

Relatório de **recomendação**

Nº 612

M E D I C A M E N T O

Maio 2021

**TIOTRÓPIO PARA TRATAMENTO DA ASMA
MODERADA E GRAVE EM PACIENTES ADULTOS E
CRIANÇAS (COM IDADE DE 6 ANOS OU MAIS)**

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

Análise Crítica

Projeto PROADI-SUS – Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Mônica Vinhas de Souza

Paulo Dornelles Picon

Candice Beatriz Treter Gonçalves

Bárbara Corrêa Krug

Jessica Yumi Matuoka

Rosa Camila Lucchetta

Wendel Mombaque dos Santos

Flávia Medeiros

Haliton Alves de Oliveira Junior

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT)

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCITIE

Revisão

Nayara Castelano Brito – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/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 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 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro A - 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, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e 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

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

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 prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estratégia de tratamento de asma para adolescentes e adultos, segundo GINA, 2019.....	22
Figura 2 - Diagrama PRISMA (fases de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão).	33
Figura 3 - Gráfico Forest-Plot: exacerbações, comparação Tiotrópio + LABA + CI vs LABA+CI.....	39
Figura 4 - Tiotrópio- avaliação da qualidade metodológica dos ECRs incluídos na fase de análise.....	40
Figura 5 . Volume expiratório forçado em 1 segundo (vale).	79
Figura 6 . Capacidade vital forçada (vale).....	79
Figura 7 . Hospitalização por asma em adultos com asma grave.	79
Figura 8 . Pacientes com ao menos uma exacerbação grave (que requer corticoide oral).....	80
Figura 9 . Respondedores segundo Asthma control questionnaire em diferentes análises de subgrupo.....	80
Figura 10 . Score em Asthma control questionnaire.....	81
Figura 11 . Pacientes com ao menos um evento adverso.	82
Figura 12 . Pacientes com ao menos um evento adverso sério.....	82
Figura 13 . Diagrama de transição.	87
Figura 14 . Análise de custo-efetividade – QALY	93
Figura 15 . Diagrama de tornado para ICER.....	96
Figura 16 . Curva de aceitabilidade conforme limiar de disposição a pagar – QALY	96
Figura 17 . <i>Scatterplot</i> de custo-efetividade – QALY.....	97
Figura 18 . Análise de custo-efetividade após análise de sensibilidade determinística – QALY	97
Figura 19 . Diagrama de tornado para AIO.	101

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação da gravidade da ASMA, adaptados de GINA.*	17
Quadro 2 - Definição de controle da asma por diferentes instrumentos (conforme as recomendações para o manejo da asma da SBPT, 2020)*.	18
Quadro 3 - Manejo inicial da asma, opções para adultos e adolescentes, segundo o GINA 2019 ¹ .*	19
Quadro 4 - Tratamento da asma. Conduta inicial em adultos e adolescentes sem tratamento regular prévio adequado para gravidade, PCDT Asma 2013.	20
Quadro 5 - Tratamento de manutenção da asma, baseado no controle, PCDT de Asma, 2013.	20
Quadro 6 - Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	23
Quadro 7 - Características do tiotrópio.	24
Quadro 8 - Preços do tiotrópio segundo CMED e SIASG.	26
Quadro 9 - Pergunta PICO.	27
Quadro 10 - Buscas sobre tiotrópio em asma nas diversas bases de dados (30 de agosto de 2020).	29
Quadro 11 - Avaliação Da Qualidade Metodológica das Revisões Sistemáticas incluídas na fase de análise.	40
Quadro 12 - Qualidade da evidência avaliada por desfecho (desfechos da revisão de Kew et al).	41
Quadro 13 - Características sumárias dos 7 ECRs, incluídos na fase de elegibilidade, mas não incluídos na fase final de análise e extração de dados, por já estarem incluídos em ao menos uma das RSs analisadas.	43
Quadro 14 - Características principais da avaliação econômica.	44
Quadro 15 - Custos estimados para aplicação no modelo econômico (Busca SIASG em 26.01.2021).	46
Quadro 16 - Resultado da análise de custo-minimização.	46
Quadro 17 - Parâmetros utilizados para cálculo da população elegível.	47
Quadro 18 - Estimativa da população elegível para os períodos de 2021 a 2025.	47
Quadro 19 - Impacto orçamentário total em 5 anos em reais- gastos advindos da incorporação do tratamento com tiotrópio considerando custos oriundos do BPS (DLOG).	48
Quadro 20. Impacto orçamentário total em 5 anos em reais- gastos advindos da incorporação do tratamento com tiotrópio, considerando proposta da empresa fabricante.	48
Quadro 21. Medicamentos potenciais para o tratamento da asma moderada a grave.	50
Quadro 22. Estudos citados ou anexados às contribuições técnico-científicas na consulta pública nº 21/2021, segundo decisão e justificativas.	61
Quadro 23. Motivo de exclusão dos estudos anexados por paciente na consulta pública nº 21 /2021.	68
Quadro 24. Motivo de exclusão dos estudos anexados por paciente na consulta pública nº 21 /2021	72
Quadro 25. Tiotrópio+CI+LABA comparado a placebo+CI+LABA para crianças e adolescentes com asma moderada a grave.	84
Quadro 26. Características do modelo de análise de custo-efetividade.	85
Quadro 27. Variáveis de transição.	88
Quadro 28. Cálculo de <i>utility</i>	88
Quadro 29. Custo dos medicamentos.	91
Quadro 30. Custos de acompanhamento.	91
Quadro 31. Custos do modelo agrupados conforme fase de progressão.	92
Quadro 32. Análise de custo-efetividade – QALY.	94
Quadro 33. Análise de custo-efetividade após análise de sensibilidade determinística – QALY.	98
Quadro 34. Estimativa da população elegível para os períodos de 2021 a 2025.	99
Quadro 35. <i>Market-share</i>	100
Quadro 36. Impacto orçamentário total em 5 anos em reais- gastos advindos da incorporação do tratamento com tiotrópio considerando custos oriundos do BPS (DLOG).	101



LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Perfil dos participantes com contribuições técnico-científicas na consulta pública nº 21/2021.....	53
Tabela 2. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 21/2021 por meio do formulário de contribuições técnico-científicas.	55
Tabela 3. Contribuições experiência ou opinião da consulta pública nº 21 de acordo com a origem.	65
Tabela 4. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 21 por meio do formulário de experiência ou opinião.....	65



Sumário

LISTA DE FIGURAS	5
LISTA DE QUADROS	6
LISTA DE TABELAS	7
ABREVIATURAS USADAS NESTE TEXTO	11
1. RESUMO EXECUTIVO.....	12
2. APRESENTAÇÃO	14
3. CONFLITOS DE INTERESSE	14
4. A DOENÇA	15
4.1. ASPECTOS PATOFISIOLÓGICOS E CLÍNICOS.....	15
4.2. EPIDEMIOLOGIA	16
4.3. TRATAMENTO RECOMENDADO	16
5. TECNOLOGIA	23
5.1. FICHA TÉCNICA	23
5.2. ALTERNATIVAS	25
5.3. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO.....	26
6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	27
6.1. ESTRATÉGIAS DAS BUSCAS NA LITERATURA	27
7. RESULTADOS DAS BUSCAS	32
7.1. ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS E REVISÕES SISTEMÁTICAS.....	34
7.2. SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS POR DESFECHO	35
7.2.1. Exacerbações	35
7.2.2. Controle dos sintomas	35
7.2.3. Qualidade de vida	36
7.2.4. Função pulmonar	36
7.2.5. Redução do corticoide oral	37
7.2.6. Efeitos adversos	37



7.3. LIMITAÇÕES.....	38
7.4. METANÁLISE DE DADOS DA LITERATURA INCLUÍDA.....	38
7.5. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS E QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	39
8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	44
8.1. METODOLOGIA	45
8.2. RESULTADOS	46
8.2.1 Custo-minimização.....	46
9. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	47
10. INTERPRETAÇÃO DOS DADOS.....	48
11. EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	49
12. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	50
13. CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	51
15. CONSULTA PÚBLICA.....	52
15.1 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS.....	52
15.1.1 Perfil dos participantes.....	53
15.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas	55
15.2 CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO	65
15.2.1 Perfil dos participantes.....	65
15.2.2 Experiência como profissional de saúde	66
15.2.3 Experiência como paciente	70
15.2.4 Experiência como familiar, cuidador ou responsável	72
15.2.5 Experiência como interessados no tema	74
15.3 ATUALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA, AVALIAÇÃO ECONÔMICA E ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PÓS-CONSULTA PÚBLICA.....	76
15.3.1. Síntese da revisão sistemática atualizada.....	78
15.3.2. Avaliação econômica atualizada	85

15.3.3. Análise de impacto orçamentário atualizada.....	98
16. CONSIDERAÇÕES PÓS-CONSULTA PÚBLICA.....	102
17. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	103
18. DECISÃO	103
18. REFERÊNCIAS	104

ABREVIATURAS USADAS NESTE TEXTO

ACT- Asthma Control Test
ACQ- Asthma Control Questionnaire
ACQ 7- Asthma Control Questionnaire 7 items
ACQ 6- Asthma Control Questionnaire 6 items
ACQ 5- Asthma Control Questionnaire 5 items
ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AQLQ- Asthma Quality of Life Questionnaire
AQLQ(S)+12- Asthma Quality of Life Questionnaire standardised for patients 12 years and older
CI- corticosteroide inalatório
CO- corticosteroide oral
Conitec- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CVF- capacidade vital forçada
DPOC- doença pulmonar obstrutiva crônica
ECR- ensaio clínico randomizado
EI- evidência indireta
GINA- Global Initiative for Asthma
HR- Hazard ratio
IC- intervalo de confiança
ICER- incremental cost-effectiveness rate
IL5- interleucina 5
IgE- imunoglobulina E
IM- imprecisão
IN- inconsistência
IV- intravenosa
JACQ- Juniper Asthma Control Questionnaire
LABA- beta 2 de longa duração (long-acting beta agonist)
LAMA- Antimuscarínicos de Longa Duração
LM- limitações metodológicas
MCID- minimun clinically important difference
MIF- Medida da Independência Funcional
MMQ- Método dos Mínimos Quadrados
NA- não se aplica
NS- não significativo/a
OR- odds ratio
PCDT- Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
PTC- parecer técnico científico
Q4W- a cada 4 semanas
Q8W- a cada 8 semanas
RR- risco relativo/relative risk
RS- revisão sistemática
SABA- beta 2 de curta duração
SBPT- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SC- subcutâneo/a
SGRQ -St. George Respiratory Questionnaire
SUS- Sistema Único de Saúde
TEA- taxa de exacerbação anual
VEF1- volume expiratório final no 1° segundo
VP- viés de publicação

1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: tiotrópio

Pergunta: Quais as evidências de eficácia e segurança e impacto orçamentário sobre o uso do tiotrópio no tratamento da asma moderada e grave não controlada com associação de doses moderadas a altas de corticosteroide inalatório (CI) + beta 2 agonistas de longa duração (LABA- sigla consagrada na literatura, do inglês ‘long-acting beta agonist’).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.

Contexto: A asma é uma doença complexa, de apresentação variável, com uma prevalência elevada. A OMS estima que existam cerca de 235 milhões de pessoas com asma no mundo, sendo que ocorrem em torno de 250 mil mortes por ano no mundo, devido a esta doença. A asma pode ser classificada como intermitente, persistente leve, persistente moderada e persistente grave. A asma grave é aquela que mais frequentemente se associa a óbitos. Estudos indicam que de 5 a 10% dos portadores de asma apresentam a forma grave.

O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) atual de Asma foi aprovado e publicado no ano de 2013. Este recomenda o uso de altas doses de corticosteroide inalatório associado a Beta2 agonistas de longa duração e no caso não haver controle com esses medicamentos, este sugere aumentar a dose destes medicamentos e associar corticoide oral. Do ano da publicação do PCDT de asma até este momento, surgiram opções terapêuticas para os portadores de asma grave, como a utilização de tiotrópio, um anticolinérgico, que atua como antimuscarínico de longa duração.

Evidências científicas: A literatura disponível, dá suporte ao uso do tiotrópio como um complemento ao padrão de tratamento em pessoas com asma moderada e grave, com controle inadequado da doença. Esses tratamentos melhoram o VEF1 e o controle da asma (ACQ). Não houve, no entanto, diferença observada para os desfechos exacerbações (com uso de corticosteroide oral), exacerbação com hospitalização, qualidade de vida e uso de corticosteroide oral. Os efeitos adversos foram semelhantes naqueles que usaram tiotrópio ou que não o utilizaram. A qualidade das evidências foi considerada alta para a maior parte dos desfechos (função pulmonar, qualidade de vida, controle de sintomas e efeitos adversos) na população adulta e baixa a moderada para evidência referente a crianças e adolescentes.

Avaliação econômica: Em avaliação anterior à consulta pública, foi identificada ausência de diferença significativa entre os desfechos de eficácia e segurança com grupos tratados com e sem tiotrópio adição de tiotrópio. Foi então realizada uma análise de custo-minimização, que resultou em custo médio por indivíduo ao ano de R\$ 2.566,80.

Análise de impacto orçamentário: Em avaliação anterior à consulta pública e considerando o menor valor de compra feito pelo DLOG, o impacto incremental seria de R\$ 981.009.093,38 a uma taxa de difusão de 30% a 50% e de R\$ 1.715.357.742,83 com difusão de 60% a 80%, em cinco anos (2021-2025). Já considerando o preço proposto pela empresa fabricante do medicamento no relatório nº 585 da Conitec, o impacto incremental poderia variar de cerca de R\$ 578,5 milhões a R\$ 1 bilhão, em cinco anos.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Em busca nas bases ClinicalTrials.gov e Cortellis™ foram localizadas duas tecnologias em fase 3 de estudo, ambas sem registro no FDA, EMA e Anvisa. O masatinibe é um inibidor de tirosina quinase em investigação para asma grave não controlada por corticoides orais (>5mg/dia) e alta dose de corticoides inalatórios + LABA, cujos resultados preliminares sugerem superioridade do masatinibe em comparação o placebo para redução do número de exacerbações. Já o tepelizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se se liga à linfopoietina estromal tímica, citocina possivelmente relacionada à hiperresponsividade das vias aéreas, IgE, eosinofilia e à patofisiologia da asma. Este medicamento está sendo avaliado como terapia adjuvante na asma moderada a grave em pacientes adultos e adolescentes. No que diz respeito ao tiotrópio, foram encontrados dois pedidos de patente, sendo que um deles foi arquivado e o outro, negado.

Experiência internacional. As agências *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) não têm recomendações específicas para o tiotrópio. A primeira fez apenas uma avaliação usual de medicamentos, após o licenciamento deste pela Health Canada no país. O NICE, por sua vez, não considerou que o medicamento tivesse critérios para uma avaliação de tecnologia pela agência. Ou seja, não há nestes programas específicos relatórios nos quais este medicamento esteja contemplado, ele entra em listas gerais de

medicamentos parcialmente subsidiados pelos governos destes países. Além destes países, o tiotrópio é licenciado em outros países e regiões como Japão, países da União Europeia e EUA.

Considerações: As evidências existentes na literatura, até o momento, são, em geral, de boa qualidade e sugerem que o tiotrópio é eficaz na melhora da função pulmonar (avaliada através do VEF1 e dos sintomas da asma- alterações estatisticamente significativas entre os grupos com e sem o tiotrópio), porém a magnitude destes ‘ganhos’ parece ser muito baixa e não ter reflexo clínico. Em consonância com esta possibilidade, o uso deste medicamento, em relação a exacerbações, hospitalizações e qualidade de vida, não apresentou significância estatística. Para o desfecho redução no uso e dose de corticosteroide não foi encontrada literatura específica dentro dos critérios pré-estabelecidos. Por fim, o tiotrópio mostrou-se um medicamento com um bom nível de segurança.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 95ª Reunião Ordinária, realizada no dia 04 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do tiotrópio para a indicação avaliada. Para tomar a decisão a Conitec considerou que há escassez de evidências que demonstrem a superioridade do tiotrópio frente ao tratamento já disponível no SUS (combinação de LABA + CI – formoterol + budesonida) e que a incorporação do tiotrópio resultaria em impacto orçamentário vultoso ao sistema de saúde.

Consulta Pública: A consulta pública nº 21 ficou vigente no período entre 22/03/2021 e 12/04/2021. Foram recebidas 1.195 contribuições, sendo 456 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 740 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. Em comum, tanto contribuições técnico-científicas quanto sobre experiência ou opinião foram, na maioria, discordantes da recomendação preliminar da Conitec; e reforçaram a importância de consideração de diretrizes nacionais e internacionais, principalmente, *Global Initiative for Asthma* (GINA) e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). A maioria das contribuições técnico-científicas apresentava desfechos e estudos já contemplados no relatório inicial ou inelegíveis, considerando os critérios de inclusão e exclusão elaborados com especialistas (p.ex. estudos observacionais ou revisões não sistemáticas). Principalmente no tocante à avaliação econômica e análise de impacto orçamentário, a maioria argumentou que tiotrópio é mais econômico que omalizumabe, opção disponível no SUS para pacientes com asma alérgica grave. Omalizumabe não foi definido como comparador na pergunta norteadora deste relatório, pois não havia sido incorporado no SUS na ocasião de elaboração da pergunta, bem como porque sua indicação (asma alérgica grave) abrange um subgrupo dos pacientes com asma moderada e grave. Alguns profissionais de saúde sugeriram ainda que a população elegível da análise de impacto orçamentário estava superdimensionada. Nas contribuições sobre experiência de pacientes, profissionais, familiares ou pessoas interessadas no tema, eles opinam principalmente sobre a melhora da capacidade pulmonar, o aumento da qualidade de vida, diminuição de crises e internações e diminuição de outros medicamentos como corticoides, além de evitar a progressão para uso de imunobiológicos. Sobre os efeitos negativos do tiotrópio, pessoas que tiveram experiência com a tecnologia relataram, principalmente, boca seca e tosse, taquicardia, aumento da pressão intraocular, porém a maioria relata que os efeitos colaterais são muito leves e raros. Após síntese e análise das contribuições e anexos, foi incluído um ensaio clínico randomizado à revisão sistemática com meta-análise deste relatório, que não modificou significativamente as conclusões quanto à evidência científica. Considerando a premissa de diferença entre os tratamentos em termos de efetividade, uma análise de custo-efetividade foi realizada e identificou, para anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), que a incorporação do tiotrópio ao tratamento padrão leva a uma RCEI de R\$ 2.849,23 por QALY adicional, quando comparado ao tratamento padrão em crianças, adolescentes e adultos com asma moderada a grave. Quanto à atualização da análise de impacto orçamentário considerando população elegível menor, a adição de tiotrópio resultaria em impacto de R\$ 254.361.850 para o período de 5 anos.

Recomendação final da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 97ª Reunião Ordinária, realizada no dia 05 de maio de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do tiotrópio para o tratamento de crianças, adolescentes e adultos com asma moderada e grave não controlada. Para tomar a decisão, a Conitec considerou que, ao passo que há evidência do benefício do tiotrópio considerando função pulmonar e outros desfechos intermediários, há escassez de evidências que demonstrem a superioridade do tiotrópio frente ao tratamento já disponível no SUS (combinação de LABA + CI – formoterol + budesonida), considerando desfechos primordiais, como exacerbações graves, hospitalização ou qualidade de vida. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 607/2021.

Decisão: não incorporar o tiotrópio para tratamento da asma moderada e grave em pacientes adultos e crianças (com

idade de 6 anos ou mais), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme Portaria nº 19, publicada no Diário Oficial da União nº 103, Seção 1, página 118, em 2 de junho de 2021.

2. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação do tiotrópio para o tratamento da asma moderada a grave, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados por colaboradores da Secretaria-Executiva da Conitec, como parte da condução de atualização do PCDT da Asma, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do tiotrópio, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

3. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

4. A DOENÇA

4.1. ASPECTOS PATOFISIOLÓGICOS E CLÍNICOS

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 patogênese da asma é complexa, há interações entre fatores epigenéticos e ambientais que predispoem pacientes desenvolver a doença. Usando cálculos genéticos clássicos a partir de estudos com gêmeos, estimou-se que a herdabilidade da asma se situaria em torno de 60% herdável³. Estudos de associação genômica identificaram vários genes potencialmente candidatos a envolvimento na patogênese de asma. O locus ORMDL3 / GSDMD no cromossomo 17q21 foi associado ao início da asma na infância. O estudo de outros genes, incluindo-se IL33 no cromossomo 9 e A IL2RB no cromossomo 22 têm apresentado resultados variáveis sobre possíveis associações com a doença⁴.

Alterações epigenéticas na metilação do DNA podem ser uma forma pela qual mudanças ambientais levem a alterações na prevalência de doenças ao longo do tempo. Um modelo de exposição a alérgenos em ratos, demonstrou alterações epigenéticas associado aos genes envolvidos nas respostas das citocinas TH 1 e TH 2⁵. Um estudo em humanos identificou o aumento da metilação em uma CpG ilha no gene ACSL3 em resposta a altos níveis de exposição materna a hidrocarbonetos aromáticos policíclicos⁶. Várias exposições ambientais estão associadas a asma: infecção grave por vírus sincicial respiratório na infância predispoem os pacientes à asma mais tarde na vida, com uma taxa atribuível de asma devido ao vírus de aproximadamente 20%, dependendo da idade⁷. Por outro lado, exposição precoce a ambientes com alto grau de conteúdo microbiano (por exemplo, ambientes rurais e creches) está associado a menores chances de desenvolver asma, quando comparados com controles⁸.

A resposta individual é crucial na patogênese da asma, há uma variação de aspectos como grau de inflamação da via aérea, hiper-reatividade brônquica, produção de muco e remodelação das vias aéreas de indivíduo para indivíduo. A remodelação das vias aéreas refere-se a uma constelação de alterações que ocorrem na asma, que incluem lesão do epitélio respiratório, aumento da espessura da membrana basal, aumento do volume do músculo liso das vias aéreas, metaplasia de células caliciformes e aumento da angiogênese e linfangiogênese das vias aéreas. Essas alterações patológicas são mediadas por várias células das vias aéreas e células envolvidas na resposta imune: células epiteliais da via aérea, células dendríticas, subpopulações de células T, células B, eosinófilos, mastócitos e neutrófilos⁴. O mecanismo pelo qual todos estes aspectos são regulados não está claro até o momento.

4.2. EPIDEMIOLOGIA

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 renda baixa 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 em hospitais (> 500 mil admissões) e 8,4% foram tratados em prontos-socorros (mais de dois milhões de visitas)⁹. 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 período¹⁰. 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 que os adultos⁹.

Pacientes com asma moderada seriam de 25 a 30% dos asmáticos e os com asma grave ou de difícil tratamento perfazem entre 5 e 10% dos pacientes com asma, estes últimos em especial, apresentam níveis mais altos de morbidade do que a população geral com asma¹¹. Não se sabe ao certo a prevalência desta doença no Brasil. O estudo *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*¹² avaliou a prevalência da asma e seus sintomas em cidades brasileiras. A prevalência de sintomas de asma encontrada entre crianças nas faixas etárias de 6 a 7 anos e de 13 a 14 anos de idade foi, respectivamente, de 23,1% e 19,6%. Nessas faixas de idade, aqueles com diagnóstico médico prévio de asma eram, em contraste, 8,7% e 13%. Em um estudo realizado numa coorte de 397 crianças (5 a 12 anos de idade) em Salvador – Bahia, 36% apresentavam asma intermitente, sendo 12,8% asma persistente moderada e 10,8% asma persistente grave¹³. Os valores encontrados em ambos os estudos estão entre os mais altos do mundo. Em adultos, por sua vez, um estudo da Organização Mundial da Saúde encontrou uma percentagem de 23% de brasileiros entre 18 e 45 anos com sintomas de asma ao longo do último ano, sendo que a frequência daqueles com diagnóstico prévio de asma desta era em torno de 12%¹⁴. Estes dados indicam dois aspectos relevantes: a possibilidade de subdiagnóstico e uma taxa elevada em asmáticos na população brasileira.

4.3. TRATAMENTO RECOMENDADO

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 (**Quadro 1**). Além da gravidade, outro aspecto central é o controle dos sintomas da doença (**Quadro 2**), avaliado dentro de um lapso temporal definido, usualmente, nas últimas quatro semanas¹⁵. É a combinação destes aspectos que define as escolhas terapêuticas para cada paciente (**Quadro 3**), 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.

Quadro 1 - Classificação da gravidade da ASMA, adaptados de 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. <http://www.ginasthma.org> ¹

A atropina (um anticolinérgico) é um dos medicamentos de uso mais antigo no tratamento da asma, é bem absorvido pela mucosa gastrointestinal e, na circulação sistêmica, penetra a barreira hematoencefálica. Assim, ela tem vários efeitos colaterais sistêmicos que limitam sua utilidade clínica¹⁶. Na década de 1970, renovou-se o interesse no uso de anticolinérgicos, dada a necessidade de desenvolvimento de alternativas à terapia com agentes beta-agonistas. A descoberta de alternativas menos tóxicas à atropina levou ao seu uso mais amplo na prática clínica. Estas alternativas são os compostos quaternários de amônia, solúveis em água, mal absorvidos, e quando são administrados por inalação, causam menos efeitos colaterais sistêmicos. Inicialmente os de curta duração, considerados não-seletivos, como o brometo de ipratrópio e mais recentemente os de longa duração (LAMA), mais seletivos, como o tiotrópio¹⁶.

Para entender o mecanismo dos anticolinérgicos na asma é importante lembrar que a maioria da inervação autonômica das vias respiratórias humanas se origina no nervo vago. As inervações eferentes pós-ganglionares terminam nas glândulas submucosas, no músculo liso das vias aéreas, bem como nas estruturas vasculares¹⁶. A liberação de acetilcolina nos locais resulta em contração do músculo liso e liberação de secreções das glândulas submucosas estimuladas por meio de seus receptores muscarínicos. Medicamentos anticolinérgicos antagonizam a transmissão dos receptores muscarínicos, reduzindo a inibição ou tônus colinérgico e, portanto, reduzindo a broncoconstrição¹⁶.

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.

Quadro 2 - Definição de controle da asma por diferentes instrumentos (conforme as recomendações para o manejo da asma da SBPT, 2020)*.

Instrumento/Itens	Asma Controlada	Asma parcialmente controlada	Asma não controlada
GINA			
Sintomas diurnos > 2 vezes por semana			
Despertares noturnos por asma			
Medicamento de resgate > 2 vezes por semana	Nenhum item	1-2 itens	3-4 itens
Limitação das atividades por asma			
ACQ-7	≤ 0,75	0,75 a < 1,5	> 1,5
Número de despertares noturnos/noite			
Intensidade dos sintomas			
Limitação das atividades por asma			
Intensidade da dispneia			
Sibilância (quanto tempo)			
Medicamento de resgate			
VEF ₁ pré-broncodilatador			
ACT	≥ 20	15-19	≤ 15
Limitação das atividades por asma			
Dispneia			
Despertares noturnos por asma			
Medicamento de resgate			
Autoavaliação do controle da asma			

*extraído de Pizzichini et al, 2020. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2020¹⁸. GINA: Global Initiative for Asthma; ACQ-7: Asthma Control Questionnaire com 7 itens – escore 0-7 por item; ACT: Asthma Control Test – escore 0-5 por item. Obs: O ACQ pode ser usado sem espirometria; nesse caso, é referido como ACQ-6. Caso seja usado sem espirometria ou medicamento de resgate, é referido como ACQ-5.

Quadro 3 - 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 SABA (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 SABA 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 SABA (evidência nível A); ou • Conforme necessário doses baixas de CI+formoterol (evidência nível A). Outras opções incluem LTRA (menos efetivo que CI- evidência nível A), ou a cada vez que usar CI usar também SABA, combinados ou em dispositivos separados (evidência nível B). Considere a probabilidade de aderência ao medicamento de manutenção se o tratamento de resgate envolver SABA.
Sintomas relevantes de asma quase todos os dias; ou acordar devido à crise de asma 1 ou mais vezes por semana, especialmente se existem fatores de risco.	<ul style="list-style-type: none"> • Dose baixa de CI+SABA 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 SABA (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+SABA (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). Obs: CIs- corticosteróides inalatórios; SABA- Beta2agonistas de curta ação; LTRA- antagonistas de receptores de leucotrienos; LABA- Beta2agonistas de longa ação; COs: corticosteroides orais; BDP- beclometasona dipropionato; HDM-ITSL- imunoterapia sublingual para ácaros (de poeira doméstica); IL- interleucina.

O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da Asma¹⁵ foi aprovado em 2013, seguindo a Portaria nº 1.317 publicada em 25 de novembro de 2013¹⁷. Neste protocolo foram definidos os tratamentos de início e de manutenção da asma de acordo com a classificação de intermitente ou persistente, subdividida em leve, moderada ou grave e grau de controle da doença (**Quadros 4 e 5**)¹⁵.

Quadro 4 - Tratamento da asma. Conduta inicial em adultos e adolescentes sem tratamento regular prévio adequado para gravidade, PCDT Asma 2013.

Classificação inicial da gravidade	Conduta farmacológica
Intermitente	Beta Agonistas de Curta Duração. Para alívio Beta Agonistas de Curta Duração conforme necessidade.
Persistente leve	Corticosteroide Inalatório em dose média. Para alívio, Beta Agonistas de Curta Duração conforme necessidade.
Persistente moderada	Corticosteroide Inalatório em dose média a alta. Para alívio, Beta Agonistas de Curta Duração conforme necessidade.
Persistente grave	Corticosteroide inalatório em dose alta. Para alívio, Beta Agonistas de Curta Duração conforme necessidade. Associar Beta Agonista de Longa Duração 1-2 vezes ao dia.
Exacerbação	Considerar curso de Corticosteroide Oral por cerca de 7 dias, mais broncodilatadores de curta ação e fazer seguimento da terapêutica anti-inflamatória com Corticosteroide Inalatório. Beta Agonistas de Longa Duração não devem ser usados para tratar crises graves.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma – Ministério da Saúde (2013)¹⁵

Quadro 5 - Tratamento de manutenção da asma, baseado no controle, PCDT de Asma, 2013.

Avaliação do controle	Conduta farmacológica
Asma controlada	Manter tratamento; considerar redução gradual após a estabilização clínica e funcional por pelo menos 3-6 meses (mínimo 6 meses de controle se asma moderada ou grave), iniciando-se pelos últimos medicamentos introduzidos: -se CI associado com LABA, reduzir a dose deste, se possível até passar para CI isolado; - se CI em dose elevada, reduzir para dose média.
Parcialmente controlada ou não controlada	Excluídos fatores de descompensação potencialmente tratáveis com medidas específicas isoladas (má adesão/má técnica inalatória, iatrogenia, exposição a fatores desencadeantes, etc.), aumentar medicamentos controladores da seguinte forma: Se CI isolado prévio: considerar aumento isolado de dose até faixa média-alta, especialmente em crianças até 5 anos, ou adicionar LABA 1-2 vezes/dia; Se CI com LABA em uso regular, as seguintes opções são recomendadas, podendo ser empregadas de forma isolada ou em associação: - aumento da dose de CI, levando em conta dose máxima diária; - utilizar LABA também para alívio; - corticoterapia oral em dose mínima efetiva.
Exacerbação	Condutas apropriadas para a ocorrência: corticoterapia oral e broncodilatador de curta ação. Considerar como asma não controlada.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma – Ministério da Saúde (2013)¹⁵

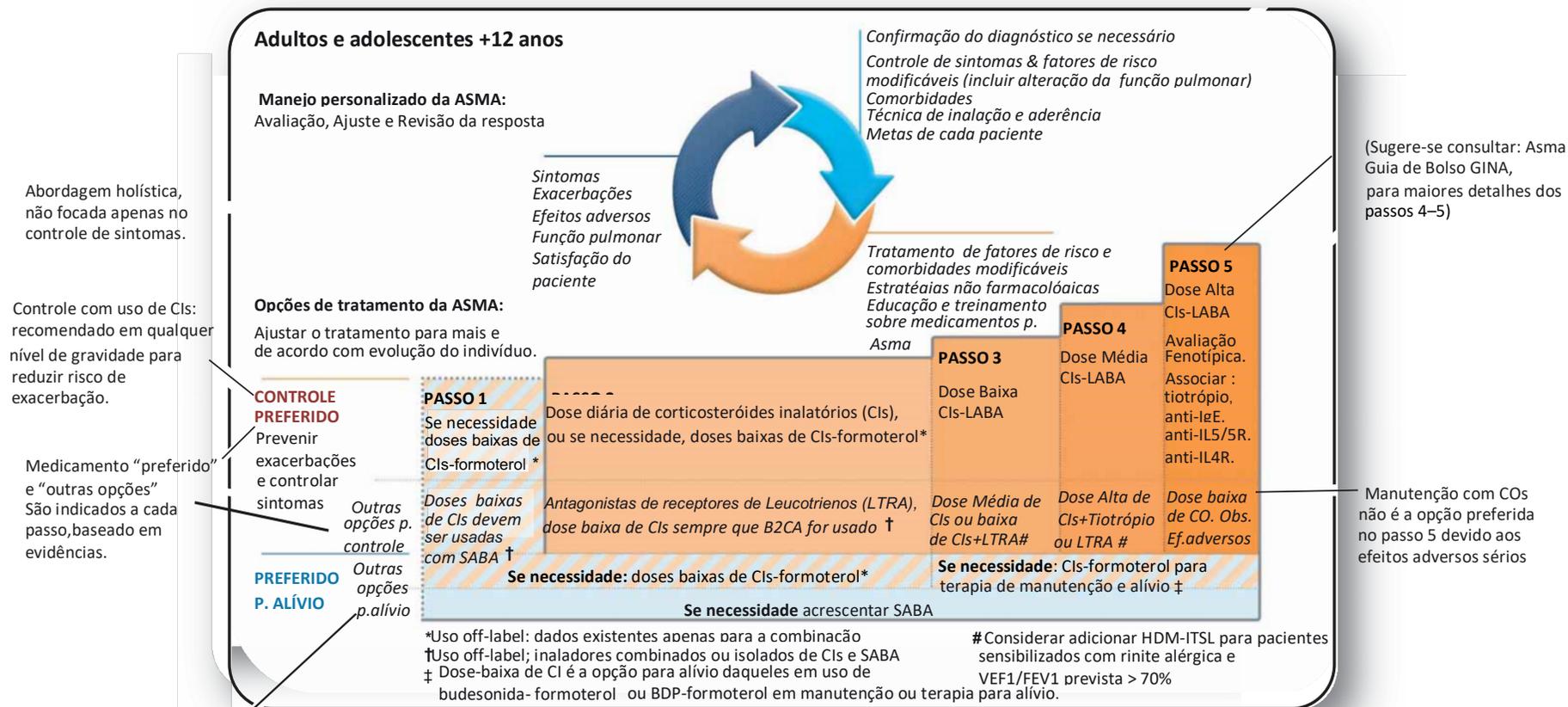
No entanto, desde a publicação deste PCDT, houve várias mudanças em relação a aspectos como as terapias disponíveis para o tratamento da asma. A diretriz da *Global Initiative for Asthma* (GINA) utilizada¹⁸ no referido protocolo clínico¹⁵ já sofreu inúmeras atualizações e neste período a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia– SBPT publicou também uma atualização da diretriz sobre o manejo da asma, em janeiro de 2020¹⁹. Entretanto, um aspecto central, mantido desde a diretriz GINA de 2010¹⁸ é a categorização do tratamento da asma em cinco etapas ou passos, que levam em conta a gravidade e a resposta às intervenções instituídas (Figura 1). Porém na versão de 2019 do GINA¹ foi definida uma alteração no manejo da asma, considerada tão relevante, que foi publicada em separado naquele ano, na forma de editorial²⁰: os SABA deixaram de ter seu uso recomendado de forma isolada no tratamento da asma de adolescentes e adultos²⁰ devido aos sérios riscos associados ao uso isolado

destes medicamentos^{21,22}. Somado a isso, grandes ECRs demonstraram que na asma leve o uso de CIs em doses baixas reduz exacerbações graves em quase 50%, além de controlar sintomas e melhorar a qualidade de vida^{23,24}—quadro 4 e figura 1. Essa nova e importante recomendação, dentre outras, não está contemplada no PCDT de Asma de 2013 por ser posterior à elaboração do mesmo.

