

Inclusão da apresentação spray de Formoterol + Budesonida para o tratamento da Asma

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde
Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde
Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-3466
Site: <http://conitec.gov.br/>
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração dos estudos

UNIDADE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ – UATS/HAOC

Bárbara Corrêa Krug – UATS/HAOC
Candice B. Treter Gonçalves – UATS/HAOC
Dr. Paulo Picon – UATS/HAOC
Cecília Menezes Farinasso – UATS/HAOC
Lays Pires Marra – UATS/HAOC
Jessica Yumi Matuoka – UATS/HAOC
Haliton Alves de Oliveira Junior – UATS/HAOC

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Wallace Breno Barbosa – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITIS/SCTIE/MS
Vania Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

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

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, a efetividade e a segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-Científico	Estudo que avalia a eficácia, a efetividade e a segurança da tecnologia em saúde
Avaliação Econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e a prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências.....	21
Figura 2. Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados.....	24
Figura 3. Diagrama de tornado.....	38

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critérios clínicos e funcionais para o diagnóstico de asma.....	11
Quadro 2. Medicamentos disponibilizados para asma no Sistema Único de Saúde (SUS).....	14
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia ^{16,17}	18
Quadro 4. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.	18
Quadro 5. Custos mensais e anuais para as apresentações disponíveis conforme esquemas posológicos previstos nas bulas dos medicamentos registrados na Anvisa - Valores obtidos da CMED.	19
Quadro 6. Custos mensais e anuais para as apresentações disponíveis conforme esquemas posológicos previstos nas bulas dos medicamentos registrados na Anvisa - Valores obtidos da base BPS.....	19
Quadro 7. Estratégia de buscas por evidências nas bases de dados.	20
Quadro 8. Custos anuais médios do caso base considerados na análise.....	35
Quadro 9. Custos unitários dos medicamentos considerados na análise.....	35
Quadro 10. Estimativa de crescimento populacional no Brasil, de 2020 a 2025.	36
Quadro 11. Estimativa da população usuária de formoterol + budesonida no SUS.	36
Quadro 12. Proporções de <i>market share</i>	36
Quadro 13. População do cenário proposto.	37
Quadro 14. Cálculo do caso base em cinco anos.	37
Quadro 15. Cálculo do Cenário proposto em cinco anos.....	37
Quadro 16. Custo incremental do cenário proposto sobre o caso base.....	37
Quadro 17. Variação dos custos mensal e anual conforme a dose.	38
Quadro 18. Medicamentos em combinação em dose fixa (LABA + corticosteroide) potenciais para o tratamento da asma.	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da gravidade da ASMA, adaptados da <i>Global Initiative for Asthma</i> (GINA).*.....	12
Tabela 2. Manejo inicial da asma, opções para adultos e adolescentes, segundo o GINA 2019 ¹ .*	13
Tabela 3. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).	20
Tabela 4. Desfecho: exacerbações.	25
Tabela 5. Desfecho: controle dos sintomas.	25

Tabela 6. Desfecho: função pulmonar (PFE; VEF1)	26
Tabela 7. Desfecho: uso de corticoide oral.	26
Tabela 8. Desfecho: qualidade de vida.....	27
Tabela 9. Desfecho: hospitalizações.....	27
Tabela 10. Desfecho: Eventos adversos.	28
Tabela 11. GRADE para desfechos de eficácia.	32
Tabela 12. GRADE para desfechos de segurança.	33
Tabela 13. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 07 de acordo com a origem.....	44
Tabela 14. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 07 por meio do formulário técnico científico.	44
Tabela 15. Contribuições experiência ou opinião da consulta pública nº 07 de acordo com a origem.	55
Tabela 16. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 07 por meio do formulário de experiência ou opinião.	55



SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITO DE INTERESSES.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	10
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	10
	4.2 Tratamento	11
	4.3 Diretrizes de sociedades médicas e consensos	14
5.	JUSTIFICATIVA DA DEMANDA.....	14
6.	A TECNOLOGIA.....	16
	6.1 Farmacodinâmica.....	16
	6.2 Ficha Técnica.....	16
	6.3 Preço proposto para incorporação	18
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	19
	7.1 Busca e seleção das evidências.....	20
	7.2 Características dos estudos	22
	7.3 Avaliação da qualidade metodológica.....	23
	7.4 Resultados dos estudos por desfechos.....	25
	Eficácia.....	25
	Segurança	28
	7.5 Limitações dos estudos.....	31
	7.6 Qualidade da evidência	31
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	34
	8.1 Métodos.....	34
	8.2 Perspectiva.....	34
	8.3 Horizonte temporal	34
	8.4 Custo do tratamento atual	34
	8.5 Custos do tratamento proposto	35
	8.6 População	35
	8.7 Cenário proposto	36
	8.8 Resultados.....	37
9.	Limitações	39

10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	39
11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	39
12. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	39
13. CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	42
15. CONSULTA PÚBLICA.....	42
15.1 Contribuições técnico-científicas	43
15.1.1 Perfil dos participantes.....	43
15.1.2 Evidência Clínica	44
15.1.3 Avaliação econômica.....	50
15.1.4 Análise de Impacto Orçamentário	51
15.1.5 Outras contribuições técnico-científicas – pessoas jurídicas.....	53
15.2 Contribuições sobre experiência ou opinião	54
15.2.1 Perfil dos participantes.....	54
15.2.2 Experiência como profissional de saúde.....	55
15.2.3 Experiência como paciente	58
15.2.4 Experiência como familiar, cuidador ou responsável	60
15.3 Avaliação global das contribuições	61
16. Recomendação final da Conitec	61
17. DECISÃO	62
REFERÊNCIAS	63



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação da apresentação spray da associação formoterol + budesonida para o tratamento da asma em pacientes atendidos pelo SUS. Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma do Ministério da Saúde (MS). O relatório foi elaborado pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, por meio da parceria com o Ministério da Saúde (MS) via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS). O objetivo do presente trabalho é avaliar a eficácia, a segurança e o impacto orçamentário da incorporação da apresentação spray da associação formoterol + budesonida para o tratamento da asma, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Fumarato de formoterol di-hidratado associado à budesonida spray (Symbicort® Spray, Symbicort® e Vannair®)

Indicação: Tratamento da Asma

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Introdução: De acordo com a Iniciativa Global para Asma (*Global Initiative for Asthma – GINA*)¹, a asma é uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. Afeta tanto adultos quanto crianças e é a doença crônica mais comum entre essas últimas. A base do tratamento é constituída por corticosteroide inalatório associado ou não a um β 2-agonista de longa duração, podendo ser necessário associar β 2-agonista de curta duração ou antagonista muscarínico de longa duração. Considerando as recomendações, associações de medicamentos são disponibilizadas em diferentes dispositivos dosimétricos com inalador único. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma de 2013, a associação de formoterol / budesonida é disponibilizada no Sistema Único de Saúde (SUS) na apresentação cápsula ou pó inalante. A escolha do dispositivo deve considerar fatores relacionados ao paciente, como habilidade e capacidade de uso, para obtenção da máxima efetividade. Consequentemente, a associação formoterol / budesonida em spray poderia representar uma alternativa para pacientes com dificuldades de inspiração e incapacidade de alcance de fluxo inspiratório mínimo.

Pergunta: A associação formoterol / budesonida em spray é uma opção segura e eficaz para o tratamento da asma em comparação com as demais apresentações do medicamento já disponíveis no SUS?

Evidências científicas: Foram identificados três ensaios clínicos randomizados (ECR) que compararam a eficácia e a segurança de formoterol / budesonida nas apresentações spray e pó seco para inalação no tratamento da asma. Os estudos foram realizados em adultos, adolescentes e crianças (≥ 6 anos), e evidenciaram semelhança em desfechos relevantes de eficácia como função pulmonar, qualidade de vida, exacerbações e hospitalizações, sem diferenças no perfil de segurança. Os achados, no entanto, foram obtidos no cenário da pesquisa clínica, em que os pacientes são altamente treinados e monitorados em relação ao uso dos dispositivos.

Avaliação de impacto orçamentário: No caso base, que considerou os medicamentos já incorporados ao SUS para o tratamento da asma, o impacto orçamentário em cinco anos foi de R\$ 424.939.102,13. Para o cenário proposto, que considerou a inclusão do formoterol / budesonida spray, o impacto foi de R\$ 579.431.076,82. Por conseguinte, o impacto orçamentário incremental em cinco anos da incorporação do formoterol / budesonida spray foi de R\$ 154.491.974,69. Deve-se ressaltar, entretanto, que variação na dose utilizada pelos pacientes podem resultar em variações significativas no impacto.

Experiência internacional: Agências de ATS consultadas não indicam um dispositivo inalatório em detrimento de outro no tratamento da asma.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectadas as combinações formoterol + mometasona e indacaterol + mometasona. Ambas administradas por via inalatória.

Considerações finais: Os estudos de comparação de formoterol / budesonida nas apresentações spray e pó seco para inalação não evidenciam diferenças em desfechos de eficácia e segurança entre os dispositivos, tanto em adultos e adolescentes, quanto em crianças com idade ≥ 6 anos. Os desfechos, no entanto, foram mensurados em ambientes altamente controlados, e podem não refletir as dificuldades de adequação e habilidades de uso da prática clínica. Pacientes com dificuldade de inspiração e de alcance de fluxo inspiratório necessário não têm indicação de uso de cápsula ou pó inalante.

Recomendação preliminar da Conitec: Na 94ª reunião ordinária da Conitec, realizada em 03 de fevereiro de 2021, o Plenário deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do fumarato de formoterol di-hidratado associado à budesonida spray para o tratamento da asma. A deliberação considerou o fato das tecnologias avaliadas apresentarem eficácia e perfil de segurança semelhantes e a ausência de evidências que mostrassem benefícios ou melhora da adesão para populações específicas.



Consulta Pública: A consulta pública nº 07 ficou vigente no período entre 18/02/2021 e 09/03/2021. Foram recebidas 1.234 contribuições, sendo 317 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 917 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. A maioria das contribuições recebidas na consulta pública foram com relação a certos grupos de pacientes que apresentam grande chance de não conseguir utilizar corretamente o dispositivo de pó seco com formoterol/budesonida, por falta de coordenação motora, condições físicas, fluxo inalatório inadequado. Estes grupos incluem crianças menores de sete anos de idade, idosos, pacientes com problemas cognitivos e paciente com comorbidade neurológica. Portanto, a apresentação em spray melhoraria a adesão destes pacientes ao tratamento. No entanto, não houve estudos anexados que comprovassem este efeito e não se sabe ao certo o quanto a apresentação em spray irá interferir de forma benéfica no tratamento. Ressalta-se que esta possível melhora clínica não foi quantificada pelos profissionais que apresentaram suas contribuições.

Recomendação final da Conitec: Diante do exposto, o Plenário entendeu que não existem evidências robustas de que o uso do formoterol + budesonida em spray resulte em maior adesão à apresentação já fornecida pelo SUS por grupos específicos. Não foram identificados estudos que comparam as duas apresentações do medicamento e os estudos apresentados eram relativos apenas ao uso do dispositivo de pó seco. Ademais, não foram fornecidas evidências adicionais ou proposta de preço pela empresa fabricante da tecnologia que resultassem em alteração na decisão. Assim, manteve-se a recomendação desfavorável à incorporação do formoterol + budesonida em spray para o tratamento da asma. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 602/2021.

Decisão: Não incorporar o fumarato de formoterol di-hidratado associado à budesonida spray para o tratamento da asma, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme Portaria nº 17, publicada no Diário Oficial da União nº 79, Seção 1, página 329, em 29 de abril de 2021.

4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

De acordo com a Iniciativa Global para Asma (*Global Initiative for Asthma – GINA*)¹, a asma é uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. Esta é definida por histórico de sintomas respiratórios como sibilos, falta de ar, opressão torácica e tosse, acompanhados de variável limitação do fluxo expiratório, que variam em intensidade e frequência¹. A asma afeta tanto adultos quanto crianças e é a doença crônica mais comum entre essas últimas².

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que atualmente há 235 milhões de pessoas com asma no mundo. Ainda, segundo a OMS, 80% das mortes causadas pela asma ocorrem em países classificados como de baixa renda ou média-baixa².

A asma tem um impacto substancial na saúde pública. A asma causa uma estimativa de 250.000 mortes por ano em todo o mundo. Nos EUA, em 2009, 2% dos pacientes com asma foram internados no hospital (> 500 mil admissões) e 8,4% foram tratados em pronto-socorro (mais de dois milhões de visitas)³. Cerca de 53% dos pacientes com asma relatam um ataque de asma no ano anterior e 42% dos pacientes relatam exacerbações que levam a mais de um dia de falta de escola ou trabalho durante esse período⁴.

Populações específicas de pacientes com asma apresentam maiores taxas de mortalidade e morbidade. Nos EUA, a morte por asma é 30% maior no sexo feminino do que no masculino, 75% maior no afro-americano do que no branco e cerca de sete vezes maior em pessoas acima de 65 anos do que nas crianças. As crianças têm taxas mais altas de visitas ao departamento de cirurgia e emergência do médico do que os adultos³.

O diagnóstico da asma é clínico e considera fatores como histórico de sintomas respiratórios e limitação de fluxo respiratório, conforme Quadro 1 a seguir.



Quadro 1. Critérios clínicos e funcionais para o diagnóstico de asma.

Fator diagnóstico	Critérios para diagnóstico de asma
Histórico de sintomas respiratórios	
Sibilância, falta de ar, aperto no peito e tosse (os termos podem variar, por exemplo, crianças podem descrever como respiração pesada).	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente mais do que um tipo de sintoma respiratório (em adultos, tosse isolada raramente é devida a asma). • Sintomas mudam ao longo do tempo e variam em intensidade. • Sintomas são frequentemente piores à noite ou ao acordar. • Sintomas são frequentemente desencadeados por exercício, riso, alérgenos, ar frio. • Sintomas frequentemente surgem ou pioram com infecções respiratórias.
Confirmação de limitação variável do fluxo aéreo expiratório	
Demonstração de variabilidade excessiva do fluxo aéreo expiratório (por um ou mais dos testes abaixo) e limitação do fluxo aéreo expiratório*.	Quanto maiores as variações e quanto mais frequentes elas ocorrem, maior a confiabilidade no diagnóstico. Ao se detectar redução do VEF1, confirmar se a relação VEF1/CVF está também reduzida (<0,75-0,80 em adultos e <0,90 em crianças).
Teste de reversibilidade ao broncodilatador (BD)* - maior sensibilidade se BD suspenso antes do teste: ≥4 horas para BD de curta ação e ≥15 horas para BD de longa ação.	<u>Adultos:</u> aumento no VEF1 de >12% e >200 mL em relação ao valor basal, 10–15 minutos após 200–400 mcg de salbutamol ou fenoterol - maior confiança se aumento >15% e >400 mL. <u>Crianças:</u> aumento no VEF1 acima de >12% do valor previsto.
Varição excessiva no PEF medido duas vezes ao dia durante duas semanas*. Aumento significativo da função pulmonar após 4 semanas de tratamento anti-inflamatório.	<u>Adultos:</u> variabilidade diária diurna do PFE >10%**. <u>Crianças:</u> variabilidade diária diurna do PFE >13%**. <u>Adultos:</u> aumento no VEF1 >12% e >200 mL (ou >20%) no PFE [†] em relação ao valor basal após 4 semanas de tratamento, na ausência de infecções respiratórias.
Teste de broncoprovocação com exercício*.	<u>Adultos:</u> queda no VEF1 de >10% e >200 mL do valor basal. <u>Crianças:</u> queda no VEF1 de >12% do valor previsto, ou >15% no PFE.
Teste de broncoprovocação positivo - geralmente realizado apenas em adultos.	Queda no VEF1 ≥20% do valor basal com doses-padrão de metacolina ou histamina ou ≥15% com hiperventilação, solução salina ou manitol.
Varição excessiva entre consultas* - menos confiável.	<u>Adultos:</u> variação no VEF1 >12% e >200 mL entre consultas, na ausência de infecção respiratória. <u>Crianças:</u> variação no VEF1 >12% ou >15% no PFE entre consultas (pode incluir medidas durante infecções respiratórias).

Legenda: VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; PFE = Pico de fluxo expiratório.

*Esses testes podem ser repetidos durante sintomas ou cedo da manhã; **Adaptado de *Global Initiative for Asthma*, 2019.

4.2 Tratamento

A asma é uma doença que não possui cura e sua gravidade é avaliada retrospectivamente a partir das limitações na vida do paciente, frequência de sintomas e de exacerbações. Além da gravidade, outro aspecto central é o controle dos sintomas da doença (Tabela 1), avaliado dentro de um lapso temporal definido - usualmente nas últimas quatro semanas⁵. É a combinação destes aspectos que define as escolhas terapêuticas para cada paciente (Tabela 2), porém essa é uma doença dinâmica, cujos sintomas podem variar significativamente ao longo do tempo¹. Sendo assim, a monitorização associada à reavaliação dos sintomas e da resposta à terapêutica instituída é parte fundamental para o

tratamento adequado destes pacientes.

