

Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Fluticasona para Asma

Agosto de 2013

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 66

2013 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Site: <http://conitec.gov.br/>

CONTEXTO

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

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

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

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

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

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da

CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

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

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

SUMÁRIO

1. A DOENÇA.....	6
2. A TECNOLOGIA	15
3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	18
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	55
5. EVIDÊNCIAS DA UTILIDADE CLÍNICA	63
6. EVIDÊNCIAS DA SEGURANÇA.....	63
7. ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA	64
8. INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	64
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
10. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	68
11. CONSULTA PÚBLICA.....	69
12. DELIBERAÇÃO FINAL	70
13. DECISÃO.....	71
14. REFERÊNCIAS	72

1. A DOENÇA

Texto baseado no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica de asma do Ministério da Saúde(1)

DEFINIÇÃO

Asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores. Clinicamente, caracteriza-se por aumento da responsividade das vias aéreas a variados estímulos, com consequente obstrução ao fluxo aéreo, de caráter recorrente e tipicamente reversível(2).

FISIOPATOLOGIA

Diversas células e seus produtos estão envolvidos nesta resposta inflamatória que resulta em manifestações clínico-funcionais características da doença.

A hiperresponsividade brônquica é a resposta broncoconstritora exagerada a estímulos que seriam inócuos em pessoas normais. Este estreitamento brônquico intermitente e reversível é causado pela contração da musculatura lisa brônquica, pelo edema e hipersecreção da mucosa. A inflamação crônica da asma é um processo no qual existe um ciclo contínuo de agressão e reparo que pode levar a alterações estruturais irreversíveis, isto é, o remodelamento das vias aéreas [Global strategy for asthma management and prevention - GINA. Global Initiative for Asthma. 2011. Disponível em: <http://www.ginasthma.org>].

DIAGNOSTICO

O diagnóstico de asma se dá mediante a identificação de critérios clínicos e funcionais, obtidos por anamnese e exame físico, acrescidos de avaliação funcional pulmonar sempre que possível. Outros diagnósticos devem ser adequadamente excluídos.

CLASSIFICAÇÃO

A gravidade da asma é definida a partir de sintomas e de achados de função pulmonar (Tabela 1).

TABELA 1: CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA ASMA(3)

Manifestações clínicas	1. Gravidade			
	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Sintomas	2x/semana ou menos	Mais de 2x/semana, mas não diariamente	Diários	Diários ou contínuos
Despertares noturnos	2x/semana ou menos	3-4x/mês	Mais de 1x/semana	Quase diários
Necessidade de beta-2-agonista adrenérgico para alívio	2x/semana ou menos	Menos de 2x/semana	Diários	Diária
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente nas exacerbações	Presente nas exacerbações	Contínua
Exacerbações	Igual 1/ano ou nenhuma/ano	Igual ou mais de 2/ano	Igual ou mais de 2/ano	Igual ou mais de 2/ano
VEF ₁ ou PFE	Igual ou maior de 80% do previsto	Igual ou maior de 80% do previsto	60%-80% do previsto	Igual ou menor de 60% do previsto
Variação VEF ₁ ou PFE	Abaixo de 20%	20%-30%	Acima de 30%	Acima de 30%

EPIDEMIOLOGIA

No Brasil, estima-se a prevalência da asma em torno de 10%. Estudo realizado nas cidades de Recife, Salvador, Itabira, Uberlândia, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre concluiu que 13,3% das crianças na faixa etária de 6 a 7 anos e 13 a 14 anos eram asmáticas(4). Conforme dados do DATASUS, em 2008 a asma foi a terceira causa de internação hospitalar pelo SUS, com cerca de 300 mil hospitalizações ao ano {Datusus [Homepage Internet]. Ministerio Da Saúde - Br. (Accessed 10/03/2010, At Wwww.Datusus.Gov.Br.)}.

ASPECTOS SOCIAIS E ECONÔMICOS

O nível de controle da asma, a gravidade da doença e os recursos médicos utilizados por asmáticos brasileiros são pouco documentados. Estudos mostram que o custo direto da asma (utilização de serviços de saúde e medicações) foi o dobro entre pacientes com asma não controlada que entre aqueles com asma controlada, sendo a falta de controle da asma o maior componente relacionado à utilização dos serviços de saúde. Entretanto, o gasto direto relacionado às medicações foi maior entre os portadores de asma controlada, sendo que 82,2% desses utilizavam regularmente corticoides inalatórios. O custo da asma aumenta proporcionalmente com a gravidade da doença. O custo indireto (número de dias perdidos de escola e trabalho) foi superior no grupo com asma não controlada(5).

Dados do Ministério da Saúde mostram que apesar de serem apenas 5%-10% dos casos, pacientes com asma grave apresentam maior morbimortalidade relativa e são responsáveis por um consumo desproporcionalmente alto dos recursos de saúde em relação aos grupos de menor gravidade. Portadores de asma grave não controlada procuram 15 vezes

mais as unidades de emergência médica e são hospitalizados 20 vezes mais do que os asmáticos moderados (6-8).

TRATAMENTO

- TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

A educação do paciente é parte fundamental da terapêutica da asma e deve integrar todas as fases do atendimento ambulatorial e hospitalar. Devem-se levar em conta aspectos culturais, informações sobre a doença, incluindo medidas para redução da exposição aos fatores desencadeantes, e adoção de plano de auto-cuidado baseado na identificação precoce dos sintomas(2;9;10).

Em todos os casos, recomenda-se a redução da exposição a fatores desencadeantes, incluindo alérgenos/irritantes respiratórios (tabagismo) e medicamentos. A cada consulta, o paciente deve receber orientações sobre autocuidado, plano escrito para crises e agendamento para reconsulta conforme a gravidade apresentada (Tabela 2 e Tabela 3).

- TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO INICIAL

A base do tratamento medicamentoso da asma persistente, em consonância com o conhecimento atual da fisiopatologia, é o uso continuado de medicamentos com ação anti-inflamatória, também chamados controladores, sendo corticosteroides inalatórios os principais deles. Aos controladores se associam medicamentos de alívio, com efeito broncodilatador. A via inalatória é sempre preferida, para o que se faz necessário o treinamento dos pacientes quanto à utilização correta de dispositivos inalatórios. O ajuste da terapêutica deve visar o uso das menores doses necessárias para a obtenção do controle da doença, com isso reduzindo o potencial de efeitos adversos e os custos(2;3).

A conduta inicial para o paciente sem tratamento adequado prévio considera a gravidade da doença (Tabela 1), definida a partir do perfil de sintomas atual, histórico clínico e avaliação funcional.

Na asma intermitente, o tratamento medicamentoso é direcionado para o alívio imediato dos eventuais sintomas decorrentes de obstrução, indicando-se broncodilatadores de curta ação (BCA) para uso conforme a necessidade(11).

Na asma persistente, o tratamento medicamentoso volta-se para a supressão da inflamação. Para isso são usados medicamentos ditos controladores, sendo os corticosteroides inalatórios os melhores avaliados e com maior evidência de benefício para esse fim, tanto em adultos como em crianças. O uso regular de corticosteroide inalatório é eficaz para a redução

de sintomas e exacerbações, bem como para a melhora da função pulmonar. Os BCAs são indicados para sintomas agudos, conforme a demanda. Casos não adequadamente controlados com a terapêutica inicial podem necessitar de associação de medicamentos (2;12;13).

Nas crises moderadas e graves, além de BCA, recomenda-se um curso de corticoterapia oral para a obtenção do estado de controle e seguimento da terapêutica anti-inflamatória com corticosteroide inalatório(14). Indicação de atendimento hospitalar é feita com base na avaliação de gravidade e perfil de risco(2;3;13).

TABELA 2: TRATAMENTO DA ASMA CONDUTA INICIAL EM ADULTOS E ADOLESCENTES SEM TRATAMENTO REGULAR PRÉVIO ADEQUADO PARA A GRAVIDADE

Classificação inicial da gravidade	Conduta medicamentosa	Conduta não medicamentosa
<u>Intermitente</u>	Beta-2-agonista adrenérgico de curta ação (B2CA) para alívio conforme necessidade.	Treinar técnica inalatória. Prescrever aerocâmaras conforme adequado; considerar espaçadores artesanais. Explicar sinais de alerta (sintomas de piora, aumento do uso de medicamento de alívio). Dar atenção para efeitos adversos; informar doses máximas diárias. Fornecer programa escrito de autocuidado/plano para crises.
<u>Persistente</u>		
Leve	Corticosteroide inalatório (CI) em dose média mais B2CA para alívio conforme demanda.	Todas as acima. Reforçar necessidade de uso regular diário de medicamento controlador.
Moderada	CI em doses média a alta associado a B2CA para alívio conforme demanda	Todas as acima mais inserção em Programa de Educação em Asma (PEA) em serviço especializado. Indicar acompanhamento com especialista (pneumologista ou, em casos de asma alérgica, alergologista).
Grave	CI em dose alta. Para alívio: B2CA. Se clinicamente estável, associar B2LA 1-2 x/dia. Se crise aguda ou instabilidade clínica, considerar curso de corticosteroide oral (aproximadamente 7 dias). Associar B2LA caso o controle volte a se deteriorar com a suspensão do corticosteroide oral, assegurando-se o uso contínuo de corticoterapia inalatória em dose adequada.	Todas as acima. Reavaliação médica em 3-4 semanas.
Exacerbação	Corticoterapia oral associada a broncodilatadores de curta ação; B2LA não devem ser usados para tratar crises com sinais de gravidade.	Avaliar sinais de gravidade e indicação de atendimento hospitalar.

TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

A classificação de gravidade avaliada em uma consulta inicial pode ser modificada durante o acompanhamento, após a introdução de medidas terapêuticas. O conceito de controle leva em conta a evolução clínica e o tratamento necessário para remissão e estabilização dos sinais e sintomas(3;15). A asma é dita controlada quando todos os seguintes são observados:

- não há sintomas diários (ou 2 ou menos/semana);
- não há limitações para atividades diárias (inclusive exercícios);
- não há sintomas noturnos ou despertares decorrentes de asma;
- não há necessidade de uso de medicamentos de alívio;
- não ocorrem exacerbações;
- a função pulmonar é normal ou quase normal.

O controle é avaliado a cada retorno do paciente. Na ausência de controle, devem ser considerados má adesão, inadequação da técnica inalatória, presença de fatores agravantes, falta de percepção/atenção a sintomas ou mesmo diagnóstico equivocado. A má adesão foi apontada em estudo brasileiro como o principal fator contribuinte para a falta de controle de asmáticos graves, estando presente em 68% dos casos não controlados(16). A percepção de sintomas pelo paciente deve ser avaliada e discutida, pois tem efeito na adesão e na implementação de planos de autocuidado. Também a técnica de uso de dispositivos inalatórios, bem como a devida utilização de aerocâmaras ou espaçadores, quando indicados, são essenciais para o sucesso terapêutico. Assim, a técnica inalatória deve ser revista a cada retorno e ajustada sempre que necessário(15).

Após a análise de causas da falta do controle, julgando-se adequado proceder ao incremento da terapêutica, deve-se fazê-lo considerando as recomendações apresentadas na Tabela 3.

TABELA 3: TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO BASEADO NO GRAU DE CONTROLE(2)

Avaliação do controle	Conduta medicamentosa	Conduta não medicamentosa
Asma controlada	Manter o tratamento, considerar a redução gradual após a estabilização clínica e funcional por pelo menos 3-6 meses, iniciando-se pelos últimos medicamentos introduzidos. Se corticosteroide inalatório (CI) associado com beta-2-agonista adrenérgico de longa ação (B2LA) ^a , reduzir a dose deste, se possível até passar para CI isolado; se CI em dose elevada, reduzir para dose média.	Reforçar aspectos de educação em asma. Monitorizar função pulmonar anualmente.*
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 a dose dos medicamentos controladores da seguinte forma: - se CI isolado prévio, inicialmente considerar aumento isolado de dose até faixa média-alta, especialmente em crianças até 5 anos*, ou na presença de sinais de elevada hiper-responsividade brônquica; adicionar B2LA 1-2 x/dia; - se CI associada a B2LA em esquema fixo e em doses adequadas, adicionar B2LA também para alívio ^a , e considerar corticoterapia oral em dose mínima efetiva até o controle.	Revisar adesão, técnica inalatória e tolerância ao tratamento. Identificar e tratar fatores desencadeantes ou agravantes. Antes de cada modificação terapêutica, avaliar qualidade de vida e relação risco-benefício. Inserir em PEA. Excluir outros diagnósticos. Monitorizar função pulmonar ^b . Monitorizar efeitos adversos ^c . Considerar acompanhamento psicológico e fisioterapia respiratória. Na falta de controle durante 6 meses com terapêutica otimizada, encaminhar para serviço especializado.
Exacerbação	Condutas apropriadas para a ocorrência: corticoterapia oral e broncodilatador de curta ação.	Avaliar sinais de gravidade e indicação de internação hospitalar. Reforçar aspectos de educação em asma. Monitorizar função pulmonar ^b . Agendar reconsulta na alta.

* Ver *Casos Especiais – Asma em pré-escolares*; a. B2LA para alívio (adultos): 6 mcg de formoterol, não ultrapassando 40 mcg /dia. b. VEF₁;PFE; b. Espirometria no mínimo anualmente; considerar também medir o pico de fluxo expiratório matinal na asma grave; c. avaliação oftalmológica, glicemia e osteoporose em caso de uso de corticoterapia sistêmica prolongada; em crianças: monitorizar o crescimento. Adaptado de: Global Initiative for Asthma, 2008¹.

Em adultos, a adição de broncodilatador beta-2-agonista adrenérgico de longa ação (B2LA) como segundo medicamento controlador (segunda linha) produz melhora mais rápida da função pulmonar em pacientes com asma moderada não adequadamente controlada com doses baixas a médias de CI do que a duplicação da dose deste. O formoterol pode ser usado também para alívio, respeitada a dose máxima diária e assegurado o uso contínuo de corticoterapia inalatória.

A adaptação do paciente ao dispositivo inalatório também é determinante para a adesão e efetividade terapêutica. Após cada modificação no esquema, o controle obtido deve ser reavaliado em 4 a 6 semanas. A cada etapa, devem ser reavaliados o tipo, as doses, a eficácia e a tolerabilidade dos medicamentos prescritos anteriormente.

Obtido o controle por mais de 3 meses (ou 6 meses, em casos graves), procede-se a redução lenta e gradual das doses e dos medicamentos (reduzir primeiro os broncodilatadores e por último a dose do CI), mantendo-se o tratamento mínimo necessário para o controle(3). Na falta de controle após todos estes passos, devem ser considerados um curso de corticoterapia oral e encaminhamento do paciente a um especialista. Os casos com falta de controle após 6 meses de terapêutica otimizada ou com efeitos adversos que necessitem de modificação do tratamento devem ser direcionados para serviço especializado no tratamento de asma(17-20).

A seguir serão descritas as características dos medicamentos controladores e de alívio.

A) Medicamentos Controladores

Corticosteroides inalatórios (CI)

Os CIs são os mais eficazes anti-inflamatórios para tratar asma crônica sintomática em adultos e crianças(21). Estudos avaliando sua eficácia comparativamente com antileucotrienos na asma crônica em adultos e crianças, mostraram sua superioridade na melhora da função pulmonar e da qualidade de vida, redução de sintomas diurnos e noturnos e necessidade de broncodilatadores de alívio(22). O benefício dos CIs na asma é considerado um efeito de classe. A curva de dose-resposta dos CI na asma apresenta um platô acima do qual incrementos na dose não resultam em melhora clínica ou funcional. Este platô não ocorre para efeitos adversos sistêmicos. O índice terapêutico começa a declinar a partir de um limiar de doses equivalentes a 400 mcg/dia de budesonida em crianças e a 800-1.000 mcg/dia de budesonida ou beclometasona e a 500 a 1.000 mcg/dia de fluticasona em adultos (23-25). A deposição pulmonar dos corticosteroides é influenciada pelo dispositivo inalatório utilizado, pela técnica inalatória, pelo tipo de propelente (no caso dos aerossóis) e pelo tipo de corticosteroide. Pacientes com asma grave podem ter menor deposição pulmonar decorrente de obstrução de vias aéreas inferiores. Essa deposição é o principal determinante da biodisponibilidade sistêmica do fármaco, pois a absorção diretamente a partir do tecido pulmonar não sofre metabolismo hepático de primeira passagem(26).

Corticosteroides sistêmicos (CS)

Ao contrário dos casos de asma leve, pacientes com asma grave frequentemente necessitam de cursos de corticoterapia sistêmica e, em muitos casos, a adição de corticosteroide oral se faz necessária para obtenção de melhor controle. Corticosteroides por via oral, usados por curto período, podem também ser efetivos no tratamento de crises de rinite alérgica com intenso bloqueio nasal. Os CSs sistêmicos mais usados são prednisona e prednisolona, os quais apresentam meia-vida intermediária e menor potencial para efeitos adversos (3).

Beta-2-agonistas adrenérgicos de longa ação (B2LA)

Salmeterol e formoterol são agonistas dos receptores beta-2 adrenérgicos, cujo efeito broncodilatador persiste por até 12 horas. Salmeterol é o mais seletivo de todos os beta-2-agonistas, dado ser o menos potente na estimulação dos receptores beta-1 cardíacos. Demora

cerca de 20 minutos para iniciar a ação, não sendo usado no tratamento de dispneia aguda. Há evidências de que a associação de um B2LA de longa ação a um corticosteroide inalatório leva a um melhor controle dos sintomas na asma persistente do que a duplicação da dose do corticosteroide em pacientes mal controlados com corticoterapia inalatória em baixa ou média doses(12;27-30).

O maior volume de evidências em relação ao benefício dos B2LA na asma se origina de estudos que avaliaram seu desempenho como terapêutica de adição em pacientes ambulatoriais, clinicamente estáveis, sem controle sintomático adequado com a terapêutica anterior (principalmente corticosteroide inalatório em dose baixa a média). Assim, não se recomenda associar B2LA ao corticosteroide inalatório como terapêutica de primeira linha em pacientes portadores de asma persistente leve a moderada virgens de tratamento com CI(31).

Em asmáticos não controlados com corticosteroide inalatório, a adição de um B2LA mostrou-se mais eficaz do que a adição de inibidor de leucotrieno(32). Em adultos, formoterol mostrou-se efetivo quando utilizado também para alívio de sintomas, em esquema conforme necessidade, no tratamento ambulatorial de manutenção de asma persistente(33-35).

Estudos recentes apontam para maior risco de óbito de pacientes em uso de B2LA na asma, sendo que agências internacionais de farmacovigilância têm lançado repetidos alertas sobre o risco de aumento de gravidade das crises nos tratados com B2LA, especialmente naqueles sem corticoterapia inalatória associada. Isso reforça a importância da indicação judiciosa do medicamento(36;37).

B) Medicamentos de Alívio

Beta-2-agonistas adrenérgicos de curta ação (B2CA)

Os beta-2 adrenérgicos de curta ação são os fármacos de escolha para a reversão de broncoespasmo em crises de asma em adultos e crianças. Quando administrados por aerossol ou nebulização, levam à broncodilatação de início rápido, em 1-5 minutos, e o efeito terapêutico perdura por 2-6 horas. O uso de inaladores dosimétricos exige técnica inalatória adequada, que depende de coordenação da respiração com o disparo e prevê período de apneia de 10 segundos após a inalação.

Dificuldades na execução da técnica são muito comuns; no entanto podem ser sobrepujadas em praticamente todos os casos, acoplando-se ao dispositivo uma aerocâmara de grande volume (em adultos 500-750 ml; em crianças com menos de 4 anos, cerca de 200 ml), permitindo inalação em volume corrente, isto é, sem necessidade de esforço ventilatório (2;3).

CENÁRIO DE TRATAMENTO NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

No Brasil, está em vigor o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica de asma através da Portaria SAS/MS nº 709, de 17 de dezembro de 2010. Neste, são recomendados os seguintes fármacos (1):

- Beclometasona: cápsula inalante ou pó inalante de 50 mcg, 200 mcg e 400 mcg e spray de 50 mcg e 250 mcg.
- Budesonida: cápsula inalante de 200 mcg e 400 mcg e pó inalante ou aerossol bucal de 200 mcg.
- Fenoterol: aerossol de 100 mcg.
- Formoterol: cápsula ou pó inalante de 12 mcg.
- Formoterol associado à budesonida: cápsula ou pó inalante de 12 mcg /400 mcg e de 6 mcg /200 mcg.
- Salbutamol: aerossol de 100 mcg e solução inalante de 5 mg/ml.
- Salmeterol: aerossol bucal ou pó inalante de 50 mcg.
- Prednisona: comprimidos de 5 mg e de 20 mg.
- Prednisolona: solução oral de 4,02 mg/ml (equivalente a 3,0 mg de prednisolona por ml).

A respeito do corticoide inalatório fluticasona, o PCDT de asma narra o seguinte(1):

“O benefício dos CI na asma é considerado um efeito de classe. A curva de dose-resposta dos CI na asma apresenta um platô acima do qual incrementos na dose não resultam em melhora clínica ou funcional. Este platô não ocorre para efeitos adversos sistêmicos. O índice terapêutico começa a declinar a partir de um limiar de doses equivalentes a 400 mcg/dia de budesonida, em crianças, e a 800-1.000 mcg/dia de budesonida ou beclometasona e a 500 a 1.000 mcg/dia de fluticasona, em adultos. A deposição pulmonar dos corticosteroides é influenciada pelo dispositivo inalatório utilizado, pela técnica inalatória, pelo tipo de propelente (no caso dos aerossóis) e pelo tipo de corticosteroide. Pacientes com asma grave podem ter menor deposição pulmonar decorrente de obstrução de vias aéreas inferiores. Essa deposição é o principal determinante da biodisponibilidade sistêmica do fármaco, pois a absorção diretamente a partir do tecido pulmonar não sofre metabolismo hepático de primeira passagem. Assim sendo, não há evidência demonstrando superioridade de eficácia ou segurança da fluticasona em relação à beclometasona ou budesonida. Maior potência relativa não é sinônimo de maior eficácia clínica, havendo evidências de bom nível de que em doses equipotentes os corticosteróides inalatórios são igualmente eficazes no controle da asma. **Há evidências de que a fluticasona tem maior risco de toxicidade (supressão adrenal) em relação a beclometasona e budesonida. A duplicidade terapêutica nas listas de medicamentos é considerada pouco racional, tendo sido selecionados dois representantes da classe, com efetividade clínica. O corticoide de alta potência escolhido é a budesonida,**

pois também permite dose única diária em asma leve, tem baixa biodisponibilidade sistêmica e é o corticoide inalatório mais estudado em gestantes.”

