

Propionato de fluticasona para o
tratamento de crianças e adultos com
asma moderada a grave

Nº 180
Setembro/2015



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 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

<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.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	A DOENÇA.....	5
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	5
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	6
3.	A TECNOLOGIA	14
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	16
4.1	EVIDÊNCIA CLÍNICA	18
5.	ANÁLISE ECONÔMICA	25
5.1.	CUSTO MINIMIZAÇÃO	25
5.2.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	29
6.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	53
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	54
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	55
9.	CONSULTA PÚBLICA	55
9.1	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO REVISADO.....	58
10.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	63
11.	DECISÃO	63
12.	REFERÊNCIAS.....	64



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Propionato de fluticasona.

Indicação: Redução de sintomas e exacerbações da asma em pacientes previamente tratados com broncodilatadores isolados ou com outra terapia profilática.

Demandante: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Contexto: A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas associada à hiperresponsividade das vias aéreas, que leva a episódios recorrentes de sibilos, dispneia, opressão torácica e tosse, particularmente à noite ou no início da manhã. A asma brônquica é uma das doenças crônicas mais comuns, acometendo crianças e adultos, ao redor do mundo. Estima-se que existam 20 milhões de asmáticos no Brasil, considerando-se uma prevalência global de 10%. 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. No Brasil, está em vigor o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica de asma por meio da Portaria SAS/MS nº 1.317 - 25/11/2013 (alterado pela Portaria SAS/MS nº 603, de 21 de julho de 2014), na qual são recomendados os seguintes fármacos: beclometasona, budesonida, fenoterol, formoterol, formoterol associado à budesonida, salbutamol, salmeterol, prednisona e prednisolona. O demandante apresentou dossiê técnico solicitando a incorporação do Flixotide® (propionato de fluticasona) à relação de fármacos disponíveis no SUS, como mais uma opção clínica no arsenal terapêutico de tratamento de asma no Brasil, alegando que, além de ser mais uma alternativa, essa incorporação geraria economia e competitividade no mercado de corticoides inalatórios.

Pergunta: O uso de propionato de fluticasona no tratamento de asma persistente moderada a grave em pacientes (crianças e adultos) é eficaz e seguro quando comparado ao tratamento padrão disponível no SUS?

Evidências científicas: Analisou-se o conjunto de evidências encaminhado pelo demandante, no qual foram incluídas três revisões sistemáticas e 18 ensaios clínicos randomizados, sendo que nove deles compararam o propionato de fluticasona com a beclometasona e os outros nove com a budesonida. Os resultados dos estudos mostraram que não há diferença estatisticamente significativa tanto para eficácia, medida pela função pulmonar, como para a segurança entre os medicamentos comparados. De acordo com os resultados dos estudos, a



efetividade deste medicamento é similar àquela de outros corticoides inalatórios, não apresentando diferenças expressivas nos eventos adversos, quando utilizados em doses equipotentes.

Avaliação Econômica: Foi avaliada a análise de custo-minimização apresentada pelo demandante, comparando o propionato de fluticasona aos corticoides inalatórios disponíveis no SUS, baseando-se na equivalência de eficácia entre os medicamentos. A busca feita pelo demandante no Banco de Preços em Saúde foi atualizada e foi feito um segundo cenário considerando a incidência de ICMS sobre o preço da fluticasona. O resultado da análise indica que a fluticasona tem um custo inferior que varia de R\$1,15 a R\$22,34 por mês por paciente.

Análise de Impacto Orçamentário: Foram realizadas duas análises de impacto orçamentário, uma por parte do demandante e outra por parte do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) e Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF). A análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante chegou ao resultado final, no caso base, de uma economia de R\$ 3.528.653,00 no primeiro ano e de R\$ 36.210.492,00 nos próximos cinco anos após a incorporação. Já a análise realizada pelo DGITS e DAF chegou à estimativa de um gasto adicional de R\$ 160 milhões no primeiro ano e R\$ 851 milhões nos próximos cinco anos, no caso de incorporação com recomendação de dose igual à dose da beclometasona (1:1). No caso de incorporação com recomendação de dose como metade da dose da beclometasona (2:1), o gasto adicional estimado foi de R\$ 33 milhões no primeiro ano e R\$ 179 milhões nos próximos cinco anos.

Recomendação da CONITEC: A CONITEC, em sua 37ª reunião ordinária realizada no dia 02/07/2015, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação da fluticasona para a redução dos sintomas e exacerbações da asma em pacientes tratados com broncodilatadores isolados ou outra terapia profilática.

Consulta pública: Foram recebidas 99 contribuições na consulta pública, sendo 88 de paciente/responsável e 11 de conteúdo técnico-científico. Em geral, as contribuições foram a favor da incorporação da fluticasona. Os principais motivos citados incluem mais uma opção para o tratamento de asma, menor dose necessária para obter os efeitos desejados e que a fluticasona tem um menor impacto no crescimento de crianças. A empresa fabricante da tecnologia fez uma contribuição com observações sobre o cálculo da estimativa de impacto orçamentário, essas observações foram analisadas e o impacto orçamentário foi revisado, chegando a uma estimativa que varia entre uma economia de aproximadamente R\$ 16



milhões e gasto adicional de R\$ 110 milhões no primeiro ano após incorporação, e entre uma economia de R\$ 89 milhões e gasto adicional de R\$ 583 milhões no total dos próximos 5 anos após a incorporação.

Deliberação final: Aos 03 (três) dias do mês de setembro de 2015, reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC, regulamentada pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que, na presença dos membros, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação da fluticasona para a redução dos sintomas e exacerbações da asma em pacientes tratados com broncodilatadores isolados ou outra terapia profilática. Foi assinado o Registro de Deliberação nº142/2015.

Decisão: Não incorporar a fluticasona para a redução dos sintomas e exacerbações da asma em pacientes tratados com broncodilatadores isolados ou outra terapia profilática no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Portaria nº 46, de 29 de setembro de 2015.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas associada à hiperresponsividade das vias aéreas, que leva a episódios recorrentes de sibilos, dispneia, opressão torácica e tosse, particularmente à noite ou no início da manhã¹. Esses episódios são uma consequência da obstrução ao fluxo aéreo, de caráter recorrente e tipicamente reversível². Afeta tanto adultos quanto crianças e é a doença crônica mais comum entre essas últimas.

É um problema de saúde pública e ocorre em todos os países independentemente do seu nível de desenvolvimento econômico. Entretanto, a maior parte das mortes relacionadas a essa doença ocorrem em países de renda baixa e média baixa. A Organização Mundial de Saúde – OMS estima que atualmente existam 235 milhões de pessoas com asma no mundo³.

A asma brônquica é uma das doenças crônicas mais comuns, acometendo crianças e adultos, ao redor do mundo. Estima-se que existam 20 milhões de asmáticos no Brasil, considerando-se uma prevalência global de 10%. As taxas de hospitalização por asma em maiores de 20 anos diminuíram em 49% entre 2000 e 2010. Já em 2011, foram registradas pelo DATASUS 160 mil hospitalizações em todas as idades, dado que colocou a asma como a quarta causa de internação pelo SUS, mas que representou um decréscimo em relação aos períodos anteriores de acompanhamento¹.

Conforme dados do DATASUS, em 2008 a asma foi a 3ª causa de internação hospitalar pelo SUS, com cerca de 300 mil hospitalizações ao ano. Apesar de serem apenas 5%-10% dos casos de asma, 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 que os asmáticos moderados².

A asma não possui cura, entretanto as manifestações clínicas e funcionais podem ser controladas com medicamentos e ao se evitar os fatores que desencadeiam as crises. A falta de adesão ou o uso inapropriado dos medicamentos podem provocar a morte. Calcula-se que, anualmente, 250.000 mortes ocorram devido à asma, mas o número de mortes não é proporcional à prevalência da doença^{3,4}.



O controle da asma se refere à extensão com a qual suas manifestações estão suprimidas e inclui não somente o controle das manifestações clínicas (sintomas, despertares noturnos, uso de medicamento de alívio, limitação das atividades físicas e intensidade da limitação do fluxo aéreo), como também a redução dos riscos futuros (exacerbações, declínio acelerado da função pulmonar e eventos adversos dos tratamentos). Com base nesses parâmetros, a asma pode ser classificada em três grupos distintos: asma controlada, asma parcialmente controlada e asma não controlada^{1,5}.

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

Tabela 1. Classificação da intensidade das exacerbações em crianças e adultos.

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%

Fonte: IV Brazilian Guidelines for the management of asthma, 2006.

2.2. Tratamento recomendado

- 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 autocuidado baseado na identificação precoce dos sintomas^{6,7,8}.

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.

- 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 de dose 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^{6,9}.

A conduta inicial para o paciente sem tratamento adequado prévio considera a gravidade da doença (Tabela 2), 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 necessidade¹⁰.

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^{6, 11,12}.



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 inalatório¹³. Indicação de atendimento hospitalar é feita com base na avaliação de gravidade e perfil de risco^{6,9,12}.

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.
Persistente		
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^{9,14}. A asma é dita controlada quando todos os seguintes critérios 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 controlados¹⁵. 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 necessário¹⁴.

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 controle⁶.

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 corticosteroides inalatórios (CIs) 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 três meses (ou seis 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 controle⁹. 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 seis meses de terapêutica otimizada ou com efeitos adversos que necessitem de modificação do tratamento devem ser direcionados para serviço especializado no tratamento de asma^{16, 17 18,19}.

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 crianças²⁰. 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 alívio²¹. 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^{22,23,24}. 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 passagem²⁵.



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 adversos⁹.

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^{11,26,272829}.

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 CI³⁰.

Em asmáticos não controlados com corticosteroide inalatório, a adição de um B2LA mostrou-se mais eficaz do que a adição de inibidor de leucotrieno³¹. 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^{32, 33, 34}.

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^{34,35}.

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 quatro anos, cerca de 200 mL), permitindo inalação em volume corrente, isto é, sem necessidade de esforço ventilatório^{6,9}.

CENÁRIO DE TRATAMENTO NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

No Brasil, está em vigor o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica de asma, Portaria SAS/MS nº 1.317 - 25/11/2013, alterado pela Portaria SAS/MS nº 603, de 21 de julho de 2014. Neste, são recomendados os seguintes fármacos²:

- 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 1mg/ml e 3mg/ml.

A respeito dos corticoides inalatórios, o PCDT de asma narra o seguinte²:

“O benefício dos CI na asma é considerado um efeito de classe, e diferenças na potência individual de cada fármaco não necessariamente se traduz em maior eficácia clínica. A curva de dose resposta dos CI na asma apresenta um platô, acima do que incrementos na dose não se refletem em melhora clínica ou funcional. Tal platô não ocorre para efeitos adversos sistêmicos. O índice terapêutico começa a declinar a partir de um limiar de doses equivalente a 400mcg/dia de budesonida em crianças e 800-1.000mcg/dia de budesonida ou beclometasona em adultos (33-35). 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 corticosteróide. 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.”

Considerando uma possível melhoria no tratamento da asma com a disponibilização de um terceiro corticoide inalatório no arsenal terapêutico de tratamento da asma no Brasil, a empresa GlaxoSmithKline Brasil Ltda apresentou dossiê técnico solicitando a incorporação do Flixotide® (propionato de fluticasona) à relação de fármacos disponíveis no SUS para o tratamento de crianças e adultos com asma moderada a grave.

3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento.

Nome do princípio ativo: Propionato de fluticasona.

Nome comercial: FLIXOTIDE®.

Fabricante: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.



Indicação aprovada na Anvisa: O propionato de fluticasona reduz os sintomas e a exacerbação da asma em pacientes previamente tratados com broncodilatadores isolados ou com outra terapia profilática.

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.

Preço proposto para incorporação: O quadro abaixo apresenta os preços propostos para incorporação junto com o PMVG 0% das apresentações, incluindo de outros fabricantes no mercado.

Fabricante	Apresentação	PMVG 0%	Preço proposto para incorporação
Glaxo-Smith Kline	250 MCG PÓ INAL CT DISKUS STR X 60 DOSES	R\$ 43,51	R\$ 19,20
Glaxo-Smith Kline	250 MCG AER CT LT X 60 DOSES C/APLIC	R\$ 45,98	R\$ 15,00
Glaxo-Smith Kline	50 MCG AER CT LT X 120 DOSES C/APLIC	R\$ 61,31	R\$ 12,00
Biosintética	250 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 60 C/INALADOR	R\$ 39,15	R\$ -
Biosintética	50 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 60	R\$ 23,31	R\$ -

Principal comparador: Os corticoides inalatórios budesonida e beclometasona.

Contraindicações: Contraindicado 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.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Data da solicitação: 19/12/2014.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da



fluticasona, para o tratamento de asma persistente moderada a grave em pacientes, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

O demandante realizou uma síntese das evidências avaliando o desempenho da monoterapia com propionato de fluticasona (PF) no manejo da asma moderada a grave em adultos e crianças em comparação com a monoterapia com corticoides inalatórios (beclometasona e budesonida) nas formulações de spray oral ou pó seco, indicados para o tratamento da asma. Os dados obtidos foram posteriormente utilizados para a análise farmacoeconômica entre as alternativas terapêuticas de tratamento da asma no Brasil.

Para tal, foi realizada pelo demandante uma busca bibliográfica por ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), CENTRAL (Cochrane) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD) em 29 de setembro de 2014. Foi utilizado o limite por língua buscando somente estudos em inglês, português ou espanhol. Os termos gerais usados nas buscas foram: Fluticasona, beclometasona, budesonida e asma, excluindo-se os termos salmeterol e formoterol.

Foram detectados 788 artigos no MEDLINE, 231 na CENTRAL e 46 no CRD. Destes, 259 eram duplicados restando 806 para análise do título. Foram excluídos pelo título e resumo 778 estudos por não satisfazerem os critérios de inclusão. Dos 28 que foram para leitura completa, 21 artigos foram incluídos na revisão, sendo 18 ECR e 3 revisões sistemáticas.

Os desfechos de interesse foram: função pulmonar por meio das medidas do fluxo de pico expiratório (PEFR) matinal e/ou vespertino e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), exacerbação e eventos adversos.

Somente foram avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na tabela abaixo:

PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Crianças e adultos com asma persistente moderada ou grave
Intervenção (tecnologia)	Propionato de fluticasona
Comparação	Comparadores ativos disponíveis no SUS (budesonida e beclometasona)
Desfechos (Outcomes)	Eficácia e segurança (função pulmonar, exacerbações e eventos adversos)



Pergunta: O uso de propionato de fluticasona no tratamento de asma persistente moderada ou grave em pacientes (crianças e adultos) é eficaz e seguro quando comparado ao tratamento padrão disponível no SUS?

4.1 Evidência Clínica

- Revisões sistemáticas

A Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante a realização de uma atualização da busca, nas mesmas bases de dados citadas, utilizando os mesmo termos e limites definidos pelo demandante. Verificou-se que as principais referências encontradas já foram abordadas no dossiê técnico elaborado pelo demandante, não havendo novos estudos que respondessem a pergunta estruturada para este relatório.