Tabela 1. Classificação da gravidade da ASMA, adaptados da *Global Initiative for Asthma* (GINA).*

Severidade da Asma	Sintomas
Intermitente	1-3 exacerbações nos últimos 12 meses Sintomas ≤ 1 vez/semana Acorda à noite < 2 vezes/mês Sem limitações de atividades
Leve – Persistente	4-12 exacerbações nos últimos 12 meses Sintomas várias vezes/semana, mas não mais que 1 por dia Acorda à noite ≥ 2 vezes/mês Às vezes afeta atividades diárias
Moderada – Persistente	>12 exacerbações nos últimos 12 meses Sintomas diários, com melhora ocasional Acorda à noite 1- 2 vezes/semana Às vezes afeta atividades diárias
Grave – Persistente	>12 exacerbações nos últimos 12 meses Sintomas contínuos (diários, sem melhora) Acorda à noite > 2 vezes/semana Sempre afeta atividades diárias

* Adaptado de *the Global Initiative for Asthma* (GINA) 2019. Fonte: <http://www.ginasthma.org>.¹

As opções farmacológicas para tratamento a longo prazo da asma pertencem a duas categorias principais: medicamentos controladores e medicamentos de alívio ou de resgate. Os medicamentos controladores possuem atividade anti-inflamatória e constituem a base do tratamento medicamentoso da asma persistente, sendo o principal deles os corticosteroides inalatórios (CI), considerados os mais efetivos. Além dos CI, outros medicamentos controladores são os corticosteroides orais (CO), os beta 2-agonistas de longa ação (LABA), os antileucotrienos, a teofilina de ação prolongada, o tiotrópio (LAMA) e a imunoterapia com anticorpos monoclonais, anti-IgE ou anti-IL5. Os medicamentos de alívio são usados conforme a necessidade, com o objetivo de atuar rapidamente, revertendo a broncoconstrição e aliviando os sintomas; incluem os beta 2-agonistas inalatórios de curta ação (SABA), os anticolinérgicos inalatórios de curta ação e a teofilina de curta ação, sendo os SABA os medicamentos de escolha para os episódios de exacerbação aguda da asma¹.

Tabela 2. Manejo inicial da asma, opções para adultos e adolescentes, segundo o GINA 2019¹. *

Sintomas apresentados	Tratamento inicial de escolha (preferencial)
Todos os pacientes	Tratamento isolado com B2CA (ou seja, sem CI) não é recomendado
Sintomas infrequentes - menos de 2 vezes/mês	<ul style="list-style-type: none"> • Uso se necessário de doses baixas de CI+formoterol (evidência nível B). Outras opções incluem usar CI sempre que se fizer uso de B2CA em combinação ou em inaladores separados (evidência nível B)
Sintomas de asma ou necessidade de uso de terapia de resgate 2 ou mais vezes/mês	<ul style="list-style-type: none"> • Dose baixa de CI com uso se necessário de B2CA (evidência nível A); ou • Conforme necessário doses baixas de CI+formoterol (evidência nível A). Outras opções incluem ARL/LTRA (menos efetivo que CI - evidência nível A), ou a cada vez que usar CI usar também B2CA, combinados ou em dispositivos separados (evidência nível B). Considere a probabilidade de aderência ao medicamento de manutenção se o tratamento de resgate envolver B2CA.
Sintomas relevantes de asma quase todos os dias; ou acordar devido à crise de asma uma ou mais vezes por semana, especialmente se existem fatores de risco.	<ul style="list-style-type: none"> • Dose baixa de CI+B2LA na manutenção junto a terapia de resgate com CI+formoterol (evidência nível A) ou tratamento de manutenção convencional, associado a esquema se necessário de B2CA (evidência nível A); ou, • Dose média de CI associada ao uso se necessário de B2CA (evidência nível A)
Sintomas de apresentação inicial da asma correspondem a asma grave não controlada ou com exacerbação aguda.	<ul style="list-style-type: none"> • Curso curto de CO, e iniciar tratamento de manutenção regular com doses altas de CI (evidência nível A), ou, dose média de CI+B2LA (evidência nível D)
Antes de começar o tratamento de controle inicial/primário	
<ul style="list-style-type: none"> • Registre os dados para definição de diagnóstico no caso (se possível). • Registre o controle dos sintomas, nível de gravidade, fatores de risco e função pulmonar. • Considere os fatores que podem afetar a escolha dentre as opções disponíveis. • Assegure-se de que o paciente sabe fazer uso correto do inalador. • Agende consulta de reavaliação para seguimento do caso. 	
Após ter estabelecido o tratamento inicial da doença	
<ul style="list-style-type: none"> • Revise o paciente após 2-3 meses, ou antes conforme necessidade/gravidade clínica • Após alcançar um bom controle por 3 meses tentar desescalonar o uso de medicamentos – mais detalhes no GINA 2020. 	

*Adaptação do original publicado pela GINA (www.ginasthma.org)¹.

Legenda: CIs - corticosteróides inalatórios; B2CA - Beta2agonistas de curta ação (*short-acting β_2 -agonists/SABA*); ARL - antagonistas de receptores de leucotrienos; B2LA - Beta2agonistas de longa ação (*long-acting β_2 -agonists/LABA*); Cos - corticosteroides orais; BDP - beclometasona dipropionato; HDM-ITSL - imunoterapia sublingual para ácaros (de poeira doméstica); IL - interleucina.

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Asma (Portaria nº 1.317, de 25 de novembro de 2013)⁵, os medicamentos atualmente recomendados e disponibilizados no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) para a doença estão descritos no Quadro 2.

Quadro 2. Medicamentos disponibilizados para asma no Sistema Único de Saúde (SUS).

Medicamento	Apresentação
Beclometasona	cápsula inalante ou pó inalante de 200 mcg e 400 mcg e aerossol ou spray de 50 mcg e 250 mcg
Budesonida	cápsula inalante de 200 mcg e 400 mcg e pó inalante ou aerossol bucal de 200 mcg
Fenoterol	aerossol de 100 mcg
Formoterol	cápsula ou pó inalante de 12 mcg
Formoterol / budesonida	cápsula ou pó inalante de 12 mcg/400 mcg e de 6 mcg/200 mcg
Salbutamol	aerossol de 100 mcg e solução inalante de 5 mg/ml
Salmeterol	aerossol bucal ou pó inalante de 50 mcg
Prednisona	comprimidos de 5 mg e de 20 mg
Prednisolona	solução oral de 1mg/ml e 3mg/ml

4.3 Diretrizes de sociedades médicas e consensos

Sociedades médicas também recomendam o uso da associação de medicamentos das classes CI e LABA em pacientes adultos e pediátricos com asma, sem orientação clara em relação ao dispositivo de escolha nas diferentes populações^{1,6}. Segundo publicação da Estratégia Global para Manejo e Prevenção da Asma (GINA - *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*), a escolha do dispositivo, dos medicamentos e doses devem ser individualizadas de acordo com preferência do paciente, custo, habilidade de uso, adesão ao tratamento, avaliação de controle dos sintomas e fatores de risco. Para pacientes em uso de dispositivo inalatório pressurizado (spray), há recomendação de uso de espaçadores, visando aumentar a entrega de medicamento, e no caso, de CI, reduzir potenciais efeitos adversos locais, como candidíase oral e disfonia¹. O *Guideline* Britânico de Manejo da Asma recomenda que a prescrição dos dispositivos inalatórios seja efetuada somente após treinamento e demonstração de técnica de uso satisfatória pelo paciente. Em crianças pequenas, aerossol (spray) associado a espaçador é o dispositivo preferido para uso de beta 2-agonistas e CI. Além disso, recomenda-se fortemente evitar a prescrição de mais de um tipo de dispositivo para tratamento de manutenção e resgate, visando evitar confusão, minimizar erros e melhorar desfechos⁶.

5. JUSTIFICATIVA DA DEMANDA

Considerando as recomendações de uso combinado de medicamentos, associações de CI e SABA ou LABA são disponibilizadas no mercado em diferentes dispositivos dosimétricos com inalador único. Estes incluem os aerossóis pressurizados e os inaladores de pó seco, e são considerados de escolha no tratamento da asma, dadas as vantagens sobre a nebulização no que se refere ao potencial para efeitos adversos, facilidade de higienização e portabilidade, entre outros⁵.

Na prática clínica, a escolha do medicamento, do dispositivo inalatório e da respectiva dosagem deve ser baseada na avaliação do controle dos sintomas, nas características do paciente (idade, fatores de risco, capacidade de usar o dispositivo de forma correta e custo), na preferência do paciente pelo dispositivo inalatório, no julgamento clínico e na disponibilidade do medicamento. Portanto, não existe um medicamento, dose ou dispositivo inalatório que se aplique indistintamente a todos os asmáticos⁷. Considerando que a asma é uma condição crônica em que os pacientes utilizam os medicamentos por períodos prolongados, a adesão ao tratamento é uma variável importante, que é influenciada pela facilidade e habilidade no uso do dispositivo⁸.

Inaladores de pó são acionados pela inspiração e não são recomendados para crianças menores de seis anos, nem para casos com sinais de insuficiência ventilatória aguda grave, pois exigem fluxo inspiratório mínimo para disparo do mecanismo e desagregação das partículas do fármaco⁵. Para obtenção da máxima efetividade, a inspiração deve ser profunda e a inalação rápida, forçada e constante, desde o início. Este fator é decisivo, pois uma inalação pouco vigorosa e lenta pode resultar em maior deposição na orofaringe e baixa deposição no pulmão. O fluxo inspiratório necessário situa-se entre os 30-60 L/min, o que, em geral, é dificilmente alcançado por crianças de quatro ou cinco anos de idade^{5,9}. Além disso, a apresentação do medicamento em pó é considerada sensível à umidade. A exalação pelo paciente no dispositivo pode levar à umidificação e obstrução do orifício, diminuindo sua efetividade¹⁰.

Os aerossóis pressurizados (sprays) são os inaladores dosimétricos mais usados na prática. Atualmente, contém na sua formulação o propelente hidrofluoroalcano (HFA), utilizado como alternativa aos clorofluorcarbonetos (CFC), que levam a danos comprovados à camada de ozônio. Para correta utilização do dispositivo, o paciente deve apresentar coordenação entre a ativação do inalador e a inalação. A utilização de inaladores com HFA não descarta a necessidade de espaçadores, especialmente quando são usadas doses médias e altas de corticosteroides^{5,9}. Ambos os dispositivos proporcionam deposição pulmonar, em proporções semelhantes quando os aerossóis dosimétricos são usados com aerocâmara, de forma que uma equivalência de dose 1:1 pode ser utilizada na mudança de dispositivo, preservado o mesmo fármaco⁵.

Algumas publicações sugerem a importância de ofertar mais de um tipo de dispositivo, considerando a falta de habilidade para correta utilização ou contra-indicação ao uso de determinada alternativa¹⁰⁻¹². A necessidade de técnica específica de inalação para adequado uso de cada um dos tipos disponíveis de dispositivos configura uma importante desvantagem da terapia inalatória. O uso de técnica incorreta é comum entre os pacientes em uso de dispositivos em pó para inalação e em dispositivos com inalador pressurizado (spray), e pode resultar na diminuição da liberação dos medicamentos, com potencial redução da efetividade e controle subótimo da doença^{11,12}. Dessa maneira, a disponibilização de mais de um dispositivo inalatório pode representar uma alternativa para pacientes que tenham contra-indicação ou não apresentam habilidade para uso de formoterol + budesonida em inalador de pó seco, apresentação atualmente ofertada no âmbito do SUS.



Sendo assim, a inclusão da apresentação da associação de formoterol e budesonida em dispositivo spray com inalador pressurizado dosimetrado com propelente à base de HFA será avaliada por este relatório, conforme definido em reunião de escopo de revisão do PCDT, considerando tratar-se de uma nova apresentação de uma tecnologia já disponível.

6. A TECNOLOGIA

6.1 Farmacodinâmica

O formoterol é um agonista seletivo dos receptores beta-2-adrenérgicos, que resulta em rápido e prolongado relaxamento do músculo liso brônquico em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito broncodilatador é dose-dependente, com início do efeito dentro de um a três minutos após a inalação. A duração do efeito é de aproximadamente 12 horas após uma dose única^{5,13}.

A budesonida é um glicocorticosteroide que, quando inalado, possui ação anti-inflamatória e dose-dependente nas vias aéreas, resultando em redução dos sintomas e menos exacerbações da asma. A budesonida inalada apresenta menos eventos adversos graves que os corticosteroides sistêmicos. O exato mecanismo responsável pelo efeito anti-inflamatório dos glicocorticosteroides é desconhecido¹³.

A associação de formoterol e budesonida resulta em efeito sinérgico aditivo na redução das exacerbações de asma, e já é ofertada no SUS na apresentação cápsula ou pó para inalação. A disponibilização dos medicamentos na apresentação spray utilizando inalador pressurizado dosimetrado ocorre mediante a utilização do propelente à base de hidrofluoroalcano (HFA), o apaflurano (HFA 227), minimizando o dano à camada de ozônio causada pelo uso de propelentes à base de clorofluorcarbonetos (CFC).

6.2 Ficha Técnica

As informações a seguir são provenientes das bulas dos medicamentos registrados sob os nomes de marca Vannair^{®14} e Symbicort^{®15}.

Contraindicações: Pacientes com hipersensibilidade à budesonida, ao formoterol ou a outros componentes da fórmula.

Precauções: Para minimizar o risco de candidíase orofaríngea, recomenda-se lavar a boca com água após administrar as inalações formoterol + budesonida spray. A associação não deve ser usada para tratar exacerbações severas. Formoterol + budesonida spray deve ser usado com cautela nas seguintes situações:

- pacientes com graves distúrbios cardiovasculares (incluindo anomalias do ritmo cardíaco), *diabetes melitus*, hipocalemia não tratada ou tireotoxicose;
- pacientes com prolongamento do intervalo QTc;
- pacientes com infecções não tratadas, bacterianas, fúngicas, virais, parasitárias ou *herpes simplex* ocular;

- crianças e adolescentes: o benefício do tratamento prolongado com corticosteroides, por qualquer via, deve ser cautelosamente avaliado pelo médico em relação ao possível risco de supressão do crescimento nessa população;
- pacientes provenientes de terapia com corticosteroides orais, terapia corticosteroide de alta dose emergencial ou tratamento prolongado na maior dose recomendada de corticosteroides inalatórios, uma vez que podem permanecer com risco de disfunção adrenal durante um tempo considerável;
- gravidez e lactação: utilizar somente sob orientação médica (categoria de risco C).

Eventos adversos relacionados ao formoterol ou à budesonida:

- Reações comuns (1 a 10%): palpitações, candidíase na orofaringe, cefaleia, tremor, leve irritação na garganta, tosse, rouquidão.
- Reações incomuns (0,1% a <1%): taquicardia, náusea, câibras musculares, tontura, agitação, ansiedade, nervosismo, perturbações do sono.
- Reações raras (0,01% a <0,1%): arritmias cardíacas (fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e extra-sístole), reações de hipersensibilidade imediatas e tardias (dermatite, exantema, urticária, prurido, angioedema e reações anafiláticas), broncoespasmo, equimose, sinais ou sintomas de efeito glicocorticoide sistêmico (catarata e glaucoma).
- Reações muito raras (<0,01%): *angina pectoris*, sinais ou sintomas de efeitos glicocorticosteroides sistêmicos (hipofunção da glândula supra-renal), hiperglicemia, depressão, alterações de comportamento.

O tratamento com beta-2 adrenérgicos pode resultar em aumento dos níveis de insulina, ácidos graxos livres, glicerol e corpos cetônicos (frequência não definida).

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia^{16,17}.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Fumarato de formoterol di-hidratado + budesonida
Nome comercial	Vannair® (referência), Symbicort® (similar)
Apresentação	Suspensão aerossol de 6 mcg fumarato de formoterol di-hidratado /100 mcg budesonida /inalação e 6 mcg fumarato de formoterol di-hidratado /200 mcg budesonida /inalação, em embalagem contendo 1 tubo (inalador pressurizado dosimetrado) contendo 120 doses. Para uso adulto e pediátrico, via inalatória.
Detentor do registro	AstraZeneca do Brasil Ltda (Vannair® e Symbicort®).
Indicação aprovada na ANVISA	- tratamento da asma nos casos em que o uso de uma associação (corticosteroide inalatório com um beta-2 agonista de ação prolongada) é apropriado; - tratamento regular de pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) de moderada a grave, com sintomas frequentes e histórico de exacerbações.
Indicação proposta	Tratamento da asma.
Posologia e Forma de Administração	A dose do medicamento deve ser individualizada conforme a gravidade da doença. Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser titulada para a menor dose que permita manter o controle eficaz dos sintomas. Caso o tratamento de longo prazo seja descontinuado, recomenda-se que a dose seja gradualmente reduzida e não abruptamente interrompida. <u>Adultos (a partir de 18 anos de idade):</u> 6/100 mcg/inalação ou 6/200 mcg/inalação - 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Em alguns casos, uma dose máxima de 4 inalações duas vezes ao dia pode ser requerida como dose temporária de manutenção durante a piora da asma. <u>Adolescentes (12-17 anos):</u> 6/100 mcg/inalação ou 6/200 mcg/inalação - 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Durante a piora da asma, a dose pode temporariamente ser aumentada para o máximo de 4 inalações duas vezes ao dia. <u>Crianças (6-11 anos):</u> 6/100 mcg/inalação - 2 inalações duas vezes ao dia. Dose máxima diária de 4 inalações.