Em 2010 uma meta-análise publicada pela Cochrane Collaboration comparou a eficácia e segurança de fluticasona em relação à beclometasona ou budesonida no tratamento de asma crônica. A meta-análise avaliou 71 ensaios clínicos que incluíram um total de 14.602 pacientes. As principais conclusões do estudo, segundo o demandante, fazem oposição aos comentários do PCDT de asma sobre a fluticasona, sendo estas (38):

- Fluticasona gera maior Volume Expiratório Forçado em 1 segundo (VEV1), Pico de Fluxo Expiratório (PFE) matinal e vespertino quando utilizada em metade das doses diárias de beclometasona ou budesonida.
- Estas diferenças são possivelmente um reflexo da maior potência relativa da fluticasona observada em ensaios laboratoriais de atividade antiinflamatórias.
- Existe pouca diferença entre fluticasona e beclometasona ou budesonida em relação aos efeitos nos sintomas da asma, uso de agonistas beta-2 ou a possibilidade de exacerbações quando utilizada em doses nominais maiores que 200mcg/dia para fluticasona e 400mcg/dia para beclometasona ou budesonida.
- Sobre a preocupação de supressão adrenal por fluticasona, os ensaios clínicos randomizados incluídos na meta-análise não proveram dados suficientes para comprovar este problema.

Em decorrência do acima colocado, a empresa GlaxoSmithKline Brasil Ltda apresentou dossiê técnico solicitando a incorporação do Flixotide® (fluticasona) à relação de fármacos disponíveis no SUS.

2. A TECNOLOGIA

Tipo: medicamento.

Nome do princípio ativo: Propionato de Fluticasona

Nome comercial: FLIXOTIDE

Fabricante: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

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

Ano da aprovação pela Anvisa: 2008

Indicação proposta para incorporação: Indicação aprovada em bula.

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

Tempo de tratamento: não especificado.

Principal comparador:

Os corticoides inalatórios budesonida e beclometasona.

Contraindicações:

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

Eventos adversos:

- ***Infecções e infestações***

Muito comum: candidíase da boca e da garganta.

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

Comum: pneumonia, em pacientes com DPOC.

- ***Distúrbios do sistema imune***

Reações de hipersensibilidade com as seguintes manifestações têm sido relatadas:

Incomuns: reações de hipersensibilidade cutânea.

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

- ***Distúrbios endócrinos***

Possíveis efeitos sistêmicos (ver Precauções e Advertências):

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

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

Muito raro: hiperglicemia.

- ***Distúrbios psiquiátricos***

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

- ***Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos***

Comum: rouquidão.

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

Muito raro: broncoespasmo paradoxal.

Como em outras terapias inalatórias, pode ocorrer broncoespasmo paradoxal, com consequente aumento instantâneo da dificuldade de respirar, após a dose. Esse quadro deve ser imediatamente revertido com o uso de um broncodilatador de ação rápida por via

inalatória. Nesses casos, o uso de Flixotide® deve ser imediatamente interrompido e, caso seja necessário, uma terapia alternativa deve ser instituída.

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

Comum: contusão.

Apresentações disponíveis e preço CMED

APRESENTAÇÃO	ICMS 18%
Pó inalatório 250 mcg	59,97 por 60 doses
Pó inalatório 50 mcg	44,58 por 60 doses
Dose spray 250 mcg	63,38 por 60 doses
Dose spray 50 mcg	84,51 por 120 doses

Preço proposto para incorporação (PPI):

APRESENTAÇÃO	PMVG incidido de DC
Pó inalatório 250 mcg	21,60 por 60 doses
Dose spray 250 mcg	21,60 por 60 doses
Dose spray 50 mcg	17,16 por 120 doses

PPI = PMVG incidido de DC:

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

Onde:

CAP = Coeficiente de adequação de preço

DC = Desconto comercial

ICMS = Imposto sobre circulação de mercadorias e prestação de serviços

PF = Preço de fábrica

PMVG = Preço máximo de venda ao governo

PPI = Preço proposto para incorporação

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

EVIDÊNCIAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA BASEADAS NA LITERATURA CIENTÍFICA

O demandante realizou revisão sistemática avaliando o desempenho da monoterapia com fluticasona no manejo da asma moderada a grave em adultos e crianças em comparação com a monoterapia com corticoides inalatórios (beclometasona e budesonida), tendo como desfecho de interesse a quantidade de exacerbações durante os tratamentos, uso de medicações de resgate e segurança. Os dados obtidos foram posteriormente utilizados para a análise farmacoeconômica entre as alternativas terapêuticas de tratamento da asma no Brasil.

- **OBTENÇÃO DE EVIDÊNCIAS**

Foram realizadas buscas eletrônicas nas bases de dados Medline, EMBASE e Lilacs (até 31/07/2012). Foram buscados exclusivamente ensaios clínicos randomizados, em humanos, comparando a fluticasona com a budesonida ou beclometasona [**não associada a β -bloqueadores de ação longa (LABAs)**]. Foi utilizado o limite por língua buscando estudos em inglês, português ou espanhol. Os termos gerais usados nas buscas foram: Fluticasona, Beclometasona, Budesonida, Asma, exacerbação e dias livres de sintomas.

Foram selecionados ensaios clínicos randomizados no tratamento da asma, tanto em adulto como em crianças. Destes estudos também foram extraídos os dados de segurança e uso de medicação de resgate. Os estudos foram analisados e as seguintes informações tabeladas: tipo de estudo, tamanho da amostra, andamento do estudo, desfechos, resultados, avaliação crítica do artigo.

Foram selecionados 13 Ensaios Clínicos Randomizados. Quatro foram estudos realizados em crianças, dois deles comparados à beclometasona (39;40) e 2 à budesonida (41;42). Outros nove ensaios foram conduzidos em adultos, cinco comparados à beclometasona (43-46) e quatro ensaios comparados à budesonida (47-49). Adicionalmente, a recente meta-análise da Cochrane Collaboration de fluticasona versus beclometasona ou budesonida serviu como fonte de dados de estudos combinados(38).

Quatro estudos clínicos “head-to-head” que avaliaram as intervenções em situações similares formaram o conjunto de evidência incluídos na análise farmacoeconômica(39;41;47;48).

Foram considerados como desfecho primário a ocorrência de exacerbações, pois segundo a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) representam o desfecho mais importante uma vez que geram o maior risco para os pacientes causando ansiedade aos mesmos e a suas famílias, além de acarretar altos custos ao sistema de saúde. Como desfechos secundários foram avaliados os eventos adversos e a necessidade de utilização de medicação de resgate.

- RESULTADOS DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE CLÍNICA

CRIANÇAS

Exacerbações

Em dois ensaios que compararam a fluticasona com a beclometasona (39;40) a exacerbação foi motivo de interrupção do estudo. Por não ter sido desfecho de investigação do estudo, realizou-se uma análise post-hoc com os dados disponíveis. Não foi observada diferenças entre os grupos tanto quando comparada a fluticasona à H-beclometasona (RR 0,5; IC 95% 0,05 a 5,22) (40) ou a beclometasona (RR 1,02; IC 95% 0,21 a 4,99)(39). Nas comparações com a budesonida em crianças, este desfecho foi investigado por Ferguson et al. (41), e relatado como um evento adverso por De Benedictis et al.(42).

Ferguson et al.(41) compararam a eficácia e a tolerabilidade do tratamento com fluticasona 400µg/dia em relação a budesonida 800µg/dia em crianças de 4 a 12 anos com histórico de asma moderada a grave. A ocorrência de exacerbações não foi critério para saída do paciente do estudo, sendo liberado o uso de broncodilatador como medicação de resgate. Não houve diferença entre as drogas no número de pacientes que apresentaram exacerbações - 2/81 pacientes no grupo da fluticasona e 0/87 no grupo da budesonida(42); RR 0.25, IC 0.05 a 1.16 (análise post hoc)(41).

TABELA 4: PERCENTUAL DE PACIENTES (CRIANÇAS) QUE APRESENTARAM EXACERBAÇÕES.

NÚMERO DE PACIENTES COM EXACERBAÇÕES (%)			
Estudos	Fluticasona (%)	Budesonida (%)	Beclometasona (%)
Ferguson AC et al., 1999	1,2048% (400µg/dia)	4,7904% (800µg/dia)	NA
Gustafsson P et al., 1993	1,5228% (200µg/dia)	NA	1,4925% (400µg/dia)

Embora o objetivo da revisão sistemática fosse buscar estudos que comparassem altas doses dos corticoides inalatórios, não foram obtidos comparativos “head-to-head” entre a fluticasona e a beclometasona nessas doses. Foram incluídos assim, os dados do ensaio realizado por Gustafson et al., 1993(39), que avaliou os tratamentos em crianças com histórico de asma não controlada. Os tratamentos comparados foram a fluticasona 200µg/dia e a beclometasona 400µg/dia, ambas com espaçador. Conforme mencionado anteriormente, nesse caso a exacerbação foi motivo de interrupção do estudo.

Uso de Medicação de Resgate

Todos os ensaios avaliaram o desfecho uso de medicação de resgate de formas diferentes.

No estudo com cross-over entre as terapias (n=30)(40), um ensaio mostra que 33% das crianças necessitaram de medicação de resgate enquanto usavam H(hidrofluoralcano)-beclometasona vs 51% dos pacientes enquanto usavam fluticasona ($p < 0.01$). Entretanto, na análise post-hoc esta diferença não foi significativa (RR 1,5; IC 95% 0,81 a 2,79). Este mesmo artigo também relata que a frequência média de uso da medicação de resgate foi maior nos que usaram a fluticasona no primeiro período do estudo - H-beclometasona 0 (0-2 vezes) vs Fluticasona 1 (1-8 vezes), mas com uma significância limítrofe ($p=0.054$).

Segurança

Na comparação com H-beclometasona, não houve diferença em relação à proporção de pacientes que apresentaram eventos adversos (H-beclometasona 17% dos pacientes vs Fluticasona 13%; análise post hoc RR 0,8; IC 95% 0,24 a 2,69)(40).

Num estudo mais robusto(39), 50% dos pacientes apresentaram algum tipo de evento adverso no grupo da fluticasona vs 47% no grupo da beclometasona (análise post hoc RR 1,08; IC 95% 0,99 a 1,18). O estudo apresentou as análises por evento adverso somente para aqueles que somaram >5% dos eventos adversos ou farmacologicamente esperados. Não houve diferença novamente entre as drogas em relação à ocorrência de infecção das vias aéreas superiores, rouquidão, candidíase oral, rinite. Foi encontrada diferença entre os grupos **apenas na ocorrência de laringite – fluticasona 8% dos pacientes vs beclometasona <1% ($p < 0,001$, análise post hoc RR 8,16; IC 95% 1,9 a 35,0)**.

Na comparação com a budesonida também não houve diferença entre os grupos na ocorrência de eventos adversos – fluticasona 11% dos pacientes vs budesonida 13% dos pacientes (análise post hoc RR 0,88; IC 95% 0,38 a 2,01)(42), ou eventos adversos graves: fluticasona 2% dos pacientes vs budesonida 6% dos pacientes (análise post hoc RR 0,40; IC 95% 0,13 a 1,25).

Outro ensaio mais robusto comparando a fluticasona à beclometasona(39) avaliou o desfecho conforme o percentual de dias livres de medicação de resgate em todo o período do estudo. **Neste ensaio, a fluticasona apresentou uma proporção maior de dias sem utilização de β -agonistas de ação curta - Fluticasona 200 mcg/dia: 80% dos dias vs Beclometasona 400mcg/dia: 73% dos dias ($p=0.01$)**. Quando a fluticasona foi comparada à budesonida (42) analisaram-se os pacientes em faixas de percentuais de dias livres de medicação de resgate. Não houve diferença significativa entre as drogas. Considerando o pior cenário (<25% de dias livres de medicação de resgate), apenas 1 paciente em cada grupo esteve nessa faixa. 62/72 dos pacientes no grupo da fluticasona experimentaram >75% dos dias sem uso de β -agonistas de ação curta, contra 74/83 no grupo da budesonida ($p=0.303$, análise post hoc RR 0,91; IC 95% 0,82 a 1,02).

ADULTOS

Exacerbações

Quatro ensaios clínicos trazem este desfecho só que avaliados de formas diferentes. Quando avaliado o número de pacientes que apresentaram exacerbações dois estudos não encontraram diferenças entre as drogas Terzano et al.(46)- fluticasona 5,1% vs beclometasona 2%, análise post hoc RR 2,55; IC 95% 0,51 a 12,84; Dahl et al. (44) - Fluticasona 100 mcg/2x dia: 11% vs Beclometasona 200mcg/2 dia: 12%, análise post hoc RR 0,92; IC 95% 0,47 a 1,78.

Fabbri et al. (43), por sua vez, demonstrou maior eficácia da fluticasona, só que na aplicação em longo prazo (1 ano) de doses maiores da droga - Fluticasona 1,5mg: 23 vs Beclometasona 1,5mg: 37 p<0.05. Análise post hoc RR 0,57; IC 95% 0,36 a 0,91.

Quando avaliado o número de exacerbações ocorridas durante o período de estudo, também não houve diferença entre as drogas:

Malo et al. (50) - Fluticasona: 9 vs Beclometasona: 8 p=0.4. Não foi possível a análise post hoc.

Fabbri et al.(43) – exacerbações leves a moderadas - Fluticasona 1,5mg: 22 vs Beclometasona 1,5mg: 30, p = NS. Análise post hoc RR 0,68; IC 95% 0,42 a 1,12.

Entretanto, quando avaliado o número de exacerbações graves, a fluticasona foi mais eficaz, em doses altas – Fabbri et al.(43) - Fluticasona 1,5mg: 3 vs Beclometasona 1,5mg: 13, p<0.02. Análise post hoc RR 0,22; IC 95% 0,06 a 0,74.

TABELA 5: PERCENTUAL DE PACIENTES (ADULTOS) QUE APRESENTARAM EXACERBAÇÕES DURANTE OS ENSAIOS CLÍNICOS.

NÚMERO DE PACIENTES COM EXACERBAÇÕES (%)			
Estudos	Fluticasona (%)	Budesonida (%)	Beclometasona (%)
Ayres JG et al., 1995	61% (1.000µg/dia)	22% (1.600 µg/dia)	NA
Lorentzen KA et al., 1996	39% (1.000µg/dia)	NA	48% (2.000 µg/dia)

ATENÇÃO! NÃO FICA CLARO DE ONDE OS VALORES APRESENTADOS NESTA TABELA COMO SENDO DO TRABALHO DE AYRES FORAM OBTIDOS. NA LEITURA DO TRABALHO NÃO ENCONTRAMOS TAIS NÚMEROS. CHAMA ATENÇÃO O FATO DE 61% DOS PACIENTES RECEBENDO FLUTICASONA APRESENTAREM EXACERBAÇÃO. NO QUE SE REFERE AO TRABALHO DE LORENTZEN, ESTE PRÓPRIO DIZ QUE AS DIFERENÇAS EM QUESTÃO NÃO SÃO SIGNIFICATIVAS.

Ayres JG et al. (48), avaliou os tratamentos com altas doses de fluticasona e budesonida em adultos com asma grave, por um período de 6 semanas. As exacerbações não foram critérios de interrupção do tratamento, permitindo uso de salbutamol. Quando

comparado os tratamentos entre a beclometasona e a fluticasona em altas doses, Lorentzen KA et al. (47), avaliou as exacerbações como desfecho no tratamento com altas doses de corticoides em pacientes com asma grave. Os pacientes que exacerbassem sairiam do estudo apenas se corticoides sistêmicos fossem necessários ou se o uso de corticoides orais fossem necessários por mais de 3 semanas.

Uso de Medicação de Resgate

Cinco ensaios clínicos trazem este desfecho só que avaliados de formas diferentes. Quando avaliada a média de utilização de medicação de resgate ao final do tratamento, aparentemente não houve diferença entre as drogas, apesar de não ter sido possível uma análise pós hoc:

Terzano et al.(46)- fluticasona 2,1 puffs/dia vs beclometasona 2 puffs/dia; Dahl et al.(44)- Fluticasona 100 mcg/2x dia: 4,2 puffs/dia vs Beclometasona 200mcg/2 dia: 4.0 puffs dia.

Quando analisada a utilização total de medicação de resgate em 14 dias, também não se nota superioridade de nenhuma das drogas: Leblanc et al. (45), 1994 fluticasona 44 vezes vs beclometasona: 48, $p=0,22$ (análise post hoc RR 0,94; IC 95% 0,67 a 1,3). Da mesma forma não há diferença entre a fluticasona e a beclometasona quanto ao número de pacientes que usaram medicação de resgate durante o dia, analisados em clusters(50) (não foi possível a análise post hoc):

6-10 puffs de salbutamol - Fluticasona: 5 vs Beclometasona: 8, $p=0.4$

11-20 puffs de salbutamol - Fluticasona: 12 vs Beclometasona: 13, $p=0.9$

>20 puffs de salbutamol - Fluticasona: 26 vs Beclometasona: 23, $p=0.3$

Segurança

Assim como nos demais desfechos, não há um padrão de investigação de eventos adversos entre os cinco artigos incluídos.

Quando analisado o número ou proporção de pacientes que apresentaram eventos adversos não foi encontrada nenhuma diferença entre as drogas:

Terzano et al.(46)- fluticasona 32 pacientes vs beclometasona 23 pacientes, análise post hoc RR 1,42; IC 95% 0,9 a 2,25; Leblanc et al.(45)- Fluticasona 24% dos pacientes vs Beclometasona: 35% dos pacientes (análise post hoc RR 0,69; IC 95% 0,47 a 1,01). Também não houve diferença entre os grupos no número de pacientes com eventos adversos graves com interrupção do estudo - fluticasona 2% vs beclometasona: 4% (análise post hoc RR 0,50; IC 95% 0,12 a 2,17).

Dahl et al.(44)- avaliou a frequência de infecção de vias aéreas superiores, asma, candidíase oral e rouquidão. Não houve diferenças entre os grupos. Fabbri et al.(43)- Fluticasona: 70% dos pacientes vs Beclometasona: 73% dos pacientes (análise post hoc RR

0,96; IC 95% 0,83 a 1,12). Eventos adversos graves na fluticasona: 16% vs beclometasona: 23% (análise post hoc RR 0,70; IC 95% 0,42 a 1,14).

Malo et al.(50) que avaliou o número de pacientes que apresentou equimoses na pele. Não houve diferença quanto ao número de pacientes com equimoses na pele entre os grupos, no entanto a frequência e gravidade e o número de equimoses de pele foram maiores no grupo da beclometasona. Não houve diferença em os grupos com relação aos níveis de cortisol urinário e osteocalcina sérica. Quando analisado o número de eventos adversos relacionados à medicação também não houve superioridade de nenhuma droga:

Terzano et al., 2003 - fluticasona 32 vs beclometasona 23, análise post hoc RR 1,42; IC 95% 0,9 a 2,25. Um paciente no grupo da beclometasona interrompeu o estudo por evento adverso.

RESULTADOS COMBINADOS

Exacerbações

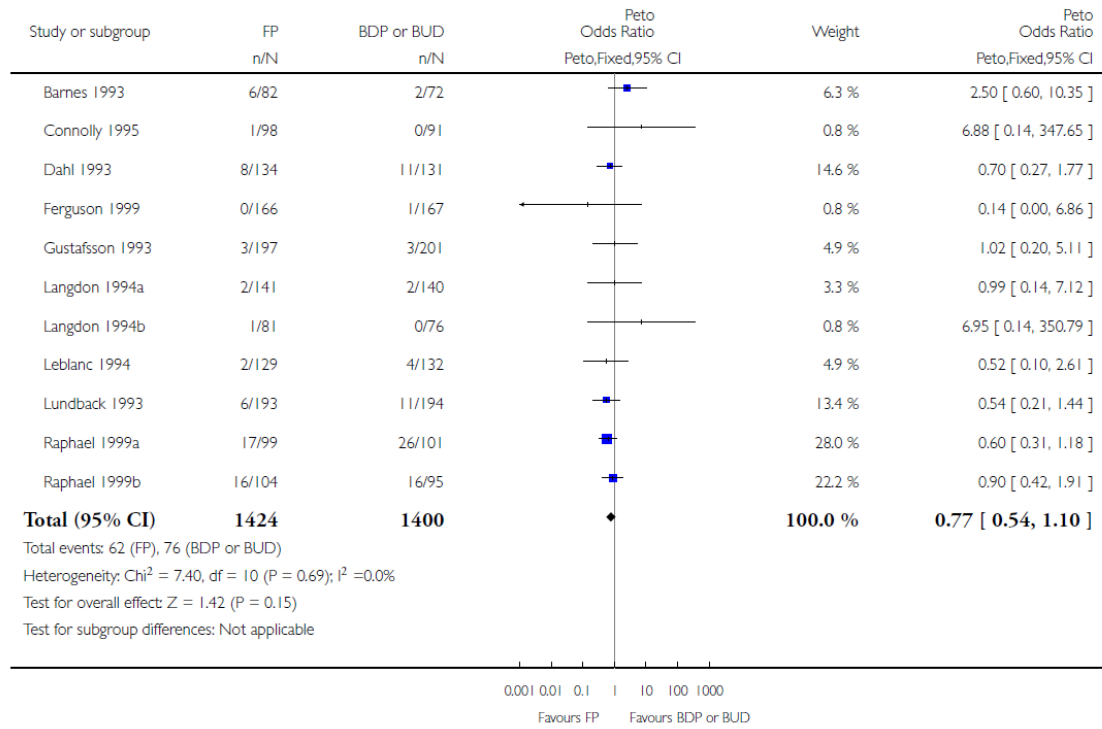
Os critérios de abandono a terapia variaram entre os estudos avaliados. Em um estudo (51) o critério foi baseado em uma deteriorização pré-definida em VEV1 ou PFE de 20% comparado a linha de base do estudo. A necessidade clínica de corticosteroide oral também foi empregada em alguns estudos (41;44). Em um estudo (52), a deteriorização na asma resultando em qualquer mudança na terapia medicamentosa foi um critério para o abandono. Em seis estudos(39;45;53-56), o critério de abandono não foi descrito. Abandono a terapia relacionado a exacerbação de asma: Peto OR 0,77 (IC95% 0,54-1,1), 11 estudos, N=2.824. Não foi observada heterogeneidade entre os estudos avaliados na meta-análise.

Analysis 1.57. Comparison 1 FP versus BDP or BUD, parallel group studies: dose ratio 1:2, Outcome 57 Withdrawal due to asthma exacerbation (No. of patients).