Foram identificadas quatro revisões sistemáticas, no entanto, incluíram-se somente três delas uma vez que o estudo de Adams et al. (2007)³⁶ refere-se a uma atualização da publicação desse mesmo grupo em 2005³⁷, via colaboração Cochrane.

Dessas três, duas incluíram a comparação tanto do propionato de fluticasona com a beclometasona como com a budesonida (BARNES et al., 1998³⁷; ADAMS et al., 2007) e uma comparou o propionato de fluticasona versus a beclometasona (LASSERSON et al., 2006³⁸).

Houve consenso dos autores em relação aos resultados, mostrando que, apesar de alguns ensaios apresentarem diferenças nas medidas da função pulmonar, ora para o PF ora para o comparador, de maneira geral esses achados não apresentam significância estatística para o prognóstico do paciente a favor de nenhuma das três moléculas, sugerindo ausência de superioridade terapêutica entre elas.

De acordo com a avaliação do demandante, verificou-se que em todas as três revisões sistemáticas, a partir de uma pergunta estruturada, com exceção de Barnes et al. (1998), os estudos possuíam metodologia reprodutível, tinham evidência direta, consistência dos resultados, precisão dos resultados e descrição de desfechos relevantes. As características e os resultados dessas encontram-se na tabela a seguir:



Tabela 4. Revisões sistemáticas do propionato de fluticasona comparado à budesonida ou à beclometasona.

Autor / Ano	Título	Periódico	Nº estudos incluídos	Comparação	População	Desfechos avaliados	Conclusão do estudo
Barnes et al. (1998)	<i>Clinical experience with fluticasone propionate in asthma: a meta-analysis of efficacy and systemic activity compared with budesonide and beclomethasone dipropionate at half the microgram dose or less</i>	<i>Respiratory Medicine</i>	7 ECR	PF vs. Bud PF vs. Becló	Crianças e adultos	PEFR matinal Cortisol sérico	Para a comparação PF vs. bud os resultados da metanálise mostraram que para o desfecho PEFR matinal o PF apresentou melhoras significativas quando comparado à bud. Em relação ao nível de cortisol sérico, observou-se que em baixas doses não houve diferença entre os resultados, já em altas doses, o resultado é favorável ao PF. Quando o PF foi comparada à becló, não houve diferença estatística tanto para o PEFR matinal como para corticóide sérico para qualquer população estudada.
Lasserson et al. (2006)	<i>Fluticasone versus 'extrafine' HFA-beclomethasone dipropionate for chronic asthma in adults and children</i>	Cochrane	9 ECR	PF vs. Becló extrafina	Crianças e adultos	Função pulmonar aferida em: PEF matinal e VEF1 Exacerbação e sintomas Uso medicamento de resgate Eventos adversos QALY	Não foi observada diferença estatística entre os tratamentos PF e becló para os desfechos de eficácia VEF1 e PEF matinal, exacerbações e QALY no período de tratamento de 6 a 12 semanas em pacientes adultos com asma moderada. A falta de dados para a população pediátrica impediu que os autores extrapolassem as conclusões para esses indivíduos. Em relação aos eventos adversos, o risco de descontinuação dos medicamentos e de desenvolver disfonía não apresentaram diferença estatisticamente significante entre os dois grupos tratados.
Adams et al. (2007) Adams et al. (2005)	<i>Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children</i>	Cochrane	71 ECR	PF vs. Bud PF vs. Becló	Crianças e adultos	Função pulmonar aferida em: PEF matinal e vespertino; VEF ₁ Exacerbação Eventos adversos	Os resultados mostraram que o PF utilizado na metade da dose diária (1:2) da bud ou da becló apresentam melhoras na função pulmonar pelas medidas de VEF1, PEF matinal e vespertino. Os autores concluem que o PF pode ser dado com metade da dose diária em relação aos comparadores sem diferenças clinicamente significativas no controle da asma. Assim, o PF pode ser considerado tão eficaz quanto a becló e a bud. Em relação a possível supressão adrenal em crianças, causada por esses medicamentos, os ECRs não apresentaram dados suficientes para uma resposta conclusiva.

ECR: ensaio clínico randomizado; PF: propionato de fluticasona; bud: budesonida; becló: beclometasona; PEFR: Fluxo de Pico Expiratório Forçado; VEF1: Volume Expiratório Forçado no Primeiro segundo



- Ensaios clínicos

Em relação à eficácia e segurança do propionato de fluticasona foram incluídos, no total, 18 ECRs. Eles foram agrupados de acordo com o medicamento comparador o que resultou em nove ensaios que compararam a fluticasona com a beclometasona e nove com a budesonida.

De maneira geral, todos os ensaios incluíram pacientes adultos ou crianças com asma moderada ou grave, porém, com tempo de seguimento variando entre eles. Em relação à posologia dos tratamentos, pode-se observar que a grande maioria dos estudos (12/18) estabeleceu uma dose diária de 1:2, isso é, o propionato de fluticasona foi utilizado na metade da dose do comparador, seja ele beclometasona ou budesonida. As características dos ensaios são descritas na tabela 5.

Os principais resultados de eficácia foram relacionados à melhora da função pulmonar medida pela PERF matinal e vespertina (I-min-1), VEF1 e da capacidade vital forçada (CVF). Além disso, observou-se como parâmetros de eficácia, a incidência de exacerbação, a necessidade do uso de medicamento de resgate (salmeterol na grande maioria dos ensaios) e os dias livres de sintomas. Todos esses resultados estão demonstrados na tabela 6, para ambas as comparações.

Em relação aos resultados de eficácia do propionato de fluticasona comparados à beclometasona, pode-se observar ainda na tabela 6 que, com exceção de Fabri et al. (1993)³⁹ e Ahmadiafshar et al. (2010)⁴⁰, que encontraram resultados estatisticamente significantes em duas medidas da função pulmonar favorável à intervenção (propionato de fluticasona), todos os demais estudos não encontraram diferença estatística entre os tratamentos. Os resultados de exacerbação, necessidade de uso de medicamentos resgate e os dias livres de sintomas apresentaram melhoras em relação às medidas basais, no entanto, não houve diferenças significativas entre as duas terapias.



Tabela 5. Características dos ECR que avaliaram propionato de fluticasona versus beclometasona ou budesonida, por ano de publicação.

Autores	População incluída Idade (anos)	Posologia Intervenção vs. Controle	Tempo seguimento (semanas)	n Intervenção vs. Controle
propionato de fluticasona vs. Beclometasona				
Barnes <i>et al.</i> (1993)	Asma grave ≥ 18	PF 1mg / dia Becló 2mg / dia	6	82 72
Fabbri <i>et al.</i> (1993)	Asma moderada a grave ≥ 17	PF 1,5mg / dia Becló 1,5mg / dia	52	142 132
Fairfax <i>et al.</i> (2001)	Asma moderada ≥ 18	PF 400mcg / dia Becló 400mcg / dia	6	84 88
Gustafsson <i>et al.</i> (1993)	Asma moderada a grave 4 a 19	PF 200mcg / dia Becló 400mcg / dia	6	197 201
Lundback <i>et al.</i> (1993)	Asma moderada ≥ 15	PF (MDI) 500mcg / dia Becló 1000mcg / dia	52	193 194
Leblanc <i>et al.</i> (1994)	Asma moderada ≥ 18	PF 200mcg / dia Becló 400mcg / dia	4	129 132
Lorentzen <i>et al.</i> (1996)	Asma grave ≥ 17	PF 1mg / dia Becló 2mg / dia	52	159 54
VanAalderen <i>et al.</i> (2007)	Asma moderada 5 a 12	PF 200mcg / dia Becló 200mcg / dia	18 Resultados referentes a 6	139 141
Ahmadiyfar <i>et al.</i> (2010)	Asma moderada 6 a 17	PF 500mcg / dia Becló 600mcg / dia	12	25 25
propionato de fluticasona vs. Budesonida				
Langdon <i>et al.</i> (1994)	Asma moderada ≥ 16	PF 200mcg / dia Bud 400mcg / dia	2	81 76
Langdon <i>et al.</i> (1994b)	Asma moderada ≥ 18	PF 400mcg / dia Bud 800mcg / dia	12	141 140
Connolly <i>et al.</i> (1995) UK Study group	Asma moderada ≥ 18	PF 200mcg / dia Bud 400mcg / dia	8	98 91
Hoekx <i>et al.</i> (1996)	Asma moderada 4 a 13	PF 400mcg / dia Bud 400mcg / dia	8	119 110
Ringdal <i>et al.</i> (1996)	Asma moderada ≥ 18	PF 800mcg / dia Bud 1600mcg / dia	4	256 262
Basran <i>et al.</i> (1995)	Asma moderada ≥ 18	PF 200mcg / dia Bud 400mcg / dia	8	92 79
Ferguson <i>et al.</i> (1999)	Asma moderada a grave 4 a 12	PF 400mcg / dia Bud 800mcg / dia	20	166 167
Heinig <i>et al.</i> (1999)	Asma moderada ≥ 18	PF 2000mcg / dia Bud 2000mcg / dia	24	198 197
Backman <i>et al.</i> (2001)	Asma moderada ≥ 18	PF 500mcg / dia Bud 1200mcg / dia	4	137 140

Intervenção: propionato fluticasona; controle: beclometasona ou budesonida; n: número de pacientes randomizados.



Tabela 6. Resultados de eficácia do propionato de fluticasona versus beclometasona ou budesonida relatados pelos ensaios clínicos.

Estudos	PERF Matinal (l-min ⁻¹)	PERF Vespertino (l-min ⁻¹)	VEF ₁	Exacerbação (%)	CVF	Uso medicamento resgate (%)	Dias livres de sintomas (%)
propionato de fluticasona vs. Beclometasona							
Barnes <i>et al.</i> (1993)	-7,0 (IC: -21 a 7) p=0,346	-13 (IC: -26 a 1) p=0,07	0,66 (IC: -0,07 a 0,19) p= 0,343	7 vs. 2	0,09 (IC: -0,07 a 0,25) p=0,265	p=0,866	p=0,212
Fabbri <i>et al.</i> (1993)	20 (IC: 1 a 40) p<0,05	NR	0,15 (IC: 0,01 a 0,29) p<0,05	16 vs. 28	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Fairfax <i>et al.</i> (2001)	p=0,536	NR	p=0,381	NR	NR	NR	NR
Gustafsson <i>et al.</i> (1993)*	1,7 (IC: -0,1 a 3,5) p=0,069	1,9 (IC: -0,1 a 3,7) p=0,034	0,15 p>0,05	1,5 vs. 1,5	NR	83 vs. 81 p=0,046	83 vs. 81 p>0,05
Lundback <i>et al.</i> (1993)	p=0,950	NR	p=0,525	20 vs. 22	NR	17 vs. 12*	p>0,05
Leblanc <i>et al.</i> (1994)	10 (IC: -6 a 26) p=0,205	2 (IC: -6 a 10) p=0,605	0,04 (IC: -0,04 a 0,13) p=0,313	NR	0,05 (IC: -0,06 a 0,15) p=0,367	p=0,050	p=0,550
Lorentzen <i>et al.</i> (1996)	p>0,05	NR	-0,03 (IC: -0,07 a 0) p=0,044	39 vs. 48	p>0,05	NR	NR
VanAalderen <i>et al.</i> (2007)*	-1,9 (IC: -4,9 a 1,0)	-1,5 (IC: -4,6 a 1,6) p=0,415	1,6 p= 0,335	6 vs. 6	4,6 p= 0,084	NR	p=0,897
Ahmadijafshar <i>et al.</i> (2010)*	NR	NR	p= 0,001	NR	p=0,004	NR	NR
propionato de fluticasona vs. Budesonida							
Langdon <i>et al.</i> (1994)	8,0 (IC: -9,2 a 25,2) p=0,36	-0,7 (IC: -13 a 11,6) p=0,91	p>0,05	1 vs. 0	NR	NR	NR
Langdon <i>et al.</i> (1994b)	19,6 (IC: 5,1 a 34,2) p= 0,009	NR	NR	NR	NR	p=0,41	p=0,08
Connolly <i>et al.</i> (1995)	1,40 (IC: -1,2 a 4,0) p= 0,29	NR	NR	NR	NR	NR	p=0,05
Hoelx <i>et al.</i> (1996)*	7,0 (IC: 1 a 14) p=0,019	5,0 (IC: 0 a 11) p=0,054	p>0,05	NR	NR	p>0,05	p>0,05
Ringdal <i>et al.</i> (1996)	p=0,003	p=0,04	p=0,008	16 vs. 19,5	p=0,02	p>0,05	NR
Basran <i>et al.</i> (1995)	p=0,35	p=0,69	p=0,22	NR	NR	p=0,42	p=0,31
Ferguson <i>et al.</i> (1999)*	12 (IC: 6-19) p=0,002	NR	p=0,183	1,2 vs. 4,8	p=0,244	p=0,42	NR
Heinig <i>et al.</i> (1999)	6,9 (IC: -1,4-15,2)	4,7 (IC: -3,5-12,8)	p=0,02	33,8 vs. 28,4	NR	p=0,02	p=0,02
Backman <i>et al.</i> (2001)	3,1 (IC: -5,1 a 11,3) p= 0,46	p> 0,05	NR	NR	NR	p>0,05	NR



Nas análises de desfechos isoladas, alguma diferença estatística foi encontrada tanto para a intervenção como para o controle. No entanto, ao avaliar globalmente os resultados que impactam na melhora do prognóstico do paciente, os medicamentos acabam não se diferenciando entre si.

Ao verificar os parâmetros de eficácia para a comparação do propionato de fluticasona com a budesonida, notam-se resultados semelhantes aos já citados anteriormente, isto é, de maneira geral não há diferença estatística para os desfechos de eficácia entre os tratamentos (Tabela 6).

Por fim, uma última análise pode ser feita estratificando os estudos por tipo de população incluída nos ensaios. Para a comparação do propionato de fluticasona versus beclometasona, Gustafsson et al. (1993)⁴¹, VanAalderen et al (2007)⁴² e Ahmadiafshar et al. (2010)⁴⁰ incluíram crianças na faixa etária de quatro a dezenove anos e não observaram diferenças entre os tratamentos. O mesmo foi observado para a comparação do propionato de fluticasona versus budesonida, nessa mesma faixa etária da população, nos estudos de Hoekx et al. (1996)⁴³ e Ferguson et al. (1999)⁴⁴.

Em relação à segurança dos corticoides inalatórios, a tabela 7 resume os eventos adversos mais relatados, como candidíase oral, infecção das vias aéreas superiores e dor de garganta. A descontinuação do tratamento também foi observada na maioria dos estudos, uma vez que na maioria das vezes, ela estava relacionada à tolerância ao medicamento e/ou a ocorrência dos eventos adversos.