6.3 Preço proposto para incorporação

Foram consultadas várias fontes de dados de compras públicas. A seguir, encontra-se o preço disponível para o Brasil.

Quadro 4. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.

APRESENTAÇÃO	PMVG* (ICMS 18%)		Menor preço por dose praticado em compras públicas**	
	Embalagem	Dose	Embalagem	Dose
6 MCG/DOSE + 100 MCG/DOSE SUSPENSÃO AEROSSOL X 120 DOSES	R\$ 89,50	R\$ 0,75	R\$ 82,00	R\$ 0,68
6 MCG/DOSE + 200 MCG/DOSE SUSPENSÃO AEROSSOL X 120 DOSES	R\$ 94,28	R\$ 0,79	R\$ 49,00	R\$ 0,41

*Preço Máximo de Venda ao Governo da Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED), atualizado em 06/04/2020, disponível em <http://antigo.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.

** conforme Banco de Preços em Saúde (BPS), acesso em 23/06/2020. Período de compra: 23/06/2019 a 23/06/2020 [acessar em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>]

Quadro 5. Custos mensais e anuais para as apresentações disponíveis conforme esquemas posológicos previstos nas bulas dos medicamentos registrados na Anvisa - Valores obtidos da CMED.

Apresentação	Custo (R\$) por regime posológico conforme bulas registradas na Anvisa - CMED PMVG 18% ICMS					
	2 inalações 1 x dia/mensal	2 inalações 1 x dia/anual	2 inalações 2 x dia/ mensal	2 inalações 2 x dia/anual	4 inalações 2 x dia/mensal	4 inalações 2 x dia/anual
6 mcg/dose + 100 mcg/dose suspensão aerossol x 120 doses	44,75	537,00	89,50	1074,00	179,00	2.148,00
6 mcg/dose + 200 mcg/dose suspensão aerossol x 120 doses	47,14	565,68	94,28	1131,36	188,56	2.262,72

Preço Máximo de Venda ao Governo da Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED), atualizado em 06/04/2020, disponível em <http://antigo.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.

Quadro 6. Custos mensais e anuais para as apresentações disponíveis conforme esquemas posológicos previstos nas bulas dos medicamentos registrados na Anvisa - Valores obtidos da base BPS.

Apresentação	Custo (R\$) por regime posológico conforme bulas registradas na Anvisa - Menor Preço compras públicas					
	2 inalações 1 x dia/mensal	2 inalações 1 x dia/anual	2 inalações 2 x dia/ mensal	2 inalações 2 x dia/anual	4 inalações 2 x dia/ mensal	4 inalações 2 x dia/ anual
6 mcg/dose + 100 mcg/dose suspensão aerossol x 120 doses	41,00	492,00	82,00	984,00	164,00	1.968,00
6 mcg/dose + 200 mcg/dose suspensão aerossol x 120 doses	24,50	294,00	49,00	588,00	98,00	1.176,00

Conforme Banco de Preços em Saúde (BPS), acesso em 23/06/2020. Período de compra: 23/06/2019 a 23/06/2020 [acessar em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>]

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Com o objetivo de nortear a busca da literatura para avaliar a eficácia e a segurança da formulação em spray em comparação com as alternativas disponíveis no SUS, foi formulada a pergunta estruturada, de acordo com o acrônimo PICO (População, intervenção, comparador e *outcomes* - desfechos), conforme Tabela 3. Os desfechos de interesse foram: exacerbações, controle dos sintomas, qualidade de vida, hospitalizações, função pulmonar, redução de corticoide oral e segurança, de acordo com a opinião dos especialistas participantes na reunião de escopo do PCDT da Asma.

Pergunta de Pesquisa:

A associação formoterol/budesonida spray é uma opção segura e eficaz para o tratamento da asma em comparação com as demais apresentações do medicamento já disponíveis no SUS?

Tabela 3. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

População	Pacientes adultos e pediátricos (≥ 6 anos) com indicação de uso de formoterol/budesonida
Intervenção (tecnologia)	Formoterol/budesonida spray
Comparação	Formoterol/budesonida cápsula ou pó inalante
Desfechos (Outcomes)	Exacerbações, controle dos sintomas, qualidade de vida, hospitalizações, função pulmonar, redução de corticoide oral, segurança

7.1 Busca e seleção das evidências

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via PubMed) e Embase, com acesso em 28 de outubro de 2020. As estratégias de busca estão descritas no Quadro 7.

Quadro 7. Estratégia de buscas por evidências nas bases de dados.

Base	Estratégia	Localizados	Duplicados	Incluídos
Medline (via PubMed)	("Budesonide/Formoterol") AND ("Asthma"[Mesh]) Filters: English, Portuguese, Spanish	322	60	3
Embase	'budesonide plus formoterol':ti,ab,kw AND asthma AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim)	31		

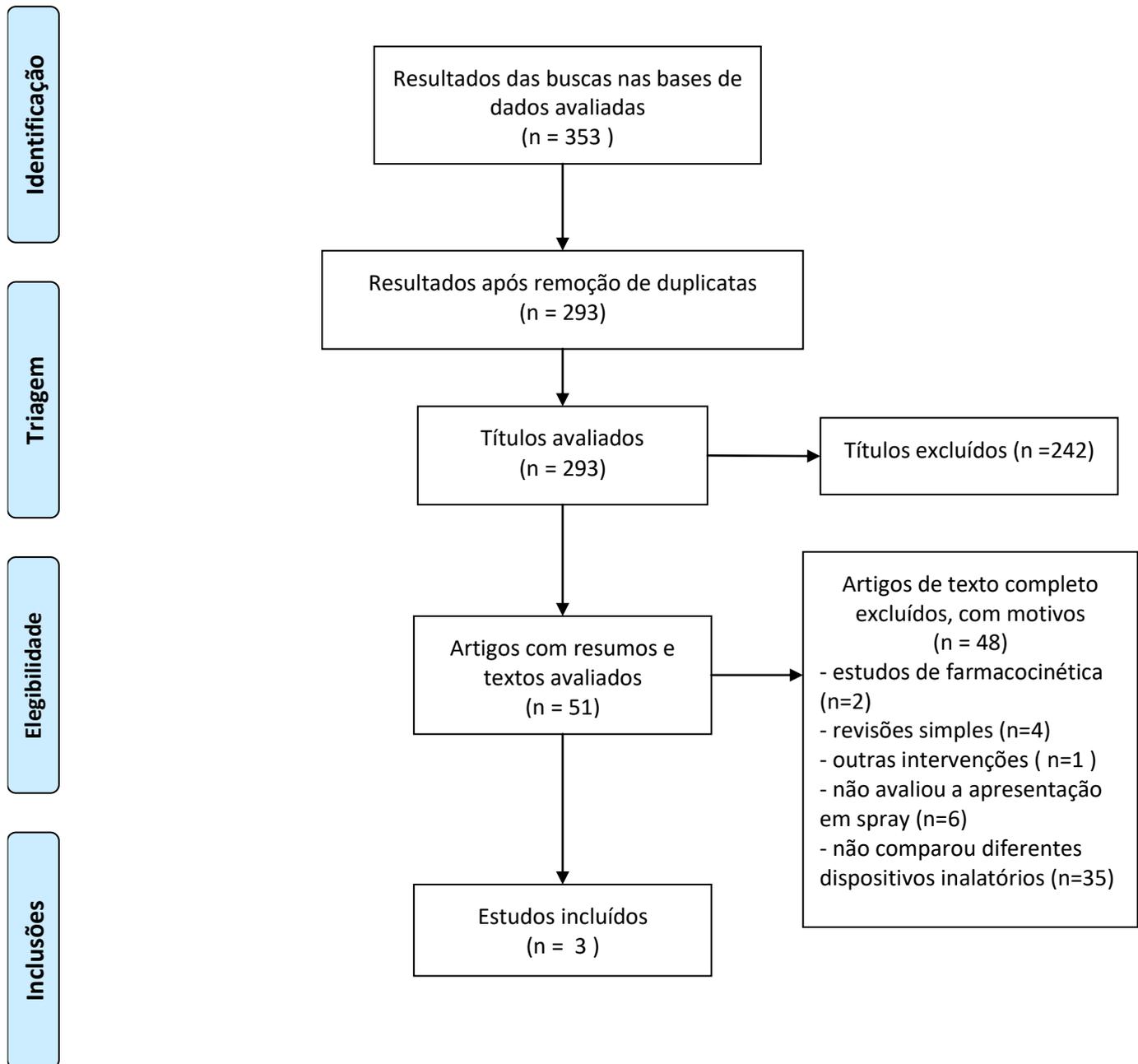
A busca nas bases de dados resultou em 353 referências (322 no PubMed e 31 no Embase), sendo que 60 estavam duplicadas. Foram lidos o título e resumo das 293 referências e selecionadas quatro publicações para avaliação na íntegra. Os critérios de inclusão foram estudos que comparassem a associação formoterol/budesonida spray com formoterol/budesonida cápsula ou pó inalante no tratamento de pacientes com asma. Os motivos de exclusão foram os seguintes: outras intervenções de interesse, outros comparadores ou outros delineamentos de estudo. Ao final, três ECR de avaliação de formoterol/budesonida spray em crianças, adolescentes e adultos foram incluídos (Figura 1).

O processo de seleção dos estudos e avaliação das duplicatas foi feito através do Mendeley. A avaliação inicial dos estudos através do título e resumo foi realizada por um pesquisador. A avaliação dos estudos selecionados para leitura na íntegra foi realizada por dois pesquisadores.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés ou alta qualidade, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés ou baixa

qualidade, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos foram explicitados. Ensaios clínicos randomizados foram avaliados pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – ROB*¹⁸.

Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências.





7.2 Características dos estudos

O ECR duplo cego, *double-dummy*², multicêntrico de **Morice AH e cols (2007)**¹⁴ avaliou a eficácia e a segurança do formoterol / budesonida suspensão aerossol utilizando inalador pressurizado dosimetrado (spray) com propelente à base de HFA em pacientes com asma há mais de 6 meses e idade ≥ 12 anos, em comparação a formoterol/ budesonida pó para inalação e à budesonida spray. Foram incluídos pacientes com volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) entre 50-90% do valor predito normal (pré-broncodilatador), com reversibilidade $\geq 12\%$ do VEF1 após administração de terbutalina 1 mg, e história de uso de corticosteroide inalatório (dose estável entre 500-1600 mcg/dia nos últimos 30 dias), por tempo ≥ 3 meses. Após um período de duas semanas de *run-in* (período de tempo para verificar quais pacientes são mais promissores em termos de adesão ou de resposta terapêutica), durante o qual receberam seus tratamentos usuais, os pacientes foram randomizados em 3 grupos de tratamento, durante 12 semanas: formoterol/budesonida 4,5/160 mcg spray (n=234), formoterol/budesonida 4,5/160 mcg pó inalante (n=229) e budesonida 200 mcg spray (n=217). Todos os grupos receberam o tratamento na posologia duas inalações, duas vezes ao dia. Para manter o cegamento, cada paciente recebeu um dispositivo alternativo como placebo. Os desfechos avaliados foram mudança no pico do fluxo expiratório (PFE) e VEF1 em comparação ao *baseline*, uso de medicamentos de alívio, despertares noturnos em decorrência da asma, escore de sintomas da asma, dias livres de sintomas, dias de controle da asma, mudança no escore de qualidade de vida e segurança.

O segundo ECR, também conduzido por **Morice AH e cols (2008a)**¹⁵, foi um estudo aberto, multicêntrico, com grupos paralelos, que comparou a eficácia e a segurança em longo prazo (52 semanas) entre formoterol / budesonida spray (n=446) e formoterol / budesonida pó inalante (n=227), nas doses 4,5/160 mcg, na posologia 2 inalações, 2 vezes ao dia, em pacientes com asma há mais de 6 meses e idade ≥ 12 anos. Os critérios de inclusão dos pacientes foram: VEF1 $\geq 50\%$ do valor predito pré-broncodilatador, reversibilidade $\geq 12\%$ do VEF1 após administração de terbutalina 1 mg, e história de uso de corticosteroide inalatório (CI) com necessidade de LABA ou SABA por período ≥ 3 meses, com dose estável de CI entre 400-1200 mcg/dia nos últimos 30 dias. Os investigadores foram cegados antes da dispensação, mas não os pacientes, que receberam instruções sobre o uso do dispositivo inalatório para o qual foram randomizados. Os desfechos avaliados foram segurança (eventos adversos e parâmetros laboratoriais), mudança no VEF1 em comparação ao *baseline* e tempo até a primeira exacerbação aguda grave.

O terceiro estudo, conduzido pelo mesmo grupo de pesquisadores (**Morice AH e cols, 2008b**)¹⁶ avaliou as intervenções em pacientes pediátricos com idade entre 6 e 11 anos. O ECR multicêntrico, duplo-cego, *double-dummy*, comparou a associação formoterol / budesonida 4,5/80 mcg na apresentação spray (n=203) com formoterol/ budesonida 4,5/80 mcg pó inalante (n=212) ou budesonida 100 mcg pó inalante (n=207), na posologia 2 inalações, 2 vezes ao dia,

² *Double dummy* é uma técnica usada para comparar medicamentos com aparências muito diferentes (por exemplo, diferentes formas de dosagem). Para isso, os sujeitos tomam dois tipos de medicamentos. Por exemplo, um comprimido deve ser comparado a um suco, um grupo de estudo recebe o comprimido com medicamento ativo e um suco placebo e o grupo de comparação recebe um suco com princípio ativo e um comprimido de placebo.

durante 12 semanas. Para inclusão, os pacientes deveriam ter asma sintomática há pelo menos 6 meses, em uso de CI (375-1000 mcg/dia), com história de broncoconstrição induzida por exercício e PFE \geq 50% do valor predito pré-broncodilatador. Os desfechos avaliados foram mudança no PFE e VEF1 em comparação ao *baseline*, uso de medicamentos de alívio, despertares noturnos pela asma, escore de sintomas da asma, dias livres de sintomas, dias de controle da asma, qualidade de vida e segurança.

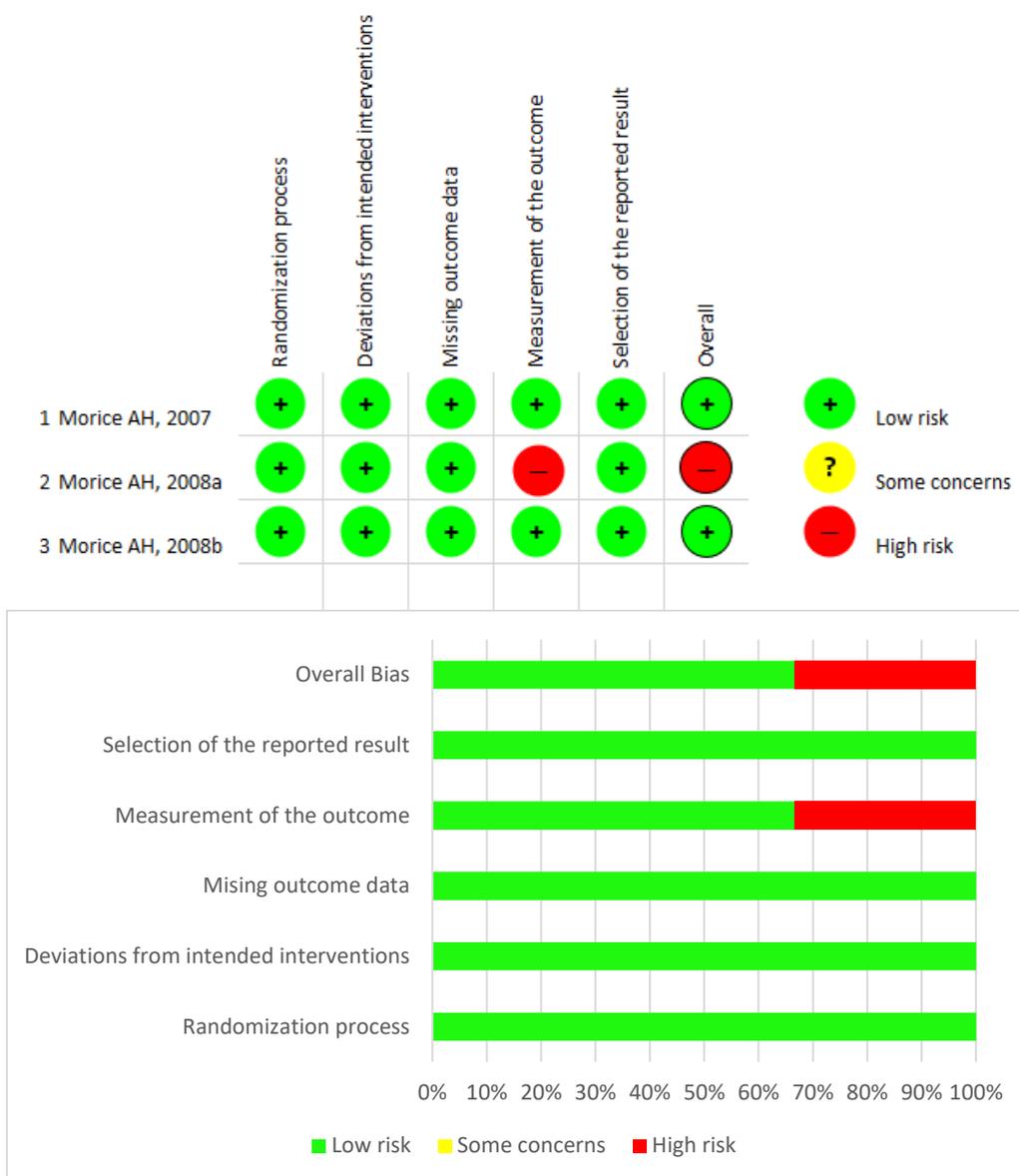
7.3 Avaliação da qualidade metodológica

Os ensaios clínicos incluídos foram avaliados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (ROB-2). Os estudos **Morice AH et al., 2007¹⁴** e **Morice AH et al., 2008b¹⁶** foram classificados com alta qualidade metodológica pois apresentaram baixo risco de viés. Ambos os estudos foram definidos como duplo-cegos, embora não tenha sido descrito claramente se os cuidadores e dispensadores permaneceram cegados. No entanto, visando manter o cegamento, todos os pacientes receberam concomitantemente um dispositivo com placebo (delineamento *double-dummy*). Apesar de não haver comparação estatística, as características da linha de base foram muito semelhantes entre os grupos, sem desequilíbrios aparentes. A comparação entre os diferentes dispositivos de formoterol / budesonida foi definida como objetivo secundário dos estudos, mas o tamanho das amostras foi suficiente para evidenciar a equivalência entre os grupos. A análise comparativa do desfecho primário (mudança no PFE matinal) foi feita tanto por intenção de tratar e por protocolo, e os dados das duas análises foram apresentados, conforme planejamento dos estudos.