Review: Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children

Comparison: 1 FP versus BDP or BUD, parallel group studies: dose ratio 1:2

Outcome: 57 Withdrawal due to asthma exacerbation (No. of patients)



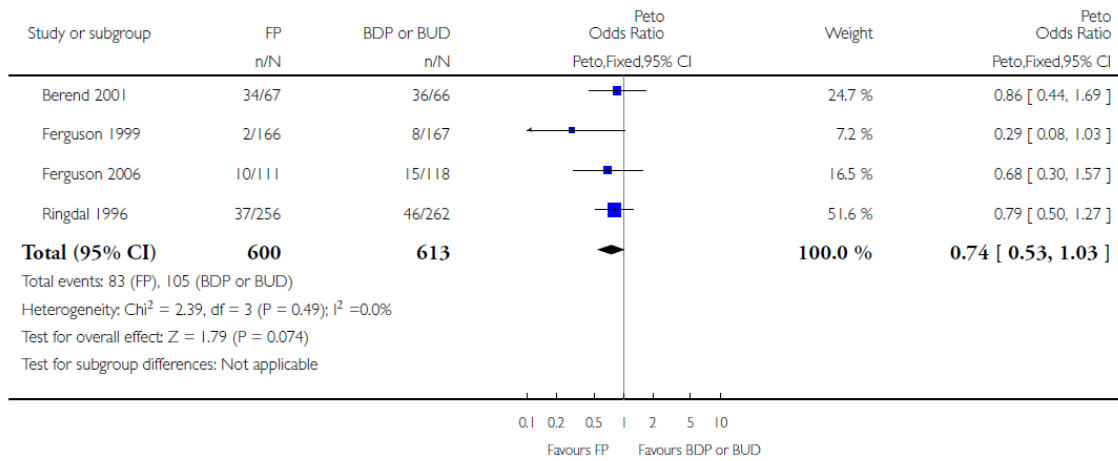
Participantes com uma ou mais exacerbações: Peto OR 0,74 (IC95% 0,53 a 1,03), quatro estudos, N=1.213.

Analysis I.56. Comparison I FP versus BDP or BUD, parallel group studies: dose ratio 1:2, Outcome 56 One or more exacerbations (No. of patients).

Review: Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children

Comparison: I FP versus BDP or BUD, parallel group studies: dose ratio 1:2

Outcome: 56 One or more exacerbations (No. of patients)



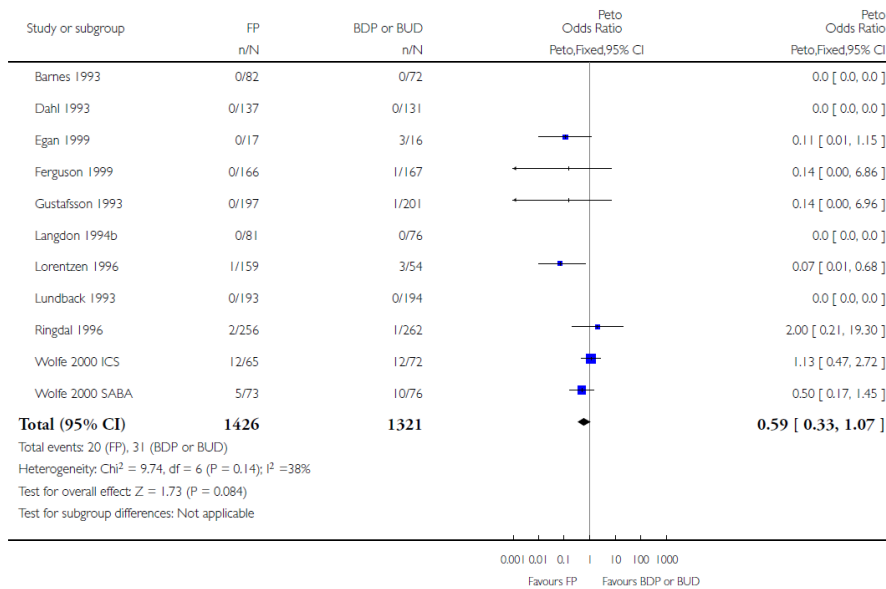
Abandono por falta de eficácia: Peto OR 0,6 (IC95% 0,33 a 1,07), sete estudos, N=1.718.

Analysis I.68. Comparison I FP versus BDP or BUD, parallel group studies: dose ratio 1:2, Outcome 68 Withdrawals due to lack of efficacy.

Review: Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children

Comparison: I FP versus BDP or BUD, parallel group studies: dose ratio 1:2

Outcome: 68 Withdrawals due to lack of efficacy



Uso de medicações de resgate

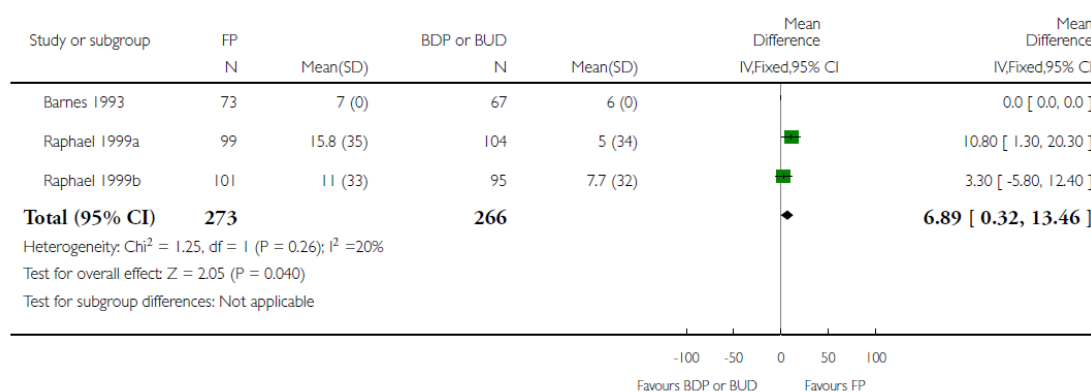
A mudança no percentual de dias livre de medicação de resgate: MD 6,89% (IC95% 0,32 a 13,45), dois estudos, N=399. O número de participantes que alcançaram dias livre de uso de agonistas beta-2 foi reportada em seis estudos(39;45;52;53;57;58), entretanto vários fatores dificultaram a combinação dos resultados. Em cada estudo, não foram observadas diferenças no uso de medicações de resgate entre os grupos fluticasona e beclometasona ou budesonida.

Analysis 1.50. Comparison 1 FP versus BDP or BUD, parallel group studies: dose ratio 1:2, Outcome 50 Change from baseline in percentage of rescue medication free days.

Review: Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children

Comparison: 1 FP versus BDP or BUD, parallel group studies: dose ratio 1:2

Outcome: 50 Change from baseline in percentage of rescue medication free days



Dois estudos (41;59) reportaram o uso diurno e noturno de agonistas beta-2. Novamente, dados completos não foram devidamente apresentados nos estudos. Diferenças estatisticamente significativas não foram observadas em ambos os estudos entre os grupos fluticasona e beclometasona ou budesonida.

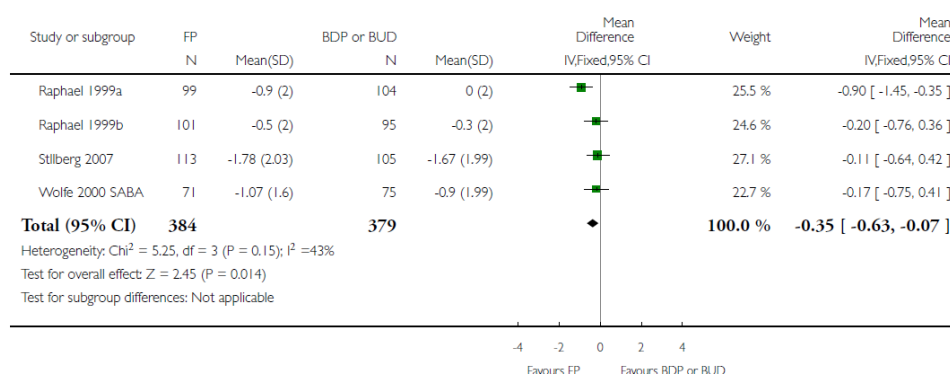
Mudança no uso de medicação de resgate (puffs/dia): MD -0,35 (IC95% -0,63 a -0,07), quatro estudos, N=763.

Analysis 1.51. Comparison 1 FP versus BDP or BUD, parallel group studies: dose ratio 1:2, Outcome 51 Change in daily use of rescue beta2 agonist (puffs/day) compared to baseline.

Review: Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children

Comparison: 1 FP versus BDP or BUD, parallel group studies: dose ratio 1:2

Outcome: 51 Change in daily use of rescue beta2 agonist (puffs/day) compared to baseline



Segurança

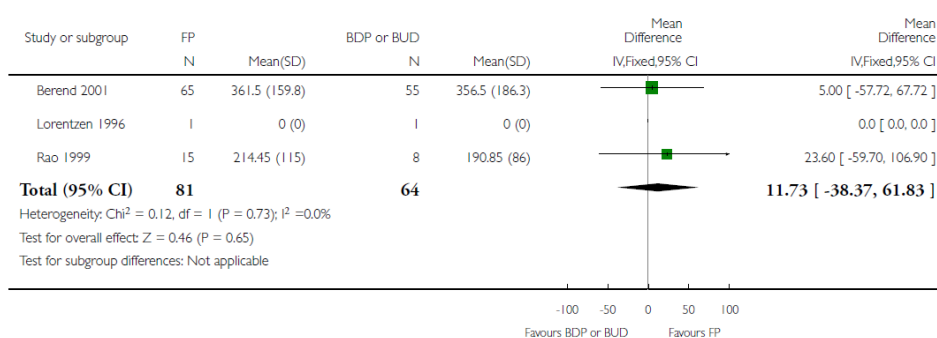
O cortisol plasmático matinal foi reportado em vários estudos. Entretanto, somente dois estudos (60;61) reportaram dados utilizáveis para inclusão na meta-análise. Estes estudos foram posteriormente combinados. Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos fluticasona e beclometasona ou budesonida foi observada: MD 12nmol/L (IC95% -38 a 62 nmol/L). Outros seis estudos reportaram os níveis matinais plasmáticos de cortisol. Foram feitas tentativas de obtenção de dados diretamente dos autores dos estudos, porém sem sucesso. Cinco estudos (39;41;44;52;58) não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, enquanto três estudos (45;47;58) encontraram diferenças pequenas entre os grupos fluticasona e beclometasona ou budesonida que favoreceram a fluticasona.

Analysis 1.65. Comparison 1 FP versus BDP or BUD, parallel group studies: dose ratio 1:2, Outcome 65 Morning plasma cortisol (nmol/L).

Review: Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children

Comparison: 1 FP versus BDP or BUD, parallel group studies: dose ratio 1:2

Outcome: 65 Morning plasma cortisol (nmol/L)



Outros efeitos de segurança avaliados entre os grupos fluticasona e beclometasona ou budesonida:

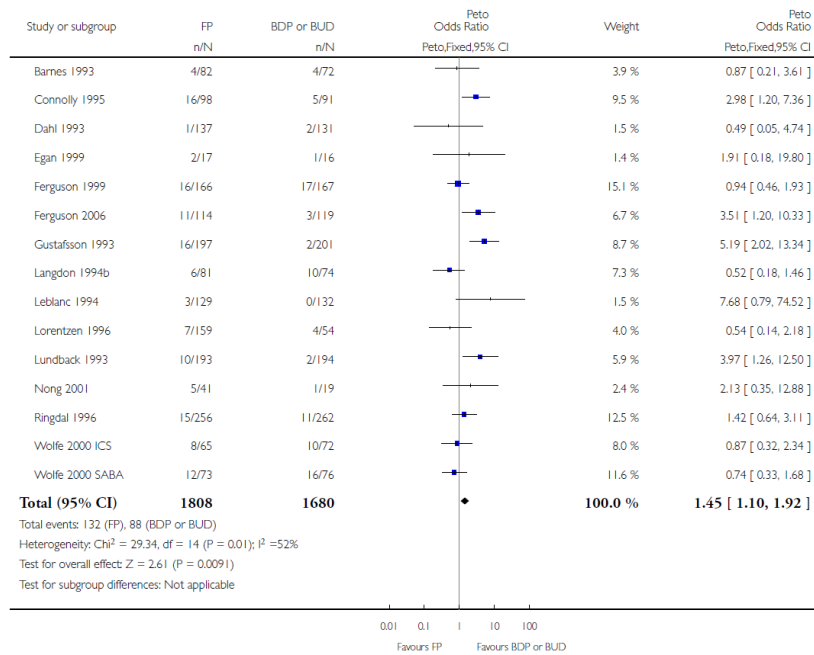
Dor na garganta/faringite: Peto OR 1,45 (IC95% 1,1 a 1,92), quinze estudos, N=3.488.

Analysis I.59. Comparison I FP versus BDP or BUD, parallel group studies: dose ratio 1:2, Outcome 59 Sore throat/pharyngitis (No. of patients).

Review: Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children

Comparison: I FP versus BDP or BUD, parallel group studies: dose ratio 1:2

Outcome: 59 Sore throat/pharyngitis (No. of patients)



Candidíase oral: Peto OR 1,06 (IC95% 0,62 a 1,82), oito estudos, N=2.180.

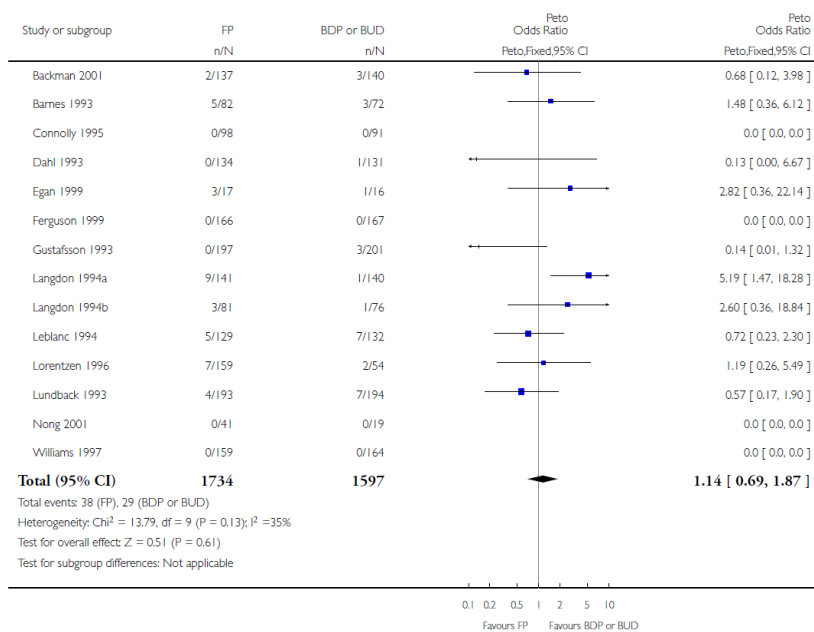
ATENÇÃO! DADOS NO TEXTO ACIMA NÃO CORRESPONDEM AOS DADOS DA TABELA APRESENTADA ABAIXO (ERRO NA SOLICITAÇÃO DO DEMANDANTE).

Analysis I.58. Comparison I FP versus BDP or BUD, parallel group studies: dose ratio 1:2, Outcome 58 Oropharyngeal candidiasis (No. of patients).

Review: Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children

Comparison: I FP versus BDP or BUD, parallel group studies: dose ratio 1:2

Outcome: 58 Oropharyngeal candidiasis (No. of patients)



Tosse: Peto OR 1,20 (IC95% 0,82 a 1,75), nove estudos, N=1.981.

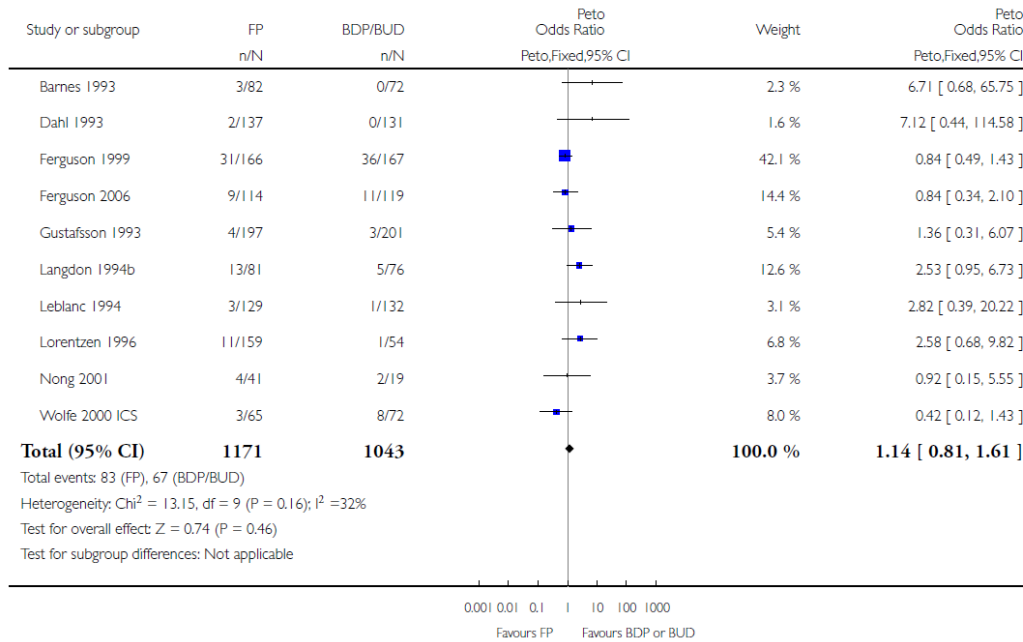
ATENÇÃO! DADOS NO TEXTO ACIMA NÃO CORRESPONDEM AOS DADOS DA TABELA APRESENTADA ABAIXO (ERRO NA SOLICITAÇÃO DO DEMANDANTE).

Analysis 1.62. Comparison 1 FP versus BDP or BUD, parallel group studies: dose ratio 1:2, Outcome 62 Cough.

Review: Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children

Comparison: 1 FP versus BDP or BUD, parallel group studies: dose ratio 1:2

Outcome: 62 Cough



Qualquer evento adverso: Peto OR 1,01 (IC95% 0,85 a 1,21), nove estudos, N=2.364.

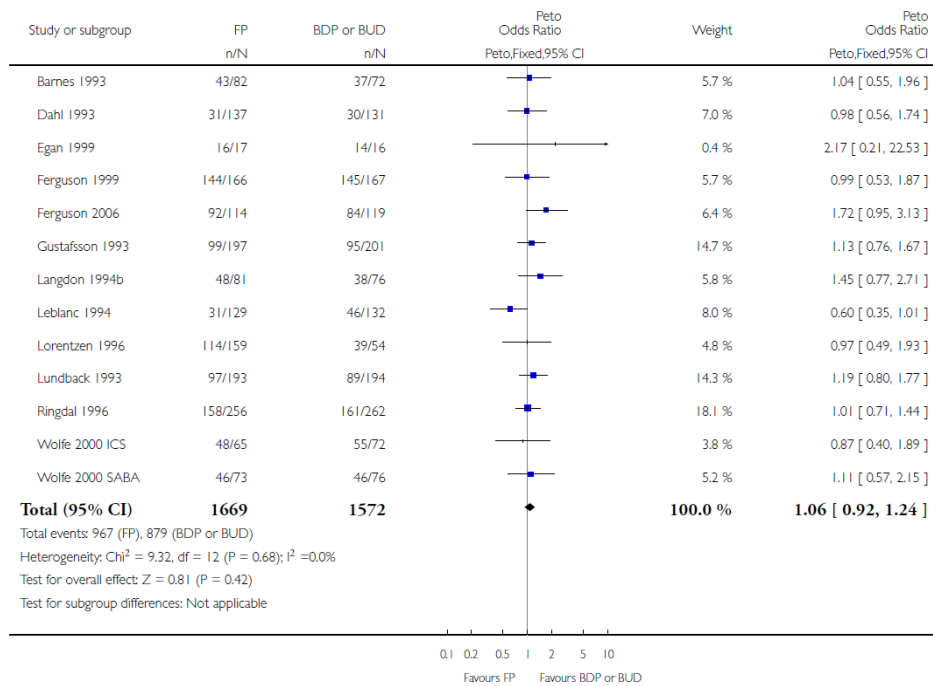
ATENÇÃO! DADOS NO TEXTO ACIMA NÃO CORRESPONDEM AOS DADOS DA TABELA APRESENTADA ABAIXO (ERRO NA SOLICITAÇÃO DO DEMANDANTE).

Analysis 1.67. Comparison 1 FP versus BDP or BUD, parallel group studies: dose ratio 1:2, Outcome 67 Any adverse event.

Review: Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children

Comparison: 1 FP versus BDP or BUD, parallel group studies: dose ratio 1:2

Outcome: 67 Any adverse event



Abandonos por reação adversa: Peto OR 0,99 (IC95% 0,68 a 1,44), oito estudos, N=3.106.

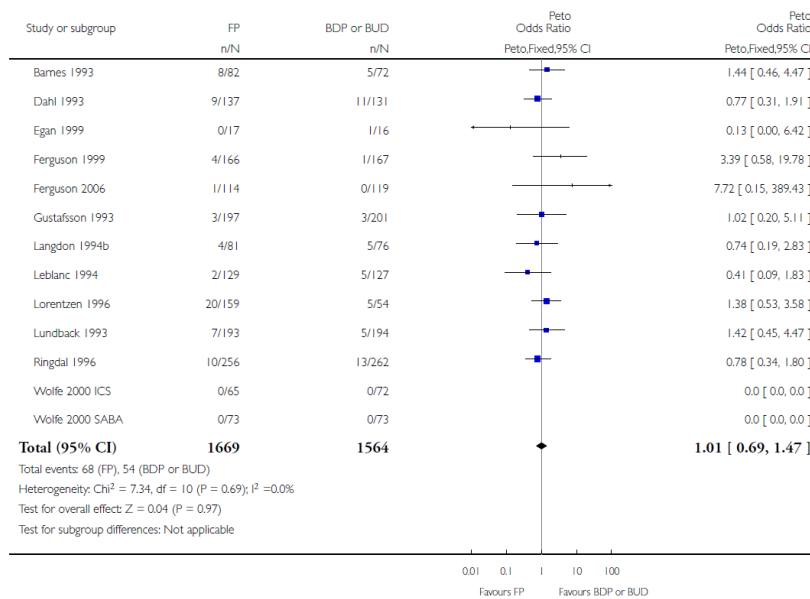
ATENÇÃO! DADOS NO TEXTO ACIMA NÃO CORRESPONDEM AOS DADOS DA TABELA APRESENTADA ABAIXO (ERRO NA SOLICITAÇÃO DO DEMANDANTE).

Analysis 1.69. Comparison 1 FP versus BDP or BUD, parallel group studies: dose ratio 1:2, Outcome 69 Withdrawal due to adverse events.

