonida, possivelmente obteríamos resultados ainda mais favoráveis à fluticasona em relação à budesonida.

Para tanto, foram realizadas análises de sensibilidades nos parâmetros clínicos e econômicos para se verificar o grau de a incerteza.

4. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário estima que o cenário atual de tratamento de DPOC estágios II, III e IV com beclometasona e budesonida seja aproximadamente R\$ 345 milhões em 2013. O número potencial de pacientes elegíveis para esses tratamentos no mesmo ano foi de cerca de 600 mil indivíduos adultos. Já para o cenário de tratamento proposto que inclui Flixotide® (fluticasona) no Sistema Único de Saúde junto com beclometasona e budesonida, foi estimado um impacto orçamentário aproximado de R\$ 343 milhões. Já no primeiro ano de introdução de Flixotide® (fluticasona), a uma taxa anual de adoção de 5%, a economia orçamentária foi calculada em R\$ 1,1 milhões a favor da redução de custos.

Seguindo esta tendência de adoção de Flixotide® (fluticasona), ao final de 5 anos, o impacto orçamentário acumulado favorável a redução de custos seria de R\$ 8 milhões.

Dessa forma, a introdução de um novo corticoide inalatório neste mercado possivelmente proporcionaria redução do custo por paciente por dia e impacto orçamentário, incluindo uma nova opção terapêutica aos pacientes com o mesmo perfil de eficácia e segurança da classe em estudo.

Em relação ao custo total do tratamento pudemos demonstrar que a introdução de Flixotide® (fluticasona) no valor proposto para incorporação, não aumenta o custo total do tratamento, apresentando uma tendência de diminuí-lo.

Com base nos resultados apresentados, recomenda-se que Flixotide® (fluticasona) seja introduzido ao sistema de saúde pública, como uma alternativa equivalente clinicamente aos

corticoides inalatórios beclometasona e budesonida, com doses menores para tratamento (equivalência 1:2 com budesonida e beclometasona), que acarretaria custo total por paciente em tratamento também equivalente aos corticoides inalatórios atualmente disponíveis e acrescentando uma opção de dispositivo adicional (Diskus). A inclusão de um novo dispositivo, em forma de Diskus (no caso disponível apenas para a fluticasona), poderia aumentar as possibilidades de escolha dos profissionais da saúde permitindo maior adequação às características e preferências de seus pacientes. Diskus é o único dispositivo inalatório com marcador unitário de dose, permitindo a certificação de que o medicamento foi liberado e quantas doses ainda restam.

Nossos resultados mostram que a introdução da fluticasona não aumenta o custo total do tratamento, apresentando uma tendência de diminuí-lo, quando comparado em doses equipotentes (1:2) dos corticoides inalatórios para o tratamento da DPOC.

Com base nos resultados apresentados, recomenda-se que Flixotide® (fluticasona) seja introduzido ao sistema de saúde pública, como uma alternativa equivalente clinicamente aos corticoides inalatórios beclometasona e budesonida, com evidências científicas consolidadas de doses, eficácia e segurança, que acarretaria custo total por paciente em tratamento também equivalente aos corticoides inalatórios atualmente disponíveis e acrescentando uma opção de dispositivo adicional (diskus).

Além desses benefícios, o medicamento Flixotide® (fluticasona) está disponível também na apresentação aerossol spray e em total conformidade com a RDC 88/2008 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que restringe a fabricação de produtos que utilizam gases propelentes do tipo clorofluorcarbonos (CFC). É importante destacar que hoje não existe uma apresentação em spray de budesonida disponível no Brasil devido à retirada de produtos contendo o propelente CFC do mercado.

Atualmente, as Secretarias de Saúde do Estado de São Paulo e o Distrito Federal preconizam o uso do fármaco fluticasona através de seus PCDTs, juntamente com beclometasona e budesonida, outros corticoides inalatórios disponíveis no arsenal terapêutico para o tratamento de DPOC.

Enfim, a incorporação de Flixotide® (fluticasona) ao SUS colocaria à disposição do paciente uma opção de dispositivo a mais, com eficácia e segurança comprovadas, doses menores para tratamento em relação aos corticoides inalatórios hoje disponíveis e sem acréscimo de custos.

TABELA 16: RESUMO DA EPIDEMIOLOGIA DA DPOC NO BRASIL.

População brasileira acima de 40 anos	63.849.936	%	CENSO, 2010
Prevalência de DPOC	30.643.608	15,8%	NASCIMENTO, 2007
Prevalência de DPOC estágio I (leve)	20.071.563	65,5%	NASCIMENTO, 2007
Prevalência de DPOC estágio II (moderado)	9.162.439	29,9%	NASCIMENTO, 2007
Prevalência de DPOC estágios III e IV (grave e muito grave)	2.328.914	7,6%	NASCIMENTO, 2007
Proporção de beneficiários do SUS	1.978.566	52,30%	IBGE, 2008
Proporção de pacientes em uso de CIs	593.569	30,00%	Premissa

CUSTOS DE TRATAMENTO

Para análise de impacto orçamentário, foi considerado o seguinte cenário proposto: introdução de Flixotide® (fluticasona) no Sistema Único de Saúde a partir de 2013 na taxa de 5% ao ano. Assumiu-se um market share linear para os 4 anos seguintes, totalizando uma cobertura de 25% de mercado em 2017 com Flixotide® (fluticasona). As demais proporções de corticoide inalatórios em 2017 (75% de market share) estariam divididas igualmente entre beclometasona e budesonida (relação 1:1; 47,5%/47,5%). Para a projeção do cenário atual, onde os fármacos disponíveis são somente beclometasona e budesonida, assumiu-se market share igual para os dois produtos (relação 1:1; 50%/50%) durante todos os 5 anos de análise. Esta análise contempla um cenário mais conservador de utilização dos fármacos no tratamento da DPOC, onde não existe maior influência de um ou outro produto e, por conseguinte, maior influência no impacto orçamentário. Análises de sensibilidade testaram essa premissa inicial (i.e., caso base).

Os valores de custo de tratamento diário utilizados nos cálculos foram baseados nos custos médios de ambas as apresentações, pó inalatório e spray, das doses equipotentes dos corticoides inalatórios.

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A Tabela 17 apresenta os dados da análise de impacto orçamentário no cenário proposto.

A análise de impacto orçamentário estima que o cenário atual de tratamento de DPOC estágios II, III e IV com beclometasona e budesonida seja aproximadamente R\$ 345 milhões em 2013. O número potencial de pacientes elegíveis para esses tratamentos no mesmo ano foi de cerca de 600 mil indivíduos adultos. Já para o cenário de tratamento proposto que inclui Flixotide® (fluticasona) no Sistema Único de Saúde junto com beclometasona e budesonida, foi estimado um impacto orçamentário aproximado de R\$ 343 milhões. Já no primeiro ano de introdução de Flixotide® (fluticasona), a uma taxa anual de adoção de 5%, a economia orçamentária foi calculada em R\$ 1,1 milhões a favor da redução de custos. Seguindo esta

tendência de adoção de Flixotide® (fluticasona), ao final de 5 anos, o impacto orçamentário acumulado favorável a redução de custos seria de R\$ 8 milhões.

Tal resultado de impacto orçamentário é dependente de algumas variáveis, sendo principalmente a relação de market share entre beclometasona e budesonida. Outras variáveis também foram influentes como o tamanho da população a ser tratada com corticoide inalatórios, a taxa anual de adoção de Flixotide® (fluticasona) e a proporção de pacientes em uso de corticoide inalatório. Por exemplo, caso a relação de market share entre beclometasona e budesonida seja alterada de 1:1 (47,5%/47,5%) para 3:1 (56,3%/18,8%) em 2017, então o impacto orçamentário ao final de 5 anos de adoção foi calculado em R\$ 3,4 milhões. A Tabela 18 apresenta o resultado da análise de sensibilidade na relação entre o market share de beclometasona e budesonida.