De maneira geral a frequência dos eventos adversos foi equilibrada entre os grupos de intervenção (propionato de fluticasona) e controle, como demonstrado na tabela 7. Vale ressaltar que mesmo para aqueles estudos que utilizaram altas doses diárias e/ou doses iguais (1:1) para ambos os medicamentos, como Fabbri et al. (1993)³⁹, VanAalderen et al. (2007)⁴² e Hoekx et al. (1996)⁴³ a frequência dessas reações permaneceram bem distribuídas. Em função disso os autores concluíram que o perfil de segurança do propionato de fluticasona é semelhante ao da beclometasona e da budesonida tanto para pacientes adultos como para crianças. Os estudos de Ahmadiafshar et al. (2010)⁴⁰ e de Heinig et al. (1999)⁴⁵ não avaliaram reações adversas e observaram outros eventos diferentes dos listados.



Tabela 7: Frequência dos eventos adversos mais relatados nos ensaios clínicos que compararam propionato de fluticasona versus beclometasona ou budesonida

Estudos	Eventos adversos graves (%)	Descontinuação (%)	Candidíase oral (%)	Infecção (%)	Dor de garganta (%)
Propionato de fluticasona vs. Beclometasona					
Barnes <i>et al.</i> (1993)	10 vs.7	10 vs.7	6 vs.4	6 vs.3	5 vs.6
Fabbri <i>et al.</i> (1993)	NR	18 vs.14	4 vs.7	15 vs.11	5 vs.2
Fairfax <i>et al.</i> (2001)	NR	6 vs. 9,1	NR	Nr	NR
Gustafsson <i>et al.</i> (1993) [*]	1,5 vs.1,0	1,5 vs.1,5	0 vs.1	15 vs.16	9 vs.<1
Lundback <i>et al.</i> (1993)	14 vs.15	12 vs.11	2 vs.3	4 vs.5	5 vs.1 ^{**}
Leblanc <i>et al.</i> (1994)	2 vs.4	2 vs.4	4 vs.5	NR	NR
Lorentzen <i>et al.</i> (1996)	NR	17 vs.17	4 vs.4	6 vs.9	4 vs.7
vanAalderen <i>et al.</i> (2007) [*]	NR	8 vs.11	NR	21 vs.19	NR
Ahmadiafshar <i>et al.</i> (2010) [*]	Não investigou eventos adversos				
Propionato de fluticasona vs. Budesonida					
Langdon <i>et al.</i> (1994)	NR	2,5 vs. 7,9	3 vs. 1	NR	NR
Langdon <i>et al.</i> (1994b)	1 vs. 1	NR	1 vs. 3,6	1,6 vs. 1,1	1,3 vs. 1,2
Connolly <i>et al.</i> (1995)	NR	1 vs. 1	NR	5 vs. 8	14 vs. 18
Hoekx <i>et al.</i> (1996) [*]	1 vs. 1	1,68 vs. 2,72	3 vs. < 1	12 vs. 15	4 vs. 5
Ringdal <i>et al.</i> (1996)	2,7 vs. 3,4	0,40 vs. 0,50	NR	21,5 vs. 24,9	5,9 vs.4,2
Basran <i>et al.</i> (1995)	3,2 vs. 2,5	NR	NR	NR	NR
Ferguson <i>et al.</i> (1999) [*]	2 vs. 6	0 vs. 1	0 vs. 0	28 vs. 32	NR
Heinig <i>et al.</i> (1999)	NR	NR	NR	NR	NR
Backman <i>et al.</i> (2001)	NR	NR	1 vs. 2	5 vs. 6	NR

^{*}Estudos com crianças^{**} Valor referente a 6 semanas de acompanhamento; NR: Não Relata



5. ANÁLISE ECONÔMICA

5.1. Custo minimização

A fim de avaliar economicamente a inclusão do medicamento propionato de fluticasona no Sistema Único de Saúde, o demandante desenvolveu uma análise de custo-minimização, visto que foi comprovada a ausência de superioridade com os medicamentos budesonida e beclometasona, disponíveis no SUS. A tabela abaixo apresenta as características do estudo elaborado pelo demandante:

Tabela 8: Características do estudo de avaliação econômica.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Propionato de Fluticasona, apresentação em pó inalatório 250 mcg, e em spray de 50mcg e 250mcg	Adequado
3. Comparador	Beclometasona em pó inalatório 200mcg e 400mcg, e em spray 50mcg e 250mcg; Budesonida em pó inalatório 200mcg e 400mcg, e em spray 200mcg	Adequado
4. População-alvo	Pacientes com quadro de asma moderada a grave. Adultos e crianças	Adequado
5. Desfecho	Os desfechos clínicos foram considerados equivalentes. Na análise de custo-minimização apenas desfechos econômicos foram analisados	Adequado
6. Horizonte temporal	Um mês	Adequado. Não é necessário um horizonte temporal mais amplo, já que apenas os custos estão sendo analisados
7. Taxa de desconto	Não foi aplicada	Adequado, visto que o horizonte temporal é menor que um ano
8. Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequado
9. Modelo	Modelo de custo-minimização	Adequado
10. Tipos de custos	Foram considerados apenas os custos com os medicamentos. Custos não-médicos e indiretos não foram considerados	Adequado
11. Quantidade mensal dos medicamentos de acordo com a dose	Para todos os tratamentos foram consideradas as menores doses da faixa de doses máximas diárias dos medicamentos, conforme as indicações em bula e o PCDT de Asma. A tabela 7 apresenta as	Adequado



	doses dos medicamentos consideradas	
12. Busca por evidência	Revisão da literatura sistematizada de acordo com pergunta estruturada PICO	Adequado
13. Origem dos dados econômicos	Os preços dos medicamentos disponíveis no SUS foram retirados do Banco de Preços em Saúde, e de uma busca feita para encontrar os preços praticados pelas Secretarias de Saúde dos Estados. Os preços do propionato de fluticasona considerados foram os preços propostos pela empresa	Adequado
14. Origem dos dados de efetividade	Baseado na premissa de que a fluticasona tem eficácia equivalente aos corticoides inalatórios disponibilizados pelo SUS	Adequado
15. Resultados da análise do demandante	A análise do demandante apresentou custos menores para o SUS com os novos tratamentos. A tabela 8 apresenta os resultados obtidos	
16. Análise de sensibilidade	Não foi realizada uma análise de sensibilidade	Foi elaborada uma análise complementar considerando preço da Fluticasona acrescido de 18% ICMS
17. Resultado das análises de sensibilidade		Resultados da análise complementar com o preço da fluticasona acrescido de ICMS apresentados na tabela 10

Tabela 9. Doses dos medicamentos consideradas na análise

POPULAÇÃO	BECLOMETASONA	BUDESONIDA	FLUTICASONA^b
ADULTOS (>16 ANOS)	1000 mcg/dia ^a	800 mcg/dia ^a	500 mcg/dia
CRIANÇAS (5-15 ANOS)	400 mcg/dia ^{a,b}	400 mcg/dia ^{a,b}	250 mcg/dia
CRIANÇAS (1-4 ANOS)^b	200 mcg/dia	200 mcg/dia	200 mcg/dia



Tabela 10. Resultados da análise de custo-minimização do demandante conforme pesquisa no Banco de Preços em Saúde

PRINCÍPIO ATIVO	DOSE DIÁRIA (MCG)	BPS MÉDIO POR DOSE (R\$)	BPS MÉDIO POR MÊS ^a (R\$)
ADULTOS [PÓ SECO]^b			
beclometasona 200 mcg	1000	0,1720	25,71
beclometasona 400 mcg ^c	1200 ^c	0,3000	27,05
budesonida 200 mcg	800	0,3220	30,87
budesonida 400 mcg	800	0,4280	25,80
propionato de fluticasona 250 mcg	500	0,3200^d	19,20^d
ADULTOS [SPRAY ORAL]			
beclometasona 250 mcg	1000	0,1650	19,81
propionato de fluticasona 250 mcg	500	0,2500^d	15,00^d
CRIANÇAS DE 5 A 12 ANOS [SPRAY ORAL]			
beclometasona 50 mcg	400	0,1315	31,56
propionato de fluticasona 50 mcg	250	0,1000^d	15,00^d
CRIANÇAS DE 1 A 4 ANOS [SPRAY ORAL]			
beclometasona 50 mcg	200	0,1315	15,78
propionato de fluticasona 50 mcg	200	0,1000^d	12,00^d

Fonte: BPS (Banco de Preços em Saúde). Busca realizada no período de 02/04/2013 a 02/10/2014.

^a Para o cálculo do custo mensal de tratamento considerou-se o mês com 30 dias.

^b Considerou-se pó seco os produtos apresentados na forma de cápsula inalante ou pó inalante.

^c Para beclometasona 400 mcg, excepcionalmente, considerou-se a dose diária de 1200 mcg em função desta apresentação não possibilitar o alcance da dose diária de 1000 mcg.

^d Custo mensal proposto para Incorporação de Flixotide[®] (propionato de fluticasona).

Nota: A apresentação de budesonida em spray oral com 200 mcg não foi considerada na análise de custo-minimização, uma vez que o aerossol não encontra-se adequado à RDC 88/2008 da ANVISA.

O demandante ainda realizou uma busca complementar nas atas de registros de preços nos Estados de São Paulo, Rio Grande do Sul e Minas Gerais a fim de verificar a validade dos preços encontrados no Banco de Preços em Saúde. Os resultados da busca estão descritos na Tabela 11.



Tabela 11. Resultado da pesquisa feita nas atas de registro de preços pelo demandante.

PRINCÍPIO ATIVO	PREÇO SP POR DOSE EM MCG (R\$)	PREÇO SP POR MÊS ^a (R\$)	PREÇO MG POR DOSE EM MCG (R\$)	PREÇO MG POR MÊS ^a (R\$)	PREÇO RS POR DOSE EM MCG (R\$)	PREÇO RS POR MÊS ^a (R\$)	MÉDIA DOS ESTADOS
ADULTOS [PÓ SECO]^b							
beclometasona 200 mcg	0,1700	25,50	ANI	ANI	0,2700	40,50	33,00
beclometasona 400 mcg ^c	0,2910	26,19	0,3450	31,05	0,4780	43,05	33,43
budesonida 200 mcg	0,2100	25,20	0,2590	31,04	ANI	ANI	28,12
budesonida 400 mcg	0,4380	26,28	0,4300	25,80	0,4400	26,40	26,16
propionato de fluticasona 250 mcg (PPI)							19,20 ^d
ADULTOS [SPRAY ORAL]							
beclometasona 250 mcg	0,1040	12,48	0,1490	17,93	0,0229	27,52	19,31
propionato de fluticasona 250 mcg (PPI)							15,00 ^d
CRIANÇAS DE 5 A 12 ANOS [SPRAY ORAL]							
beclometasona 50 mcg	ANI	ANI	0,1200	28,80	ANI	ANI	28,80
propionato de fluticasona 50 mcg (PPI)							15,00 ^d
CRIANÇAS DE 1 A 4 ANOS [SPRAY ORAL]							
beclometasona 50 mcg	ANI	ANI	0,1200	14,40	ANI	ANI	14,40
propionato de fluticasona 50 mcg (PPI)							12,00 ^d

Fonte: Registro de atas dos Estados de São Paulo, Minas Gerais e Rio Grande do Sul. Pesquisa realizada em 15/dezembro/2014.

MCG=micrograma; SP=São Paulo; MG=Minas Gerais; RS= Rio Grande do Sul; ANI=Ata Não Identificada.

^a Para o cálculo do custo mensal de tratamento considerou-se o mês com 30 dias.

^b Considerou-se pó seco os produtos apresentados na forma de cápsula inalante ou pó inalante.

^c Para beclometasona 400 mcg, excepcionalmente, considerou-se a dose diária de 1200 mcg em função desta apresentação não possibilitar o alcance da dose diária de 1000 mcg.

^d Custo mensal proposto para incorporação de Flixotide[®] (propionato de fluticasona).

Nota: A apresentação de budesonida em spray oral com 200 mcg não foi considerada na análise de custo-minimização, uma vez que o aerossol não encontra-se adequado à RDC 88/2008 da ANVISA.

Todos os medicamentos em análise, incluindo o propionato de fluticasona, estão isentos de PIS\COFINS⁴⁶. Porém, apenas as apresentações disponíveis no SUS constam na lista de medicamentos isentos de ICMS47. No entanto, caso o propionato de fluticasona seja incorporado no SUS, será feita uma solicitação junto ao CONFAZ para inclusão das apresentações incorporadas na lista de medicamentos isentos de ICMS, porém é possível que nas primeiras compras feitas pelo Sistema Único de Saúde após a incorporação a Fluticasona ainda esteja onerada de ICMS. Portanto, foi feita uma análise complementar considerando o preço da Fluticasona acrescido de 18% de ICMS. Além disso, os preços dos medicamentos disponíveis no SUS foram atualizados de acordo com a média ponderada dos valores disponibilizados no Banco de Preços em Saúde⁴⁸ no período de 24/04/2014 a 24/04/2015. A tabela 12 apresenta essa análise.



Tabela 12. Comparação de custos considerando 18% de ICMS no preço da Fluticasona.

Pó seco - Adultos						
Medicamento	Apresentação (mcg)	Dose diária (mcg)	Custo por dose		Custo mensal	
Beclometasona	200	1000	R\$	0,31	R\$	45,75
Beclometasona	400	1200	R\$	0,40	R\$	36,01
Budesonida	200	800	R\$	0,25	R\$	30,00
Budesonida	400	800	R\$	0,52	R\$	31,02
Fluticasona	250	500	R\$	0,39	R\$	23,41
Spray oral - Adultos						
Beclometasona	250	1000	R\$	0,22	R\$	26,52
Fluticasona	250	500	R\$	0,30	R\$	18,29
Spray oral - Crianças 5 a 12 anos						
Beclometasona	50	400	R\$	0,16	R\$	38,69
Fluticasona	50	250	R\$	0,12	R\$	18,29
Spray oral - Crianças 1 a 4 anos						
Beclometasona	50	200	R\$	0,16	R\$	15,78
Fluticasona	50	200	R\$	0,12	R\$	14,63

5.2. Impacto Orçamentário

Para calcular a população-alvo de tratamento no SUS o demandante utilizou uma estimativa baseada em dados epidemiológicos da literatura. Para os custos foram considerados apenas os custos com medicamentos, e os valores utilizados foram os mesmos da análise de custo-minimização advindos do Banco de Preços em Saúde.

-População Alvo:

Para estimar a população alvo foram utilizados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), publicada em 2014⁴⁹, que aponta que a prevalência de diagnóstico médico da asma, em pacientes adultos, é de 4,4%. Essa mesma pesquisa mostra que, entre estes pacientes, 15,7% apresentaram grau intenso ou muito intenso de limitações nas atividades habituais devido à doença.