Review: Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children

Comparison: 1 FP versus BDP or BUD, parallel group studies: dose ratio 1:2

Outcome: 69 Withdrawal due to adverse events



EVIDÊNCIAS DE EFICÁCIA PRÓPRIAS

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

EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS BASEADAS NA LITERATURA CIENTÍFICA

Não foram apresentadas evidências econômicas baseadas na literatura científica.

EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS PRÓPRIAS

- **POPULAÇÃO-ALVO**

A população de interesse nessa análise farmacoeconômica é composta de crianças (a partir de cinco anos) e adultos, diagnosticados com asma persistente moderada a grave. A idade mínima em crianças (cinco anos) foi determinada devido à incerteza no diagnóstico em crianças com menos de 5 anos, já que várias doenças podem se apresentar com sintomas obstrutivos de vias aéreas, frequentemente de caráter intermitente e transitórios tornando o diagnóstico incerto(1).

- **DESENHO DO ESTUDO**

Como na revisão sistemática realizada a espelho dos resultados já encontrados por outras agências de avaliação de tecnologia em saúde, [(National Institute for Health and Clinical Excellence -NICE. Inhaled corticosteroids for the treatment of chronic asthma in children under the age of 12 years. 2008) e (National Institute for Health and Clinical Excellence -NICE. Inhaled corticosteroids for the treatment of chronic asthma in adults and in children aged 12 years and over. 2007)] não detectamos diferenças em relação à eficácia e segurança entre os corticoides inalatórios estudados se optou por realizar uma análise de custo-minimização.

O modelo (Figura 1, Figura 2, Figura 3 e Figura 4) foi construído utilizando técnicas de análise de decisão.

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

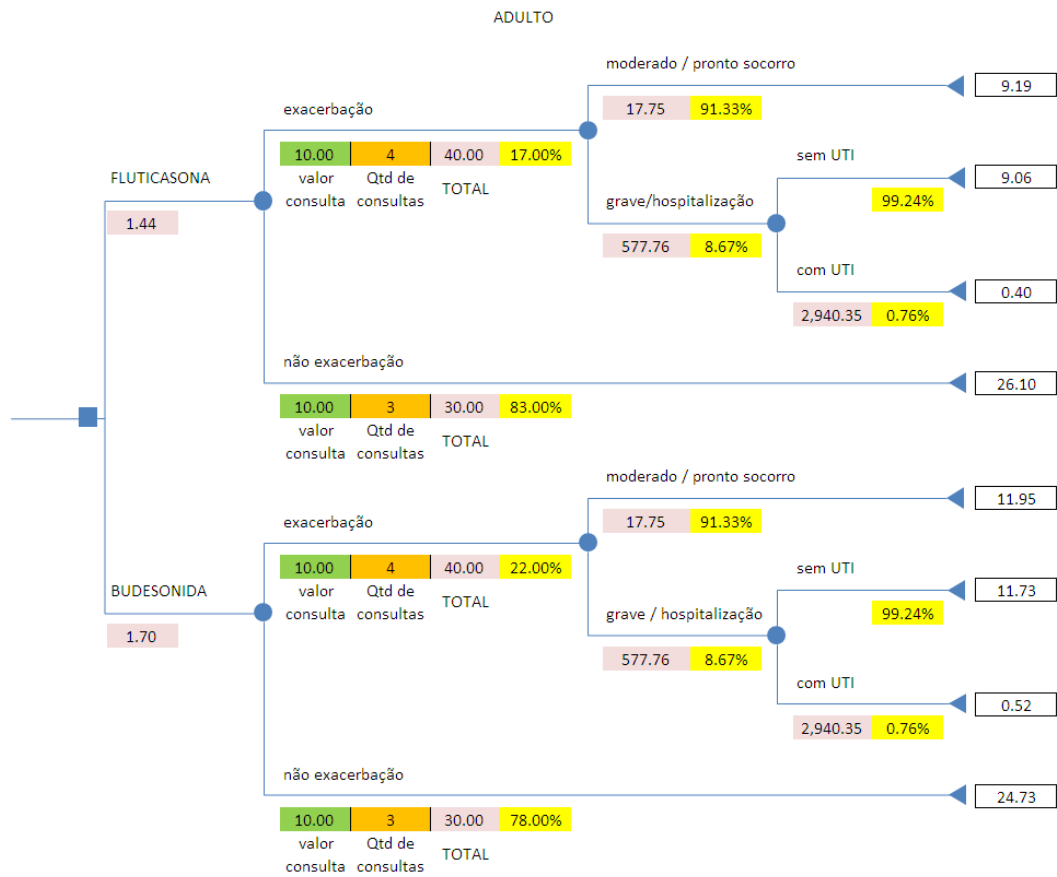


FIGURA 1: MODELO DE ÁRVORE DE DECISÃO - FLUTICASONA VS BUDESONIDA (PÓ INALATÓRIO).

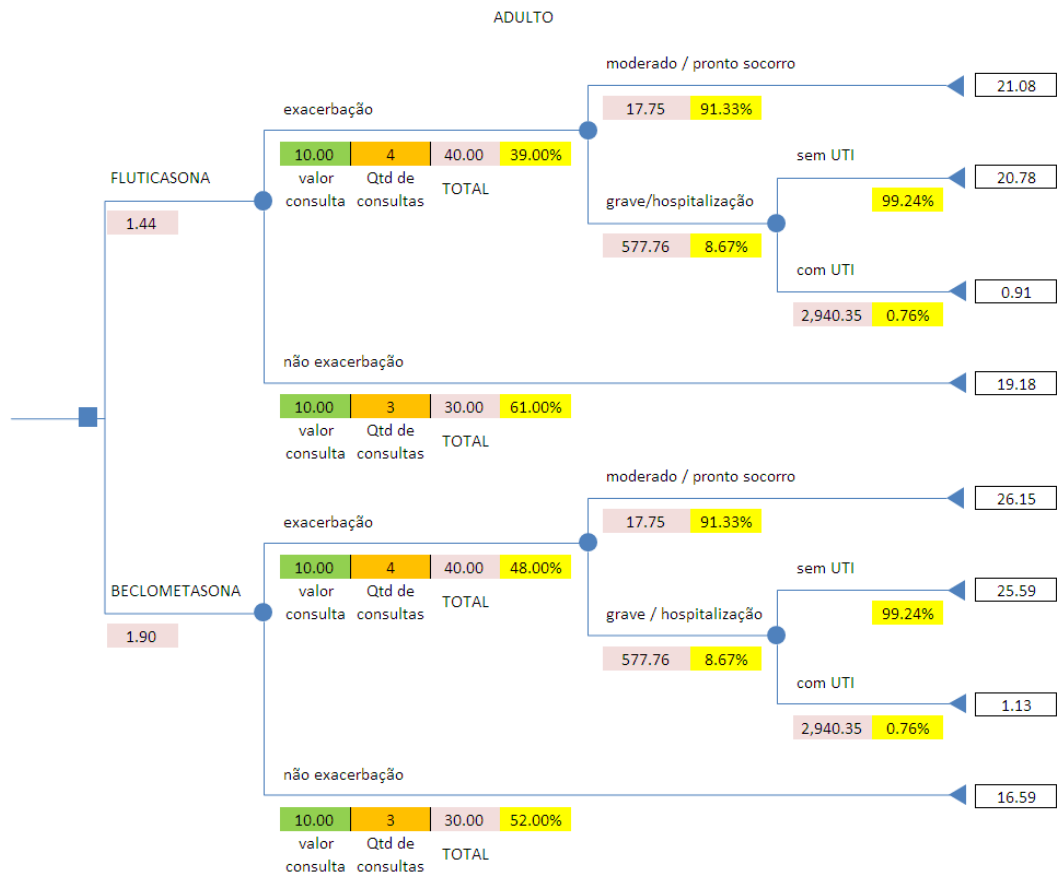


FIGURA 2: MODELO DE ÁRVORE DE DECISÃO - FLUTICASONA VS BECLOMETASONA (PÓ INALATÓRIO).

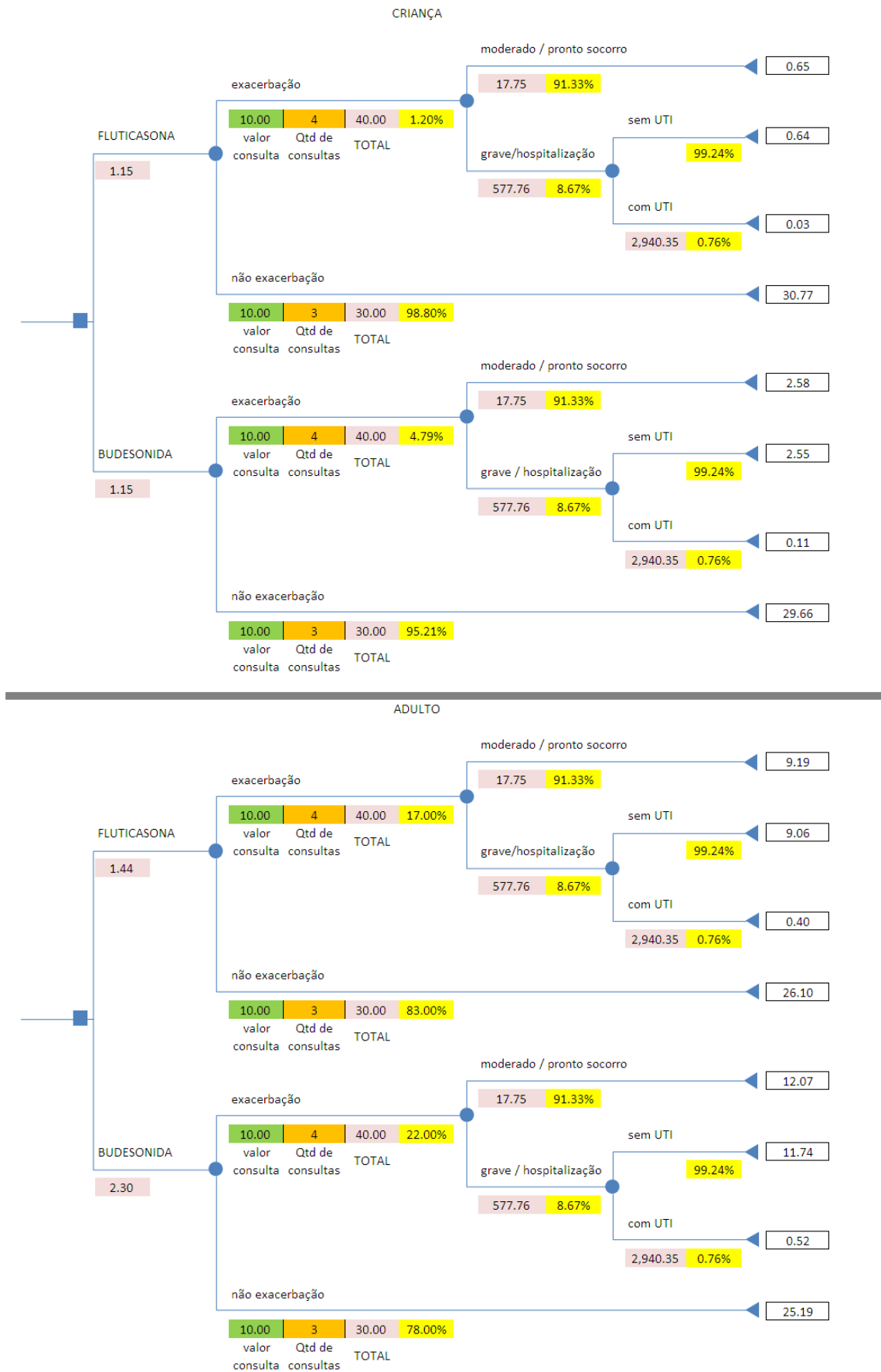


FIGURA 3: MODELO DE ÁRVORE DE DECISÃO - FLUTICASONA VS BUDESONIDA (SPRAY).

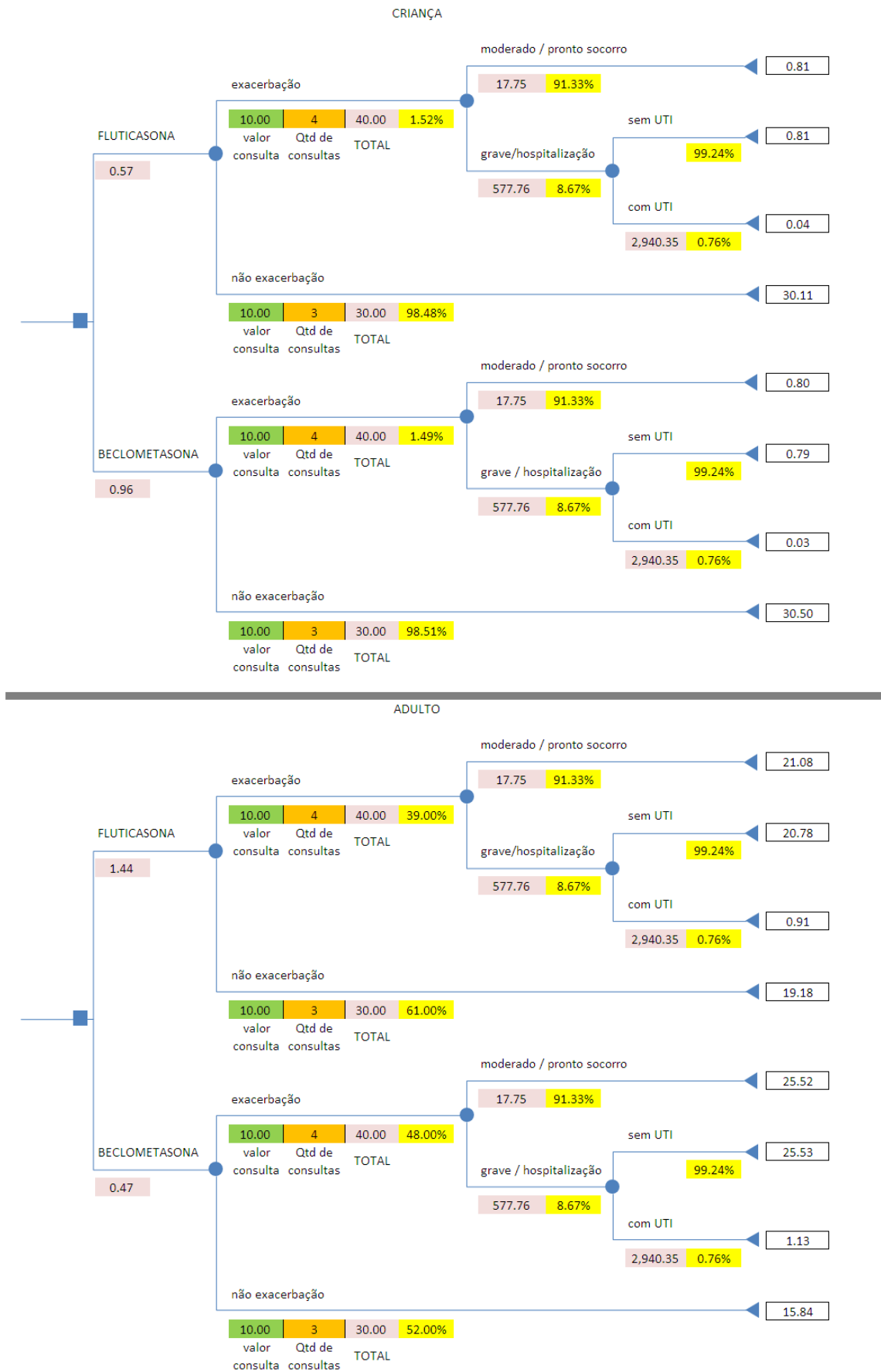


FIGURA 4: MODELO DE ÁRVORE DE DECISÃO - FLUTICASONA VS BECLOMETASONA (SPRAY).

ATENÇÃO! NESTE PONTO DO TEXTO VALE RESSALTAR A INCOERÊNCIA DA ANÁLISE DO DEMANDANTE QUE UTILIZOU CUSTO-MINIMIZAÇÃO ALEGANDO IGUAL EFETIVIDADE CLÍNICA ENTRE AS MEDICAÇÕES, PORÉM, CONSIDEROU FREQUÊNCIAS DE EXACERBAÇÕES DIFERENTES ESTRE AS MEDICAÇÕES. ESTA INCOERÊNCIA FICA AINDA MAIS PATENTE QUANDO O DEMANDANTE UTILIZA DIFERENTES VALORES DE EXACERBAÇÃO PARA A MESMA MEDICAÇÃO QUANDO EM COMPARAÇÃO COM MEDICAÇÕES DIFERENTES – VER FIGURA 1 E 2 EM QUE O NÚMERO DE EXACERBAÇÕES EM PACIENTES RECEBENDO FLUTICASONA VAI DE 17% PARA 39%.

- **MODELAGEM**

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

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

- **TIPO DE ANÁLISE**

Como já referimos, o tipo de análise utilizada foi a de custo-minimização. Este tipo de análise se baseia no princípio de equivalência clínica entre os comparadores, por nós demonstrada na revisão sistemática, onde somente os custos de tratamento das alternativas são usados como parâmetro de decisão. A justificativa de utilização desta análise foi descrita em detalhes no item III, Eficácia Clínica.

- **DESCRIÇÃO DAS INTERVENÇÕES COMPARADAS**

Os medicamentos comparados ao Flixotide® (fluticasona) foram a beclometasona e a budesonida que são os corticoides inalatórios adotados no SUS. Foram comparados os tratamentos com corticoides inalatórios em doses altas em pacientes, adultos asmáticos classificados como moderados/graves. E em doses médias/altas em crianças asmáticas classificadas como moderadas/graves.

As doses dos corticoides inalatórios utilizados em nosso modelo, fluticasona, beclometasona e budesonida seguiram as recomendações de equipotência da Diretriz de Asma de 2012 (5), da SBPT (Tabela 6 e Tabela 7):

TABELA 6: EQUIPOTÊNCIA DOS CORTICOIDES INALADOS EM ADULTOS.

EQUIPOTÊNCIA DOS CORTICOIDES INALADOS EM ADULTOS^A			
	Dose diária, µg		
Corticoides inalatórios	Baixa	Média	Alta^b
Budesonida	200-400	> 400-800	> 800-1.600
Dipropionato de beclometasona	200-500	> 500-1.000	> 1.000-2.000
Ciclesonida^c	80-160	> 160-320	> 320-1.280
Furoato de mometasona^c	200	≥ 400	> 800
Propionato de fluticasona	100-250	> 250-500	> 500-1.000

^aComparações baseadas em dados de eficácia.
^bPacientes em uso de altas doses, exceto por curtos períodos de tempo, devem ser encaminhados a especialista para considerar associações alternativas de drogas controladoras. As doses máximas recomendadas são arbitrárias, mas o uso prolongado está associado ao aumento do risco de efeitos sistêmicos. ^cDose diária única.

TABELA 7: EQUIPOTÊNCIA DOS CORTICOIDES INALADOS EM CRIANÇAS.

EQUIPOTÊNCIA DOS CORTICOIDES INALADOS EM CRIANÇAS			
	Dose diária, µg		
Corticoides inalatórios	Baixa	Média	Alta^b
Dipropionato de beclometasona	100-200	> 200-400	> 400
Budesonida	100-200	> 200-400	> 400
Budesonida nebulizada	150-500	> 500-1.000	> 1.000
Ciclesonida^c	80-160	> 160-320	> 320-1.280
Furoato de mometasona^c	100	≥ 200	> 400
Propionato de fluticasona	100-200	> 200-500	> 500

^aComparações baseadas em dados de eficácia.
^bPacientes em uso de altas doses, exceto por curtos períodos de tempo, devem ser encaminhados a especialista para considerar associações alternativas de drogas controladoras. As doses máximas recomendadas são arbitrárias, mas o uso prolongado está associado ao aumento do risco de efeitos sistêmicos. ^cDose diária única.

As doses de fluticasona, budesonida e beclometasona utilizadas no modelo para adultos e crianças estão na Tabela 8 e na Tabela 9.

TABELA 8: DOSES DOS CORTICOIDES INALADOS UTILIZADOS NO MODELO.

DOSES DOS CORTICOIDES INALATÓRIOS - FLUTICASONA VS BECLOMETASONA		
Estudos	Fluticasona	Beclometasona
Adultos	1.000µg/dia	2.000µg/dia
Crianças	200µg/dia	400µg/dia

TABELA 9: DOSES DOS CORTICOIDES INALADOS UTILIZADOS NO MODELO.

DOSES DOS CORTICOIDES INALATÓRIOS - FLUTICASONA VS BUDESONIDA		
Estudos	Fluticasona	Budesonida
Adultos	1.000µg/dia	1.600 µg/dia
Crianças	400µg/dia	800µg/dia

ATENÇÃO! O DEMANDANTE NÃO JUSTIFICA O PORQUÊ DA DOSE DA FLUTICASONA ESTAR DIFERENTE NAS CRIANÇAS NA Tabela 8 E Tabela 9

- **PERSPECTIVA DO ESTUDO**

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

- **HORIZONTE TEMPORAL**

O horizonte temporal utilizado nas análises foi de 1 ano.

- **CARACTERIZAÇÃO E MENSURAÇÃO DOS RESULTADOS**

EFICÁCIA CLÍNICA

Vide item III, Relatório técnico com as evidências científicas relativas à eficácia, efetividade e segurança, comparativas em relação a tecnologias já incorporadas.

MEDIDAS INTERMEDIÁRIAS E FINALÍSTICAS

Vide item III, Relatório técnico com as evidências científicas relativas à eficácia, efetividade e segurança, comparativas em relação a tecnologias já incorporadas.

MEDIDAS DE QUALIDADE DE VIDA EM SAÚDE

Medidas de qualidade de vida em saúde não foram utilizadas nesta análise farmacoeconômica. Para maiores detalhes sobre a seleção do tipo de análise e desfechos, assim como suas respectivas justificativas, vide item IV, Tipo de Análise e item III, Desfechos.

PARÂMETROS DE SEGURANÇA DOS COMPARADORES

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

Mais informações, Vide item III, Relatório técnico com as evidências científicas relativas à eficácia, efetividade e segurança, comparativas em relação a tecnologias já incorporadas.

- **QUANTIFICAÇÃO E CUSTEIO DE RECURSOS**

Os dados econômicos de utilização de recursos médicos foram extraídos do DATASUS (custos de tratamentos). Os dados dos desfechos dos tratamentos (porcentagem de pacientes

com exacerbações) utilizados na análise derivaram dos estudos clínicos randomizados da revisão sistemática, vide Tabela 4.

Os custos dos medicamentos disponibilizados pelo Ministério da Saúde (beclometasona e budesonida) foram acessados por meio do Banco de Preços em Saúde e foram utilizados os valores médio, mínimo e máximo informados para as licitações no período de 21/02/2011 a 01/08/2012 (Tabela 10, Tabela 11, Tabela 12, Tabela 13).