TABELA 17: DISPÊNDIO COM MEDICAMENTOS CALCULADOS PARA CADA CORTICOIDE INALATÓRIO (CASO BASE, MARKET SHARE 1:1, 50%/50% ENTRE BECLOMETASONA E BUDESONIDA).

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	2013	2014	2015	2016	2017
Pacientes elegíveis	593.569	596.536	599.518	602.515	605.527
CENÁRIO ATUAL (2 fármacos)					
Beclometasona					
<i>Market share</i>	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%
Pacientes elegíveis	296.784	298.268	299.759	301.257	302.763
Custo Diário (por paciente)	R\$ 1,19				
Custo Anual (total)	R\$ 128.366.500	R\$ 129.008.367	R\$ 129.653.261	R\$ 130.301.184	R\$ 130.952.567
Budesonida					
<i>Market share</i>	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%
Pacientes elegíveis	296.784	298.268	299.759	301.257	302.763
Custo Diário (por paciente)	R\$ 2,00				
Custo Anual (total)	R\$ 216.652.320	R\$ 217.735.640	R\$ 218.824.070	R\$ 219.917.610	R\$ 221.016.990
CENÁRIO PROPOSTO (3 fármacos)					
Beclometasona					
<i>Market share</i>	47,5%	45,0%	42,5%	40,0%	37,5%
Pacientes elegíveis	281.945	268.441	254.795	241.006	227.072
Custo Diário (por paciente)	R\$ 1,19				
Custo Anual (total)	R\$ 122.462.811	R\$ 116.597.348	R\$ 110.670.208	R\$ 104.680.956	R\$ 98.628.723
Budesonida					
<i>Market share</i>	47,5%	45,0%	42,5%	40,0%	37,5%
Pacientes elegíveis	281.945	268.441	254.795	241.006	227.072
Custo Diário (por paciente)	R\$ 2,00				
Custo Anual (total)	R\$ 205.819.850	R\$ 195.961.930	R\$ 186.000.350	R\$ 175.934.380	R\$ 165.762.560
Fluticasona (adoção 5% anual)					
<i>Market share</i>	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%
Pacientes elegíveis	29.678	59.653	89.927	120.503	151.381
Custo Diário (por paciente)	R\$ 1,44				
Custo Anual (total)	R\$ 15.598.757	R\$ 31.353.617	R\$ 47.265.631	R\$ 63.336.377	R\$ 79.565.854
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO					
Cenário atual	R\$ 345.018.820	R\$ 346.744.007	R\$ 348.477.331	R\$ 350.218.794	R\$ 351.969.557
Cenário proposto	R\$ 343.881.418	R\$ 343.912.895	R\$ 343.936.189	R\$ 343.951.713	R\$ 343.957.137
DIFERENÇA	(R\$ 1.137.402)	(R\$ 2.831.112)	(R\$ 4.541.142)	(R\$ 6.267.081)	(R\$ 8.012.420)

TABELA 18: DISPÊNDIO COM MEDICAMENTOS CALCULADOS PARA CADA CORTICOIDE INALATÓRIO (ANÁLISE DE SENSIBILIDADE, MARKET SHARE 3:1, 75%/25% ENTRE BECLOMETASONA E BUDESONIDA).

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	2013	2014	2015	2016	2017
Pacientes elegíveis	593.569	596.536	599.518	602.515	605.527
CENÁRIO ATUAL (2 fármacos)					
Beclometasona					
Market share	75,0%	75,0%	75,0%	75,0%	75,0%
Pacientes elegíveis	445.176	447.402	449.638	451.886	454.145
Custo Diário (por paciente)	R\$ 1,19	R\$ 1,19	R\$ 1,19	R\$ 1,19	R\$ 1,19
Custo Anual (total)	R\$ 193.362.196	R\$ 194.329.059	R\$ 195.300.265	R\$ 196.276.684	R\$ 197.257.881
Budesonida					
Market share	25,0%	25,0%	25,0%	25,0%	25,0%
Pacientes elegíveis	148.392	149.134	149.879	150.628	151.381
Custo Diário (por paciente)	R\$ 2,00	R\$ 2,00	R\$ 2,00	R\$ 2,00	R\$ 2,00
Custo Anual (total)	R\$ 108.326.160	R\$ 108.867.820	R\$ 109.411.670	R\$ 109.958.440	R\$ 110.508.130
CENÁRIO PROPOSTO (3 fármacos)					
Beclometasona					
Market share	71,3%	67,5%	63,8%	60,0%	56,3%
Pacientes elegíveis	422.917	402.661	382.192	361.509	340.608
Custo Diário (por paciente)	R\$ 1,19	R\$ 1,19	R\$ 1,19	R\$ 1,19	R\$ 1,19
Custo Anual (total)	R\$ 183.693.999	R\$ 174.895.805	R\$ 166.005.095	R\$ 157.021.434	R\$ 147.943.085
Budesonida					
Market share	23,8%	22,5%	21,3%	20,0%	18,8%
Pacientes elegíveis	140.972	134.220	127.397	120.503	113.536
Custo Diário (por paciente)	R\$ 2,00	R\$ 2,00	R\$ 2,00	R\$ 2,00	R\$ 2,00
Custo Anual (total)	R\$ 102.909.560	R\$ 97.980.600	R\$ 92.999.810	R\$ 87.967.190	R\$ 82.881.280
Fluticasona (adoção 5% anual)					
Market share	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%
Pacientes elegíveis	29.678	59.653	89.927	120.503	151.381
Custo Diário (por paciente)	R\$ 1,44	R\$ 1,44	R\$ 1,44	R\$ 1,44	R\$ 1,44
Custo Anual (total)	R\$ 15.598.757	R\$ 31.353.617	R\$ 47.265.631	R\$ 63.336.377	R\$ 79.565.854
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO					
Cenário atual	R\$ 301.688.356	R\$ 303.196.879	R\$ 304.711.935	R\$ 306.235.124	R\$ 307.766.011
Cenário proposto	R\$ 302.202.316	R\$ 304.230.022	R\$ 306.270.536	R\$ 308.325.001	R\$ 310.390.218
DIFERENÇA	R\$ 513.960	R\$ 1.033.143	R\$ 1.558.601	R\$ 2.089.877	R\$ 2.624.208

5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

MEDLINE

Foram realizadas 2 buscas no medline em 06/01/2013.

Na primeira buscaram-se artigos sobre fluticasona em pacientes com DPOC e utilizou-se a seguinte estratégia de busca:

Fluticasone OU Flixotide como palavras do título e COPD como palavra presente em qualquer dos campos.

Na segunda, buscaram-se artigos em que se realizavam comparações diretas entre a Fluticasona e os outros corticoides inalatórios em pacientes com DPOC. Nesta busca utilizou-se a seguinte estratégia:

Fluticasone OU Flixotide como palavra do título, COPD como palavra presente em qualquer dos campos e Budesonide OU Beclomethasone como palavra do título.

A primeira busca resultou em 171 artigos e a segunda em 15 artigos. Dos 15 estudos que compararam diretamente a fluticasona com outros corticoides inalatórios, todos realizaram esta comparação com estas medicações em combinação com LABAs, por exemplo: Budesonida ou Beclometasona + Formoterol e Fluticasona + Salmeterol.

Partridge e colaboradores (24) compararam os efeitos da budesonida + formoterol (320/9 microg) com aquele do salmeterol + fluticasona (50/500 microg) na função pulmonar, nos sintomas e nas atividades matinais em pacientes com DPOC. Realizaram um ensaio clínico controlado duplo cego, multicêntrico, do tipo “cross-over” envolvendo 442 pacientes com DPOC. Após avaliarem os efeitos das medicações por período de 1 semana, separados de 1 a 2 semanas de “washout” entre as medicações, os autores concluíram que ambas as combinações são efetivas no tratamento de pacientes com DPOC. No entanto, a combinação da budesonida + formoterol tem um início mais rápido de ação em comparação ao salmeterol + fluticasona e resultou numa maior melhora na habilidade de realizar atividades matinais, a despeito da menor dose de corticoide inalatório administrada.