Em relação à população infantil, a Pesquisa Nacional de Saúde em Escolares (PeNSE) de 2012, mostrou que 23,2% dos escolares de 13 a 15 anos tiveram chiado no peito no período dos últimos 12 meses anteriores à pesquisa, sugerindo alta prevalência da asma nessa faixa etária. Este resultado vai ao encontro do relatado pela SBPT e por um estudo desenvolvido na Amazônia, que aponta que a asma é a doença crônica de maior prevalência na infância e adolescência¹.



Diante desses novos dados publicados pela PNS [IBGE, 2014], a tabela 13 apresenta um resumo dos principais parâmetros epidemiológicos que foram utilizados para o modelo de impacto orçamentário. Como premissa, considerou-se que o paciente que apresenta grau intenso ou muito intenso de limitações nas atividades habituais como sintomas da asma, apresenta um quadro moderado a grave da doença. Além disso, para os pacientes de 1 a 4 anos, considerou-se a mesma prevalência de 4,4% publicada na PNS.

O impacto orçamentário foi calculado no intervalo de cinco anos, 2015 a 2019, ao número de pacientes elegíveis foi projetado um aumento anual de 1% de acordo com o crescimento populacional médio no Brasil.

Como premissas para o modelo do impacto orçamentário, considerou-se que 30% da população utilizam corticoides inalatórios e que os pacientes adultos utilizam, de forma equilibrada, as duas diferentes formas farmacêuticas sendo 50% tratados com pó seco e os outros 50% com spray oral. Para as crianças, considerou-se o recomendado pelo PCDT (2013) que a melhor forma farmacêutica, em função da capacidade do volume expiratório dessa população é o spray oral. Assim, para o modelo, 100% das crianças foram tratadas com corticoides inalatórios apresentados na forma aerossol.



Tabela 13: População alvo considerada no impacto orçamentário.

PARÂMETRO	POPULAÇÃO	%	FONTE
População Brasileira Total	204.450.649	100,00	IBGE, PROJEÇÃO 2015
POPULAÇÃO BRASILEIRA > 16 ANOS	153.611.302	75,10	IBGE, PROJEÇÃO 2015
Prevalência de Asma (> 16 ANOS)	6.758.897	4,40	PNS, 2014
Prevalência de Asma Persistente Moderada/Grave	1.061.147	15,70	PNS, 2014
Proporção de beneficiários do SUS	554.980	52,30	IBGE, 2008
Proporção de Pacientes em uso de CIS	166.494	30,00	PREMISSA
Em uso de PÓ SECO	83.247	50,00	PREMISSA
Em uso de SPRAY ORAL	83.247	50,00	PREMISSA
POPULAÇÃO BRASILEIRA 5-15 ANOS	36.101.607	17,70	IBGE, PROJEÇÃO 2015
Prevalência de Asma (5-15 ANOS)	8.375.573	23,20	PeNSE, 2012 (IBGE)
Prevalência de Asma Persistente Moderada/Grave	1.314.965	15,70	PNS, 2014
Proporção de beneficiários do SUS	687.727	52,30	IBGE, 2008
Proporção de Pacientes em uso de CIS	206.318	30,00	PREMISSA
Em uso de PÓ SECO	0	0,00	PREMISSA
Em uso de SPRAY ORAL	206.318	100,00	PREMISSA
POPULAÇÃO BRASILEIRA 1-4 ANOS	11.859.396	5,80	IBGE, PROJEÇÃO 2015
Prevalência de Asma (1-4 ANOS)	521.813	4,40	PREMISSA
Prevalência de Asma Persistente Moderada/Grave	81.925	15,70	PNS, 2014
Proporção de beneficiários do SUS	42.847	52,30	IBGE, 2008
Proporção de Pacientes em uso de CIS	12.854	30,00	PREMISSA
Em uso de pó seco	0	0,00	PREMISSA
Em uso de spray oral	12.854	100,00	PREMISSA

PNS=Pesquisa Nacional de Saúde; PeNSE=Pesquisa Nacional de Saúde em Escolares; IBGE=Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

Cenários Propostos:

Para a análise do cenário atual assumiu-se *market share* igual para os dois produtos (relação 1:1; 50%/50%) durante todos os anos de análise. Excepcionalmente para as apresentações em que apenas beclometasona é disponibilizada, assumiu-se *market share* de 100% para o produto em questão.



O cenário proposto para o modelo de impacto orçamentário foi a introdução da fluticasona no Sistema Único de Saúde a partir de 2015 com adoção de 20% no primeiro ano e taxa anual de 10% a partir de 2016, em todas as apresentações.

Assumiu-se um *market share* linear de 2016 a 2019, totalizando uma cobertura de 60% de mercado no último ano com a fluticasona. As demais proporções de corticoides inalatórios em 2019 (40% de *market share*) estariam divididas igualmente entre beclometasona e budesonida (relação de 1:1, 20%/20%) nos casos em que ambos os produtos são disponibilizados pelo sistema público de saúde (apresentações em pó seco), ou totalmente representados pela beclometasona (apresentações em spray oral).

A análise considerou que cada paciente fez uso de corticoide inalatório por 4 meses ao ano, utilizando os valores de custo de tratamento mensal apresentados na análise de custo-minimização.

É válido lembrar que as apresentações utilizadas na presente análise foram selecionadas de forma que fosse possível atingir as doses diárias adotadas, na melhor comodidade posológica possível, a fim de contribuir para a melhor adesão ao tratamento. Sendo assim, as doses em pó seco selecionadas para o modelo foram beclometasona 200 mcg e budesonida 400 mcg, que também correspondem ao menor custo de tratamento mensal, de acordo com dados levantados no BPS entre o período de 02/04/2013 a 02/10/2014.

As tabelas de 14 a 17 apresentam os resultados obtidos em cada um dos cenários avaliados.



Tabela 14. Estimativa de impacto orçamentário para adultos com pó seco.

APRESENTAÇÃO: PÓ SECO	2015	2016	2017	2018	2019
PACIENTES ELEGÍVEIS ADULTOS	83.247	84.079	84.920	85.769	86.627
CENÁRIO ATUAL (2 fármacos)					
BECLOMETASONA 200 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
<i>Market Share (%)</i>	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Pacientes elegíveis	41.623	42.040	42.460	42.885	43.314
Custo Mensal R\$ (por paciente)	25,71	25,71	25,71	25,71	25,71
Custo Anual R\$ (total)	4.279.754,88	4.322.552,43	4.365.777,95	4.409.435,73	4.453.530,09
BUDESONIDA 400 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
<i>Market Share</i>	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Pacientes elegíveis	41.623	42.040	42.460	42.885	43.314
Custo Mensal R\$ (por paciente)	25,80	25,80	25,80	25,80	25,80
Custo Anual R\$ (total)	4.295.230,74	4.338.183,05	4.381.564,88	4.425.380,53	4.469.634,33
CENÁRIO PROPOSTO (3 fármacos)					
BECLOMETASONA 200 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
<i>Market Share</i>	40,0	35,0	30,0	25,0	20,0
Pacientes elegíveis	33.299	29.428	25.476	21.442	17.325
Custo Mensal R\$ (por paciente)	25,71	25,71	25,71	25,71	25,71
Custo Anual R\$ (total)	3.423.803,90	3.025.786,70	2.619.466,77	2.204.717,86	1.781.412,03
BUDESONIDA 400 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
<i>Market Share</i>	40,0	35,0	30,0	25,0	20,0
Pacientes elegíveis	33.299	29.428	25.476	21.442	17.325
Custo Mensal R\$ (por paciente)	25,80	25,80	25,80	25,80	25,80
Custo Anual R\$ (total)	3.436.184,59	3.036.728,13	2.628.938,93	2.212.690,26	1.787.853,73
PROPIONATO DE FLUTICASONA 250 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
<i>Market Share</i>	20,0	30,0	40,0	50,0	60,0
Pacientes elegíveis	16.649	25.224	33.968	42.885	51.976
Custo Mensal R\$ (por paciente)	19,20	19,20	19,20	19,20	19,20
Custo Anual R\$ (total)	1.278.673,49	1.937.190,34	2.608.749,66	3.293.546,45	3.991.778,30
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO					
CENÁRIO ATUAL (R\$)	8.574.985,62	8.660.735,47	8.747.342,83	8.834.816,26	8.923.164,42
CENÁRIO PROPOSTO (R\$)	8.138.661,99	7.999.705,18	7.857.155,36	7.710.954,58	7.561.044,06
DIFERENÇA (R\$)	-436.323,63	-661.030,30	-890.187,47	-1.123.861,68	-1.362.120,35



Tabela 15. Estimativa de impacto orçamentário para adultos com spray oral.

APRESENTAÇÃO: SPRAY ORAL	2015	2016	2017	2018	2019
PACIENTES ELEGÍVEIS ADULTOS	83.247	84.079	84.920	85.769	86.627
CENÁRIO ATUAL (1 fármaco)					
BECLOMETASONA 250 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
Market Share	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Pacientes elegíveis	83.247	84.079	84.920	85.769	86.627
Custo Mensal (por paciente)	19,81	19,81	19,81	19,81	19,81
Custo Anual (total)	6.596.134,73	6.662.096,08	6.728.717,04	6.796.004,21	6.863.964,26
CENÁRIO PROPOSTO (2 fármacos)					
BECLOMETASONA 250 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
Market Share	80,0	70,0	60,0	50,0	40,0
Pacientes elegíveis	66.598	58.856	50.952	42.885	34.651
Custo Mensal (por paciente)	19,81	19,81	19,81	19,81	19,81
Custo Anual (total)	5.276.907,79	4.663.467,26	4.037.230,23	3.398.002,11	2.745.585,70
FLUTICASONA 250 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
Market Share	20,0	30,0	40,0	50,0	60,0
Pacientes elegíveis	16.649	25.224	33.968	42.885	51.976
Custo Mensal (por paciente)	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Custo Anual (total)	998.963,67	1.513.429,96	2.038.085,67	2.573.083,16	3.118.576,79
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO					
CENÁRIO ATUAL	6.596.134,73	6.662.096,08	6.728.717,04	6.796.004,21	6.863.964,26
CENÁRIO PROPOSTO	6.275.871,46	6.176.897,21	6.075.315,90	5.971.085,27	5.864.162,50
DIFERENÇA	-320.263,28	-485.198,87	-653.401,14	-824.918,94	-999.801,76



Tabela 16. Estimativa de impacto orçamentário para crianças de 5 a 15 anos com spray oral.

APRESENTAÇÃO: SPRAY ORAL	2015	2016	2017	2018	2019
PACIENTES ELEGÍVEIS CRIANÇAS (5 a 15)	206.318	208.381	210.465	212.570	214.695
CENÁRIO ATUAL (1 fármaco)					
BECLOMETASONA 50 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
Market Share	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Pacientes elegíveis	206.318	208.381	210.465	212.570	214.695
Custo Mensal (por paciente)	31,56	31,56	31,56	31,56	31,56
Custo Anual (total)	26.045.072,66	26.305.523,39	26.568.578,62	26.834.264,41	27.102.607,05
CENÁRIO PROPOSTO (2 fármacos)					
BECLOMETASONA 50 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
Market Share	80,0	70,0	60,0	50,0	40,0
Pacientes elegíveis	165.054	145.867	126.279	106.285	85.878
Custo Mensal (por paciente)	31,56	31,56	31,56	31,56	31,56
Custo Anual (total)	20.836.058,13	18.413.866,37	15.941.147,17	13.417.132,20	10.841.042,82
FLUTICASONA 50 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
Market Share	20,0	30,0	40,0	50,0	60,0
Pacientes elegíveis	41.264	62.514	84.186	106.285	128.817
Custo Mensal (por paciente)	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Custo Anual (total)	2.475.815,98	3.750.861,20	5.051.159,76	6.377.089,19	7.729.032,10
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO					
CENÁRIO ATUAL	26.045.072,66	26.305.523,39	26.568.578,62	26.834.264,41	27.102.607,05
CENÁRIO PROPOSTO	23.311.874,11	22.164.727,58	20.992.306,93	19.794.221,40	18.570.074,92
DIFERENÇA	-2.733.198,56	-4.140.795,81	-5.576.271,69	-7.040.043,01	-8.532.532,13



Tabela 17. Estimativa de impacto orçamentário para crianças de 1 a 4 anos com spray oral.

APRESENTAÇÃO: SPRAY ORAL	2015	2016	2017	2018	2019
PACIENTES ELEGÍVEIS CRIANÇAS (1 a 4)	12.854	14.139	14.281	14.424	14.568
CENÁRIO ATUAL (1 fármaco)					
BECLOMETASONA 50 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
Market Share	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Pacientes elegíveis	12.854	14.139	14.281	14.424	14.568
Custo Mensal (por paciente)	15,78	15,78	15,78	15,78	15,78
Custo Anual (total)	811.327,70	892.460,47	901.385,08	910.398,93	919.502,92
CENÁRIO PROPOSTO (2 fármacos)					
BECLOMETASONA 50 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
Market Share	80,0	70,0	60,0	50,0	40,0
Pacientes elegíveis	10.283	9.898	8.568	7.212	5.827
Custo Mensal (por paciente)	15,78	15,78	15,78	15,78	15,78
Custo Anual (total)	649.062,16	624.722,33	540.831,05	455.199,47	367.801,17
FLUTICASONA 50 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
Market Share	20,0	30,0	40,0	50,0	60,0
Pacientes elegíveis	2.571	4.242	5.712	7.212	8.741
Custo Mensal (por paciente)	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
Custo Anual (total)	123.398,27	203.607,15	274.190,96	346.166,09	419.553,30
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO					
CENÁRIO ATUAL	811.327,70	892.460,47	901.385,08	910.398,93	919.502,92
CENÁRIO PROPOSTO	772.460,44	828.329,48	815.022,01	801.365,55	787.354,46
DIFERENÇA	-38.867,27	-64.130,99	-86.363,07	-109.033,38	-132.148,46

A tabela 18 apresenta um resumo dos resultados da análise de impacto orçamentário nos cenários propostos.



Tabela 18. Resumo dos resultados de impacto orçamentário

SÍNTESE DOS RESULTADOS DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	TOTAL 5 ANOS
Sem Flixotide	42.027.521	42.520.815	42.946.024	43.375.484	43.809.239	214.679.082
Crianças 1-4 anos	811.328	892.460	901.385	910.399	919.503	4.435.075
Crianças 5-15 anos	26.045.073	26.305.523	26.568.579	26.834.264	27.102.607	132.856.046
Adultos	15.171.120	15.322.832	15.476.060	15.630.820	15.787.129	77.387.961
Com Flixotide	38.498.868	37.169.659	35.739.800	34.277.627	32.782.636	178.468.590
Crianças 1-4 anos	772.460	828.329	815.022	801.366	787.354	4.004.532
Crianças 5-15 anos	23.311.874	22.164.728	20.992.307	19.794.221	18.570.075	104.833.205
Adultos	14.414.533	14.176.602	13.932.471	13.682.040	13.425.207	69.630.854
IMPACTO GLOBAL	-3.528.653	-5.351.156	-7.206.223	-9.097.857	-11.026.603	-36.210.492
%	-8%	-13%	-17%	-21%	-25%	-17%

- Análise de Sensibilidade

Para a análise de sensibilidade, o demandante levantou através do Banco de dados da IMS Health Brasil, o volume das vendas de beclometasona e budesonida nas apresentações relevantes para o mercado público entre agosto de 2013 e agosto de 2014, a fim de estimar o *market share* de cada medicamento. Os resultados da pesquisa estão expostos na tabela 19.