Por outro lado, a incorporação de terapias novas, como os LAMA e os anticorpos monoclonais com alvo na IgE humana ou na IL5, como parte do arsenal de tratamento da asma grave, para aqueles casos que não atingem um controle adequado estão incluídas na proposta terapêutica da GINA (quadro 4). Estes medicamentos têm seu uso recomendado¹, respectivamente como parte dos ‘passos 4 e 5’ (os LAMA); e como parte do ‘passo 5’ (os imunobiológicos) em associação com outros tratamentos já consagrados como padrão: corticosteroide inalatório, corticosteroide sistêmico e LABA. A **Figura 1** apresenta detalhadamente a terapia recomendada para cada nível de gravidade²⁵ da asma, de acordo com a GINA 2019¹. Atualmente, dentre as opções utilizadas no tratamento da asma, estão disponíveis no Sistema Único de Saúde os seguintes medicamentos:

- Corticosteroides inalatórios (CI): beclometasona e budesonida;
- Beta 2-agonistas de longa ação (LABA): formoterol e salmeterol;
- Beta 2-agonistas inalatórios de curta ação (SABA): fenoterol e salbutamol;
- Corticosteroides inalatórios (CI): beclometasona e budesonida;
- Corticosteroides orais (CO): prednisona e prednisolona;
- Associação de CI + LABA: formoterol + budesonida.

Outras opções terapêuticas, como o tiotrópio ou os novos anticorpos monoclonais não estão disponíveis no SUS.



B2CD não é opção preferida para alívio dos sintomas devido ao risco do seu uso isolado, mesmo quando há aderência baixa ao uso

Figura 1 - Estratégia de tratamento de asma para adolescentes e adultos, segundo GINA, 2019.

* adaptado a partir do original publicado em *the Global Initiative for Asthma (GINA) 2019*. <http://www.ginasthma.org>¹

Obs: Cls: corticosteróides inalatórios; SABA: Beta2agonistas de curta ação; LTRA: antagonistas de receptores de leucotrienos; LABA: Beta2agonistas de longa ação; COs: corticosteroides orais; BDP: beclometasona- dipropionato; HDM-ITSL: imunoterapia sublingual para ácaros (de poeira doméstica); VEF1/FEV1: volume expiratório forçado em 1 s; IL: interleucina. Adaptação do original publicado pela GINA (www.ginasthma.org).

5. TECNOLOGIA

5.1. FICHA TÉCNICA

Quadro 6 - Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	tiotrópio
Nome comercial	Spiriva Respimat® (Quadro 8)
Apresentação	Solução para inalação 2,5 mcg por dose liberada (puff): frasco de 4 mL (60 doses liberadas (60 puffs) que equivalem a um mês de tratamento) acompanhado do inalador RESPIMAT.
Detentor do registro	Boehringer Ingelheim
Fabricante	Patheon Pharmaceuticals Inc. (EUA) ou Aesica Queenborough Ltd. (Reino Unido)
Indicação aprovada na Anvisa	a) o tratamento de manutenção de pacientes com DPOC (incluindo bronquite crônica e enfisema pulmonar), para o tratamento da dispneia associada, melhora da qualidade de vida e redução das exacerbações; b) tratamento adicional de manutenção para melhora dos sintomas da asma, qualidade de vida e redução das exacerbações em pacientes adultos com asma grave em tratamento com corticosteroides inalatórios e agonistas beta adrenérgicos de longa duração e que permaneçam sintomáticos.
Indicação proposta	Controle da asma persistente moderada a grave, não controlada com associação de dose moderada a alta de CI + LABA
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é de 2 doses (2 jatos) consecutivas 1 vez ao dia. Duração do tratamento e ajustes de dose: Por se tratar de medicamento indicado para uso no tratamento de manutenção de uma doença crônica não existe um período definido de uso deste. O tempo de utilização dependerá da resposta do paciente ao uso deste.
Patente	PI 0609295-0 A2 (Data de depósito em 21/04/2006) e PI 0620886-0 A2 (Data de depósito em 22/12/2006)

Quadro 7 - Características do tiotrópio.

Medicamento	Nome comercial	Fabricante	Características	Apresentações disponíveis no Brasil	Dose recomendada	Ano de licenciamento no Brasil*#	Licenciamento no exterior
Tiotrópio	Spiriva Respimat®	Boeinger Ingelheim	Antimuscarínico de longa duração (anticolinérgico), específico para receptores M1 a 5	Solução para inalação 2,5 mcg por dose liberada (jato): frasco de 4 mL (60 doses), acompanhado do inalador RESPIMAT	2 doses liberadas (2 jatos) consecutivas, uma vez ao dia.	2002	Tiotrópio-FDA 2004, Spiriva Respimat para asma 2017; Tiotrópio-EMA 2003, Spiriva Respimat para asma 2014; Tiotrópio para DPOC-a Health Products and Food Branch (HPFB) of Health Canada-2005, Spiriva Respimat para asma 2016.

*Nota: Registro dos medicamentos: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-e-hemoderivados> (consultado em 30/03/2020)

Existe registro de 2019 de Spiolto® que se trata do ipratrópio combinado com olodaterol, por ser uma combinação, não será aqui abordado.

5.2. ALTERNATIVAS

Dentro da mesma classe farmacológica (LAMA), existem no Brasil o glicopirrônio e o umeclidínio, licenciados, porém, apenas para DPOC. Como mencionado no quadro 6, existe também uma combinação de tiotrópio com olodaterol registrada no país, mas por tratar-se de uma combinação fixa e registrada para uso em DPOC, não será aqui analisada.

Em relação ao tratamento da asma, de forma global, como já foi mencionado no item 4.3 é multidisciplinar e o uso desta classe de medicamentos vem a ser uma opção em casos graves e mal controlados de asma (figura 1), ressalta-se, no entanto, que estes medicamentos são sempre utilizados em adição a outras terapias para a ASMA. De acordo com a GINA¹, nos passos 4 e 5 do tratamento (**Figura 1**), onde estão colocados estes medicamentos, as opções seriam respectivamente: no passo 4 inibidores de leucotrienos (LTRA), como o montelucaste; e no passo 5 a adição de inibidores de IL-5, de inibidores de IgE humana ou de IL-4.

Segundo a última bula aprovada pela ANVISA²⁶, os eventos adversos, contraindicações e precauções para o tiotrópio são apresentados a seguir.

Eventos adversos:

Muitos dos efeitos indesejáveis listados podem ser atribuídos às propriedades anticolinérgicas de SPIRIVA RESPIMAT®. As reações adversas foram identificadas a partir de dados obtidos de estudos clínicos e de relatos espontâneos durante o uso do medicamento após sua comercialização. A base de dados proveniente de estudos clínicos para DPOC inclui 3.282 pacientes tratados com SPIRIVA RESPIMAT® em 7 estudos clínicos controlados com placebo, com períodos de tratamento variando entre 4 semanas a um ano, com 2.440pacientes/ano expostos ao tiotrópio. A base de dados proveniente de estudos clínicos para asma inclui 1.256 pacientes tratados com tiotrópio em 6 estudos clínicos controlados com placebo, com períodos de tratamento variando entre 12 semanas a 1 ano, dos quais 705 pacientes/ano foram expostos. – Reação comum (1/100 e <1/10): boca seca. – Reações incomuns (1/1.000 e < 1/100): tontura, dor de cabeça, tosse, faringite, disfonia, candidíase orofaríngea, constipação, erupção cutânea (rash), prurido, retenção urinária, disúria. – Reações raras (1/10.000 e < 1/1.000): insônia, edema angioneurótico, glaucoma, aumento da pressão intraocular, visão borrada, fibrilação atrial, palpitações, taquicardia supraventricular, taquicardia, epistaxe, broncoespasmo, laringite, disfagia, refluxo gastroesofágico, glossite, gengivite, cárie dental, urticária, infecção e úlcera cutânea, pele seca, infecção do trato urinário. – Reações com frequência desconhecidas: desidratação, estomatite, sinusite, obstrução intestinal inclusive íleo paralítico, náusea, edema articular, hipersensibilidade (inclusive reações imediatas) e reação anafilática.

Por seu um medicamento que possui nova indicação terapêutica e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos.

Contraindicações e precauções:

SPIRIVA RESPIMAT® é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade conhecida à atropina ou aos seus derivados, por exemplo, ipratrópio ou oxitrópio, ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

A administração de SPIRIVA RESPIMAT® em crianças não é recomendada pelo fato de não haver estudos que comprovem até o momento, a segurança e eficácia do medicamento para esta faixa etária.

SPIRIVA RESPIMAT® é um broncodilatador de manutenção com dosagem única diária e não deve ser utilizado para o tratamento inicial de episódios agudos de broncoespasmo ou para o alívio de sintomas agudos. Em caso de exacerbação, um beta-2-agonista de ação rápida deve ser usado.

SPIRIVA RESPIMAT® não deve ser usado como primeira linha para o tratamento da asma. Pacientes asmáticos devem ser orientados a continuar com a terapia anti-inflamatória, por exemplo, corticosteroides inalatórios (CIs), sem alterá-la após a introdução de SPIRIVA RESPIMAT®, mesmo quando os sintomas melhorarem. Reações de hipersensibilidade imediata podem ocorrer após a administração de SPIRIVA RESPIMAT® solução para inalação. Assim como outros fármacos anticolinérgicos, SPIRIVA RESPIMAT® deve ser utilizado com cuidado em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia prostática ou obstrução do colo vesical. Medicamentos inalatórios podem provocar broncoespasmo induzido por inalação.

Assim como todos os fármacos excretados predominantemente por via renal, a administração de SPIRIVA deve ser monitorada cuidadosamente em pacientes com comprometimento moderado a grave da função renal (depuração de creatinina ≤ 50 mL/min). Os pacientes devem ser orientados quanto à administração correta de SPIRIVA RESPIMAT®. Deve-se ter cuidado para evitar o contato do fármaco com os olhos. Dor ou desconforto nos olhos, visão embaçada, visão com halos ou imagens coloridas, associadas a olhos avermelhados decorrentes de congestão conjuntival e edema da córnea podem ser sinais de glaucoma de ângulo fechado. Em caso de aparecimento da combinação de quaisquer destes sintomas, os pacientes devem procurar um especialista imediatamente. Colírios de soluções mióticas não são considerados um tratamento efetivo.

5.3. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO

Não houve uma proposta do fabricante do medicamento sobre preço para incorporação, pois a avaliação aqui apresentada originou-se nas discussões para atualização do PCDT de Asma vigente. Consideramos a proposta de preço enviada pelo fabricante no relatório técnico nº 585 da Conitec de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

No **Quadro 8** são apresentados os preços registrados na Câmara de Regulação de Medicamentos/CMED²⁷, para a apresentação solução para inalação, frasco com 60 doses (Spiriva Respimat®), correspondendo a ICMS de 18%; e os identificados no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais/SIASG, acessada por meio do Banco de Preços em Saúde²⁸, em 26 janeiro de 2021.

Quadro 8 - Preços do tiotrópio segundo CMED e SIASG.

Apresentação

SIASG (compras públicas federais) *

PMVG**

Preço relatório nº 585 da

			Conitec ***
TIOTRÓPIO 2,5 MCG DOSE SOL INAL CT FR PLAS 4ML (60 DOSES) + INALADOR	R\$ 213,90	R\$ 219,46	R\$ 126,14

*Menor valor de compra registrado na base do Banco de Preços em Saúde (BPS) feita estado de Santa Catarina, em 15/05/2020, na modalidade pregão. Considerado período de busca entre 26/01/2020 e 25/01/2021. ** Preço PMVG aprovado pela CMED (ICMS 18%), na tabela atualizada em 04/01/2021.*** 45% sobre o Preço Fábrica sem impostos de R\$229,34

6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

6.1. ESTRATÉGIAS DAS BUSCAS NA LITERATURA

Este relatório foi elaborado com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do tiotrópio no tratamento da asma moderada e grave refratária.

A fim de guiar a elaboração desse PTC foi realizada busca na literatura sobre intervenções terapêuticas baseadas em evidências definidas pela pergunta PICO descrita no **Quadro 9** (abaixo).

Quadro 9 - Pergunta PICO.

P	Pacientes adultos e crianças (acima de 6 anos) com asma moderada e grave, não controlada com associação de dose moderada a alta de CI + LABA.
I	dose moderada a alta de CI + LABA + tiotrópio
C	dose moderada a alta de CI + LABA + placebo
O	Exacerbações, controle dos sintomas (ACQ, ACT, ACQ6, ACQ5, GINA, JACQ), qualidade de vida (SGRQ AQLQ, AQLQ(S)+12), hospitalizações, função pulmonar, redução de corticoide oral. Eventos adversos (segurança)
Tipos de estudos	ECR e revisões sistemáticas (seguidas de meta-análise ou estudos de custo-efetividade).

ACT-Asthma Control Test, ACQ- Asthma Control Questionnaire, ACQ 6- Asthma Control Questionnaire 6 items, ACQ5- Asthma Control Questionnaire, GINA Global Initiative for Asthma, JACQ (Juniper **Asthma Control Questionnaire**), SGRQ -St. George Respiratory Questionnaire, AQLQ-Asma Quality of Life Questionnaire, AQLQ(S)+12- Asthma Quality of Life Questionnaire standardised for patients 12 years and older.

Pergunta: Quais as evidências de eficácia e segurança sobre o uso do tiotrópio no tratamento da asma moderada e grave não controlada com associação de dose alta CI + LABA, com ou sem corticoide sistêmico.

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: Medline- via PubMed, Embase, Lilacs e Cochrane library.

As estratégias de busca empregadas para cada base de dados estão discriminadas no **Quadro 10**. A data final das buscas foi 30 de agosto de 2020.

O principal critério de inclusão dos estudos, previamente estabelecido, foi que deveria tratar se de ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas (seguidas de meta-análise ou estudos de custo-efetividade).

Foram definidos *a priori* sete desfechos como sendo de relevância para este PTC. A definição destes desfechos e dos critérios de relevância foi feita em reunião envolvendo especialistas da área e representantes de associação de pacientes.

Os desfechos para ambos os medicamentos foram:

- 1.Exacerbações;
- 2.Controle dos sintomas (ACT- Asthma Control Test, ACQ- Asthma Control Questionnaire, ACQ 7- Asthma Control Questionnaire 7 items, ACQ 6- Asthma Control Questionnaire 6 items, ACQ 5- Asthma Control Questionnaire 5 items, ACQ-IA Asthma Control Questionnaire Interviewer-administered, JACQ Juniper Asthma Control Questionnaire);
- 3.Qualidade de vida (SGRQ- St. George Respiratory Questionnaire, AQLQ- Asma Quality of Life Questionnaire, AQLQ(S)+12- Asthma Quality of Life Questionnaire standardised for patients 12 years and older);
- 4.Hospitalizações;
- 5.Função pulmonar;
- 6.Redução de corticoide oral;
- 7.Efeitos adversos.

Quadro 10. Buscas sobre tiotrópio em asma nas diversas bases de dados (30 de agosto de 2020).

Base	Estratégia de Busca	Artigos Localizados (n)
Medline (via PubMed)	<p>((("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields]) OR "asthma"[MeSH Terms]) AND (("tiotropium bromide"[MeSH Terms] OR ("tiotropium"[All Fields] AND "bromide"[All Fields]) OR "tiotropium bromide"[All Fields] OR "tiotropium"[All Fields]) OR "tiotropium bromide"[MeSH Terms]) AND (((("budesonide"[MeSH Terms] OR "budesonide"[All Fields]) OR "budesonide"[MeSH Terms]) AND (("formoterol fumarate"[MeSH Terms] OR ("formoterol"[All Fields] AND "fumarate"[All Fields]) OR "formoterol fumarate"[All Fields] OR "formoterol"[All Fields]) OR "formoterol fumarate"[MeSH Terms])) OR ((glucocorticoid[All Fields] OR glucocorticoid'[All Fields] OR glucocorticoid's[All Fields] OR glucocorticoidal[All Fields] OR glucocorticoidanalogon[All Fields] OR glucocorticoidbehandlung[All Fields] OR glucocorticoidcan[All Fields] OR glucocorticoidco[All Fields] OR glucocorticoidcombine[All Fields] OR glucocorticoidcytosol[All Fields] OR glucocorticoiddependent[All Fields] OR glucocorticoidde[All Fields] OR glucocorticoiddea[All Fields] OR glucocorticoidinfluse[All Fields] OR glucocorticoidemia[All Fields] OR glucocorticoiden[All Fields] OR glucocorticoideo[All Fields] OR glucocorticoides[All Fields] OR glucocorticoidgabe[All Fields] OR glucocorticoidgebruik[All Fields] OR glucocorticoidhaltige[All Fields] OR glucocorticoidhormonen[All Fields] OR glucocorticoidi[All Fields] OR glucocorticoidic[All Fields] OR glucocorticoidinduced[All Fields] OR glucocorticoidinducible[All Fields] OR glucocorticoidinjectie[All Fields] OR glucocorticoidinjecties[All Fields] OR glucocorticoidinsuffizienz[All Fields] OR glucocorticoidism[All Fields] OR glucocorticoidlike[All Fields] OR glucocorticoidmedikation[All Fields] OR glucocorticoidogenesis[All Fields] OR glucocorticoidogenic[All Fields] OR glucocorticoidok[All Fields] OR glucocorticoidos[All Fields] OR glucocorticoidreceptor[All Fields] OR glucocorticoidreceptoragonisten[All Fields] OR glucocorticoidregulated[All Fields] OR glucocorticoidremediable[All Fields] OR glucocorticoidresistant[All Fields] OR glucocorticoidresistenz[All Fields] OR glucocorticoidrezeptoraktivitat[All Fields] OR glucocorticoidrezeptoren[All Fields] OR glucocorticoidrezeptorkomplexen[All Fields] OR glucocorticoidrezeptorliganden[All Fields] OR glucocorticoiddruckstanden[All Fields] OR glucocorticoids[All Fields] OR glucocorticoids'[All Fields] OR glucocorticoidsin[All Fields] OR glucocorticoidsinduced[All Fields] OR glucocorticoidsteroid[All Fields] OR glucocorticoidsteroids[All Fields] OR glucocorticoidstressschema[All Fields] OR glucocorticoidtherapie[All Fields] OR glucocorticoidwirksamen[All Fields] OR glucocorticoidwirkung[All Fields] OR glucocorticoidzufuhr[All Fields]) OR glucocorticoids[Pharmacological Action]) AND (("adrenergic beta-2 receptor agonists"[Pharmacological Action] OR "adrenergic beta-2 receptor agonists"[MeSH Terms] OR ("adrenergic"[All Fields] AND "beta-2"[All Fields] AND "receptor"[All Fields] AND "agonists"[All Fields]) OR "adrenergic beta-2 receptor agonists"[All Fields] OR "adrenergic beta 2 receptor agonists"[All Fields]) OR Adrenergic beta-2 Receptor Agonists[Pharmacological Action]))) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]))</p>	18
Embase	<p>('asthma'/exp OR 'asthma' OR 'asthma bronchiale'/exp OR 'asthma bronchiale' OR 'asthma pulmonale'/exp OR 'asthma pulmonale' OR 'asthma, bronchial'/exp OR 'asthma, bronchial' OR 'asthmatic'/exp OR 'asthmatic' OR 'asthmatic subject'/exp OR 'asthmatic subject' OR 'bronchial asthma'/exp OR 'bronchial asthma' OR 'bronchus asthma'/exp OR 'bronchus asthma' OR 'childhood asthma'/exp OR 'childhood asthma' OR 'chronic asthma'/exp OR 'chronic asthma')</p>	21

AND ('7beta [[hydroxybis (2 thienyl) acetyl] oxy] 9, 9 dimethyl 3 oxa 9 azoniatriacyclo [3.3.1.0 2, 4] nonane bromide'/exp
 OR '7beta [[hydroxybis (2 thienyl) acetyl] oxy] 9, 9 dimethyl 3 oxa 9 azoniatriacyclo [3.3.1.0 2, 4] nonane
 bromide' OR '7beta [hydroxybis (2 thienyl) acetoxyl] 9, 9 dimethyl 3 oxa 9 azoniatriacyclo [3.3.1.0 2, 4] nonane
 bromide'/exp OR '7beta [hydroxybis (2 thienyl) acetoxyl] 9, 9 dimethyl 3 oxa 9 azoniatriacyclo [3.3.1.0 2, 4] nonane
 bromide' OR 'ba 679 br'/exp OR 'ba 679 br' OR 'ba679 br'/exp OR 'ba679 br' OR 'braltus'/exp OR 'braltus' OR 'favynd'/exp
 OR 'favynd' OR 'gregal'/exp OR 'gregal' OR 'spiriva'/exp OR 'spiriva' OR 'spiriva handihaler'/exp OR 'spiriva
 handihaler' OR 'spiriva respimat'/exp OR 'spiriva respimat' OR 'srivasso'/exp OR 'srivasso' OR 'tiotropium'/exp
 OR 'tiotropium' OR 'tiotropium bromide'/exp OR 'tiotropium bromide' OR 'tiotropium bromide monohydrate'/exp
 OR 'tiotropium bromide monohydrate' OR 'tiotrus'/exp OR 'tiotrus' OR 'tiova rotacaps'/exp OR 'tiova rotacaps') AND
 ('assieme'/exp OR 'assieme' OR 'assieme mite'/exp OR 'assieme mite' OR 'assiememite'/exp OR 'assiememite' OR 'biresp
 spiromax'/exp OR 'biresp spiromax' OR 'budesonide plus formoterol'/exp OR 'budesonide plus
 formoterol' OR 'budesonide plus formoterol fumarate'/exp OR 'budesonide plus formoterol fumarate' OR 'budesonide
 plus formoterol fumarate dihydrate'/exp OR 'budesonide plus formoterol fumarate dihydrate' OR 'budesonide,
 formoterol fumarate drug combination'/exp OR 'budesonide, formoterol fumarate drug combination' OR 'budesonide-
 formoterol'/exp OR 'budesonide-formoterol' OR 'budesonide/formoterol'/exp
 OR 'budesonide/formoterol' OR 'bufar'/exp OR 'bufar' OR 'bufar easyhaler'/exp OR 'bufar easyhaler' OR 'bufoler'/exp
 OR 'bufoler' OR 'bufoler easyhaler'/exp OR 'bufoler easyhaler' OR 'bufomix'/exp OR 'bufomix' OR 'bufomix
 easyhaler'/exp OR 'bufomix easyhaler' OR 'duoresp spiromax'/exp OR 'duoresp spiromax' OR 'duori'/exp
 OR 'duori' OR 'duori easyhaler'/exp OR 'duori easyhaler' OR 'fobuler'/exp OR 'fobuler' OR 'formoterol fumarate dihydrate
 plus budesonide'/exp OR 'formoterol fumarate dihydrate plus budesonide' OR 'formoterol fumarate plus
 budesonide'/exp OR 'formoterol fumarate plus budesonide' OR 'formoterol plus budesonide'/exp OR 'formoterol plus
 budesonide' OR 'formoterol-budesonide'/exp OR 'formoterol-budesonide' OR 'formoterol/budesonide'/exp
 OR 'formoterol/budesonide' OR 'gardette'/exp OR 'gardette' OR 'gardette forte'/exp OR 'gardette forte' OR 'gardette
 mite'/exp OR 'gardette mite' OR 'orbufox'/exp OR 'orbufox' OR 'orbufox easyhaler'/exp OR 'orbufox
 easyhaler' OR 'orest'/exp OR 'orest' OR 'orest easyhaler'/exp OR 'orest easyhaler' OR 'pulentia'/exp
 OR 'pulentia' OR 'pulmalio'/exp OR 'pulmalio' OR 'pulmelia'/exp OR 'pulmelia' OR 'pulmoton'/exp
 OR 'pulmoton' OR 'rilast'/exp OR 'rilast' OR 'rilast forte'/exp OR 'rilast forte' OR 'rilast forte turbuhaler'/exp OR 'rilast
 forte turbuhaler' OR 'rilast turbuhaler'/exp OR 'rilast turbuhaler' OR 'symbicort'/exp OR 'symbicort' OR 'symbiocort forte
 turbuhaler'/exp OR 'symbiocort forte turbuhaler' OR 'symbiocort forte turbuhaler'/exp OR 'symbiocort forte
 turbuhaler' OR 'symbiocort mite turbuhaler'/exp OR 'symbiocort mite turbuhaler' OR 'symbiocort mite turbuhaler'/exp
 OR 'symbiocort mite turbuhaler' OR 'symbiocort rapihaler'/exp OR 'symbiocort rapihaler' OR 'symbiocort turbuhaler'/exp
 OR 'symbiocort turbuhaler' OR 'symbiocort turbuhaler'/exp OR 'symbiocort turbuhaler' OR 'symbiocortmite'/exp
 OR 'symbiocortmite' OR 'vyaler spiromax'/exp OR 'vyaler spiromax') AND ('glucocorticoid'/exp
 OR 'glucocorticoid' OR 'glucocorticoid drug'/exp OR 'glucocorticoid drug' OR 'glucocorticoids'/exp
 OR 'glucocorticoids' OR 'glucocorticoids, synthetic'/exp OR 'glucocorticoids, synthetic' OR 'glucocorticoidsteroid'/exp
 OR 'glucocorticoidsteroid' OR 'glucocorticosteroid'/exp OR 'glucocorticosteroid' OR 'glucocortoid'/exp
 OR 'glucocortoid' OR 'glycocorticoid'/exp OR 'glycocorticoid' OR 'glycocorticosteroid'/exp OR 'glycocorticosteroid') AND
 ('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind

	procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	
Cochrane Library*	(asthma OR Asthma, Bronchial) AND ("tiotropium bromide" OR tiotropium)*	5
LILACS	(asthma OR Asthma, Bronchial) AND ("tiotropium bromide" OR tiotropium)	2

* Em Cochrane Reviews

7. RESULTADOS DAS BUSCAS

O fluxograma da busca é apresentado na Figura 2, as principais características dos ECR e revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) analisados no Quadro I (**Anexo 1**).

Foram encontrados na busca 46 artigos no total (somando-se todas as bases pesquisadas), após a fase de exclusão de dados duplicados restaram 42 artigos, destes foram excluídos delineamentos diversos daqueles de interesse, ensaios pré-clínicos ou que tratavam de outras patologias, após estas fases restaram 18 títulos: destes sete eram ECRs ³⁴⁻⁴⁰ já incluídos em uma RS de boa qualidade incluída no PTC, dois tratavam de combinações de tiotrópio com outros medicamentos que não LABA e corticosteroides e quatro tinham foco ou população diversa dos de interesse, outro aspecto relevante em relação a estes é que, com exceção de Kerstjens *et al* 2015³⁵ que incluiu exacerbação com necessidade do uso de corticosteroide, nenhum dos demais avaliou desfechos clínicos.

Restaram três ECRs ²⁸⁻³⁰ e duas revisões sistemáticas ^{31,32} (seguidas de meta-análise) que serão analisadas aqui neste PTC. O processo de identificação, *screening*, avaliação de elegibilidade e inclusão na análise final está representado no diagrama de PRISMA (**Figura 2**).

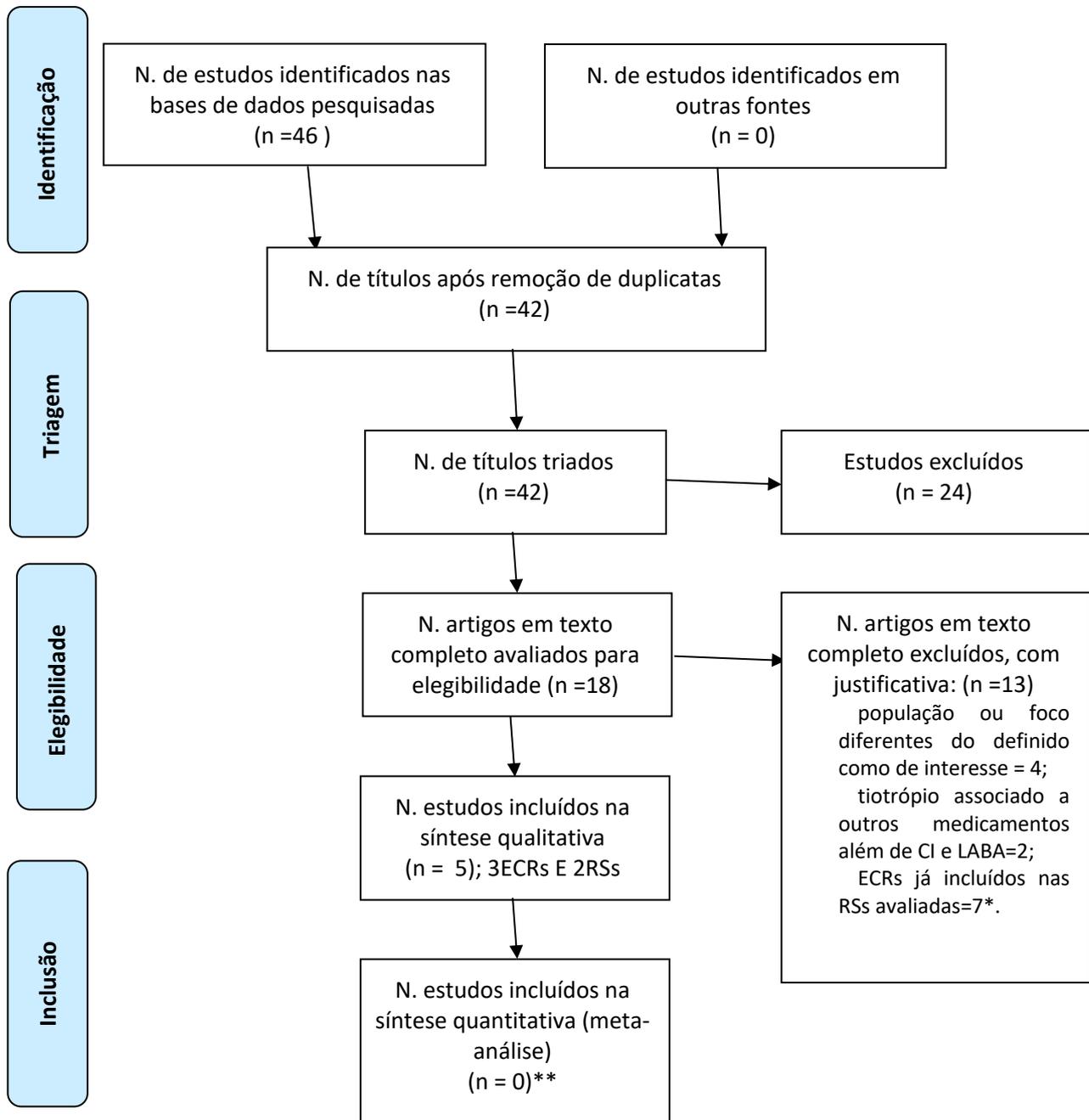


Figura 2 - Diagrama PRISMA (fases de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão).

Terapia com Tiotrópio em Asma (moderada e grave).

*Referências de números 34 a 40. **Não foi realizada metanálise.

7.1. ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS E REVISÕES SISTEMÁTICAS

As características gerais dos estudos avaliados na fase final estão sintetizadas no quadro I do anexo 1.

7.1.1. ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS (ECRs)

Hoshino et al 2016²⁸ é um ECR paralelo e aberto cujo objetivo primário foi avaliar o efeito do tiotrópio na dimensão das vias aéreas em pacientes com asma e persistência dos sintomas apesar do uso de B2LD + CI como terapia de manutenção. Teve como objetivos secundários avaliar os efeitos do tiotrópio na inflamação das vias aéreas, na função pulmonar e na qualidade de vida. Foram 53 pacientes entre 20 e 75 anos. Os pacientes usaram LABA+CI por 4 semanas e, após, foram randomizados para um dos seguintes grupos: tiotrópio (5 mcg 1x/dia) + LABA (formoterol)+CI (budesonida) ou LABA+CI (budesonida). Sendo o tempo de seguimento total 48 semanas. Os pacientes incluídos tinham VEF1 entre 60 e 90% do valor previsto por 3 meses ou história de asma.

O mesmo autor, publicou em 2018 outro artigo²⁹ sobre tiotrópio em asma. Um ECR, de três braços, com o objetivo de comparar os efeitos do montelucaste e do tiotrópio na inflamação e remodelação das vias aéreas em pacientes com asma persistente que já estavam em tratamento com CI mais LABA. O estudo contou apenas com 87 pacientes, seguidos ao longo de 48 semanas, divididos em 3 grupos. Durante um período de 4 semanas, todos os pacientes receberam LABA +CI (budesonida+formoterol 18/640 mcg, 2 x ao dia). Após esta fase, os pacientes foram alocados para receber tratamento nos dos grupos: LABA +CI, SEM placebo; LABA +CI+tiotrópio 5 mcg 2 jatos, 1x ao dia e LABA+CI +montelucaste 10mg, VO, uma vez ao dia. Os 3 grupos recebiam β 2 de curta duração como resgate para uso quando necessário.

De Vogelberg et al 2018³⁰, realizaram um ECR, multicêntrico, paralelo, com 3 braços. Com 403 crianças entre 6 e 11 anos, randomizadas em três grupos (1:1:1): Tiotrópio 2,5 mcg, 2 puffs ao dia com LABA (formoterol) +CI; Tiotrópio 5mcg, 2 puffs ao dia com LABA+CI e Placebo+ LABA+CI. Os 3 grupos poderiam ter adição de LTRA e o tempo total de seguimento foi 48 semanas. O desfecho primário e a maioria dos secundários se relacionavam a parâmetros de função pulmonar, sendo: primário, o VEF1 após medicamento, na 24ª semana do estudo. E os secundários: VEF 1 na 48ª semana, VEF1 médio, CVF, ACQ-IA e segurança.

7.1.2. REVISÕES SISTEMÁTICAS (COM META-ANÁLISE)

Estudo de Kew et al 2016³¹ foi uma revisão sistemática com meta-análise, que teve as seguintes bases consultadas: *Cochrane Airways Review Group Specialised Register* (CAGR), ClinicalTrials.gov, WHO trials portal, utilizou ainda referências de outras revisões, contato com autores. Os critérios de elegibilidade foram: ECRs paralelos com pelo menos 12 semanas de duração comparando LAMA + LABA + CI vs. LABA + CI em adultos com asma. Foram incluídos estudos na forma de texto completo, resumos e estudos não publicados em que os desfechos primários fossem exacerbações com necessidade de uso de corticosteroides orais, uso de escalas validadas de controle da asma e eventos adversos graves. O objetivo geral foi avaliar os efeitos da adição de LAMA à combinação LABA+CI

em adultos nos quais a asma não era bem controlada com B2LD+CI. Foram incluídos 4 estudos duplo-cego, com 1197 participantes, estes tinham de vir usando a combinação LABA+CI e ter VEF1 médio de 55% do valor previsto (asma grave). Um dos 4 estudos foi desenhado para avaliar brometo de glicopirrônio, mas não foi incluído na análise. Os outros três avaliaram: LABA+CI + tiotrópio 5 mcg 1x/dia via RespiMat vs LABA+CI + placebo. Os desfechos foram exacerbações com necessidade de uso de corticosteroide oral, qualidade de vida (AQLQ), VEF1, controle da asma (ACQ), exacerbações com necessidade de hospitalização e eventos adversos.

Em 2019, Meng et al³² publicaram uma revisão sistemática seguida também de meta-análise, incluindo apenas ECRs. Os pacientes eram adultos e crianças com asma grave ou moderada e as intervenções aceitas eram terapia 'padrão', ou LABA ou corticosteroide. Foi incluída apenas literatura em inglês. Foram incluídos no total 14 estudos com um número de 5074 participantes. O objetivo geral foi avaliar os efeitos da adição de LAMA à combinação LABA+CI em adultos nos quais a asma (moderada e grave) não era bem controlada com LABA+CI. Foram incluídos estudos com seguimento de 4 a 48 semanas. O desfecho primário foi VEF1 e os secundários foram *Peak flow* matinal, *Peak flow* noturno, Capacidade vital forçada (CVF) e efeitos adversos (no total e graves).

7.2. SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS POR DESFECHO

7.2.1. Exacerbações

Em Hoshino et al 2018²⁹ as taxas de exacerbação observadas não foram significativamente diferentes entre os grupos de tratamento com montelucaste e tiotrópio.

Na revisão de Kew et al³¹, os pacientes que receberam tiotrópio tiveram menos exacerbações com necessidade de corticosteroide oral do que aqueles que receberam LABA + CI, mas os ICs se sobrepuseram entre os grupos com e sem tiotrópio: OR 0,76; IC95% 0,57 a 1,02 (calculado com base em 2 ECRs, num total de 907 pacientes); ou seja, não houve significância estatística. Análises comparando o número de exacerbações por paciente em cada grupo (razão de taxas-RT) e o tempo até a primeira exacerbação (hazard ratio-HR) tiveram resultados semelhantes.