Dalby e colaboradores (25) compararam a distribuição da budesonida + formoterol (400/12 microg) com aquele do salmeterol + fluticasona (50/500 microg) em pacientes com DPOC. Realizaram um ensaio clínico controlado duplo cego, multicêntrico, do tipo “cross-over” envolvendo 28 pacientes com DPOC e 27 indivíduos normais. Após avaliarem os efeitos das medicações por período de 1 semana, separados de 4 dias a 2 semanas de “washout” entre as medicações, os autores concluíram que as disponibilidades sistêmicas da budesonida e da fluticasona entre pacientes com DPOC severa e indivíduos normais são similares. Em pacientes com DPOC uma fração maior da fluticasona é liberada no catarro quando em comparação à budesonida.

Blais e colaboradores (26) conduziram estudo para comparar os diferentes desfechos associados com o uso de budesonida + formoterol com aqueles do salmeterol + fluticasona em pacientes com DPOC. Os desfechos avaliados incluíram a frequência de exacerbação, visitas aos departamentos de emergência e hospitalização por DPOC, utilização de medicação e aderência ao tratamento. Acompanhou-se por 1 ano duas cortes de pacientes submetidos a um dos dois esquemas terapêuticos. Os autores concluíram que pacientes tratados com budesonida + formoterol realizam menos visitas a setores de emergência, apresentam menos internações hospitalares por DPOC e utilizam menos doses de medicação anticolinérgica que aqueles tratados com salmeterol + fluticasona no ano que se seguiu a internação hospitalar. No entanto, devido a natureza observacional do estudo, não se pode concluir com certeza que a medicação foi a única responsável pelas diferenças observadas.

Halpin e colaboradores (27) realizaram um comparação entre a budesonida + formoterol e a salmeterol + fluticasona no que se refere a incidência relativa de eventos adversos relacionados à pneumonia, inclusive morte, em pacientes sendo tratados para DPOC. Realizaram uma análise inicial da literatura que não mostrou nenhuma comparação adequada vis-à-vis entre estes dois esquemas terapêuticos, desta forma realizaram uma revisão sistemática a fim de encontrar ensaios clínicos randomizados que propiciassem dados para uma comparação indireta. Os resultados desta comparação indireta dão suporte à hipótese que o esquema utilizando budesonida + formoterol está associado com menos eventos de pneumonia que aquele utilizando salmeterol + fluticasona. As principais limitações da análise realizada são que um único estudo, TORCH, tem um peso grande nos resultados obtidos e que existe heterogeneidade na duração e nas doses utilizadas nos diferentes estudos, apesar que esta heterogeneidade não parece influir nos resultados do estudo. Outra limitação importante é a falta de padrões bem estabelecidos para o diagnóstico de pneumonia nos estudos.

Roberts e colaboradores (28) compararam a efetividade da budesonida + formoterol (BFC) e da salmeterol + fluticasona (FSC) para o tratamento da DPOC no que se refere aos custos, aderência à terapia e utilização no sistema de saúde. Foi realizada uma análise retrospectiva para avaliar os desfechos relacionados à DPOC. Os pacientes iniciando BFC foram pareados em relação aos pacientes FSC. Custo e efetividade foram medidos como o total dos custos em saúde, eventos de exacerbação e aderência à medicação. As diferenças no controle dos sintomas de DPOC foram avaliados utilizando medidas indiretas de solicitação de medicações de resgate e consultas ambulatoriais. Os resultados mostraram que menos pacientes recebendo BFC utilizaram beta agonistas de ação curta e ipatrópio que aqueles recebendo FSC, mas nenhuma diferença expressiva foi vista em outros desfechos clínicos incluindo utilização de tiotróio ou nebulização com beta agonistas de ação curta e consultas ambulatoriais relacionadas ao DPOC ou eventos de exacerbação. Não houve diferença significativa nos custos relacionados ao DPOC nos 6 meses após o início das terapias. Como limitação foi referido que este foi um estudo observacional retrospectivo utilizando dados de solicitação de medicações e consultas e a acurácia do diagnóstico de DPOC não pode ser verificado, nem a informação sobre a severidade da doença. Concluiu-se que para a maior parte dos desfechos de interesse, BFC e FSC mostraram efetividades comparáveis.

Lindberg e colaboradores (29) estudaram o início da broncodilatação após diferentes terapias inalatórias em pacientes com DPOC moderada a severa. Os pacientes foram

randomizados para receber budesonida/formoterol (160/4,5 microg), salmeterol/fluticasone (25/250 microg), salbutamol (100 microg) ou placebo. Os autores concluíram que a budesonida/formoterol tem início de ação broncodilatadora mais rápido que a salmeterol/fluticasona e similar ao salbutamol.

Fahim e colaboradores (21) compararam o efeito de budesonida/formoterol com o da fluticasona/salmeterol em pacientes com DPOC severa. Concluíram que a budesonida e a fluticasona inalatórias não tem efeitos significativamente diferentes na função adrenal em pacientes com DPOC moderado a severo. O perfil de eventos adversos não devem influenciar na escolha da medicação a ser utilizada.

Cazzola e colaboradores (30) compararam a eficácia broncolítica da terapia combinada de salmeterol/fluticasona (50/250 microg) com aquela do formoterol/budesonida (12/400 microg). O estudo observou que todas as diferenças entre os dois conjuntos de medicações não foram significantes, exceto o VEF1 aos 120 e 360 minutos. Os resultados indicaram que a combinação de um LABA com um ICS parece ser efetiva na melhora das limitações das vias aéreas em pacientes com DPOC.

COCHRANE

Foi realizada busca na base de dados cochrane utilizando como estratégia de busca “fluticasone AND COPD”. Foram encontradas 6 referências.

Quatro delas se referiam à comparação de combinações de corticoides inalatórios e beta agonistas de longa ação no mesmo dispositivo de inalação, com placebo ou medicações utilizadas isoladamente.

Uma se referia a comparação de corticoides inalatórios com beta agonistas de longa ação e a última, que poderia ser potencialmente interessante para esta avaliação de incorporação tecnológica, trata-se somente de um protocolo para uma revisão ainda a ser realizada, cujo objetivo é avaliar o risco de pneumonia associada com a utilização de fluticasona e budesonida em pacientes com DPOC.

Desta forma, na pesquisa na base de dados da Cochrane não foram encontradas análises comparando os corticoides inalatórios entre si.

CRD (CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION)

Foi utilizada a estratégia de busca “fluticasone AND COPD” e foram encontradas 3 referências.

Em boletim do CRD (Inhaler devices for the management of asthma and COPD - Effective Health Care - VOLUME 8 NUMBER 1 2003 ISSN: 0965-0288) foram resumidas as evidências científicas sobre a efetividade de dispositivos inalatórios para o manejo de pacientes com asma e DPOC. Na figura abaixo retira do boletim são comparados os preços de alguns corticoides inalatórios nas suas diferentes formas de apresentação.