Tabela 19. Resultados da pesquisa do volume de vendas da Beclometasona e Budesonida

PRODUTO POR APRESENTAÇÃO		VOLUME DE VENDAS	TOTAL	%
APRESENTAÇÃO: PÓ SECO ^a			189.174	100
BUDESONIDA	BUSONID ORAL CAPS+INALAD. 200Y x 60	127.486	164.789	87
	BUSONID ORAL CAPS+INALAD. 400Y x 60	34.826		
	BUSONID ORAL CAPS 400Y x 60	1.754		
	BUSONID ORAL CAPS 200Y x 60	723		
BECLOMETASONA	CLENIL PULVINAL PO P/INH 400Y x 100 /DOS	22.791	24.385	13
	CLENIL PULVINAL PO P/INH 200Y x 100 /DOS	1.594		
APRESENTAÇÃO: SPRAY ORAL			703.180	100
BUDESONIDA	BUSONID ORAL AERO BUC.DOS 200Y 5ML x 100 /DOS	0	0	0
BECLOMETASONA	CLENIL HFA SPRAY AERO 250Y x 200 /DOS	621.288	703.180	100
	CLENIL HFA SPRAY AERO 50.0Y x 200 /DOS	81.892		
TOTAL			892.354	100
TOTAL PÓ SECO			189.174	21
TOTAL SPRAY			703.180	79

^a Considerou-se pó seco as apresentações em cápsula e pó inalante.

Considerando os dados apresentados na tabela 19, estabeleceram-se dois cenários para análise de sensibilidade:

A) Sensibilidade por diferença de *market share* entre medicamentos em pó seco: Considerou-se que dos pacientes adultos tratados com pó seco, 90% utilizaram budesonida e os outros 10% beclometasona. As crianças e os demais adultos que fizeram uso de spray oral mantiveram o *market share* de 100% para beclometasona. As doses diárias mantiveram-se as mesmas utilizadas no caso base da análise de impacto orçamentário.

B) Sensibilidade por diferença de *market share* entre formas farmacêuticas: Além das premissas consideradas no cenário A, considerou-se para o cenário B que 79% do total de pacientes adultos trataram-se com medicamentos em spray oral, e os outros 21% em pó seco. Manteve-se o tratamento apenas com spray oral para crianças e as doses diárias utilizadas no caso base.



-Sensibilidade A:

Nesta análise de sensibilidade, considerou-se que dos adultos em tratamento com pó seco, 90% utilizaram a Budesonida 400mcg, enquanto 10% utilizaram a Beclometasona 200mcg. Já as crianças e demais adultos que fizeram uso de spray oral mantiveram o tratamento com beclometasona 50 e 250 mcg, respectivamente.

A tabela 20 apresenta os resultados da Sensibilidade A.



Tabela 20. Resultados da análise de sensibilidade A:

APRESENTAÇÃO: PÓ SECO	83.24	84.079	84.920	85.769	86.627
PACIENTES ELEGÍVEIS ADULTOS	83.247	84.079	84.920	85.769	86.627
CENÁRIO ATUAL (2 fármacos)					
BECLOMETASONA 200 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
Market Share (%)	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Pacientes elegíveis	8.325	8.408	8.492	8.577	8.663
Custo Mensal (por paciente)	25,71	25,71	25,71	25,71	25,71
Custo Anual (total)	855.950,98	864.510,49	873.155,59	881.887,15	890.706,02
BUDESONIDA 400 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
Market Share	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
Pacientes elegíveis	74.922	75.671	76.428	77.192	77.964
Custo Mensal (por paciente)	25,80	25,80	25,80	25,80	25,80
Custo Anual (total)	7.731.415,33	7.808.729,49	7.886.816,78	7.965.684,95	8.045.341,80
CENÁRIO PROPOSTO (3 fármacos)					
BECLOMETASONA 200 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
Market Share	8,0	3,0	0,0	0,0	0,0
Pacientes elegíveis	6.660	2.522	0	0	0
Custo Mensal (por paciente)	25,71	25,71	25,71	25,71	25,71
Custo Anual (total)	684.760,78	259.353,15	0,00	0,00	0,00
BUDESONIDA 400 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
Market Share	72,0	67,0	60,0	50,0	40,0
Pacientes elegíveis	59.938	56.333	50.952	42.885	34.651
Custo Mensal (por paciente)	25,80	25,80	25,80	25,80	25,80
Custo Anual (total)	6.185.132,27	5.813.165,28	5.257.877,85	4.425.380,53	3.575.707,47
PROPIONATO DE FLUTICASONA 250 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
Market Share	20,0	30,0	40,0	50,0	60,0
Pacientes elegíveis	16.649	25.224	33.968	42.885	51.976
Custo Mensal (por paciente)	19,20	19,20	19,20	19,20	19,20
Custo Anual (total)	1.278.673,49	1.937.190,34	2.608.749,66	3.293.546,45	3.991.778,30
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO					
CENÁRIO ATUAL	8.587.366,31	8.673.239,97	8.759.972,37	8.847.572,09	8.936.047,81
CENÁRIO PROPOSTO	8.148.566,54	8.009.708,77	7.866.627,52	7.718.926,98	7.567.485,76
DIFERENÇA	-438.799,77	-663.531,20	-893.344,85	-1.128.645,12	-1.368.562,05

^a Os demais cenários correspondentes ao tratamento de adultos e crianças de 1 a 12 anos com spray oral estão apresentados no *basecase* – Item V, Análise de Impacto Orçamentário.



-Sensibilidade B:

Além das premissas utilizadas na análise de sensibilidade A (90% budesonida/10% beclometasona em adultos tratados com pó seco), a análise de sensibilidade B considerou ainda que, do total de pacientes adultos, 79% fazem uso de spray oral e 21% de pó seco, seja em cápsula ou pó inalante. Assim como na análise anterior, o tratamento para crianças manteve-se com 100% de uso de spray oral. As tabelas 21 e 22 apresentam o impacto com os corticoides inalatórios - pó seco e spray oral – em pacientes adultos, respectivamente.

As tabelas 21 e 22 apresentam os resultados obtidos nessa análise de sensibilidade.



Tabela 21. Resultados da análise de sensibilidade B para adultos em uso de pó seco:

APRESENTAÇÃO: PÓ SECO	2015	2016	2017	2018	2019
PACIENTES ELEGÍVEIS ADULTOS	34.964	35.313	35.666	36.023	36.383
CENÁRIO ATUAL (2 fármacos)					
BECLOMETASONA 200 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
Market Share (%)	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Pacientes elegíveis	3.496	3.531	3.567	3.602	3.638
Custo Mensal (por paciente)	25,71	25,71	25,71	25,71	25,71
Custo Anual (total)	359.499,41	363.094,40	366.725,35	370.392,60	374.096,53
BUDESONIDA 400 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
Market Share	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
Pacientes elegíveis	31.467	31.782	32.100	32.421	32.745
Custo Mensal (por paciente)	25,80	25,80	25,80	25,80	25,80
Custo Anual (total)	3.247.194,44	3.279.666,38	3.312.463,05	3.345.587,68	3.379.043,55
CENÁRIO PROPOSTO (3 fármacos)					
BECLOMETASONA 200 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
Market Share	8,0	3,0	0,0	0,0	0,0
Pacientes elegíveis	2.797	1.059	0	0	0
Custo Mensal (por paciente)	25,71	25,71	25,71	25,71	25,71
Custo Anual (total)	287.599,53	108.928,32	0,00	0,00	0,00
BUDESONIDA 400 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
Market Share	72,0	67,0	60,0	50,0	40,0
Pacientes elegíveis	25.174	23.660	21.400	18.012	14.553
Custo Mensal (por paciente)	25,80	25,80	25,80	25,80	25,80
Custo Anual (total)	2.597.755,55	2.441.529,42	2.208.308,70	1.858.659,82	1.501.797,14
FLUTICASONA 250 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
Market Share	20,0	30,0	40,0	50,0	60,0
Pacientes elegíveis	6.993	10.594	14.267	18.012	21.830
Custo Mensal (por paciente)	19,20	19,20	19,20	19,20	19,20
Custo Anual (total)	537.042,87	813.619,94	1.095.674,86	1.383.289,51	1.676.546,88
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO					
CENÁRIO ATUAL	3.606.693,85	3.642.760,79	3.679.188,40	3.715.980,28	3.753.140,08
CENÁRIO PROPOSTO	3.422.397,95	3.364.077,68	3.303.983,56	3.241.949,33	3.178.344,02
DIFERENÇA	-184.295,90	-278.683,10	-375.204,84	-474.030,95	-574.796,06



Tabela 22. Resultados da análise de sensibilidade B para adultos em uso de spray oral:

APRESENTAÇÃO: SPRAY ORAL	2015	2016	2017	2018	2019
PACIENTES ELEGÍVEIS ADULTOS	131.530	132.846	134.174	135.516	136.871
CENÁRIO ATUAL (1 fármaco)					
BECLOMETASONA 250 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
Market Share	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Pacientes elegíveis	131.530	132.846	134.174	135.516	136.871
Custo Mensal (por paciente)	19,81	19,81	19,81	19,81	19,81
Custo Anual (total)	10.421.892,88	10.526.111,81	10.631.372,93	10.737.686,66	10.845.063,52
CENÁRIO PROPOSTO (2 fármacos)					
BECLOMETASONA 250 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
Market Share	80,0	70,0	60,0	50,0	40,0
Pacientes elegíveis	105.224	92.992	80.504	67.758	54.748
Custo Mensal (por paciente)	19,81	19,81	19,81	19,81	19,81
Custo Anual (total)	8.337.514,30	7.368.278,27	6.378.823,76	5.368.843,33	4.338.025,41
FLUTICASONA 250 MCG	2015	2016	2017	2018	2019
Market Share	20,0	30,0	40,0	50,0	60,0
Pacientes elegíveis	26.306	39.854	53.670	67.758	82.123
Custo Mensal (por paciente)	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Custo Anual (total)	1.578.362,59	2.391.219,33	3.220.175,37	4.065.471,40	4.927.351,34
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO					
CENÁRIO ATUAL	10.421.892,88	10.526.111,81	10.631.372,93	10.737.686,66	10.845.063,52
CENÁRIO PROPOSTO	9.915.876,90	9.759.497,60	9.598.999,12	9.434.314,73	9.265.376,74
DIFERENÇA	-506.015,98	-766.614,21	-1.032.373,81	-1.303.371,93	-1.579.686,78

Os cenários que correspondem ao impacto orçamentário para o tratamento de crianças são os mesmos apresentados no caso base.



-Limitações do estudo:

A principal limitação do estudo é a dificuldade de estimar uma população-alvo para tratamento. Devido ao fato de as apresentações de beclometasona estarem no Componente Básico de Assistência Farmacêutica, não foram encontrados dados de consumo do medicamento.

Além disso, foi considerado que caso ocorresse a incorporação da fluticasona, não seria possível que esta fosse limitada a casos de asma apenas moderada e grave, uma vez que segundo o PCDT os corticoides inalatórios são indicados para todos tipos de asma (leve, moderada e grave).

Foi observado também que a maior parte de pacientes com asma que são tratados pelo Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) utiliza o corticoide inalatório em combinação com um agonista β -2 adrenérgicos de longa ação (ex. Budesonida + Formoterol). Desta forma, deveria também considerar-se a migração dos pacientes que utilizam a apresentação combinada dos medicamentos.

5.3. Impacto Orçamentário revisado

Devido às limitações expostas na seção anterior, um novo modelo de impacto orçamentário foi elaborado por técnicos do DGITS e DAF com o objetivo de trazer uma estimativa de custos relacionados à incorporação mais próxima à realidade do SUS.

O impacto orçamentário estimou os gastos do Ministério da Saúde nos próximos cinco anos após uma possível incorporação do propionato de fluticasona. Os comparadores escolhidos foram a budesonida, budesonida + formoterol e beclometasona, além disso, considerou-se que os pacientes que utilizam a combinação budesonida + formoterol passariam a utilizar a fluticasona e formoterol separadamente no cenário pós-incorporação.

Conforme observado na seção “análise da evidência clínica”, foram apresentados estudos que comprovam a ausência de superioridade da fluticasona comparada a outros corticoides inalatórios utilizando dois esquemas posológicos: I) Dose da fluticasona = metade da dose da beclometasona e II) Dose da fluticasona = dose da beclometasona. Desta forma,



foram considerados dois cenários de incorporação que correspondem a cada um dos esquemas de doses observados nos estudos (2:1 e 1:1).

Em relação à população-alvo, a estimativa foi feita com base em dados da literatura. A prevalência da asma na população adulta considerada foi a mesma utilizada no modelo proposto pelo demandante: 4,4%, segundo a Pesquisa Nacional em saúde (PNS)⁴⁹. Já para a prevalência de crianças de 5 a 15 anos (10,7%) e de 0 a 4 anos (7,7%), foram utilizados dados disponíveis no estudo de Sousa et al, 2012⁵⁰. Porém, neste modelo, foram considerados todos pacientes com asma (leve, moderada e grave). Além disso, foram utilizados dados da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil⁵¹ (PNAUM 2013) para estimar a quantidade de pacientes asmáticos que tem acesso a ao tratamento (88,1%) e que recebem medicamentos através do SUS (26,7%).