7.2.2. Controle dos sintomas

Em Hoshino et al 2018²⁹, avaliou-se o escore ACQ-IA na 48ª semana. Os resultados obtidos foram: tiotrópio 5mcg=0,72± 0,06; tiotrópio 2,5mcg=0,75± 0,06 e placebo=0,82± 0,06. Não houve diferença significativa nas variações dos escores entre os diferentes grupos.

Vogelberg et al³⁰ também avaliaram o escore ACQ-IA. Na 24ª semana houve diferença entre o grupo Tiotrópio 5mcg e o placebo, porém esta diferença não se manteve ao longo do tempo. Na 48ª semana os valores foram: tiotrópio 5mcg=0,72±0,06; tiotrópio 2,5mcg=0,75±0,06 e placebo=0,82± 0,06. Não houve diferença significativa nas variações deste entre os grupos.

Na revisão de Kew et al³¹, na qual comparou-se LABA+CI + ACLD (brometo de tiotrópio 5 µg 1x/dia via RespiMat, na maioria dos casos) com. LABA+CI + placebo, houve um potencial benefício do tiotrópio para o controle

dos sintomas da asma, pelo questionário ACQ, uma média de diferença de 0,13; IC95% 0,23-0,02 (2 ECRs, n=907 pacientes). Essa diferença não foi clinicamente significativa (pois apenas mudanças a partir de 0,5 na pontuação do escore são consideradas clinicamente relevantes).

7.2.3. Qualidade de vida

Em Hoshino et al 2016²⁸ a análise do AQLQ revelou escores significativamente melhores para sintomas e emoções no grupo tiotrópio (diferenças médias nos sintomas 0,5 + 1,0, p =0,022 e emoções 0,4 +1,0, p =0,050). Não houve melhora nos escores AQLQ no grupo tratado com LABA+CI sem tiotrópio. A diferença no escore de sintomas entre os grupos foi estatisticamente significativa (p <0,05). Em Hoshino et al 2018²⁹, as medidas de AQLQ não foram significativamente diferentes entre os grupos.

Também na revisão de Kew 2016³¹, em relação à qualidade de vida, não houve melhores resultados para tiotrópio quando considerada a diferença mínima clinicamente significativa de 0,5 no AQLQ (diferenças médias= 0,09; IC95% - 0,03 a 0,20); para este desfecho foram 2 ECRs, somando um n de 907 pessoas; o resultado desta evidência foi considerado de alta qualidade.

7.2.4. Hospitalizações

Este desfecho foi avaliado apenas na meta-análise de Kew et al 2016³¹. Exacerbações com necessidade de admissão hospitalar foram muito raras para mostrar se o tiotrópio trouxe algum benefício. Para exacerbação com hospitalização a OR= 0,68; IC95% 0,34-1,38 (3 ECRs e 1.191 pacientes). Foram poucos os eventos observados por grupo de tratamento, o que pode vir a ter influenciado os achados.

7.2.4. Função pulmonar

Hoshino et al 2016²⁸, o uso do tiotrópio resultou numa melhora do VEF1 previsto (72,8 ±10,0% vs 76,0 ±10,0%, p =0,048) ao final do estudo. No entanto, não foram observadas diferenças significativas nos índices de função pulmonar nos pacientes tratados sem tiotrópio. Na comparação entre os grupos tiotrópio e controle (sem tiotrópio) houve uma diferença significativa no VEF1 previsto entre estes grupos (p= 0,006), mas não no VEF1 médio (50±14,6 vs 34,8±15,9; p=0,057).

Em Hoshino et al 2018²⁹ houve aumento significativo da CVF (p <0,05), VEF1 (p <0,05) e VEF1% previsto (p <0,01) naqueles que utilizaram tiotrópio, comparados ao 'baseline'. As diferenças nos parâmetros espirométricos entre os pacientes tratados com montelucaste mais LABA+CI e aqueles tratados com LABA+CI, e entre pacientes tratados com tiotrópio mais LABA+CI e aqueles tratados com LABA+CI foram significativas.

Vogelberg et al 2018³⁰ aferiram as diferenças médias dos grupos de tratamento, se comparados ao placebo: tiotrópio 5 mg= 164 mL (IC95% 103-225; P < 0,001) e tiotrópio 2.5 mg= 170 mL (IC95%, 108-231; P < 0,001). Na semana 48, o VEF1 por grupo foi: tiotrópio 5mcg= 337±30; tiotrópio 2,5mcg=365±31 e placebo 266±32. As diferenças

médias de VEF1 entre os grupos de 5mcg e 2,5 mcg com o placebo foram, respectivamente: 99 ± 36 , $p=0,006$ e 71 ± 36 , $p=0,048$.

Na revisão de Kew et al 2016³¹, os pacientes que usaram tiotrópio tiveram melhora da função pulmonar, expressada pelo VEF1 (pré BD), com uma diferença média de 0,07 com IC95% 0,03-0,11 (3 ECRs, n=1.191), evidência de alta qualidade. Porém esta variação entre 30 e 110mL de VEF1 não tem uma correlação clínica evidente e adicionalmente a variabilidade da VEF1 medida por sessão, segundo alguns autores pode chegar até 0,12L. Em Meng et al³² foram significativas as alterações no peak-flow e VEF1 com a introdução do tiotrópio (para este último a diferença média entre os grupos foi de 1,90, IC 95%: 0,87–2,92). Porém para a CVF não foram encontradas diferenças entre os grupos.

7.2.5. Redução do corticoide oral

Nenhum dos artigos analisados avaliou este desfecho.

7.2.6. Efeitos adversos

Em Hoshino et al 2016²⁸ a incidência de efeitos adversos (EAs) foi semelhante entre os grupos. Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram nasofaringite, bronquite, piora da asma, gastroenterite e cefaleia. No entanto, três pacientes descontinuaram o estudo após receberem tiotrópio devido à ocorrência de eventos adversos (dois pacientes com tosse e um paciente com boca seca e secreção nasal). Uma população menor de pacientes relatou exacerbações de asma no grupo com tiotrópio (13,5%) do que no grupo sem tiotrópio (16,8%). Nenhum dos eventos adversos graves foi considerado relacionado a medicamentos.

No estudo de Hoshino et al 2018²⁹, na comparação dos grupos: montelucaste oral (10 mg) uma vez ao dia e LABA+CI; tiotrópio inalatório 5 mcg) uma vez ao dia e LABA+CI (sem placebo associado) tanto o montelucaste, quanto o tiotrópio foram bem tolerados e não houve efeitos adversos sérios relacionados a estes medicamentos. Os efeitos adversos mais frequentes associados a estes dois medicamentos foram candidíase oral, dor de garganta, tosse e desconforto laríngeo. Nenhum paciente interrompeu o tratamento devido a efeitos adversos.

Por sua vez em Vogelberg et al 2018³⁰ os efeitos adversos mais frequentes foram exacerbação da asma, nasofaringite e IVAS. As frequências de efeitos adversos por grupo foram: tiotrópio 5mcg-60,7%; tiotrópio 2,5mcg 63,7% e placebo 67,9%.

Em Kew et al 2016³¹, em relação a eventos adversos graves no grupo que recebeu tiotrópio, os resultados foram inconsistentes e houve muita heterogeneidade: OR 0,60; IC95% 0,24 a 1,47; $I^2 = 76\%$, sendo 3 ECRs com 1.197 pacientes. A evidência foi classificada como de baixa qualidade. Os pacientes que usaram tiotrópio tiveram menos chance de apresentar eventos adversos não graves (representados por agudização e complicações da asma) se comparados ao placebo: OR 0,7; IC95% 0,52 a 0,94— 3 ECRs e n=1.197.

7.3. LIMITAÇÕES

Dentre os estudos primários, apenas Hoshino et al 2018²⁹ avaliou desfechos clínicos. A revisão sistemática seguida de meta-análise de Kew et al 2016³¹ também avaliou desfechos clínicos (exacerbações e exacerbações com hospitalização). Porém, nestes dois estudos, não houve significância. Deve-se considerar a possibilidade deste fato se dever ao pequeno número de eventos clínicos que ocorreram nos referidos estudos.

Hoshino et al 2016²⁸, teve uma amostra de apenas 53 pacientes. O braço com LABA+CI não teve um placebo associado. Hoshino et al 2018²⁹, também contou com uma amostra pequena (apenas 87 pacientes totais, sendo a soma grupo com tiotrópio e placebo apenas 59) e não utilizou um placebo no grupo que não tinha tratamento adicional 'ativo'.

Vogelberg et al 2018³⁰: os grupos foram Tiotrópio 2,5mcg, 2 puffs 1x, dia + LABA+CI, Tiotrópio 5mcg, 2 puffs 1x, dia + LABA+CI ou Placebo+ LABA+CI. O uso de LTRA foi permitido em todos estes três grupos. Um aspecto importante é que o uso de LABA não era regra entre aqueles que entraram no estudo, pelo contrário, apenas cerca de 1/3 utilizam este medicamento. Respectivamente no grupo de 5 mcg-15,6%; 2,5mcg-23% e placebo 15,3%. Já em relação ao uso de LTRA três meses antes do início do estudo a porcentagem de utilização era de: 5mcg-29,6%; 2,5-36,6% e placebo 25,5%. Não foi informado pelos autores, quanto paciente por grupo utilizavam concomitantemente as duas classes de medicamentos (LABA e LTRA), para estas as medicações os autores também não fornecem informações sobre ajustes de dose destes, acréscimo ou ainda variações ao longo do estudo, apenas são apresentadas as porcentagens de uso ao final. Não houve tratamento estatístico informado para estes que usavam estas medicações.

Kew et al³¹ os autores tiveram como limitação principal a pequena quantidade de estudos disponíveis para a análise, porém a amostra total de pacientes avaliados situou-se em torno de 1200 casos.

Meng et al³² as limitações mais relevantes deste trabalho foram o fato de terem incluído apenas língua inglesa, terem utilizado estudos com um seguimento tão curto quanto 4 semanas e a não inclusão de desfechos clínicos como exacerbações e hospitalizações.

7.4. METANÁLISE DE DADOS DA LITERATURA INCLUÍDA

Não foi feita uma nova meta-análise com os dados encontrados na literatura. Ao analisar a revisão Cochrane com meta-análise de Kew et al³⁷ esta foi considerada de boa qualidade metodológica, tendo ainda contemplado todos os desfechos de interesse (exceto redução no uso de corticosteroide, não foi avaliado nos estudos encontrados).

A qualidade da evidência para os desfechos exacerbações, função pulmonar, qualidade de vida, sintomas e efeitos adversos foi alta (Quadro 12, item 7.5 a seguir) na referida revisão.

Já o desfecho clínico exacerbação com necessidade ida ao hospital (em emergência ou para hospitalização), teve uma qualidade moderada no GRADE e não obteve significância na análise estatística. Considerou-se a realização de meta-análise para estes dois desfechos, porém a adição dos dados de Hoshino et al²⁹ com uma amostra de 59 indivíduos, frente aos cerca de 900 já analisados em Kew et al³¹ tinha uma baixa probabilidade de alterar aos achados da supracitada meta-análise da Cochrane.

Ainda assim, no intuito de dirimir qualquer dúvida foram feitas meta-análises para os dois desfechos (exacerbações e hospitalizações) no Review Manager 5.4, sem que houvesse mudança nos achados, como o previsto. Por todos os estes, não se julgou necessário a realização de uma meta-análise ‘própria’ para as evidências analisadas. Na **Figura 3** (abaixo) encontra-se a representação da análise realizada, para o desfecho exacerbações.

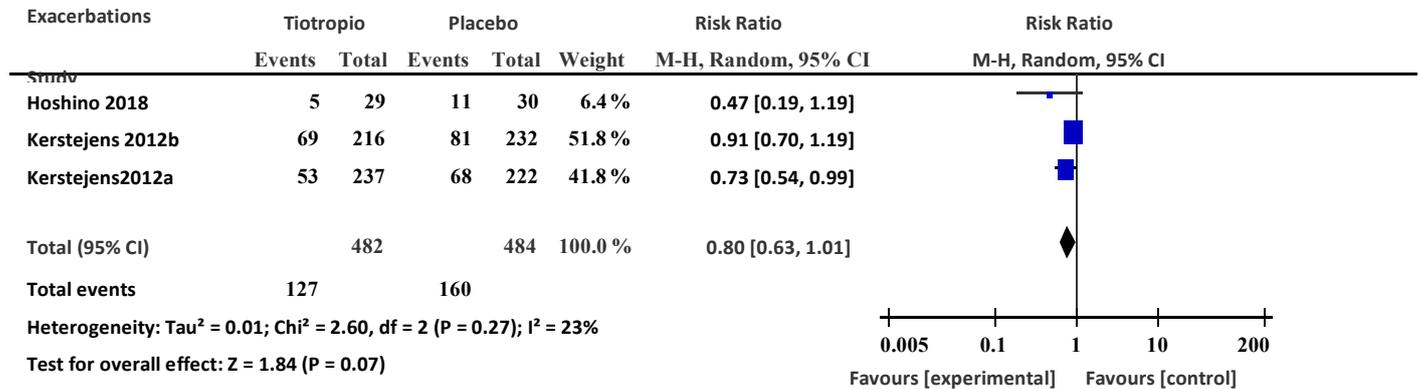


Figura 3 - Gráfico Forest-Plot: exacerbações, comparação Tiotrópio + LABA + CI vs LABA+CI.

7.5. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS E QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os ECR incluídos neste PTC foram avaliados por meio da ferramenta da Cochrane ROB2 (Hoshino et al 2016²⁸, Hoshino et al, 2018²⁹ e Vogelberg et al, 2018³⁰) e as revisões sistemáticas por meio da AMSTAR e do ROBIS (Kew et al, 2016³¹ e Meng et al, 2019³²). Os resultados destas avaliações estão representados, respectivamente, na **Figura 4** e **Quadro 11**, ambos abaixo.

Dos três ECRs selecionados com o uso do medicamento tiotrópio, um apresentou um risco de viés baixo e, portanto, qualidade da evidência alta e dois deles foram classificados como tendo risco de viés incerto e, portanto, qualidade moderada. Em relação às revisões sistemáticas (**Quadro 12**) uma delas apresentou uma qualidade alta (Kew et al, 2016³¹) e a outra de qualidade moderada (Meng et al, 2019³²).

Intention-to-treat	Study ID	Experimental	Comparator	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
									
	Hoshino et al 2016	Tiotropio ad	SOC						
	Hoshino et al 2018	Tiotropio ad	SOC						
	Vogelberg et al 2018	Tiotropio ad	SOC						
				D1	Randomisation process				
				D2	Deviations from the intended interventions				
				D3	Missing outcome data				
				D4	Measurement of the outcome				
				D5	Selection of the reported result				

Figura 4 - Tiotrópio- avaliação da qualidade metodológica dos ECRs incluídos na fase de análise.

- + -Risco de viés baixo
- ! -Risco de viés incerto

Quadro 11 - Avaliação Da Qualidade Metodológica das Revisões Sistemáticas incluídas na fase de análise.

Referência	AMSTAR 2	ROBIS
Kew et al, 2016	Revisão de alta qualidade	Risco de viés- Não/No
Meng et al, 2019	Revisão de qualidade moderada	Risco de viés- Provavelmente Não/Probaby No

Quadro 12 - Qualidade da evidência avaliada por desfecho (desfechos da revisão de Kew et al).

Sumário de Resultados											
Certainty assessment											
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com Tiotrópio		Risco com placebo	Diferença de risco com Tiotrópio
Exacerbações [com necessidade de corticosteróide via oral- ao menos 1x. *Kew et al] (seguimento: variação 12 semanas para 48 semanas)											
907 (2 ECRs)	Não grave	não grave	não grave	Não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	150/453 (33,1%)	124/454 (27,3%)	OR 0,76 (0,57 para 1,02)	331 por 1.000	58 menos por 1.000 (de 111 menos para 4 mais) ^b
Controle dos Sintomas [ACQ. *Kew et al] (seguimento: variação 12 semanas para 48 semanas)											
907 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Diferença média (DM) do escore entre os grupos 0,13 pontos a menos nos que usaram tiotrópio (variação entre 0,23 menor para 0,02 menor) ^{b*} Essa diferença não é considerada clinicamente significativa (pois é inferior a mudanças de 0,5 pontos no escore ACQ).				
Qualidade de Vida [AQLQ. *Kew et al] (seguimento: variação 12 semanas para 48 semanas)											
907 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Diferença média (DM) do escore entre os grupos 0,09 pontos a mais nos que usaram tiotrópio (0,03 menor para 0,2 mais alto) ^b . Não houve melhora com o tiotrópio quando considerada a diferença mínima clinicamente significativa de 0,5 no AQLQ				
Hospitalizações [*Kew et al] (seguimento: variação 12 semanas para 48 semanas)											
1191 (3 ECRs)	não grave	grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ ^a MODERADA	25/595 (4,2%)	18/596 (3,0%)	OR 0,68 (0,34 para 1,38)	42 por 1.000	13 menos por 1.000 (de 27 menos para 15 mais) ^b
Função Pulmonar- VEF1 [*Kew et al] (seguimento: variação 12 semanas para 48 semanas)											
1191 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Houve uma diferença média de 0,07 L entre os grupos (entre 0,03 a 0,11L a mais naqueles que usaram tiotrópio) ^b .				
Redução do corticosteroide - não relatado											

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Efeitos adversos – total [*Kew et al] (seguimento: variação 12 semanas para 48 semanas)											
1197 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	417/513 (81,3%)	515/684 (75,3%)	RR 0,70 (0,52 para 0,94)	813 por 1,000	60 menos por 1.000 (de 120 menos para 10 menos) ^b

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio

Legendas

a. Considerou-se que nos estudos incluídos, a frequência do evento foi baixa.

b. ajustado para peso dos estudos e tempo de acompanhamento

Quadro 13 - Características sumárias dos 7 ECRs, incluídos na fase de elegibilidade, mas não incluídos na fase final de análise e extração de dados, por já estarem incluídos em ao menos uma das RSs analisadas.

Artigo	Características	Desfechos
Fardon et al, 2005. ³⁴	18 pacientes adultos. ECR com cross-over- Estudo randomizado, controlado por placebo, duplo cego, cruzado (crossover). 4 semanas de ajuste de corticosteroide+ 4 semanas tratamento	Primário- peak flow Secundários- VEF1, CVF e Mini ACLQ
Kerstjens et al, 2011. ³⁵	107 pacientes adultos, ECR. Três grupos (tiotrópio 5mcg, 2,5mcg e placebo), 2 semanas de avaliação e ajuste+ 24 semanas.	Primário- VEF 1 Secundários- VEF 1 area under the curve (AUC), CVF, CVF AUC, ACQ e ACLQ.
Kerstjens et al, 2015. ³⁶	2103 pacientes adultos. ECR. Quatro grupos (tiotrópio 5mcg, 2,5mcg, 1,25 e placebo), 4 semanas de avaliação e ajuste+ 24 semanas.	Primário- VEF 1 Secundários- CVF, peak flow, ACQ-7, ACLQ e Exacerbação com necessidade de uso de corticosteroide.
Vogelberg et al, 2015. ³⁷	76 crianças. ECR cruzado (todas crianças, que passam por todos os grupos). Quatro grupos (tiotrópio 5mcg, 2,5mcg, 1,25 e placebo), três períodos de tratamento de 4 semanas cada um (sem wash-out)	Primário- VEF 1. Secundários- CVF, peak flow, ACQ-7 e Standardised Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ[S]).
Paggiaro et al, 2016. ³⁸	464 adultos. ECR Três grupos (tiotrópio 5mcg, 2,5mcg e placebo), 12 semanas.	Primário-VEF1 Secundários- - VEF 1 area under the curve (AUC), peak flow e efeitos adversos
Hamelmann et al, 2017. ³⁹	392 adolescentes. ECR. Três grupos (tiotrópio 5mcg, 2.5mcg e placebo), 4 semanas de avaliação e ajuste + 12 de seguimento.	Primário- VEF 1 Secundários- VEF 1 area under the curve (AUC), CVF, CVF AUC e ACQ.
Szefler et al, 2017. ⁴⁰	401 crianças. ECR. Três grupos (tiotrópio 5mcg, 2,5mcg e placebo), 4 semanas de avaliação e ajuste + 12 de seguimento com tratamento+3 semanas após findar tratamento.	Primário- VEF 1 Secundários-CVF, ACQ-IA, n. dias por semana sem sintomas, uso de medicações de resgate, peak flow e efeitos adversos.

8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Considerando-se que não houve diferença significativa entre os desfechos de eficácia e segurança, construiu-se uma análise de custo-minimização, com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde ⁴¹.

As características principais e pressupostos centrais da análise se encontram no **Quadro 14** (abaixo):

Quadro 14 - Características principais da avaliação econômica.

População-alvo e subgrupos	Portadores de asma moderada e grave, sem controle da doença adequado, com o uso de corticosteroides inalatórios (com ou sem corticosteroides sistêmicos) e LABA em doses otimizadas.
Tipo de estudo	A avaliação escolhida foi custo-minimização.
Perspectiva do estudo	Perspectiva adotada, SUS
Comparadores	Por se tratar da avaliação de um medicamento novo, em adição ao tratamento otimizado da asma, o comparador escolhido vem a ser placebo ou nada, associado ao uso em doses otimizadas de LABA+ corticoide inalatório (com ou sem corticosteroide sistêmico).
Horizonte temporal	Um ano
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	Não se aplica.
Estimativa de custos	Custos diretos médicos, verificados no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais - SIASG, por meio do Banco de Preços em Saúde (BPS). Os custos da consulta e dos exames foi consultado no SIGTAP.
Moeda	Reais (R\$). Não houve emprego de valores financeiros internacionais no estudo.
Modelo escolhido	Não se aplica.
Escolha do desfecho de saúde	Custo do tratamento completo.
Pressupostos	Descritos em detalhes abaixo.
Métodos analíticos	Não se aplica.
Parâmetros do estudo	Não se aplica.
Custos e desfechos incrementais	O custo incremental com a adoção do regime de contendo colistimetato em relação ao regime de base otimizado atualmente adotado, com tobramicina.

8.1. METODOLOGIA

População alvo

Pacientes com 6 anos ou mais, portadores de asma moderada e grave sem controle com o tratamento chamado de *'standard of care'* (SOC) consistindo em associação LABA+CI.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS

Comparadores

Foi utilizada como comparação a terapia considerada *'standard of care'* (SOC) consistindo na associação LABA+CI. O tiotrópio é considerado terapia adicionada, ou seja, todos têm de estar usando o chamado SOC. Aqueles no grupo de controle podem ou não usar ainda um placebo.

Horizonte Temporal

Foi adotado um horizonte temporal de um (1) ano. anos.

Taxa de desconto.

Não foram aplicadas taxas de desconto.

Desfechos de saúde

Os resultados foram expressos em unidade monetária (real, R\$), já que a comparação tratou exclusivamente dos custos dos tratamentos avaliados, por meio de uma análise de custo-minimização.

A escolha desta análise foi motivada pelo fato de que as evidências disponíveis na literatura demonstraram não haver diferença estatisticamente significativa quanto à eficácia e segurança, entre o regime com tiotrópio e sem tiotrópio.

Estimativa de recursos e custos

Para avaliar o custo dos medicamentos utilizou-se os valores do SIASG, obtidos através do Banco de Preços em Saúde - BPS.

Eficácia

Como citado anteriormente, este estudo considerou que ambos os tratamentos possuem eficácia semelhante, já que as evidências disponíveis na literatura sobre a comparação entre o regime com tiotrópio em associação com LABA+CI ou aquele apenas com LABA+CI.

Pressupostos do Modelo

Por se tratar de uma análise de custo-minimização não foi adotado modelo analítico algum, já que a comparação entre ambos os regimes terapêuticos se baseou apenas na diferença de seus custos de tratamento.

Ainda, assim, para a condução da avaliação econômica, alguns pressupostos foram adotados, como segue abaixo:

- Considerando a literatura avaliada, assumiu-se que os pacientes elegíveis a utilizar o LABA+ CI, que usaram ou não tiotrópio em associação, teriam segurança, efetividade e uma evolução clínica semelhante;

- A evolução de cada um dentro do grupo foi considerada semelhante independente do sexo e da idade do paciente quando recebeu o diagnóstico de asma ou quando iniciou com a intervenção medicamentosa aqui avaliada, adicionalmente, assumiu-se que os pacientes manteriam durante todo o tempo o mesmo regime de tratamento;

- Assumiu-se que todos os pacientes usariam uma dose (jato) de formoterol + budesonida 12/400mcg, duas vezes ao dia, levando um consumo mensal de 1 item com 60 doses e frasco inalador;

- No grupo que usou o tiotrópio assumiu-se também que o uso diário seria de uma dose (jato) da solução de 2,5mcg/dose, duas vezes ao dia, levando um consumo mensal de 1 frasco com 60 doses com inalador;

- O cálculo do custo final de todo o tratamento foi anual.

Por fim, fez-se uma análise de sensibilidade, com variação dos custos (**Quadro 15**).

Quadro 15 - Custos estimados para aplicação no modelo econômico (Busca SIASG em 26.01.2021).

Apresentação	SIASG (compras públicas federais)	PMVG
TIOTRÓPIO 2,5 MCG DOSE SOL INAL CT FR PLAS 4ML (60 DOSES) + INALADOR	R\$ 213,90*	R\$ 219,46 [¥]
FORMOTEROL FUMARATO, COMPOSIÇÃO: ASSOCIADO COM BUDESONIDA, CONCENTRAÇÃO: 12 MCG + 400MCG/DOSE, FORMA FARMACÊUTICA: PÓ INALANTE, CARACTERÍSTICAS ADICIONAIS: COM FRASCO INALADOR	R\$ 14,00**	R\$ 70,03 ^{¥¥}

*Menor valor de compra registrado na base do Banco de Preços em Saúde (BPS) feita estado de Santa Catarina, em 15/05/2020, na modalidade pregão. Considerado período de busca entre 26/01/2020 e 25/01/2021. ** Menor valor de compra registrado na base SIASG, via BPS, feita em 08/04/2020, na modalidade pregão, pela Secretaria de Estado de Saúde - GDF. Considerado período de busca entre 26/01/2020 e 25/01/2021. [¥] Preço PMVG aprovado pela CMED (ICMS 18%), na tabela atualizada em 04/01/2021. ^{¥¥} Preço PMVG aprovado pela CMED (sem impostos), na tabela atualizada em 04/01/2021

8.2. RESULTADOS

8.2.1 Custo-minimização

Considerando que o uso da associação formoterol + budesonida é comum a ambos os braços de tratamento, o custo incremental em um ano, corresponde àquele do tiotrópio, ou seja, de R\$ 2.566,80 (Quadro 16).

Quadro 16 - Resultado da análise de custo-minimização.

Tecnologia	Custo mensal	Custo anual	Custo incremental
Tiotrópio Formoterol + Budesonida (12 mcg + 400 mcg)	R\$ 227,90	R\$ 2.734,80	R\$ 2.566,80
Formoterol + budesonida (12 mcg + 400 mcg)	R\$ 14,00	R\$ 168,00	

9. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi feita uma avaliação do impacto orçamentário da possível incorporação do tiotrópio ao longo de 5 anos, conforme as Diretrizes Metodológicas⁴², do Ministério da Saúde. A presente análise de impacto orçamentário (AIO) busca estimar as consequências financeiras da incorporação do tiotrópio combinado com LABA+CI para tratamento da asma moderada e grave refratária em pessoas com 6 anos ou mais.

Para cálculo da população elegível, foram consideradas as informações de demanda aferida disponibilizados pelo SABSIS⁴³, que refletem os dados dos diretórios do DATASUS (última atualização em junho 2019). Assim, obteve-se que o número de pessoas que recebe a associação formoterol + budesonida, via componente especializado da assistência farmacêutica do SUS seria de aproximadamente 185 mil pessoas. Considerou-se que esse número representaria a quantidade de pessoas fazendo uso deste medicamento em 2019. Assim, para obter a população elegível para os anos subsequentes, aplicou-se a taxa de crescimento populacional estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE⁴⁴ para o ano de 2020. Estas informações podem ser vistas no **Quadro 17**.

Quadro 17 - Parâmetros utilizados para cálculo da população elegível.

Parâmetro	Dado	Fonte
População em uso de formoterol + budesonida (2019)	184.956	SABSIS ⁴³
Taxa de crescimento populacional em 2020	0,77%	IBGE ⁴⁴

Assim, considerando-se estes dados, estimou-se que a população elegível totalizaria cerca de 954 mil indivíduos no período de 2021 a 2025. O quantitativo por ano pode ser visto no **Quadro 18**.

Quadro 18 - Estimativa da população elegível para os períodos de 2021 a 2025.

2021	2022	2023	2024	2025
187.815	189.261	190.719	192.187	193.667

Nessa AIO foram utilizados apenas os custos de aquisição dos medicamentos, dispostos no Quadro 16. Considerando que, em ambos os braços os pacientes estariam recebendo a associação formoterol + budesonida (12 mcg + 400 mcg), o impacto incremental reflete apenas os custos adicionais do tiotrópio. Assim, considerou-se nos cenários somente o custo deste medicamento. O cálculo da dose foi feito com base nas premissas adotadas para a análise custo-minimização.

Adicionalmente, considerou-se um cenário alternativo com base na proposta enviada pela empresa fabricante do tiotrópio na consulta pública da avaliação dos Broncodilatores Antagonistas Muscarínicos de Longa Ação (LAMA) + Agonistas Beta2-Adrenérgicos de Longa Ação (LABA) para o tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (relatório nº 585 da Conitec)², em que o custo de 60 doses de tiotrópio seria de R\$ 126,14 (correspondente a

² http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201229_Relatorio_585_LAMA_LABA_DPOC.pdf

45% de desconto sobre o Preço Fábrica sem impostos de R\$229,34).

Para a estimativa do impacto orçamentário foram considerados dois cenários, para ambos os custos: a) a tecnologia seria incorporada a uma taxa de difusão de 30% a 50% em cinco anos, com incrementos anuais de 5%; b) a tecnologia seria incorporada a uma taxa de difusão de 60 a 80%, com incrementos anuais de 5%.

9.1. RESULTADOS

Como mencionado anteriormente, o impacto orçamentário incremental corresponde aos custos adicionais do uso do tiotrópio, considerando que se trata de uma terapia add-on ao formoterol + budesonida. Considerando-se os preços de compra do DLOG, a uma taxa de difusão de 30% a 50%, o impacto incremental em cinco anos seria de R\$ 981.009.093,38. Para uma difusão de 60% a 80%, o impacto total seria de R\$ 1.7815.357,83 (**Quadro 19**).

Quadro 19 - Impacto orçamentário total em 5 anos em reais- gastos advindos da incorporação do tratamento com tiotrópio considerando custos oriundos do BPS (DLOG).

	2021	2022	2023	2024	2025	Total 5 anos
Pop Elegível	187.815	189.261	190.719	192.187	193.667	953.650
Difusão 30% a 50%	R\$ 144.625.284,71	R\$ 170.028.715,97	R\$ 195.814.785,24	R\$ 221.987.878,97	R\$ 248.552.428,49	R\$ 981.009.093,38
Difusão 60% a 80%	R\$ 289.250.569,42	R\$ 315.767.615,37	R\$ 342.675.874,17	R\$ 369.979.798,28	R\$ 397.683.885,58	R\$ 1.715.357.742,83

Considerando-se a proposta feita pela empresa fabricante da tecnologia relatório nº 585 da Conitec, o impacto orçamentário incremental em cinco anos seria de, aproximadamente, R\$ 578.515.600,00 a uma taxa de difusão de 30% a 50%. Para taxas de 60% a 80%, o impacto total seria de, aproximadamente, um bilhão de reais (**Quadro 20**).

Quadro 20. Impacto orçamentário total em 5 anos em reais- gastos advindos da incorporação do tratamento com tiotrópio, considerando proposta da empresa fabricante.

	2021	2022	2023	2024	2025	Total 5 anos
Pop Elegível	187.815	189.261	190.719	192.187	193.667	953.650
Difusão 30% a 50%	R\$ 85.287.673,74	R\$ 100.268.453,64	R\$ 115.474.880,83	R\$ 130.909.542,09	R\$ 146.575.050,63	R\$ 578.515.600,93
Difusão 60% a 80%	R\$ 170.575.347,48	R\$ 186.212.842,47	R\$ 202.081.041,46	R\$ 218.182.570,15	R\$ 234.520.081,01	R\$ 1.011.571.882,56

10. INTERPRETAÇÃO DOS DADOS

Os dados disponíveis sobre o uso de tiotrópio, em pacientes com asma moderada a grave, sem controle adequado, indicam haver um bom nível de segurança, com poucos efeitos adversos graves (as situações de gravidade nos estudos clínicos, quando se fizeram presentes, não estavam associados aos medicamentos e sim à doença de base,

a asma).

Este medicamento se associou a uma melhora na VEF1 (diferença média de 0,07L) e a um melhor controle dos sintomas da doença (redução de -0,13 no questionário ACQ), as evidências para estes dois desfechos foram consideradas de alta qualidade - Quadro 13).

Em relação aos desfechos função pulmonar, pontuação de escores de sintomas de asma e da qualidade de vida relacionada com a asma ACQ ou AQLQ, os dados são contraditórios, a despeito de indicarem também eficácia nestes pontos.

Porém alguns aspectos específicos sobre estes desfechos também podem ser aqui mencionados. Tome-se como exemplo o VEF1, no estudo de Kew et al³¹, que teve uma diferença média de 0,07 (IC95% 0,03-0,11) entre os grupos com e sem tiotrópio; esta variação entre 30 e 110mL de VEF1 pode não ter uma correlação clínica evidente. Adicionalmente a variabilidade da VEF1 medida por sessão, segundo alguns autores, pode chegar até 0,12L.

Outro aspecto é sobre diferenças em valores obtidos em escalas como a AQLQ para qualidade de vida; ainda que algumas diferenças tenham sido observadas, para esta escala por exemplo, uma alteração é relevante quando alcança ao menos 0,5 pontos de diferença.

Ou seja, a magnitude de alguns dos efeitos observados, não parece ser grande, pensando em relevância clínica.

Outro ponto a ser destacado e que poderia ter influenciado achados pouco robustos é uma heterogeneidade dos grupos avaliados: os casos de asma moderada não necessariamente apresentarão a mesma resposta dos pacientes com doença grave. E nos estudos existentes há uma certa heterogeneidade na classificação e na inclusão dos pacientes estudados.

Em contraposição o custo incremental por paciente atendido, por ano seria de R\$ 2.566,80, o que implicaria, em 5 anos, em uma despesa adicional superior a 981 milhões reais a uma taxa de difusão de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5%. Considerando uma possível proposta de redução de preço pela empresa fabricante do medicamento, tal qual feita para o caso do DPOC, o impacto incremental ao final dos cinco anos seria de R\$ 578,5 milhões neste mesmo cenário.

11. EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL

O tiotrópio é licenciado no Reino Unido para DPOC e desde 2015 para asma. A agência do Reino Unido, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), não considerou que tiotrópio fosse uma tecnologia que preenchesse critérios para a realização de uma avaliação do tipo 'avaliação de tecnologia' (*technological appraisal*). Sendo assim, este não faz parte de algum programa específico do NHS^{45,46}, ou seja, sua aquisição se dá dentro do 'esquema usual' de subsídio governamental parcial de medicamentos.

No Canadá o tiotrópio foi inicialmente licenciado pela *Health Products and Food Branch* (HPFB) of Health Canada para DPOC em 2005 e só posteriormente em 2016 para asma. Este foi avaliado no *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) no contexto de uma revisão comum de medicamento ('common drug review')⁴⁷. Assim,

sua aquisição e uso não estão associados a programas específicos, mas ao sistema usual de subsídio parcial ou reembolso de medicamentos, de governos provinciais ou do governo central canadense.

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 potenciais para o tratamento da asma moderada a grave.

Utilizaram-se os termos “*asthma*” e “*persistent 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).

No Quadro 21 estão listados os medicamentos potenciais para a doença, de acordo com os critérios considerados nessa análise.