Table 1: Range and costs of drugs and devices⁵

Drug	Device type	Name	Company	Cost	
Beclometasone dipropionate	pMDI	non-proprietary		£4.61*	
		Becotide [®] 100	A&H	£5.78*	
	pMDI (CFC-Free)	Qvar [®] 50	3M	£4.41*	
		Dry powder	non-proprietary		£5.76*
			Asmabec Clickhaler [®]	Celltech	£5.91*
	Becodisks [®]		A&H	£10.17* (refill cost)†	
	Becotide Rotahaler [®]	£8.04* (refill cost)†			
	Breath actuated	Aerobec 100 Autohaler [®]	3M	£7.22*	
Beclozone Easi-breathe [®]		IVAX	£4.61*		
Breath actuated (CFC-free)	Qvar 50 Autohaler [®]	3M	£4.41*		
Budesonide	pMDI	Pulmicort [®]	AstraZeneca	£5.32*	
	Dry powder	non-proprietary (Cyclohaler)		£9.32*	
		Pulmicort Turbohaler [®]	AstraZeneca	£10.36*	
	Nebuliser solution	Pulmicort Respules [®]		£89.60*††	
Fluticasone propionate	pMDI (CFC-free)	Flixotide Evohaler [®]	A&H	£5.46*	
	Dry powder	Flixotide Accuhaler [®]		£8.96*	
		Flixotide Diskhaler [®]		£12.23* (refill cost)	
		Nebuliser solution		Flixotide Nebules [®]	£56.22*††

* Costs based on 28 days treatment with beclometasone dipropionate 200µg twice daily or equivalent. Assumes that fluticasone dipropionate is twice as potent and that qvar (beclometasone CFC-free) can be substituted at half the dose.⁵

** Costs based on 100 'reliefs' i.e. 200µg of salbutamol (two actuations of pMDI or one dry powder)⁵

† Becotide Becodisks[®] and Rotahaler[®] probably require twice the dose for equivalent efficacy and as such the higher cost figure would apply.

†† Nebulised doses may not be equivalent to the above assumptions as little information is available as to the equivalence of doses between hand-held inhalers and nebulisers (which in themselves are highly variable).

Nesta análise é possível perceber que em 2003 o custo da utilização dos corticoides inalatórios eram bastante semelhantes.

As outras duas referências são publicações sobre metodologia de avaliação de custo efetividade e causas de desperdício de recursos em medicina, mas que não envolvem a comparação da fluticasona com outros corticoides inalatórios.

6. EVIDÊNCIAS DA UTILIDADE CLÍNICA

Já apresentadas na demanda inicial e na análise do Medline.

7. EVIDÊNCIAS DA SEGURANÇA

Ferguson e colaboradores (31) avaliaram o efeito da fluticasona/salmeterol (250/50 microgr) e salmeterol 50 microg na exacerbação moderada a severa em pacientes com DPOC. Em 782 pacientes com DPOC o tratamento com fluticasona/salmeterol reduz a taxa anual de exacerbação moderada a severa em 30,5% em comparação ao salmeterol, o risco da primeira exacerbação em 25% e a taxa anual de exacerbações necessitando de corticoide oral em 40%. Uma taxa mais elevada de pneumonia foi observada no grupo recebendo fluticasona/salmeterol do que naquele recebendo somente salmeterol (7% VS. 4%). Os autores concluíram que a fluticasona/salmeterol é mais efetivo que o salmeterol em reduzir a taxa de exacerbações moderadas a severa em período de 1 ano. O benefício desta redução em relação ao risco de pneumonia tem que ser considerados.

Jenkins e colaboradores (31;32) realizaram uma post-hoc análise da base de dados do estudo TORCH a fim de compreender a eficácia relativa do salmeterol/fluticasona (SFC) e seus componentes nos diversos graus de severidade da DPOC, baseados nos estágios de GOLD. Os autores observaram que em comparação ao placebo, o SFC aumentou o VEF1 e reduziu a taxa de exacerbações em diversos graus de severidade do GOLD. Além disso, o SFC melhora o status de saúde em maior grau que outros tratamentos independentemente dos estágios de GOLD. De maneira semelhante, o SFC reduz o risco de morte nos diversos estágios. O risco de efeitos adversos foi similar entre os diversos tratamentos e aumentam com a severidade da doença. De modo geral, houve uma incidência aumentada de pneumonia nos grupos recebendo fluticasona ou SFC em comparação aos outros tratamentos em todos os estágios de GOLD. Os autores concluem que no estudo TORCH, a utilização de SFC reduz as exacerbações moderadas a severas, melhora o status de saúde e a VEF1 nos diversos estágios de GOLD. O tratamento com SFC pode estar associado com a redução de mortalidade em comparação ao placebo em pacientes com doença em estágio II de GOLD. Os efeitos são similares aqueles relatados para o estudo com um todo. Desta maneira, o SFC é uma opção de tratamento efetivo para pacientes com estágio II de GOLD.

Calverley e colaboradores (10) conduziram um ensaio clínico duplo cego randomizado comparando o salmeterol/fluticasona (50/500 microgramas) com placebo, salmeterol ou fluticasona por um período de 3 anos. Os desfechos primários foram morte, frequência de exacerbações, status de saúde e valores na espirometria. A terapia combinada diminuiu o risco de morte em relação ao placebo em cerca de 17,5% (não estatisticamente significativa). O salmeterol e a fluticasona utilizados isoladamente não reduziram o risco de morte em relação ao placebo. Em comparação ao placebo, a utilização da medicação em conjunto reduz a taxa de exacerbações anuais de 1,13 para 0,85. Não houve diferença na incidência de efeitos colaterais oculares ou ósseos. A probabilidade de apresentar pneumonia como um evento adverso foi mais alto nos pacientes recebendo medicações contendo fluticasona (19,6% na terapia combinada e 18,3% na medicação isolada) que no grupo recebendo placebo (12,3%, $p < 0,001$). Concluem que a redução na mortalidade por todas as causas em pacientes com DPOC utilizando terapia combinada não atinge níveis de significância estatística, no entanto, existe benefícios significativos em todos os outros desfechos.

Anzueto e colaboradores (33) realizaram este estudo randomizado, duplo-cego, para avaliar o efeito da fluticasona/salmeterol 250 /50 mcg (FSC) e 50 mcg de salmeterol (SAL) na frequência de exacerbações moderada / grave. Observaram que tratamento com FSC reduziu significativamente a taxa anual de exacerbações moderada a severa em 30,4% em comparação ao SAL ($p < 0,001$), a taxa anual de exacerbações que exigem corticosteróides orais em 34% ($p < 0,001$) e a taxa anual de exacerbações que necessitaram de hospitalização em 36% ($p = 0,043$). A incidência de eventos adversos foi similar entre os grupos. A incidência de pneumonia foi relatada mais freqüentemente com FSC 250/50 em comparação com SAL (7% x 2%).

Singh e colaboradores (34) realizaram revisão sistemática na literatura e meta-análise para determinar os efeitos do uso prolongado de corticoides inalatórios (ICS) na incidência de pneumonia em pacientes com DPOC. A análise mostrou um aumento significativo do risco de pneumonia com o uso de ICS (RR 1,57, 95% CI 1,41-1,75, $P < 0,0001$). No entanto, o risco aumentado de pneumonia não é acompanhado por um correspondente aumento na mortalidade. Os idosos e aqueles com doença mais grave e VEF1 mais baixos apresentam maior risco de pneumonia. As limitações nos desenhos dos estudos não permitem quaisquer conclusões definitivas sobre as diferenças entre as diferentes classes de ICS. Os autores concluem que os médicos devem considerar o risco de pneumonia na prescrição de ICS para pacientes com DPOC. Estudos futuros são necessários para avaliar se existe diferença na incidência de pneumonia entre as diferentes classes de ICS.

Sin e colaboradores (35) avaliaram o efeito da budesonida no risco de pneumonia em pacientes com DPOC. Foram agrupados dados de sete grandes ensaios clínicos com budesonida (320 a 1280 mcg/dia), com ou sem formoterol, versus controle (placebo ou formoterol sozinho). Os pesquisadores não observaram diferença significativa entre os grupos para a ocorrência de pneumonia como eventos adversos (3% vs 3%; hazard ratio ajustado de 1,05, 95% CI 0,81-1,37) ou como evento adverso sério (1% vs 2%; 0,92, 0,62-1,35), ou no tempo para aparecimento de pneumonia como evento adverso (teste de log-rank 0.94) ou como evento adverso sério (0.61). Os autores concluíram que o tratamento com budesonida por 12 meses não aumenta o risco de pneumonia em pacientes com DPOC.