As apresentações avaliadas na comparação de custo-minimização foram:

- a) Beclometasona: cápsula inalante ou pó inalante de 50 mcg, 200 mcg e 400 mcg e spray de 50 mcg e 250 mcg.
- b) Budesonida: cápsula inalante de 200 mcg e 400 mcg e pó inalante ou aerossol bucal de 200 mcg.
- c) Flixotide® (fluticasona): Diskus (pó inalante) de 250 mcg e Spray (aerossol bucal) de 50mcg e 250mcg.

Para o medicamento Flixotide® (fluticasona) foi utilizado o preço proposto para incorporação (PPI), calculado da seguinte forma:

PPI = PMVG incidido de DC:

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

PPI = R\$ 0,360 (por dose pó inalatório de 250 mcg) ou R\$ 21,60 por 60 doses;

PPI = R\$ 0,360 (por dose spray de 250 mcg) ou R\$ 21,60 por 60 doses;

PPI = R\$ 0,143 (por dose spray de 50 mcg) ou R\$ 17,16 por 120 doses.

Onde:

CAP = Coeficiente de adequação de preço

DC = Desconto comercial

ICMS = Imposto sobre circulação de mercadorias e prestação de serviços

PF = Preço de fábrica

PMVG = Preço máximo de venda ao governo

PPI = Preço proposto para incorporação

Custos – Corticoides Inalatórios

- COMPARAÇÃO FLUTICASONA VERSUS BUDESONIDA (ADULTOS)

Conforme descrito no Item Descrição das Intervenções Comparadas, consideramos as doses dos corticoides inalatórios Flixotide (fluticasona) e budesonida extraídas do ensaio clínico randomizado Ayres et al., 1995. Calculamos os custos dos tratamentos com as doses

totais de 1600mcg/dia (Budesonida) e 1000 mcg/dia (Fluticasona). As apresentações de 400mcg (budesonida) e 250mcg (fluticasona) serviram de base para o cálculo. Consideramos para ambas as formulações (pó inalante e spray) o preço proposto para incorporação.

TABELA 10: CUSTOS DIRETOS DO TRATAMENTO DE PACIENTES ASMÁTICOS (ADULTOS) PARA TODAS AS MODALIDADES DE ATENDIMENTO À SAÚDE.

MEDICAMENTO	DOSE(µg)/DIA	APRESENTAÇÃO (µg)	QTD DOSE	PREÇO DOSE			PREÇO/DIA
				MÍNIMO	MÉDIA	MÁXIMO	
Budesonida (pó inalatório)	1600	400	4	0,420	0,425	1,620	1,70
Fluticasona (pó inalatório)	1000	250	4	-	0,360	-	1,44
Budesonida (spray)	1600	200	8	0,193	0,288	0,490	2,30
Fluticasona (spray)	1000	250	4	-	0,360	-	1,44

Comparação fluticasona versus budesonida (Crianças)

Consideramos as doses dos corticoides inalatórios Flixotide (fluticasona) e budesonida extraídas do ensaio clínico randomizado Ferguson et al.(41). De acordo com as recomendações das diretrizes (1;5) de asma e equipotência entre corticoides descritas acima, calculamos os custos dos tratamentos com as doses totais de 800mcg/dia (Budesonida) e 400mcg/dia (Fluticasona). Utilizamos as apresentações de 200mcg (budesonida) e 50mcg (fluticasona) para o cálculo. Consideramos a formulação spray e o preço proposto para incorporação.

TABELA 11: CUSTOS DIRETOS DO TRATAMENTO DE PACIENTES ASMÁTICOS (CRIANÇAS) PARA TODAS AS MODALIDADES DE ATENDIMENTO À SAÚDE.

MEDICAMENTO	DOSE(µg)/DIA	APRESENTAÇÃO (µg)	QTD DOSE	PREÇO DOSE*			PREÇO/DIA
				MÍNIMO	MÉDIA	MÁXIMO	
Budesonida spray	800	200	4	0,193	0,288	0,490	1,15
Fluticasona spray	400	50	8		0,143		1,15

- **COMPARAÇÃO FLUTICASONA VERSUS BECLOMETASONA (ADULTOS)**

Consideramos as doses dos corticoides inalatórios Flixotide® (fluticasona) e beclometasona extraídas do ensaio clínico randomizado Lorentzen et al.(47). De acordo com as recomendações das diretrizes (1;5) e equipotência entre corticoides descritas acima, calculamos os custos dos tratamentos com as doses totais de 2000mcg/dia (beclometasona) e 1000mcg/dia (Fluticasona). Utilizamos as apresentações de 200mcg (beclometasona) e 250mcg (fluticasona) para o cálculo. Consideramos para ambas as formulações (pó inalante e spray) o preço proposto para incorporação.

TABELA 12: CUSTOS DIRETOS DO TRATAMENTO DE PACIENTES ASMÁTICOS (ADULTO) PARA TODAS AS MODALIDADES DE ATENDIMENTO À SAÚDE.

MEDICAMENTO	DOSE(µg)/DIA	APRESENTAÇÃO (µg)	QTD DOSE	PREÇO DOSE			PREÇO/DIA
				MÍNIMO	MÉDIA	MÁXIMO	
Beclometasona (pó inalatório)	2000	200	10	0,119	0,190	0,195	1,90
Fluticasona (pó inalatório)	1000	250	4	-	0,360	-	1,44
Beclometasona (spray)	2000	250	8	0,057	0,059	0,199	0,47
Fluticasona (spray)	1000	250	4	-	0,360	-	1,44

- **COMPARAÇÃO FLUTICASONA VERSUS BECLOMETASONA (CRIANÇAS)**

Consideramos as doses dos corticoides inalatórios Flixotide® (fluticasona) e beclometasona extraídas do ensaio clínico randomizado Gustafsson et al., 1993. De acordo com as recomendações das diretrizes (1;5) e equipotência entre corticoides descritas acima, calculamos os custos dos tratamentos com as doses totais de 400mcg/dia (beclometasona) e 200mcg/dia (Fluticasona). Utilizamos as apresentações de 200mcg (beclometasona) e 50mcg (fluticasona) para o cálculo. Consideramos a formulação spray e o preço proposto para incorporação.

TABELA 13: CUSTOS DIRETOS DO TRATAMENTO DE PACIENTES ASMÁTICOS (CRIANÇAS) PARA TODAS AS MODALIDADES DE ATENDIMENTO À SAÚDE.

MEDICAMENTO	DOSE(µg)/DIA	APRESENTAÇÃO (µg)	QTD DOSE	PREÇO DOSE			PREÇO/DIA
				MÍNIMO	MÉDIA	MÁXIMO	
Beclometasona (spray)	400	50	8	0,092	0,120	0,150	0,96
Fluticasona (spray)	200	50	4	-	0,143	-	0,57

ATENÇÃO! NÃO FICA CLARO O PORQUE DA POSOLOGIA PEDIÁTRICA DA FLUTICASONA SER DE 200 MICROGRAMAS DIÁRIO QUANDO EM COMPARAÇÃO À BECLOMETASONA E DE 400 MICROGRAMAS DIÁRIOS QUANDO EM COMPARAÇÃO À BUDESONIDA.

- **CUSTOS – SERVIÇOS DE SAÚDE**

Os custos associados aos recursos médicos consumidos pela população de interesse e utilizados na análise de custo-minimização provieram do DATASUS. O percentual de entradas nos serviços de emergência, de hospitalizações e a necessidade de encaminhamento para a Unidade de Terapia Intensiva foram também calculados a partir dos dados extraídos do DATASUS para o ano de 2011.

Os dados foram obtidos por meio de consultas feitas em dois segmentos de dados do DATASUS, nas Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APACs) e o outro nas Autorizações de Internação Hospitalar (AIHs). Nas APACs o filtro inicial se referiu aos CIDs relacionados à asma. Consideramos, então, os CIDs “J45.0”, “J45.1”, “J45.8”, “J45.9”. Após este filtro inicial foi aplicado um segundo filtro que se referia aos procedimentos relacionados à asma e que estão no ANEXO 2. Com os filtros aplicados, os dados: quantidade de

procedimentos aprovados, número de pacientes e custos aprovados foram importados para o Excel. Alguns procedimentos que estavam com valores zerados, não foram considerados ao calcular a média dos custos ambulatoriais, pois deslocariam a média para a esquerda, não representando a realidade brasileira.

Em relação aos dados referentes às AIHs, foi aplicado apenas o filtro com os CIDs “J45.0”, “J45.1”, “J45.8”, “J45.9, se considerando todos os procedimentos relacionados ao tratamento. Os dados extraídos foram os custos de serviços hospitalares, custos de UTI, número de pacientes, data de nascimento do paciente, município de residência, sexo e número de dias na UTI. A partir do número de dias na UTI de cada paciente, foi possível obter a porcentagem de pessoas internadas que foram direcionadas para a UTI. Com o intuito de minimizar o número de dados duplicados utilizamos um filtro que considerava o conjunto data de nascimento, sexo e município de residência e se assumiu que valores iguais se referiam a um mesmo paciente. Desta forma, se removeu valores duplicados, se obtendo o máximo possível de “pacientes únicos” para esta massa de dados. Esse procedimento foi realizado apenas para o cálculo do número de pacientes.

Por meio dos dados obtidos do sistema SIASUS (Sistema de Informações Ambulatoriais) para os CIDs relacionados à asma foi determinado o total de pacientes asmáticos atendidos nos ambulatórios do SUS no ano de 2011 e após exclusão dos pacientes com valor zero para cada APAC, foi determinada a média dos custos relacionados a procedimentos ambulatoriais. A partir dos dados das AIHs do mesmo ano, após filtro para minimização do número de pacientes duplicados, obtivemos o número de pacientes hospitalizados e de pacientes hospitalizados encaminhados para a UTI. A Tabela 14 apresenta o número total de pacientes em casa modalidade de atendimento à saúde e a porcentagem de pacientes em cada modalidade no ano de 2011.

TABELA 14: NÚMERO TOTAL DE PACIENTES ASMÁTICOS EM CADA MODALIDADES DE ATENDIMENTO À SAÚDE.

NÚMERO DE PACIENTES		
Serviços de Saúde	DATASUS	DATASUS (%)
Total de pacientes	1.666.780	100%
Total de pacientes hospitalizados	144.445	8,67%
Total de pacientes hospitalizados e internados na UTI	1.101	0,76%

A média dos custos associados aos serviços de atendimento à saúde obtida nas APACs e AIHS e que são utilizadas no modelo são apresentados na Tabela 15.

TABELA 15: CUSTOS DIRETOS DO TRATAMENTO DE PACIENTES ASMÁTICOS PARA TODAS AS MODALIDADES DE ATENDIMENTO À SAÚDE.

CUSTOS –MODALIDADES DE ATENDIMENTO À SAÚDE			
Serviços de Saúde	Médio	Mínimo	Máximo
Consultas	R\$ 10,00	-	-
Pronto-Socorro	R\$ 17,75	-	R\$ 3.085,50
Hospitalização	R\$ 577,76	R\$ 40,28	R\$ 50.649,09
Unidade de Terapia Intensiva	R\$ 2.904,35	-	R\$ 50.098,03

O custo de uma consulta para pacientes asmáticos atendidos pelo SUS foi obtido no SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP)*, por intermédio da consulta ao código 03.01.01.007-2 – Consulta Médica em Atenção Especializada. *<http://sigtap.datasus.gov.br/>

O Ministério da Saúde⁷ recomenda que pacientes com asma devam ser reavaliados a cada 1-6 meses, conforme o estado de controle. A cada retorno, se deve avaliar a adesão e a tolerância ao tratamento, a ocorrência de sintomas e a função pulmonar. Porém, asmáticos graves necessitam de avaliações de função pulmonar mais frequentes, pelo menos semestralmente.

No modelo foi utilizado o número médio de três consultas médicas por ano para acompanhamento do braço de pacientes asmáticos que não apresentaram exacerbações e 4 consultas médicas para acompanhamento do braço de pacientes que apresentaram exacerbação.

- **TAXA DE DESCONTO**

Não utilizamos taxa de desconto, pois de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliações Econômicas de Tecnologia em Saúde, a taxa de desconto deve ser utilizada quando o universo temporal de análise for superior a 1 ano.

- **RESULTADOS**

Caso base (base case)

De acordo com a análise de custo, nas condições fixadas, a utilização de Flixotide® (fluticasona) poderia gerar uma redução de custo total diário por paciente adulto, com a apresentação pó inalatório, de R\$ 7,50 em relação ao medicamento beclometasona e de R\$ 4,17 em relação à budesonida. Com a apresentação spray, essa redução poderia ser de aproximadamente R\$ 0,37 e R\$ 6,07, crianças e adultos, respectivamente em relação ao medicamento beclometasona e de R\$ 2,81 e R\$ 4,77 em relação à budesonida. As Tabela 16, Tabela 17, Tabela 18 e Tabela 19 mostram os custos totais por paciente de cada alternativa comparada.

TABELA 16: APRESENTAÇÃO - PÓ INALATÓRIO. COMPARAÇÃO DE CUSTOS TOTAIS ENTRE OS TRATAMENTOS COM FLIXOTIDE® (FLUTICASONA) E BECLOMETASONA.

CUSTOS TOTAIS - FLUTICASONA VS BECLOMETASONA (BDP)			
	Medicamento	Custo Tratamento	Diferença Fluticasona - BDP
Adultos	Fluticasona	R\$ 61,95	-R\$ 7,50
	Beclometasona	R\$ 69,46	

TABELA 17: APRESENTAÇÃO - PÓ INALATÓRIO. COMPARAÇÃO DE CUSTOS TOTAIS ENTRE OS TRATAMENTOS COM FLIXOTIDE® (FLUTICASONA) E BUDESONIDA.

CUSTOS TOTAIS - FLUTICASONA VS BUDESONIDA (BUD)			
	Medicamento	Custo Tratamento	Diferença Fluticasona - BUD
Adultos	Fluticasona	R\$ 44,74	-R\$ 4,17
	Budesonida	R\$ 48,91	

TABELA 18: APRESENTAÇÃO – SPRAY. COMPARAÇÃO DE CUSTOS TOTAIS ENTRE OS TRATAMENTOS COM FLIXOTIDE® (FLUTICASONA) E BECLOMETASONA.

CUSTOS TOTAIS - FLUTICASONA VS BECLOMETASONA (BDP)			
	Medicamento	Custo Tratamento	Diferença Fluticasona - BDP
Crianças	Fluticasona	R\$ 31,76	-R\$ 0,37
	Beclometasona	R\$ 32,13	
Adultos	Fluticasona	R\$ 61,95	-R\$ 6,07
	Beclometasona	R\$ 68,03	

TABELA 19: APRESENTAÇÃO SPRAY - COMPARAÇÃO DE CUSTOS TOTAIS ENTRE OS TRATAMENTOS COM FLIXOTIDE® (FLUTICASONA) E BUDESONIDA.

CUSTOS TOTAIS - FLUTICASONA VS BUDESONIDA (BUD)			
	Medicamento	Custo Tratamento	Diferença Fluticasona - BUD
Crianças	Fluticasona	R\$ 32,09	-R\$ 2,81
	Budesonida	R\$ 34,90	
Adultos	Fluticasona	R\$ 44,74	-R\$ 4,77
	Budesonida	R\$ 49,51	

- ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

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

As análises de sensibilidade são baseadas na modificação de parâmetros clínicos e econômicos básicos no modelo para testar a estabilidade das conclusões quando se varia os valores dos parâmetros.

Este procedimento consiste em alterar os parâmetros do modelo modificando os seus valores para outros plausíveis e verificando o efeito no resultado global da análise. Se a estratégia em estudo permanecer estável ao longo da variação de valores plausíveis para um dado parâmetro então, o resultado do modelo é insensível à variação daquele parâmetro. O modelo foi recalculado com ajustes univariáveis. A análise de sensibilidade univariável foi realizada para todos seguintes parâmetros do modelo:

PARÂMETROS CLÍNICOS

- a. Proporção de pacientes tratados com Fluticasona e que tiveram exacerbação;
- b. Proporção de pacientes tratados com Beclometasona e que tiveram exacerbação;
- c. Proporção de pacientes tratados com Budesonida e que tiveram exacerbação;
- d. Proporção de pacientes tratados com Fluticasona e que foram hospitalizados;
- e. Proporção de pacientes tratados com Beclometasona e que foram hospitalizados;
- f. Proporção de pacientes tratados com Budesonida e que foram hospitalizados;
- g. Proporção de pacientes tratados com Fluticasona e que foram hospitalizados e encaminhados para UTI;
- h. Proporção de pacientes tratados com Beclometasona e que foram hospitalizados e encaminhados para UTI;
- i. Porcentagem de pacientes tratados com Budesonida e que foram hospitalizados e encaminhados para UTI;
- j. Número de consultas para os pacientes que não apresentaram exacerbações que foram tratados com Fluticasona;
- k. Número de consultas para os pacientes que não apresentaram exacerbações que foram tratados com Beclometasona;
- l. Número de consultas para os pacientes que não apresentaram exacerbações que foram tratados com Budesonida;

Parâmetros Econômicos

- a. Custo dos medicamentos utilizados no tratamento;

- b. Custo da consulta para pacientes não exacerbados;
- c. Custo das hospitalizações;
- d. Custo das hospitalizações que tiveram também internação em UTI.

O estudo proposto divide as comparações devido aos dados apresentados na literatura, essa divisão consiste em “Fluticasona x Budesonida” e “Fluticasona x Beclometasona”, esses dois grandes grupos ainda são separados em três subgrupos sendo eles, adultos apresentação em pó, crianças apresentação em spray e adultos apresentação em spray. A análise de sensibilidade foi realizada para cada subgrupo, os valores obtidos são apresentados nas tabelas a seguir (Tabela 20, Tabela 21, Tabela 22, Tabela 23, Tabela 24, Tabela 25). A diferença de custos citada nas tabelas se refere a possível redução de custos no cenário proposto para o Flixotide® (fluticasona).

TABELA 20: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DA COMPARAÇÃO ENTRE A FLUTICASONA E A BUDESONIDA EM ADULTOS COM A APRESENTAÇÃO DE PÓ INALATÓRIO.

DESCRIÇÃO	VALOR BASE		AJUSTE				CUSTO TOTAL				DIFERENÇA CUSTOS	
			limite mínimo		limite máximo		limite mínimo		limite máximo		limite mínimo	limite máximo
	FF	BUD	FF	BUD	FF	BUD	FF	BUD	FF	BUD		
% de pacientes com exacerbações	17,0%	22,0%	13,6%	17,6%	20,4%	26,4%	42,08	45,47	47,40	52,36	3,39	4,95
% de pacientes hospitalizados	8,67%		6,94%		10,40%		43,02	46,69	46,46	51,13	3,67	4,68
% encaminhados para UTI	0,76%		0,61%		0,91%		44,67	48,83	44,81	49,00	4,15	4,19
Número de consultas para os pacientes que não apresentaram exacerbações	3		2		4		36,44	41,11	53,04	56,71	4,67	3,67
Número de consultas para os pacientes que apresentaram exacerbações	4		3		5		43,04	46,71	46,44	51,11	3,67	4,67
Preço dos medicamentos utilizados no tratamento;	1,44	1,70	1,15	1,36	1,73	2,04	44,45	48,57	45,03	49,25	4,12	4,22
Custo da consulta para pacientes não exacerbados;	10		8		12		38,40	42,47	51,08	55,35	4,07	4,27
Custo do pronto-socorro;	17,75		14,20		21,30		44,19	48,20	45,29	49,63	4,01	4,33
Custo das Hospitalizações;	577,76		462,21		693,31		43,04	46,71	46,44	51,12	3,67	4,67
Custo das Hospitalizações encaminhados para UTI;	2.940,35		2.352,28		3.528,42		44,67	48,83	44,81	49,00	4,15	4,19

TABELA 21: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DA COMPARAÇÃO ENTRE A FLUTICASONA E A BUDESONIDA EM CRIANÇAS COM A APRESENTAÇÃO SPRAY.

DESCRIÇÃO	VALOR BASE		AJUSTE				CUSTO TOTAL				DIFERENÇA CUSTOS	
			limite mínimo		limite máximo		limite mínimo		limite máximo		limite mínimo	limite máximo
	FF	BUD	FF	BUD	FF	BUD	FF	BUD	FF	BUD		
% de pacientes com exacerbações	1,20%	4,79%	0,96%	3,83%	1,45%	5,75%	31,33	34,15	31,71	35,65	2,81	3,94
% de pacientes hospitalizados	8,67%		6,94%		10,40%		31,40	34,41	31,64	35,38	3,01	3,74
% encaminhados para UTI	0,76%		0,61%		0,91%		31,52	34,88	31,53	34,92	3,36	3,39
Número de consultas para os pacientes que não apresentaram exacerbações	3		2		4		21,64	25,38	41,40	44,42	3,73	3,02
Número de consultas para os pacientes que apresentaram exacerbações	4		3		5		31,40	34,42	31,64	35,38	3,02	3,73
Preço dos medicamentos utilizados no tratamento;	0,58	1,15	0,46	0,92	0,69	1,38	31,40	34,67	31,63	35,13	3,27	3,50
Custo da consulta para pacientes não exacerbados;	10		8		12		25,49	28,80	37,54	41,00	3,31	3,45
Custo do pronto-socorro;	17,75		14,20		21,30		31,48	34,74	31,56	35,06	3,27	3,50
Custo das Hospitalizações;	577,76		462,21		693,31		31,40	34,42	31,64	35,38	3,02	3,74
Custo das Hospitalizações encaminhados para UTI;	2.940,35		2.352,28		3.528,42		31,51	34,88	31,52	34,92	3,37	3,40

TABELA 22: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DA COMPARAÇÃO ENTRE A FLUTICASONA E A BUDESONIDA EM ADULTOS COM A APRESENTAÇÃO SPRAY.