O estudo **Morice AH et al., 2008a¹⁵** foi classificado com baixa qualidade metodológica pois apresentou elevado risco de viés. O risco se dá essencialmente em virtude do delineamento aberto do estudo, o que pode ter influenciado os desfechos. Os investigadores, mas não os pacientes, permaneceram cegos até a dispensação do medicamento em estudo. Considerando que o objetivo primário do estudo era segurança, definida por eventos adversos reportados espontaneamente ou em resposta a questionamentos, o conhecimento das intervenções pode ter influenciado os relatos. Não foram efetuadas comparações estatísticas no que se refere às características basais dos pacientes na linha de base, mas não foram observadas diferenças aparentes entre os grupos.

Os três estudos foram patrocinados pela indústria farmacêutica, e não há descrição clara de como isso pode ter influenciado os dados, já que todas as intervenções são produzidas pelo mesmo fabricante. O risco de viés detalhado pode ser visto na Figura 2 a seguir.

Figura 2. Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados.



7.4 Resultados dos estudos por desfechos

Eficácia

Tabela 4. Desfecho: exacerbações.

Estudo (população e duração)	Resultados	Formoterol/budesonida spray	Formoterol/budesonida pó inalante	Diferença	Observação
Morice AH e cols (2008a) ¹⁵ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 52 semanas)	Eventos por paciente	0,13	0,17	p = 0,14	Desfecho secundário do estudo. Tempo até a primeira exacerbação: semelhantes entre os grupos (apresentado em figura Kaplan-Meier,); sem comparação estatística entre os grupos.
	Número de pacientes (%)	48 (11)	29 (11)	Sem análise	
	Número de eventos (número eventos/paciente)	64 (0,143)	43 (0,189)		

Tabela 5. Desfecho: controle dos sintomas.

Estudo (população e duração)	Resultados	Formoterol/budesonida spray	Formoterol/budesonida pó inalante	Diferença	Observação
Morice AH e cols (2007) ¹⁴ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 12 semanas)	Mudança no escore total de sintomas da asma (0 a 6) em comparação ao <i>baseline</i>	- 0,7	- 0,84	Sem análise	A diferença observada entre grupos nos desfechos “dias livres de sintomas” e “dias de controle da asma” ocorreram por melhora adicional dos sintomas da asma durante o dia no grupo formoterol / budesonida pó inalante (dados não apresentados).
	Noites com despertares noturnos por asma (%)	- 16,5	-15,5		
	Dias livres de sintomas ^a (%)	28,0	34,2	p <0,05	
	Dias de controle da asma ^b (%)	26,5	33,1	p <0,05	
Morice AH e cols (2008b) ¹⁶ (crianças de 6 a 11 anos; 12 semanas)	Mudança no escore total de sintomas da asma (0 a 6) em comparação ao <i>baseline</i>	-0,68	-0,77	Não significativa	Não foram apresentados os dados das comparações estatísticas (valores p), somente informado que a diferença entre os grupos não foi significativa para esses desfechos.
	Noites com despertares noturnos pela asma (%)	-7,9	-8,2	Não significativa	
	Dias livres de sintomas ^a (%)	34,9	37,4	Não significativa	
	Dias de controle da asma ^b (%)	35,2	37,6	Não significativa	

Legenda: a. uma noite e um dia livres de sintomas, e sem despertares noturno por asma; b. uma noite e um dia livre de sintomas ou uso de medicamentos de alívio, e sem despertares noturno pela asma.

Tabela 6. Desfecho: função pulmonar (PFE; VEF1).

Estudo (população e duração)	Resultados	Formoterol/budesonida spray	Formoterol/budesonida pó inalante	Diferença	Observação
Morice AH e cols (2007) ¹⁴ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 12 semanas)	PFE: Mudança no PFE médio matinal durante o tratamento em comparação com o <i>baseline</i> (L/min)	+ 28,6*	+31,4*	- 2,8 L/min** (IC 95%: -10,4 a 4,9; p = 0,48)	PFE noturno: comparação estatística somente com grupo que recebeu somente budesonida.
	PFE: Mudança no PFE médio noturno durante o tratamento em comparação com o <i>baseline</i> (L/min)	+24,3*	+25,1*	Sem análise	VEF1: dados apresentados em figura, impossibilitando a extração dos valores. Descrita ausência de diferença significativa entre grupos (dado não apresentado)
Morice AH e cols (2008a) ¹⁵ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 52 semanas)	VEF1: mudança média no VEF1 em comparação com <i>baseline</i> (L)	0,27	0,29	P=0,58	Desfecho secundário do estudo.
Morice AH e cols (2008b) ¹⁶ (crianças de 6 a 11 anos; 12 semanas)	PFE: Mudança no PFE médio matinal durante o tratamento em comparação com o <i>baseline</i> (L/min)	+29,5	+30,2	- 0,7 L/min (IC 95%: -6,0 a 4,6; p = 0,78)	PFE noturno: comparação estatística somente com grupo que recebeu somente budesonida.
	PFE: Mudança no PFE médio noturno durante o tratamento em comparação com o <i>baseline</i> (L/min)	+24,0	+26,3	Sem análise	
	VEF 1: mudança no VEF1 médio em comparação com <i>baseline</i> (L)	0,15	0,18	Sem análise	

Legenda: IC: intervalo de confiança; PFE: pico de fluxo expiratório; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo. Ganho de PFE em relação 'a formulação de budesonida em monoterapia;

**Diferença entre as duas formulações de formoterol/budesonida (pó seco vs. Spray dosimetrado).

Tabela 7. Desfecho: uso de corticoide oral.

Estudo (população e duração)	Resultados	Formoterol/budesonida spray	Formoterol/budesonida pó inalante	Diferença	Observação
Morice AH e cols (2008a) ¹⁵ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 52 semanas)	Pacientes com necessidade de corticoide oral por exacerbação da asma; n (%)	37 (8)	20 (9)	Sem análise	Desfecho secundário do estudo.
	Eventos com necessidade de corticoide oral por exacerbação da asma (n)	49	26		

Tabela 8. Desfecho: qualidade de vida.

Estudo (população e duração)	Resultados	Formoterol/budesonida spray	Formoterol/budesonida pó inalante	Diferença	Observação
Morice AH e cols (2007) ¹⁴ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 12 semanas)	Mudança média no escore <i>Asthma Quality of Life Questionnaire (standardised version)</i> [AQLQ(S)]	+0,65*	+0,76*	Sem análise	Comparações estatísticas somente com grupo que recebeu somente budesonida
	Aumento clinicamente relevante em ≥ 0,5 unidades de escore global AQLQ(S)	52%*	56%*		
Morice AH e cols (2008b) ¹⁶ (crianças de 6 a 11 anos; 12 semanas)	Mudança média no escore <i>Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (standardised version)</i> (PAQLQ(S))	+0,47	+0,60	Sem diferença	Informada ausência de diferença estatisticamente significativa no escore global entre os 3 grupos de tratamentos (dados não apresentados).
	Aumento clinicamente relevante em ≥ 0,5 unidades de escore global PAQLQ(S)	52%	51%	Sem diferença	

*Comparados à budesonida pMDI em monoterapia

Tabela 9. Desfecho: hospitalizações.

Estudo (população e duração)	Resultados	Formoterol/budesonida spray	Formoterol/budesonida pó inalante	Diferença	Observação
Morice AH e cols (2008a) ¹⁵ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 52 semanas)	Pacientes com necessidade de hospitalização ou atendimento em sala de emergência por exacerbação da asma; n(%)	4 (1)	4 (2)	Sem análise	Desfecho secundário do estudo.
	Eventos com necessidade de hospitalização ou atendimento em sala de emergência por exacerbação da asma (n)	4	4		

Tabela 10. Desfecho: Eventos adversos.

Estudo (população e duração)	Resultados	Formoterol/budesonida spray	Formoterol/budesonida pó inalante	Diferença	Observação
Morice AH e cols (2007) ¹⁴ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 12 semanas)	Pacientes com pelo menos um EA; n (%)	70 (30)	66 (29)	Sem análise	Nenhum EA grave foi considerado como relacionado ao tratamento. EA graves grupo spray: menorragia e aumento da atividade das enzimas hepáticas. Descontinuação por EA devido ao agravamento da asma: 1 caso com spray e 2 casos com pó inalante. Não foram registradas mortes no estudo.
	Pacientes com EA relacionado ao tratamento com CI (disfonia ou candidíase oral); n (%)	3 (1,3)	7 (3)		
	Pacientes com EA relacionado ao tratamento com β-agonistas (tremor, palpitação ou cefaleia); n (%)	5 (2,1)	12 (5,2)		
	Pacientes com EA graves; (n)	2	0		
	Pacientes que descontinuaram por EA; (n)	11	4		
Morice AH e cols (2008a) ¹⁵ (adultos e adolescentes ≥ 12 anos; 52 semanas)	Pacientes com pelo menos um EA; n (%)	332 (74)	175 (77)	Sem análise	EA graves relacionados ao tratamento: taquicardia supraventricular e taquicardia ventricular no grupo spray e bigeminia ventricular no grupo pó inalante. Sinais vitais (pulso e pressão sanguínea) e alterações no eletrocardiograma: semelhantes entre os grupos (dados não apresentados). Análise cortisol urinário 24 horas: feita em subgrupo de 85 pacientes. Alteração no intervalo QTc em comparação ao <i>baseline</i> (correção Fridericia): sem diferença entre os grupos (dados não apresentados).
	EA mais frequentes; n (%)				
	Infecção trato respiratório superior	72 (16)	33 (15)		
	Cefaleia	62 (14)	28 (12)		
	Faringite	41 (9)	27 (12)		
	Nasofaringite	37 (8)	25 (11)		
	Influenza	38 (8)	23 (10)		
	Rinite	29 (7)	18 (8)		
	Agravamento da asma	26 (6)	15 (7)		
	Bronquite	21 (5)	14 (6)		
	Rinite alérgica	27 (6)	12 (5)		
	Sinusite	31 (7)	10 (4)		
	Pacientes com EA relacionado ao tratamento com CI; n (%):				
Rouquidão / disfonia	15 (3)	5 (2)			
Candidíase oral	19 (4)	4 (2)			
Pacientes com EA relacionado ao tratamento com β-agonistas; n (%)					
Palpitação	21 (5)	6 (3)			

Estudo (população e duração)	Resultados	Formoterol/budesonida spray	Formoterol/budesonida pó inalante	Diferença	Observação	
	Taquicardia	4 (1)	2 (1)	Sem análise	Não foram registradas mortes no estudo.	
	Tremor	4 (1)	4 (2)			
	Pacientes com EA graves, n (%)	32 (7)	15 (12,3)			
	Agravamento da asma	8 (2)	6 (3)			
	EA grave relacionado ao tratamento; n (%)	2 (0,4)	1 (0,4)			
	Descontinuação por EA, n (%)	12 (3)	2 (1)			
	Cortisol plasmático antes e após tratamento (variação); mmol/L	antes 277 (10-1280); depois 268 (10-2970)	antes 256 (10-1390); depois 236 (10-1410)			cortisol durante o estudo ajustado para país e <i>baseline</i> : maior no grupo spray (p = 0,05).
	Cortisol urinário 24h antes e após tratamento (variação); mmol/L	antes 46 (7-407); depois 48 (9-546)	antes 59 (5-441); depois 49 (9-263)			Sem análise
	Variação na glicose plasmática; mmol/L	-0,01	+0,17			
	Alterações no intervalo QTcb (correção de Bazett) em comparação ao <i>baseline</i>	+1,6	-1,9			Sem diferença
Morice AH e cols (2008b) ¹⁶ (crianças de 6 a 11 anos; 12 semanas)	Pacientes com pelo menos um EA; n (%)	92 (45%)	100 (47%)	Sem análise	EA graves no grupo pó inalante: sinusite aguda e enxaqueca (nenhum considerado como relacionado ao tratamento) Não foram registradas mortes no estudo. Análise cortisol plasmático matinal: feita em subgrupo de 392 pacientes. Análise cortisol urinário 24 horas: feita em subgrupo de 87 pacientes.	
	EA mais frequentes; n (%)					
	Nasofaringite	17 (8)	18 (8)			
	Faringite	13 (6)	12 (6)			
	Infecção trato respiratório superior	12 (6)	11 (5)			
	Agravamento da asma	7 (3)	7 (3)			
	Febre	4 (2)	4 (2)			
	Bronquite aguda	7 (3)	4 (2)			
	Rinite	6 (3)	8 (4)			
	EA graves, n	0	2			
	Descontinuação por EA, n	3	1			
Cortisol plasmático antes e após tratamento (variação); mmol/L	antes 204 (10-687); depois 220	antes 216 (10-810); depois 214				

Estudo (população e duração)	Resultados	Formoterol/budesonida spray	Formoterol/budesonida pó inalante	Diferença	Observação
	Cortisol urinário 24h antes e após tratamento (variação); mmol/L	antes 18 (3-90); depois 23.	antes 25 (5-69); depois 17	p < 0,05	

Legenda: CI: corticosteroide inalatório; EA: evento adverso; IC: intervalo de confiança.



7.5 Limitações dos estudos

Com exceção do estudo de avaliação dos pacientes em longo prazo (MORICE AH, et al 2008a)¹⁵, os estudos incluídos apresentaram alta qualidade metodológica. Todas as evidências analisadas demonstraram semelhança em termos de eficácia (melhora clínica, exacerbações, hospitalização, qualidade de vida, função pulmonar e uso de corticoide oral) e segurança das diferentes apresentações de formoterol/budesonida no tratamento da asma. Os achados, no entanto, foram obtidos em ambientes altamente controlados, em que os pacientes foram adequadamente treinados e monitorados em relação ao uso dos dispositivos. A presença de desfechos de eficácia semelhantes não necessariamente significa que o tipo de dispositivo para um paciente específico não seja um fator relevante, e essa abordagem não foi adotada ou mensurada nos estudos. Os dados obtidos evidenciam que cada dispositivo avaliado pode funcionar igualmente bem no cenário estudado, por pacientes que podem usá-los adequadamente.

7.6 Qualidade da evidência

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A depender do desfecho, a qualidade da evidência variou entre moderada e alta, para os subgrupos específicos avaliados. Para os eventos adversos, devido à falta de comparabilidade e, também, à heterogeneidade entre os estudos, a qualidade da evidência global foi muito baixa, apesar de não haver diferença de efeito entre os grupos avaliados. A seguir, exibimos a graduação da qualidade geral da evidência para os desfechos de eficácia (Tabela 11) e segurança (Tabela 12), para os estudos que apresentaram resultados de comparações entre as diferentes formulações de formoterol + budesonida.

Tabela 11. GRADE para desfechos de eficácia.

Avaliação							Impacto	Certeza da evidência	Importância
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Pico de fluxo expiratório (PEF L/min) - 12 semanas									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	Formoterol+budesonida spray vs. budesonida monoterapia: + 28,6 Formoterol+budesonida pó vs. budesonida monoterapia: +31,4 Formoterol+budesonida spray vs. pó (12 semanas): - 2,8 L/min IC95% -10,4 a 4,9; P=0,48)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Volume expiratório forçado em 1 min (FEV1 em L) - 52 semanas									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	Formoterol+budesonida Spray vs. pó: 0,27 vs. 0,29, p=0,58	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Exacerbação (eventos/paciente) - 52 semanas									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	Formoterol+budesonida spray vs. pó: 0,13 vs. 0,17, p=0,14	⊕⊕⊕○ MODERADA	
Pico de fluxo expiratório (PEF L/min) - 12 semanas apenas no subgrupo de crianças de 6 a 11 anos)									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Formoterol+budesonida Spray vs. pó: +29,5 vs. +30,2; Delta = -0,7 (IC 95% -6,0 a +4,6), p=0,78	⊕⊕⊕⊕ ALTA	

a. A maioria das comparações são relativas aos ganhos dos grupos de terapia combinada (formoterol/budesonida) vs. budesonida monoterapia. Apenas são fornecidos os valores de diferença média ajustada final entre os grupos formoterol/budesonida spray vs. pó para inalação.

b. Estudo aberto de extensão de Morice et al., 2007, subgrupos selecionados

Tabela 12. GRADE para desfechos de segurança.