O DAF forneceu dados a respeito da proporção de pacientes que utiliza cada um dos corticoides inalatórios dispensados pelo SUS. Estas foram as proporções utilizadas no cenário sem incorporação, conforme a tabela 23:

Tabela 23. Proporção de pacientes em diferentes tratamentos no cenário de não incorporação

Beclometasona	75%
Budesonida	2,5%
Budesonida + Formoterol	22,5%

Já nos cenários de incorporação (2:1 e 1:1) considerou-se que 30% dos pacientes migrariam para o tratamento com fluticasona, sendo que os pacientes que estão no grupo budesonida + formoterol, passariam a utilizar a fluticasona e formoterol. Os 70% restantes continuariam a seguir as mesmas proporções fornecidas pelo DAF. Desta forma, a proporção final de pacientes nos cenários de incorporação esta descrita na tabela 24:



Tabela 24. Proporção de pacientes em diferentes tratamentos nos cenários de incorporação

Beclometasona	52,5%
Budesonida	1,75%
Budesonida + Formoterol	15,75%
Fluticasona	23,75%
Fluticasona e Formoterol	6,75%

Desta forma, a quantidade de pacientes em tratamento estimada está exposta na tabela 25:

Tabela 25. Quantidade estimada de pacientes em tratamento

População brasileira (2015)	204.450.649	100%
População brasileira > 16 anos	153.542.437	75,10%
População asma > 16 anos	6.755.867	4,40%
Acesso aos medicamentos	5.951.919	88,10%
SUS	1.589.162	26,70%
Beclometasona	1.191.872	75,00%
Budesonida	39.729	2,50%
Budesonida + Formoterol	357.562	22,50%

O crescimento populacional para os seguintes anos foi estimado em 3%, com base no número de pacientes com asma tratados pelo CEAF desde o ano de 2010, conforme ilustrado na figura 1:

Ano					
	2010	2011	2012	2013	2014
População	178.806	197.861	211.095	225.387	233.789

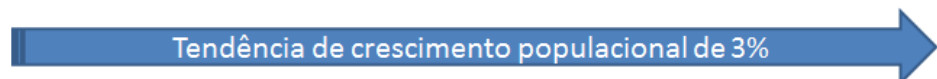


Figura 1. Estimativa de crescimento populacional baseada em dados do CEAF



Em relação às doses utilizadas, foi considerado que todos pacientes utilizariam uma dose média diária de corticoide inalatórios ao longo de todo o ano. Para a fluticasona, foram consideradas duas doses médias, uma em cada cenário (2:1 e 1:1), com exceção ao caso de crianças de 0 a 4 anos em que a dose da fluticasona e da beclometasona foram fixadas em 200 mcg/dia conforme observado na bula dos medicamentos, nesta faixa etária não foi considerada a utilização da budesonida ou da combinação budesonida + formoterol. Já a dose do formoterol, foi considerada a mesma quando utilizada em apresentação única, combinada à budesonida e quando utilizada em apresentação separada com a fluticasona. A tabela 26 resume a posologia dos medicamentos considerada no impacto orçamentário:

Tabela 26. Posologia de cada medicamento utilizada no impacto orçamentário

Posologia			
Medicamento	Adultos > 16 anos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
Beclometasona	1000 mcg /dia	400 mcg /dia	200 mcg /dia
Budesonida	800 mcg /dia	400 mcg /dia	-
Formoterol + Budesonida	24 + 800 mcg /dia	12 + 400 mcg/dia	-
Formoterol	24 mcg/dia	12 mcg/dia	-
Fluticasona	500 a 1000 mcg /dia	200 a 400 mcg /dia	200 mcg /dia

Os preços considerados na análise se referem a:

- A média dos preços pagos pelos Estados em 2015, no caso das apresentações da budesonida, formoterol e budesonida + formoterol. Dados fornecidos pelo DAF
- A média dos preços pagos pelos municípios, no caso das apresentações da beclometasona. Dados fornecido pelo DAF
- Ao preço proposto para incorporação, no caso das apresentações da fluticasona. Fornecido pela empresa GlaxoSmithKline.

A tabela 27 apresenta os preços utilizados na análise:



Tabela 27. Preços dos medicamentos utilizados no impacto orçamentário

Medicamento	Valores 2015
beclometasona 50 mcg	R\$ 0,11
beclometasona 200 mcg	R\$ 0,37
beclometasona 250 mcg	R\$ 0,13
beclometasona 400 mcg	R\$ 0,32
budesonida cápsula inalante 200 mcg	R\$ 0,23
budesonida cápsula inalante 400 mcg	R\$ 0,44
budesonida aerossol bucal 200 mcg	R\$ 0,52
FORMOTEROL 12 MCG + BUDESONIDA 400 MCG (POR CAPSULA INALANTE)	R\$ 0,59
FORMOTEROL 12 MCG + BUDESONIDA 400 MCG PO INALANTE (POR FRASCO DE 60 DOSES)	R\$ 0,61
FORMOTEROL 6 MCG + BUDESONIDA 200 MCG PO INALANTE (POR FRASCO DE 60 DOSES)	R\$ 0,73
FORMOTEROL 6MCG + BUDESONIDA 200 MCG (POR CAPSULA INALANTE)	R\$ 0,71
FORMOTEROL 12 MCG (POR CÁPSULA INALANTE)	R\$ 0,62
FORMOTEROL 12 MCG PÓ INALANTE (POR FRASCO DE 60 DOSES)	R\$ 0,63
fluticasona 250 mcg aerossol	R\$ 0,25
fluticasona 250 mcg pó inalatório	R\$ 0,32
fluticasona 50mcg aerossol	R\$ 0,10

Como existem várias apresentações de cada medicamento, foram consideradas sempre as apresentações de menor custo para obter as doses diárias de cada medicamento. Com isso foi possível calcular os custos diários e anuais nos pacientes adultos (acima de 16 anos), entre 5 e 15 anos, e entre 0 e 4 anos, conforme apresentado nas tabelas 28, 29 e 30 respectivamente:



Tabela 28. Custo de tratamento em pacientes adultos

Fármaco	Posologia	Valor dia /paciente	Valor anual / paciente
<u>Beclometasona</u>	1000 mcg/dia	R\$ 0,51	R\$ 187,30
<u>Budesonida</u>	800 mcg/dia	R\$ 0,88	R\$ 320,29
<u>Budesonida + Formoterol</u>	800 + 24 mcg/dia	R\$ 1,17	R\$ 428,45
<u>Fluticasona (1:1)</u>	1000 mcg/dia	R\$ 1,00	R\$ 365,00
<u>Fluticasona + Formoterol (1:1)</u>	1000 + 24 mcg/dia	R\$ 2,24	R\$ 818,76
<u>Fluticasona (2:1)</u>	500 mcg/dia	R\$ 0,50	R\$ 182,50
<u>Fluticasona + Formoterol (2:1)</u>	500 + 24 mcg/dia	R\$ 1,74	R\$ 636,26

Tabela 29. Custo de tratamento em crianças de 5 a 15 anos

Fármaco	Posologia	Valor dia /paciente	Valor anual / paciente
<u>Beclometasona</u>	400 mcg /dia	R\$ 0,32	R\$ 115,03
<u>Budesonida</u>	400 mcg /dia	R\$ 0,44	R\$ 160,14
<u>Budesonida + Formoterol</u>	400 + 12mcg/dia	R\$ 0,59	R\$ 214,23
<u>Fluticasona (1:1)</u>	400mcg/dia	R\$ 0,80	R\$ 292,00
<u>Fluticasona + Formoterol (1:1)</u>	400 + 12mcg/dia	R\$ 1,42	R\$ 518,88
<u>Fluticasona (2:1)</u>	200mcg/dia	R\$ 0,40	R\$ 146,00
<u>Fluticasona + Formoterol (2:1)</u>	200 + 12mcg/dia	R\$ 1,02	R\$ 372,88

Tabela 30. Custo de tratamento em crianças de 0 a 4 anos

Fármaco	Posologia	Valor dia /paciente	Valor anual / paciente
<u>Beclometasona</u>	200mcg/dia	R\$ 0,44	R\$ 162,06
<u>Fluticasona (1:1)</u>	200mcg/dia	R\$ 0,40	R\$ 146,00



Por fim, para calcular o impacto orçamentário foram considerados três cenários: a) sem incorporação; b) Incorporação utilizando a dose da fluticasona igual a dose da beclometasona (cenário 1:1) e c) incorporação utilizando a dosagem da fluticasona como metade da dose da beclometasona (cenário 2:1). O resultado final do impacto foi obtido através das diferenças entre o cenário 1:1 e o cenário sem incorporação, e entre o cenário 2:1 e o cenário sem incorporação. As tabelas de 31 a 35 apresentam os resultados de cada cenário do primeiro ao quinto ano após a decisão de incorporação, enquanto a tabela 36 apresenta o resultado final da análise nos 2 cenários considerados.

Tabela 31. Resultados do impacto orçamentário no 1º Ano após incorporação

Sem incorporação	Ano 1		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
<u>Beclometasona</u>	R\$ 223.242.917,85	R\$ 78.577.545,02	R\$ 34.808.108,46
<u>Budesonida</u>	R\$ 12.724.721,18	R\$ 3.646.554,51	-
<u>Budesonida + Formoterol</u>	R\$ 153.197.812,42	R\$ 43.902.272,27	-
Total	R\$ 550.099.931,71		

Cenário 1:1	Ano 1		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
<u>Beclometasona</u>	R\$ 156.270.042,49	R\$ 55.004.281,51	R\$ 24.365.675,92
<u>Budesonida</u>	R\$ 8.907.304,83	R\$ 2.552.588,16	-
<u>Budesonida+Formoterol</u>	R\$ 107.238.468,70	R\$ 30.731.590,59	-
<u>Fluticasona</u>	R\$ 134.860.292,86	R\$ 61.835.591,01	R\$ 9.407.375,78
<u>Fluticasona + Formoterol</u>	R\$ 87.827.423,91	R\$ 31.901.020,58	-
Total	R\$ 710.901.656,34		

Cenário 2:1	Ano 1		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
<u>Beclometasona</u>	R\$ 156.270.042,49	R\$ 55.004.281,51	R\$ 24.365.675,92
<u>Budesonida</u>	R\$ 8.907.304,83	R\$ 2.552.588,16	-
<u>Budesonida+Formoterol</u>	R\$ 107.238.468,70	R\$ 30.731.590,59	-
<u>Fluticasona</u>	R\$ 67.430.146,43	R\$ 30.917.795,50	R\$ 9.407.375,78
<u>Fluticasona + Formoterol</u>	R\$ 68.250.929,79	R\$ 22.924.886,40	-
Total	R\$ 584.001.086,10		



Tabela 32. Resultados do impacto orçamentário no 2º Ano após incorporação

Sem incorporação	Ano 2		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
Beclometasona	R\$ 229.940.205,38	R\$ 80.934.871,37	R\$ 35.852.351,72
Budesonida	R\$ 13.106.462,82	R\$ 3.755.951,15	-
Budesonida + Formoterol	R\$ 157.793.746,80	R\$ 45.219.340,43	-
Total	R\$ 566.602.929,66		

Cenário 1:1	Ano 2		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
Beclometasona	R\$ 160.958.143,77	R\$ 56.654.409,96	R\$ 25.096.646,20
Budesonida	R\$ 9.174.523,97	R\$ 2.629.165,80	-
Budesonida+Formoterol	R\$ 110.455.622,76	R\$ 31.653.538,30	-
Fluticasona	R\$ 138.775.591,69	R\$ 63.630.817,84	R\$ 9.689.597,06
Fluticasona + Formoterol	R\$ 90.462.246,63	R\$ 32.858.051,20	-
Total	R\$ 732.038.355,17		

Cenário 2:1	Ano 2		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
Beclometasona	R\$ 160.958.143,77	R\$ 56.654.409,96	R\$ 25.096.646,20
Budesonida	R\$ 9.174.523,97	R\$ 2.629.165,80	-
Budesonida+Formoterol	R\$ 110.455.622,76	R\$ 31.653.538,30	-
Fluticasona	R\$ 69.387.795,84	R\$ 31.815.408,92	R\$ 9.689.597,06
Fluticasona + Formoterol	R\$ 70.298.457,68	R\$ 23.612.633,00	-
Total	R\$ 601.425.943,26		

Tabela 33. Resultados do impacto orçamentário no 3º Ano após incorporação

Sem incorporação	Ano 3		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
Beclometasona	R\$ 236.838.411,54	R\$ 83.362.917,51	R\$ 36.927.922,27
Budesonida	R\$ 13.499.656,70	R\$ 3.868.629,68	-
Budesonida + Formoterol	R\$ 162.527.559,20	R\$ 46.575.920,65	-
Total	R\$ 583.601.017,55		

Cenário 1:1	Ano 3		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
Beclometasona	R\$ 165.786.888,08	R\$ 58.354.042,26	R\$ 25.849.545,59
Budesonida	R\$ 9.449.759,69	R\$ 2.708.040,78	-
Budesonida+Formoterol	R\$ 113.769.291,44	R\$ 32.603.144,45	-
Fluticasona	R\$ 142.808.349,48	R\$ 65.479.901,48	R\$ 9.980.284,97
Fluticasona + Formoterol	R\$ 93.176.114,03	R\$ 33.843.792,73	-
Total	R\$ 753.809.154,97		

Cenário 2:1	Ano 3		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
Beclometasona	R\$ 165.786.888,08	R\$ 58.354.042,26	R\$ 25.849.545,59
Budesonida	R\$ 9.449.759,69	R\$ 2.708.040,78	-
Budesonida+Formoterol	R\$ 113.769.291,44	R\$ 32.603.144,45	-
Fluticasona	R\$ 71.404.174,74	R\$ 32.739.950,74	R\$ 9.980.284,97
Fluticasona + Formoterol	R\$ 72.407.411,41	R\$ 24.321.011,99	-
Total	R\$ 619.373.546,13		

**Tabela 34. Resultados do impacto orçamentário no 4º Ano após incorporação**

Sem incorporação	Ano 4		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
<u>Beclometasona</u>	R\$ 243.943.563,89	R\$ 85.863.805,03	R\$ 38.035.759,94
<u>Budesonida</u>	R\$ 13.904.646,40	R\$ 3.984.688,57	-
<u>Budesonida + Formoterol</u>	R\$ 167.403.385,98	R\$ 47.973.198,27	-
Total	R\$ 601.109.048,07		

Cenário 1:1	Ano 4		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
<u>Beclometasona</u>	R\$ 170.760.494,72	R\$ 60.104.663,52	R\$ 26.625.031,96
<u>Budesonida</u>	R\$ 9.733.252,48	R\$ 2.789.282,00	-
<u>Budesonida+Formoterol</u>	R\$ 117.182.370,18	R\$ 33.581.238,79	-
<u>Fluticasona</u>	R\$ 146.962.090,00	R\$ 67.384.457,63	R\$ 10.279.693,52
<u>Fluticasona + Formoterol</u>	R\$ 95.971.397,45	R\$ 34.859.106,52	-
Total	R\$ 776.233.078,77		

Cenário 2:1	Ano 4		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
<u>Beclometasona</u>	R\$ 170.760.494,72	R\$ 60.104.663,52	R\$ 26.625.031,96
<u>Budesonida</u>	R\$ 9.733.252,48	R\$ 2.789.282,00	-
<u>Budesonida+Formoterol</u>	R\$ 117.182.370,18	R\$ 33.581.238,79	-
<u>Fluticasona</u>	R\$ 73.481.045,00	R\$ 33.692.228,82	R\$ 10.279.693,52
<u>Fluticasona + Formoterol</u>	R\$ 74.579.633,76	R\$ 25.050.642,34	-
Total	R\$ 637.859.577,08		

Tabela 35. Resultados do impacto orçamentário no 5º Ano após incorporação

Sem incorporação	Ano 5		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
<u>Beclometasona</u>	R\$ 251.261.870,81	R\$ 88.439.719,19	R\$ 39.176.832,73
<u>Budesonida</u>	R\$ 14.321.785,79	R\$ 4.104.229,23	-
<u>Budesonida + Formoterol</u>	R\$ 172.425.487,56	R\$ 49.412.394,21	-
Total	R\$ 619.142.319,52		