Wedzicha e colaboradores (36) compararam a eficácia relativa da combinação salmeterol + fluticasona (50/500 microgramas) duas vezes ao dia com o tiotrópio 18 microgramas uma vez ao dia em paciente com DPOC severa ou muito severa. Um total de 1.323 pacientes foram randomizados e seguidos por 2 anos. Os autores observaram que a mortalidade foi significativamente menor no grupo recebendo salmeterol + fluticasona (3%) que no grupo recebendo tiotrópio (6%) – $p = 0,032$. Mais episódios de pneumonia foram relatados no grupo recebendo salmeterol + fluticasona em comparação ao tiotrópio ($p = 0,008$).

Ernst e colaboradores (37) avaliaram se os corticoides inalatórios estão associado com um risco aumentado de pneumonia. Eles realizaram um estudo de caso controle aninhado em uma corte de pacientes com DPOC. A coorte incluiu 175.906 pacientes com DPOC dos quais 23.942 foram hospitalizados por pneumonia durante o seguimento os quais foram pareados com 95.768 controles. A taxa ajustada de hospitalização associada com o uso de corticoide

inalatório foi de 1,7 (95% IC, 1,63 a 1,77) e de 1,53 (95% IC, 1,3 a 1,8) para pneumonia seguida de morte dentro de 30 dias da hospitalização. A taxa de hospitalização por pneumonia foi maior com doses mais elevadas de corticoide, equivalente a 1000 microgramas dia de fluticasona ou mais (2,25; 95% CI, 2,07 a 2,44). Os autores concluíram que a utilização de corticoides inalatórios está associada com elevação de internação por pneumonia e com morte em período de 30 dias seguido a esta internação.

Mapel e colaboradores (38) avaliaram o risco de pneumonia entre pacientes com DPOC utilizando combinação de salmeterol/fluticasone (SFC), corticóides inalatórios (CI), beta 2 agonista de longa ação (B2LA), isoladamente ou em combinação, em comparação àqueles recebendo somente beta 2 agonista de curta ação (B2CA). A população de estudo era composta por 5245 indivíduos utilizando tratamento inalatório para DPOC, identificados de base de dados de três serviços de administração de saúde abrangendo partes diferentes dos EUA. Os autores observaram que em relação aos B2CA o único tratamento associado com um aumento não significativo de pneumonia foi a utilização de CI isoladamente (OR=1,29; 95%CI: 0,96-1,73; $p=0,09$). A utilização de B2LA isoladamente (OR=0,92; 95%CI: 0,69-1,22) ou SFC (OR=1,03; 95%CI: 0,74-1,42) não apresentaram risco aumentado de pneumonia em relação ao B2CA. Os autores concluíram que o tratamento com CI ou com combinação de CI/B2LA não está associado com um risco significativo de desenvolver pneumonia. Este estudo, no entanto, foi patrocinado pela GlaxoSmithKline.

Halpin e colaboradores (27), como já discutido anteriormente, realizaram um comparação entre a budesonida + formoterol e a salmeterol + fluticasona no que se refere a incidência relativa de eventos adversos relacionados à pneumonia, inclusive morte, em pacientes sendo tratados para DPOC. Realizaram uma análise inicial da literatura que não mostrou nenhuma comparação adequada vis-à-vis entre estes dois esquemas terapêuticos, desta forma realizaram uma revisão sistemática a fim de encontrar ensaios clínicos randomizados que propiciassem dados para uma comparação indireta. Os resultados desta comparação indireta dão suporte à hipótese que o esquema utilizando budesonida + formoterol está associado com menos eventos de pneumonia que aquele utilizando salmeterol + fluticasona. As principais limitações da análise realizada são que um único estudo, TORCH, tem um peso grande nos resultados obtidos e que existe heterogeneidade na duração e nas doses utilizadas nos diferentes estudos, apesar que esta heterogeneidade não parece influir nos resultados do estudo. Outra limitação importante é a falta de padrões bem estabelecidos para o diagnóstico de pneumonia nos estudos.

Crim e colaboradores (11) realizaram uma análise post hoc do estudo TORCH visando identificar fatores de risco em potencial para pneumonia neste estudo. Eles observaram uma maior frequência de pneumonia nos pacientes que recebiam fluticasona ou fluticasona+salmeterol em comparação aos pacientes recebendo placebo ou salmeterol. Não foi observado aumento no número de mortes por pneumonia no grupo tratado com fluticasona+salmeterol e não foi possível chegar a conclusões em relação à morte por pneumonia no grupo tratado somente com fluticasona. Os autores concluem que a despeito dos benefícios dos regimes de tratamento contendo corticóides inalatórios no manejo de pacientes com DPOC, os serviços de saúde devem ficar vigilantes a respeito do possível desenvolvimento de pneumonia em pacientes recebendo estas terapias.

CONCLUSÃO

A avaliação destes estudos sobre a segurança da fluticasona mostra que a utilização desta medicação, tanto isoladamente quanto em combinação com salmeterol, parece estar associada a uma incidência maior de pneumonia nos pacientes com DPOC que a utilizam, podendo, inclusive, estar associada a uma maior mortalidade por esta patologia. No entanto, ainda não está definido se este aumento de incidência é maior do que aquele observado com a utilização de outros corticoides inalatórios.

8. ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Não foram encontrados estudos de análise econômica comparando a fluticasona diretamente ou indiretamente com os outros corticoides inalatórios disponíveis no SUS (beclometasona e budesonida) em pacientes com DPOC.

Oba Y e colaboradores (39) avaliaram a relação de custo-efetividade do uso de medicação inalatória em pacientes com DPOC. Construíram um modelo de Markov para estimar os anos de vida ganho ajustados por qualidade (QALY) nos diferentes braços terapêuticos do estudo TORCH (combinação salmeterol/fluticasona [SFC], salmeterol, fluticasona, e placebo). Os resultados mostraram que a estratégia mais custo-efetiva é a utilização do placebo sem terapia de manutenção, mas com broncodilatores de curta duração conforme a necessidade, quando a disposição de pagar (DP) é inferior a 52.800 dólares/QALY e SFC quando a DP exceder esse limite. Quando a não utilização de terapia de manutenção não é um estratégia aceitável, as terapias consideradas mais custo-efetivas são o tratamento com salmeterol quando a DP é inferior a 49.500 dólares/QALY e a utilização de SFC quando a DP exceder esse limite. Os autores concluem que a estratégia mais custo-efetiva em pacientes com DPOC moderado a grave depende de quanto a sociedade está disposta a pagar. Quando o tratamento com broncodilatador de curta ação não proporciona controle adequado, a utilização do salmeterol ou SFC são drogas de escolha, dependendo DP.

Van den e colaboradores (40) randomizaram indivíduos com DPOC para receberem 250 mcg de fluticasona ou placebo duas vezes ao dia. Os principais desfechos foram VEF1, anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e custo médico direto. A análise revelou um ganho significativo no VEF1 naqueles que utilizaram fluticasona. O tratamento precoce resultou em 2,7 QALYs ganhos por 100 indivíduos tratados ($p = 0,17$) e em uma melhora clinicamente relevante na dispnéia (CRQ, $p < 0,03$). As razões de eficácia de custos incrementais foram U\$ 13.016 / QALY. Em conclusão, a intervenção precoce com fluticasona resultou em ganhos significativos para a saúde de relativamente baixo custo financeiro.