Quadro 21. Medicamentos potenciais para o tratamento da asma moderada a grave.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para asma moderada a grave
Masitinibe	Inibição das tirosina-quinases LYN, KIT e FYN	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Tezepelumabe	Inibidor da linfopoietina estromal tímica	Subcutânea, intravenosa	Fase 3 ^{a,b}	Anvisa, EMA e FDA Sem registro

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 19/02/2021.**

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

^a Concluído

^b Ativo, não recrutando

O masitinibe é um inibidor das tirosina-quinases LYN, KIT e FYN, presentes em mastócitos, células epiteliais e dendríticas, relacionados aos processos patogênicos da asma⁴⁸. O medicamento está em fase 3 de pesquisa clínica para asma grave não controlada por corticoides orais (>5mg/dia) e alta dose de corticoides inalatórios + LABA^{49,50}. Resultados preliminares apontaram redução do número de exacerbações entre participantes dos estudos que receberam masitinibe, em comparação com placebo, independentemente dos níveis de eosinófilos na linha de base^{48,51}.

O tezepelumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG2-lambda mAb. Ele se liga à linfopoietina estromal tímica (TSLP, do inglês *Thymic Stromal Lymphopoietin*), uma citocina que tem sido relacionada à hiperresponsividade das vias aéreas, IgE, eosinofilia e à patofisiologia da asma. A TSLP estaria expressa em altos níveis em pessoas com

asma grave e parece desempenhar papel chave nos processos inflamatórios da doença. A ligação do tezepelumabe ao TSLP inibe a interação dessa citocina com seu receptor, reduzindo seus efeitos inflamatórios^{52,53}. A eficácia desse agente, o primeiro de uma nova classe de anticorpos monoclonais, como terapia adjuvante na asma moderada a grave tem sido investigada em pacientes adultos e adolescentes (a partir dos 13 anos de idade) em estudos de fase 3^{54,55}.

Foram localizados dois pedidos de patente para o tiotrópio no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI). O pedido de patente PI 0609295-0 A2 foi depositado em 21/04/2006 e arquivado em 2017. O pedido de patente PI 0620886-0 A2 foi depositado em 22/12/2006, mas indeferido em 8 de abril de 2019⁵⁶.

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura dispõe de evidências que indicam haver algum tipo de benefício com o acréscimo de LAMA (no caso específico tiotrópio) no tratamento da asma moderada e grave, que não tenha controle com uso de LABA+CI, há entanto, algumas limitações relevantes nos estudos disponíveis: como o fato do desfecho principal, na imensa maioria dos ensaios clínicos, ter sido alguma medida da função pulmonar e não um evento clínico. Existem também limitações em alguns estudos relacionadas como amostras pequenas ou mesmo tempo de seguimento reduzido (dentre estudos incluídos na revisão de Meng et al há um deles com seguimento de apenas 4 semanas após ajustes nos medicamentos).

Sinteticamente, em relação à eficácia deste medicamento pode-se dizer que há melhora estatisticamente significativa de VEF1, dos sintomas da asma (pelo questionário ACQ) e qualidade de vida (ALQL). Porém, no caso das escalas utilizadas há um aspecto: sobre diferenças em valores obtidos nestas escalas como por exemplo AQLQ para qualidade de vida, ainda que algumas diferenças tenham sido observadas, uma alteração é relevante se alcança ao menos 0,5 pontos de diferença.

Ou seja, dentre os poucos desfechos estudados que aspectos obtiveram diferença (estatisticamente) significativa entre grupos com e sem tiotrópio, a magnitude de alguns dos efeitos observados, não parece ser relevante do ponto de vista clínico.

Por outro lado, não há, evidências indicando que o tratamento com o tiotrópio traga de fato, alterações em relação a taxas de exacerbação, frequência de hospitalização e qualidade de vida.

E em relação ao uso ou às doses de corticosteroide oral, que havia sido elencado como um dos desfechos de interesse na pergunta PICO, nenhum dos estudos analisados avaliou este desfecho.

Um ponto a ser destacado e que poderia ter influenciado achados pouco robustos é uma heterogeneidade dos grupos avaliados: os casos de asma moderada, não necessariamente apresentarão a mesma resposta dos pacientes com doença grave. E nos estudos existentes há uma certa heterogeneidade na classificação e na inclusão dos pacientes estudados.

Diante de todos os estes, cabe ressaltar a necessidade de ensaios novos, com amostras mais homogêneas em termos de gravidade da doença, que tenham em especial foco em desfechos clínicos, de mensuração objetiva, com reflexo claro sobre a vida e funcionalidade dos pacientes para que se possa julgar de forma inequívoca o papel do tiotrópio nesta doença.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 95ª Reunião Ordinária, realizada no dia 04 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do tiotrópio para tratamento da asma moderada a grave em pacientes a partir de 6 anos de idade.

Para tomar a decisão a Conitec considerou os seguintes aspectos: I) há uma escassez de evidências que demonstrem a superioridade do tiotrópio frente ao tratamento já disponível no SUS (combinação de LABA + CI – formoterol + budesonida); II) para a maioria dos desfechos, incluindo redução de exacerbações e internações, não foi observada diferença significativa entre os tratamentos; III) a incorporação do tiotrópio resultaria em impacto orçamentário vultoso ao sistema de saúde.

15. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 21 ficou vigente no período entre 22/03/2021 e 12/04/2021. Foram recebidas 1.195 contribuições, sendo 456 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 740 pelo formulário para contribuições 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-2021-encerradas>).

15.1 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS

Das 456 contribuições recebidas sobre aspectos técnico-científicos sobre a incorporação, 239 (52%) discordavam, 189 (41%) concordavam e 28 (6%) não concordavam e não discordavam com a recomendação preliminar. Entretanto, destaca-se que apenas 181 (40%) possuíam alguma argumentação e entre elas muitas contradiziam a resposta marcada quanto à concordância. Embora em 91 contribuições o participante tenha afirmado que anexou documentos à contribuição, foi constatado que apenas 54 participantes de fato o fizeram, totalizando 86 anexos, uma vez que um mesmo autor pode ter anexado múltiplos documentos.

15.1.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições técnico-científicas foi de pessoas físicas (442, 97%), predominando profissionais de saúde (399, 88%). Mais informações sobre o perfil dos participantes podem ser observadas na Tabela 1.

Tabela 1. Perfil dos participantes com contribuições técnico-científicas na consulta pública nº 21/2021.

Tipo de Contribuição		N	%
Pessoa Física		442	96,9
	Paciente	14	3,1
	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	9	2,0
	Profissional de saúde	399	87,5
	Interessado no tema	20	4,4
Pessoa Jurídica		14	3,1
	Empresa	1	0,2
	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1	0,2
	Fundação privada de direito público	1	0,2
	Instituição de ensino	1	0,2
	Instituição de saúde	1	0,2
	Secretaria Municipal de Saúde	2	0,4
	Sociedade médica	6	1,3
	Grupos/associação/organização de pacientes	1	0,2
Total		456	100

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta públicas, houve predominância de indivíduos do sexo feminino (248, 56%), de cor branca (350, 79%), faixa etária de 40 a 59 anos (221, 50%) e da região Sudeste (283, 62%) (

Tabela 2).

Tabela 2. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 21/2021 por meio do formulário de contribuições técnico-científicas.

Características		N	%
Sexo	Feminino	248	56,1
	Masculino	194	43,9
Cor ou Etnia	Amarelo	12	2,7
	Branco	350	79,2
	Indígena	1	0,2
	Pardo	68	15,4
	Preto	11	2,5
Faixa etária	menor 18	0	0,0
	18 a 24	8	1,8
	25 a 39	123	27,8
	40 a 59	221	50,0
	60 ou mais	90	20,4
Regiões brasileiras	Norte	12	2,6
	Nordeste	48	10,5
	Sul	85	18,6
	Sudeste	283	62,1
	Centro-oeste	28	6,1

15.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas

Foram recebidos 181 comentários quanto à recomendação preliminar, 155 quanto à evidência científica, 134 quanto à avaliação econômica, 83 quanto à análise de impacto orçamentário e 60 no campo “outras contribuições”. A maioria das contribuições versava sobre experiência, ainda que tenha sido feito na opção “contribuições técnico-científicas”. Apesar do possível erro na escolha, elas ainda assim foram consideradas na análise, porém para priorização da síntese foram consideradas as contribuições mais peculiares ou mais representativas da opinião geral compartilhada ou mais relacionadas a contribuições técnico-científicas.

Em resumo, as contribuições discordantes com a recomendação preliminar pontuaram que tiotrópio tem posologia cômoda em ambiente residencial, é o único LAMA disponível no Brasil, é recomendado em diretrizes nacionais e internacionais, apresenta resultados favoráveis para eficácia, segurança e qualidade de vida em estudos, é inserido em etapa anterior ao uso de imunobiológico, dispensa fenotipagem ou avaliação de biomarcadores ou facilita a relação médico-paciente. A comparação com omalizumabe (imunobiológico incorporado no SUS para asma alérgica grave não controlada - PORTARIA Nº 64, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2019) foi muito frequente, destacando-se as desvantagens de omalizumabe como alto custo para aquisição, necessidade de fenotipagem e de administração endovenosa em serviço de saúde. Destaca-se que omalizumabe não foi definido como comparador na pergunta norteadora deste relatório, pois não havia sido incorporado no SUS na ocasião de elaboração da pergunta, bem como porque sua indicação (asma alérgica grave) abrange um subgrupo dos pacientes com asma moderada e grave. A seguir destacamos trechos de algumas contribuições discordantes com a recomendação preliminar:

“A conclusão dos autores é de que: em relação à eficácia deste medicamento pode-se dizer que há melhora estatisticamente significativa de VEF1, dos sintomas da asma (pelo questionário ACQ) e qualidade de vida (ALQL). Mas argumenta que a diferença é inferior àquela convencionalizada como clinicamente relevante. Esta conclusão não é baseada em evidência, mas em opinião.” (grifo nosso)

“Nesta consulta pública a Fundação Proar endossa e recomenda o parecer da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) pela concordância e robustez dos argumentos que mostram claramente a visão anacrônica da Conitec, seja na perda de tempo de refazer revisões sistemáticas quando existem outras em nível mundial, em particular no que tange a inclusão de medicamentos/tecnologias já inclusos em estratégias e diretrizes de vários sistemas de saúde no mundo. O atraso da atualização do PCDT de asma em 7 anos exemplifica o descaso com a política de saúde para os portadores de doenças respiratórias.”

“Acredito que quanto mais tecnologias forem aplicadas ao SUS com a intenção de melhorias para tratamentos mais o serviço público de saúde tende a economizar e atender melhor.”

“Ainda é muito limitado o tratamento no SUS dos asmáticos refratários ao salbutamol.”

“Considerando o cenário atual de pandemia de COVID-19 que resulta em um desafio ao sistema de saúde do país, vale ressaltar que mesmo em detrimento de dados escassos, asmáticos graves, especialmente com o uso recente de corticoide oral, parecem ter piores desfechos, incluindo maior risco de morte intra-hospitalar por COVID 19 (HR = 1.25; 95% CI 1.08-1.44).”

“Entre especialistas do país de vários centros de referência, é também consenso, por experiência clínica, que este tratamento pode controlar um percentual importante (talvez 40-60% dos casos) de pacientes com asma grave, de todas as faixas etárias, que iniciariam diretamente imunobiológicos após não resposta a corticoide inalatório e LABA, particularmente considerando que omalizumabe já foi incorporado ao SUS pela CONITEC.” (grifo nosso)

“Embora não haja estudos comparando o uso de imunobiológicos com o tiotrópio, tanto na diretriz internacional da GINA quanto na diretriz brasileira da SBPT, a indicação de tiotrópio antecede a indicação de um imunobiológico, fato que não foi levado em consideração nesta consulta pública.” (grifo nosso)

“Nestes pacientes tem se usado altas doses de corticoide inalado por muitos meses contribuindo muito para o aparecimento de outras doenças como osteoporose e catarata por exemplo. Com o uso de tiotrópio conseguimos diminuir consideravelmente a dose de corticoide.”

“Tenho associado a medicação Spiriva Respimat (brometo de tiotrópio) com bastante sucesso nos pacientes não controlados com a medicação de manutenção de escolha corticoide inalado + broncodilatador (normalmente na minha prática, Alenia). São poucos pacientes que necessitam associar tiotrópio. Eu diria que 80% ficam bem controlados com Alenia. Porém, existe um número de não respondedores que necessitam da associação do anticolinérgico de longa ação. Estes, diminuem muito os sintomas e as exacerbações.”

“Vale levar em consideração que o principal estudo não considerado pela Conitec demonstra o benefício de redução de 21% das exacerbações em asma grave, e o que é muito relevante é a melhora da função pulmonar.”

Destaque para contribuições que não discordaram e não concordaram com a recomendação preliminar:

“Acredito que avaliações de amplo espectro, com foco clínico assistencial e ensaios randomizados novos, irão trazer um melhor esclarecimento sobre a utilização para menos de 06 anos; como o principal argumento da Conitec foi relacionado ao desfecho clínico, indicando não ocorrer significância estatística para incorporação, novos estudos clínicos, randômicos e literários devem ser avaliados de forma que demonstrem a eficácia de melhora pulmonar, adicionada aos ganhos financeiros com redução de atendimentos assistenciais por retorno as instituições hospitalares, apresenta sim uma melhora no desfecho clínico dos pacientes e pode ser considerado de forma estatística tal relevância.”

“Foi evidenciado um benefício do medicamento para a população, apesar das limitações. Porém, devido ao benefício clínico aparente, não tão gritante, há de se entender à posição do parecer, contudo, como tratamento adjuvante em casos refratários, acredito que pode haver algum tipo de benefício aos pacientes.”

Destaque para contribuições que concordaram com a recomendação preliminar:

"Como já há um tratamento eficaz e equiparável ao tiotrópio no SUS, não vejo a necessidade de acarretar mais custos ao Sistema."

"Não vejo vantagem em acrescentar o tiotrópio para o tratamento da asma, considerando o uso correto da associação CI+LABA."

Entre as contribuições quanto à evidência clínica, além de muitas sínteses de desfechos e indicação de estudos, a maioria não contemplado pelos critérios de inclusão, ou já incluídos no relatório pré-consulta pública, o fabricante (Boehringer Ingelheim) compartilhou meta-análises diretas considerando os estudos para crianças, adolescentes e adultos. Destaca-se que o fabricante considerou inúmeros desfechos não definidos na pergunta norteadora do relatório e não informou os métodos estatísticos considerados nas meta-análises.

Destaque para contribuições quanto à evidência clínica:

"A eficácia e segurança do tiotrópio, como tratamento adicional da asma moderada à grave não controlada têm sido consistentemente demonstrados em vários estudos randomizados controlados (ERCs), duplo-cegos, em adultos (5,6) (N= 912 e N= 2213, respectivamente) em adolescentes (7) (N=392) e, em crianças (8) (N=401). Esses estudos são parte das evidências usadas pelas recomendações da SBPT (1), GINA (2) e de duas diretrizes baseadas no sistema GRADE (ATS/ERS, NAEPP) (3,4). Esses estudos mostram que a adição de tiotrópio ao tratamento da asma moderada à grave não controlada melhora significativamente a função pulmonar e previne exacerbações da asma (5-12), sendo esses efeitos independentes das características clínicas basais dos pacientes (11) e do fenótipo da asma (12), o que sugere ser desnecessário a fenotipagem da doença para iniciar o tratamento com tiotrópio. No documento da CONITEC esses estudos não foram mencionados e a recomendação foi baseada em evidência resultante de busca sistemática da literatura, a qual incluiu três ERC (13-15) e duas meta-análises. (16,17) Dois (13,14) desses ERC eram abertos, com número de participantes (N=53 e N =87, respectivamente) insuficiente para constituir evidência. Além disso, o objetivo primário desses estudos foi avaliar o diâmetro da parede brônquica, por meio de tomografia computadorizada de tórax. Portanto, os estudos não têm poder para análise estatísticas dos desfechos secundários (qualidade de vida em todos os seus domínios, sintomas e função pulmonar) com grande possibilidade de erro tipo II. Por esses motivos a evidência é de baixa qualidade. Com relação às duas meta-análises que embasaram o parecer técnico da CONITEC, a primeira delas (16), além da baixa qualidade e tendência a viés, foi totalmente inadequada para sete dos oito itens avaliados por causa da elevada heterogeneidade dos artigos incluídos (12 > 99%). Já a meta-análise de Kew e cols. (17) foi baseada apenas em três ERC publicados à época. Finalmente, a meta-análise apresentada pela CONITEC, por possuir vieses de busca e por incluir artigos de baixa qualidade deveria ser completamente excluída do relatório. Em sua recomendação preliminar a CONITEC justifica seu parecer desfavorável à incorporação do tiotrópio na asma moderada a grave, como se segue ""a Conitec considerou que há escassez de evidências que demonstrem a superioridade do tiotrópio frente ao tratamento já disponível no SUS (combinação de LABA + CI – formoterol + budesonida) e que a incorporação do tiotrópio resultaria em impacto orçamentário vultoso ao sistema de saúde"". Entretanto, como amplamente demonstrado acima existem evidências robustas do contrário. Esses artigos não foram encontrados pela busca sistemática da CONITEC, devido ao tipo de palavras chaves da busca, que incluiu apenas estudos com budesonida e formoterol, desconsiderando a bioequivalência entre os diferentes corticoides inalados. Além disso, o tiotrópio como monoterapia na asma, é contraindicado. (1-4) "

"Os diferentes estudos demonstraram 68% maior probabilidade de melhora da sintomatologia de asma até 168 mL de melhora de função pulmonar em crianças e adolescentes; 21% de redução do risco de exacerbação grave e 31% menor risco de piora de sintomatologia de asma (4-8). Quanto à eficácia e segurança do uso do tiotrópio, mesmo em estágios mais precoces da doença, Lazarus e cols. publicaram um estudo clínico que indicou equivalência terapêutica do tiotrópio com a mometasona em pacientes com asma persistente leve não eosinofílica (9). A era dos imunobiológicos certamente abriu um novo horizonte para o tratamento da asma grave. Entretanto, o alto custo do imunobiológico faz com que sua perspectiva de uso seja restrita a pacientes de muito alto risco. Há de considerar também que seu uso deve ser realizado dentro de ambiente específico, idealmente em centro de referência em saúde respiratória (10-12). Desta forma, a utilização de tiotrópio como um passo anterior ao uso de imunobiológico faz todo sentido na esfera pública, seja pelo menor custo e pela maior custo-efetividade em relação ao imunobiológico, seja pela praticidade na administração. Seu uso inalatório e dispositivo em névoa suave que

proporciona inalação sem esforço e, para crianças menores ou para pacientes que tenham comprometimento cognitivo ou motor, o utilizem com espaçador (5,10,11) (...)" (referências retiradas, mas apresentadas e comentadas abaixo).

"(...) A CONITEC fez um parecer contra a incorporação de tecnologia por uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Asma do Ministério da Saúde (MS). Argumentou que há escassez de evidência de superioridade da utilização de tiotrópio frente à terapia padrão combinação de LABA + CI – formoterol + budesonida), e que não houve diferença em desfechos importantes como exacerbações e internações, e isto teria um grande impacto orçamentário ao SUS. Gostaríamos de colaborar com este parecer com as seguintes observações: O tratamento com tiotrópio na asma moderada e grave é recomendado por várias entidades internacionais e nacionais, como o GINA, Global Initiative for Asthma (GINA)² e das diretrizes da American Thoracic Society/European Thoracic Society³ (ATS/ERS), além da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e da Sociedade Mineira de Pneumologia e Cirurgia Torácica em seus protocolos, em asma moderada a grave, após a etapa IV do tratamento. (...) A terapia add on em pacientes com asma em uso de corticoide inalatórios em doses moderadas a altas e LABA, cursa com melhora das exacerbações e função pulmonar. Pode ter efeito similar em endótipos T2 alto ou T2 baixo, com diminuição de exacerbações significativa, RR= 0,70 (0,53-0,94) NNT= 17, e melhora da função pulmonar – VEF1 em L - 0.15 L (0.11 to 0.18) (...). O tiotrópio pode ser usado para terapia para asmáticos graves antes do uso de biológicos (independentemente da fenotipagem) e ser opção para pacientes com asma grave fenotipados como T2 baixo, pacientes não alérgicos e não eosinofílicos, que não tem indicação de biológicos até o momento, e que correspondem a até 50% dos asmáticos graves. (...)" (referências retiradas, mas apresentadas e comentadas abaixo).

"Discordo integralmente dos estudos avaliados pelo NATs. Os principais estudos de tiotrópio do projeto PrimoTinAsthma foram desconsiderados. Eles evidenciaram uma probabilidade 68% maior de melhora dos sintomas da asma entre os pacientes sintomáticos que recebiam tiotrópio combinado com a terapia LABA+CI, comparados aos pacientes que recebiam apenas LABA+CI. Além disso, o tiotrópio: Aumentou significativamente o tempo até a primeira exacerbação grave, Redução de Risco de 31% para o primeiro episódio de piora de asma, Melhorou a função pulmonar e aliviou significativamente os sintomas de asma (...)" (referências retiradas, mas apresentadas e comentadas abaixo).

"A etapa 4 de gravidade da asma foi considerada para a produção do relatório técnico da CONITEC, resultando em observação de não-superioridade do tiotrópio versus combinação de broncodilatadores beta-agonistas de longa ação (LABA) combinados com corticosteroides inalatórios (CI). No caso da etapa 5, contudo, não encontramos no relatório técnico menção à análise conduzida, comparando o uso de tiotrópio em relação à terapia com LABA+CI, especialmente quando considerados os efeitos colaterais do aumento de dose de LABA+CI na população. Ressaltamos que o uso de corticosteroides, mesmo que inalatórios, em altas doses pode precipitar efeitos colaterais tais como ganho de peso, imunossupressão e síndrome de Cushing exógeno (10). Os beta-agonistas, em altas doses, podem precipitar, entre outros efeitos colaterais, o descontrole de quadros arrítmicos. Em conjunto, os efeitos colaterais podem incorrer em desfechos graves para o indivíduo. Observamos, também, que não foi analisado o uso do tiotrópio em quadros de sobreposição de asma e DPOC. Considerada a prevalência alta de tabagismo em indivíduos com asma grave (11), é importante considerar essa população com quadros sobrepostos na análise. A relação entre causa e consequência pode ser discutível, porém, deixar essa população com risco aumentado – tanto de exacerbações quanto de efeitos colaterais – desassistida é temerário."

Quanto às contribuições para avaliação econômica, observou-se que a maioria explorava contribuições relativas à análise de impacto orçamentário, ao mesmo tempo em que muitas contribuições de impacto orçamentário indicavam para ser considerada a contribuição acima (i.e., a contribuição feita no campo de avaliação econômica).

Uma das poucas exceções corresponde à contribuição do fabricante de tiotrópio (Boehringer Ingelheim), que compartilhou avaliação econômica e análise de impacto orçamentário própria. Nessa avaliação, apesar de o fabricante definir como comparadores placebo+CI+LABA e omalizumabe+CI+LABA, foram apresentados resultados apenas para a segunda comparação. Destaca-se que o segundo comparador não foi definido na pergunta norteadora desse relatório com especialistas, uma vez que apenas os pacientes com asma moderada a grave de fenótipo alérgico podem se beneficiar de omalizumabe (70%). Na avaliação econômica apresentada nessa contribuição, não foram consideradas comparações indiretas entre tiotrópio e omalizumabe robustas, uma vez que não é recomendado incluir em uma meta-

análise (direta, indireta ou rede) participantes com perfil discrepante como parece ser o caso de pacientes com e sem o fenótipo alérgico. Assim, os autores conduziram avaliações econômicas, sem considerar essas diferenças populacionais ou preocupações necessárias em uma meta-análise indireta.

A seguir são destacadas as principais contribuições realizadas tanto no campo de avaliação econômica, quanto de análise de impacto orçamentário, incluindo as contribuições do fabricante:

"Foi escrito no relatório que 'A análise de impacto orçamentário demonstrou que a incorporação do tiotrópio custaria anualmente por pessoa o valor aproximado de R\$ 2,5 mil'. Tenho dificuldade em entender esse valor, pois certamente há como se negociar custos com os laboratórios. Estamos falando de um quantitativo enorme para o fabricante. Esse valor sugerido não pode ser o mesmo de uma pessoa indo a farmácia após cadastro comum como cidadão."

"O tiotrópio pode ser custo efetivo em asmáticos moderados e graves não controlados com CI + LABA e como poupador de biológicos na asma grave (...)" (referência retirada, mas apresentada e comentada abaixo).

"Segundo as Recomendações para o manejo da asma da SBPT-2020: 'Embora não haja estudos comparando o uso de tiotrópio com imunobiológicos ou que estabeleçam qual o medicamento preferencial na sequência da adição dos diversos medicamentos de controle na etapa V, por motivos de acessibilidade, a indicação de tiotrópio poderia anteceder à de um imunobiológico'. É sabido que as medicações biológicas são de alto custo (em média R\$ 10.000,00 mensal) e o tiotrópio serviria como um poupador de tais medicações."

"Custo-efetividade, A análise econômica realizada foi de custo-minimização, portanto comparando os custos de diferentes da adição do tiotrópio ao tratamento padrão LABA/ICS, considerando que ambas as intervenções produziram os mesmos desfechos clínicos. O relatório da CONITEC aponta metanálise realizada a partir da avaliação de apenas uma metanálise anterior, acrescida de um estudo com pequeno número de indivíduos avaliados, demonstraria não benefício da adição de tiotrópio em eventos de importância clínica. Não foram incluídos outros estudos, como por exemplo de Casale et al, com mais de 3000 pacientes e que evidenciou redução do risco de exacerbações com tiotrópio como medicação add-on. O presente relatório não considerou estudos publicados que avaliaram custo-efetividade e custo-utilidade do tiotrópio como medicação add-on em pacientes com asma não controlada. Nesses estudos, além do custo total com medicamentos, foram avaliados também os anos de vida ajustado por qualidade (AVAQ), outros custos (principalmente com exacerbações) e custo/AVAQ. Em diversos países europeus, adição do tiotrópio ao tratamento padrão LABA/ICS foi considerado custo-efetivo tanto da perspectiva do pagador como sistema nacional de saúde e com custo incremental abaixo dos limites máximos estipulados pelas agências de saúde pública. Na Espanha, na Polônia e no Reino Unido, a relação de custo-efetividade incremental com a adição do tiotrópio ao tratamento padrão de LABA/ICS foi de € 12.985/AVAQ, € 16,137/AVAQ e £ 28.383/AVAQ, respectivamente. Estes valores são muito inferiores aos limites máximos estipulados pelas agências de saúde pública destes países de € 30.000/AVAQ, € 27,275/AVAQ e £ 50.00/AVAQ, respectivamente. Em Portugal, os resultados de uma análise de custo-utilidade mostraram que o tiotrópio como add-on permitiu que os pacientes com asma grave vivessem mais tempo com asma controlada e sofressem menos exacerbações em comparação tratamento LABA/ICS. No Brasil, estudos de custo-efetividade específicos para tiotrópio como add-on não existem, mas estudo que avaliou impacto financeiro da asma no Brasil mostrou que os gastos com exacerbações, entre 2008 e 2013, foi de 170 milhões de dólares. Assim, todas as iniciativas que reduzam esses custos são bem-vindas e a adição do tiotrópio ao tratamento padrão da asma já demonstrou custo efetividade." (grifo nosso).

"Infelizmente no Brasil carecemos de análises de custo-efetividade de vida real em asma para todas as terapias. Neste contexto, considerando também os 4 imunobiológicos aprovados pela ANVISA, com o omalizumabe já incorporado no SUS, será premente a realização de um estudo pós-incorporação de tiotrópio e omalizumabe, se este parecer for revertido."

"Estudo econômico realizado no EUA (18), publicado em 2018, mostrou que a adição de tiotrópio é custo-efetiva (\$50,000/QALY) quando comparado com omalizumabe, medicação aprovada pela CONITEC em dezembro de 2019. Além do mais, a análise de impacto econômica realizada está superdimensionada. Essa análise partiu do princípio de que 100% dos pacientes em uso de budesonida+ formoterol no SUS, receberão tiotrópio. Essa não é a realidade, porque a indicação do tiotrópio deve ser feita apenas para pacientes que permanecem com asma não controlada a despeito do uso de doses moderadas a elevadas da medicação disponível no SUS. Para a avaliação da proporção de pacientes que tem indicação de tratamento com tiotrópio podemos usar resultados de dois estudos, com grande número de pacientes, um dos EUA (N= 517738) (19) onde apenas 4,5% dos pacientes com asma moderada a grave

estão em uso de tiotrópio ou da Colômbia (N=20410) (20), onde esse percentual é 24,7%. As diferenças entre esses dois países possivelmente refletem o maior acesso dos pacientes americanos aos imunobiológicos. Portanto, uma estimativa realista de taxa de difusão de 5,0 a 30% do tiotrópio e manutenção desse tratamento por cinco anos resultará em significativa redução dos valores calculados pela CONITEC com base em taxa de difusão de 50 a 80%.”
(grifo nosso)

“Novamente entendo que a comparação do impacto orçamentário deva ser feita vs os imunobiológicos. Sabemos que pelos menos 50% dos pacientes que usam o tiotrópio adicionalmente ao LABA+CI não precisarão evoluir para o tratamento com imunobiológico, uma droga de alto custo. Entendo ser um step importante para reduzir o impacto orçamento do Xolair, medicamento já incorporado pela CONITEC.”

“Sugiro que as prescrições desse medicamento sejam efetuadas somente por pneumologistas e seguindo as orientações do GINA.”

“(…) Foi construído um modelo de Markov com horizonte temporal life time e ciclos anuais. Os dados de efetividade foram provenientes da metanálise desenvolvida pela empresa e de Rodrigo et. al. 2011. , O resultado do caso base foi dominante em todos os desfechos avaliados (exacerbação moderada, exacerbação grave, exacerbação grave que requereu internação na UTI, exacerbação total), por reduzir custos e prevenir exacerbações., Após condução da análise de sensibilidade univariada, pode-se observar que o parâmetro que mais afetou os resultados do modelo foi a taxa de desconto, porém, todos os resultados corroboraram o resultado do caso base de dominância de tiotrópio versus tratamento sem tiotrópio. Quando foi variado também o horizonte de tempo de 1 a 10 anos, o resultado também demonstrou que tiotrópio foi dominante, por reduzir custos e prevenir exacerbações nos diferentes horizontes de tempo., Na análise de sensibilidade probabilística entre 97% a 100% das vezes o resultado permaneceu dominante na avaliação de custo-efetividade, a depender do desfecho analisado, corroborando também com o resultado do caso base., Isso posto, conclui-se que a adição de tiotrópio ao arsenal terapêutico do SUS promoveria a redução de exacerbações e do custo total de tratamento devido à redução do uso do medicamento biológico. Desta forma, tiotrópio pode ser considerado uma tecnologia dominante. O detalhamento dessa modelagem está descrito nos Anexos dessa contribuição. (...)”

“(…) Embora não haja estudos comparando diretamente o uso de tiotrópio com imunobiológicos ou que estabeleçam qual o medicamento preferencial na sequência da adição dos diversos medicamentos de controle na etapa V da asma, por motivos de acessibilidade, a indicação de tiotrópio em diversas diretrizes antecede a de um imunobiológico, já que é uma terapia com eficácia e segurança comprovadas em asma moderada a grave e uma opção com melhor custo quando comparada a essa outra opção terapêutica., Isso posto, a Boehringer Ingelheim desenvolveu um modelo de impacto orçamentário para a população adulta e pediátrica com asma grave, no qual é possível avaliar a redução de custo com a adição de tiotrópio ao SUS, como uma etapa de tratamento anterior ao uso do biológico. O modelo foi elaborado considerando separadamente os pacientes adultos e pediátricos com asma grave e foi utilizado como base a estimativa de pacientes com asma apresentada no relatório da Conitec. Em seguida, estimou-se quanto desses pacientes são asmáticos graves (cerca de 25 mil pacientes). Os detalhes da presente análise estão descritos no Anexo dessa contribuição., O cenário proposto considera que tiotrópio pode ser utilizado como uma forma de postergar, ou até eliminar a necessidade do tratamento com biológico. Esse racional foi baseado nas diretrizes globais, americanas, europeias e brasileiras de tratamento de asma e foi validado pelo painel de 4 especialistas brasileiros em asma grave, sendo consensuado que com o uso de tiotrópio até 60% dos pacientes asmáticos graves não precisariam utilizar o tratamento com biológico. , Como resultado do modelo de impacto orçamentário, a adição de tiotrópio ao SUS reduziria o uso do medicamento biológico em aproximadamente 6 mil pacientes por ano, com uma conseqüente redução de impacto orçamentário em cerca de R\$1,2 bilhões ao longo de 5 anos. Caso sejam incorporados ao arsenal terapêutico do SUS os demais imunobiológicos em avaliação preliminar, estimou-se que a redução de uso de biológicos seria ainda maior, aproximadamente 9 mil pacientes por ano. Nesse contexto, a incorporação do tiotrópio viria ao encontro dos princípios do SUS, de tratar o paciente com universalidade, equidade e integralidade, preservando a sustentabilidade do sistema público de saúde (...)”

Considerando o teor técnico-científico desejado nas contribuições, todos os estudos citados e anexados foram analisados. Entretanto, uma vez que uma avaliação de tecnologia em saúde deve considerar critérios de elegibilidade explícitos e robustos, justifica-se a exclusão da maioria dos estudos indicados por não serem contemplados pelos critérios de elegibilidade iniciais deste relatório e alinhados com especialistas. Além disso, erroneamente, muitos autores indicaram estudos que consideraram ausentes no relatório inicial. Na verdade, muitos desses estudos foram incluídos nas revisões sistemáticas incluídas no relatório e, portanto, compõem a evidência geral e foram analisados

(Quadro 22). Sendo assim apenas um estudo foi adicionado à revisão sistemática e cinco referências de diretrizes terapêuticas foram consideradas no relatório pós-consulta pública.

Quadro 22. Estudos citados ou anexados às contribuições técnico-científicas na consulta pública nº 21/2021, segundo decisão e justificativas.