DESCRIÇÃO	VALOR BASE		AJUSTE				CUSTO TOTAL				DIFERENÇA CUSTOS	
			limite mínimo		limite máximo		limite mínimo		limite máximo		limite mínimo	limite máximo
	FF	BUD	FF	BUD	FF	BUD	FF	BUD	FF	BUD		
% de pacientes com exacerbações	17,0%	22,0%	13,6%	17,6%	20,4%	26,4%	42,08	46,07	47,40	52,96	3,99	5,55
% de pacientes hospitalizados	8,67%		6,94%		10,40%		43,02	47,29	46,46	51,73	4,27	5,28
% encaminhados para UTI	0,76%		0,61%		0,91%		44,67	49,43	44,81	49,60	4,75	4,79
Número de consultas para os pacientes que não apresentaram exacerbações	3		2		4		36,44	41,71	53,04	57,31	5,27	4,27
Número de consultas para os pacientes que apresentaram exacerbações	4		3		5		43,04	47,31	46,44	51,71	4,27	5,27
Preço dos medicamentos utilizados no tratamento;	1,44	2,30	1,15	1,84	1,73	2,76	44,45	49,06	45,03	49,98	4,60	4,95
Custo da consulta para pacientes não exacerbadados;	10		8		12		38,40	43,08	51,08	55,96	4,68	4,88
Custo do pronto-socorro;	17,75		14,20		21,30		44,19	48,80	45,29	50,23	4,61	4,94
Custo das Hospitalizações;	577,76		462,21		693,31		43,04	47,31	46,44	51,72	4,28	5,28
Custo das Hospitalizações encaminhados para UTI;	2.940,35		2.352,28		3.528,42		44,67	49,43	44,81	49,60	4,76	4,80

TABELA 23: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DA COMPARAÇÃO ENTRE A FLUTICASONA E A BECLOMETASONA EM ADULTOS COM A APRESENTAÇÃO PÓ INALATÓRIO.

DESCRIÇÃO	VALOR BASE		AJUSTE				CUSTO TOTAL				DIFERENÇA CUSTOS	
			limite mínimo		limite máximo		limite mínimo		limite máximo		limite mínimo	limite máximo
	FF	BDP	FF	BDP	FF	BDP	FF	BDP	FF	BDP		
% de pacientes com exacerbações	39,0%	48,0%	31,2%	38,4%	46,8%	57,6%	55,85	61,94	68,06	76,97	6,09	8,91
% de pacientes hospitalizados	8,67%		6,94%		10,40%		58,02	64,61	65,89	74,30	6,59	8,41
% encaminhados para UTI	0,76%		0,61%		0,91%		61,80	69,27	62,10	69,64	7,47	7,54
Número de consultas para os pacientes que não apresentaram exacerbações	3		2		4		55,85	64,26	68,05	74,66	8,40	6,60
Número de consultas para os pacientes que apresentaram exacerbações	4		3		5		58,05	64,66	65,85	74,26	6,60	8,40
Preço dos medicamentos utilizados no tratamento;	1,44	1,9	1,15	1,52	1,73	2,28	61,67	69,08	62,24	69,84	7,41	7,59
Custo da consulta para pacientes não exacerbadados;	10		8		12		55,17	62,50	68,73	76,42	7,32	7,68
Custo do pronto-socorro;	17,75		14,20		21,30		60,69	67,90	63,22	71,01	7,21	7,79
Custo das Hospitalizações;	577,76		462,21		693,31		58,05	64,65	65,86	74,26	6,60	8,40
Custo das Hospitalizações encaminhados para UTI;	2.940,35		2.352,28		3.528,42		61,80	69,27	62,10	69,64	7,47	7,54

TABELA 24: : ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DA COMPARAÇÃO ENTRE A FLUTICASONA E A BECLOMETASONA EM CRIANÇAS COM A APRESENTAÇÃO SPRAY.

DESCRIÇÃO	VALOR BASE		AJUSTE				CUSTO TOTAL				DIFERENÇA CUSTOS	
			limite mínimo		limite máximo		limite mínimo		limite máximo		limite mínimo	limite máximo
	FF	BDP	FF	BDP	FF	BDP	FF	BDP	FF	BDP		
% de pacientes com exacerbações	1,52%	1,49%	1,22%	1,19%	1,82%	1,79%	31,24	31,89	31,72	32,36	0,65	0,64
% de pacientes hospitalizados	8,67%		6,94%		10,40%		31,33	31,98	31,63	32,28	0,65	0,64
% encaminhados para UTI	0,76%		0,61%		0,91%		31,47	32,12	31,49	32,13	0,65	0,65
Número de consultas para os pacientes que não apresentaram exacerbações	3		2		4		21,63	22,27	41,33	41,98	0,64	0,65
Número de consultas para os pacientes que apresentaram exacerbações	4		3		5		31,33	31,98	31,63	32,27	0,65	0,64
Preço dos medicamentos utilizados no tratamento;	0,29	0,96	0,23	0,77	0,35	1,15	31,42	31,93	31,53	32,32	0,51	0,78
Custo da consulta para pacientes não exacerbadados;	10		8		12		25,45	26,10	37,51	38,16	0,65	0,65
Custo do pronto-socorro;	17,75		14,20		21,30		31,43	32,08	31,53	32,17	0,65	0,65
Custo das Hospitalizações;	577,76		462,21		693,31		31,32	31,98	31,63	32,28	0,65	0,65
Custo das Hospitalizações encaminhados para UTI;	2.940,35		2.352,28		3.528,42		31,47	32,12	31,48	32,13	0,65	0,65

TABELA 25: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DA COMPARAÇÃO ENTRE A FLUTICASONA E A BECLOMETASONA EM ADULTOS COM A APRESENTAÇÃO SPRAY.

DESCRIÇÃO	VALOR BASE		AJUSTE				CUSTO TOTAL				DIFERENÇA CUSTOS	
			limite mínimo		limite máximo		limite mínimo		limite máximo		limite mínimo	limite máximo
	FF	BDP	FF	BDP	FF	BDP	FF	BDP	FF	BDP		
% de pacientes com exacerbações	39,0%	48,0%	31,2%	38,4%	46,8%	57,6%	55,85	60,51	68,06	75,54	4,66	7,48
% de pacientes hospitalizados	8,67%		6,94%		10,40%		58,02	63,18	65,89	72,87	5,16	6,98
% encaminhados para UTI	0,76%		0,61%		0,91%		61,80	67,84	62,10	68,21	6,04	6,11
Número de consultas para os pacientes que não apresentaram exacerbações	3		2		4		55,85	62,83	68,05	73,23	6,97	5,17
Número de consultas para os pacientes que apresentaram exacerbações	4		3		5		58,05	63,23	65,85	72,83	5,17	6,97
Preço dos medicamentos utilizados no tratamento;	1,44	0,47	1,15	0,38	1,73	0,57	61,67	67,93	62,24	68,12	6,27	5,88
Custo da consulta para pacientes não exacerbadados;	10		8		12		55,17	61,07	68,73	74,99	5,89	6,25
Custo do pronto-socorro;	17,75		14,20		21,30		60,69	66,47	63,22	69,58	5,78	6,37
Custo das Hospitalizações;	577,76		462,21		693,31		58,05	63,22	65,86	72,84	5,17	6,98
Custo das Hospitalizações encaminhados para UTI;	2.940,35		2.352,28		3.528,42		61,80	67,84	62,10	68,21	6,04	6,11

TABELA 26: RESUMO DAS VARIAÇÕES OBTIDAS COM A ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.

COMPARAÇÃO	SUBGRUPO	DROGA	MAIOR VARIAÇÃO
FLUTICASONA x BECLOMETASONA	adultos, apresentação em pó	FF	Custo da consulta para pacientes não exacerbadados
		BDP	% de pacientes com exacerbações
	crianças, apresentação em spray	FF	Número de consultas para os pacientes que não apresentaram exacerbações
		BDP	Número de consultas para os pacientes que não apresentaram exacerbações
	adultos, apresentação em spray	FF	Custo da consulta para pacientes não exacerbadados
		BDP	% de pacientes com exacerbações
FLUTICASONA x BUDESONIDA	adultos, apresentação em pó	FF	Número de consultas para os pacientes que não apresentaram exacerbações
		BUD	Número de consultas para os pacientes que não apresentaram exacerbações
	crianças, apresentação em spray	FF	Número de consultas para os pacientes que não apresentaram exacerbações
		BUD	Número de consultas para os pacientes que não apresentaram exacerbações
	adultos, apresentação em spray	FF	Número de consultas para os pacientes que não apresentaram exacerbações
		BUD	Número de consultas para os pacientes que não apresentaram exacerbações

Verifica-se que o parâmetro que mais frequentemente gerou maior variação no modelo foi o número de consultas para os pacientes que não apresentaram exacerbações. Isto ocorre devido ao desproporcional maior volume de pacientes nesse braço.

Com base nos resultados apresentados, é possível supor que mesmo com as variações para máximos e mínimos, a diferença de custos entre o Flixotide® (fluticasona) e os outros corticoides inalatórios beclometasona e budesonida é muito pouco alterada, se mantendo a tendência de redução do custo total por paciente com a introdução de Flixotide® (fluticasona).

- GENERALIZAÇÃO DOS RESULTADOS

Os resultados apresentados neste documento refletem exclusivamente aqueles onde os parâmetros clínicos e econômicos foram modelados, ou seja, pacientes crianças ou adultos com asma persistente moderada-grave e sob a perspectiva econômica do Ministério da Saúde do Brasil. Qualquer forma de externalização destes resultados a outros grupos populacionais deve ser considerada com cautela.

- LIMITAÇÕES

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

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

O impacto clínico do regime com Fluticasona se baseou em dados de apenas quatro estudos clínicos “head-to-head”, dois estudos que comparavam a Fluticasona à Beclometasona (um em crianças e um em adultos) e dois que a comparavam à Budesonida (um em crianças e um em adultos). Em contrapartida, a literatura médica não demonstra diferença de eficácia e segurança entre os corticoides inalatórios.

Ademais, embora as diretrizes e também as bulas das drogas comercializadas recomendem doses altas de CI, na literatura há pouca informação sobre o seu uso e principalmente em relação ao desfecho principal, exacerbações.

Extrapolamos então os resultados do estudo para duração do estudo (um ano). Foram realizadas análises de sensibilidades nos parâmetros clínicos e econômicos para se verificar o grau de a incerteza.

- CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

Confirma-se a equivalência da eficácia e segurança do Flixotide® (fluticasona) em relação aos corticoides inalatórios budesonida e beclometasona, que são atualmente recomendados e custeados pelo Ministério da Saúde.

Nossos resultados vão ao encontro com os relatórios apresentados pelo National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) e Cochrane Collaboration sobre a análise dos corticoides inalatórios utilizados em crianças e adultos, ao não encontrar diferenças na ocorrência de eventos adversos entre os fármacos avaliados e ainda ao observar que não há

evidências consolidadas do impacto de nenhum dos corticoides no crescimento dos pacientes em idade inferior a 12 anos.

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

Com base nos resultados apresentados, recomenda-se que Flixotide® (fluticasona) seja introduzido ao sistema de saúde pública, como uma alternativa equivalente clinicamente aos corticoides inalatórios beclometasona e budesonida, com doses menores para tratamento (equivalência 1:2 com budesonida e beclometasona). Tal inclusão acarretaria em redução no custo total por paciente em relação aos corticoides inalatórios atualmente disponíveis e acrescentando uma opção de dispositivo adicional (Diskus). O valor de preços dos produtos já incorporados também tenderia a diminuir com a entrada de Flixotide® (fluticasona) no mercado público.

Além desses benefícios, o medicamento Flixotide® (fluticasona) está disponível também na apresentação aerossol spray e em total conformidade com a RDC 88/2008 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que restringe a fabricação de produtos que utilizam gases propelentes do tipo clorofluorcarbonos (CFC). É importante destacar que hoje não existe uma apresentação em spray de budesonida devido à retirada de produtos contendo o propelente CFC do mercado. Neste sentido crianças menores de 7 anos de idade não possuem esta alternativa terapêutica na forma de spray. Também, atualmente existem somente duas dosagens disponíveis de beclometasona em conformidade com a RDC 88/2008 da ANVISA, sendo estas: 50 mcg e 250 mcg. Porém, o uso da apresentação spray de 50 mcg de beclometasona são necessários até 8 puffs aos dia em pacientes pediátricos, o que pode dificultar a correta adesão ao tratamento. Adicionalmente, o uso da dosagem de 250 mcg de beclometasona é vedada em crianças. Portanto, observam-se necessidades terapêuticas não atendidas com os corticoides inalatórios atualmente disponíveis para o tratamento da asma.

Portanto, a incorporação Flixotide® (fluticasona) ao SUS colocaria à disposição do paciente uma opção terapêutica com eficácia e segurança comprovadas, doses menores para tratamento em relação aos corticoides inalatórios hoje disponíveis, trazendo um benefício para a faixa etária de até 5 anos portadora de asma parcialmente ou não controlada, com um dispositivo a mais de uso e com redução nos custos de tratamento da doença.

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- PACIENTES ELEGÍVEIS

A asma é uma enfermidade que apresenta grande impacto populacional no Brasil. Dados da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia de 2012 estimam que aproximadamente 10% da população brasileira seja diagnosticada com asma. Estima-se ainda que entre 5 a 10% dos pacientes asmáticos sejam classificados como asmáticos moderados a graves.[Melo, 2011] Além disso, estimou-se que cerca de 30% desta população com asma

moderada a grave estaria em uso de corticoide inalatórios. A Tabela 27 apresenta um resumo das principais variáveis epidemiológicas desta doença no Brasil.

A partir desses dados, calculou-se o número de pacientes elegíveis para o para a análise de impacto orçamentário em dois cenários: 1) cenário atual contendo os dois fármacos beclometasona e budesonida; e 2) cenário proposto contendo três fármacos, sendo os atuais beclometasona e budesonida, além do fármaco proposto para incorporação fluticasona.

O impacto orçamentário foi calculado no intervalo 2013 a 2017 (5 anos). Ao número de pacientes elegíveis foi projetado um aumento anual de acordo com o crescimento populacional médio no Brasil.[Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, 2010]

TABELA 27: RESUMO DA EPIDEMIOLOGIA DO TRATAMENTO DA ASMA COM CORTICOIDE INALATÓRIOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.

Parâmetro	População		
População brasileira	190.732.694	100,00%	IBGE, 2011
Prevalência de asma	19.073.694	10,00%	SBPT, 2012
Prevalência de asma intermitente	8.258.726	43,30%	Melo, 2011
Prevalência de asma persistente leve	1.983.620	10,40%	Melo, 2011
Prevalência de asma persistente moderada	7.114.329	37,30%	Melo, 2011
Prevalência de asma persistente grave	1.716.594	9,00%	Melo, 2011
Prevalência de asma persistente moderada/grave	8.830.924	46,30%	Calculado
Proporção de beneficiários do SUS	4.620.213	52,30%	IBGE, 2008
Proporção de pacientes em uso de CIs	1.386.063	30,00%	Premissa

- CUSTOS DE TRATAMENTO

Para análise de impacto orçamentário, foi considerado o seguinte cenário proposto: introdução de Flixotide® (fluticasona) no Sistema Único de Saúde a partir de 2013 na taxa de 5% ao ano. Assumiu-se um market share linear para os 4 anos seguintes, totalizando uma cobertura de 25% de mercado em 2017 com Flixotide® (fluticasona). As demais proporções de corticoide inalatórios em 2017 (75% de market share) estariam divididas igualmente entre beclometasona e budesonida (relação 1:1; 37,5%/37,5%). Para a projeção do cenário atual, onde os fármacos disponíveis são somente beclometasona e budesonida, assumiu-se market share igual para os dois produtos (relação 1:1; 50%/50%) durante todos os 5 anos de análise. Esta análise contempla um cenário mais conservador de utilização dos fármacos no tratamento da asma, onde não existe maior influência de um ou outro produto e, por conseguinte, maior influência no impacto orçamentário. Análises de sensibilidade testaram essa premissa inicial (i.e., caso base).

Os valores de custo de tratamento diário utilizado nos cálculos foram reportados no Item IV, Quantificação e Custeio de Recursos. Foi utilizado o custo médio diário de todas as apresentações e dosagens dos produtos comparados.

- **ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

A Tabela 28 apresenta os dados da análise de impacto orçamentário no cenário proposto.

A análise de impacto orçamentário estima que o cenário atual de tratamento de asma moderado a grave com beclometasona e budesonida seja aproximadamente R\$ 716 milhões em 2013. O número potencial de pacientes elegíveis para esses tratamentos no mesmo ano foi de cerca de 1,4 milhões de indivíduos adultos e crianças. Já para o cenário de tratamento proposto que inclui Flixotide® (fluticasona) no Sistema Único de Saúde junto com beclometasona e budesonida, foi estimado um impacto orçamentário aproximado de R\$ 709 milhões. Já no primeiro ano de introdução de Flixotide® (fluticasona), a uma taxa anual de adoção de 5%, a economia orçamentária foi calculada em R\$ 6,7 milhões a favor da redução de custos. Seguindo esta tendência de adoção de Flixotide® (fluticasona), ao final de 5 anos, o impacto orçamentário acumulado favorável a redução de custos seria de R\$ 34,1 milhões.

Tal resultado de impacto orçamentário é dependente de algumas variáveis, sendo principalmente a relação de market share entre beclometasona e budesonida. Outras variáveis também foram influentes como o tamanho da população a ser tratada com corticoide inalatórios, a taxa anual de adoção de Flixotide® (fluticasona) e a proporção de pacientes em uso de corticoide inalatório. Por exemplo, caso a relação de market share entre beclometasona e budesonida seja alterada de 1:1 (47,5%/47,5%) para 3:1 (56,3%/18,8%) em 2017, então o impacto orçamentário ao final de 5 anos de adoção foi calculado em R\$ R\$ 14, 6 milhões. **A ATENÇÃO! O DEMANDANTE DEVE TER UTILIZADO A MÉDIA ARITMÉTICA DOS CUSTOS DAS 4 POSOLOGIAS/APRESENTAÇÕES DA FLUTICASONA (VER VALORES DIÁRIOS DE UTILIZAÇÃO DA FLUTICASONA NAS TABELAS 10 A 13)**

Tabela 29 apresenta o resultado da análise de sensibilidade na relação entre o market share de beclometasona e budesonida.

TABELA 28: DISPÊNDIO COM MEDICAMENTOS CALCULADOS PARA CADA CORTICOIDE INALATÓRIO (CASO BASE, MARKET SHARE 1:1, 50%/50% ENTRE BECLOMETASONA E BUDESONIDA).

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	2013	2014	2015	2016	2017
Pacientes elegíveis	1,386,063	1,392,993	1,399,957	1,406,956	1,413,990
CENÁRIO ATUAL (2 fármacos)					
Beclometasona					
<i>Market share</i>	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%
Pacientes elegíveis	693.031	696.496	699.978	703.478	706.995
Custo Diário (por paciente)	R\$ 1,11	R\$ 1,11	R\$ 1,11	R\$ 1,11	R\$ 1,11
Custo Anual (total)	R\$ 281.095.627	R\$ 282.501.042	R\$ 283.913.353	R\$ 285.332.964	R\$ 286.759.471
Budesonida					
<i>Market share</i>	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%
Pacientes elegíveis	693.031	696.496	699.978	703.478	706.995
Custo Diário (por paciente)	R\$ 1,72	R\$ 1,72	R\$ 1,72	R\$ 1,72	R\$ 1,72
Custo Anual (total)	R\$ 434.779.473	R\$ 436.953.274	R\$ 439.137.739	R\$ 441.333.496	R\$ 443.539.919
CENÁRIO PROPOSTO (3 fármacos)					
Beclometasona					
<i>Market share</i>	47,5%	45,0%	42,5%	40,0%	37,5%
Pacientes elegíveis	658.379	626.846	594.981	562.782	530.246
Custo Diário (por paciente)	R\$ 1,11	R\$ 1,11	R\$ 1,11	R\$ 1,11	R\$ 1,11
Custo Anual (total)	R\$ 267.040.663	R\$ 254.250.776	R\$ 241.326.228	R\$ 228.266.209	R\$ 215.069.502
Budesonida					
<i>Market share</i>	47,5%	45,0%	42,5%	40,0%	37,5%
Pacientes elegíveis	658.379	626.846	594.981	562.782	530.246
Custo Diário (por paciente)	R\$ 1,72	R\$ 1,72	R\$ 1,72	R\$ 1,72	R\$ 1,72
Custo Anual (total)	R\$ 413.040.217	R\$ 393.257.695	R\$ 373.266.890	R\$ 353.066.546	R\$ 332.654.783
Fluticasona (adoção 5% anual)					
<i>Market share</i>	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%
Pacientes elegíveis	69.303	139.299	209.993	281.391	353.497
Custo Diário (por paciente)	R\$ 1,15	R\$ 1,15	R\$ 1,15	R\$ 1,15	R\$ 1,15
Custo Anual (total)	R\$ 29.089.934	R\$ 58.470.755	R\$ 88.144.562	R\$ 118.113.872	R\$ 148.380.366
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO					
Cenário atual	R\$ 715.875.100	R\$ 719.454.316	R\$ 723.051.091	R\$ 726.666.460	R\$ 730.299.390
Cenário proposto	R\$ 709.170.815	R\$ 705.979.226	R\$ 702.737.679	R\$ 699.446.627	R\$ 696.104.650
DIFERENÇA	(R\$ 6.704.286)	(R\$ 13.475.089)	(R\$ 20.313.412)	(R\$ 27.219.833)	(R\$ 34.194.740)

ATENÇÃO! O DEMANDANTE DEVE TER UTILIZADO A MÉDIA ARITMÉTICA DO CUSTO DAS 3 APRESENTAÇÕES DA BLECOMETASONA E BUDESONIDA (SPRAY CRIANÇA E ADULTO E PÓ ADULTO)

ATENÇÃO! O DEMANDANTE DEVE TER UTILIZADO A MÉDIA ARITMÉTICA DOS CUSTOS DAS 4 POSOLOGIAS/APRESENTAÇÕES DA FLUTICASONA (VER VALORES DIÁRIOS DE UTILIZAÇÃO DA FLUTICASONA NAS TABELAS 10 A 13)

TABELA 29: DISPÊNDIO COM MEDICAMENTOS CALCULADOS PARA CADA CORTICOIDE INALATÓRIO (ANÁLISE DE SENSIBILIDADE, MARKET SHARE 3:1, 75%/25% ENTRE BECLOMETASONA E BUDESONIDA).