Cenário 1:1	Ano 5		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
<u>Beclometasona</u>	R\$ 175.883.309,56	R\$ 61.907.803,43	R\$ 27.423.782,91
<u>Budesonida</u>	R\$ 10.025.250,06	R\$ 2.872.960,46	-
<u>Budesonida+Formoterol</u>	R\$ 120.697.841,29	R\$ 34.588.675,95	-
<u>Fluticasona</u>	R\$ 151.240.442,74	R\$ 69.346.150,47	R\$ 10.588.084,32
<u>Fluticasona + Formoterol</u>	R\$ 98.850.539,37	R\$ 35.904.879,71	-
Total	R\$ 799.329.720,28		

Cenário 2:1	Ano 5		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
<u>Beclometasona</u>	R\$ 175.883.309,56	R\$ 61.907.803,43	R\$ 27.423.782,91
<u>Budesonida</u>	R\$ 10.025.250,06	R\$ 2.872.960,46	-
<u>Budesonida+Formoterol</u>	R\$ 120.697.841,29	R\$ 34.588.675,95	-
<u>Fluticasona</u>	R\$ 75.620.221,37	R\$ 34.673.075,23	R\$ 10.588.084,32
<u>Fluticasona + Formoterol</u>	R\$ 76.817.022,77	R\$ 25.802.161,61	-
Total	R\$ 656.900.188,97		



Tabela 36. Resumo dos resultados obtidos nos dois cenários considerados

Cenário	1º Ano	2º Ano	3º Ano	4º Ano	5º Ano	Total
Dose 1:1	160.801.724	165.435.425	170.208.137	175.124.030	180.187.400	851.756.719
Dose 2:1	33.901.154	34.823.013	35.772.528	36.750.529	37.757.869	179.005.095

Portanto, a estimativa final de impacto orçamentário para a incorporação da budesonida ficou em R\$ 160 milhões no primeiro ano e R\$ 851 milhões nos próximos cinco anos, caso fosse incorporada com a recomendação de dose igual a dose da beclometasona. E de R\$ 33 milhões no primeiro ano e R\$ 179 milhões nos próximos cinco anos, caso fosse incorporada com a recomendação de dose como metade da dose da beclometasona.

6. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (www.nice.org.uk) - Reino Unido

“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”.

“O guia da BTS/SIGN (Sociedade Torácica Britânica / Rede de Diretrizes Intercolégiadas 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>)

Em abril de 2003 foi emitido alerta sobre os riscos de supressão adrenal com a utilização de corticoides 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.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

Os resultados apresentados pelos estudos científicos demonstram 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, não apresentando diferenças expressivas nos eventos adversos, quando utilizados em doses equipotentes. No que tange a este último critério, o propionato de fluticasona possui uma potência duas vezes maior que os outros dois corticoides inalatórios já utilizados no SUS (budesonida e beclometasona).

Na análise de custo-minimização foi considerado que a potência da fluticasona é duas vezes superior àquela da budesonida e da beclometasona para a obtenção da mesma efetividade clínica. Neste caso a fluticasona apresentou um custo inferior às terapias atuais que varia entre R\$1,15 e R\$22,34 por mês por paciente.

A análise de impacto orçamentário foi refeita, considerando dados obtidos pelo Componente Especializado de Assistência Farmacêutica e ainda considerando uma possível



migração de pacientes que utilizam a budesonida em associação com o formoterol para a fluticasona, chegando à estimativa de um gasto adicional de R\$ 160 milhões no primeiro ano e R\$ 851 milhões nos próximos cinco anos, no caso de incorporação com recomendação de dose igual à dose da beclometasona (1:1). No caso de incorporação com recomendação de dose como metade da dose da beclometasona (2:1), o gasto adicional estimado foi de R\$ 33 milhões no primeiro ano e R\$ 179 milhões nos próximos cinco anos.

8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Em virtude de a fluticasona possuir efeito terapêutico semelhante ao da budesonida, ou seja, não ser superior, e apresentar um custo adicional significativo, a CONITEC, em sua 37ª reunião ordinária realizada no dia 02/07/2015, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação da fluticasona para a redução dos sintomas e exacerbações da asma em pacientes tratados com broncodilatadores isolados ou outra terapia profilática.

9. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre os dias 16/07/2015 e 04/08/2015. Foram recebidas 99 contribuições durante o período, sendo que 11 destas contribuições foram feitas por pacientes ou responsáveis (conforme apresentado na figura 2) e 88 foram contribuições técnico-científicas (conforme apresentado na figura 3).

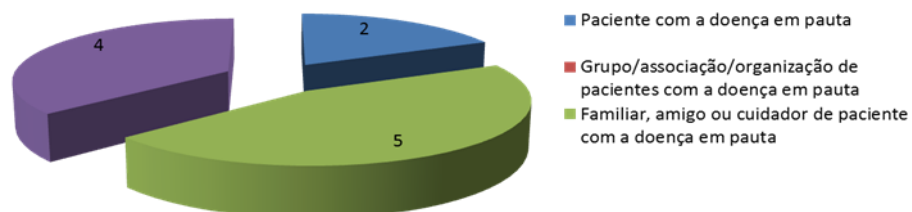




Figura 2. Distribuição das contribuições da consulta pública de pacientes ou responsáveis

Dentre as contribuições enviadas por pacientes ou responsáveis 18% foram feitas por pacientes com a doença em pauta; 36% por profissional de saúde responsável por paciente com a doença em pauta e 45% por familiar, amigo ou cuidador de paciente com a doença em pauta.

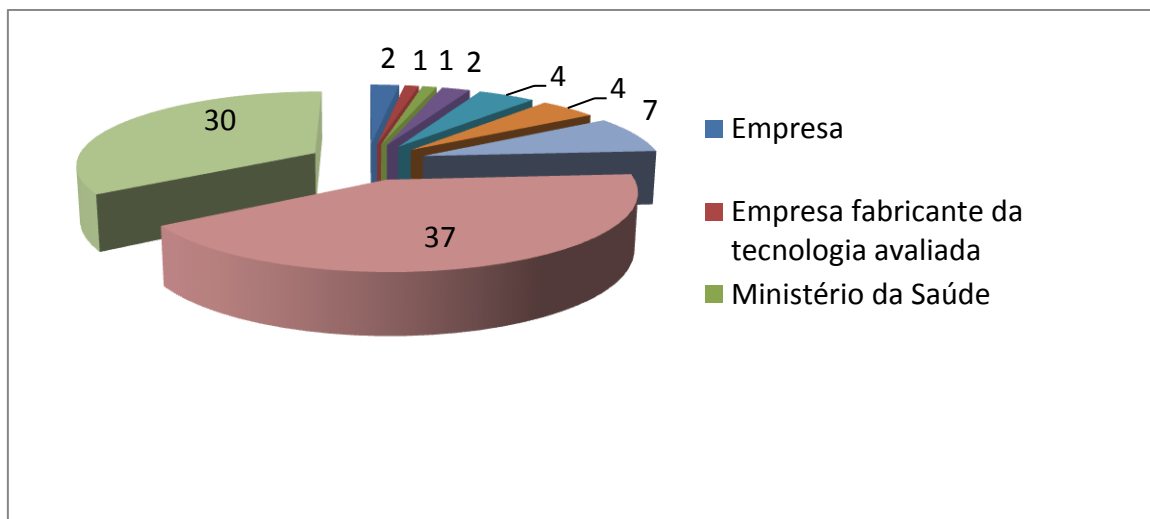


Figura 3. Distribuição das contribuições da consulta pública de conteúdo técnico-científico.

Já dentre as contribuições técnico-científicas a maior parte das contribuições foram oriundas das sociedades médicas e do Ministério da Saúde com 42% e 34% das contribuições respectivamente, conforme apresentado na figura acima.

As 99 contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC. Duas contribuições recebidas foram sobre outros temas, e outras duas foram repetidas, por isso foram consideradas 95 contribuições. Estas foram agrupadas por tema, de acordo com a similaridade de conteúdo, conforme quadro a seguir.

Quadro 1. Descrição das principais contribuições da consulta pública.

Tema	Sugestão dos participantes da consulta pública
Resposta do medicamento em crianças	Crianças e adolescentes com asma respondem bem ao propionato de fluticasona. É o medicamento mais indicado para crianças menores por ser o que menos afeta o crescimento.
Efeitos negativos do tratamento atual no SUS	<i>“Tosse, controle apenas parcial da doença”, “[...]o [efeito negativo] mais sério é o atraso crescimento.”</i>
Dose menor da tecnologia proposta	A fluticasona apresenta menos efeitos adversos por poder ser administrada em doses menores do que



	outros corticoides inalatórios.
Mais opções de apresentações em forma de aerossol	<i>“O grupo infantil (2-6 anos) não consegue fazer uso das apresentações de pó (em cápsulas ou outros dispositivos) e precisam de forma aerossol e preferencialmente com partículas menores para melhor efeito”</i>

Além das contribuições destacadas no quadro acima, a empresa fabricante também fez uma contribuição através da consulta pública. Nesta contribuição foram levantados, resumidamente, os seguintes pontos:

- 1) *Em relação à análise de impacto orçamentário feita pelos técnicos do DGITS e DAF foi considerada em alguns casos dose única diária nos tratamentos atuais. Especificamente na faixa etária de 5 a 15 anos a posologia diária necessária para o tratamento da asma deve ser fracionada em pelo menos duas vezes ao dia. – Segundo o PCDT de asma realmente os medicamentos para asma devem ser usados ao menos duas vezes ao dia na asma moderada a grave, desta forma, os cálculos do impacto orçamentário foram ajustados como será apresentado na seção seguinte.*
- 2) *Pacientes em uso da combinação budesonida+formoterol continuarão a usar esta combinação, e não podem passar a utilizar a fluticasona e formoterol em apresentações separadas. A empresa considera inapropriada a associação desses medicamentos em formas farmacêuticas e dispositivos distintos. – De acordo com o PCDT de asma se por um lado, a administração dos medicamentos em apresentações diferentes pode favorecer a adesão, por outro lado existe a desvantagem de dificultar a titulação de dose de cada componente isoladamente. Desta forma, foi considerado que seria plausível que 30% dos pacientes que estão utilizando a combinação budesonida+formoterol em apresentação única passassem a fazer uso da fluticasona e formoterol em apresentações separadas.*
- 3) *A fluticasona deve ser utilizado na metade da dose (1:2), comparado à budesonida e beclometasona, mantendo os mesmos níveis de eficácia referentes aos parâmetros de controle dos sintomas e desfechos clínicos do tratamento. – Foi feita uma busca complementar, pelos técnicos do DGITS, na base Pubmed por artigos que comparassem diferentes doses da fluticasona para verificar qual seria a dose adequada para uso da fluticasona, ao todo foram encontrados 11 estudos, dos quais 4 foram selecionados. Os termos utilizados na busca foram os seguintes:
("fluticasone" [Supplementary Concept]) AND "Asthma"[Mesh] AND "different doses"
Filters: Clinical Trial; Systematic Reviews; Randomized Controlled Trial*

O quadro abaixo apresenta as características e principais resultados de cada estudo.

Quadro 2. Características dos estudos selecionados que comparam diferentes doses da fluticasona.

Estudo	Descrição
--------	-----------



Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children ⁵²	<ul style="list-style-type: none">• Não encontrou evidência de uma dose resposta relacionado ao desfecho primário (FEV1) com doses crescentes de fluticasona• Os pacientes com doença moderada alcançaram níveis semelhantes de controle da asma em doses médias de fluticasona (400 e 500 mcg/dia) assim como em doses elevadas (800 a 1000 mcg/dia)
Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children ⁵³	<ul style="list-style-type: none">• Efeitos da fluticasona são dose dependente, mas relativamente pequeno• Rouquidão e candidíase oral foram significativamente maiores com doses de 800-1000 mcg/dia que 50-100 mcg/dia
Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. ⁵⁴	<ul style="list-style-type: none">• Em adolescentes e adultos com asma, a maior parte do benefício terapêutico de fluticasona inalado é conseguida com uma dose diária total de 100-250 mcg, e o efeito máximo é alcançado com uma dose de, aproximadamente, de 500 mcg/dia• Os resultados foram limitados pela ausência de dados de pacientes individuais e pela escassez de estudos de dose-resposta, que incluiu doses > 500 mcg/dia
Effects of varying doses of fluticasone propionate on the physiology and bronchial wall immunopathology in mild-to-moderate asthma. ⁵⁵	<ul style="list-style-type: none">• No caso de falta de resposta, a adição de outro medicamento ao tratamento é preferível ao aumento de dose, devido à pequena resposta em doses maiores de fluticasona.

Conforme apresentado no quadro acima, concluiu-se que a fluticasona é eficaz mesmo em doses menores e que doses menores estão relacionadas a menos efeitos adversos.

Porém, a dose da fluticasona recomendada em bula chega a até 2.000 mcg ao dia, sendo que para asma grave recomenda-se a dose entre 1.000 mcg e 2.000 mcg ao dia, a mesma dose recomendada pela bula da beclometasona, sendo assim, caso a fluticasona seja incorporada ao SUS, não seria possível fazer uma recomendação de dose no PCDT diferente da bula. Portanto, considerou-se mais adequado analisar dois cenários de incorporação na análise de impacto orçamentário: 2:1(dose da fluticasona como metade da dose da beclometasona) e 1:1 (dose da fluticasona igual a dose da beclometasona).

9.1 Impacto orçamentário revisado

Devido à modificação na posologia diária na população entre 5 e 15 anos, foi necessário atualizar o impacto orçamentário. Houve alterações em relação aos custos nos



grupos de pacientes que utilizam a budesonida, a beclometasona e a combinação budesonida+formoterol, as tabelas 37 e 38 apresentam as modificações feitas em relação aos custos:

Tabela 37. Custos considerados antes da modificação de doses

Fármaco	Posologia	Valor dia /paciente	Valor anual / paciente
Beclometasona	400 mcg /dia	R\$ 0,32	R\$ 115,03
Budesonida	400 mcg /dia	R\$ 0,44	R\$ 160,14
Budesonida + Formoterol	400 + 12mcg/dia	R\$ 0,59	R\$ 214,23
Fluticasona (1:1)	400mcg/dia	R\$ 0,80	R\$ 292,00
Fluticasona + Formoterol (1:1)	400 + 12mcg/dia	R\$ 1,42	R\$ 518,88
Fluticasona (2:1)	200mcg/dia	R\$ 0,40	R\$ 146,00
Fluticasona + Formoterol (2:1)	200 + 12mcg/dia	R\$ 1,02	R\$ 372,88

Tabela 38. Custos considerados após a modificação de doses

Fármaco	Posologia	Valor dia /paciente	Valor anual / paciente
Beclometasona	400 mcg /dia	R\$ 0,74	R\$ 270,23
Budesonida	400 mcg /dia	R\$ 0,47	R\$ 171,17
Budesonida + Formoterol	400 + 12mcg/dia	R\$ 1,42	R\$ 518,67
Fluticasona (1:1)	400mcg/dia	R\$ 0,80	R\$ 292,00
Fluticasona + Formoterol (1:1)	400 + 12mcg/dia	R\$ 1,42	R\$ 518,88
Fluticasona (2:1)	200mcg/dia	R\$ 0,40	R\$ 146,00
Fluticasona + Formoterol (2:1)	200 + 12mcg/dia	R\$ 1,02	R\$ 372,88

Em virtude das alterações de custos retratadas acima, foi necessário recalcular a estimativa de impacto orçamentário para os próximos cinco anos considerando as modificações propostas, mas mantendo todos os outros pressupostos. As tabelas 39 a 43 apresentam o impacto orçamentário para os próximos 5 anos, enquanto a tabela 44 apresenta um resumo da análise completa.