Avaliação							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineament o do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Fomoterol+budes onida pMDI	Fomorterol+budes onida DPI para asma	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos adversos												
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	495/870 (56.9%)	341/668 (51.0%)	RR 1.00 (0.82 para 1.22)	0 menos por 1.000 (de 92 menos para 112 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Eventos adversos - Adultos - 12 semanas												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	82/217 (37.8%)	66/229 (28.8%)	RR 1.31 (1.01 para 1.71)	89 mais por 1.000 (de 3 mais para 205 mais)	⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos - Adultos - 52 semanas												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	332/446 (74.4%)	175/227 (77.1%)	RR 0.97 (0.88 para 1.06)	23 menos por 1.000 (de 93 menos para 46 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos adversos - Crianças - 12 semanas												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	81/207 (39.1%)	100/212 (47.2%)	RR 0.83 (0.66 para 1.04)	80 menos por 1.000 (de 160 menos para 19 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

a. Um dos estudos (Morice et al., 2008a) se trata de um estudo de extensão open-label até 52 semanas, com subgrupos diferentes dos estudos randomizado original (Morice et al., 2007)

b. Existe significativa heterogeneidade estatística (I²=71%) para a meta-análise global, com alta heterogeneidade entre os subgrupos analisados. O estudo original tende a favorecer a formulação em pó, já as demais não mostram diferenças. O estudo de Morice et al., 2008b avaliou apenas o subgrupo de crianças.

c. Considerando a magnitude da variação do risco absoluto, existe grande incerteza quanto à possibilidade de acontecerem EA, haja vista que o IC95% para o risco absoluto compreende considerável benefício e malefício



8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1 Métodos

A análise seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário, do Ministério da Saúde¹⁹. Considerou-se a modelagem estática para a presente análise, com a multiplicação do custo individual da nova intervenção pelo número de indivíduos com indicação para o uso. Ademais, para estimar a população de interesse, foi utilizado o método de demanda aferida, utilizando dados do Sabeis (Sala Aberta de Inteligência em Saúde)²⁰.

8.2 Perspectiva

A presente AIO abordou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), conforme recomendado pelas Diretrizes do Ministério da Saúde¹⁹.

8.3 Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2021 a 2025), conforme preconizado pelas Diretrizes Metodológicas de AIO, do Ministério da Saúde¹⁹.

8.4 Custo do tratamento atual

Os custos dos medicamentos incluídos na análise foram coletados do Banco de Preços em Saúde (BPS), sendo obtidos pelo menor preço praticado para compras públicas estaduais nos últimos 18 meses (consulta em janeiro de 2021). Para estimar o custo do tratamento medicamentoso, foram consideradas as apresentações farmacêuticas registradas na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). A bula de qualquer uma das apresentações cita que a posologia de cada paciente varia conforme os resultados clínicos e uma dose média seria a de duas inalações/doses duas vezes ao dia. No entanto, cabe destacar que essa dose pode variar de uma até a dose máxima de oito inalações por dia. Com base nestes dados, os custos médios mensal e anual podem ser vistos no Quadro 8.

Quadro 8. Custos anuais médios do caso base considerados na análise.

Medicamento	N doses/cap	Custo por dose	Custo cx	Doses mensais	Custo médio mensal	Custo médio por ano	Fonte
fb_12_400_cap*	60	R\$ 0,46	R\$ 27,60	120	R\$ 55,20	R\$ 662,40	BPS, busca 19/08/2019 a 19/01/2021, pregão do estado da PB 31/08/2019
fb_12_400_po	60	R\$ 0,23	R\$ 13,57	120	R\$ 27,14	R\$ 325,68	BPS, busca 19/08/2019 a 19/01/2021, pregão do estado do ES12/03/2020
fb_6_200_po	60	R\$ 0,17	R\$ 10,20	120	R\$ 20,40	R\$ 244,80	BPS, busca 19/08/2019 a 19/01/2021, pregão do estado do GO 17/10/2019
fb_6_200_cap**	60	R\$ 0,54	R\$ 32,61	120	R\$ 65,22	R\$ 782,64	SIASG, busca 19/08/2019 a 19/01/2021, pregão do INC 20/10/2020

Observações:

*No BPS não foi informado o número de cápsulas por apresentação. Sendo assim, e adotando o princípio de economicidade, utilizamos 60 cápsulas, número este que corresponde ao maior número de cápsulas por apresentação.

**Adotamos o valor informado pelo INC, pois os valores de pregão informados no BPS não eram relativos a compras estaduais e apresentavam valores maiores.

Legenda: cap, cápsula; fb, formoterol + budesonida

8.5 Custos do tratamento proposto

Da mesma forma, os custos dos medicamentos incluídos na análise foram coletados do BPS, sendo obtidos pelo menor preço praticado para compras públicas estaduais nos últimos 18 meses. A dose média considerada também foi de duas inalações/doses duas vezes ao dia (Quadro 9).

Quadro 9. Custos unitários dos medicamentos considerados na análise.

Medicamento	N doses/cap	Custo por dose	Custo cx	Doses mensais	Custo médio mensal	Custo médio por ano	Fonte
aer_fb_6_200	120	R\$ 0,57	R\$ 68,50	120	R\$ 68,50	R\$ 822,00	BPS, busca 19/08/2019 a 19/01/2021, pregão do estado de MG 22/08/2019
aer_fb_6_100	120	R\$ 0,68	R\$ 82,00	120	R\$ 82,00	R\$ 984,00	BPS, busca 19/08/2019 a 19/01/2021, pregão do estado do PR 04/08/2021

Legenda: aer, spray; fb, formoterol + budesonida

8.6 População

Mediante consulta ao IBGE, estimou-se o crescimento populacional no Brasil (Quadro 10). Para estimar a população elegível, estimou-se a demanda aferida de pacientes usuários de formoterol + budesonida em qualquer concentração no ano de 2020²⁰. Aplicou-se, então, as taxas de crescimento populacional à demanda aferida de 2020

(Quadro 11). As proporções de uso das quatro apresentações disponíveis no SUS serão consideradas como premissa para construção do cenário proposto.

Quadro 10. Estimativa de crescimento populacional no Brasil, de 2020 a 2025.

Anos	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Projeção populacional	103.527.689	104.271.843	104.990.487	105.681.529	106.345.043	106.981.304
Delta (maior-menor)	-	744.154	718.644	691.042	663.514	636.261
% de crescimento	-	0,718	0,689	0,658	0,627	0,598
Fator de multiplicação	-	1,007187971	1,006892024	1,006581949	1,006278429	1,005982987

Quadro 11. Estimativa da população usuária de formoterol + budesonida no SUS.

Apresentação	Proporção por apresentação	2020	2021	2022	2023	2024	2025
		Formoterol + budesonida 12mcg/ 400mcg cápsula	39,16%	68.899	69.394	69.873	70.332
Formoterol + budesonida 12mcg/ 400mcg pó inalante	49,56%	87.188	87.815	88.420	89.002	89.561	90.097
Formoterol + budesonida 6mcg/ 200mcg pó inalante	6,62%	11.661	11.745	11.826	11.904	11.978	12.050
Formoterol + budesonida 6mcg/ 200mcg cápsula	4,64%	8.163	8.222	8.278	8.333	8.385	8.435

8.7 Cenário proposto

Conservando a divisão da população elegível entre as apresentações já disponíveis, adicionou-se as duas novas apresentações. Para o primeiro ano após a possível incorporação, as apresentações já disponíveis seriam responsáveis por 70% do consumo, e as novas, por 30% (15% para cada uma). A participação no mercado das novas apresentações aumentaria de 30% a 50% no decorrer dos cinco anos (Quadro 12). Essas proporções foram, então, multiplicadas pelas estimativas da população usuária de formoterol + budesonida presentes no Quadro 11 para estimar a população do cenário proposto.

Quadro 12. Proporções de *market share*.

Apresentação	2020	2021	2022	2023	2024	2025
fb_12_400_cap	39,17%	27,42%	25,46%	23,50%	21,54%	19,58%
fb_12_400_po	49,56%	34,69%	32,22%	29,74%	27,26%	24,78%
fb_6_200_po	6,63%	4,64%	4,31%	3,98%	3,65%	3,31%
fb_6_200_cap	4,64%	3,25%	3,02%	2,78%	2,55%	2,32%
aer_fb_6_200	-	15,00%	17,50%	20,00%	22,50%	25,00%
aer_fb_6_100	-	15,00%	17,50%	20,00%	22,50%	25,00%

Legenda: aer, spray; cap, cápsula; fb, formoterol + budesonida

Quadro 13. População do cenário proposto.

Apresentação	2021	2022	2023	2024	2025
fb_12_400_cap	48.576	45.417	42.199	38.926	35.599
fb_12_400_po	61.470	57.473	53.401	49.258	45.048
fb_6_200_po	8.221	7.687	7.142	6.588	6.025
fb_6_200_cap	5.755	5.381	5.000	4.612	4.218
aer_fb_6_200	26.576	31.219	35.914	40.657	45.445
aer_fb_6_100	26.576	31.219	35.914	40.657	45.445

Legenda: aer, spray; cap, cápsula; fb, formoterol + budesonida

8.8 Resultados

Mantendo-se o cenário atual, com o uso das quatro apresentações já disponíveis no SUS, ao final de cinco anos, o custo total seria de R\$ 424.939.102,13 (Quadro 14). Adicionando-se as duas apresentações de formoterol + budesonida spray, respeitando os Market share discutidos anteriormente, o impacto orçamentário em cinco anos seria de R\$ 579.431.076,82 (Quadro 15). Dessa forma, o impacto incremental em cinco anos seria de R\$ 154.491.974,69 (Quadro 16).

Quadro 14. Cálculo do caso base em cinco anos.

Apresentação	2021	2022	2023	2024	2025
fb_12_400_cap	R\$ 45.966.747,22	R\$ 46.283.551,13	R\$ 46.588.187,09	R\$ 46.880.687,72	R\$ 47.161.174,26
fb_12_400_po	R\$ 28.599.493,06	R\$ 28.796.601,44	R\$ 28.986.139,19	R\$ 29.168.126,61	R\$ 29.342.639,13
fb_6_200_po	R\$ 2.875.131,67	R\$ 2.894.947,15	R\$ 2.914.001,54	R\$ 2.932.296,89	R\$ 2.949.840,79
fb_6_200_cap	R\$ 6.434.612,04	R\$ 6.478.959,54	R\$ 6.521.603,72	R\$ 6.562.549,14	R\$ 6.601.812,79
Total por ano	R\$ 83.875.983,99	R\$ 84.454.059,25	R\$ 85.009.931,54	R\$ 85.543.660,38	R\$ 86.055.466,98
Total em cinco anos					R\$ 424.939.102,13

Legenda: cap, cápsula; fb, formoterol + budesonida

Quadro 15. Cálculo do Cenário proposto em cinco anos.

Apresentação	2021	2022	2023	2024	2025
fb_12_400_cap	R\$ 32.176.723,06	R\$ 30.084.308,23	R\$ 27.952.912,25	R\$ 25.784.378,25	R\$ 23.580.587,13
fb_12_400_po	R\$ 20.019.645,14	R\$ 18.717.790,93	R\$ 17.391.683,51	R\$ 16.042.469,64	R\$ 14.671.319,57
fb_6_200_po	R\$ 2.012.592,17	R\$ 1.881.715,65	R\$ 1.748.400,93	R\$ 1.612.763,29	R\$ 1.474.920,39
fb_6_200_cap	R\$ 4.504.228,43	R\$ 4.211.323,70	R\$ 3.912.962,23	R\$ 3.609.402,03	R\$ 3.300.906,39
aer_fb_6_200	R\$ 21.845.732,14	R\$ 25.662.342,34	R\$ 29.521.429,22	R\$ 33.420.124,60	R\$ 37.355.640,85
aer_fb_6_100	R\$ 26.151.095,40	R\$ 30.719.884,27	R\$ 35.339.521,11	R\$ 40.006.572,51	R\$ 44.717.701,46
Total por ano	R\$ 106.710.016,34	R\$ 111.277.365,12	R\$ 115.866.909,25	R\$ 120.475.710,32	R\$ 125.101.075,80
Total em cinco anos					R\$ 579.431.076,82

Legenda: aer, spray; cap, cápsula; fb, formoterol + budesonida

Quadro 16. Custo incremental do cenário proposto sobre o caso base.

Total por ano	2021	2022	2023	2024	2025
Caso Base	R\$ 83.875.983,99	R\$ 84.454.059,25	R\$ 85.009.931,54	R\$ 85.543.660,38	R\$ 86.055.466,98
Cenário proposto	R\$ 106.710.016,34	R\$ 111.277.365,12	R\$ 115.866.909,25	R\$ 120.475.710,32	R\$ 125.101.075,80
Custo incremental	R\$ 22.834.032,34	R\$ 26.823.305,87	R\$ 30.856.977,71	R\$ 34.932.049,94	R\$ 39.045.608,82
Custo incremental em cinco anos					R\$ 154.491.974,69

Como forma de análise de sensibilidade, optou-se pela realização de um diagrama de tornado com a variação das doses de cada um dos medicamentos da análise. Uma vez que a dose média considerada nos cenários base e alternativo considerou a dose média de duas inalações, duas vezes ao dia. As doses mínima e máxima previstas em bula seriam de uma inalação e oito inalações ao dia, respectivamente. Assim, variou-se também o custo anual e, por conseguinte, o custo incremental em cinco anos (Quadro 17). O diagrama de tornado revela que variar as doses dos dois medicamentos spray influencia de maneira significativa o impacto incremental em cinco anos (

Figura 3).

Quadro 17. Variação dos custos mensal e anual conforme a dose.

Posologias	Medicamento	N doses/cap	Custo por dose	Custo cx	Doses mensais	Custo mensal	Custo anual
1 inal ao dia - mínima	fb_12_400_cap	60	R\$ 0,46	R\$ 27,60	30	R\$ 13,80	R\$ 165,60
	fb_12_400_po	60	R\$ 0,23	R\$ 13,57	30	R\$ 6,79	R\$ 81,42
2 inal 2x dia - média	fb_12_400_cap	60	R\$ 0,46	R\$ 27,60	120	R\$ 55,20	R\$ 662,40
	fb_12_400_po	60	R\$ 0,23	R\$ 13,57	120	R\$ 27,14	R\$ 325,68
8 inal ao dia - máxima	fb_12_400_cap	60	R\$ 0,46	R\$ 27,60	240	R\$ 110,40	R\$ 1.324,80
	fb_12_400_po	60	R\$ 0,23	R\$ 13,57	240	R\$ 54,28	R\$ 651,36
1 inal ao dia - mínima	fb_6_200_po	60	R\$ 0,17	R\$ 10,20	30	R\$ 5,10	R\$ 61,20
	fb_6_200_cap	60	R\$ 0,54	R\$ 32,61	30	R\$ 16,31	R\$ 195,66
2 inal 2x dia - média	fb_6_200_po	60	R\$ 0,17	R\$ 10,20	120	R\$ 20,40	R\$ 244,80
	fb_6_200_cap	60	R\$ 0,54	R\$ 32,61	120	R\$ 65,22	R\$ 782,64
8 inal ao dia - máxima	fb_6_200_po	60	R\$ 0,17	R\$ 10,20	240	R\$ 40,80	R\$ 489,60
	fb_6_200_cap	60	R\$ 0,54	R\$ 32,61	240	R\$ 130,44	R\$ 1.565,28
1 inal ao dia - mínima	aer_fb_6_200	120	R\$ 0,57	R\$ 68,50	30	R\$ 17,13	R\$ 205,50
	aer_fb_6_100	120	R\$ 0,68	R\$ 82,00	30	R\$ 20,50	R\$ 246,00
2 inal 2x dia - média	aer_fb_6_200	120	R\$ 0,57	R\$ 68,50	120	R\$ 68,50	R\$ 822,00
	aer_fb_6_100	120	R\$ 0,68	R\$ 82,00	120	R\$ 82,00	R\$ 984,00
8 inal ao dia - máxima	aer_fb_6_200	120	R\$ 0,57	R\$ 68,50	240	R\$ 137,00	R\$ 1.644,00
	aer_fb_6_100	120	R\$ 0,68	R\$ 82,00	240	R\$ 164,00	R\$ 1.968,00

Legenda: aer, spray; cap, cápsula; fb, formoterol + budesonida

Figura 3. Diagrama de tornado.