Referência	Inclusão ou exclusão e justificativa
Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. <i>Int J Tuberc Lung Dis.</i> 2014 Nov;18(11):1269-78. doi: 10.5588/ijtld.14.0170. PMID: 25299857.	Excluído. Revisão não sistemática/Estado da arte.
Asthma, Donald W. Cockcroft, Pages S18-S20 ; Published online: 26 Mar 2020, <i>Ther Clin Risk Manag.</i> 2019; 15: 473-485., Published online 2019 Mar 14. doi: 10.2147/TCRM.S180890,	Excluído. Revisão não sistemática.
Barnes PJ. Distribution of receptor targets in the lung. <i>Proc Am Thorac Soc.</i> 2004;1(4):345-51. doi: 10.1513/pats.200409-045MS. PMID: 16113456.	Excluído. Revisão não sistemática.
Bula de produto: Spiriva® Respiat®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTrnsacao=6669612015&pIdAnexo=2766736 [acesso em 20 nov 2020].	Considerado no relatório. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão sistemática, considerando critérios de elegibilidade.
Busse WW, Fang J, Marvel J, Tian H, Altman P, Cao H. Uncontrolled asthma across GINA treatment steps 2 - 5 in a large US patient cohort. <i>J Asthma.</i> 2021 Mar 31:1-13. doi: 10.1080/02770903.2021.1897834. Epub ahead of print. PMID: 33709871.	Excluído. Estudo observacional.
Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de Preços de Medicamentos - Preços Fábrica e Máximos ao Consumidor. Fevereiro de 2021	Considerado no relatório. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão sistemática, considerando critérios de elegibilidade.
Canonica GW, Colombo GL, Bruno GM, et al. Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: A pharmaco-economic evaluation applied to real-life-data from Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. <i>WAO Journal</i> 2019;12(1): 10007.	Considerado no relatório. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão sistemática, considerando critérios de elegibilidade por se tratar de avaliação econômica para perspectiva italiana.
Cardoso TA, Roncada C, Silva ER, Pinto LA, Jones MH, Stein RT et al. The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. <i>J Bras. Pneumol</i> 2017; 43(3): 163-68. DOI 10.1590/s1806-3756201600000352.	Considerado no relatório. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão sistemática, considerando critérios de elegibilidade (estudo observacional).
Casale TB, Aalbers R, Bleecker ER, Meltzer EO, Zaremba-Pechmann L, de la Hoz A, Kerstjens HAM. Tiotropium Respiat® add-on therapy to inhaled corticosteroids in patients with symptomatic asthma improves clinical outcomes regardless of baseline characteristics. <i>Respir Med.</i> 2019 Oct-Nov;158:97-109. doi: 10.1016/j.rmed.2019.09.014. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31654891.	Incluído indiretamente na versão pré-consulta pública do relatório, pois se trata de publicação post-hoc com análises de subgrupos dos <i>trials</i> reportados em Kerstjens et al. 2012.
Casale TB, Bateman ED, Vandewalker M, Virchow JC, Schmidt H, Engel M, Moroni-Zentgraf P, Kerstjens HAM. Tiotropium Respiat Add-on Is Efficacious in Symptomatic Asthma, Independent of T2 Phenotype. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2018; 6(3): 923-935.e9. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.08.037.	Excluído. <i>Pool analysis</i> de estudos incluídos na revisão sistemática.
Chari VM, McIvor RA. Tiotropium for the Treatment of Asthma: Patient Selection and Perspectives. <i>Can Respir J.</i> 2018 Jan 21;2018:3464960. doi: 10.1155/2018/3464960. PMID: 29670674; PMCID: PMC5833870.	Excluído. Revisão não sistemática.
Chong-Neto HJ, Wandalsen GF, Pastorino AC, et al. Guia prático de abordagem da criança e do adolescente com asma grave: Documento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria. <i>Arq Asma Alerg Immunol.</i> 2020;4(1):3-34.	Considerado no relatório pós-consulta pública. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão sistemática, considerando critérios de elegibilidade por se tratar de diretrizes.
Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. <i>Eur Respir J.</i> 2014; 43: 343-73.	Considerado na versão pré-consulta pública do relatório. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão sistemática, considerando critérios de elegibilidade por se tratar de diretrizes.
Ciciliani AM, Langguth P, Wachtel H. <i>In vitro</i> dose comparison of Respiat® inhaler with dry powder inhalers for COPD maintenance therapy. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.</i> 2017;12:1565-1577. Published 2017 May 26. doi:10.2147/COPD.S115886	Excluído. Análise <i>in vitro</i> .
Cloutier MM, Dixon AE, Krishnan JA, et al. Managing Asthma in Adolescents and Adults: 2020 Asthma Guideline Update From the National Asthma Education and	Considerado no relatório pós-consulta pública. Entretanto não compreende evidência científica para

Prevention Program. JAMA. 2020;324(22):2301-17. doi: 10.1001/jama.2020.21974. PMID: 33270095.	inclusão na revisão sistemática, considerando critérios de elegibilidade por se tratar de diretrizes.
Coelho MADQ, Pinho LD, Marques PQ, Silveira MF, Solé, D. Prevalência e fatores associados à asma em escolares de Montes Claros, MG, Brasil. <i>Ciência & Saúde Coletiva</i> . 2016;21:1207-1216.	Considerado no relatório. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão sistemática, considerando critérios de elegibilidade (estudo observacional).
Custovic A, Johnston SL, Pavord I, Gaga M, Fabbri L, Bel EH, et al. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. <i>Allergy</i> . 2013;68:1520–31.	Considerado no relatório pós-consulta pública. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão sistemática, considerando critérios de elegibilidade por se tratar de diretrizes.
Da Silva EG, Ribeiro JR, Campos MRC. Perfil de sensibilização a alérgenos prevalentes em clínica especializada de Catalão, Goiás. <i>Arq Asma Alerg Imunol</i> . 2017;1:299-304.	Excluído. Estudo observacional descritivo.
Dusser D, Ducharme FM. Safety of tiotropium in patients with asthma. <i>Ther Adv Respir Dis</i> . 2019 JanDec;13:1753466618824010.	Excluído. Revisão não sistemática.
Echave M, Ojanguren ME, Elias I, de Andres-Nogales F, Oyaguez I, Casado M, Crespo C. Cost-effectiveness of tiotropium in the treatment of patients with asthma. <i>Value Health</i> 2015; 18(7): A501-502. DOI 10.1016/j.jval.2015.09.1420	Considerado no relatório. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão sistemática, considerando critérios de elegibilidade por se tratar de avaliação econômica para perspectiva britânica.
Evans DJW, Kew KM, Anderson DE, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus higher dose ICS for adults with asthma. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2015, Issue 7. Art. No.: CD011437. DOI: 10.1002/14651858.CD011437.pub2.	Excluído. Revisão sistemática exclui LABA.
Flórez-Tanus Á, Parra D, Zakzuk J, Caraballo L, Alvis-Guzmán N. Health care costs and resource utilization for different asthma severity stages in Colombia: a claims data analysis. <i>World Allergy Organ J</i> . 2018 Nov 12;11(1):26. doi: 10.1186/s40413-018-0205-4. PMID: 30459927; PMCID: PMC6231276.	Considerado no relatório. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão sistemática, considerando critérios de elegibilidade por se tratar de descrição de custos para perspectiva colombiana.
GINA 2020 report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [homepage na internet]. Disponível em: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-wms.pdf [acesso em 10 nov 2020].	Considerado na versão pré-consulta pública do relatório. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão sistemática, considerando critérios de elegibilidade por se tratar de diretrizes.
Global initiative for asthma (GINA). Pocket Guide for asthma management and prevention (for Adults and Children Olderthan 5 Years) - 2019. 1–28 (2019).	Considerado na versão pré-consulta pública do relatório. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão sistemática, considerando critérios de elegibilidade por se tratar de diretrizes.
Gosens R, Gross N. The mode of action of anticholinergics in asthma. <i>Eur Respir J</i> . 2018 Oct 4;52(4):1701247. doi: 10.1183/13993003.01247-2017. PMID: 30115613; PMCID: PMC6340638.	Excluído. Revisão não sistemática.
Halpin DMG, Hamelmann EH, Frith PA, Moroni-Zentgraf PM, van Hecke B, Unsel A, Kerstjens HAM, Szeffler SJ. Comparative Responses in Lung Function Measurements with Tiotropium in Adolescents and Adults, and Across Asthma Severities: A Post Hoc Analysis. <i>Pulm Ther</i> . 2020 Jun;6(1):131-140. doi: 10.1007/s41030-020-00113-w. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32180164; PMCID: PMC7229088.	Incluído indiretamente na versão pré-consulta pública do relatório, pois se trata de publicação post-hoc com análises de subgrupos dos <i>trials</i> reportados em <i>PrimoTinAsthma</i> (Kerstjens et al. 2012) e <i>RubaTinAsthma</i> (Hamelmann et al 2016).
Hamelmann E, Bateman ED, Vogelberg C, Szeffler SJ, Vandewalker M, Moroni-Zentgraf P, et al. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: a 1-year randomized controlled trial. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2016;138:441–50.	Incluído na versão pré-consulta pública do relatório.
Hamelmann E, Bernstein JA, Vandewalker M, Moroni-Zentgraf P, Verri D, Unsel A, et al. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. <i>Eur Respir J</i> . 2017 Jan 11;49(1). pii: 1601100.	Incluído na versão pré-consulta pública do relatório.
Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. <i>Eur Respir J</i> . 2020 Jan 2;55(1):1900588.	Considerado no relatório pós-consulta pública. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão sistemática, considerando critérios de elegibilidade por se tratar de diretrizes.
Hoshino M, Akitsu K, Ohtawa J. Comparison between montelukast and tiotropium as add-on therapy to inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2-agonist in for patients with asthma. <i>J Asthma</i> 2019; 56(9): 995-1003. DOI:	Incluído na versão pré-consulta pública do relatório.

<p>10.1080/02770903.2018.1514047 Incorporação de omalizumabe. Portaria nº 64, de 27 de dezembro de 2019.</p>	<p>Considerado no relatório pós-consulta pública. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão sistemática.</p>
<p>Janson C, Lisspers K, Ställberg B, et al. Health care resource utilization and cost for asthma patients regularly treated with oral corticosteroids – a Swedish observational cohort study (PACEHR). <i>Resp Research</i> 2018;19:168-75.</p>	<p>Considerado no relatório. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão sistemática, considerando critérios de elegibilidade por se tratar de descrição de custos para perspectiva sueca.</p>
<p>Kerstjens HA, Casale TB, Bleecker ER, Meltzer EO, Pizzichini E, Schmidt O, et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. <i>Lancet Respir Med.</i> 2015 May;3(5):367-76.</p>	<p>Excluído. Participantes não utilizam combinação ICS+LABA (MezzoTinA).</p>
<p>Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. <i>N Engl J Med.</i> 2012 Sep 27;367(13):1198-207.</p>	<p>Incluído na versão pré-consulta pública do relatório.</p>
<p>Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, Sigmund R, Seibold W, Moroni-Zentgraf P, Bateman ED. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. <i>N Engl J Med.</i> 2012 Sep 27;367(13):1198-207. doi: 10.1056/NEJMoa1208606. Epub 2012 Sep 2. PMID: 22938706.</p>	<p>Incluído na versão pré-consulta pública do relatório.</p>
<p>Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2016, Issue 1. Art. No.: CD011721. DOI: 10.1002/14651858.CD011721.pub2</p>	<p>Incluído na versão pré-consulta pública do relatório.</p>
<p>Ministério da Saúde - Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 1.317, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2013. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/22/PT-SAS-N---1317-alterado-pela-603-de-21-de-julho-de-2014.pdf Acessado em 9 de mar de 2021.</p>	<p>Considerado no relatório. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão sistemática, considerando critérios de elegibilidade por se tratar do PCDT.</p>
<p>Murphy KR, Chipps BE. Tiotropium in children and adolescents with asthma. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2020 Mar;124(3):267-276.e3. doi: 10.1016/j.anaai.2019.11.030. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31805357.</p>	<p>Excluído. Revisão sistemática sem meta-análise ou análise de custo-efetividade.</p>
<p>Paggiaro P, Halpin DM, Buhl R, Engel M, Zubek VB, Blahova Z, Moroni-Zentgraf P, Pizzichini E. The Effect of Tiotropium in Symptomatic Asthma Despite Low- to Medium-Dose Inhaled Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2016 Jan-Feb;4(1):104-13.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2015.08.017. Epub 2015 Nov 7. PMID: 26563670.</p>	<p>Incluído na revisão de Meng et al., a qual foi incluída no relatório pré-consulta pública. Entretanto, o estudo inclui participantes que não utilizam a combinação ICS+LABA.</p>
<p>Pawlik M, Walczak J, Pieniazek I. Economic evaluation of tiotropium administered through the respimat inhaler as add-on therapy in patients with uncontrolled severe asthma in Poland. <i>Value Health</i> 2015; 18(7): A502. DOI:10.1016/j.jval.2015.09.1425</p>	<p>Considerado no relatório. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão sistemática, considerando critérios de elegibilidade por se tratar de avaliação econômica para perspectiva polonesa.</p>
<p>Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Rubin AS, Cerci Neto A, et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. <i>J Bras Pneumol.</i> 2020 Mar 2;46(1):e20190307.</p>	<p>Considerado no relatório. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão sistemática, considerando critérios de elegibilidade por se tratar de diretrizes.</p>
<p>Price DB, Trudo F, Voorham J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. <i>J Asthma Allergy.</i> 2018;11 193–204.</p>	<p>Excluído. Estudo observacional.</p>
<p>Schmidt O, Hamelmann E, Vogelberg C, Laki I, El Azzi G, Engel M, et al. Once-daily tiotropium Respimat® add-on therapy improves lung function in children with moderate symptomatic asthma. <i>Eur Respir J.</i> 2016;48 (Suppl.60):PA4398.</p>	<p>Incluído no relatório pré-consulta pública. Trata-se de resumo de congresso referente a estudo já incluído (Vogelberg 2018).</p>
<p>Serra-Batlles J, Plaza V, Morejón E, Comella A, Brugués J. Costs of asthma according to the degree of severity. <i>Eur Respir J.</i> 1998 Dec;12(6):1322-6. doi: 10.1183/09031936.98.12061322. PMID: 9877485.</p>	<p>Considerado no relatório. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão sistemática, considerando critérios de elegibilidade por se tratar de descrição de custos para perspectiva espanhola.</p>
<p>Silva Miguel L, Manacas M, Pinheiro B. Economic evaluation of tiotropium for severe persistent asthma in Portugal. <i>Value Health</i> 2015; 18(7): A502.</p>	<p>Considerado no relatório. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão</p>

DOI10.1016/j.jval.2015.09.1426	sistemática, considerando critérios de elegibilidade por se tratar de avaliação econômica para perspectiva portuguesa.
Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, Weeda ER, Coleman CI, White CM, Lazarus SC, Blake KV, Lang JE. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists With Asthma Control in Patients With Uncontrolled, Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018 Apr 10;319(14):1473-1484. doi: 10.1001/jama.2018.2757. Erratum in: JAMA. 2018 May 8;319(18):1939. PMID: 29554174; PMCID: PMC5876909.	Excluído. Participantes não utilizam combinação ICS+LABA.
Sullivan PW, Ghuschvhan VH, Globe G. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. J Allergy Clin Immunol. 2018;141:110-6.	Considerado no relatório. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão sistemática, considerando critérios de elegibilidade (estudo observacional).
Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, et al. British Thoracic Society Difficult Asthma Network. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registr. Thorax. 2016;71: 339-46.	Excluído. Estudo observacional transversal.
Szeffler SJ et al. Tiotropium Is Efficacious in 6- to 17-Year-Olds with Asthma, Independent of T2 Phenotype. J Allergy Clin Immunol Pract (2019) Vol7.	Excluído. <i>Pool analysis</i> de estudos incluídos na revisão sistemática.
Szeffler SJ, Murphy K, Harper T, Boner A, Laki I, Engel M, et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. J Allergy Clin Immunol. 2017;140:1277-87.	Incluído na versão pré-consulta pública do relatório.
The National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: tiotropium (Spiriva Respimat). (Evidence Summary New Medicines 55). London: National Institute for Health and Care Excellence; 2015, March. Available from: https://www.nice.org.uk/advice/esnm55/chapter/Full-evidence-summary .	Considerado na versão pré-consulta pública do relatório. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão sistemática, considerando critérios de elegibilidade por se tratar de diretrizes.
Veras TN, Sakae TM. Perfil epidemiológico dos pacientes acompanhados em um ambulatório de pneumologia pediátrica de hospital terciário. Arquivos Catarinenses de Medicina. 2011;40:25-29.	Excluído. Estudo observacional descritivo.
Vogelberg C, Engel M, Moroni-zentgraf P, et al. Tiotropium in asthmatic adolescents symptomatic despite inhaled corticosteroids: A randomised dose-ranging study. Respiratory Medicine. 2014;108(9):1268-1276. doi:10.1016/j.rmed.2014.06.011	Incluído na revisão sistemática do relatório pós-consulta pública do relatório.
Volmer T, Effenberger T, Trautner C, Buhl R. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. Eur Respir J. 2018 Oct 25;52(4):1800703. doi: 10.1183/13993003.00703-2018. PMID: 30190274.	Excluído. Revisão não sistemática.
Vrijlandt EJLE et al. Safety and efficacy of tiotropium in children aged 1-5 years with persistent asthmatic symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2018; 6: 127-37.	Excluído. Participantes não utilizam combinação ICS+LABA.
Wandalsen GF, Sano F, Falcão ACAM et al. Guia para o manejo da asma grave 2019 – Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Arq Asma Alerg Imunol. 2019;4:338-62.	Considerado no relatório. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão sistemática, considerando critérios de elegibilidade por se tratar de diretrizes.
Ware L. Are long-acting muscarinic antagonists (LAMAs) effective in adults with poorly controlled asthma? Blog for clinicians. https://www.evidentlycochrane.net/long-acting-muscarinic-antagonists-lamas-effective-adults-poorly-controlled-asthma/	Excluído. Blog para clínicos resumando quatro revisões Cochrane que avaliaram LAMA em diferentes combinações.
Wilson J, Bateman ED, Pavord i, Lloyd A, Krivasi T, Esser D. Cost-effectiveness of tiotropium in patients with asthma poorly controlled on inhaled glucocorticosteroids and long-acting β -agonists. Appl.Health Econ.Health Policy 2014; 12: 447-59. DOI 10.1007/s40258-014-0107-8	Considerado no relatório. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão sistemática, considerando critérios de elegibilidade por se tratar de avaliação econômica para perspectiva britânica.
Zafari Z, Sadatsafavi M, Mark FitzGerald J; Canadian Respiratory Research Network. Cost-effectiveness of tiotropium versus omalizumab for uncontrolled allergic asthma in US. Cost Eff Resour Alloc. 2018 Jan 30;16:3. doi: 10.1186/s12962-018-0089- 8.	Considerado no relatório. Entretanto não compreende evidência científica para inclusão na revisão sistemática, considerando critérios de elegibilidade por se tratar de avaliação econômica para perspectiva dos EUA.

15.2 CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO

Das 740 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, 246 se tratava de duplicações de outras contribuições, abordaram um tema diferente ou não continham informação adicional (em branco). Destaca-se que 325 participantes declararam não ter experiência com os medicamentos avaliados no relatório. Houve 249 (34%) contribuições a favor da recomendação preliminar da Conitec, 239 (52%) contrárias e 28 (6%) opinaram com “não concordo e não discordo”. Porém, vale ressaltar que apesar de 34% das contribuições terem sido declaradas como favorável à recomendação preliminar da Conitec, é provável que este percentual esteja equivocado, uma vez que, nenhuma explicação apresentou argumentos ou opiniões favorecendo a não inclusão da tecnologia.

Foram anexadas 118 referências avaliadas de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos no relatório. Destas, a maioria das referências estavam duplicadas e um total de 32 anexos foram analisados.

15.2.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições de experiência ou opinião foi de pessoas físicas (99,5%), predominando profissionais de saúde (53,4%). Mais informações sobre o tipo de contribuição podem ser observadas na

Tabela 3.

Tabela 3. Contribuições experiência ou opinião da consulta pública nº 21 de acordo com a origem.

Tipo de Contribuição		N	%
Pessoa Física		736	99,5
	Paciente	84	11,4
	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	127	16,7
	Profissional de saúde	395	53,4
	Interessado no tema	130	17,6
Pessoa Jurídica		4	0,5
Instituição de ensino		1	0,1
Secretaria Estadual de Saúde		1	0,1
Sociedade Médica		2	0,3
Total		740	100

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta públicas, houve predominância de indivíduos do sexo feminino (53,7%), de cor branca (80,7%), faixa etária de 40 a 59 anos (50,4%) e da região Sudeste (64,3%) (Tabela 4).

Tabela 4. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 21 por meio do formulário de experiência ou opinião.

Características		N	%
Sexo	Feminino	395	53,7%
	Masculino	341	43,3%

Cor ou Etnia	Amarelo	10	1,4%
	Branco	594	80,7%
	Indígena	0	0
	Pardo	114	15,5%
	Preto	18	2,4%
Faixa etária	menor 18	6	0,8%
	18 a 24	16	2,2%
	25 a 39	201	27,3%
	40 a 59	371	50,4%
	60 ou mais	142	19,3%
Regiões brasileiras	Norte	14	1,9%
	Nordeste	76	10,3%
	Sul	142	19,3%
	Sudeste	473	64,3%
	Centro-oeste	35	4,8%

15.2.2 Experiência como profissional de saúde

Foram recebidas 395 contribuições sobre experiências como pacientes com as tecnologias, destas 143 concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC, 226 discordaram e 26 opinaram com “não concordo e não discordo”.

Dentre as contribuições que concordaram com a recomendação preliminar à não incorporação da tecnologia, 74 contribuições estavam em branco. Assim, foram avaliadas somente 69 contribuições por apresentarem argumentação. Quase todas as contribuições que concordaram com a recomendação preliminar estavam equivocadas, porque de acordo com os argumentos apresentados eles incentivaram a inclusão do tiotrópio. Apenas duas contribuições apresentaram argumentos que realmente concordam com a recomendação preliminar da Conitec:

“A medicação deve ser usada em casos graves. Sua liberação irá causar uso indiscriminado, resultando em prejuízo para os pacientes e para os cofres públicos.”

“Não existe melhora significativa com o uso desta medicação, que justifique colocar no SUS.”

Dentre as 226 contribuições que discordaram com a recomendação preliminar da Conitec, 37 contribuições estavam em branco. Assim, foram avaliadas 189 contribuições que se basearam nos seguintes fundamentos:

“Tenho 46 anos de profissão, exercendo a Pneumologia desde a época em que muito pouco tínhamos a oferecer aos nossos pacientes asmáticos. Acompanho a evolução do tratamento desde àquela época e tenho convicção que o Tiotrópio surgiu como uma droga que, além dos seus excelentes resultados na DPOC, melhorou muito a qualidade de vida dos asmáticos moderados e graves, na diminuição do número de exacerbações e

consequentemente no número de internações desses pacientes, o que traz uma grande economia ao sistema público de saúde, além de melhorar os parâmetros espirométricos e adiar o uso de imunobiológicos, o que também promove grande economia aos cofres públicos.”

“Acredito que o TIOTROPIO possui potencial para incorporação devido a sua facilidade de uso/inalação, alta taxa de biodisponibilidade, menor incidência de efeitos colaterais, alto custo-benefício (prevenção de crises com necessidade de pronto atendimento, internações, complicações; menor custo quando comparado com utilização de imunobiológicos-inclusive de custos de efeitos colaterais que podem ser extremamente graves). Mais ainda, o seu uso em pacientes a partir dos 6 anos, previne a mortalidade infantil por crises graves. Custo este, intangível.”

“Senhores, sou médico pneumologista e responsável pelo ambulatório de asma da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Não há dúvidas que o melhor tratamento para asma é a associação beta-2 agonista de longa duração e corticosteroides inalados. Não há dúvidas que os agentes beta-2 são os broncodilatadores mais potentes que existem. Não há dúvidas que com higiene ambiental, LABAs e corticosteroides inalados controlamos mais de 90% dos casos de asma. Contudo, asma é uma doença bastante heterogênea e nas formas neutrofílicas e de início tardio seu controle torna-se mais desafiador. As diretrizes das sociedades médicas internacionais e da SBPT recomendam o uso de agentes anticolinérgicos, como o tiotrópio, para pacientes com asma grave que não estejam bem controlados com a medicação já referida e, na nossa experiência, existem situações nas quais o uso da última medicação tem-se mostrado útil. Ou seja, o SUS precisa disponibilizar algum agente anti-colinérgico para tratamento de pacientes com asma. Os especialistas precisam ter a mão esse tipo de opção terapêutica, para poder utilizá-la em casos selecionados da doença. Talvez o MS devesse coordenar a confecção de um novo protocolo para tratamento da asma que incluísse essa classe de medicamentos, independentemente do produto a ser oferecido.”

“(…) diversas são as decisões judiciais que recebemos desse medicamento para tratamento da asma moderada à grave, com resposta clínica bastante satisfatória, conforme nos é relatado pelos pacientes. Compreendemos o posicionamento da Conitec com relação à questão do impacto orçamentário, entretanto é razoável considerar, também, que há 8 anos o PCDT da asma não é atualizado.”

“A recomendação foi baseada em parte na comparação do Tiotrópio com o tratamento padrão disponível no SUS, no entanto a indicação do medicamento é em adição ao já disponível, e apenas em casos graves, portanto a comparação certa é com placebo, onde há evidência da eficácia; e por ser apenas em casos graves o impacto orçamentário foi superestimado.”

“(…) Temos o maior Ambulatório de Asma severa do estado do Paraná que foi criado após capacitação de toda a rede de atenção primária (doutorado). Os resultados que temos são muito bons para aqueles pacientes asmáticos que fumam ou já que tal alteração espirometria, evitando em cerca de 50% a progressão para uso de imunobiológicos.”

“Sou médica e pesquisadora e minha principal área de atuação é asma e inflamação das vias aéreas, área em que trabalho há 28 anos. (...) Asma moderada corresponde a 26% dos asmáticos e a asma grave corresponde cerca de 4,0% dessa população. A grande maioria dos asmáticos com asma moderada responde bem ao tratamento com

CI em dose alta (>800 mcg de budesonida/dia)+ LABA. Uma proporção desses necessita a adição de uma segunda droga controladora, pois, apesar de aderentes ao tratamento, de usar corretamente seu dispositivo inalatório e apresentarem suas comorbidades identificadas e controladas, continuam sintomáticos. Nesses pacientes, o uso de tiotrópio como segundo droga controladora melhora o controle da doença e diminui as exacerbações. Outro grupo de pacientes que se beneficia da adição de CI são asmáticos graves (em uso de doses maiores de CI (>1200 mcg/dia). Como pode ser visto a indicação ao uso de tiotrópio na asma é restrita a um pequeno número de asmáticos e, portanto, os impactos orçamentários devem ser revistos.”

Destaca-se que o PTC segue metodologia específica na sua elaboração, no intuito de oferecer para os pacientes o tratamento mais eficaz e seguro para a sua condição clínica. As recomendações das diretrizes internacional e brasileira mais citadas nas contribuições foram consideradas e relatadas no presente PTC na seção de recomendação de agências internacionais e diretrizes clínicas. Porém, a pergunta de pesquisa deste PTC, assim como, os critérios de inclusão foram definidos *a priori* e em comum acordo entre especialistas, Ministério da Saúde (Comitê Gestor e áreas técnicas), associações de coletivo de pacientes, sociedade médicas e metodologistas. Portanto, foi considerada para a avaliação da evidência científica e econômica o que foi acordado durante a reunião de escopo. A opinião clínica de especialista é importante, no entanto, é considerada o nível de evidência mais frágil de acordo com os seus níveis de hierarquia da evidência.

Foram anexadas 112 referências pelos profissionais da saúde. A maioria destas referências estavam duplicadas entre si ou duplicadas em relação às referências do formulário técnico científico. Assim, estas já foram apresentadas **no Quadro X**. Uma referência da “Asociación Latinoamericana de Tórax” foi incluída no relatório na sessão de recomendação de agências internacionais e/ou diretrizes clínicas. Esse guia de prática clínica latino-americana sugere o uso de tiotrópio como terceiro controlador devido ao seu perfil de risco / benefício adequado em pacientes com asma grave. O guia sugere que há um pequeno benefício em melhorar os sintomas, a função pulmonar e reduzir as exacerbações quando o tiotrópio é adicionado ao regime de tratamento CI e LABA em crianças de 6 anos ou mais e adultos com asma. No entanto, a recomendação da diretriz é fraca devido às informações limitadas disponíveis em estudos clínicos conduzidos em pacientes com asma grave (nível de evidência 1, grau de recomendação B). A diretriz aponta que um maior número de estudos randomizados de alta qualidade são necessários para avaliar a eficácia e segurança do tiotrópio em pacientes com asma grave (Recomendação condicional).

Os motivos de exclusão das demais referências exclusivas dos profissionais estão apresentados no **Quadro 23** abaixo.

Quadro 23. Motivo de exclusão dos estudos anexados por paciente na consulta pública nº 21 /2021.

Anexo	Motivo de exclusão
Titulação médica	Não compreende evidência científica
Titulação de especialização clínica em pneumologia	Não compreende evidência científica

Titulação de mestrado em pneumologia	Não compreende evidência científica
Bush A, Fleming L, Saglani S. 2017	Revisão de literatura não sistemática
Ciprandi G, Tosca MA, Silvestri M, Ricciardolo FLM. 2017	Revisão de literatura não sistemática
Teague WG, Phillips BR, Fahy JV, et al. 2018	Estudo de coorte que não apresenta resultados eficácia ou segurança do tiotrópio.
Radovanovic, D., Santus, P., Blasi, F. et al. 2017	Revisão de literatura não sistemática

Com relação aos **efeitos positivos** relacionados ao uso do tiotrópio, os profissionais de saúde mencionaram os seguintes itens:

- Melhora da Função Pulmonar, diminuição da hiperinsuflação, melhora da capacidade de exercício e da qualidade de vida, diminuição das exacerbações e das internações e o tiotrópio, quando associado ao tratamento, gera uma expectativa positiva no paciente em relação ao seu tratamento, pois imaginava que nada o faria melhorar. Além disso seu dispositivo inalatório de névoa úmida com partículas ultrafinas proporciona grande penetração nas pequenas vias aéreas e é de fácil utilização.
- Os pacientes ficam com as crises controladas e em alguns deles, praticamente esquecem que possuem patologia. A qualidade de vida dos pacientes melhora muito. O fantasma de não ter de se preocupar se vai estar vivo em crises graves acaba sendo esquecido. Só sabe a sensação de angústia respiratória, fadiga ou morte eminente quem tem crises.
- Tiotrópio, - tornou possível o controle da asma nos pacientes que prescrevi o referido medicamento; - melhorou muito a percepção individual dos pacientes em relação a tolerância o exercício físico, o que contribuiu muito para a melhoria da qualidade de vida; - posologia e dispositivo inalatório muito fácil de fazer.
- Melhor controle da asma, redução das exacerbações e melhora da qualidade de vida. Redução da procura aos serviços de urgência, redução de consultas não programadas, redução de absenteísmo na escola e trabalho. Redução do uso de corticoides orais. Controle de asma sem necessidade de progressão para imunobiológicos na etapa 5 do GINA.
- Paciente com Asma de difícil controle apresenta melhora do questionário de sintomas, melhora da qualidade de vida e da dispneia de esforço.
- Melhora da saturação basal, qualidade do sono e tolerância as atividades diárias e físicas, melhora na crise
- O paciente, pediátrico, no meu caso que sou pneumopediatra, teve melhora do número de encadernações de asma, melhorando a qualidade de vida do paciente, pois já estava em uso das outras medicações disponíveis.

Por outro lado, os profissionais relataram os seguintes **efeitos negativos** associados ao uso do tiotrópio:

- O efeito negativo para mim ainda é que o tiotrópio ainda não está na lista de medicamentos do SUS ou da farmácia popular
- Não tive efeitos negativos significativos nos pacientes que usei
- Custo elevado para população de baixa renda e usuários do SUS
- A demora para saída da medicação no alto custo do município
- Raros casos de reações extrapiramidais como tremores, secura na boca, reações estas previsíveis e normalmente não muito intensas.
- Boca seca e tosse
- Taquicardia
- Preço e necessidade de boa coordenação motora para inalar
- São mínimos: boca seca e retenção urinária temporária em raros casos
- Cuidados com os efeitos intrínsecos do uso de anticolinérgicos: prostatismo e glaucoma de ângulo fechado.
- Não tem de fato como saber se um paciente idoso realmente irá inalar o gás (que é o medicamento)
- Efeitos colaterais muito leves e raros.
- Aumento da pressão intraocular.
- Dificuldade no manejo do equipamento.

15.2.3 Experiência como paciente

Foram recebidas 84 contribuições sobre experiências como pacientes com as tecnologias, destas 33 concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC, 41 discordaram e 10 opinaram com “não concordo e não discordo”.

Dentre as contribuições que concordaram com a recomendação preliminar, 19 contribuições estavam em branco. Assim, foram avaliadas somente 14 contribuições por apresentarem argumentação. Porém, todas as contribuições que concordaram com a recomendação preliminar à **não incorporação** da tecnologia estavam equivocadas, pois se basearam nos seguintes fundamentos:

“Tenho asma grave, inclusive com internamentos em UTI e preciso do medicamento Spiriva e seretide.”

“Eu uso o tiotrópio a mais ou menos 3 anos e minha qualidade respiratória melhorou significativamente, acho importante que tenhamos acesso a ele no SUS pois é muito caro, passo muito trabalho pra manter o tratamento.”

“Desde 8 anos de idade sou Asmática, nunca houve um medicamento que fosse capaz de me deixar sem crises; um novo medicamento é a aposta para dias melhores”

“A doença respiratória é algo grave e deve ser tratada com seriedade para que possamos ter uma melhor qualidade de vida e não seja um complicador de outras doenças”

Foram 41 contribuições que discordaram com a recomendação preliminar da Conitec. Porém, sete destas contribuições estavam em branco. Assim, foram avaliadas 34 contribuições que se basearam nos seguintes fundamentos:

“Tiotrópio mudou minha vida, depois que comecei a utilizar o dispositivo Respimat. Tenho muita dificuldade de puxar os medicamentos em pó. Consigo caminhar mais depois que estou utilizando o Spiriva e meus eventos com falta de ar diminuíram muito.”

“Pacientes que possuem a indicação para utilização de tiotrópio já passaram por outros tratamentos convencionais.”

“Minha experiência com o Tiotrópio tem sido positiva. Não tenho tido internações e não precisei mais de afastamento no trabalho da qual estava a 16 anos no INSS devido a inúmeras infecções e crise de asma anuais.”

“Melhora dos sintomas e da qualidade de vida com uso do Spiriva”

“É um produto extremamente importante para os pacientes que fazem uso, e muito bom, quando fico sem por falta de dinheiro, é nítida a diferença em minha qualidade de vida.”

“Entendo que o uso de um Tiotrópico no início do tratamento ajudaria muito no controle e adaptação ao tratamento.”

“Antes dos imunobiológicos, tem medicamentos mais simples e mais acessíveis que não oneram o estado pelo preço, imunobiológicos requer centro de aplicação e deslocamento além da demora para chegar o medicamento.”

Apesar da opinião do paciente ser extremamente importante na tomada de decisão, quando pensamos em saúde pública e onde empregar dinheiro público, outras questões precisam ser avaliadas. Para isso, o presente PTC seguiu critérios metodológicos para a sua elaboração, no intuito de oferecer para os pacientes o tratamento mais eficaz e seguro para a sua condição clínica. Lembrando que opinião é uma fonte que contém alto viés de confirmação, por exemplo e, portanto, a evidência científica publicada é considerada a melhor estratégia na tomada de decisão em saúde pública.

Foram anexadas oito referências pelos pacientes, sendo cinco delas referentes à dados pessoais dos pacientes, como por exemplo, dados de diagnóstico médico, exames ou prescrição de medicamento. Outras referências referentes a estudos ou livros. Os motivos de exclusão das referências estão apresentados no **Quadro 24** abaixo.

Quadro 24. Motivo de exclusão dos estudos anexados por paciente na consulta pública nº 21 /2021

Anexo	Motivo de exclusão
Laudo Diagnóstico	Não compreende evidência científica
Ficha médica completa	Não compreende evidência científica
Prescrição escrita de medicamentos	Não compreende evidência científica
Exame de espirometria com prova broncodilatadora	Não compreende evidência científica
Bula de produto: Spiriva® Respimat®.	Bula ANVISA
Zafari, Z., Sadatsafavi, M., Mark FitzGerald, J. et al. 2018	Estudo de avaliação econômica na população dos Estados Unidos e não se enquadra à população brasileira.

Com relação aos **efeitos positivos** relacionados ao uso do tiotrópio, os pacientes mencionaram os seguintes itens:

- Me ajudou a respirar melhor
- Utilizo para asma grave e evita exacerbações
- Alívio nas crises graves
- Consigo voltar respirar normalmente após o uso, a melhora é muito significativa
- Rápido único de ação e praticidade
- Proteção Renal e Óssea
- Spiriva melhorou principalmente os sintomas noturnos
- Redução do uso de corticoide, com redução de efeitos secundários como pneumonia e internações, melhora do VEF1, melhora da sintomatologia, mais qualidade de vida e menos idas ao pronto socorro.

Por outro lado, os pacientes relataram os seguintes **efeitos negativos** associados ao uso do tiotrópio:

- Inchaço, corpo todo deformado.
- Não tive efeitos negativos.
- Valor alto e difícil acesso.
- Aceleração do coração, batimentos cardíacos acelerados e tremor nas mãos.
- Tremores

15.2.4 Experiência como familiar, cuidador ou responsável

Foram recebidas 127 contribuições sobre experiências como cuidador ou responsável com as tecnologias avaliadas, destas 32 concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC, 90 discordaram e 5 opinaram com “não concordo e não discordo”.

Dentre as contribuições que concordaram com a recomendação preliminar, foram avaliadas somente 12 contribuições e, na realidade, estas contribuições estavam equivocadas, conclusão obtida por meio dos seguintes fundamentos:

“É muito importante e necessário que pacientes com asma tenham acesso a medicamentos eficazes na rede pública, pois normalmente são caros no caso do Spiriva.”

“O produto é de fundamental importância para a saúde de meu pai, graças ao Spiriva hoje meu pai de 77 anos e com AVC isquêmico tem uma boa qualidade de vida para a sua saúde respiratória.”

“É uma necessidade na saúde pública”

“Concordo porque preciso muito deste tratamento para o meu filho”

Foram 90 contribuições que discordaram com a recomendação preliminar da Conitec. Destas, 11 contribuições não apresentavam conteúdo e, portanto, 79 contribuições foram avaliadas e proporcionaram argumentações que se basearam nos seguintes fundamentos:

“Familiar começou usar e não precisou usar mais medicamento biológico. Reduzindo o custo de tratamento”

“Este comitê foi contra a incorporação de Spiriva no controle da Asma. Entendo que esse medicamento foi devidamente recomendado por sociedades de Pneumologia e Asma, tanto no Brasil como no restante do mundo. O Brasil não deve ir na contra mão.”