Halpern e colaboradores (41) compararam a adesão à medicação entre os pacientes com DPOC que iniciaram o tratamento com tiotrópio ou fluticasona/salmeterol. Eles concluem que os pacientes aderem mais provavelmente à terapia com tiotrópio do que com

fluticasona/salmeterol. A aderência a qualquer uma das terapias está associada com uma redução dos custos médicos e de internação, porém, um aumento dos custos totais relacionados aos problemas respiratórios.

Briggs e colaboradores (42) analisaram a custo-efetividade da fluticasona (FP) para o tratamento da DPOC quando em comparação ao placebo avaliando os dados econômicos de ensaio clínico previamente publicado (Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe [ISOLDE]). Concluíram que a fluticasona inalatória parece ser custo efetiva no tratamento da DPOC.

9. INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) ([WWW.FDA.GOV](http://www.fda.gov)) - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Não foram encontradas análises comparando a fluticasona com outros corticoides inalatórios em pacientes com DPOC. Análises da combinação da fluticasona com salmeterol.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) ([HTTP://WWW.EMA.EUROPA.EU/EMA/](http://www.ema.europa.eu/ema/)) – UNIÃO EUROPÉIA

Não foram encontradas análises comparando a fluticasona com outros corticoides inalatórios em pacientes com DPOC. Análises da combinação da fluticasona com LABA.

NATIONAL CENTRE FOR PHARMACOECONOMICS (NCPE) ([HTTP://WWW.NCPE.IE](http://www.ncpe.ie)) – IRLANDA.

Nenhuma análise encontrada.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE) ([WWW.NICE.ORG.UK](http://www.nice.org.uk)) – REINO UNIDO

For adults and children aged 12 years and older with chronic asthma in whom treatment with an inhaled corticosteroid (ICS) is considered appropriate, the least costly product that is suitable for an individual, within its marketing authorisation, is recommended – “Para adultos e crianças com 12 ou mais anos com asma crônica nas quais o tratamento com corticoide inalatório é considerado apropriado, o produto com menor custo que é considerado

adequado para determinado indivíduo, dentro da sua autorização de comercialização, é recomendado para utilização”.

The BTS/SIGN (British Thoracic Society /Scottish Intercollegiate Guidelines Network) guidelines advise on equivalent doses of the different ICSs. Budesonide and beclometasone dipropionate are considered equivalent on a microgram for microgram basis (1:1 dose ratio). Half the dose of fluticasone propionate, mometasone furoate or ciclesonide in micrograms is equivalent to a given dose of budesonide/beclometasone dipropionate (2:1 dose ratio) – “O guia da BTS/SIGN (Sociedade Torácica Britânica / Rede de Diretrizes Intercollegiadas Escocesa) aconselha sobre as doses equivalentes dos diferentes ICSs. A budesonida e o dipropionato de beclometasona são considerados equivalentes em microgramas (razão de dose de 1:1). Metade da dose do propionato de fluticasona, da ciclesonida ou do furoato de mometasona em microgramas é equivalente a uma dada dose de budesonida / dipropionato de beclometasona (razão de dose de 2:1)”.

DEPARTMENT OF HEALTH AND AGING - THERAPEUTICS GOODS ADMINISTRATION - AUSTRALIAN GOVERNMENT ([HTTP://WWW.TGA.GOV.AU](http://www.tga.gov.au))

Não foram encontradas análises comparando a fluticasona com outros corticoides inalatórios em pacientes com DPOC.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH) ([HTTP://WWW.CADTH.CA](http://www.cadth.ca)) – CANADÁ.

Realizadas análises da fluticasona em combinação com outras terapias, mas não isoladamente em relação a outros corticoides inalatórios. No entanto, a análise de custo utilidade realizada pelo CADTH sugere que a combinação de budesonida+formoterol apresenta menores custos que a combinação fluticasona+salmeterol.

Em análise publicada em maio de 2010 “Triple Therapy for Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease”, disponível no site do CADTH (<http://www.cadth.ca/en/products/health-technology-assessment/publication/1690>) Gaebel e colaboradores concluíram que: a razão de custo-utilidade incremental da terapia tripla (tiotropio +LABA+ICS) comparada com a monoterapia (tiotropio) foi estimado em \$111,458 por QALY. Desta maneira, a terapia tripla será considerada custo efetiva se a sociedade estiver disposta a pagar acima \$111,458 por QALY. Os achados da análise econômica variaram, no entanto, de acordo com o modelo assumido. Por exemplo, dependendo da combinação de LABA +ICS utilizada na estimativa dos custos por QALY, esta estimativa pode variar de \$63,593 (budesonida + formoterol) a \$133,982 (fluticasona + salmeterol).

“The incremental cost-utility ratio of triple therapy (tiotropium plus LABA plus ICS) compared with monotherapy (tiotropium) was estimated to be \$111,458 per QALY. Therefore,

triple therapy would be cost-effective if societies' willingness to pay for a QALY is greater than \$111,458. The economic findings varied, however, according to the model's assumptions. For example, depending on which LABA plus ICS combination drug the triple therapy costs were based on, the incremental cost per QALY of triple therapy ranged from \$63,593 (budesonide plus formoterol) to \$133,982 (fluticasone plus salmeterol)."

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O propionato de fluticasona é um glicocorticóide sintético, com atividade antiinflamatória potente que tem sido utilizado na forma inalatória no tratamento de pacientes com asma e DPOC.

Diversos trabalhos científicos mostram a efetividade do propionato de fluticasona na redução dos sintomas da DPOC quando em comparação ao placebo, e que a efetividade desta medicação é similar àquela de outros corticoides inalatórios e não apresenta diferenças expressivas nos eventos adversos, quando utilizados na mesma equipotência - no que tange a este último critério, o propionato de fluticasona possui uma potência 2 x maior que os outros dois corticoides inalatórios já utilizados no SUS (budesonida e beclometasona). Com relação especificamente ao aumento da incidência de pneumonia, apesar de alguns trabalhos mostrarem o aumento desta incidência com a utilização da fluticasona, não existe comparação direta entre a fluticasona e outros corticoides inalatórios no que se refere a esta incidência. Consideramos, portanto, que tal aumento na incidência de pneumonia deve ser, mais provavelmente, um efeito da classe farmacológica (corticoides inalatórios) e não um efeito específico da fluticasona.

Esta efetividade da medicação levou à sua aprovação para utilização em diversos países como EUA, Canadá, Brasil e União Europeia tanto na sua apresentação isolada quanto em combinação com o salmeterol no mesmo dispositivo de inalação. No Brasil, a utilização do propionato de fluticasona já faz parte do protocolo clínico do tratamento da DPOC em São Paulo, tanto como medicação isolada quanto em combinação com o salmeterol, e nesta última combinação também está disponível em Minas Gerais, Espírito Santo e Alagoas.

No que concerne aos custos, se considerarmos que a potência da fluticasona é duas vezes superior àquela da budesonida e da beclometasona para a obtenção da mesma efetividade clínica, os custos diários da sua utilização, segundo os preços apresentados pelo demandante, seriam inferiores aos das outras duas medicações na apresentação "pó inalatório" e inferior a budesonida na apresentação spray, porém, superior ao da beclometasona nesta última apresentação.

No entanto, nas análises de custo apresentadas no dossiê de incorporação existem vários equívocos metodológicos, como o fato do demandante, apesar de exaustivamente ter referido no texto que as medicações têm efetividade semelhante, levar em consideração na análise as pequenas diferenças obtidas na frequência de episódio de exacerbação derivadas de

estudos individuais, comparando as medicações com placebo e não entre si (ver Tabela 4, Figura 1 e Figura 2 desta análise). Tal postura, por si só, torna toda a análise de custo-minimização inadequada, visto que esta última parte da premissa de não diferença na efetividade clínica. Além disso, as análises de sensibilidade apresentadas também são inadequadas pois comparam vis-à-vis os cenários de menor e maior efetividade e de custos entre as diversas drogas e não levam em conta que as flutuações podem ocorrer em direções diversas, isto é, a efetividade e /ou os custos de uma medicação podem ser na realidade inferior à média apresentada e de outra pode ser superior, desta forma, deveriam ser explorados cenários em que uma menor efetividade e/ou custo de uma medicação fossem comparados a uma maior efetividade e/ou custo de outra medicação. Logo, toda a análise de custo apresentada está inadequada.