9. LIMITAÇÕES

A aplicabilidade do impacto orçamentário é limitada pelos diversos esquemas posológicos disponíveis. Uma vez que se recomenda que a dose seja ajustada para a menor dose na qual o controle efetivo dos sintomas seja mantido, adolescentes e adultos em uso de formoterol/budesonida cápsula ou pó inalante 6/200 mcg ou 12/400 mcg poderiam migrar para qualquer uma das apresentações em spray (6/ 200 mcg ou 6/ 100 mcg). Já pacientes pediátricos em uso de cápsula 6/200 mcg ou 12/400 mcg, ou pó inalante 6/200 mcg, poderiam migrar para a apresentação em spray 6/100 mcg.

10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Caso ocorra incorporação da associação formoterol/budesonida spray para o tratamento da asma no SUS, as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Nesse caso, as áreas responsáveis pela atenção ao paciente com asma terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

As agências de tecnologias em saúde do Reino Unido (NICE - *The National Institute for Health and Care Excellence*)¹⁷, Canadá (CADTH - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*)²¹, Escócia (SMC - *Scottish Medicines Consortium*)²² e Austrália (PBAC - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* e NPS - *National Prescribing Service*)^{23,24} recomendam a associação de CI com LABA em pacientes adultos e pediátricos com asma não controlada com corticoterapia. Nenhuma das agências emite recomendação específica de um dispositivo inalatório.

12. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos em combinação em dose fixa (LABA + corticosteroide) potenciais para o tratamento da asma.

Utilizou-se o termo “*asthma*” no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: *Current Development Status (Indication (Asthma) Status (Phase 3 Clinical or Launched or Registered or Pre-registration) Link to highest status)*.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas.

Os dados de situação regulatória foram consultados nos sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Detectaram-se as combinações formoterol + mometasona e indacaterol + mometasona (Quadro 18).

Quadro 18. Medicamentos em combinação em dose fixa (LABA + corticosteroide) potenciais para o tratamento da asma.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para asma
Formoterol + mometasona	Agonista de receptor $\beta 2$ adrenérgico/ligante de receptor de glicocorticoide	Inalatória	Fase 3	Anvisa Sem registro EMA Descontinuado FDA Registrado (2010)
Indacaterol + mometasona	Agonista de receptor $\beta 2$ adrenérgico/ligante de receptor de glicocorticoide	Inalatória	Fase 3	Anvisa e FDA Sem registro EMA Registrado (2020)

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. Atualizado em: 18/11/2020.

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.

A combinação formoterol + mometasona possui registro no *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de pacientes com asma desde o ano 2010, mas em 2019 houve inclusão em bula da indicação para pacientes a partir dos cinco anos de idade. Assim como a combinação proposta para incorporação (formoterol + budesonida), o medicamento é administrado por via inalatória, duas vezes ao dia^{25,26}. O medicamento não é indicado para o alívio de episódios agudos de broncoespasmo²⁵.

O indacaterol + mometasona foi aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) em maio de 2020, com indicação para tratamento de manutenção de indivíduos a partir 12 anos de idade com asma não adequadamente controlada com corticosteroides inalatórios e $\beta 2$ agonistas de curta duração. De acordo com a bula, o medicamento deve ser administrado por via inalatória uma vez ao dia²⁷.

Foram depositados no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI) dois pedidos de patente para a combinação formoterol + budesonida. O pedido de patente PI0307193 foi depositado em 2003, tendo sido indeferido em 2017. A patente de número PI9813325 foi depositada em 1998 e indeferida em 2003²⁸.

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos identificados evidenciaram semelhança em termos de eficácia e segurança das apresentações formoterol / budesonida em spray dosimetrado e pó seco para inalação no tratamento da asma. Estudos de alta qualidade metodológica realizados em adultos, adolescentes e crianças (idade ≥ 6 anos) tiveram duração de 12 semanas e evidenciaram benefícios similares em testes de função pulmonar e qualidade de vida, sem diferença em desfechos de segurança. Observou-se superioridade do pó seco para inalação em adolescentes e adultos somente nos sintomas da asma durante o dia, o que resultou em melhora nos desfechos dias livres de sintomas e dias de controla da asma, apesar de não haver diferença entre os grupos nos testes de função pulmonar e qualidade de vida. Essa diferença que não foi identificada em crianças. O estudo que comparou os dispositivos em longo prazo (52 semanas) em adolescentes e adultos apresentou alto risco de viés por ter um delineamento aberto, mas evidenciou semelhança na taxa de exacerbações, testes de função pulmonar, necessidade de corticoide oral, e taxa de hospitalizações. Os benefícios foram obtidos sem diferenças no perfil de segurança entre os grupos.

Com exceção do estudo de avaliação dos pacientes em longo prazo, os estudos incluídos apresentaram alta qualidade metodológica. Todas as evidências analisadas demonstraram semelhança em termos de eficácia e segurança das diferentes apresentações de formoterol / budesonida no tratamento da asma. Os achados, no entanto, foram obtidos em ambientes altamente controlados, em que os pacientes foram adequadamente treinados e monitorados em relação ao uso dos dispositivos. A presença de desfechos de eficácia semelhantes não necessariamente significa que o tipo de dispositivo para um paciente específico não seja um fator relevante, e essa abordagem não foi adotada ou mensurada nos estudos. Os dados obtidos evidenciam que cada dispositivo avaliado pode funcionar igualmente bem no cenário estudado, por pacientes que podem usá-los adequadamente.

Não foram identificados estudos observacionais que possibilitassem a avaliação de cenários mais próximos ao mundo real. Variáveis não avaliadas nos estudos incluídos como habilidade e capacidade do paciente em utilizar o dispositivo de maneira a obter o máximo da efetividade, conveniência de uso e disponibilidade do mesmo dispositivo para outros medicamentos da linha de cuidado devem ser consideradas na prática clínica. Nesse sentido, é importante discutir que a apresentação de formoterol/ budesonida atualmente disponibilizada no SUS (cápsula ou pó inalante) não é recomendada para pacientes com dificuldades de inspiração e incapacidade de alcance de fluxo inspiratório mínimo, situações nas quais o dispositivo em spray seria melhor indicado. Além disso, representantes de corticosteroides inalatórios, β_2 -agonista de curta e de longa duração já são ofertados na linha de cuidado da asma na apresentação spray.

Disponibilizar a mesma apresentação da associação de formoterol / budesonida pode representar uma alternativa confortável e segura para pacientes que já estão habituados com o dispositivo para inalação de outros medicamentos.

Na AIO, evidenciou-se que a incorporação da tecnologia resultaria em impacto incremental de cerca de 155 milhões de reais em cinco anos, considerando-se a população estimada a partir de dados de demanda aferida e uma taxa de difusão gradual de 30% no primeiro ano, chegando a 50% no quinto ano.

Agências de ATS e diretrizes clínicas consultadas não indicam um dispositivo inalatório em detrimento de outro no tratamento da asma, recomendação que é feita com base nas evidências de semelhança de eficácia e segurança em estudos controlados. Ainda assim, diretrizes de sociedades médicas internacionais sugerem que a escolha do dispositivo deve ser individualizada e levar em consideração fatores relacionados ao paciente.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Na 94ª reunião ordinária da Conitec, realizada em 03 de fevereiro de 2021, o Plenário deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do fumarato de formoterol di-hidratado associado à budesonida spray para o tratamento da asma. A deliberação considerou o fato das tecnologias avaliadas apresentarem eficácia e perfil de segurança semelhantes e a ausência de evidências que mostrassem benefícios ou melhora da adesão para populações específicas.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

15. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 07 foi realizada entre os dias 18/02/2021 e 09/03/2021. Foram recebidas 1.234 contribuições, sendo 317 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 917 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do *site* da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da

Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

15.1 Contribuições técnico-científicas

Das 317 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 94 não continha nenhuma informação adicional (em branco). Houve 186 contribuições contrárias a recomendação preliminar da Conitec, 22 a favor e 15 opinaram como “não concordo e não discordo”.

Foram anexados nove documentos e avaliadas de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos no relatório, sendo:

- bula do medicamento dipropionato de beclometasona/sulfato de salbutamol;
- bula do medicamento dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol;
- impressão da tela de envio da contribuição;
- um dossiê de avaliação do medicamento propionato de fluticasona (sem autoria);
- um dossiê de avaliação dos medicamentos beclometasona/formoterol (Fostair®) e beclometasona/salbutamol (Clenil® Compositum HFA) enviado pela indústria farmacêutica fabricante dos medicamentos, Chiesi Farmacêutica Ltda;
- dois documentos de avaliação do medicamento fluticasona/salmeterol (um da GlaxoSmithKline Brasil Ltda – GSK e outro sem autoria),
- um documento com a contribuição Chiesi Farmacêutica Ltda sobre o tema da consulta pública; e
- um documento com a contribuição da AstraZeneca do Brasil Ltda, sobre o tema da consulta pública.

15.1.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições técnico-científicas foi de pessoas físicas (97%), predominando profissionais de saúde (76%) (Tabela 13).

Tabela 13. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 07 de acordo com a origem.

Tipo de Contribuição	N	%
Pessoa Física	309	97
Paciente	55	17
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	12	4
Profissional de saúde	235	74
Interessado no tema	7	2
Pessoa Jurídica	8	3
Total	317	100

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta pública, 71% dos pacientes eram do sexo feminino, predominantemente declarados de cor da pele branca (78%), na faixa etária de 40 a 59 anos (45%) e da região Sudeste (63%) (Tabela 14).

Tabela 14. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 07 por meio do formulário técnico científico.

Tipo de Contribuição	N	%	
Sexo	Feminino	220	71
	Masculino	89	29
Cor ou etnia	Amarelo	6	2
	Branco	241	78
	Indígena	0	0
	Pardo	50	16
	Preto	12	4
Faixa etária	menor 18	1	0
	18 a 24	8	3
	25 a 39	109	35
	40 a 59	139	45
	60 ou mais	52	17
Regiões brasileiras	Norte	8	3
	Nordeste	35	11
	Sul	46	15
	Sudeste	201	63
	Centro-oeste	27	9

15.1.2 Evidência Clínica

Dentre as contribuições, foram identificadas 131 alusivas às evidências clínicas sobre o uso de formoterol/budesonida spray para o tratamento da asma, sendo que 75 foram contrárias à recomendação inicial da Conitec, dez a favor e dez opinaram como “não concordo e não discordo”.

As contribuições que discordam da recomendação inicial da Conitec versaram principalmente sobre: utilização da apresentação spray por grupos específicos com asma, como crianças menores de sete anos de idade, idosos, pacientes

com problemas cognitivos, que se apresentam dificuldades de inalar o medicamento em pó seco, e sobre a melhor adesão destes pacientes ao tratamento. Essas contribuições são representadas pelos trechos a seguir.

“Tem pacientes com problemas cognitivos associados que não se adaptam à técnica de uso dos dispositivos de pó seco disponíveis na farmácia de alto custo. O tamanho da partícula de dispositivos spray muitas vezes são menores que a do dispositivo com medicamento em pó inalável, permitindo uma ação mais distal, atingindo vias aéreas menores. Beneficiando pacientes que tem comprometimento de vias aéreas menores.”

“O uso do spray facilita a adesão medicamentosa por parte das crianças e idosos devido a facilidade do uso do mesmo associado a um espaçador. Além do mais, pacientes portadores de comorbidades neurológicas que também não consigam aspirar a cápsula, poderia utilizar a medicação através do spray.”

“Pacientes graves com VEF1 < 60% e/ou pico de fluxo inspiratório insuficiente para uso de dispositivos de pó (vide PCDT 2013 de asma) Temos pacientes que precisam fazer uso de espaçadores, por isso o uso de Aerossol (spray) como alternativa para dispositivo de pó seco, é importante nesses pacientes com dificuldade.”

“A incorporação da associação de formoterol e budesonida em spray é fundamental para que os pacientes que já estão habituados com o dispositivo para inalação de outros medicamentos tenham mais uma opção confortável e segura, permitindo que estes tenham um tratamento alinhado com suas preferências e aumentando a probabilidade de adesão ao tratamento e consequente melhor controle da doença. Ainda, a inclusão das apresentações em spray possibilitaria que os pacientes do Sistema Único de Saúde que hoje utilizam as formas cápsula ou pó inalante e que não se adaptam a essas opções, como, por exemplo, pacientes pediátricos, idosos, pacientes com doenças pulmonares com obstrução fixa, com baixa acuidade visual ou com déficits cognitivo-motores que podem dificultar o uso da medicação em pó, tenham uma nova alternativa que atenda às suas necessidades, possibilitando um melhor aproveitamento do tratamento prescrito.”

“A experiência clínica mostra que muitos pacientes que não se adaptam ao dispositivo em pó, por não conseguirem atingir fluxo inspiratório adequado, se beneficiam muito do inalador em aerossol dosimétrico, principalmente asmáticos com acometimento importante de pequena via aérea; além disso, as crianças se adaptam muito melhor ao dispositivo em spray.”

Apesar de alguns profissionais evidenciarem que uso da apresentação em spray melhorem a resposta clínica e adesão ao tratamento devido a praticidade da apresentação, este dado não é apresentado nos estudos. Não houve estudos anexados que comprovassem este efeito. Ademais, não se sabe ao certo o quanto a apresentação em spray irá interferir no tratamento, esta melhora clínica não foi quantificada pelos profissionais que apresentaram suas contribuições.

Contribuições sobre a redução de exacerbações com o uso da associação dos medicamentos, conforme os trechos transcritos abaixo.

“A associação é tratamento preferencial na asma moderada a grave em uso contínuo diário. A combinação reduz as exacerbações graves.”

“Esta medicação é responsiva na crise asmática e não existe substituto no SUS. Eficiente na Asma.”

O protocolo atual de asma no SUS recomenda o uso da combinação formoterol/budesonida (cápsula ou pó inalante), já disponíveis para os pacientes com asma.

Contribuições sobre as evidências que indicam que os uso da apresentação spray é favorável ao tratamento, conforme trecho abaixo.

“Ensaio clínico duplo-cegos, controlados evidenciando resposta favorável ao uso da associação.”

No entanto, as evidências científicas que compõem o relatório em avaliação são compostas por três ECR que compararam a eficácia e a segurança de formoterol/budesonida nas apresentações spray e pó seco para inalação no tratamento da asma. Os resultados destes estudos indicam semelhança em desfechos relevantes de eficácia como função pulmonar, qualidade de vida, exacerbações e hospitalizações, sem diferenças no perfil de segurança.

A AstraZeneca do Brasil Ltda, fabricante do medicamento Symbicort spray® (budesonida/ formoterol), apresentou suas contribuições discordando da recomendação inicial da Conitec, destacando a importância da apresentação spray, conforme trecho transcrito abaixo.

“A incorporação da associação de formoterol e budesonida em spray é fundamental para que os pacientes que já estão habituados com o dispositivo para inalação de outros medicamentos tenham mais uma opção confortável e segura, permitindo que estes tenham um tratamento alinhado com suas preferências e aumentando a probabilidade de adesão ao tratamento e consequente melhor controle da doença. Ainda, a inclusão



das apresentações em spray possibilitaria que os pacientes do Sistema Único de Saúde que hoje utilizam as formas cápsula ou pó inalante e que não se adaptam a essas opções, como, por exemplo, pacientes pediátricos, idosos, pacientes com doenças pulmonares com obstrução fixa, com baixa acuidade visual ou com déficits cognitivo-motores que podem dificultar o uso da medicação em pó, tenham uma nova alternativa que atenda às suas necessidades, possibilitando um melhor aproveitamento do tratamento prescrito. Por isso, a importância da cobertura de toda a população brasileira com tratamentos adequados e individualizados para cada paciente, beneficiando boa parcela dos pacientes.”

A Fundação PROAR, composta por médicos pneumologistas, entre eles professores da USP, UFBA e UFMG, e profissionais da saúde, posiciona-se como não favorável à recomendação preliminar da Conitec por entender que a apresentação spray é importante para o controle da asma em perfis de pacientes específicos, tais como crianças e idosos, pois estes pacientes não são atendidos adequadamente com a tecnologia disponível atualmente, conforme trecho destacado abaixo.

“Está bem estabelecido que pacientes idosos e crianças apresentam dificuldade em realizar adequadamente a técnica para utilização de medicamentos em dispositivos inalatórios, sendo que em crianças ela é menor que 50%, chegando a 77% dos pacientes entre 60 e 75 anos e 86% dos pacientes acima de 75 anos. (...) Assim, pacientes idosos, com doença obstrutiva, crianças e pacientes com deficiência cognitiva por causas diversas, apresentam maior dificuldade em utilizar dispositivos em pó seco, por terem maior dificuldade de gerar o fluxo inspiratório necessário.(...) médicos precisam ter a oportunidade de escolher o dispositivo mais adequado considerando a situação clínica e características do paciente, incluindo faixa etária, função pulmonar, nível de fluxo inspiratório, destreza manual e função cognitiva. Desta forma, concluímos que não há um único dispositivo que se aplique a todos os pacientes e a escolha deve ser individualizada.”

A Sociedade Mineira de Pneumologia e cirurgia Torácica se manifestou contrária a recomendação preliminar da Conitec, conforme trecho transcrito abaixo.