“Nós que temos familiar em uso de Tiotrópio podemos comprovar a mudança na qualidade de vida que nossa mãe obteve com este produto. Coisas comuns como tomar banho, ir à padaria e reduziu a menos da metade o número de idas a hospitais em especial no período do inverno.”

“Sou mãe de uma criança portadora de síndrome de Dawn, cardiopatia congênita e asma grave, o mesmo se internou ao cinco mês e passou um ano e cinco meses na ventilação mecânica e já fazia uso de pulmicort e montelucaste e mesmo assim tinha muitas crises e não conseguia sair da ventilação já estava perdendo as esperanças, porque ele saía e só conseguia ficar vinte quatro horas. Fui orientada pela pneumologista dele que o mesmo ia fazer uso Tiotrópio(Spiriva) que era para a adulto e criança partir de seis anos, mais que não tinha nenhum efeito colateral. Lembro como se fosse hoje ele iniciou o Tiotrópio no dia 23/06/2020 e três dias depois ele conseguiu sair da ventilação mecânica, graças a Deus e o Tiotrópio meu filho está bem em casa já faz oito meses. E não tem mais as crises que ele tinha.”

Foram anexadas seis referências de acordo com familiares e cuidadores, porém todas são duplicatas de documentos já relatados no PTC ou já anexados no **Quadro 22**.

Com relação aos **efeitos positivos** relacionados ao uso do tiotrópio, os familiares e/ou cuidadores mencionaram os seguintes itens:

- Melhora respiração e qualidade de vida
- Meu familiar deixou de internar e de ter crises corriqueiras.
- Rápido alívio dos sintomas, fácil administração, não provoca tosse/engasgo, segura, enfim é uma droga muito efetiva
- Tiotrópio adia o uso de imunobiológicos que são muito mais caros, dá para usar em casa, evita crises de exacerbação nos pacientes e internação.
- Redução das crises, recuperação de hábitos comuns do dia a dia que também melhorou autoestima e confiança no controle. Reduziu uso de Corticoide Oral e nebulizações.
- Com o uso do tiotrópio, as crises se espaçaram bastante e, tornaram-se bem mais brandas, evitando as já recorrentes internações em UTI.
- Graças a Deus meu filho saiu da ventilação mecânica e já não tem mais as crises de agravamento da asma.

Por outro lado, os familiares e/ou cuidadores relataram os seguintes **efeitos negativos** associados ao uso do tiotrópio:

- Alto custo de spiriva
- Não tem efeitos negativos
- Não observamos, mas de acordo com a bula do remédio, Brometo de Tiotrópio é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade conhecida à atropina ou aos seus derivados, por exemplo, ipratrópio ou oxitrópio, ou a qualquer um dos componentes da fórmula.
- Dificuldade para comprar o Spiriva

15.2.5 Experiência como interessados no tema

Foram recebidas 130 contribuições sobre experiências como cuidador ou responsável com as tecnologias avaliadas, destas 40 concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC, 85 discordaram e cinco opinaram com “não concordo e não discordo”.

Dentre as contribuições que concordaram com a recomendação preliminar de não incorporação da tecnologia,

28 contribuições estavam em branco. Assim, foram avaliadas somente 12 contribuições por apresentarem argumentação, porém, na realidade estas contribuições estavam equivocadas, conclusão obtida por meio dos seguintes fundamentos:

“Tenho um familiar que usa o Tiotrópio e a qualidade de vida dele se mostrou superior inclusive comparando com outros medicamentos que ele não adaptou. E tendo o produto gratuito ajudará sobremaneira devido a ele ter comorbidades e gastar muito com a saúde “

“Todos merecem ter acesso à medicação e com as comprovações que se têm, a sobrevida do paciente e com qualidade não pode ser descartada.”

Foram 85 contribuições que discordaram com a recomendação preliminar da Conitec. Destas, 12 contribuições não apresentavam conteúdo e, portanto, 73 contribuições foram avaliadas e proporcionaram argumentações que se basearam nos seguintes fundamentos:

“Não existe nenhuma terapia para pacientes com ASMA moderada e GRAVE para melhorar a qualidade de vida dos pacientes principalmente na redução das exacerbações desses pacientes. Como também antes de iniciar com um produto biológico na ASMA grave iniciar com TIOTRÓPIO, além, de possuir um sistema de administração em ""nevoa"" facilita muito administração por parte do paciente, como também serve como poupador de Corticoide sem ter a necessidade em aumentar a dosagem e conseqüentemente os eventos adversos.”

“Já está plenamente documentado no GINA e Diretriz Brasileira da SBPT os benefícios de Spiriva em asma grave, melhorando muito a qualidade de vida dos pacientes e evitando o uso de biológicos. A avaliação preliminar da Conitec foi equivocada na minha opinião pois o impacto financeiro deve ser feito considerando a diminuição da necessidade de uso de Biológicos e não comparar com Laba/corticoide. O tratamento base sempre será o L/C, o Tiotrópio deve ser usado nos pacientes que persistem com sintoma e antes do início de uso de Biológico que é muito mais caro e precisa ser aplicado em centros de referência. com a negativa inicial todo o paciente que não controlar com L/C vai direto para biológico com um custo muito alto para o sistema.”

“Discordo com a não incorporação de Tiotrópio, pois segundo as diretrizes GINA e SBPT em asma, o Tiotrópio é recomendado como uma alternativa anterior aos imunobiológicos, e muitos pacientes conseguem respostas muito boas, sem ter que utilizar os Imunobiológicos que além de muito onerosos ao Estado provocam muito mais efeitos colaterais aos pacientes.”

“O Plenário ignorou os estudos e recomendações de que o TIOTRÓPIO é único LAMA aprovado no Brasil em ASMA inserido no GINA, na SBPT e nas diretrizes regionais brasileiras como opção de tratamento prévio a imunobiológicos se configurando como etapa anterior à fenotipagem do paciente e ao eventual uso de imunobiológicos, permitindo assim o escalonamento e descalonamento (step up, step down, em inglês) com outras medicações já incorporadas para o tratamento de ASMA no SUS como LABA/CI e imunobiológicos. Além de apresentar menor custo de tratamento quando comparado a essa classe terapêutica, não foi levado em

consideração a facilidade de uso pelo dispositivo RESPIMAT sem necessidade de avaliação de biomarcadores, administração em ambiente hospitalar, deslocamento além de comprovadamente demonstrar redução em até 21% do risco de exacerbação grave, 68% maior probabilidade de melhora da sintomatologia de asma e 31% menor risco de piora de sintomatologia de asma

“A afirmação final do Plenário não possui coerência já que diversos estudos comprovam a eficiência de Tiotrópio Respimat no tratamento de asma com melhora da sintomatologia, até 168 mL de melhora de função pulmonar em crianças e adolescentes, redução nos riscos de exacerbação grave, entre outros. Foi ignorado o fato de que Tiotrópio é indicado pelas diretrizes GINA e SBPT como etapa anterior à fenotipagem do paciente e ao eventual uso de imunobiológicos.”

Foram anexadas seis referências de acordo com familiares e cuidadores, porém todas são duplicatas de documentos já relatados no PTC ou já anexados no **Quadro 22**.

Com relação aos **efeitos positivos** relacionados ao uso do tiotrópio, pessoas interessadas no tema mencionaram os seguintes itens:

- - Dispositivo, - fácil administração, - Menor custo quando comparados aos biológicos, - Pode ser utilizado em pacientes a partir de 6 anos, - Uma vez ao dia, - seguro
- Melhora a qualidade de vida, redução exacerbação e o custo (muito mais barato que os biológicos)
- Rápido resgate, facilidade de administração, qualidade de vida
- Alívio das dores
- Fácil inalação, alívio e melhora rápido, melhora na qualidade de vida.
- Rápida broncodilatação.

Por outro lado, pessoas interessadas no tema relataram os seguintes **efeitos negativos** associados ao uso do tiotrópio:

- *Desconheço um evento adverso*
- *Tiotrópio - dispositivo muito complexo para utilizar. Os idosos que são os principais clientes “apanham” para acertar.*
- *Existe um custo para atender a essa demanda, precisamos aprimorar as políticas públicas, talvez aprimorando os valores, acesso e principalmente melhorando lá na ponta, o atendimento de base.*
- *Somente um pouco de boca seca, no mais Spiriva não apresentou mais efeitos negativos no paciente.*

15.3 ATUALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA, AVALIAÇÃO ECONÔMICA E ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PÓS-CONSULTA PÚBLICA

Durante a consulta pública, muitas contribuições foram recebidas, indicando potenciais estudos para inclusão

no relatório ou na revisão sistemática. Como explicado na síntese e análise da consulta pública, apenas um estudo dentre os sugeridos é elegível para inclusão na revisão sistemática: estudo de Vogelberg *et al* (2014)⁵⁷, que conduziram ECR para avaliação de tiotrópio em crianças e adolescentes com asma. Dessa forma, optou-se pela inclusão do estudo na revisão sistemática e atualização das meta-análises.

Quanto à avaliação econômica, a premissa que fundamentou a realização de uma análise de custo-minimização considerava similaridade de eficácia entre tiotrópio e o comparador, uma vez que para desfechos importantes como exacerbação (similaridade entre comparadores), hospitalização (similaridade entre comparadores), qualidade de vida (superioridade estatística de tiotrópio) e controle de sintomas (superioridade estatística de tiotrópio), foi identificada similaridade estatística ou ainda superioridade estatística para tiotrópio, mas que poderia ser considerada não significativa do ponto de vista clínico. Essa premissa foi questionada nas contribuições, sendo:

- Reforçada a importância de desfechos intermediários relativos à função pulmonar, para os quais tiotrópio apresenta benefício estatisticamente confirmado;

- Apresentadas diretrizes clínicas que recomendam o uso de tiotrópio:

- Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT). GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA Latinoamericana de Asma Grave – 2020. Disponível em: <https://alatorax.org/es/guias/guia-de-practica-clinica-latinoamericana-en-asma-grave-alat-2020-1>
- Chong-Neto HJ, Wandalsen GF, Pastorino AC, et al. Guia prático de abordagem da criança e do adolescente com asma grave: Documento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2020;4(1):3-34.
- Cloutier MM, Dixon AE, Krishnan JA, et al. Managing Asthma in Adolescents and Adults: 2020 Asthma Guideline Update From the National Asthma Education and Prevention Program. *JAMA.* 2020;324(22):2301-17. doi: 10.1001/jama.2020.21974. PMID: 33270095.
- Custovic A, Johnston SL, Pavord I, Gaga M, Fabbri L, Bel EH, et al. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. *Allergy.* 2013;68:1520–31.
- Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020 Jan 2;55(1):1900588.

- Indicados estudos observacionais não comparativos inelegíveis para a pergunta norteadora desse relatório, que, segundo os participantes, corroboram o benefício clínico identificado pelos especialistas; e

- Indicados resultados de avaliações econômicas internacionais, inelegíveis por não corresponderem à perspectiva SUS, que fundamentam suas análises em diferença de efetividade entre comparadores.

Dessa forma, optou-se pela apresentação de nova avaliação econômica, considerando resultados de eficácia.

Finalmente, alguns especialistas comentaram que a população elegível da análise de impacto orçamentário

estava superestimada. Destaca-se que a análise sugerida pode estar subestimada, por não considerar demanda reprimida ou usuários de outros serviços que poderiam migrar para o SUS, uma vez que tiotrópio seja incorporado ou ainda por não corresponder à realidade brasileira, uma vez que proporções foram sugeridas com base em literatura internacional.

15.3.1. Síntese da revisão sistemática atualizada

Vogelberg *et al*⁵⁷ identificaram aumento do expiratório forçado em 1 segundo (pico e vale) na comparação com placebo e eventos adversos toleráveis. A adição do estudo nas meta-análises não modificou significativamente os resultados, uma vez que o estudo tem pequeno tamanho amostral.

Em nossas análises, quando possível, consideramos diferentes análises de subgrupo a saber: subgrupos para idade (crianças e adolescentes separadas de adultos), para severidade da asma (moderada separada da grave) e por idade e severidade da asma. Além disso, foi considerado ajuste de Hartung-Knapp, indicado para meta-análises com poucos estudos ou alta heterogeneidade, o que reduz erros de tipo I e amplifica as incertezas (i.e., intervalos de confiança).

Com relação à eficácia, foi identificado benefício para tiotrópio tanto considerando volume expiratório forçado em 1 segundo (vale) (MD 0,10 (IC 95% 0,08; 0,13)) (Figura 5), quanto para capacidade vital forçada (vale) (MD 0,07 (IC 95% 0,03; 0,11)) (Figura 6), independentemente da faixa etária ou severidade da asma. Foi identificada similaridade entre os comparadores para risco de hospitalização por asma em adultos com asma grave (RR 0,80 (IC 95% 0,34; 1,91)) (Figura 7) e risco de exacerbação grave independente do subgrupo (RR 0,81 (IC 95% 0,49; 1,34)) (Figura 8). Benefício foi identificado para tiotrópio quando considerado respondedores para controle da asma – ACQ (RR 1,11 (IC 95% 1,01; 1,23)) (Figura 9) em análise que não considera subgrupo, principalmente devido ao benefício identificado por Vogelberg *et al* (2018) em estudo com crianças e adolescentes com asma moderada e por Kerstjens 2012 (trial 1) em adultos com asma grave. Analogamente, score ACQ (MD -0,09 (IC 95% -0,13; -0,05)) (Figura 10) foi também favorável para tiotrópio. Neste caso, o maior tamanho amostral alcançado na meta-análise forneceu precisão para a maioria das análises de subgrupo, sugerindo que independente da faixa etária ou severidade da asma, os resultados são favoráveis para esse desfecho.

Com relação à segurança, foi identificada que a adição de tiotrópio ao controle não acarreta prejuízo adicional, uma vez que o risco de pacientes apresentarem ao menos um evento adverso (RR 0,95 (IC 95% 0,89; 1,02)) (Figura 11) ou apresentar ao menos um evento adverso sério (RR 0,91 (IC 95% 0,46; 1,079)) (Figura 12) foram similares ao grupo controle, independente do subgrupo considerado.

Análises para outros desfechos não foram atualizadas, uma vez que o estudo de Vogelberg *et al*⁵⁷ não foi incluído.

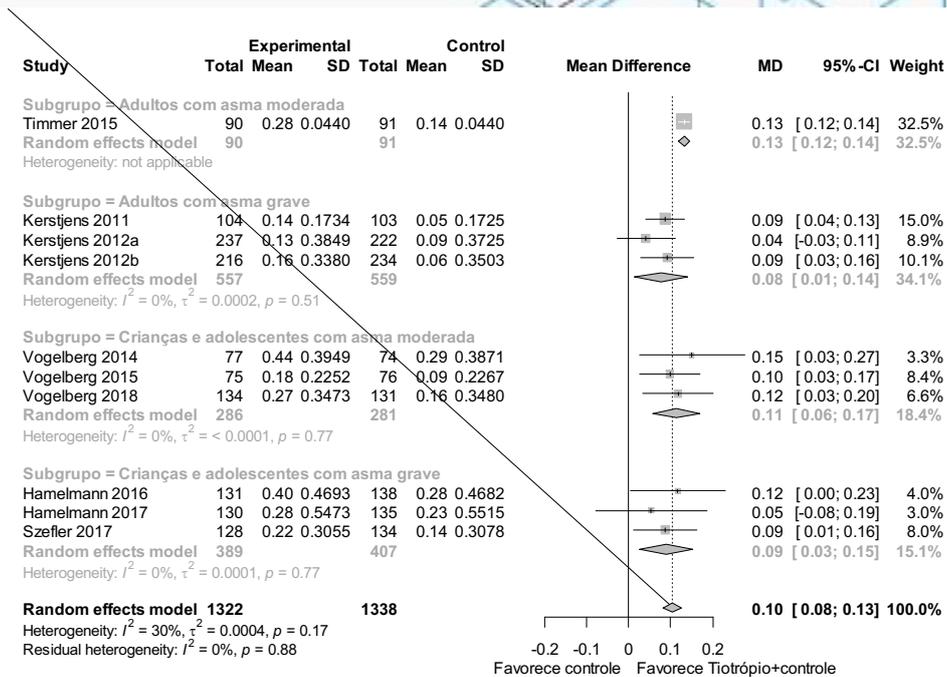


Figura 5. Volume expiratório forçado em 1 segundo (vale).

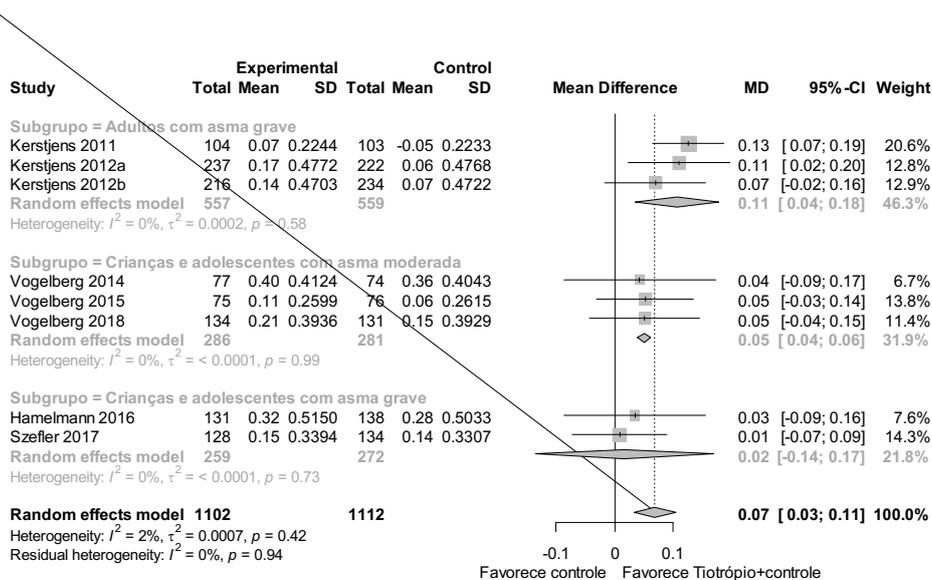


Figura 6. Capacidade vital forçada (vale).

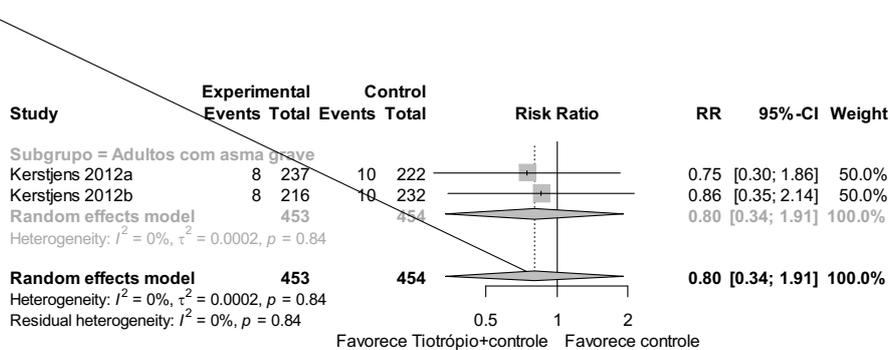


Figura 7. Hospitalização por asma em adultos com asma grave.

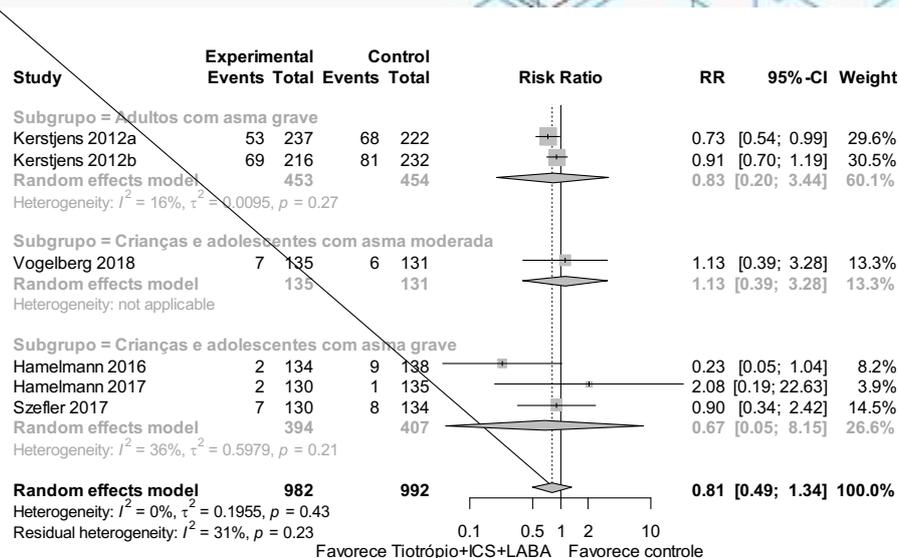


Figura 8. Pacientes com ao menos uma exacerbação grave (que requer corticoide oral).

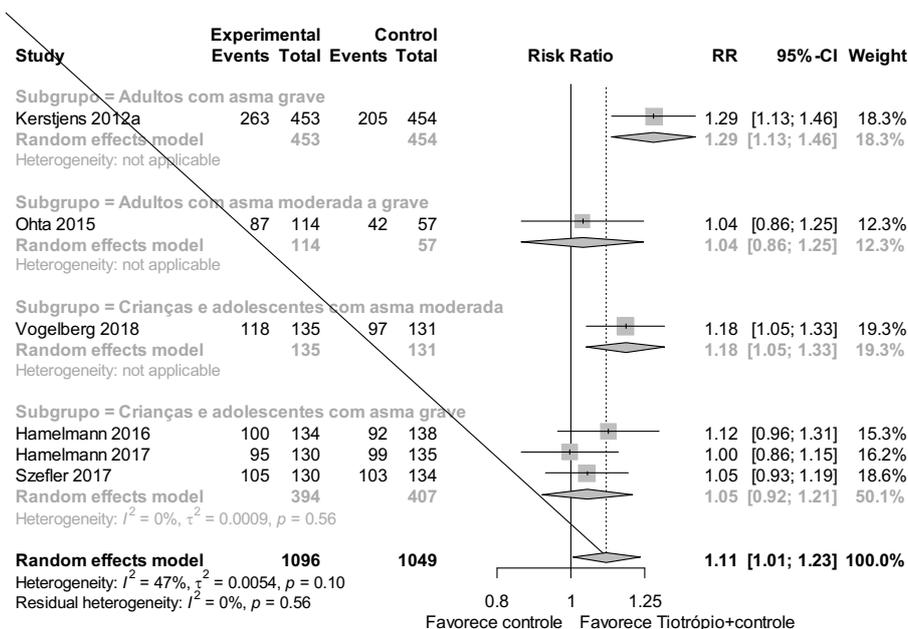


Figura 9. Respondedores segundo *Asthma control questionnaire* em diferentes análises de subgrupo.

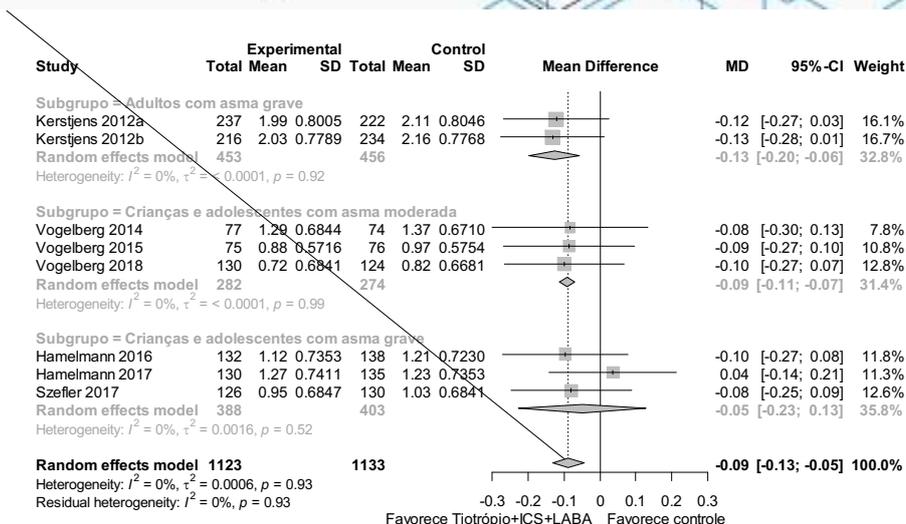


Figura 10. Escore em *Asthma control questionnaire*.

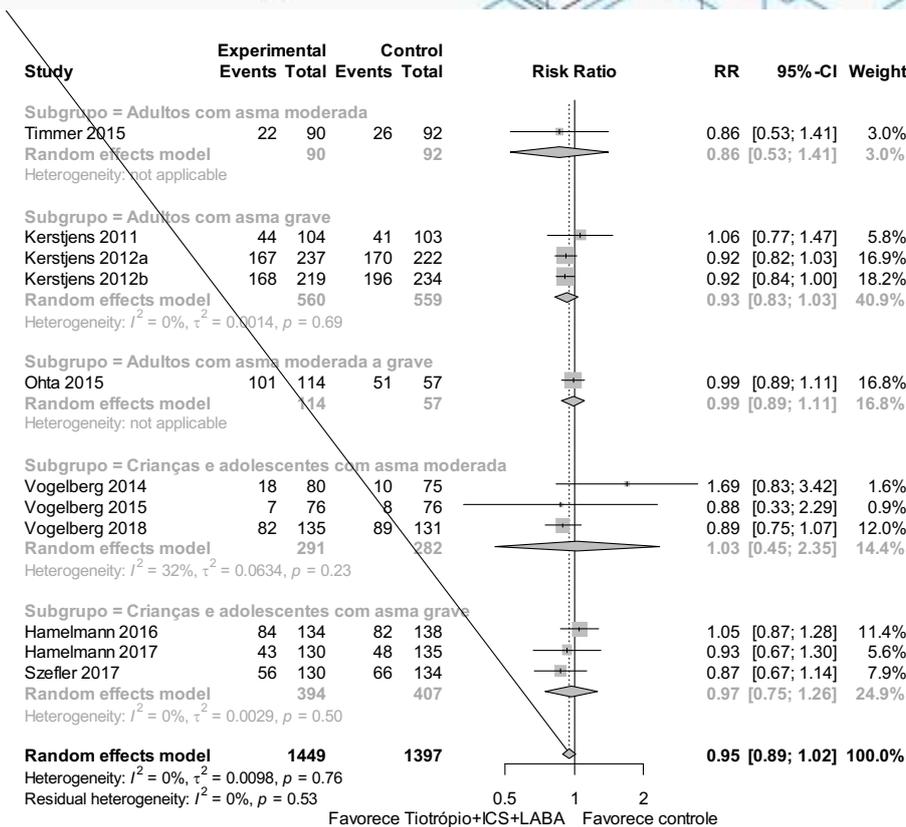


Figura 11. Pacientes com ao menos um evento adverso.

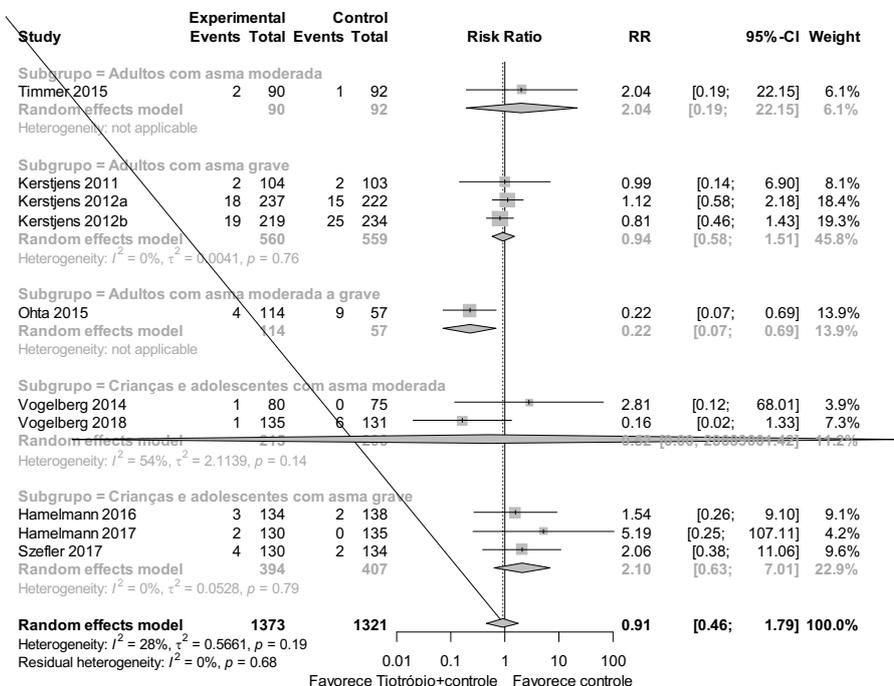


Figura 12. Pacientes com ao menos um evento adverso sério.

Avaliação da qualidade metodológica de novo estudo

Em análise segundo a ROB2, Vogelberg et al (2014) apresentou “baixo risco de viés” para os domínios referentes

à randomização, mensuração do desfecho e seleção de resultado e “alto risco de viés” para os domínios referentes a desvio da intervenção por falta de clareza quanto ao cegamento de pacientes, cuidadores, desvios e cuidados para reduzir impacto de potenciais desvios e para o domínio referente a dados incompletos uma vez que estavam disponíveis resultados de 105 participantes de 139 incluídos. Assim, o estudo pode ser considerado de alto risco de viés em análise no nível do estudo.

Avaliação da qualidade geral da evidência (GRADE)

Uma vez que foi adicionado um estudo em pediatria, nova avaliação da qualidade geral da evidência foi realizada para essa população e apresentada a seguir. Observa-se que a confiança variou de baixa a moderada, uma vez que todos os estudos foram rebaixados por apresentar evidência indireta em relação à pergunta deste relatório (combinação podia incluir antagonistas de receptor de leucotrienos, os quais não estão disponíveis no SUS) e alguns desfecho foram rebaixados por imprecisão, devido à ausência de diferença estatisticamente significativa entre os comparadores.

Quadro 25. Tiotrópio+CI+LABA comparado a placebo+CI+LABA para crianças e adolescentes com asma moderada a grave.

Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Avaliação da confiança					Sumário de Resultados				
		Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Confiança geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo+CI+LABA	Com tiotrópio+CI+LABA		Risco com placebo+CI+LABA	Diferença de risco com tiotrópio+CI+LABA
Volume expiratório forçado em 1 segundo (vale)											
1363 (6 ECRs)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	688	675	-	-	MD 0,1 litros mais alto (0,08 mais alto para 0,13 mais alto)
Capacidade vital forçada (vale)											
1098 (5 ECRs)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	553	545	-	-	MD 0,04 litros mais alto (0,01 mais alto para 0,06 mais alto)
Escore segundo <i>Asthma control questionnaire</i>											
1347 (6 ECRs)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	677	670	-	-	MD 0,07 menor (0,12 menor para 0,01 menor)
Respondedores segundo <i>Asthma control questionnaire</i>											
1067 (4 ECRs)	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	391/538 (72.7%)	418/529 (79.0%)	RR 1,09 (0,97 para 1,23)	727 por 1.000	65 mais por 1.000 (de 22 menos para 167 mais)
Pacientes com ao menos uma exacerbação grave											
1067 (4 ECRs)	não grave	não grave	grave ^a	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	25/538 (4.6%)	18/529 (3.4%)	RR 0,79 (0,22 para 2,89)	46 por 1.000	10 menos por 1.000 (de 36 menos para 88 mais)
Pacientes com ao menos um evento adverso											
1374 (6 ECRs)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	303/689 (44.0%)	290/685 (42.3%)	RR 0,97 (0,81 para 1,16)	440 por 1.000	13 menos por 1.000 (de 84 menos para 70 mais)
Pacientes com ao menos um evento adverso sério											
1222 (5 ECRs)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	10/613 (1.6%)	11/609 (1.8%)	RR 1,30 (0,26 para 6,45)	16 por 1.000	5 mais por 1.000 (de 12 menos para 89 mais)

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Explicações

- Todos os estudos avaliaram a combinação de ICS+LABA+/-LTRA (antagonista do receptor de leucotrieno), sendo que LTRA não estão disponíveis no SUS.
- Não foi identificada superioridade estatisticamente significativa de tiotrópio em relação ao comparador uma vez que o risco de resposta em controle de sintomas pode ser 3% menor ou 23% maior com o tiotrópio.
- Não foi identificada superioridade estatisticamente significativa de tiotrópio em relação ao comparador uma vez que o risco de exacerbação pode ser 78% menor ou 189% maior com tiotrópio.

Conclusões da atualização da revisão sistemática

Constata-se que a inclusão de Vogelberg et al (2014) não foi suficiente para mudança das conclusões anteriores à consulta pública, quanto aos achados científicos de eficácia e segurança.

15.3.2. Avaliação econômica atualizada

Desenho do estudo

Consiste em um estudo econômico completo, realizado a partir de dados oriundos de literatura científica e de revisão sistemática realizada neste dossiê, para avaliar o custo-efetividade de tratamentos medicamentosos em portadores de asma moderada e grave, sem controle da doença adequado, com o uso de corticosteroides inalatórios (com ou sem corticosteroides sistêmicos) e beta 2 de longa duração em doses otimizadas. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o checklist CHEERS *Task Force Report*⁵⁸ (Quadro 26).

Quadro 26. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Portadores de asma moderada e grave, sem controle da doença adequado, com o uso de corticosteroides inalatórios (com ou sem corticosteroides sistêmicos) e beta 2 de longa duração em doses otimizadas.
Localização	Brasil.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde.
Comparadores	corticosteroides inalatórios (com ou sem corticosteroides sistêmicos) + beta 2 de longa duração em doses otimizadas corticosteroides inalatórios (com ou sem corticosteroides sistêmicos) + beta 2 de longa duração + tiotrópio
Horizonte temporal	Sobrevida da população (<i>lifetime</i>).
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e efetividade
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)
Estimativa de custos	Medicamentos; Acompanhamento médico; Exames laboratoriais; e Hospitalização.
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Análise de Markov
Análise de sensibilidade	Determinística univariada - Diagrama de Tornado. Probabilística - Monte Carlo.
Premissas	Os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes.

As probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas.

Não foram consideradas alterações ou reduções da dose dos medicamentos.

População

Portadores de asma moderada e grave, sem controle da doença adequado, com o uso de corticosteroides inalatórios (com ou sem corticosteroides sistêmicos) e beta 2 de longa duração em doses otimizadas.

Intervenção e comparadores

Os tratamentos avaliados foram corticosteroides inalatórios (com ou sem corticosteroides sistêmicos) associados a beta 2 de longa duração em doses otimizadas e comparado com corticosteroides inalatórios (com ou sem corticosteroides sistêmicos) associados ao beta 2 de longa duração associados ao tiotrópio.

Desfechos – medidas de efetividade

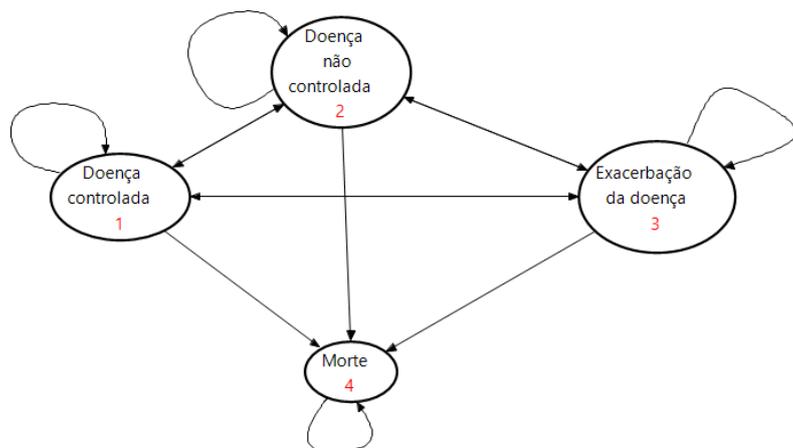
Os desfechos intermediários foram definidos pelo controle de sintomas da doença, episódios de exacerbação, hospitalização, mortalidade intra-hospitalar e mortalidade geral. A escolha destes desfechos se justifica por apresentarem a evolução clínica da doença, assim como por serem utilizados em modelos de custo-efetividades similares ao proposto.^{59,60}

Ademais, foi utilizado como desfecho os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), o qual é rotineiramente usado como uma medida resumida do resultado de saúde para avaliação econômica, que incorpora o impacto na quantidade e na qualidade de vida.⁶¹

Modelo escolhido

Os Modelos de Transição de Estado foi utilizado nesta análise de custo-efetividade, uma vez que são comumente usados e são apropriados para modelar problemas clínicos que envolvem a mudança dos estados de saúde ao longo do tempo, ou quando o momento dos eventos é importante.⁶⁶⁻⁶⁴ Modelos de transição de estado que simulam simultaneamente uma coorte, também conhecidos como modelos de Markov, são uma ferramenta conveniente para calcular os custos de vida e expectativa de vida ajustada pela qualidade.⁶⁶⁻⁶⁴ A vantagem de usar este tipo de modelo é que ele pode capturar muitas das características presentes em um processo clínico de uma forma relativamente simples e transparente.⁶⁶⁻⁶⁴ A principal desvantagem é a suposição subjacente de que a probabilidade de passar de um estado de saúde para outro depende apenas do estado inicial e não na história passada, estados visitados no passado ou tempo gasto nesses estados.⁶⁶⁻⁶⁴

Figura 13. Diagrama de transição.