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	2013	2014	2015	2016	2017
Pacientes elegíveis	1,386,063	1,392,993	1,399,957	1,406,956	1,413,990
CENÁRIO ATUAL (2 fármacos)					
Beclometasona					
<i>Market share</i>	75,0%	75,0%	75,0%	75,0%	75,0%
Pacientes elegíveis	1.039.547	1.044.744	1.049.967	1.055.217	1.060.492
Custo Diário (por paciente)	R\$ 1,11	R\$ 1,11	R\$ 1,11	R\$ 1,11	R\$ 1,11
Custo Anual (total)	R\$ 421.643.643	R\$ 423.751.563	R\$ 425.870.029	R\$ 427.999.446	R\$ 430.139.003
Budesonida					
<i>Market share</i>	25,0%	25,0%	25,0%	25,0%	25,0%
Pacientes elegíveis	346.515	348.248	349.989	351.739	353.497
Custo Diário (por paciente)	R\$ 1,72	R\$ 1,72	R\$ 1,72	R\$ 1,72	R\$ 1,72
Custo Anual (total)	R\$ 217.389.423	R\$ 218.476.637	R\$ 219.568.869	R\$ 220.666.748	R\$ 221.769.646
CENÁRIO PROPOSTO (3 fármacos)					
Beclometasona					
<i>Market share</i>	71,3%	67,5%	63,8%	60,0%	56,3%
Pacientes elegíveis	987.569	940.270	892.472	844.173	795.369
Custo Diário (por paciente)	R\$ 1,11	R\$ 1,11	R\$ 1,11	R\$ 1,11	R\$ 1,11
Custo Anual (total)	R\$ 400.561.197	R\$ 381.376.569	R\$ 361.989.545	R\$ 342.399.313	R\$ 322.604.252
Budesonida					
<i>Market share</i>	23,8%	22,5%	21,3%	20,0%	18,8%
Pacientes elegíveis	329.189	313.423	297.490	281.391	265.123
Custo Diário (por paciente)	R\$ 1,72	R\$ 1,72	R\$ 1,72	R\$ 1,72	R\$ 1,72
Custo Anual (total)	R\$ 206.519.795	R\$ 196.628.848	R\$ 186.633.131	R\$ 176.533.273	R\$ 166.327.391
Fluticasona (adoção 5% anual)					
<i>Market share</i>	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%
Pacientes elegíveis	69.303	139.299	209.993	281.391	353.497
Custo Diário (por paciente)	R\$ 1,15	R\$ 1,15	R\$ 1,15	R\$ 1,15	R\$ 1,15
Custo Anual (total)	R\$ 29.089.934	R\$ 58.470.755	R\$ 88.144.562	R\$ 118.113.872	R\$ 148.380.366
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO					
Cenário atual	R\$ 639.033.066	R\$ 642.228.200	R\$ 645.438.898	R\$ 648.666.194	R\$ 651.908.649
Cenário proposto	R\$ 636.170.926	R\$ 636.476.172	R\$ 636.767.238	R\$ 637.046.459	R\$ 637.312.009
DIFERENÇA	(R\$ 2.862.140)	(R\$ 5.752.028)	(R\$ 8.671.660)	(R\$ 11.619.735)	(R\$ 14.596.640)

ATENÇÃO! O DEMANDANTE UTILIZOU A MÉDIA ARITMÉTICA DO CUSTO DAS 3 APRESENTAÇÕES DA BLECOMETASONA E BUDESONIDA (SPRAY CRIANÇA E ADULTO E PÓ ADULTO)

ATENÇÃO! O DEMANDANTE UTILIZOU OS CUSTOS DA POSOLOGIA DA FLUTICASONA 50 MG EM DOSE DE 400 MCG PARA CRIANÇA EM TODO O CÁLCULO.

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

MEDLINE

Realizada busca no medline em 16/01/2013 utilizando como estratégia de busca “fluticasone” como palavra do título e “asthma” em qualquer campo.

Foram encontradas 778 referências. As principais referências já foram abordadas na demanda.

COCHRANE

Foi realizada busca na base de dados cochrane utilizando como estratégia de busca “fluticasone AND ASTHMA”. Foram encontradas 28 referências.

Pessoas com asma tem menos efeitos sérios quando recebem formoterol e corticóides inalatórios ou salmeterol e corticóides inalatórios?

“Do people with asthma have fewer serious adverse events when taking formoterol and inhaled corticosteroids or salmeterol and inhaled corticosteroids?”

Cates CJ, Lasserson TJ

Published Online:

December 7, 2011

“Nós sabemos de revisões prévias do Cochrane que existe um pequeno aumento do risco de complicações sérias (como crise muito severa de asma assim como outros eventos que ameaçam a vida) quando o uso regular de formoterol ou salmeterol são comparados com a utilização de placebo em pacientes que não estão recebendo corticóide inalatórios. Esta revisão procurou por ensaios que comparassem os dois tratamentos (quando pessoas recebendo salmeterol com corticóides inalatórios foram comparados diretamente com pessoas recebendo formoterol e corticóides inalatórios) para ver se nós poderíamos determinar qual droga é mais segura”.

“Nós encontramos 10 ensaios com 6.769 adultos, mas não encontramos nenhum ensaio em crianças. Não encontramos diferenças significativas entre os tratamentos, mas eventos adversos sérios foram muito raros para estarmos seguros que os riscos são os mesmos para ambos os tratamentos. Não existem ensaios em crianças; desta maneira, não podemos chegar a nenhuma conclusão para crianças e mais ensaios clínicos são necessários”.

Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children

Adams NP, Lasserson TJ, Cates CJ, Jones P

Published Online:

January 20, 2010

META-ANÁLISE JÁ DISCUTIDA NO TEXTO.

Fluticasona em doses diferentes para asma crônica em adultos e crianças

“Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children”

Adams NP, Bestall JC, Jones P, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates CJ

Published Online:

July 8, 2009

“Fluticasona (FP) é um corticóide inalatório utilizado para tratar inflamação das vias aéreas (passagem para o pulmão) e melhorar a respiração em pessoas com asma. Esta revisão avalia a efetividade da FP quando dada em doses diferentes para tratar asma em crianças e adultos. Doses altas (800 a 1000 microgramas por dia) levam a uma pequena melhora nas medidas de abertura das vias aéreas quando em comparação com doses baixas (50 a 100 microgramas por dia) em pessoas com asma leve a moderada. Altas doses de FP não levam a uma melhora evidente nos sintomas quando em comparação as doses mais baixas e aumentam o risco de rouquidão e infecções por fungos na boca. Em pessoas com asma severa, doses muito elevadas de FP (2000 microgramas por dia) parecem permitir que mais pessoas que utilizam corticóides orais parem ou reduzam esta medicação quando em comparação com doses mais baixas da FP (1000 a 1500 microgramas por dia).”

Fluticasona versus placebo para asma crônica em adultos e crianças

“Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children”

Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones P, Cates CJ

Published Online:

October 7, 2009

“Fluticasona é um corticóide inalatório bem estabelecido para utilização com agente de prevenção e controle dos sintomas da asma. Esta revisão encontrou que a medicação é altamente efetiva mesmo em doses baixas. O efeito parece aumentar com doses mais elevadas, mas a melhora é pequena. Esta medicação está associada com sintomas como candidíase oral, dor de garganta e rouquidão e estes pioram com doses elevadas. Em pessoas com asma severa que necessitam de corticóides orais para controlar a asma, a fluticasona pode reduzir a dose destes corticóides e melhorar os sintomas simultaneamente. No entanto, doses altas ou muito altas são necessárias para este efeito. A medicação parece funcionar em crianças e adultos”.

Fluticasona inalatória versus dipropionato de beclometasona (HFA) para asma crônica em adultos e crianças

“Inhaled fluticasone versus (HFA) beclomethasone dipropionate for chronic asthma in adults and children”

Lasserson TJ, Cates CJ, Lasserson EH, White J

Published Online:

February 17, 2010

“A revisão dos estudos encontrou que as evidências são limitadas para mostrar que o novo dispositivo que administra a beclometasona numa forma extra-fina tem desempenho similar à fluticasona numa mesma dosagem. Mais pesquisas devem ser realizadas em crianças e em pessoas com asma mais severa para ajudar responder a questão de qual o efeito relativo destes dois esteróides. Algumas pessoas podem não ser particularmente habilidosas na utilização de certos tipos de inaladores e os achados da revisão podem ser somente aplicados a pessoas que são competentes em utilizar aerosol inalatório. Estudos devem considerar a introdução de espaçadores quando as pessoas considerarem estes mais facilmente utilizáveis”.

Combinações diferentes de esteróides inalatórios e beta 2 agonistas de longa ação para asma crônica (fluticasona/salmeterol versus budesonida/formoterol)

“Different combinations of inhaled steroids and long-acting beta-agonists for chronic asthma (fluticasone/salmeterol versus budesonide/formoterol)”

Lasserson TJ, Ferrara G, Casali L

Published Online:

August 15, 2012

“Esta revisão sistemática avaliou ensaios randomizados controlados comparando duas combinações disponíveis normalmente de corticóides inalatórios, fluticasona / salmeterol e budesonida / formoterol. Foram incluídos cinco estudos que envolveram 5.537 pessoas. Os

ensaios foram em geral bem desenhados, mas envolveram apenas adultos e adolescentes e não crianças. Os participantes já utilizavam regularmente corticóides inalatórios antes do início do estudo e tinham asma leve ou moderada demonstrada pelos exames das vias aéreas. Os achados da revisão mostraram que o número de pessoas que necessitaram de tratamento com esteróides orais e procuraram serviço hospitalar foi semelhante entre os tratamentos, mas devido à incerteza estatística dos resultados não poderia descartar diferenças importantes em favor de qualquer combinação de drogas. Ensaios adicionais permitirão obter conclusões mais confiáveis sobre o desempenho comparativo entre as drogas. Esta revisão também avaliou a prevalência de eventos adversos graves. Mais uma vez, os resultados não indicam que uma das combinações é superior a outra, mas, novamente os resultados foram imprecisos não permitindo certeza nos achados. No entanto, a função pulmonar e uso de medicação de resgate foram semelhantes entre os tratamentos. Não foi possível avaliar os efeitos relativos dessas drogas sobre a mortalidade porque houve poucas mortes levando a incerteza estatística nos resultados – foi registrada somente uma morte nos cinco estudos. A qualidade de vida foi medida de diferentes formas em dois estudos, não sendo possível comparar os tratamentos no que se refere a este critério. Mais estudos são necessários para fortalecer e melhor explicar esses achados. Particularmente estudos que avaliem os efeitos dessas terapias em crianças e estudos que meçam a qualidade de vida”.

Ciclesonida contra outros corticosteróides inalados para asma crônica em crianças e adultos

“Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults”

Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Published

Online: July 8, 2009.

“Corticosteróides inalados, tais como budesonida, beclometasona ou fluticasona, que estiveram disponíveis durante muitos anos, têm-se revelado uma terapia importante para controlar a inflamação provocada pela asma. Eles normalmente são administrados duas vezes por dia, e são recomendados pelas diretrizes internacionais como terapia para a maioria dos asmáticos. No entanto, os corticosteróides inalados disponíveis atualmente estão associados a efeitos colaterais significativos, incluindo efeitos tópicos nas vias aéreas superiores, tais como rouquidão e candidíase oral. A ciclesonida é um novo esteróide que é descrito como tendo menor atividade até que atinja o pulmão após sua inalação, o que pode reduzir os efeitos da medicação nas vias aéreas superiores. Os achados desta revisão de 21 estudos (7243 participantes) não permitem certeza sobre a eficácia relativa de ciclesonida em comparação aos corticosteróides inalados mais antigos, especialmente em doses mais elevadas. Os resultados da avaliação até o momento não indicam que a ciclesonida fornece um perfil de segurança melhor que outros corticosteróides inalados em doses equipotentes. No entanto, observou-se menor frequência de candidíase oral em pacientes tratados com ciclesonida quando em comparação com a fluticasona, o que pode ser importante para os doentes que sofrem de candidíase oral com a utilização dos corticóides inalatórios atuais. Além disso,

estudos em crianças são necessários para obtenção de dados sobre o perfil de efeitos secundários da ciclesonida nesta população”.

Inaladores combinados (broncodilatador + esteróide) oferecem benefícios adicionais ou danos para pessoas com DPOC em comparação com o broncodilatador sozinho?

“Do combined inhalers (steroid plus bronchodilator) offer additional benefits or harms in people with COPD compared with the bronchodilator alone?”

Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P.

Published Online: September 12, 2012.

Esta revisão é sobre o tratamento regular com a administração combinada de corticóides inalados mais beta 2 agonista de longa ação (B2LA) em um único inalador. Duas apresentações de inaladores com combinações de medicações diferentes são atualmente licenciadas para o tratamento da DPOC, budesonida + formoterol e fluticasona + salmeterol.

Procuramos por ensaios clínicos randomizados (ECR) que compararam qualquer das combinações de medicação com o B2LA correspondente em pessoas com DPOC. Os estudos foram bem concebidos com baixo risco de viés para a randomização e cegamento, porém, um número elevado de participantes abandonou os estudos, o que afetou nossa confiança nos resultados obtidos.

Foram encontrados 14 ensaios envolvendo 11.794 pessoas com DPOC.

“Os resultados dos estudos demonstraram que os inaladores combinados reduzem a frequência das exacerbações em comparação com a utilização isolada do seu componente B2LA (uma média de uma exacerbação por ano B2LA para uma média de 0,76 exacerbações por ano com a combinação). O risco de óbito foi semelhante entre os tratamentos, embora o resultado global não tem precisão suficiente para descartar um efeito em favor de qualquer dos tratamentos. Houve evidência de um risco global aumentado de pneumonia com inaladores combinados (cerca de três episódios por 100 pessoas por ano com uso de B2LA para quatro por 100 pessoas por ano com inaladores combinados).”

“Não houve diferença significativa entre os tratamentos em termos de hospitalizações, embora os resultados de três estudos tenham sido inconsistentes de maneira que não podemos ter certeza do significado dos resultados. O tratamento combinado foi mais eficaz do que os B2LA na melhora da qualidade de vida relacionada à saúde, dos sintomas como falta de ar e tosse, de algumas medidas de função pulmonar, e na redução no uso de medicamentos de resgate, mas é difícil dizer se essas diferenças são significativas para indivíduos com DPOC. Fluticasona + salmeterol levou a mais candidíase e infecções pulmonares em comparação com o salmeterol.”

“Pesquisas futuras são necessárias para mostrar se a terapia combinada reduz internações hospitalares e para melhor estimar o aumento dos riscos de pneumonia. Serão necessários mais ensaios com diferentes doses de corticosteróides inalados e incluindo

comparações diretas entre as diferentes combinações. As conclusões da análise foram atualizadas até novembro de 2011.”

Corticóides inalados e risco de pneumonia em doença pulmonar obstrutiva crônica

“Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease”

Karner C, Seniukovich A. Published

Online: September 12, 2012.

Esta revisão da Cochrane está em fase de protocolo. Não são apresentados resumos.

Os objetivos da revisão são os seguintes:

Avaliar o risco de pneumonia associada com o uso de fluticasona e budesonida para doença pulmonar obstrutiva crônica.

“This Cochrane Review is at the protocol stage and there is no abstract or plain language summary.

The objectives for the review are as follows:

To assess the risk of pneumonia associated with the use of fluticasone and budesonide for chronic obstructive pulmonary disease.”

CRD (CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION)

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

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

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

- * Costs based on 28 days treatment with beclometasone dipropionate 200µg twice daily or equivalent. Assumes that fluticasone dipropionate is twice as potent and that qvar (bedometasone CFC-free) can be substituted at half the dose.⁵
- ** Costs based on 100 'reliefs' i.e. 200µg of salbutamol (two actuations of pMDI or one dry powder)⁵
- † Becotide Becodisks[®] and Rotahaler[®] probably require twice the dose for equivalent efficacy and as such the higher cost figure would apply.
- †† Nebulised doses may not be equivalent to the above assumptions as little information is available as to the equivalence of doses between hand-held inhalers and nebulisers (which in themselves are highly variable).

Nesta análise é possível perceber que em 2003 os custos da utilização dos corticoides inalatórios eram bastante semelhantes no que se refere à budesonida e à fluticasona e um pouco mais baixo no que se refere à beclometasona.

As outras duas referências são publicações análises sobre trabalhos previamente publicados sobre a custo-efetividade da fluticasona em relação a outras medicações.

Cost effectiveness of fluticasone and budesonide in patients with moderate asthma

Steinmetz K O, Volmer T, Trautmann M, Kielhorn A (62)

Authors' conclusions (Conclusão dos autores)

Os autores concluíram que os resultados deste estudo mostraram que a utilização de fluticasona pela via aerossol é mais custo-efetiva que a budesonida via Turbuhaler nesta população de pacientes com asma moderada e virgens de tratamento com corticoide.

“The authors concluded that the results of this study showed that the use of fluticasone delivered by metered dose inhaler is more cost-effective than budesonide delivered by Turbuhaler in this population of corticosteroid-naive patients with moderate asthma.”

CRD COMMENTARY (comentários do CRD)

O CRD descreve uma série de limitações deste estudo como:

Os autores não fornecem uma razão clara para a utilização de diferentes dispositivos de inação na comparação das duas medicações.

“The authors did not give a clear rationale for the use of different inhaler devices when comparing the alternative drugs.”

O estudo não relatou a extensão da utilização de beta agonistas nos dois grupos de pacientes.

“The study did not report the extent of beta-agonist use in the fluticasone or budesonide group.”

“Os autores sugerem que é improvável que a avaliação dos pacientes por um período mais longo teria afetado os resultados desta análise econômica. Esta conclusão é válida somente se a aderência dos pacientes ao tratamento e os benefícios da fluticasona e budesonida apresentarem o mesmo perfil no longo e em curto (seis semanas) prazo.”

Os autores não estabelecem se a amostra foi representativa de todos os pacientes com asma moderadamente severa.

“The authors did not establish whether this sample was representative of all patients with moderately severe asthma.”

Os autores não relatam se existe suficiente poder para detectar diferenças estatisticamente significativa entre os grupos.

“The authors did not report whether there was sufficient power to detect statistically significant differences between the groups.”

A informação sobre a quantidade de recursos utilizadas é inadequada

“ there was inadequate information on the quantity of resources used.”

Uma análise limitada de sensibilidade do modelo de custo foi realizada.

“ A limited sensitivity analysis of costs was conducted. The authors did not provide a rationale for the choice of parameters tested or the range of values used.”

O estudo foi financiado pela Glaxo Wellcome.

Economic impact of asthma therapy with fluticasone propionate, montelukast, or zafirlukast in a managed care population(63)

Pathak D S, Davis E A, Stanford R H

Authors' conclusions (conclusão dos autores)

“Em pacientes com asma que não estão recebendo corticoides inalatórios ou leucotrienos, o tratamento com propionato de fluticasona (um corticoide) foi menos custoso

que o tratamento com montelukast ou zafirlukast (modificador de leucotrieno). A utilização do propionato de fluticasona resulta em menos visitas ao departamento de emergência e menos hospitalizações”.

CRD COMMENTARY (comentários do CRD)

O CRD descreve algumas limitações deste estudo como:

“Os autores não apresentam detalhes dos custos utilizados na análise a não ser referir que foram obtidos de solicitação de ressarcimento de seguro. Desta forma, é impossível dizer se todas as categorias de custo relevantes à perspectiva adotada foram incluídas na análise. Os custos e as quantidades não foram relatadas separadamente e a análise estatística das quantidades e preços não foi realizada”.

“Os autores relataram uma série de limitações adicionais do seu estudo. Primeiro, o montelukaste não estava disponível até o primeiro trimestre de 1998, portanto, houve apenas um período de nove meses de acompanhamento. Isso afeta a extrapolação da utilização dos recursos além dos primeiros nove meses. Segundo, os resultados podem não ser generalizáveis, uma vez que os dados foram obtidos a partir de população específica atendida pelo “managed care”. Terceiro, alguns pacientes podem ter sido erroneamente classificados. Quarto, a amostra era pequena e o pequeno número de hospitalizações pode explicar por que uma diferença estatisticamente significativa não foi observada no número de hospitalizações relacionadas à asma. Finalmente, variáveis não observadas não foram consideradas e estas podem, potencialmente, ser associada com o resultado”.

O estudo foi financiado pela GlaxoSmithKline, Research Triangle Park (NC), USA.

5. EVIDÊNCIAS DA UTILIDADE CLÍNICA

Já apresentadas na demanda inicial.

6. EVIDÊNCIAS DA SEGURANÇA

Além das referências já apresentadas na demanda inicial, destacamos o artigo abaixo em que o risco de pneumonia em pacientes com asma e utilizando corticoides inalatórios é avaliado.

O’Byrne e colaboradores (64) avaliaram o risco de pneumonia em pacientes com asma em uso de corticóides inalatórios (CI).

Realizaram análise retrospectiva avaliando estudos com a utilização de budesonida em asma. A base de dados primária foi formada por todos estudos duplo cego, controlados por placebo que duraram pelo menos 3 meses, envolvendo budesonida (26 ensaios, n = 9.067 para

a budesonida; n = 5.926 para o comparador). Uma análise secundária envolveu todos os ensaios clínicos duplo-cego que duraram pelo menos 3 meses, porém, sem controle com placebo (60 ensaios, n = 33.496 para budesonida, n = 2.773 para o propionato de fluticasona). O modelo de Regressão de COX foi utilizado para estimar o efeito relativo do CI em eventos adversos com pneumonia (EA) ou eventos adversos sérios com pneumonia (EAS). Os resultados mostraram que não houve aumento do risco com doses altas de budesonida e **não foram observadas diferenças entre a budesonida e a fluticasona**. Os autores concluíram que não existe aumento de risco de pneumonia em pacientes com asma nos ensaios clínicos utilizando budesonida.

7. ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Lage e colaboradores (65) examinaram os desfechos e os custos de pacientes com asma persistente que iniciaram o tratamento com beclometasona hidrofluoralcano (BDP-HFA) ou com propionato de fluticasona (PF). Eles concluíram que a utilização de BDP-HFA em comparação à FP está associada a uma diminuição da probabilidade de atendimento no departamento de emergências ou atendimento por asma no departamento de emergência e a uma maior probabilidade para se atingir um limiar de “medical possession ratio” (medida de aderência à medicação) de 50% ou 75%. A utilização da BDP-HFA também foi associada com menores custos totais de medicação e menores custos totais médicos.

Armstrong e colaboradores (66) compararam o impacto do propionato de fluticasona contra três modificadores de leucotrieno - montelukast, zafirlukast e zileuton no custo da asma dentro uma organização do “managed care”. Os resultados mostraram que a fluticasona está associada com um custo relacionado à asma mais baixo que os modificadores de leucotrieno.

Steinmetz e colaboradores (62) avaliaram a custo efetividade da fluticasona administrada com

“metered dose inhaler” com aquela da budesonide administrada com Turbuhaler((R)) em pacientes com asma moderada e virgens de tratamento com corticoide, da perspectiva de um pagador (German Sickness Funds). Os autores concluíram que os resultados mostraram que da perspectiva de um pagador, a fluticasona foi mais cuto efetiva que a budesonida num período de utilização de 6 semanas.

8. INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) (www.fda.gov) - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

A busca realizada na página do FDA mostra que este órgão aprova a utilização de diferentes apresentações da fluticasona, bem como sua combinação com salmeterol, para o tratamento de pacientes com DPOC e asma.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) –
UNIÃO EUROPÉIA

Na busca na página da internet do EMA encontramos a aprovação da utilização da fluticasona em combinação com formoterol ou salmeterol. Não encontramos informação sobre a utilização da medicação isoladamente.

NATIONAL CENTRE FOR PHARMACOECONOMICS (NCPE) (<http://www.ncpe.ie>) –
IRLANDA.