“A escolha de um dispositivo inalatório, por estudos e opiniões de consensos de especialidades, deve levar em conta vários fatores, como: disponibilidade da droga por dispositivo; situação clínica; idade do paciente e habilidade para uso correto do dispositivo; uso de medicações múltiplas em um dispositivo; custo; tempo de



administração da droga; conveniência para uso ambulatorial e hospitalar; preferência do paciente e médico. Certos grupos de pacientes, que são um número expressivo de asmáticos, têm grande chance de não conseguir utilizar corretamente o dispositivo de pó seco com formoterol/budesonida, por falta de coordenação motora, condições físicas, fluxo inalatório inadequado. (...) Este grupo inclui crianças menores de 5 anos de idade e pessoas com dificuldade de coordenação motora ou fluxo inspiratório adequado.”

A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) se posicionou contrária a recomendação preliminar da Conitec, devido a necessidade da apresentação spray da associação formoterol + budesonida para grupos específicos de pacientes, que não conseguem utilizar os dispositivos de pó seco ou para aqueles que estão em uso do dispositivos de pó seco e que não estão se beneficiando desse tipo de dispositivo, mantendo a asma não controlada e apresentando exacerbações, e devido a preferência de pacientes em utilizar um dispositivo específico pode melhorar a adesão e o uso correto do dispositivo, conforme trecho transcrito abaixo.

“Na escolha de um dispositivo inalatório, deve-se levar em consideração as vantagens e desvantagens de cada dispositivo, e se possível, estabelecer critérios baseados em evidência, para a escolha apropriada do dispositivo em cada contexto clínico específico. A técnica incorreta pode levar a possível redução da eficácia/efetividade; Uso impróprio dos dispositivos é comum com todos os dispositivos. Há evidências de que o uso de dispositivos de pó seco em crianças pode não ser adequado. Num estudo prospectivo com 161 crianças asmáticas com idade entre 5 e 17 anos utilizando o Turbohaler (dispositivo de pó seco), De Boeck et al observaram uma alta frequência de uso inadequado entre os pacientes com idade inferior a 8 anos²⁵. Outros autores também relatam que as crianças abaixo dos 7 anos são incapazes de gerar fluxo inspiratório adequado para a correta utilização de dispositivos de pó seco, e quase impossíveis de se ensinar a fazer pausa inspiratória após inalação²⁶. Adicionalmente, é preciso lembrar-se dos indivíduos com limitação intelectual ou física que sejam incapazes de realizar uma inalação consciente – o uso de dispositivos de pó seco para essa população é simplesmente inviável. “

Dentre os estudos citados pela SBPT, um trata-se de ensaio clínico não-randomizado que avaliou se o uso correto do inalador de pó seco Turbohaler poderia ser facilmente ensinado a crianças asmáticas, no qual as crianças que usaram corretamente o dispositivo receberam prescrição do Turbohaler como terapia de manutenção e aqueles que usaram incorretamente o dispositivo receberam um recipiente de placebo²⁵. O outro estudo²⁶ trata-se de revisão da literatura. Portanto, nenhum destes estudos foram considerados elegíveis para compor o corpo de evidências deste relatório.

As contribuições favoráveis a recomendação inicial da Conitec versaram principalmente sobre a disponibilidade dos medicamentos no SUS com resposta satisfatória para o tratamento da asma. Essas contribuições são representadas pelos trechos a seguir.

“Se existem outros medicamentos com os princípios ativos, e este medicamento em sua formulação em spray aumenta o custo, não há razão para a adoção.”

“Mesma classe terapêutica a que já temos disponível atualmente não acrescentará em nada. Há outras oportunidades no mercado. Observo muitas respostas satisfatórias de pacientes cujo tratamento se dá pelo uso de Beclometasona + Formoterol spray, um dispositivo prático, com contador de doses e na minha opinião com ações nas pequenas vias aéreas fundamentais em quadros de pacientes com asma moderadas e graves.”

“A Conitec deve se embasar sempre na evidência científica e qualidade da evidência. Acima de posições de sociedades médicas, indústria farmacêutica e associações de pacientes onde interesses outros e superficialidade podem estar presentes. Após análise da evidência de que, bem como na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, não há superioridade do uso do spray perante o pó, cabe prover acesso ao já disponível mais do que um dispositivo ou outro. Se houvesse estudo clínico, adequado, mostrando superioridade do spray, todos estariam a defendê-lo. Estudo mostrando como portadores de asma apresentam fluxo inspiratório preservado mesmo durante a crise²⁷.”

A Chiesi Farmacêutica Ltda se posicionou a favor da recomendação preliminar da Conitec e sugeriu que fosse incorporado a a combinação fixa de corticoide e broncodilatadores beta2-adrenérgicos de longa ação (LABA) em spray de dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol 100/6 mcg (Fostair®, registro na ANVISA desde 2015) para pacientes com capacidade inspiratória insuficiente para uso de dispositivos de pó inalatório/cápsula inalante e que podem se beneficiar do uso de espaçadores. Destacou também que o uso de agonistas beta não deve ser contínuo, pois leva a tolerância, ao contrário do uso do corticoide, conforme transcrito no trecho mencionado abaixo.

“É importante ressaltar que o uso isolado de SABA deixou de ser recomendado por questões de segurança no tratamento de resgate da asma, visto que o uso do broncodilatador de curta ação alivia os sintomas reforçando a confiança do paciente à resolução sintomática momentânea, sem tratar a inflamação de base da doença, conseqüentemente expondo o paciente a um risco maior de exacerbações e mortalidade, segundo diretrizes nacionais (Recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2020) e internacionais (GINA 2020), mesmo em casos leves de asma.”



As contribuições que opinaram com “não concordo e não discordo” da recomendação inicial da Conitec versaram principalmente sobre outras opções de medicamentos disponíveis no mercado para o tratamento da asma. Essas contribuições são representadas pelos trechos a seguir.

“Penso que ter disponível uma associação de CI + LABA em spray para o tratamento da asma seria muito bom. Porém existem outras opções de associações CI + LABA disponíveis no mercado com um lastro de tempo de uso bastante amplo e inequívoca eficácia terapêutica no que concerne o controle da asma, e, eventualmente com um custo mais acessível.”

“A asma é uma doença prevalente e esta medicação esta proposta com um tratamento benéfico para o seu controle. Pacientes asmáticos controlados dificilmente entram em crises.”

“Muitos pacientes necessitam da medicação para controle e estabilidade clínica.”

15.1.3 Avaliação econômica

Houve 77 contribuições alusivas à avaliação econômica, sendo que 60 foram contrárias à recomendação inicial da Conitec, dez a favor e sete opinaram como “não concordo e não discordo”.

As contribuições que discordam da recomendação inicial da Conitec se basearam nos seguintes fundamentos:

“Reduzindo as complicações da asma, reduziria o gasto público com tratamento dessas e com internações hospitalares. Quanto mais controlada a asma, menos internações e menos gastos com o dinheiro público.”

“A diferença econômica por dose em cada dispositivo não é relevante para poder escolher a melhor forma de administração da medicação. Não deve ser levado em conta a diferença no preço por dose e dispositivo, visto que não acho que seja relevante a o preço associado a tecnologia do dispositivo.”

“O valor do spray é similar ao valor da apresentação em pó/cápsula para inalação.”

“Sabemos que o medicamento tem um custo alto para quem faz uso contínuo, então os pacientes conseguiriam economizar caso ele entrasse no rol de medicações dispensadas com desconto. O uso contínuo desse medicamento onera o paciente.”

“Melhora a qualidade de vida e produtividade.”

“Ótimo custo benefício.”



As contribuições que concordam com a recomendação inicial da Conitec são representadas pelos trechos a seguir.

“Medicamento de valor elevado quando comparado a outras formulações em que não há combinação de medicamentos.”

“Embora alguns laboratórios e organizações tenham desconto ainda assim a medicação é muito cara.”

“Deveria diminuir os impostos dos medicamentos de doenças crônicas.”

Os trechos das principais contribuições que opinaram como “não concordo e não discordo” da recomendação inicial da Conitec são transcritos abaixo.

“Pacientes asmáticos controladas dificilmente internam.”

“O uso da medicação de manutenção é mais eficaz na crises, intercrises e menores internações hospitalares.”

“Se haveria potencial economia para a população adulta e adolescente, a Conitec deveria considerar e avaliar melhor a inclusão, pois ambas as apresentações serem de eficácia e segurança semelhantes e as pessoas que não possuem habilidade ou capacidade para adequada utilização da cápsula ou pó inalante poderiam se beneficiar caso o medicamento estivesse disponível, além da potencial economia.”

“Entendo que o paciente bem tratado, diminui muito a quantidade de internações no SUS.”

15.1.4 Análise de Impacto Orçamentário

Foram identificadas 56 contribuições a respeito da análise de impacto orçamentário, sendo que 42 foram contrárias à recomendação inicial da Conitec, oito a favor e seis opinaram como “não concordo e não discordo”.

As contribuições que discordam da recomendação inicial da Conitec se basearam nos seguintes fundamentos:

“O tratamento com essa medicação contribuirá para a diminuição do gasto público com pacientes asmáticos.”

“Se paciente melhora clinicamente, o custo de internações e estadias em hospitais publicos reduz consideravelmente.”

“O impacto financeiro seria grande para o Sistema de saúde, porém deveria ser especificado e restrito o uso e entrega desse medicamento para pacientes com dificuldades de



uso comprovadas que na sua maioria são idosos, que apresentam dificuldades em aderir ao tratamento por limitação de uso correto do dispositivo em pó seco. Assim, nem todos os pacientes asmáticos receberiam esse novo dispositivo, mas somente o público específico que necessita realmente para seu tratamento.”

“O custo de tratamentos para doenças crônicas respiratórias impactam muito no orçamento doméstico, tendo em vista que a falta dele provoca uma enxurrada de problemas, pois a pessoa fica suscetível a entrar em crise e acaba gerando maior gasto com a intervenção do paciente. Ajudará os pacientes sem condições financeiras de comprar.”

“O uso de dispositivo inadequado pode levar a baixa adesão ao tratamento, resultando em custo aumentado pelo desperdício de medicação adquirida e não utilizada, piores desfechos (não controle e exacerbações), resultando em aumento de utilização do sistema de saúde.”

“Apesar de ser uma medicação mais cara diminuí o número de exacerbações e internações com conseqüentemente menos perda de trabalho diminuindo também os custos que essa pessoa teria se internasse.”

“A recomendação do Conitec não levou em conta a particularidade de cada caso e grupos específicos que fazem uso da medicação. O impacto financeiro foi o de maior peso para essa decisão, sendo que poderiam viabilizar o gasto econômico apenas para grupos específicos que se enquadrem nas limitações de uso. Poderiam haver economia na aquisição do medicamento e direcionar o quantitativo somente aos que fossem recomendados expressamente por limitação de uso de qualquer outro dispositivo.”

As contribuições que concordam com a recomendação inicial da Conitec são representadas pelos trechos a seguir.

“Acho que não há impacto econômico significativo em comparação aos outros já fornecidos.”

“O valor da medicação na íntegra corresponde a 12% do salário mínimo.”

“O aumento do valor total é muito alto, com isso o público alcançado pode diminuir, e o aumento apresentando pode diminuir a quantidade de produto adquirido.”

“Economia com possíveis internações considerando diminuição do agravamento dos casos.”

“Os medicamentos de melhor resposta são, em sua maioria, extremamente impactantes no orçamento familiar do povo brasileiro.”



Os trechos das principais contribuições que opinaram como “não concordo e não discordo” da recomendação inicial da Conitec são transcritos abaixo.

“Redução De Gastos Com Internação.”

“O uso contínuo do medicamento eleva a conta na compra de medicamentos todo mês.”

“Eu tenho asma e uso o medicamento alenia , mas é muito caro e nao consegui pegar pelo sus , as vezes tenho crises por nao ter dinheiro para comprar esse medicamento!”

“Os gastos para quem tem asma grave de difícil controle são altíssimos.”

15.1.5 Outras contribuições técnico-científicas – pessoas jurídicas

- **Dossiê clínico: Flixotide® (propionato de fluticasona)**

Contribuições relacionadas às evidências clínicas

Documento enviado sem autoria, avaliou a eficácia do propionato de fluticasona no manejo da asma leve, moderada e grave em adultos e crianças, comparado aos corticoides inalatórios beclometasona e budesonida, atualmente disponíveis no SUS. O autor conclui que não há diferença estatística significativa tanto para eficácia como para a segurança entre os medicamentos comparados. O propionato de fluticasona demonstrou ser tão eficaz e seguro para o tratamento da asma, em pacientes adultos e crianças, quanto a beclometasona e a budesonida.

- **Dossiê clínico: dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol (Fostair®) e dipropionato de beclometasona/sulfato de salbutamol (Clenil® Compositum HFA)**

Contribuições relacionadas às evidências clínicas

Documento enviado pela Chiesi Farmacêutica Ltda, fabricante dos medicamentos Fostair® e Clenil® apresentou uma revisão sistemática de literatura para a combinação fixa de dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol 100/6 mcg em spray (Fostair®) como proposta de valor clínico comparado a lista de medicamentos da RENAME do PCDT de asma (2013), e uma análise econômica da combinação fixa de dipropionato de beclometasona/sulfato de salbutamol 50/100 mcg spray (Clenil® Compositum HFA), como opção terapêutica para pacientes com asma moderada e grave.

- **Dossiê clínico: propionato de fluticasona/xinofato de salmeterol (Seretide®)**

Contribuições relacionadas às evidências clínicas

Documento enviado sem autoria, avaliou a eficácia e a segurança do propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (Seretide®) para o tratamento da asma em pacientes com ≥ 4 anos comparado a CI, corticosteroides orais, B2LA e CI/B2LA que estejam disponíveis no SUS.

- **Proposta de preço: propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (Seretide®)**

Contribuições relacionadas à avaliação econômica e impacto orçamentário

Documento enviado pela GlaxoSmithKline Brasil Ltda – GSK, fabricante do medicamento propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (Seretide®), com proposta de preço para incorporação no SUS do medicamento Seretide®, para o tratamento de asma, e análise de custo-minimização e análise de impacto orçamentário.

Destacamos que os medicamentos avaliados nos documentos mencionados acima não são objetivo deste relatório, essas tecnologias citadas não foram priorizadas pelo grupo elaborador do PCDT e, portanto, não foram avaliadas. O PCDT de asma encontra-se em processo de atualização, no qual outros medicamentos estão sendo avaliados como benralizumabe, mepolizumabe, omalizumabe e tiotrópio.

Reiteramos que qualquer pessoa física ou jurídica, seja paciente, profissional de saúde ou empresa (produtora da tecnologia ou não) pode solicitar a avaliação da incorporação de tecnologias à Conitec, desde que cumpra as exigências legais impostas pelo Decreto nº 7.646 de 2011. Sendo que a submissão de demandas à Conitec deve ser feita por meio do Sistema para a Gestão Eletrônica de Processos de Incorporação de Tecnologias no SUS (e-GITS), conforme as informações no *site* (<http://conitec.gov.br/faca-sua-proposta-de-incorporacao>).

15.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 917 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, 210 não foram avaliadas por se tratar de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco). Destaca-se que 179 participantes declararam não ter experiência com os medicamentos avaliados no relatório. Houve 668 contrárias a recomendação preliminar da Conitec, 106 contribuições a favor e 143 opinaram como “não concordo e não discordo”.

15.2.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições de experiência ou opinião foi de pessoas físicas (99,8%), predominando pacientes (44%) (Tabela 15).

Tabela 15. Contribuições experiência ou opinião da consulta pública nº 07 de acordo com a origem.

Tipo de Contribuição	N	%
Pessoa física	915	99,8
Paciente	404	44,1
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	175	19,1
Profissional de saúde	263	28,7
Interessado no tema	73	8,0
Pessoa jurídica	2	0,2
Total	917	100

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta pública, houve predominância de indivíduos do sexo feminino (68%), de cor branca (72%), faixa etária de 40 a 59 anos (44%) e da região Sudeste (65%) (Tabela 16).

Tabela 16. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 07 por meio do formulário de experiência ou opinião.

Tipo de Contribuição	N	%	
Sexo	Feminino	618	68
	Masculino	297	32
Cor ou etnia	Amarelo	15	2
	Branco	658	72
	Indígena	1	0
	Pardo	193	21
	Preto	48	5
Faixa etária	menor 18	4	0
	18 a 24	32	3
	25 a 39	363	40
	40 a 59	406	44
	60 ou mais	110	12
Regiões brasileiras	Norte	16	2
	Nordeste	107	12
	Sul	137	15
	Sudeste	599	65
	Centro-oeste	56	6

15.2.2 Experiência como profissional de saúde

Foram recebidas 263 contribuições sobre experiências como profissional de saúde com as tecnologias, destas 14 concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC, 232 discordaram e 17 opinaram como “não concordo e não discordo”.

Não houve comentários a respeito do tema, os profissionais de saúde pontuaram apenas os aspectos positivos e negativos com relação ao uso da tecnologia avaliada. Sendo que, aqueles que concordaram com a recomendação preliminar citaram como aspectos positivos os seguintes itens:



- Facilidade de uso, adesão, terapia de controle e resgate;
- Estabilidade do quadro clínico com prevenção das crises de exacerbação da asma e conseqüente menor impacto sócio econômico;
- Melhora parcial.