O controle da doença foi definido por meio do ACQ (*Asthma control questionnaire*), o qual classificou como melhora ou não dos sintomas de asma. A duração do ciclo do modelo é de 7 dias. Os pacientes em cada coorte começam na doença não controlada e ao final de cada ciclo, pode haver alteração para doença controlada ou exacerbação, assim como manutenção em doença não controlada. Pacientes no estado morte não podem voltar aos demais estados do modelo.

Horizonte temporal

Será considerado como horizonte a sobrevivência geral da população (*lifetime*).

Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto de 5% ao ano para os custos e efetividade.

Efeitos

Foram utilizados como probabilidades de transição controle de sintomas da doença, episódios de exacerbação, hospitalização, mortalidade intra-hospitalar e mortalidade geral. As probabilidades de controle da doença, episódios de exacerbação e hospitalização foram obtidas por meio do resultado da revisão sistemática e, posteriormente, convertidas para a taxa referente à duração do ciclo (7 dias), quando aplicável, conforme demonstra o Quadro 27

Erro! Fonte de referência não encontrada..

A taxa de mortalidade geral foi realizada com base nos dados do *Global Health Data Exchange* disponíveis por meio do *Global Burden of Disease Study 2019* ⁶⁵, no qual foi possível estimar a prevalência e óbitos de asma no Brasil no período de 1990 a 2019. A taxa de óbitos foi inicialmente calculada com estimativa anual e para este modelo a taxa foi convertida em semanal.

A probabilidade de internação foi estimada, de forma mensal, com base no total de internações (Código SIGTAP 03.03.14.004-6) frente ao total procedimentos realizados (Código SIGTAP 03.01.06.009-6; 03.01.01.007-2; 03.01.06.002-9; 03.01.06.006-1; 03.01.01.006-4; 03.01.06.001-0; 03.03.14.004-6) em pacientes com asma (CID 10: J45 e J46) no período de janeiro de 2019 a fevereiro de 2021.⁶⁶

A necessidade de UTI, taxa de mortalidade durante o período de internação (em UTI e sem UTI), foi verificado por meio do tabwin com os dados disponíveis no Data SUS, no qual foi avaliado a taxa de mortalidade em internações motivadas por Tratamento das doenças crônicas das vias aéreas inferiores (Código SIGTAP 03.03.14.004-6) e em pacientes com asma (CID 10: J45 e J46) no período de janeiro de 2010 a fevereiro de 2021.⁶⁶

Quadro 27. Variáveis de transição.

Variável	Taxa por ciclo		Distribuição	Referência
	Média	Desvio padrão / Mediana		
Controle dos sintomas, por ciclo	0,608198	0,118246	Beta	Revisão sistemática
Grupo tiotrópio (RR), por ciclo	1,11	1,09	LogNormal	Revisão sistemática
Exacerbação, por ciclo	0,154234	0,126360	Beta	Revisão sistemática
Grupo tiotrópio (RR)	0,81	0,75	LogNormal	Revisão sistemática
Hospitalização, por ciclo	0,500708	0,055601	Beta	Data SUS / SIH e SIA ⁹
Grupo tiotrópio (RR)	0,80	0,80	LogNormal	Revisão sistemática
Necessidade de UTI, por internação hospitalar	0,028349	0,010411	Beta	Data SUS / SIH ⁹
Dias de UTI, por internação	3,70	0,90	Beta	Data SUS / SIH ⁹
Mortalidade geral, por ciclo	0,000646	0,000030	Beta	GBD Results tool ⁸
Mortalidade em pacientes internados, por internação	0,005249	0,001721	Beta	Data SUS / SIH ⁹
Mortalidade em pacientes internados em UTI, por internação	0,048210	0,024475	Beta	Data SUS / SIH ⁹

O valor da *utility* foi definido como com base nos estados de saúde foram desenvolvidos com base conforme doença com exacerbações, não controlada e controlada ao tratamento, assim como pela ocorrência de internação hospitalar (Quadro 28).

Quadro 28. Cálculo de *utility*.

Variável	Utility	Desvio padrão	Distribuição	Referência
Asma controlada	0,937	0,0075	Beta	Wilston et al, 2014 ²
Não controlada	0,728	0,0109	Beta	Wilston et al, 2014 ²
Asma com exacerbações	0,570	0,0109	Beta	Loyd et al, 2007 ³
Asma com exacerbações e internação hospitalar	0,330	0,0109	Beta	Loyd et al, 2007 ³

Perspectiva

Sistema Único de Saúde (SUS).

Limiar de disposição a pagar

Não foi utilizado limiar de disposição a pagar, uma vez que não há definição oficial pelo Ministério da Saúde. Durante a análise de sensibilidade probabilística serão apresentados diferentes limiares de disposição visando a apresentação cenários possíveis, os quais não serão considerados para as conclusões deste relatório.

Custos

Os custos foram classificados em diretos e todos os valores demonstrados neste dossiê estão em real (R\$). O custo dos medicamentos teve como referência os valores disponíveis no Banco de Preços em Saúde (BPS), para compras públicas administrativas, no período entre 15/10/2019 e 15/04/2021, para a análise de custo-efetividade foi considerado o menor valor disponível e na análise de sensibilidade foi considerado o intervalo do menor ao maior valor com uma distribuição uniforme. O custo direto relacionado as consultas, exames de imagem e laboratoriais apresentaram como referência os valores disponíveis na Tabela de Procedimentos do SUS (SIGTAP).

O custo dos medicamentos levou em consideração a dose recomendada de administração e frequência de uso, assim como considerou a forma de apresentação disponíveis para compra conforme o registro do BPS. Desta forma, o

Quadro 29 apresenta os custos médios e desvio padrão por medicamento.

Quadro 29. Custo dos medicamentos.

Medicamento	Dose	Frequência	Apresentação	Preço unitário		Código BPS
				Menor valor	Maior valor	
Tiotrópio	2,5 mcg	2 jatos /dia	2,5 mcg (60 doses)	126,14	552,60	BR0383660
Formoterol Budesonida	12 mcg 400 mcg	2 jatos /dia	Formoterol (12 mcg) associado com budesonida 400mcg (60 doses)	14,00	114,29	BR0309094

Foram considerados exames complementares necessários para o acompanhamento da doença, não foram considerados os exames para diagnóstico, uma vez que os participantes incluídos neste modelo possuíam o diagnóstico prévio. Nesta análise foram considerados consulta médica em atenção especializada, leucograma, dosagem de imunoglobulina (IgE), espirometria ou prova de função pulmonar e radiografia de tórax, a qual foi estimada uma frequência mensal para a consulta médica em atenção especializada e exames laboratoriais. Na ausência de controle de sintomas foi considerada a consulta médica em atenção especializada. Na presença de exacerbação foi considerada a consulta de profissional de nível superior, atendimento de urgência com observação até horas e administração de medicamentos. Na internação foram considerados o atendimento em urgência clínica, tratamento de doença crônica das vias áreas superiores, atendimento fisioterápico em paciente com transtorno respiratório sem complicações sistêmica e diária de acompanhante.

Quadro 30. Custos de acompanhamento.

Variável	Frequência / período	Custo unitário	Código SIGTAP
Acompanhamento			
Consulta médica em atenção especializada	Anual	10,00	03.01.01.007-2
Leucograma	Anual	2,73	02.02.02.039-8
Dosagem de imunoglobulina e (IgE)	Anual	9,25	02.02.03.016-4
Espirometria ou prova de função pulmonar completa com broncodilatador	Anual	6,36	02.11.08.005-5
Radiografia de tórax (PA + inspiração + expiração + lateral)	Anual	14,32	02.04.03.013-7
Ausência de controle dos sintomas			
Consulta médica em atenção primária	Semanal	0,00	03.01.01.006-4
Exacerbação			
Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico)	Por episódio	6,30	03.01.01.004-8
Atendimento de urgência c/ observação até 24 horas	Por episódio	12,47	03.01.06.002-9

em atenção especializada			
Administração de medicamentos na atenção especializada	Por episódio	0,63	03.01.10.001-2
Internação			
Diagnostico e/ou atendimento de urgência em clínica médica	Por episódio	44,22	03.01.06.008-8
Tratamento das doenças crônicas das vias aéreas inferiores (até 3 dias)	Por episódio	479,19	03.03.14.004-6
Atendimento fisioterapêutico em paciente com transtorno respiratório sem complicações sistêmicas	3 procedimentos dia	4,67	03.02.04.002-1
Diária de acompanhante adulto (com pernoite)	Por dia	8,00	08.02.01.001-6
Unidade de terapia intensiva			
Diária de unidade de terapia intensiva de adulto (UTI I)	Por dia	139,00	08.02.01.010-5
Diária de acompanhante adulto (com pernoite)	Por dia	8,00	08.02.01.001-6
Atendimento fisioterapêutico em paciente com transtorno respiratório sem complicações sistêmicas	3 procedimentos dia	4,67	03.02.04.002-1

Desta forma, o custo direto foi dividido em terapia medicamentosa, acompanhamento do tratamento, exacerbação dos sintomas, internação e ausência de controle dos sintomas (Quadro 31).

Quadro 31. Custos do modelo agrupados conforme fase de progressão.

Item de custo	Custo evento	Custo ciclo
Medicamento*		
SOC	0,23	3,26
SOC + Tiotrópio	2,33	32,66
Custo de acompanhamento	42,66	42,66
Custo exacerbação	51,15	51,15
Custo internação	545,22	545,22
Custo UTI	161,01	161,01
Custo ausência de controle dos sintomas	0,00	0,00

*custo diário

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade univariada foi apresentada por meio do Diagrama de Tornado, o qual demonstra o impacto que a variação em cada parâmetro tem no resultado do estudo. Esses diagramas são normalmente organizados de modo que o parâmetro no qual a variação tem o maior impacto no resultado do estudo esteja no topo

dele.³⁰ Nesta análise foram variados os parâmetros de sobrevida livre de progressão, sobrevida geral, custos do medicamento e custos de acompanhamento.

A análise de sensibilidade probabilística de Monte Carlo foi utilizada para avaliar a incerteza no modelo e a robustez de nossos resultados. Nós executamos nosso modelo 10.000 simulações para estimar os custos médios e eficácia, desta forma as distribuições são atribuídas a cada um dos parâmetros do modelo refletindo a evidência disponível para informar as estimativas.³⁰ Nesta análise foram variados os parâmetros de sobrevida livre de progressão, sobrevida geral, custos do medicamento e custos de acompanhamento. As variações consideradas e distribuições atribuídas a cada parâmetro foram apresentadas anteriormente, foi utilizada a normalização das probabilidades de efetividade, visando ajustar valores que ultrapassassem 1 na soma das diferentes variáveis. Os dados da sensibilidade probabilística de Monte Carlo foram utilizados para apresentar uma nova análise de custo-efetividade, esta que considerou os dados das 10.000 variações de dados utilizadas.

Pressupostos do modelo

- I. Os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes.
- II. As probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas.
- III. Não foram consideradas alterações ou reduções da dose dos medicamentos.

Resultados

A análise determinística do tratamento de pacientes com asma moderada ou grave para *life-time*, demonstrou que o tratamento padrão apresenta menor custo (R\$ 48.545,14) e menor efetividade (QALY 34,98), por sua vez a associação do tiotrópio a este tratamento demonstrou maior custo (R\$ 70.365,36) e maior efetividade (QALY 42,64). A

demonstra a relação de custo-efetividade dos tratamentos avaliados.

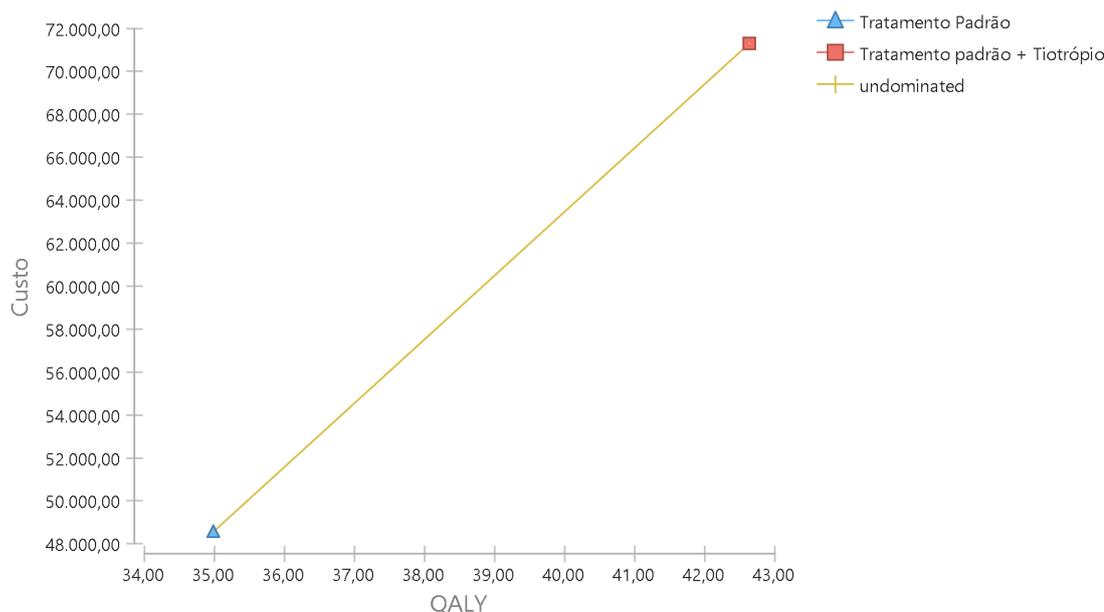


Figura 14. Análise de custo-efetividade – QALY

A análise de custo-efetividade demonstrou que ao comparar ao tratamento padrão, a incorporação do tiotrópio RCEI de R\$ 2.849,23 por QALY adicional. Quadro 32 demonstra o custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental, razão custo-efetividade incremental, razão custo-efetividade e resultado de todos os tratamentos avaliados.

Quadro 32. Análise de custo-efetividade – QALY.

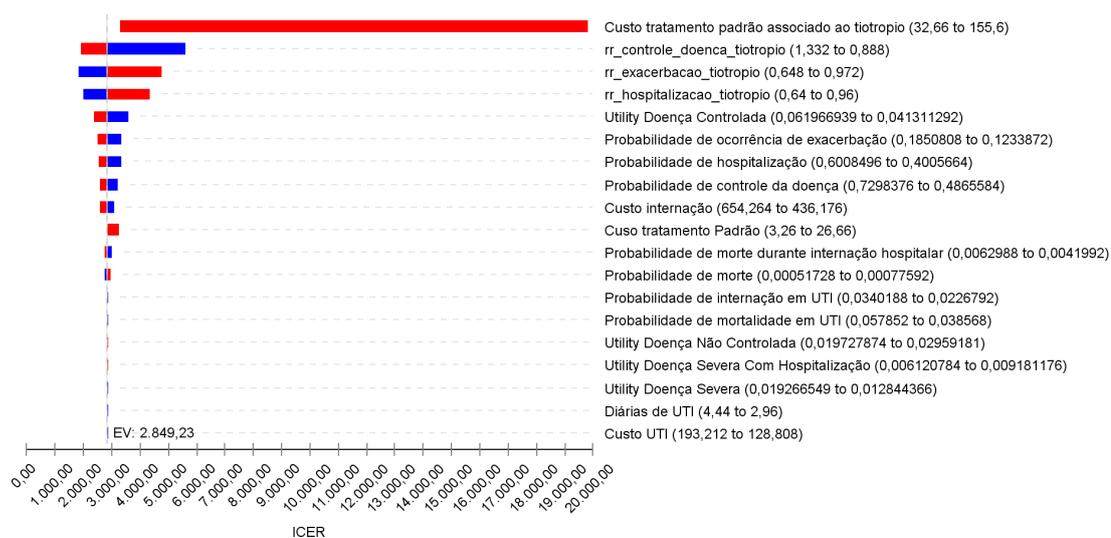
Estratégia	Custo	CI	EFF	EFFI	RCEI	CE	Resultado
Tratamento padrão	48.545,14		34,98			1.387,74	Não dominado
Tratamento padrão + tiotrópio	70.365,76	21.820,21	42,64	7,66	2.849,23	1.650,23	Não dominado

CI: custo incremental; Eff: efetividade; EFFI: efetividade incremental; RCEI: razão custo-efetividade incremental; CE: custo-efetividade.

A análise do diagrama de tornado para efetividade demonstrou que a o custo do tratamento padrão associado ao tiotrópio, risco relativo para controle da doença, exacerbação e hospitalização pelo grupo de tratamento padrão associado ao tiotrópio foram as variáveis que mais impactaram no modelo (

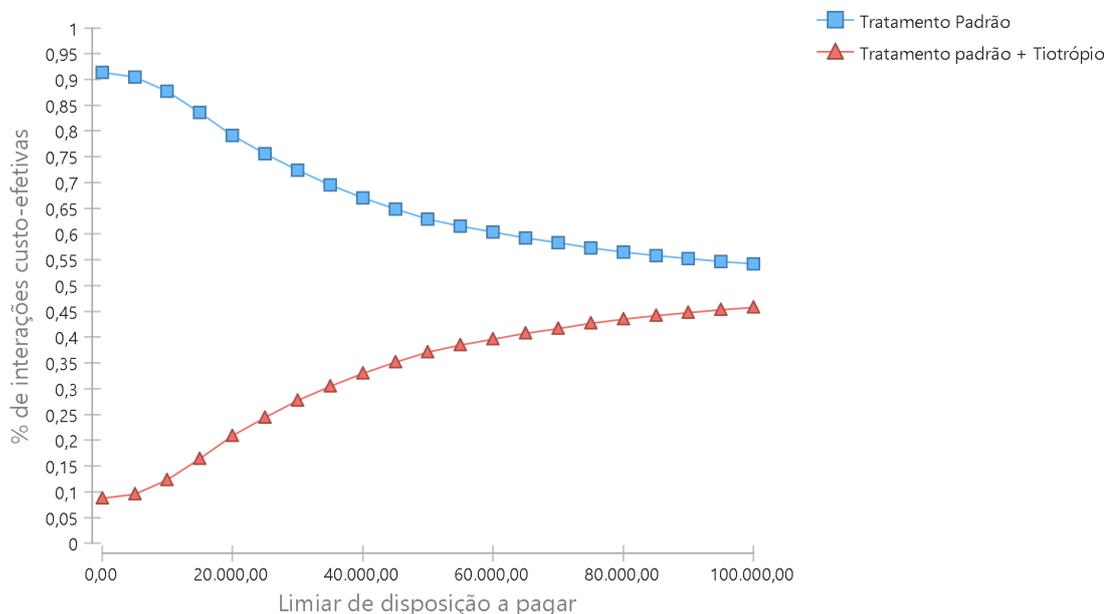
Figura 15).

Figura 15. Diagrama de tornado para ICER.



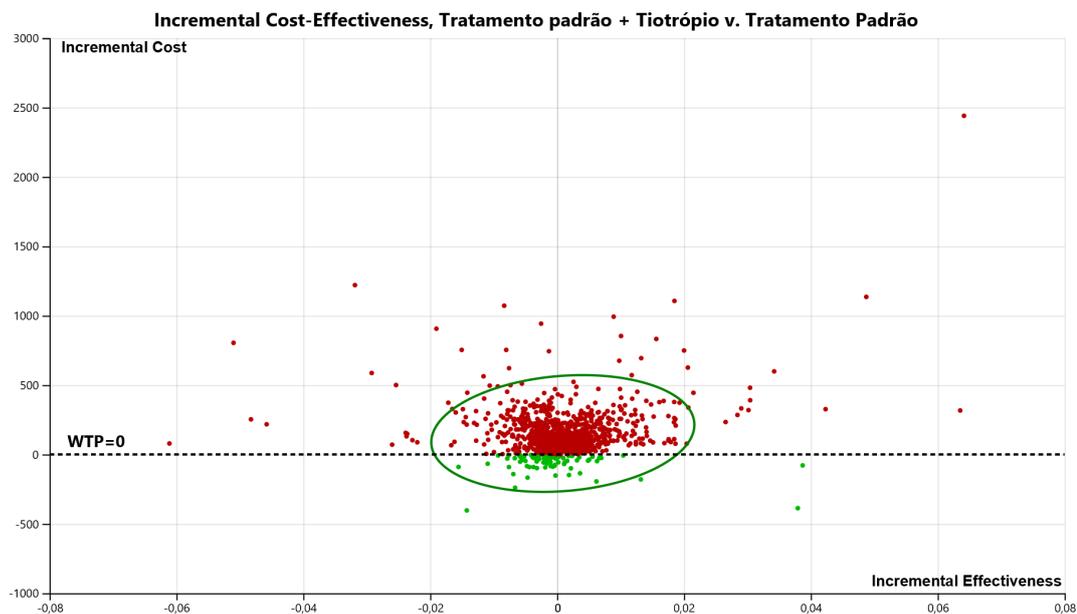
A análise de sensibilidade probabilística multivariada demonstrou que após 10.000 alterações das variáveis o tratamento padrão foi a melhor terapia de escolha até o limiar de disposição a pagar utilizado (R\$ 100.000,00) (Figura 16).

Figura 16. Curva de aceitabilidade conforme limiar de disposição a pagar – QALY



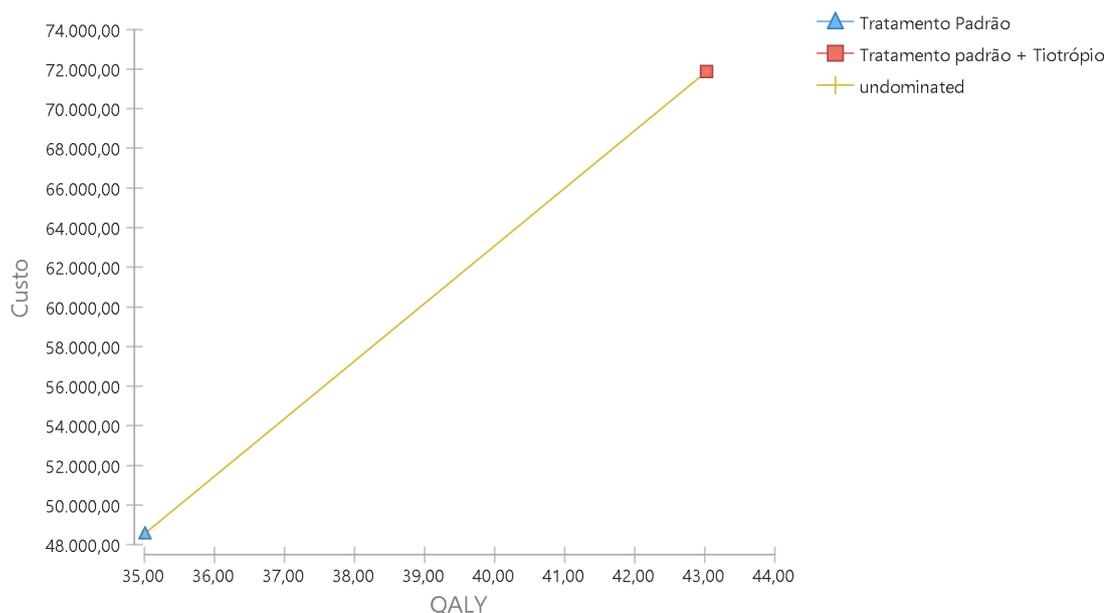
As respectivas distribuições de custo-efetividade podem ser observadas na Figura 17, a qual apresenta cada uma das 10.000 análises de sensibilidade realizadas no modelo de Monte Carlo. A figura demonstra a tendência no aumento dos custos com a associação do tratamento padrão com tiotrópio, quando comparado ao tratamento padrão.

Figura 17. Scatterplot de custo-efetividade – QALY.



A análise de sensibilidade determinística demonstrou a manutenção do tratamento padrão com o menor custo (R\$ 48.569,74) e menor efetividade (QALY 35,01), e na associação do tiotrópio ao tratamento padrão com maior custo (R\$ 71.874,02) e maior efetividade (QALY 43,03). A Figura 18 demonstra a distribuição de cada tratamento considerando o seu custo e efetividade considerando a análise determinística.

Figura 18. Análise de custo-efetividade após análise de sensibilidade determinística – QALY



A análise de sensibilidade determinística demonstrou que ao comparar ao tratamento padrão, a incorporação do tiotrópio RCEI de R\$ 2.905,20 por QALY adicional. O **Quadro 33** demonstra o custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental, razão custo-efetividade incremental, razão custo-efetividade e resultado de todos os tratamentos avaliados.

Quadro 33. Análise de custo-efetividade após análise de sensibilidade determinística – QALY.

Estratégia	Custo	CI	EFF	EFFI	RCEI	CE	Resultado
Tratamento padrão	48.569,74		35,01			1.387,49	Não dominado
Tratamento padrão + Tiotrópio	71.874,02	23.304,28	43,03	8,02	2.905,20	1.670,43	Não dominado

CI: custo incremental; Eff: efetividade; EFFI: efetividade incremental; RCEI: razão custo-efetividade incremental; CE: custo-efetividade.

Limitações

Na análise de custo-efetividade foram simulados dados de hospitalização, internação em unidade de terapia intensiva, mortalidade geral, mortalidade hospitalar e mortalidade em unidade de terapia intensiva, a partir de fonte de dados secundárias. Desta forma, há possibilidade destes dados não representarem o real desfecho dos tratamentos observados, visando a redução desta limitação a análise de sensibilidade variou essas taxas para reduzir a simulação realizada.

A análise de custo-efetividade não considerou a alteração de doses e seu impacto na redução do custo do tratamento, desta forma, o custo do tratamento pode estar sub ou superestimado.

CONCLUSÃO

A análise de custo-efetividade, para anos de vida ajustados pela qualidade, demonstrou a incorporação do tiotrópio ao tratamento padrão leva a RCEI de R\$ 2.849,23 por QALY adicional, quando comparado ao tratamento padrão para o tratamento pacientes com asma moderada a grave.

Apesar do impacto das limitações nos resultados apresentados não inviabilizam as conclusões apresentadas. As limitações devidas simulações de dados oriundas de fontes secundárias foram controladas por meio das análises de sensibilidades utilizadas nos modelos econômicos, uma vez que testam e confirmam os resultados apresentados.

15.3.3. Análise de impacto orçamentário atualizada

Durante a consulta pública, contribuições foram feitas apontando superdimensionamento da população. Na análise anterior, adotou-se uma abordagem conservadora, que considerou que o número de pacientes em uso de formoterol + budesonida pelo PCDT de asma seriam potencialmente elegíveis para o tratamento, o que pode ter tornado

a estimativa imprecisa. Assim, para dirimir essa incerteza, optou-se pela atualização da análise de impacto orçamentário.

Modelo de análise

População elegível

Para cálculo da população elegível, foram considerados três cenários diferentes. Os cenários da população elegível foram classificados em padrão, alternativo A (ampliação da população do cenário padrão) e alternativo B (redução da população do cenário padrão), os quais foram utilizados na análise de sensibilidade para avaliar as incertezas frente a alteração da população e o impacto orçamentário.

O cálculo da população no cenário padrão considerou os dados disponíveis do DATASUS, os quais foram analisados por meio do Tabwin referentes ao ano de 2020. Foram considerados a frequência mensal dos procedimentos Código 06.04.04.00.4-0 (formoterol 12 mcg + budesonida 400 mcg - por capsula inalante) e 06.04.04.00.5-9 (formoterol 12 mcg + budesonida 400 mcg po inalante - por frasco de 60 doses) para pessoas com diagnóstico principal de Asma (J45), as doses obtidas foram divididas conforme utilização para o tratamento de asma moderada e grave resultando em uma estimativa anual da população elegível para tratamento. Assim, para obter a população elegível para os anos subsequentes, aplicou-se a taxa de crescimento populacional estimada pelo IBGE para o ano de 2020.⁶⁷

O cálculo da população no cenário alternativo A, considerou as informações de demanda aferida disponibilizados pelo SABIIS⁴³, que refletem os dados dos diretórios do DATASUS. Assim, obteve-se que o número de pessoas que recebe a associação formoterol + budesonida, via componente especializado da assistência farmacêutica do SUS seria de 184.956 pessoas. Considerou-se que esse número representaria a quantidade de pessoas fazendo uso deste medicamento em 2019. Assim, para obter a população elegível para os anos subsequentes, aplicou-se a taxa de crescimento populacional estimada pelo IBGE para o ano de 2020.⁶⁷

O cálculo da população no cenário alternativo B, foi considerado que a asma moderada e grave corresponde a 40% dos pacientes com Asma.¹¹ Desta forma foi estimado que a população elegível corresponde a 40% da população estimada no cenário Padrão. O quantitativo por ano pode ser visto no **Quadro 34**.

Quadro 34. Estimativa da população elegível para os períodos de 2021 a 2025.

População elegível	2021	2022	2023	2024	2025
Alternativo B	43.958	44.296	44.637	44.981	45.328
Padrão	109.895	110.741	111.594	112.453	113.319
Alternativo A	187.815	189.261	190.719	192.187	193.667

Dinâmica de Mercado

Para a estimativa do impacto orçamentário foram considerados três cenários, para ambos os custos: a) a tecnologia seria incorporada a uma taxa de difusão de 30% a 50% em cinco anos, com incrementos anuais de 5%; b) a

tecnologia seria incorporada a uma taxa de difusão de 60 a 80%, com incrementos anuais de 5%; c) a tecnologia seria incorporada a uma taxa de difusão de 5 a 25%, com incrementos anuais de 5% (**Quadro 35**).

Quadro 35. Market-share.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Difusão conservadora					
Cenário Atual					
Formoterol e Budesonida	100%	100%	100%	100%	100%
Tiotrópio combinado com LABA+CI	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário Proposto A					
Formoterol e Budesonida	70%	65%	60%	55%	50%
Tiotrópio combinado com LABA+CI	30%	35%	40%	45%	50%
Cenário Proposto B					
Formoterol e Budesonida	40%	35%	30%	25%	20%
Tiotrópio combinado com LABA+CI	60%	65%	70%	75%	80%
Cenário Proposto C					
Formoterol e Budesonida	95%	90%	85%	80%	75%
Tiotrópio combinado com LABA+CI	5%	10%	15%	20%	25%

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade univariada foi apresentada por meio do Diagrama de Tornado, o qual demonstra o impacto do *market share*, população e custo dos tratamentos. Esses diagramas são normalmente organizados de modo que o parâmetro no qual a variação tem o maior impacto no resultado do estudo esteja no topo dele.²⁸ O *market share* considerou como intervalos de confiança o cenário proposto B e C.

Pressupostos do modelo

- I. Os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes.
- II. As probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas.
- III. Não foram consideradas alterações ou reduções da dose dos medicamentos.

RESULTADOS

A análise de impacto orçamentário será apresentada inicialmente pela incorporação individual de cada tratamento disponível e avaliado previamente na análise de custo-efetividade. A análise determinística para o período escolhido demonstrou que após a inclusão do tiotrópio, considerando que se trata de uma terapia *add-on* ao formoterol + budesonida no cenário proposto – considerando a difusão A (taxa de difusão 30 – 50%) - foi verificado custo adicional de R\$ 254.361.850, ao considerar o Cenário proposto B (taxa de difusão 60 – 80%) foi verificado custo

adicional de R\$ 507.543.523 e ao considerar o Cenário Proposto C (taxa de difusão 5 – 25%) foi verificado custo adicional de R\$ 43.377.123 (**Quadro 36**).

Quadro 36. Impacto orçamentário total em 5 anos em reais- gastos advindos da incorporação do tratamento com tiotrópio considerando custos oriundos do BPS (DLOG).

Cenário	2021	2022	2023	2024	2025	Total 5 anos
População	109.895	110.741	111.594	112.453	113.319	
Cenário atual (R\$)	18.462.360	18.604.488	18.747.792	18.846.744	18.992.232	93.653.616
Cenário Proposto A (taxa de difusão 30 – 50%)						
Custo (R\$)	68.364.800	68.955.117	68.955.117	70.115.017	70.965.656	348.015.466
Impacto orçamentário (R\$)	49.902.440	50.350.629	50.867.083	51.268.273	51.973.424	254.361.850
Cenário proposto B (taxa de difusão 60 – 80%)						
Custo (R\$)	118.267.241	119.241.719	119.241.719	121.056.420	122.342.941	601.197.139
Impacto orçamentário (R\$)	99.804.881	100.637.231	101.541.026	102.209.676	103.350.709	507.543.523
Cenário proposto C (taxa de difusão 5 – 25%)						
Custo (R\$)	26.779.433	27.049.615	27.386.590	27.663.848	28.151.252	137.030.739
Impacto orçamentário (R\$)	8.317.073	8.445.127	8.638.798	8.817.104	9.159.020	43.377.123

Ao considerar o impacto orçamentário do cenário padrão (R\$ 254.361.849) análise do diagrama de tornado para custo demonstrou o impacto adicional por variável. O custo do tiotrópio pode elevar R\$ 859,45 bilhões o impacto orçamentário, por sua vez o *Market Share* pode elevar em R\$ 258,35 milhões ou reduzir em R\$ 215,97 milhões, a população elegível pode elevar R\$ 184,54 milhões ou reduzir em R\$ 156,16 e custo do tratamento padrão pode elevar em R\$ 39,67 milhões (Figura 19).

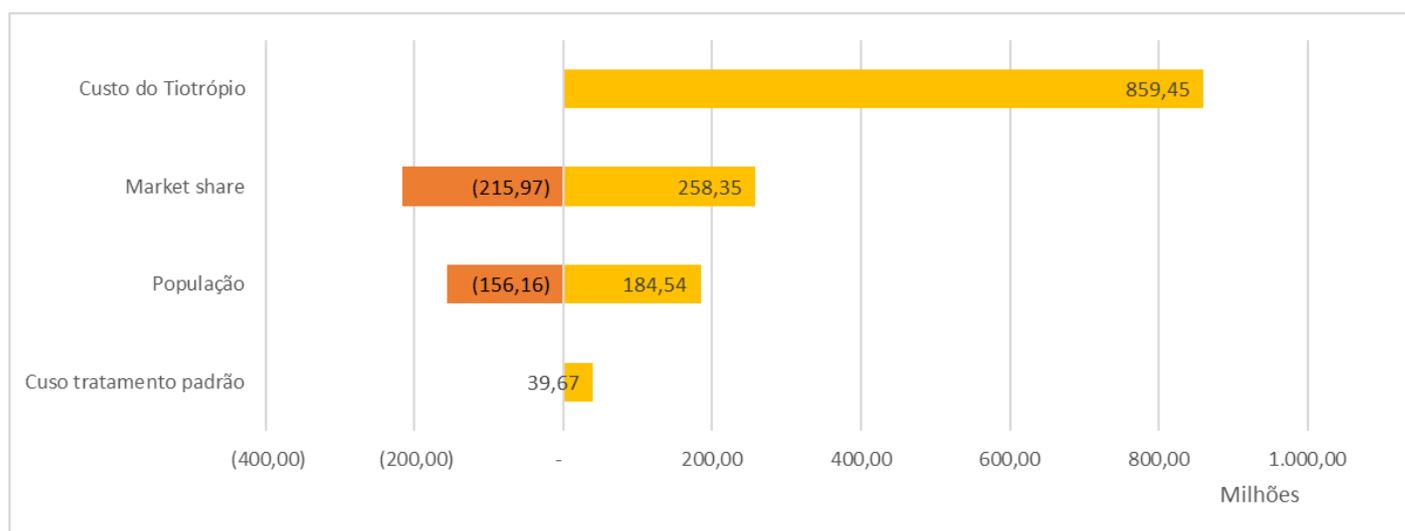


Figura 19. Diagrama de tornado para AIO.