Não foram encontradas análises.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE)
(www.nice.org.uk) – REINO UNIDO

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

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

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

Em abril de 2003 foi emitido alerta sobre os riscos de supressão adrenal com a utilização de corticóides inalatórios em altas doses em criança, principalmente da fluticasona em decorrência da maior potência desta última (Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol 22, No 2, 2003).

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH)
(<http://www.cadth.ca>) – CANADÁ.

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

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

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

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

Diversos trabalhos científicos mostram a efetividade do propionato de fluticasona na redução dos sintomas da ASMA quando em comparação ao placebo, e que a efetividade desta medicação é similar àquela de outros corticoides inalatórios e não apresenta diferenças expressivas nos eventos adversos, quando utilizados na mesma equipotência - no que tange a este último critério, o propionato de fluticasona possui uma potência 2 x maior que os outros dois corticoides inalatórios já utilizados no SUS (budesonida e beclometasona).

Esta efetividade da medicação levou à sua aprovação para utilização em diversos países como EUA, Canadá, Brasil e União Europeia tanto na sua apresentação isolada quanto em combinação com o salmeterol no mesmo dispositivo de inalação. No Brasil, a utilização do propionato de fluticasona já faz parte do protocolo clínico do tratamento da ASMA em alguns estados e municípios.

No que concerne aos custos, se considerarmos que a potência da fluticasona é duas vezes superior àquela da budesonida e da beclometasona para a obtenção da mesma efetividade clínica, os custos diários da sua utilização, segundo os preços apresentados pelo demandante, seriam, para adultos, inferiores aos das outras duas medicações na apresentação “pó inalatório” e inferior a budesonida na apresentação spray, porém, superior ao da beclometasona nesta última apresentação. Para as crianças, o custo diário da utilização da fluticasona spray foi igual aquele da budesonida e inferior ao da beclometasona (Tabela 10 a Tabela 13).

No entanto, nas análises de custo apresentadas no dossiê de incorporação existem vários equívocos metodológicos, como o fato do demandante, apesar de exaustivamente ter referido no texto que as medicações têm efetividade semelhante e, em decorrência, ter optado por uma análise de custo minimização, levar em consideração na análise de custo as diferenças observadas na frequência de episódios de exacerbação obtidas de análises post hoc de trabalhos isolados que dizem ser estas diferenças não significativas (ver Tabela 4 e Tabela 5, Figura 1, Figura 2, Figura 3 e Figura 4, desta análise), tal equívoco fica ainda mais patente quando observamos que a própria frequência de exacerbações descritas para a fluticasona varia de comparação para comparação, para a mesma apresentação da medicação (ver Tabela 5, Figura 1 e Figura 2).

Vale salientar que a frequência de exacerbação para a fluticasona apresentada na figura 1 (17%) não corresponde aquela mostrada na tabela 5 (61%), que teria alegadamente sido obtida de uma análise post hoc do trabalho de Ayres e colaboradores(48). Logo, toda a análise de custo-minimização apresentada está inadequada tanto no que fundamenta a sua utilização (não existência de diferença na efetividade entre os fármacos a serem comparados)

quanto nos dados que alimentam o modelo. Além disso, as análises de sensibilidade apresentadas também são inadequadas pois comparam vis-à-vis os cenários de menor e maior efetividade e de custos entre as diversas drogas e não levam em conta que as flutuações podem ocorrer em direções diversas, isto é, a efetividade e /ou os custos de uma medicação podem ser na realidade inferior à média apresentada e de outra pode ser superior, desta forma, deveriam ser explorados cenários em que uma menor efetividade e/ou custo de uma medicação fossem comparados a uma maior efetividade e/ou custo de outra medicação. Logo, toda a análise de custo apresentada está inadequada.

No que se refere à análise do impacto orçamentário, vale ressaltar que existe também algumas limitações na metodologia apresentada pelo demandante. Na Tabela 28 desta análise, retirada do dossiê de solicitação de incorporação, por exemplo, não se explica de onde vieram os preços da budesonida e da beclometasona utilizados. Possivelmente foi utilizada uma média entre os preços das medicações da forma aerosol para adulto e crianças e da forma pó inalatório para adulto (ver valores apresentados nas Tabela 10 a Tabela 13), no entanto, esta média não leva em consideração o fato de que alguma das apresentações pode ser utilizada mais frequentemente, como, por exemplo, a forma em aerosol da beclometasona, o que diminuiria o custo médio da utilização desta medicação e, portanto, poderia modificar os resultados do impacto orçamentário.

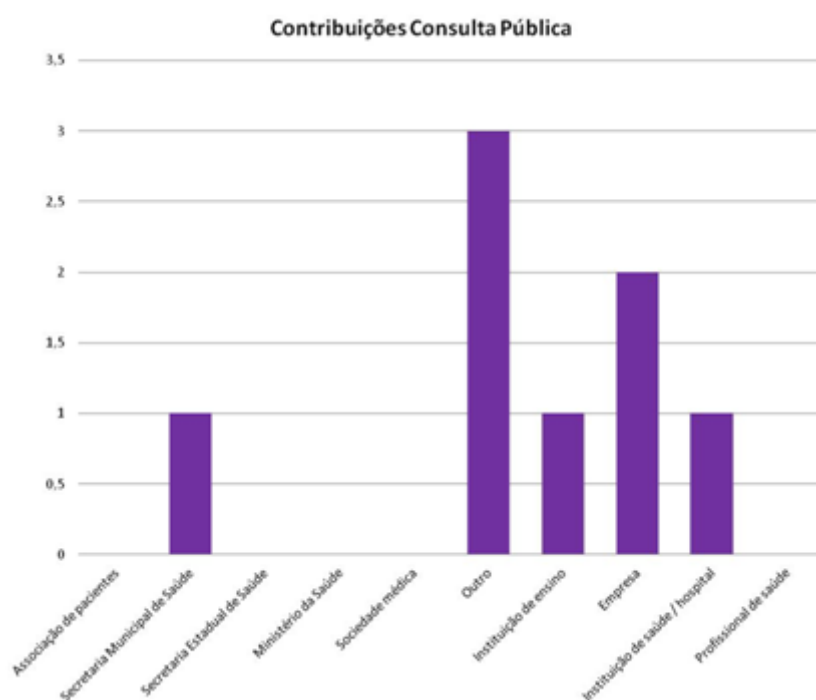
Além disso, no que diz respeito à fluticasona, o demandante também utilizou uma média aritmética dos 4 custos diários apresentados (ver valores da fluticasona apresentados nas Tabela 10 a Tabela 13), independente da medicação poder ser utilizada mais em crianças do que adultos, ou vice versa. Outro ponto relevante, é que quando calculou-se a dose pediátrica da fluticasona em comparação à budesonida foi utilizada posologia de 400 microgramas dia (Tabela 11), no entanto, quando comparou-se à beclometasona, foram calculados os custos da posologia de 200 microgramas (Tabela 13). Isto pode afetar o impacto orçamentário, uma vez que no cálculo do custo diário da beclometasona e da budesonida o preço da posologia pediátrica (menor que para o adulto) foi responsável por 1/3 do preço total, enquanto que na fluticasona o peso do preço pediátrico foi de 2/4 (ou metade) do preço total, visto que o custo pediátrico entrou 2 vezes no cálculo da média aritmética. Nesta linha, vale referir também que não fica claro porque a posologia pediátrica da fluticasona é de 200 microgramas diários quando em comparação com a beclometasona e de 400 microgramas quando em comparação à budesonida (ver Tabela 11 e Tabela 13).

10. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

O plenário da CONITEC, em sua 12ª reunião ordinária, realizada nos dias 05 e 06 de fevereiro, não recomendou a incorporação da fluticasona no SUS para o tratamento da ASMA. Esta não recomendação foi decorrente, como exposto acima, da inadequação das análises de custo e impacto orçamentário apresentadas pelo demandante.

11. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública recebeu 8 contribuições cuja origem está apresentada no gráfico abaixo.



As sínteses das 8 contribuições, todas favoráveis à incorporação da medicação, foram as seguintes:

- Experiência profissional
- Eficácia maior no tratamento da asma.
- Por ser uma droga mais moderna, mais segura em crianças, interferindo menos no crescimento.
- Agir como medicação preventiva no controle da asma
- A fluticasona é uma medicação segura para a faixa etária pediátrica e em doses baixas não leva a alteração da velocidade de crescimento
- A fluticasoana apresenta um custo/benefício melhor quando comparada ao Montelukaste para o tratamento da asma na faixa etária pediátrica
- Alguns pacientes com asma moderada / grave necessitam de corticoide inalatório mais potente para controle dos sintomas.

Além disso, em bula, é o único fármaco autorizado para ser usado em crianças maiores de 1 ano.

No que se refere às contribuições realizadas, não foram apresentadas evidências científicas da superioridade farmacológica da fluticasona em relação à budesonida e à fluticasona, nem vantagens no que se refere a aspectos como segurança e custo/benefício.

Vale ressaltar que em contribuição enviada pelo demandante na consulta pública sobre fluticasona em pacientes com DPOC, este coloca que ao contrário do que foi descrito no parecer da CONITEC, a metodologia utilizada para o cálculo dos preços médios da budesonida e beclometadona utilizados na análise do impacto orçamentário foram explicados no item IV da demanda inicial, e que este se baseou numa média aritmética simples entre os preços das diversas apresentações. No entanto, esta afirmação só corrobora a crítica à análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante, visto que como já havíamos colocado, a análise apresentada não leva em consideração o fato de que alguma das apresentações pode ser utilizada mais frequentemente, como, por exemplo, a forma em aerosol da beclometasona, o que diminuiria o custo médio da utilização desta medicação e, portanto, poderia modificar os resultados do impacto orçamentário.

12. DELIBERAÇÃO FINAL

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

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

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

Após a avaliação das contribuições realizadas na consulta pública, os membros da CONITEC presentes na 16ª reunião ordinária do plenário do dia 06/06/2013 deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação do propionato de fluticasona para o tratamento da asma. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 55/2013.

13. DECISÃO

PORTARIA Nº 34, DE 6 DE AGOSTO DE 2013

Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento propionato de fluticasona para o tratamento da asma no Sistema Único de Saúde (SUS).

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

Art. 1º Fica não incorporado o medicamento propionato de fluticasona para o tratamento da asma no SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre esse medicamento estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/index.php/decisoes-sobre-a-incorporacao-de-tecnologias-no-sus-2013>.

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

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

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União (DOU) nº 151 em 07 de agosto de 2013, seção 1, pág. 39.

14. REFERÊNCIAS

- (1) Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – PDCT Asma. 2010.
- (2) Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008 Jan;31(1):143-78.
- (3) [IV Brazilian Guidelines for the management of asthma]. *J Bras Pneumol* 2006;32 Suppl 7:S447-S474.
- (4) Sole D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J)* 2006 Sep;82(5):341-6.
- (5) Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - SBPT. Brazilian Guidelines for the management of asthma - 2012. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2012;38(Supl 1):S1-S46.
- (6) Jardim JR. Pharmacological economics and asthma treatment. *J Bras Pneumol* 2007 Feb;33(1):iv-vi.
- (7) Ponte E, Franco RA, Souza-Machado A, Souza-Machado C, Cruz AA. Impact that a program to control severe asthma has on the use of Unified Health System resources in Brazil. *J Bras Pneumol* 2007 Feb;33(1):15-9.
- (8) Serra-Batlles J, Plaza V, Morejon E, Comella A, Bruges J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J* 1998 Dec;12(6):1322-6.
- (9) Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Hensley MJ, Abramson M, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001005.
- (10) Gibson PG, Ram FS, Powell H. Asthma education. *Respir Med* 2003 Sep;97(9):1036-44.
- (11) Walters EH, Walters J. Inhaled short acting beta2-agonist use in asthma: regular vs as needed treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD001285.
- (12) Adachi M, Kohno Y, Minoguchi K. Step-down and step-up therapy in moderate persistent asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2001 Jan;124(1-3):414-6.
- (13) Kankaanranta H, Lahdensuo A, Moilanen E, Barnes PJ. Add-on therapy options in asthma not adequately controlled by inhaled corticosteroids: a comprehensive review. *Respir Res* 2004;5:17.
- (14) Schuh S, Willan AR, Stephens D, Dick PT, Coates A. Can montelukast shorten prednisolone therapy in children with mild to moderate acute asthma? A randomized controlled trial. *J Pediatr* 2009 Dec;155(6):795-800.
- (15) Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and

- exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Jul 1;180(1):59-99.
- (16) Araujo AC, Ferraz E, Borges MC, Filho JT, Vianna EO. Investigation of factors associated with difficult-to-control asthma. *J Bras Pneumol* 2007 Oct;33(5):495-501.
 - (17) Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003559.
 - (18) Krishnan JA, Gould M. Omalizumab for severe allergic asthma: dollars and sense. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Nov;120(5):1015-7.
 - (19) Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005 Mar;60(3):309-16.
 - (20) Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001186.
 - (21) Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD002738.
 - (22) Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2001 Jun 23;357(9273):2007-11.
 - (23) Nielsen LP, Dahl R. Therapeutic ratio of inhaled corticosteroids in adult asthma. A dose-range comparison between fluticasone propionate and budesonide, measuring their effect on bronchial hyperresponsiveness and adrenal cortex function. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Dec;162(6):2053-7.
 - (24) Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD007031.
 - (25) Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Clinical dose-response relationship of fluticasone propionate in adults with asthma. *Thorax* 2004 Jan;59(1):16-20.
 - (26) Toogood JH, White FA, Baskerville JC, Fraher LJ, Jennings B. Comparison of the antiasthmatic, oropharyngeal, and systemic glucocorticoid effects of budesonide administered through a pressurized aerosol plus spacer or the Turbuhaler dry powder inhaler. *J Allergy Clin Immunol* 1997 Feb;99(2):186-93.
 - (27) Condemni JJ, Goldstein S, Kalberg C, Yancey S, Emmett A, Rickard K. The addition of salmeterol to fluticasone propionate versus increasing the dose of fluticasone propionate in patients with persistent asthma. Salmeterol Study Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999 Apr;82(4):383-9.
 - (28) Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994 Jul 23;344(8917):219-24.
 - (29) Greenstone IR, Ni Chroinin MN, Masse V, Danish A, Magdalinos H, Zhang X, et al. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD005533.

- (30) van Noord JA, Schreurs AJ, Mol SJ, Mulder PG. Addition of salmeterol versus doubling the dose of fluticasone propionate in patients with mild to moderate asthma. *Thorax* 1999 Mar;54(3):207-12.
- (31) Ni CM, Greenstone I, Lasserson TJ, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD005307.
- (32) Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD003137.
- (33) O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Jan 15;171(2):129-36.
- (34) Nightingale JA, Rogers DF, Barnes PJ. Comparison of the effects of salmeterol and formoterol in patients with severe asthma. *Chest* 2002 May;121(5):1401-6.
- (35) Ni CM, Greenstone IR, Danish A, Magdolinos H, Masse V, Zhang X, et al. Long-acting beta2-agonists versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD005535.
- (36) Salpeter SR, Wall AJ, Buckley NS. Long-acting beta-agonists with and without inhaled corticosteroids and catastrophic asthma events. *Am J Med* 2010 Apr;123(4):322-8.
- (37) Jackson CM, Lipworth B. Benefit-risk assessment of long-acting beta2-agonists in asthma. *Drug Saf* 2004;27(4):243-70.
- (38) Adams N, Lasserson TJ, Cates CJ, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(4):CD002310.
- (39) Gustafsson P, Tsanakas J, Gold M, Primhak R, Radford M, Gillies E. Comparison of the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate 200 micrograms/day with inhaled beclomethasone dipropionate 400 micrograms/day in mild and moderate asthma. *Arch Dis Child* 1993 Aug;69(2):206-11.
- (40) Robroeks CM, van de Kant KD, van VD, Kester AD, Hendriks HJ, Damoiseaux JG, et al. Comparison of the anti-inflammatory effects of extra-fine hydrofluoroalkane-beclomethasone vs fluticasone dry powder inhaler on exhaled inflammatory markers in childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008 Jun;100(6):601-7.
- (41) Ferguson AC, Spier S, Manjra A, Versteegh FG, Mark S, Zhang P. Efficacy and safety of high-dose inhaled steroids in children with asthma: a comparison of fluticasone propionate with budesonide. *J Pediatr* 1999 Apr;134(4):422-7.
- (42) De Benedictis FM, Del Giudice MM, Vetrella M, Tressanti F, Tronci A, Testi R, et al. Nebulized fluticasone propionate vs. budesonide as adjunctive treatment in children with asthma exacerbation. *J Asthma* 2005 Jun;42(5):331-6.
- (43) Fabbri L, Burge PS, Croonenborgh L, Warlies F, Weeke B, Ciaccia A, et al. Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year. International Study Group. *Thorax* 1993 Aug;48(8):817-23.
- (44) Dahl R, Lundback B, Malo JL, Mazza JA, Nieminen MM, Saarelainen P, et al. A dose-ranging study of fluticasone propionate in adult patients with moderate asthma. International Study Group. *Chest* 1993 Nov;104(5):1352-8.

- (45) Leblanc P, Mink S, Keistinen T, Saarelainen PA, Ringdal N, Payne SL. A comparison of fluticasone propionate 200 micrograms/day with beclomethasone dipropionate 400 micrograms/day in adult asthma. *Allergy* 1994 May;49(5):380-5.
- (46) Terzano C, Ricci A, Burinschi V, Nekam K, Lahovsky J. Comparison of the efficacy of beclomethasone dipropionate and fluticasone propionate suspensions for nebulization in adult patients with persistent asthma. *Respir Med* 2003 Feb;97 Suppl B:S35-S40.
- (47) Lorentzen KA, Van Helmond JL, Bauer K, Langaker KE, Bonifazi F, Harris TA. Fluticasone propionate 1 mg daily and beclomethasone dipropionate 2 mg daily: a comparison over 1 yr. *Respir Med* 1996 Nov;90(10):609-17.
- (48) Ayres JG, Bateman ED, Lundback B, Harris TA. High dose fluticasone propionate, 1 mg daily, versus fluticasone propionate, 2 mg daily, or budesonide, 1.6 mg daily, in patients with chronic severe asthma. International Study Group. *Eur Respir J* 1995 Apr;8(4):579-86.
- (49) Heinig JH, Boulet LP, Croonenborghs L, Mollers MJ. The effect of high-dose fluticasone propionate and budesonide on lung function and asthma exacerbations in patients with severe asthma. *Respir Med* 1999 Sep;93(9):613-20.
- (50) Malo JL, Cartier A, Ghezzi H, Mark S, Brown J, Laviolette M, et al. Skin bruising, adrenal function and markers of bone metabolism in asthmatics using inhaled beclomethasone and fluticasone. *Eur Respir J* 1999 May;13(5):993-8.
- (51) Raphael GD, Lanier RQ, Baker J, Edwards L, Rickard K, Lincourt WR. A comparison of multiple doses of fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate in subjects with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999 May;103(5 Pt 1):796-803.
- (52) Lundback B, Alexander M, Day J, Hebert J, Holzer R, Van UR, et al. Evaluation of fluticasone propionate (500 micrograms day⁻¹) administered either as dry powder via a Diskhaler inhaler or pressurized inhaler and compared with beclomethasone dipropionate (1000 micrograms day⁻¹) administered by pressurized inhaler. *Respir Med* 1993 Nov;87(8):609-20.
- (53) Barnes NC, Marone G, Di Maria GU, Visser S, Utama I, Payne SL. A comparison of fluticasone propionate, 1 mg daily, with beclomethasone dipropionate, 2 mg daily, in the treatment of severe asthma. International Study Group. *Eur Respir J* 1993 Jun;6(6):877-85.
- (54) Langdon CG, Thompson J. A multicentre study to compare the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate and budesonide via metered-dose inhalers in adults with mild-to-moderate asthma. *British Journal of Clinical Research* 1994;5:73-84.
- (55) Langdon CG, Capsey LJ. Fluticasone propionate and budesonide in adult asthmatics: a comparison using drypowder inhaler devices. *British Journal of Clinical Research* 1994;5:85-99.
- (56) Connolly A. A comparison of fluticasone propionate 100 mcg twice daily with budesonide 200 mcg twice daily via their respective powder devices in the treatment of mild asthma. *European Journal of Clinical Research* 1995;7:15-29.
- (57) Williams J, Richards KA. Ease of handling and clinical efficacy of fluticasone propionate Accuhaler/Diskus inhaler compared with the Turbohaler inhaler in paediatric patients. UK Study Group. *Br J Clin Pract* 1997 Apr;51(3):147-53.
- (58) Ringdal N, Swinburn P, Backman R, Plaschke P, Sips AP, Kjaersgaard P, et al. A blinded comparison of fluticasone propionate with budesonide via powder devices in adult patients with moderate-to-severe asthma: a clinical evaluation. *Mediators Inflamm* 1996;5(5):382-9.

- (59) Basran G, Campbell M, Knox A, Scott R, Smith R, Vernon J, et al. An open study comparing equal doses of budesonide via Turbohaler with fluticasone propionate via Diskhaler in the treatment of adult asthmatic patients. *European Journal of Clinical Research* 1997;9:185-97.
- (60) Rao R, Gregson RK, Jones AC, Miles EA, Campbell MJ, Warner JO. Systemic effects of inhaled corticosteroids on growth and bone turnover in childhood asthma: a comparison of fluticasone with beclomethasone. *Eur Respir J* 1999 Jan;13(1):87-94.
- (61) Berend N, Kellett B, Kent N, Sly PD. Improved safety with equivalent asthma control in adults with chronic severe asthma on high-dose fluticasone propionate. *Respirology* 2001 Sep;6(3):237-46.
- (62) Steinmetz KO, Volmer T, Trautmann M, Kielhorn A. Cost effectiveness of fluticasone and budesonide in patients with moderate asthma. *Clin Drug Investig* 1998;16(2):117-23.
- (63) Pathak DS, Davis EA, Stanford RH. Economic impact of asthma therapy with fluticasone propionate, montelukast, or zafirlukast in a managed care population. *Pharmacotherapy* 2002 Feb;22(2):166-74.
- (64) O'Byrne PM, Pedersen S, Carlsson LG, Radner F, Thoren A, Peterson S, et al. Risks of pneumonia in patients with asthma taking inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 Mar 1;183(5):589-95.
- (65) Lage MJ, Gross GN, Brewster C, Spalitto A. Outcomes and costs of patients with persistent asthma treated with beclomethasone dipropionate hydrofluoroalkane or fluticasone propionate. *Adv Ther* 2009 Aug;26(8):762-75.
- (66) Armstrong EP, Malone DC. Fluticasone is associated with lower asthma-related costs than leukotriene modifiers in a real-world analysis. *Pharmacotherapy* 2002 Sep;22(9):1117-23.