No que se refere à análise do impacto orçamentário, vale ressaltar que existe também algumas limitações na metodologia apresentada pelo demandante. Na Tabela 17 desta análise, retirada do dossiê de solicitação de incorporação, por exemplo, não se explica de onde vieram os preços da budesonida e da beclometasona utilizados. Possivelmente foi utilizada uma média entre os preços da forma aerosol e pó das medicações (ver valores apresentados na Tabela 7), no entanto, esta média não leva em consideração o fato de que alguma das apresentações pode ser utilizada mais frequentemente, como, por exemplo, a forma em aerosol da beclometasona, o que diminuiria o custo médio da utilização desta medicação e, portanto, poderia modificar os resultados do impacto orçamentário.

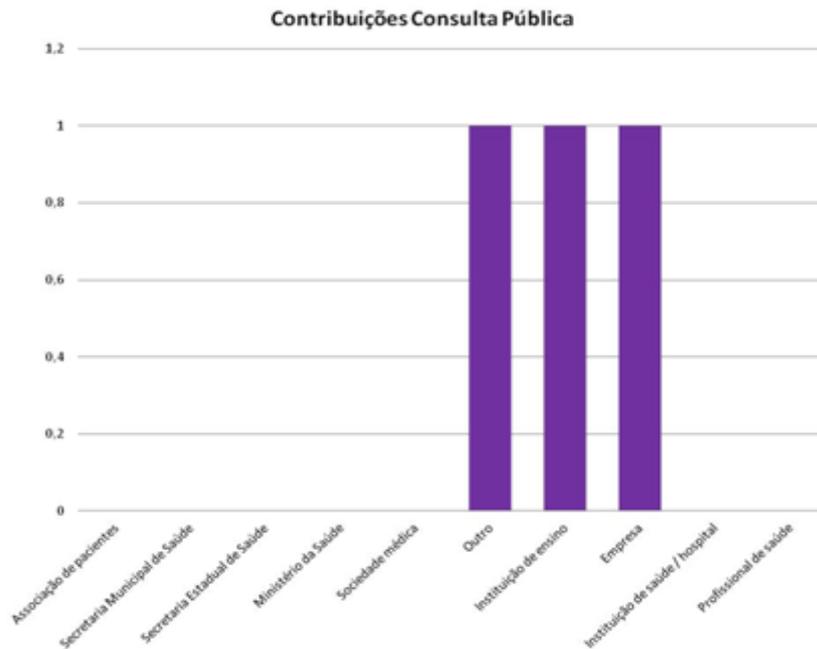
11. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

O plenário da CONITEC, em sua 12ª reunião ordinária, não recomendou a incorporação da fluticasona no SUS para o tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC).

Esta não recomendação foi decorrente, como exposto acima, da inadequação das análises de custo e impacto orçamentário apresentadas pelo demandante.

12. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública recebeu 3 contribuições cuja origem está apresentada no gráfico abaixo.



As sínteses das duas primeiras contribuições foram as seguintes:

1. Medicamento com alta eficácia e custo acessível e baixo efeito colateral.
2. A opção da Fluticasona, sobretudo nos pacientes classe C e D são de extrema importância para o controle dos pacientes, pois os mesmos fazem exacerbações infecciosas muito frequente, sobretudo em nossa região, e os usuários regulares da Fluticasona em dose adequada recorrem menos de crises.

A 3ª contribuição foi apresentada pela própria empresa GLAXOSMITHKLINE Brasil. Os principais pontos abordados nesta contribuição foram:

- A recomendação de incorporar do medicamento Flixotide® (fluticasona) no SUS incrementaria a competitividade do mercado de corticoide inalatórios, reduzindo ainda mais os custos de tratamento acima descritos, gerando impacto positivo nas contas públicas das esferas Federal, Estadual e Municipal.
- Mais uma opção clínica eficaz e segura na escolha de agentes no tratamento de DPOC; Vários estudos clínicos comprovaram o benefício do uso da fluticasona na redução de casos de exacerbações da DPOC.
- O medicamento Flixotide® (fluticasona) está disponível também na apresentação aerossol spray e em total conformidade com a RDC 88/2008 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que restringe a fabricação de produtos que utilizam gases propelentes do tipo clorofluorcarbonos.

- Atualmente, ambos os corticoides inalatórios disponíveis no SUS, beclometasona e budesonida, possuem apresentações em não conformidade com a RDC 88/2008 da ANVISA.

A empresa respondeu, também, às críticas feitas no parecer da CONITEC sobre as análises de custo-minimização e impacto orçamentário apresentadas pela empresa em seu Relatório Técnico. Os principais pontos apresentados pela Glaxo e a resposta da CONITEC estão apresentados a seguir:

- **(MANIFESTAÇÃO GLAXOSMITHKLINE)** Baseando-se em diretriz do Ministério da Saúde, que a análise de custo-minimização poderia ser utilizada, visto que este tipo de análise pode ser aplicada em situações em que exista diferença na efetividade entre as opções terapêuticas, desde que estas diferenças sejam decorrentes de aspectos como aderência, conveniência de uso, conhecimento da tecnologia.
 - **(RESPOSTA CONITEC)** em nenhum momento o demandante mostra que as diferenças de efetividade observadas foram decorrentes dos aspectos citados acima. Aqui vale lembrar, que a alegada diferença na efetividade entre as medicações foi estabelecida pelo próprio demandante, baseando-se em trabalhos que comparavam os corticoides inalatórios com placebo e não entre si. Desta forma, na realidade, a literatura científica existente não permite estabelecer a existência de qualquer diferença em termos de efetividade clínica entre os corticoides inalatórios, sejam estas decorrentes de aspectos como aderência, conveniência de uso e conhecimento da tecnologia, ou decorrentes de diferença no efeito farmacológico.
- **(MANIFESTAÇÃO GLAXOSMITHKLINE)** Baseando-se no custo diário da utilização dos corticoides inalatórios, o demandante coloca em sua manifestação na consulta pública que: "Portanto, independente da perspectiva analítica ou metodológica, seja ela uma simples análise de custo de tratamento ou análise de custo-minimização, o uso do medicamento Flixotide® (propionato de fluticasona) a partir do preço proposto para incorporação, resulta em redução no custo de tratamento e/ou da doença, assim como redução no impacto orçamentário do SUS."
 - **(RESPOSTA CONITEC)** Neste sentido, vale dizer que os custos apresentados pelo demandante referentes à budesonida e à beclometasona são diferentes daqueles realmente praticados na compra pelo governo, (dados do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) do Ministério da Saúde).
 - Beclometasona 250 mg spray: R\$0,49 X R\$0,6 (preço demanda e praticado, respectivamente)
 - Beclometasona 200 mg pó: R\$1,90 X R\$0,90 (preço demanda e praticado, respectivamente)
 - Budesonida 400 mg cápsula: R\$ 1,70 X R\$ 1,52 (preço demanda e praticado, respectivamente)
 - Budesonida 200 mg: R\$ 2,30 X R\$ 1,28 (preço demanda e praticado, respectivamente)

- **(MANIFESTAÇÃO GLAXOSMITHKLINE)** ao contrário do que foi descrito no parecer da CONITEC, a metodologia utilizada para o cálculo dos preços médios da budesonida e beclometasona utilizados na análise do impacto orçamentário foram explicados no item IV da demanda inicial, e este se baseou numa média aritmética simples entre os preços das diversas apresentações.
 - **(RESPOSTA CONITEC)** esta afirmação só corrobora a crítica à análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante, visto que como já havíamos colocado, a análise apresentada não leva em consideração o fato de que alguma das apresentações pode ser utilizada mais frequentemente, como, por exemplo, a forma em aerosol da beclometasona, o que diminuiria o custo médio da utilização desta medicação e, portanto, poderia modificar os resultados do impacto orçamentário.