16. CONSIDERAÇÕES PÓS-CONSULTA PÚBLICA

A literatura dispõe de evidências que indicam haver algum benefício com o acréscimo de tiotrópio no tratamento da asma moderada a grave, que não tenha controle com uso de LABA+CI. Há, no entanto, algumas limitações relevantes nos estudos disponíveis: como o fato do desfecho principal, na imensa maioria dos ensaios clínicos, ter sido alguma medida da função pulmonar e não um evento clínico. Existem também limitações em alguns estudos relacionadas como amostras pequenas ou mesmo tempo de seguimento reduzido (dentre estudos incluídos na revisão de Meng et al há um deles com seguimento de apenas 4 semanas após ajustes nos medicamentos).

Sinteticamente, em relação à eficácia deste medicamento pode-se dizer que há melhora estatisticamente significativa de VEF1, dos sintomas da asma (pelo questionário ACQ) e qualidade de vida (ALQL). Porém, no caso das escalas utilizadas há que se considerar as diferenças em valores obtidos nestas escalas, como por exemplo AQLQ para qualidade de vida: ainda que algumas diferenças tenham sido observadas, uma alteração é relevante se alcança ao menos 0,5 pontos de diferença.

Ou seja, dentre os poucos desfechos estudados que aspectos obtiveram diferença (estatisticamente) significativa entre grupos com e sem tiotrópio, a magnitude de alguns dos efeitos observados, não parece ser relevante do ponto de vista clínico.

Por outro lado, não há, evidências indicando que o tratamento com o tiotrópio traga de fato, alterações em relação a taxas de exacerbação, frequência de hospitalização e qualidade de vida.

E em relação ao uso ou às doses de corticosteroide oral, que havia sido elencado como um dos desfechos de interesse na pergunta PICO, nenhum dos estudos analisados avaliou este desfecho.

Um ponto a ser destacado e que poderia ter influenciado achados pouco robustos é uma heterogeneidade dos grupos avaliados: os casos de asma moderada, não necessariamente apresentarão a mesma resposta dos pacientes com doença grave. E nos estudos existentes há uma certa heterogeneidade na classificação e na inclusão dos pacientes estudados.

Diante de todos estes pontos, cabe ressaltar a necessidade de ensaios novos, com amostras mais homogêneas em termos de gravidade da doença, que tenham em especial foco em desfechos clínicos, de mensuração objetiva, com reflexo claro sobre a vida e funcionalidade dos pacientes para que se possa julgar de forma inequívoca o papel do tiotrópio nesta doença.

Quanto aos aspectos econômicos, a análise de custo-efetividade identificou, para anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), que a incorporação do tiotrópio ao tratamento padrão leva a uma RCEI de R\$ 2.849,23 por QALY adicional, quando comparado ao tratamento padrão em crianças, adolescentes e adultos com asma moderada a grave, o que pode ser considerado altamente eficiente, ainda que não seja mais econômico que o comparador. Assim, associada a uma alta prevalência da doença, o impacto incremental poderia ser de R\$ 254.361.850 para o período de 5 anos.

A adoção de critérios estritos, delimitando aqueles grupos de pacientes com maior probabilidade de benefício com o uso do medicamento (tiotrópio), poderia levar ao incremento da efetividade (nestes grupos específicos) melhorando a razão

de custo-efetividade.

17. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

O Plenário da Conitec, em sua 97ª Reunião Ordinária, realizada no dia 05 de maio de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do tiotrópio para o tratamento de crianças, adolescentes e adultos com asma moderada e grave não controlada. Embora novas evidências tenham sido enviadas na consulta pública e consideradas no relatório, não houve mudança nas conclusões observadas anteriormente para os desfechos considerados. Para tomar a decisão, a Conitec considerou que, ao passo que há evidência do benefício do tiotrópio considerando função pulmonar e outros desfechos intermediários, há escassez de evidências que demonstrem a superioridade do tiotrópio frente ao tratamento já disponível no SUS (combinação de LABA + CI – formoterol + budesonida), considerando desfechos primordiais, como exacerbações graves, hospitalização ou qualidade de vida. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 607/2021.

18. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 19, DE 28 DE MAIO DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar o tiotrópio para tratamento da asma moderada e grave em pacientes adultos e crianças (com idade de 6 anos ou mais), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.025593/2021-81, 0020751560.

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 tiotrópio para tratamento da asma moderada e grave em pacientes adultos e crianças (com idade de 6 anos ou mais), 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

18. REFERÊNCIAS

1. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2019. Disponível em: <http://www.ginasthma.org/>. Acessado em 30 de março de 2020.
2. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/asthma>. Novembro 2019. Acessado em 30 de março de 2020.
3. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, Hopper JL, Mathews JD. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142: 1351- 1358.
4. Olin T, Wechsler ME. Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment. *BMJ.* 2014; 349: g5517 doi: 10.1136/bmj.g5517.
5. Brand S, Kesper DA, Teich R, Kilic-Niebergall E, Pinkenburg O, Bothur E, et al. DNA methylation of TH1/TH2 cytokine genes affects sensitization and progress of experimental asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129: 1602 -10 e6.
6. Perera F, Tang WY, Herbstman J, Tang D, Levin L, Miller R, et al. Relation of DNA methylation of 5'-CpG island of ACSL3 to transplacental exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood asthma. *PLoS One.* 2009; 4: e4488.
7. Szabo SM, Levy AR, Gooch KL, Bradt P, Wijaya H, Mitchell I. Elevated risk of asthma after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy. *Paediatr Respir Rev.* 2013; 13(S2): S9- 15.
8. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med.* 2011; 364: 701- 709.
9. 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; 94: 1–8.
10. Vital signs: asthma prevalence, disease characteristics, and self-management education: United States, 2001-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011; 60: 547- 52.
11. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014; 43: 343- 73.
12. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Rev Paul Pediatr* 2014; 32(1):114-25.
13. Simões SM, Cunha SS, Barreto ML, Cruz AA. Distribution of severity of asthma in childhood. *J Pediatr (Rio J).* 2010; 86(5):417-423.
14. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross sectional world health survey. *BMC Public Health.* 2012; 12:204. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-204>.

15. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Asma. Disponível em <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-asma-livro-2013.pdf>. Acessado em 10 de março de 2020.
16. Rodrigo GJ. Anticholinergics for asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017, 17:000–000 DOI:10.1097/ACI.0000000000000408
17. Portaria 1317/2013. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1317_25_11_2013.html, acesso em 30 de janeiro de 2020.
18. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2010. Disponível em <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2010-GINA.pdf>. Acessado em 20 de março de 2020.
19. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Rubin AS, Neto AC, Cardoso AP et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2020. *J Bras Pneumol*. 2020; 46(1): e20190307.
20. Reddel HK, Fitzgerald JM, Battelmann ED, Bacharier LB, Becker A, Brusselle G et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management. Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer, recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J*. 2019 Jun 27; 53(6). pii: 1901046. doi: 10.1183/13993003.01046-2019.
21. Hancox RJ. Concluding remarks: can we explain the association of beta-agonists with asthma mortality? A hypothesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006; 31: 279–288.
22. Anis AH, Lynd LD, Wang XH, King G, Spinelli JJ, Fitzgerald M, et al. Double trouble: impact of inappropriate use of asthma medication on the use of health care resources. *CMAJ*. 2001; 164: 625–631.
23. O’Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 1392–1397. mDOI: 10.1164/ajrccm.164.8.2104102
24. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071–1076.
25. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011; 66:910-7.
26. Bula Respimat. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp. Acessada em 30 de março de 2020.
27. Banco de preços em saúde/BPS. Dados das compras do SIAG (sistema de aquisições governamentais). <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf>
28. Hoshino M, Ohtawa J, Akitsu K. Effects of the addition of tiotropium on airway dimensions in symptomatic asthma. *Allergy Asthma Proc* 37:e147–e153, 2016; doi: 10.2500/aap.2016.37.3991
29. Hoshino M, Akitsu K, Ohtawa J. Comparison between montelukast and tiotropium as add-on therapy to inhaled corticosteroids plus a long-acting β -agonist in for patients with asthma. 2018. *Journal of Asthma*, DOI: 10.1080/02770903.2018.1514047

30. Vogelberg C, Engel M, Laki I, Bernstein JA, Schmidt O, Azzi JE et al. Tiotropium add-on therapy improves lung function in children with symptomatic moderate asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018; DOI: 10.1016/j.jaip.2018.04.032.
31. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 1. Art. No.: CD011721. DOI: 10.1002/14651858.CD011721.pub2.
32. Meng JF, Li H, Luo MJ, Li HB. Efficacy of tiotropium in treating patients with moderate-to-severe asthma A meta-analysis and systematic review based on 14 randomized controlled trials. *Medicine*. 2019; 98:33(e16637). <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016637>
33. Fardon K, Haggart D K.C. Lee, BJ. Lipworth. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. *Respiratory Medicine* (2007) 101, 1218–1228.
34. Kerstjens HA, Disse B, Schroder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:308–14.
35. Kerstjens HA, Casale TB, Bleecker ER, Eli O Meltzer, Emilio Pizzichini, Olaf Schmidt et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:367–76.
36. Vogelberg C, Moroni-Zentgraf P, Leonaviciute-Klimantaviciene M, Sigmund R, Hamelmann E, Engelet M et al. A randomised dose-ranging study of tiotropium Respimat(R) in children with symptomatic asthma despite inhaled corticosteroids. *Respir Res* 2015;16:20.
38. Paggiaro P, Halpin DM, Buhl R, Michael Engel⁴, Valentina B Zubek, Zuzana Blahova et al. The effect of tiotropium in symptomatic asthma despite low- to medium-dose inhaled corticosteroids: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:104–13. e102.
39. Hamelmann E, Bernstein JA, Vandewalker M, Petra Moroni-Zentgraf, Daniela Verri, Anna Unseld et al. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J* 2017; 49(1.): DOI: 10.1183/13993003.01100-2016
40. Szefer SJ, Murphy K, Harper T, Attilio Boner⁴, István Laki⁵, Michael Engel et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1277–87.
41. Ribeiro RA, Neyllof JL, Itria A, Santos VCC, Viana CMM, Silva EM et al. Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. *Bras Econ Saúde* 2016;8(3): 174-184.

42. Brasil. Ministério da Saúde. Diretriz metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 1a edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
43. SABELIS. Sala Aberta de Inteligência em Saúde. Último dado disponível do PCDT de ASMA 2019. https://labxss.shinyapps.io/sabeis_pcdt2/. Acesso em 20 de outubro de 2020.
44. https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/box_popclock.php. Acessado em 5 de abril de 2020.
45. NICE. Asthma: tiotropium (Spiriva Respimat) Asthma: tiotropium (Spiriva Respimat). Evidence summary. 2015. Disponível em [nice.org.uk/guidance/esnm55](https://www.nice.org.uk/guidance/esnm55)
46. <https://www.nice.org.uk/advice/esnm55/resources/asthma-tiotropium-spiriva-respimat-pdf-1502681046435781>
47. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0412_SpirivaRespimat_CL_Report.pdf
48. Chanez P, Israel E, Davidescu L, Ursol G. Masitinib Significantly Decreases the Rate of Asthma Exacerbations in Patients with Severe Asthma Uncontrolled by Oral Corticosteroids: A Phase 3 Multicenter Study. BREAKING CLINICAL TRIALS IN AIRWAY DISEASES American Thoracic Society. 2020;B93:A4210–A4210.
49. AB Science. A Prospective, Multicenter, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 2-parallel Groups, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and the Safety of Masitinib at 6 mg/kg/Day Versus Placebo in the Treatment of Patients With Severe Persistent Asthma Treated With Oral Corticosteroids [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 fev [citado 16 de fevereiro de 2021]. Report No.: NCT01449162. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01449162>.
50. AB Science. A Prospective, Multicenter, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and the Safety of Masitinib Versus Placebo in the Treatment of Patients With Severe Uncontrolled Asthma and Elevated Eosinophil Levels [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 dez [citado 16 de fevereiro de 2021]. Report No.: NCT03771040. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03771040>.
51. Davidescu L, Chanez P, Ursol G, Korzh O, Deshmukh V, Kuryk L, et al. Late Breaking Abstract - Masitinib in severe asthma: Results from a randomized, phase 3 trial. European Respiratory Journal [Internet]. 7 de setembro de 2020 [citado 18 de fevereiro de 2021];56(suppl 64). Disponível em: https://erj.ersjournals.com/content/56/suppl_64/4612.
52. Marone G, Spadaro G, Braile M, Poto R, Criscuolo G, Pahima H, et al. Tezepelumab: a novel biological therapy for the treatment of severe uncontrolled asthma. Expert Opin Investig Drugs. novembro de 2019;28(11):931–40.
53. Cortellis, Clarivate Analytics [Internet]. Disponível em: <https://clarivate.com/products/cortellis/>.
54. AstraZeneca. A Multicentre, Double-blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group, Phase 3, Safety Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Tezepelumab in Adults and Adolescents With Severe Uncontrolled Asthma (DESTINATION) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 fev [citado 18 de fevereiro de 2021]. Report No.: NCT03706079. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03706079>.
55. AstraZeneca. A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults With Oral Corticosteroid Dependent Asthma

(SOURCE) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 dez [citado 18 de fevereiro de 2021]. Report No.: NCT03406078. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03406078>.

56. Página Inicial do INPI - Instituto Nacional de Propriedade Intelectual [Internet]. <https://www.gov.br> Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial>.

57. Vogelberg C, Engel M, Moroni-Zentgraf P, Leonaviciute-Klimantaviciene M, Sigmund R, Downie J, et al. Tiotropium in asthmatic adolescents symptomatic despite inhaled corticosteroids: A randomised dose-ranging study. *Respir Med* [Internet]. setembro de 2014;108(9):1268–76. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S095461111400239X>

58. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.

59. Willson J, Bateman ED, Pavord I, Lloyd A, Krivasi T, Esser D. Cost effectiveness of tiotropium in patients with asthma poorly controlled on inhaled glucocorticosteroids and long-acting β -agonists. *Appl Health Econ Health Policy*. agosto de 2014;12(4):447–59.

60. Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Prim Care Respir J*. fevereiro de 2007;16(1):22–7.

61. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *Br Med Bull*. dezembro de 2010;96(1):5–21.

62. Smare C, Lakhdari K, Doan J, Posnett J, Johal S. Evaluating Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling Approaches for Use in Cost-Effectiveness Analysis: Estimating and Comparing Survival Outcomes. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 19 de janeiro de 2020;38(1):97–108. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-019-00845-x>

63. Briggs A, Sculpher M. An Introduction to Markov Modelling for Economic Evaluation. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 1998;13(4):397–409. Available at: <http://link.springer.com/10.2165/00019053-199813040-00003>

64. Drummond M, Sculpher M, Claxton K, Stoddart G, Torrance G. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. New York: Oxford University Press; 2005.

65. Global Burden of Disease Collaborative Network. GBD Results tool - Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results. 2020.

66. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Data SUS.

67. Estatística IB de G e. Taxa de crescimento populacional.

ANEXO 1

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SELECIONADOS PARA ANÁLISE

Quadro I - Estudos selecionados para análise: Tiotrópio no tratamento da Asma (ECRs e RSs com meta-análise).

TIOTRÓPIO							
Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<i>Effects of the addition of tiotropium on airway dimensions in symptomatic asthma. Hoshino et al, 2016.</i>	<p>- Estudo randomizado, aberto, paralelo.</p> <p>Objetivo: o objetivo primário foi avaliar o efeito do tiotrópio na dimensão das vias aéreas em pacientes com asma e persistência dos sintomas apesar do uso de LABA + corticoide inalatório (CI) como terapia de manutenção.</p> <p>Os objetivos secundários foram avaliar os efeitos do tiotrópio na inflamação das vias aéreas, na função pulmonar e na qualidade de vida.</p>	<p>- Número de participantes: 53.</p> <p>- Critérios de inclusão: pacientes ambulatoriais entre 20 e 75 anos com VEF1 entre 60 e 90% do valor previsto por 3 meses ou história de asma. Os pacientes deveriam ser não-fumantes ou ex-fumantes com carga tabágica < 5 maços-ano e que pararam de fumar pelo menos um ano antes da inclusão.</p>	<p>- Pacientes entre 20 e 75 anos com asma sintomática recebendo LAMA+CI e apresentando VEF1 pré-broncodilatador de 60-90% do valor previsto.</p>	<p>Os pacientes usaram B2LD+CI por 4 semanas e, após, foram randomizados para um dos seguintes grupos:</p> <p>- Intervenção: tiotrópio (5 ug 1x/dia) + LABA+CI (<i>budesonida</i>).</p> <p>- Controle: LABA+CI (<i>budesonida</i>).</p> <p>- Tempo de seguimento: 48 semanas.</p>	<p>- TC, NO exalado, função pulmonar (incluindo VEF1) e dosagem de IgE. Questionário AQLQ.</p>	<p>- A adição de tiotrópio a LABA+CI foi associada a reduções significativas em relação aos valores basais do quociente WA / BSA e da espessura da parede (16,3 mm² / m² [IQR, 13,4-18,2 mm² / m²] a 15,4 mm² / m² [IQR, 12,1– 17,3 mm² / m²], p =0,044; 1,08 mm / m [IQR, 1,02–1,14 mm / m] a 0,99 mm / m [IQR, 0,88–1,12 mm / m], p =0,006], mas não em WA / Ao ou Ai / BSA. Não foram observadas alterações significativas no grupo sem tiotrópio. Não houve alterações significativas na área pulmonar em qualquer grupo (adição de tiotrópio a LABA+CI, 113,6 a 115,5 cm², p =0,36; LABA+CI apenas, 109,8 a 108,6 cm²; p =0,42) .As diferenças nas</p>	<p>- Pequeno número de pacientes.</p> <p>-O braço com LAMA+CI não teve um placebo associado.</p>

						<p>alterações de WA / BSA e espessura da parede entre os dois os grupos foram estatisticamente significantes ($p < 0,05$ para ambos).</p> <p>- Nenhuma diferença significativa no volume de óxido nítrico exalado foi observada entre os grupos.</p> <p>- O tratamento com tiotrópio resultou em aumento da CVF (SD), basal ($2,88 \pm 1,04$ L para $2,93 \pm 1,03$ L, $p = 0,050$), da CVF% prevista (SD) ($95,7 \pm 20,6\%$ para $99,4 \pm 24,0\%$, $p = 0,020$), VEF1 (SD) ($2,10 \pm 0,97$ L a $2,30 \pm 0,91$ L, $p = 0,063$) e VEF1% previsto ($72,8 \pm 10,0\%$ a $76,0 \pm 10,0\%$, $p = 0,048$) ao final do estudo. No entanto, não foram observadas diferenças significativas nos índices de função pulmonar nos pacientes tratados sem tiotrópio.</p> <p>Uma diferença significativa na mudança no VEF1% previsto foi observada entre os dois grupos ($p = 0,006$), mas</p>
--	--	--	--	--	--	---

						<p>não no VEF1 médio (50±14,6 vs 34,8±15,9; p=0,057) . As alterações no VEF1% previsto foram correlacionadas com alterações no quociente WA / BSA (r = -0,87, p <0,001) e espessura da parede (r= - 0,82, p< 0,001) no grupo com tiotrópio. A análise do AQLQ revelou escores significativamente melhores para sintomas e emoções no grupo tiotrópio (diferenças médias [SD] nos sintomas 0,5 ± 1,0, p =0,022 e emoções 0,4 ±1,0, p =0,050). Não houve melhora nos escores AQLQ no grupo tratado com B2LD+CI sem tiotrópio. A diferença no escore de sintomas entre os grupos foi estatisticamente significativa (p <0,05).</p> <p>- A incidência de EAs foi semelhante entre os grupos. Os eventos adversos mais freqüentemente relatados foram</p>
--	--	--	--	--	--	---

						<p>nasofaringite, bronquite, piora da asma, gastroenterite e cefaleia. No entanto, três pacientes descontinuaram o estudo após receberem tiotrópio devido à ocorrência de eventos adversos (dois pacientes com tosse e um paciente com boca seca e secreção nasal). Uma população menor de pacientes relatou escavações de asma no grupo com tiotropium (13,5%) do que no grupo sem tiotrópio (16,8%). Nenhum dos eventos adversos graves foi considerado relacionado a medicamentos.</p>	
<p><i>Comparison between montelukast and tiotropium as add-on therapy to inhaled corticosteroids plus long-acting β2-agonist in for patients with</i></p>	<p>Ensaio clínico randomizado, aberto, de três braços.</p> <p>Objetivo: comparar os efeitos do montelucaste e do tiotrópio na inflamação e remodelação das vias aéreas em pacientes com asma persistente que já</p>	<p>- Número de participantes: 87.</p> <p>- Critérios de inclusão: Pacientes ambulatoriais com história documentada de asma (sintomas relevantes e documentada obstrução reversível</p>	<p>Pacientes com asma persistente (mais de 3 meses), sintomáticos, idade média entre 51-55 anos, recebendo terapia de</p>	<p>Durante um período de 4 semanas, todos os pacientes receberam inalações de LABA+CI (budesonida / formoterol (18/640 lg) 2 x ao dia. Após, os pacientes foram alocados para receber tratamento:</p>	<p>- FeNO, TC, eosinofilia e dosagem de IgE, exacerbações de asma, qualidade de vida (AQLQ).</p>	<p>A adição de montelucaste ao B2LD+CI diminuiu significativamente a FeNO [média (SD) 52,0 \pm 6,8 no início para 44,6 \pm 6,3 ppb no final do tratamento, p <0,05]. A adição de tiotrópio ao LABA+CI diminuiu significativamente o quociente WA / BSA e a</p>	<p>- Este estudo não incluiu um braço com placebo, a terapia de manutenção LABA +CI foi usada como um controle positivo para</p>

<p><i>asthma. Hoshino et al, 2018.</i></p>	<p>estavam em tratamento com LABA+CI.</p>	<p>das vias aéreas) de mais de 3 meses e sintomáticos no momento da triagem; estar em terapia de manutenção com CI mais um LABA por 4 ou mais semanas antes da triagem e um VEF1 > 60% do valor normal previsto; não-fumante ou ex-fumante com menos de 5 maços-ano que tenha parado de fumar pelo menos um ano antes da inscrição.</p> <p>- Crítérios de exclusão: diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica ou qualquer outra doença respiratória que não asma, glaucoma, hiperplasia prostática ou infecção do trato respiratório nas duas semanas anteriores à triagem.</p>	<p>manutenção com LABA+CI.</p>	<p>- Intervenção (2 grupos):</p> <p>- montelucaste oral (10 mg) uma vez ao dia e LABA+CI; ou</p> <p>- tiotrópio inalado (5 lg) uma vez ao dia e LABA+CI;</p> <p>β2-agonista de curta ação foi fornecido como medicamento de resgate para uso quando necessário.</p> <p>- Controle: não houve adição de um placebo ao tratamento de manutenção LABA+CI (formoterol/budesonida).</p>		<p>espessura da parede (T/VBSA) [média (IQR) 16,6 (13,4-19,2) para 15,5 mm² / m² (12,2-17,0), p <0,05; 1,09 (0,94 a 1,24) para 0.99mm / m (0.85–1.16), p <0.05]. A diferença nas alterações de WA / BSA e T/VBSA entre pacientes tratados com tiotrópio mais LABA+CI e aqueles tratados com LABA+CI foi estatisticamente significativa (p <0,05).</p> <p>- O tratamento com montelucaste resultou em aumentos significativos no VEF1 (p <0,05) e VEF1% previsto (p <0,05). Também houve aumento significativo da CVF (p <0,05), VEF1 (p <0,05) e VEF1% previsto (p <0,01) após o tratamento com tiotrópio. As diferenças nos parâmetros espirométricos entre os pacientes tratados com montelucaste mais LABA+CI e aqueles tratados com LABA+CI e entre pacientes tratados</p>	<p>comparar os outros dois regimes;</p> <p>- Estudo avaliou apenas um pequeno número de pacientes (soma grupo com tiotrópio e placebo, n=59);</p> <p>- apenas um brônquio segmentar foi avaliado, porém estudos recentes sugerem que as dimensões da RB1 estão intimamente relacionadas às dimensões dos outros brônquios.</p>
--	---	---	--------------------------------	--	--	--	--

				<p>- Tempo de seguimento: 48 semanas.</p>		<p>com tiotrópio mais LABA+CI e aqueles tratados com LABA+CI foram significativos. As alterações na FeNO foram correlacionadas com as mudanças no VEF1 ($r = -0,71$, $p < 0,001$) e VEF1% previsto ($r = -0,60$, $p < 0,01$) no grupo montelucaste. As alterações no VEF1 foram correlacionadas com as mudanças no WA / BSA ($r = -0,82$, $p < 0,001$) e T/VBSA ($r = -0,56$, $p < 0,01$). Além disso, as alterações no VEF1% previsto foram correlacionadas com mudanças no WA / BSA ($r = -0,84$, $p < 0,001$) e T/VBSA ($r = -0,59$, $p < 0,01$) no grupo tiotrópio. A adição de montelucaste reduziu significativamente a contagem de eosinófilos no sangue em comparação com a terapia de manutenção [média (SD) $116,2 \pm 241,5$ / ul versus $34,0 \pm 244,6$ / ul, $p < 0,01$]. A porcentagem de pacientes com exacerbações de asma</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

						<p>nos grupos montelucaste e tiotrópio diminuiu significativamente, de 34 para 20% e 36 para 18%, respectivamente ($p < 0,05$), enquanto o grupo de terapia de manutenção não exibiu mudança nas exacerbações. As comparações entre grupos indicaram melhoras significativamente maiores no escore de sintomas no montelucast e no grupo tiotrópio do que no grupo LABA+CI isolado. Além disso, 70% dos pacientes com asma e rinite ($n = 11$) no grupo montelucaste relataram melhora dos sintomas nasais. As medidas objetivas - incluindo a mudança na função pulmonar, contagem de eosinófilos no sangue, AQLQ e taxas de exacerbação - não foram significativamente diferentes entre os grupos de tratamento</p>
--	--	--	--	--	--	--

						<p>com montelucaste e tiotrópio.</p> <p>- Montelucaste e tiotrópio foram bem tolerados e não houve EAs sérios relacionados às drogas. Os eventos adversos mais freqüentemente relatados associados ao montelucaste foram infecções, distúrbios gastrointestinais e distúrbios da pele. Os mais relatados associados ao tiotrópio foram candidíase oral, dor de garganta, tosse e desconforto laríngeo. Nenhum paciente interrompeu o tratamento devido a EAs.</p>	
<p><i>Tiotropium add-on therapy improves lung function in children with symptomatic moderate asthma. Vogelberg et al, 2018</i></p>	<p>ECR, multicêntrico, em paralelo, com 3 braços</p>	<p>403 randomizadas (1:1:1)</p>	<p>Crianças de 6 a 11 anos, com asma grave.</p>	<p>Intervenções:</p> <p>Tiotrópio 2,5mcg, 2 puffs 1x, dia + LABA+CI</p> <p>Tiotrópio 5mcg, 2 puffs 1x, dia + LABA+CI</p>	<p>Primário: VEF1 três horas após medicamento, na 24ª semana.</p> <p>Secundários: VEF 1 na 48ª semana, VEF1 médio, CVF, ACQ-IA, segurança</p>	<p>-VEF 1 (0-3h) do baseline até a semana 24 .As diferenças dos grupos se comparados ao placebo foram: tiotropio 5 mg= 164 mL (IC95% 103-225; P < 0,001) e para tiotropio 2.5 mg= 170 mL (IC95%, 108-231; P < 0,001).</p> <p>-Na semana 48 o VEF1 por grupo foi: 5mcg=</p>	<p>O uso de LABA estava em cerca de 30% em todos os grupos 3meses antes do início do tratamento: 5mcg-15,6%; 2,5mcg-23% e placebo 15,3%. Em relação ao uso de LTRA 3m antes do estudo eram: 5mcg-29,6%;2,5-36,6% e</p>

				<p>Controle:</p> <p>Placebo+ LABA+CI</p> <p>Os 3 grupos poderiam ter adição de LTRA.</p> <p>Tempo de seguimento: 48 sem.</p>		<p>337±30; 2,5mcg=365±31 e placebo 266±32. As diferenças entre os grupos de 5mcg e 2,5 mcg com o placebo foram: 99±36, p=0,006 e 71±36, p=0,048.</p> <p>-O escore ACQ-IA na 48a semana foi : 5mcg=0,72± 0,06; 2,5mcg=0,75± 0,06 e placebo=0,82± 0,06. Não houve diferença significativa nas variações deste entre os grupos.</p> <p>-Os efeitos adversos mais frequentes foram exacerbação da asma, nasofaringite e IVAS. As frequências de efeitos adversos por grupo foram: 5mcg- 60,7%;2,5mcg 63,7% e placebo 67,9%.</p>	<p>placebo 25,5%. Não foi informado quantos pro grupo utilizavam as duas classes. Para ambas as medicações os autores não fornecem informações sobre ajustes de dose destes medicamentos, acréscimo ou ainda variações ao longo do estudo, apenas são apresentadas as percentagens de uso ao final. Não houve tratamento estatístico informado para estes q usavam estas medicações.</p>
<p><i>Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-</i></p>	<p>- Revisão Sistemática.</p> <p>- Período da busca: até Janeiro de 2016.</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 3* estudos duplo-cegos.</p> <p>*(um dos estudos foi desenhado para avaliar brometo de glicopirrônio, mas não foi incluído na análise.</p>	<p>- Pacientes com asma usando a combinação LABA+CI com VEF1 médio de 55% do valor previsto (asma grave).</p>	<p>- Intervenção:</p> <p>LABA+CI + ACLD (brometo de tiotrópio 5 µg 1x/dia via Respimat, na maioria dos casos).</p>	<p>- Primários:</p> <p>- exacerbações com necessidade de uso de corticosteroide oral, qualidade de vida (AQLQ), eventos adversos graves.</p>	<p>- Pacientes que receberam tiotrópio tiveram menos exacerbações com necessidade de corticosteroide oral do que aqueles que não receberam, mas os dados sobre CIs foram</p>	<p>- Poucos estudos foram (3) incluídos na análise, a despeito de um número de pacientes superior a 1 mil.</p>

<p><i>agonists and inhaled corticosteroids (LABA+CI) versus LABA+CI for adults with asthma (Review), 2016. Kew et al, 2016.</i></p>	<p>- Bases consultadas: <i>Cochrane Airways Review Group Specialised Register (CAGR), ClinicalTrials.gov, WHO trials portal</i>, referências de outras revisões, contato com autores.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECRs paralelos com pelo menos 12 semanas de duração comparando LAMA + LABA + CI vs. LABA + CI em adultos com asma. Foram incluídos estudos na forma de texto completo, resumos e estudos não publicados em que os desfechos primários fossem exacerbações com necessidade de uso de corticosteroides orais, uso de escalas validadas de controle da asma e eventos adversos graves.</p> <p>- Objetivo: avaliar os efeitos da adição de LAMA à combinação LABA+CI em adultos nos</p>	<p>Os outros três avaliaram brometo de tiotrópio).</p> <p>- Número de participantes: 1.197.</p>		<p>- Controle: LABA+CI + placebo.</p> <p>- Tempo de seguimento: 48 a 52 semanas.</p>	<p>- Secundários: exacerbações com necessidade de admissão hospitalar, função pulmonar (VEF1, CVF), controle da asma (ACQ), qualquer evento adverso.</p>	<p>inconsistentes (OR 0,76; IC95% 0,57 a 1,02; 2 ECRs, n=907; evidência de qualidade moderada). Análises comparando o número de exacerbações por paciente em cada grupo (rate ratio) e o tempo até a primeira exacerbação (hazard ratio) tiveram resultados semelhantes.</p> <p>- Em relação à qualidade de vida, não houve melhores resultados para tiotrópio quando considerada a diferença mínima clinicamente significativa de 0,5 no AQLQ (MD 0,09; IC95% - 0,03 a 0,20; 2 ECRs, n=907; evidência de alta qualidade).</p> <p>- Em relação a eventos adversos graves no grupo que recebeu tiotrópio, os resultados foram inconsistentes (OR 0,60; IC95% 0,24 a 1,47; I² = 76%; 3 ECRs, n=1.197; evidência de baixa qualidade).</p> <p>- Exacerbações com necessidade de</p>	<p>- Houve poucos eventos clínicos.</p>
---	---	--	--	--	---	--	---

	<p>quais a asma não é bem controlada com LABA+CI.</p>					<p>admissão hospitalar foram muito raras para mostrar se tiotrópio trouxe algum benefício (OR 0,68; IC95%0,34-1,38; 3 ECRs, n=1.191; evidência de baixa qualidade).</p> <p>- Pacientes que usaram tiotrópio tiveram melhora da função pulmonar/VEF1 (MD 0,07; IC95% 0,03-0,11; 3 ECRs, n=1.191; evidência de alta qualidade) e potenciais pequenos benefícios para o controle da asma (ACQ): MD 0,13; IC95% 0,23-0,02; 2 ECRs, n=907; evidência de alta qualidade; contudo, essa diferença não foi clinicamente significativa (MCID=0,5).</p> <p>- Pacientes que usaram tiotrópio tiveram menos chance de apresentar eventos adversos não graves (OR 0,7; IC95% 0,52-0,94; 3 ECRs, n=1.197; evidência de alta qualidade).</p>	
--	---	--	--	--	--	---	--

<p><i>Efficacy of tiotropium in treating patients with moderate-to-severe asthma A meta-analysis and systematic review based on 14 randomized controlled trials.</i></p> <p>Meng et al 2019.</p>	<p>- Revisão Sistemática.</p> <p>- Período da busca: Até janeiro de 2019</p> <p>- Bases consultadas: Embase, Cochrane e PubMed</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECRs, de pacientes com asma grave ou moderada, intervenções terapia 'padrão', ou LABA ou corticosteroide, apenas literatura em inglês.</p> <p>- Objetivo: avaliar os efeitos da adição de LAMA à combinação LABA+CI em adultos nos quais a asma não é bem controlada com LABA+CI</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 14 totais, incluindo asma moderada e grave</p> <p>- Número de participantes: 5074</p>	<p>Avaliar o papel do tiotrópio na asma moderada e grave, em adultos e crianças.</p>	<p>- Intervenção: Tiotrópio + terapia 'padrão', ou LABA ou corticosteroide</p> <p>- Controle: terapia 'padrão', ou LABA ou corticosteroide COM ou SEM placebo.</p> <p>- Tempo de seguimento: 4 a 48 semanas</p>	<p>- Primários: FEV1</p> <p>- Secundários: Peak flow matinal, Peak flow noturno, VEF1, Capacidade vital forçada (CVF) e efeitos adversos (em geral e graves)</p>	<p>- Seis estudos com 2162 pacientes tratados com tiotrópio e 2227 do grupo controle, mostraram um VEF 1 comparado de 2,67 (IC95% 1,47- 3,88).</p> <p>- 13 ensaios com 4973 pacientes no grupo tiotrópio e 5049 no controle, tiveram algum efeito adverso. A comparação da incidência destes nos dois grupos mostrou um RR: 0.98, IC95%: 0.94–1.02).</p> <p>- Em nove estudos com um total de 2212 pacientes com tiotrópio e 2234 controles obteve-se um RR de 1,08 (IC95% 0,77-1,52) para efeitos adversos graves ao se comparar tratados com tiotrópio e sem este.</p>	<p>-Apenas artigos em inglês.</p> <p>-Incluiu estudos com seguimento de períodos tão curtos como 4 semanas.</p> <p>-Os desfechos analisados focaram-se em função pulmonar (à exceção da segurança)</p>
---	--	---	--	--	--	--	--

Q4W- a cada 4 semanas, Q8W- a cada 8 semanas, HR-Hazard ratio, RR- Relative risk, ACT-Asthma Control Test, ACQ- Asthma Control Questionnaire, ACQ 7- Asthma Control Questionnaire 7 items, ACQ 6- Asthma Control Questionnaire 6 items, ACQ 5- Asthma Control Questionnaire 5 items, ACQ-IA Asthma Control Questionnaire Interviewer-administered, GINA Global Initiative for Asthma, JACQ (Juniper Asthma Control Questionnaire), SGRQ -St. George Respiratory Questionnaire, AQLQ-Asma Quality of Life Questionnaire, AQLQ(S)+12- Asthma Quality of Life Questionnaire standardised for patients 12 years and older, PAQLQ[S]- Standardised Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire, QVRS- qualidade de vida relacionada à saúde, VEF1- volume expiratório final no 1o segundo.