Profissionais que concordaram com a recomendação mencionaram os seguintes aspectos negativos:

- Não constatei na minha experiência clínica;
- Melhora rápida da crise;
- Formoterol budesonida baixo controle da asma;
- Eventualmente monilíase oral;
- Eventualmente candidíase oral;
- Pouco eficaz na duração.

Profissionais que discoraram da recomendação preliminar citaram como aspectos positivos os seguintes itens:

- Melhora do controle da asma, com melhora da capacidade funcional do paciente, melhora da espirometria, maior controle a longo prazo das crises, com menor necessidade de idas ao pronto atendimento;
- O spray facilita deposição pulmonar em idosos e crianças, que apresentam maior dificuldade com pó inalatório. Especialmente favorável para uso em pacientes pediátricos ou idosos que não possuem capacidade para utilizar dispositivo a pó; além de poder utilizar em pacientes traqueostomizados ou em pacientes que possuem componente de pequena via aérea ou VEF1 menor do que 30%;
- Efeito rápido; segurança; facilidade para uso pelo paciente; indicado pelos consensos nacionais e internacionais para controle da asma;
- Os spray além de possuírem dispositivos mais práticos são mais fáceis de serem utilizados por todas as faixas etárias e podem ser utilizados com espaçador para quem possui dificuldade em coordenar os movimentos para aspirar ou durante o período da crise de asma que torna-se mais difícil realizar a aspiração da medicação. Facilidade em ensinar para o paciente um único uso da bombinha porque o medicamento para crise, salbutamol/fenoterol só há em spray. O único benefício dos medicamentos que não são spray é necessidade de utilizar menos vezes ao dia (como forma de otimizar tratamento);
- Fácil administração; produto segue as orientações do novo *guideline* (GINA); atende a necessidade de muitos pacientes que não se adaptam a tecnologia de pó e redução total dos sintomas;
- Redução das manifestações clínicas, redução do período intercrítico sintomático, redução das internações, redução na gravidade da asma, melhora da qualidade de vida em pacientes pediátricos;
- Melhor adesão ao tratamento, especialmente para pacientes idosos com quadros demenciais ou dificuldade com uso de outros dispositivos. A apresentação spray permite uso com espaçador, garantindo



dose adequada da medicação e melhor resposta. Além disso, em unidades de terapia intensiva, também pode ser usada para pacientes em ventilação mecânica através do uso de aerocâmara;

- Os pacientes em uso desse medicamento apresentaram melhor adesão ao tratamento e diminuição das crises. Um dos principais pontos de melhora da adesão foi a utilização de apenas um medicamento no lugar de dois separados.

Profissionais que discorram da recomendação preliminar citaram como aspectos negativos relacionados a tecnologia avaliada os seguintes itens:

- Raríssimos efeitos indesejados;
- Dificuldade em manejo do dispositivo;
- Risco de candidíase oral;
- Alto custo;
- Taquicardia pouco significativa;
- Gosto ruim na boca após utilização;
- Rouquidão e monilíase oral (raros). Com higiene oral após o uso previne-se;
- Paciente cianótico;
- Palpitações pelo formoterol, monilíase pelo corticoide oral (minimizado com uso de espaçador, porém efeito adverso relacionado a qualquer corticoide);
- Tremores;
- Irritação na garganta;
- Rouquidão;
- Estomatite.

E alguns dos aspectos negativos relacionados a tecnologia comparada, atualmente disponível no SUS, mencionados foram:

- O symbicort turbohaler fornecido pelos sus possui um dispositivo extremamente complexo, além de soltar um pozinho que irrita a garganta dos pacientes quando eles aspiram rapidamente a medicação. Situação semelhante acontece com o Fostair que na versão DPI tem um dispositivo bem complexo que dificulta o uso por boa parte da população. Ambas medicações possuem sua forma em spray que é um dispositivo único, independe do laboratório. É extremamente difícil para o paciente aprender a usar vários tipos de dispositivos diferentes, então ter um único e no caso spray seria melhor, já que não existe pó de salbutamol;
- Impossibilidade de administração em pacientes intubados em ventilação mecânica ou naqueles sem condições de aspiração adequada;



- A versão pó seco necessita de técnica correta e força muscular respiratória para sua correta utilização. Seu uso inadequado resulta em desperdício de remédio e pouca eficácia do tratamento;
- O medicamento atualmente disponibilizado em pó seco é difícil de ser utilizado por crianças e adultos com drive respiratório baixo.

15.2.3 Experiência como paciente

Das 404 contribuições recebidas de pacientes, apenas 291 apresentaram contribuições com relação a tecnologia avaliada, destas 40 concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, 213 discordaram e 38 opinaram como “não concordo e não discordo”.

Não houve comentários a respeito do tema, os pacientes pontuaram apenas os aspectos positivos e negativos com relação ao uso da tecnologia avaliada. Sendo que, aqueles que concordaram com a recomendação preliminar citaram como aspectos positivos os seguintes itens:

- Budesonida - auxílio na respiração nasal e umidificação da mucosa. Spray de formoterol - não sentia os efeitos positivos tanto na prevenção como nas crises de asma;
- Boa prevenção de asma e rinite;
- Alívio das crises de asma;
- Broncodilatação;
- Sem falta de ar e chiado;
- Qualidade de vida;
- Fácil usar;
- Descongestão;
- Alívio imediato na respiração;
- Broncodilatação, facilidade para respirar;
- Diminuiu a frequência de crises graves.

Pacientes que concordaram com a recomendação mencionaram os seguintes aspectos negativos:

- Não foi fácil utilizar e ter condenação para usar. Não são todos que conseguem;
- Um pouco de aceleração na arritmia;
- Falta de controle falta de ar custo alto;
- Dificuldade de uso;
- Palpitações, tremedeira;
- Não tive efeitos negativos;



- Insonia quando acabou a medicação e as crises voltaram;
- Alenia teve tosse frequente, usava com frequência salbutamol, cansaço, despertar noturno.

Pacientes que discordaram da recomendação preliminar citaram como aspectos positivos os seguintes itens:

- Melhora no momento da crise como mecanismo de controle e resgate principalmente;
- Apresenta resposta muito rápida em crises de asma grave;
- Alívio dia sintomas de falta de ar, tratamento com sucesso, alívio do cansaço imediato;
- Melhora a rinite;
- Alivia a crise de asma, evita as crises e melhora a qualidade de vida;
- Melhora significativa da asma, podendo ficar livre dos medicamentos de resgate no dia a dia;
- Mais qualidade de vida. Respira com facilidade sem efeitos colesterol. Muito conforto;
- Facilidade na técnica de uso, melhora muito superior ao pó;
- Aumento no intervalo entre as crises de Asma;
- Melhora na respiração, melhora de qualidade de vida, possibilidade de fazer exercícios físicos;
- Fácil de usar, mesmo em períodos de crise; menos resíduos na boca, evitando a criação de fungos;
- Melhora na ventilação;
- Melhora dos chiados, tosse constante.

Pacientes que discordaram com a recomendação mencionaram os seguintes aspectos negativos:

- Sangramento no nariz;
- As narinas ficam secas. Incomoda mais quando o tempo também está seco, mas pelo menos não tem coriza o dia todo;
- Nas primeiras doses apresentei leve tremor na mão, mas tolerável;
- Usado em altas doses causou tremores;
- Não houve efeitos negativos;
- Taquicardia;
- Preço elevado no mercado, mesmo com o desconto de laboratório;
- Taquicardia, dores de cabeça e desenvolvi arritmia cardíaca após o tratamento (não sei se foi causado pelo medicamento);
- Necessidade de lavar a boca;
- Irritação na garganta e rouquidão que são minimizados com higiene bucal e gargarejo após o uso;
- Ressecamento das narinas;
- Taquicardia, sonolência, tremores;
- Cefaléia, retenção de líquido corpóreo.



15.2.4 Experiência como familiar, cuidador ou responsável

Das 175 contribuições recebidas de familiares, cuidadores ou responsáveis, 113 apresentaram contribuições com relação a tecnologia avaliada, destas 15 concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, 85 discordaram e 13 opinaram como “não concordo e não discordo”.

Não houve comentários a respeito do tema, os familiares, cuidadores ou responsáveis pontuaram apenas os aspectos positivos e negativos com relação ao uso da tecnologia avaliada.

Aqueles que concordaram com a recomendação preliminar citaram como aspectos positivos os seguintes itens:

- Amenizou crises alérgicas agudas e fortaleceu capacidade respiratória;
- Praticidade e eficácia;
- Alívio imediato;
- Amenizou as crises;
- Melhora dos broncoespasmo;
- Melhora clínica;
- O paciente se sentiu muito melhor, em menos de um mês não precisou mais usar medicamento de resgate. Está dormindo melhor e não precisou buscar emergência médica.

Familiares, cuidadores ou responsáveis que concordaram com a recomendação mencionaram os seguintes aspectos negativos:

- Quando a pessoa está sem o medicamento, a crise aumenta cada vez mais;
- Ter que deixar o frasco sempre em pé;
- Não vejo ponto negativo, comparando com o medicamento que ela usava;
- Sintomas persistentes de falta de ar, tosse e expectoração;
- Houve muitos efeitos colaterais, assim como já ocorriam com o uso de Alenia®.

Familiares, cuidadores ou responsáveis que discordaram da recomendação preliminar citaram como aspectos positivos os seguintes itens:

- Melhorou a falta de ar, o asmático tá levando uma vida quase normal;
- Facilidade na utilização do medicamento e melhor controle da doença diminuindo consideravelmente o número e principalmente a intensidade das crises diminuindo a necessidade do uso de nebulizações com fenoterol e ipratrópio;
- Fácil de administrar em idosa, melhora significativa nos sintomas;



- Diminuição da gravidade e frequência das crises de asma;
- Praticidade no uso;
- Melhora significativa no controle da alergia é da bronquite;
- Auxilia na prevenção de reações alérgicas evitando assim tornar uma crise de asma;
- Baixo fluxo inspiratório é menor deposição na orofaringe;
- Tem um rápido início de ação e alívio dos sintomas. Melhora a qualidade de vida do paciente. Dispositivo fácil de usar. Além de evitar e prevenir riscos futuros (crises) e até mortes nos pacientes asmáticos;
- Diminuição do número de crises respiratórias.

Familiares, cuidadores ou responsáveis que discordaram com a recomendação mencionaram os seguintes aspectos negativos:

- Alto custo;
- Tremor nas mãos;
- Deixava boca seca;
- Pigarro na garganta (suportável);
- Arritmia;
- Não observei efeito negativo.

15.3 Avaliação global das contribuições

A maioria das contribuições recebidas na consulta pública foram com relação a certos grupos de pacientes que apresentam grande chance de não conseguir utilizar corretamente o dispositivo de pó seco com formoterol/budesonida, por falta de coordenação motora, condições físicas e fluxo inalatório inadequado. Estes grupos incluem crianças menores de sete anos de idade, idosos, pacientes com problemas cognitivos e paciente com comorbidade neurológica. Portanto, a apresentação em spray melhoraria a adesão destes pacientes ao tratamento. No entanto, não houve estudos anexados que comprovassem este efeito e não se sabe ao certo o quanto a apresentação em spray irá interferir de forma benéfica no tratamento. Esta melhora clínica não foi quantificada pelos profissionais que apresentaram suas contribuições.

16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Diante do exposto, o Plenário, na 96ª Reunião Ordinária, entendeu que não existem evidências robustas de que o uso do formoterol + budesonida em spray resulte em maior adesão à apresentação já fornecida pelo SUS por grupos específicos. Não foram identificados estudos que compararam as duas apresentações do medicamento e os estudos apresentados eram relativos apenas ao uso do dispositivo de pó seco. Ademais, não foram fornecidas evidências adicionais ou proposta de preço pela empresa fabricante da tecnologia que resultasse em alteração na decisão. Assim,

manteve-se a recomendação desfavorável à incorporação do formoterol + budesonida em spray para o tratamento da asma. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 602/2021.

17. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 17, DE 28 DE ABRIL DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar o fumarato de formoterol di-hidratado associado à budesonida spray para o tratamento da asma.

Ref.: 25000.009885/2021-76, 0020192387

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

Art. 1º Não incorporar o fumarato de formoterol di-hidratado associado à budesonida spray para o tratamento da asma, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

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.

HÉLIO ANGOTTI NETO

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2020.
2. World Health Organization (WHO). Chronic respiratory diseases: Asthma [Internet]. Asthma Questions and Answers. 2020 [cited 2021 Jan 13]. Available from: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/chronic-respiratory-diseases-asthma>
3. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, Zahran HS, King M, Johnson CA, et al. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001-2010. NCHS Data Brief. 2012 May;(94):1–8.
4. Hatice S. Zahran, Cathy Bailey PG. Vital Signs: Asthma Prevalence, Disease Characteristics, and Self-Management Education --- United States, 2001--2009 [Internet]. Center for Disease control and Prevention. 2011 [cited 2021 Jan 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6017a4.htm>
5. Ministério da Saúde. PORTARIA No 1.317, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2013 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma [Internet]. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. 2013 [cited 2021 Jan 13]. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/22/PT-SAS-N---1317-alterado-pela-603-de-21-de-julho-de-2014.pdf>
6. British Thoracic Society (BTS). British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. [Internet]. 2019. Available from: <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>
7. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM de, Cançado JED, Rubin, AS, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol. 2020;46(1):1–16.
8. Crompton GK. How to achieve good compliance with inhaled asthma therapy. Respir Med. 2004;98((Suppl B):S35–40).
9. CRF-RS CR de F do RG do SR de F do RG do S. DISPOSITIVOS INALATÓRIOS - orientações sobre utilização. 2019;
10. Myers TR. The science guiding selection of an aerosol delivery device. Respir Care. 2013 Nov;58(11):1963–73.
11. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. Chest. 2005 Jan;127(1):335–71.
12. Chrystyn H, van der Palen J, Sharma R, Barnes N, Delafont B, Mahajan A, et al. Device errors in asthma and COPD: systematic literature review and meta-analysis. NPJ Prim care Respir Med. 2017 Apr;27(1):22.
13. AstraZeneca do Brasil Ltda. Vannair®. Bula do medicamento [Internet]. 2020. Available from: <https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/medicine-pdf/Vannair - VAN010 - Bula Paciente.pdf>
14. Morice AH, Peterson S, Beckman O, Osmanliev D. Therapeutic comparison of a new budesonide/formoterol pMDI with budesonide pMDI and budesonide/formoterol DPI in asthma. Int J Clin Pract. 2007 Nov;61(11):1874–83.
15. Morice AH, Hochmuth L, Ekelund J, Thorén A, Puterman AS. Comparable long-term safety and efficacy of a novel budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler versus budesonide/formoterol Turbuhaler in adolescents and adults with asthma. Pulm Pharmacol Ther. 2008;21(1):32–9.

16. Morice AH, Peterson S, Beckman O, Kukova Z. Efficacy and safety of a new pressurised metered-dose inhaler formulation of budesonide/formoterol in children with asthma: a superiority and therapeutic equivalence study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21(1):152–9.
17. (NICE). NI for H and CE. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management, 2017 [Internet]. 2017. Available from: www.nice.org.uk/guidance/NG80
18. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart HJ. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* (in Press). 2019;(August).
19. Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Análise de Impacto Orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 2014. 74p. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>
20. Ferré F. Sabeis - Sala Aberta de Inteligência em Saúde. PCDT - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas [Internet]. Bookdown. 2020. Available from: https://bookdown.org/labxss/sabeis_pcdt5/
21. Long-acting beta(2)-agonist and inhaled corticosteroid combination therapy for adult persistent asthma: systematic review of clinical outcomes and economic evaluation. *CADTH Technol Overv.* 2010;1(3):e0120.
22. Scottish Medicines Consortium. budesonide/formoterol 100/6, 200/6 turbobaler (Symbicort SMART®) No. (362/07) [Internet]. NHS Scotland. 2007. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1383/budesonideformoterolturbobaler_symbicortsmart_36207.pdf
23. PBAC. Pharmaceutical Benefits Scheme Medicines Used to Treat Asthma in Children - Report to Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [Internet]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/reviews/asthma-children-files/final-asthma-report-for-publication.pdf>
24. National Prescribing Service (NPS). MedicineWise - Australian Government Department of Health [Internet]. Available from: <https://www.nps.org.au/radar/articles/budesonide-with-formoterol-for-mild-asthma-new-pbs-listings>
25. Merck Sharp & Dohme Corp. Dulera - 100 mcg/5 mcg (mometasone furoate 100 mcg and formoterol fumarate dihydrate 5 mcg); 200 mcg/5 mcg (mometasone furoate 200 mcg and formoterol fumarate dihydrate 5 mcg). Manufactured by 3M Health Care Ltd., Loughborough, United Kingdom.
26. U S Food and Drug Administration [Internet]. [citado 18 de novembro de 2018]. Disponível em: <https://www.fda.gov/>
27. Novartis Europharm Limited. Atecura Breezhaler -125 mcg/62.5 mcg; 125 mcg/127.5 mcg; 125 mcg/260 mcg. Manufacturer: Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429. Nuremberg, Germany.
28. Página Inicial do INPI - Instituto Nacional de Propriedade Intelectual [Internet]. <https://www.gov.br> Instituto Nacional da Propriedade Industrial. [citado 18 de novembro de 2018]. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial>