13. DELIBERAÇÃO FINAL

Informações adicionais para a apreciação da incorporação do medicamento foram levantadas. A empresa GlaxoSmithKline ao submeter sua proposta, colocou aspectos que favoreciam o seu produto como a RDC nº 88/2008 da Anvisa que proibia o uso de medicamentos com clorofluorcarbonos (CFC), por seu potencial de destruição da camada de ozônio e que era o único corticóide inalável aprovado pela Anvisa para crianças a partir de um ano. Em pesquisa realizada pela Anvisa sobre os medicamentos à base de budesonida, fluticasona e beclometasona utilizados para o tratamento da asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), em apresentações inalatórias, constatou-se que, com relação à RDC nº 88/2008, os medicamentos beclometasona e budesonida podem ser encontrados com as duas composições: com e sem CFC, assim a alegação da empresa demandante, atribuindo vantagem ao seu produto, fica sem efeito.

Com relação à faixa etária, esta mesma pesquisa mostrou que nem todos medicamentos especificam a idade, mas podem ser empregados desde que a criança consiga utilizar o produto com a máscara e o espaçador, assim, tanto a beclometasona e budesonida poderiam ser usados por crianças menores do que quatro a cinco anos.

Em relação à pesquisa de preços, foi informado que a empresa registrou na CMED o preço de R\$ 1,03 (dose ou ampola, para fins de comparação), sendo o valor de R\$ 0,46 (dose ou ampola) o menor preço internacional da cesta de seis países, que a CMED toma por referência. Assim, as informações prestadas demonstraram que este medicamento não é melhor nem pior do que os demais, apresentando preço mais alto e, assim, não traria grande benefício de se incluir no SUS.

Após a avaliação das contribuições realizadas na consulta pública, os membros da CONITEC presentes na 16ª reunião ordinária do plenário do dia 06/06/2013 deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação do propionato de fluticasona para o tratamento de DPOC. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 56/2013.

14. DECISÃO

PORTARIA Nº 34, DE 6 DE AGOSTO DE 2013

Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento propionato de fluticasona para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica 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 propionato de fluticasona para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica no 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: DOU nº 151 de 07 de agosto de 2013, pág. 39.

15. 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) Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000 May 13;320(7245):1297-303.
- (8) Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003 Feb 8;361(9356):449-56.
- (9) Calverley PM, Spencer S, Willits L, Burge PS, Jones PW. Withdrawal from treatment as an outcome in the ISOLDE study of COPD. *Chest* 2003 Oct;124(4):1350-6.
- (10) Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007 Feb 22;356(8):775-89.
- (11) Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009 Sep;34(3):641-7.
- (12) Hattotuwa KL, Gizycki MJ, Ansari TW, Jeffery PK, Barnes NC. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Jun 15;165(12):1592-6.
- (13) Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003 Jan;21(1):68-73.

- (14) Weir DC, Bale GA, Bright P, Sherwood BP. A double-blind placebo-controlled study of the effect of inhaled beclomethasone dipropionate for 2 years in patients with nonasthmatic chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1999 Jun;29 Suppl 2:125-8.
- (15) Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003 Dec;22(6):912-9.
- (16) Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996 May;109(5):1156-62.
- (17) Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003 Jan;21(1):74-81.
- (18) Yang IA, Clarke MS, Sim EHA, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease (Review). *CochraneDatabase of Systematic Reviews* [7]. 2012. Ref Type: Journal (Full)
- (19) Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008 Nov 26;300(20):2407-16.
- (20) Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009 Feb 9;169(3):219-29.
- (21) Fahim A, Faruqi S, Wright CE, Kastelik JA, Morice AH. Comparison of the effect of high-dose inhaled budesonide and fluticasone on adrenal function in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Med* 2012 Jul;7(3):140-4.
- (22) Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the Towards a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009 Dec;136(6):1456-65.
- (23) National Institute for Clinical Excellence - NICE. NICE guidance on chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (update). 2010.
- (24) Partridge MR, Schuermann W, Beckman O, Persson T, Polanowski T. Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD. *Ther Adv Respir Dis* 2009 Aug;3(4):1-11.
- (25) Dalby C, Polanowski T, Larsson T, Borgstrom L, Edsbacker S, Harrison TW. The bioavailability and airway clearance of the steroid component of budesonide/formoterol and salmeterol/fluticasone after inhaled administration in patients with COPD and healthy subjects: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2009;10:104.
- (26) Blais L, Forget A, Ramachandran S. Relative effectiveness of budesonide/formoterol and fluticasone propionate/salmeterol in a 1-year, population-based, matched cohort study of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Effect on COPD-related exacerbations, emergency department visits and hospitalizations, medication utilization, and treatment adherence. *Clin Ther* 2010 Jul;32(7):1320-8.

- (27) Halpin DM, Gray J, Edwards SJ, Morais J, Singh D. Budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in COPD: a systematic review and adjusted indirect comparison of pneumonia in randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2011 Jul;65(7):764-74.
- (28) Roberts M, Mapel D, Petersen H, Blanchette C, Ramachandran S. Comparative effectiveness of budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol for COPD management. *J Med Econ* 2011;14(6):769-76.
- (29) Lindberg A, Szalai Z, Pullerits T, Radeckzy E. Fast onset of effect of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease and reversible airway obstruction. *Respirology* 2007 Sep;12(5):732-9.
- (30) Cazzola M, Santus P, Di MF, Boveri B, Castagna F, Carlucci P, et al. Bronchodilator effect of an inhaled combination therapy with salmeterol + fluticasone and formoterol + budesonide in patients with COPD. *Respir Med* 2003 May;97(5):453-7.
- (31) Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. *Respir Med* 2008 Aug;102(8):1099-108.
- (32) Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009;10:59.
- (33) Anzueto A, Ferguson GT, Feldman G, Chinsky K, Seibert A, Emmett A, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. *COPD* 2009 Oct;6(5):320-9.
- (34) Singh S, Loke YK. An overview of the benefits and drawbacks of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:189-95.
- (35) Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjobring U, Thoren A, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009 Aug 29;374(9691):712-9.
- (36) Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Jan 1;177(1):19-26.
- (37) Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Jul 15;176(2):162-6.
- (38) Mapel D, Schum M, Yood M, Brown J, Miller D, Davis K. Pneumonia among COPD patients using inhaled corticosteroids and long-acting bronchodilators. *Prim Care Respir J* 2010 Jun;19(2):109-17.
- (39) Oba Y. Cost-effectiveness of salmeterol, fluticasone, and combination therapy for COPD. *Am J Manag Care* 2009 Apr;15(4):226-32.
- (40) van den BG, Rutten-van Molken MP, Molema J, Tirimanna PR, van WC, van Schayck CP. The cost effectiveness of early treatment with fluticasone propionate 250 microg twice a day in subjects with obstructive airway disease. Results of the DIMCA program. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Dec 1;164(11):2057-66.

(41) Halpern R, Baker CL, Su J, Woodruff KB, Paulose-Ram R, Porter V, et al. Outcomes associated with initiation of tiotropium or fluticasone/salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Patient Prefer Adherence* 2011;5:375-88.

(42) Briggs AH, Lozano-Ortega G, Spencer S, Bale G, Spencer MD, Burge PS. Estimating the cost-effectiveness of fluticasone propionate for treating chronic obstructive pulmonary disease in the presence of missing data. *Value Health* 2006 Jul;9(4):227-35.