Tabela 39. Estimativa de gastos no 1º ano após incorporação.

Sem incorporação	Ano 1		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
<u>Beclometasona</u>	R\$ 223.242.917,85	R\$ 184.601.156,03	R\$ 34.808.108,46
<u>Budesonida</u>	R\$ 12.724.721,18	R\$ 3.897.599,99	-
<u>Budesonida + Formoterol</u>	R\$ 153.197.812,42	R\$ 106.292.388,89	-
Total	R\$ 718.764.704,83		

Cenário 1:1	Ano 1		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
<u>Beclometasona</u>	R\$ 156.270.042,49	R\$ 129.220.809,22	R\$ 24.365.675,92
<u>Budesonida</u>	R\$ 8.907.304,83	R\$ 2.728.319,99	-
<u>Budesonida+Formoterol</u>	R\$ 107.238.468,70	R\$ 74.404.672,23	-
<u>Fluticasona</u>	R\$ 134.860.292,86	R\$ 61.835.591,01	R\$ 9.407.375,78
<u>Fluticasona + Formoterol</u>	R\$ 87.827.423,91	R\$ 31.901.020,58	-
Total	R\$ 828.966.997,53		

Cenário 2:1	Ano 1		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
<u>Beclometasona</u>	R\$ 156.270.042,49	R\$ 129.220.809,22	R\$ 24.365.675,92
<u>Budesonida</u>	R\$ 8.907.304,83	R\$ 2.728.319,99	-
<u>Budesonida+Formoterol</u>	R\$ 107.238.468,70	R\$ 74.404.672,23	-
<u>Fluticasona</u>	R\$ 67.430.146,43	R\$ 30.917.795,50	R\$ 9.407.375,78
<u>Fluticasona + Formoterol</u>	R\$ 68.250.929,79	R\$ 22.924.886,40	-
Total	R\$ 702.066.427,29		

Tabela 40. Estimativa de gastos no 2º ano após incorporação.

Sem incorporação	Ano 2		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
<u>Beclometasona</u>	R\$ 229.940.205,38	R\$ 190.139.190,72	R\$ 35.852.351,72
<u>Budesonida</u>	R\$ 13.106.462,82	R\$ 4.014.527,99	-
<u>Budesonida + Formoterol</u>	R\$ 157.793.746,80	R\$ 109.481.160,56	-
Total	R\$ 740.327.645,98		

Cenário 1:1	Ano 2		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
<u>Beclometasona</u>	R\$ 160.958.143,77	R\$ 133.097.433,50	R\$ 25.096.646,20
<u>Budesonida</u>	R\$ 9.174.523,97	R\$ 2.810.169,59	-
<u>Budesonida+Formoterol</u>	R\$ 110.455.622,76	R\$ 76.636.812,39	-
<u>Fluticasona</u>	R\$ 138.775.591,69	R\$ 63.630.817,84	R\$ 9.689.597,06
<u>Fluticasona + Formoterol</u>	R\$ 90.462.246,63	R\$ 32.858.051,20	-
Total	R\$ 853.645.656,60		

Cenário 2:1	Ano 2		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
<u>Beclometasona</u>	R\$ 160.958.143,77	R\$ 133.097.433,50	R\$ 25.096.646,20
<u>Budesonida</u>	R\$ 9.174.523,97	R\$ 2.810.169,59	-
<u>Budesonida+Formoterol</u>	R\$ 110.455.622,76	R\$ 76.636.812,39	-
<u>Fluticasona</u>	R\$ 69.387.795,84	R\$ 31.815.408,92	R\$ 9.689.597,06
<u>Fluticasona + Formoterol</u>	R\$ 70.298.457,68	R\$ 23.612.633,00	-
Total	R\$ 723.033.244,68		



Tabela 41. Estimativa de gastos no 3º ano após incorporação.

Sem incorporação	Ano 3		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
<u>Beclometasona</u>	R\$ 236.838.411,54	R\$ 195.843.366,44	R\$ 36.927.922,27
<u>Budesonida</u>	R\$ 13.499.656,70	R\$ 4.134.963,83	-
<u>Budesonida + Formoterol</u>	R\$ 162.527.559,20	R\$ 112.765.595,38	-
Total	R\$ 762.537.475,36		

Cenário 1:1	Ano 3		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
<u>Beclometasona</u>	R\$ 165.786.888,08	R\$ 137.090.356,51	R\$ 25.849.545,59
<u>Budesonida</u>	R\$ 9.449.759,69	R\$ 2.894.474,68	-
<u>Budesonida+Formoterol</u>	R\$ 113.769.291,44	R\$ 78.935.916,76	-
<u>Fluticasona</u>	R\$ 142.808.349,48	R\$ 65.479.901,48	R\$ 9.980.284,97
<u>Fluticasona + Formoterol</u>	R\$ 93.176.114,03	R\$ 33.843.792,73	-
Total	R\$ 879.064.675,44		

Cenário 2:1	Ano 3		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
<u>Beclometasona</u>	R\$ 165.786.888,08	R\$ 137.090.356,51	R\$ 25.849.545,59
<u>Budesonida</u>	R\$ 9.449.759,69	R\$ 2.894.474,68	-
<u>Budesonida+Formoterol</u>	R\$ 113.769.291,44	R\$ 78.935.916,76	-
<u>Fluticasona</u>	R\$ 71.404.174,74	R\$ 32.739.950,74	R\$ 9.980.284,97
<u>Fluticasona + Formoterol</u>	R\$ 72.407.411,41	R\$ 24.321.011,99	-
Total	R\$ 744.629.066,59		

Tabela 42. Estimativa de gastos no 4º ano após incorporação.

Sem incorporação	Ano 4		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
<u>Beclometasona</u>	R\$ 243.943.563,89	R\$ 201.718.667,43	R\$ 38.035.759,94
<u>Budesonida</u>	R\$ 13.904.646,40	R\$ 4.259.012,75	-
<u>Budesonida + Formoterol</u>	R\$ 167.403.385,98	R\$ 116.148.563,24	-
Total	R\$ 785.413.599,62		

Cenário 1:1	Ano 4		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
<u>Beclometasona</u>	R\$ 170.760.494,72	R\$ 141.203.067,20	R\$ 26.625.031,96
<u>Budesonida</u>	R\$ 9.733.252,48	R\$ 2.981.308,92	-
<u>Budesonida+Formoterol</u>	R\$ 117.182.370,18	R\$ 81.303.994,27	-
<u>Fluticasona</u>	R\$ 146.962.090,00	R\$ 67.384.457,63	R\$ 10.279.693,52
<u>Fluticasona + Formoterol</u>	R\$ 95.971.397,45	R\$ 34.859.106,52	-
Total	R\$ 905.246.264,85		

Cenário 2:1	Ano 4		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
<u>Beclometasona</u>	R\$ 170.760.494,72	R\$ 141.203.067,20	R\$ 26.625.031,96
<u>Budesonida</u>	R\$ 9.733.252,48	R\$ 2.981.308,92	-
<u>Budesonida+Formoterol</u>	R\$ 117.182.370,18	R\$ 81.303.994,27	-
<u>Fluticasona</u>	R\$ 73.481.045,00	R\$ 33.692.228,82	R\$ 10.279.693,52
<u>Fluticasona + Formoterol</u>	R\$ 74.579.633,76	R\$ 25.050.642,34	-
Total	R\$ 766.872.763,17		



Tabela 43. Estimativa de gastos no 5º ano após incorporação.

Sem incorporação	Ano 5		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
Beclometasona	R\$ 251.261.870,81	R\$ 207.770.227,45	R\$ 39.176.832,73
Budesonida	R\$ 14.321.785,79	R\$ 4.386.783,13	-
Budesonida + Formoterol	R\$ 172.425.487,56	R\$ 119.633.020,14	-
Total	R\$ 808.976.007,61		

Cenário 1:1	Ano 5		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
Beclometasona	R\$ 175.883.309,56	R\$ 145.439.159,22	R\$ 27.423.782,91
Budesonida	R\$ 10.025.250,06	R\$ 3.070.748,19	-
Budesonida+Formoterol	R\$ 120.697.841,29	R\$ 83.743.114,10	-
Fluticasona	R\$ 151.240.442,74	R\$ 69.346.150,47	R\$ 10.588.084,32
Fluticasona + Formoterol	R\$ 98.850.539,37	R\$ 35.904.879,71	-
Total	R\$ 932.213.301,94		

Cenário 2:1	Ano 5		
	Adultos	Crianças (5 a 15 anos)	Crianças (0 a 4 anos)
Beclometasona	R\$ 175.883.309,56	R\$ 145.439.159,22	R\$ 27.423.782,91
Budesonida	R\$ 10.025.250,06	R\$ 3.070.748,19	-
Budesonida+Formoterol	R\$ 120.697.841,29	R\$ 83.743.114,10	-
Fluticasona	R\$ 75.620.221,37	R\$ 34.673.075,23	R\$ 10.588.084,32
Fluticasona + Formoterol	R\$ 76.817.022,77	R\$ 25.802.161,61	-
Total	R\$ 789.783.770,63		

Tabela 44. Resumo dos resultados da análise de impacto orçamentário.

Cenário	1º Ano	2º Ano	3º Ano	4º Ano	5º Ano	Total
Dose 1:1	110.202.293	113.318.011	116.527.200	119.832.665	123.237.294	R\$ 583.117.463
Dose 2:1	- 16.698.277	- 17.294.401	- 17.908.409	- 18.540.836	- 19.192.237	R\$- 89.634.161

Segundo os resultados da análise o impacto orçamentário pode variar entre uma economia de aproximadamente R\$ 16 milhões e gasto adicional de R\$ 110 milhões no primeiro ano após incorporação, e entre uma economia de R\$ 89 milhões e gasto adicional de R\$ 583 milhões no total dos próximos 5 anos após a incorporação.



10. DELIBERAÇÃO FINAL

Aos 03 (três) dias do mês de setembro de 2015, reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC, regulamentada pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que, na presença dos membros, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação da fluticasona para a redução dos sintomas e exacerbações da asma em pacientes tratados com broncodilatadores isolados ou outra terapia profilática. Foi assinado o Registro de Deliberação nº142/2015.

11. DECISÃO

PORTARIA Nº 46, DE 29 DE SETEMBRO DE 2015

Torna pública a decisão de não incorporar a fluticasona para a redução dos sintomas e exacerbações da asma em pacientes tratados com broncodilatadores isolados ou outra terapia profilática no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO 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 incorporada a fluticasona para a redução dos sintomas e exacerbações da asma em pacientes tratados com broncodilatadores isolados ou outra terapia profilática no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre a tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:

<http://conitec.gov.br/index.php/decisoes-sobre-incorporacoes>.

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.

LUIZ ARMANDO ERTHAL

Substituto

Publicada no DOU nº 187, pág. 71, de 30/09/2015.



12. REFERÊNCIAS

- ¹ Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012. J Bras Pneumol. 2012;38(Supl.1):S1-S46. http://www.sbpt.org.br/downloads/arquivos/COM_ASMA/SBPT_DIRETRIZES_MANEJO_ASMA_SBPT_2012.pdf - acessado 11/08/2014.
- ² Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Asma. 2013. Portaria nº 1.317, de 25 de novembro de 2013 http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_asma.pdf - acessado 11/08/2014.
- ³ WHO. Fact sheet on Asthma. Fact sheet N°307. May 2011. disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/index.html>.
- ⁴ Vigilância global, prevenção e controlo das doenças respiratórias crônicas: uma abordagem integradora / editores: Jean Bousquet and Nikolai Khaltaev. World Health Organization 2007. http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789726751830_por.pdf.
- ⁵ Global Initiative for Asthma (GINA) - Updated 2012 http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf - acessado 11/08/2014.
- ⁶ 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.
- ⁷ 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.
- ⁸ Gibson PG, Ram FS, Powell H. Asthma education. Respir Med 2003 Sep;97(9):1036-44.
- ⁹ [IV Brazilian Guidelines for the management of asthma]. J Bras Pneumol 2006;32 Suppl 7:S447-S474.
- ¹⁰ Walters EH, Walters J. Inhaled short acting beta2-agonist use in asthma: regular vs as needed treatment. Cochrane Database Syst Rev 2000;(4):CD001285.
- ¹¹ 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.
- ¹² 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.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ Krishnan JA, Gould M. Omalizumab for severe allergic asthma: dollars and sense. J Allergy Clin Immunol 2007 Nov;120(5):1015-7.
- ¹⁸ 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.

¹⁹ Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001186.

²⁰ Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD002738.

²¹ 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.

²² 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.

²³ 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.

²⁴ 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.

²⁵ 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.

²⁶ 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

²⁷ 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.

²⁸ 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.

²⁹ 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.

³⁰ 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.

³¹ 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.

³² 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.

³³ 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.

³⁴ 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.



- ³⁵ Jackson CM, Lipworth B. Benefit-risk assessment of long-acting beta2-agonists in asthma. *Drug Saf* 2004;27(4):243-70.
- ³⁶ ADAMS, N.P. et al. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, issue 4. 442p, 2007.
- ³⁷ BARNES, N. C.; HALLETT, C.; HARRIS, T. A. J. Clinical experience with fluticasone propionate in asthma: a meta-analysis of efficacy and systemic activity compared with budesonide and beclomethasone dipropionate at half the microgram dose or less. *Respiratory Medicine*, 92(1): 95-104, 1998.
- ³⁸ LASSERSON, T.J. et al. Fluticasone versus 'extrafine' HFA-beclomethasone dipropionate for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2, 45p, 2006.
- ³⁹ FABBRI, L. *et al.* Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year. *Thorax*, 48(8): 817–823, 1993.
- ⁴⁰ AHMADIAFSHAR, A. et al. Comparison of Effectiveness between Beclomethasone dipropionate and Fluticasone Propionate in Treatment of Children with Moderate Asthma. *World Allergy Organ J.*, 3(10): 250-2, 2010.
- ⁴¹ GUSTAFSSON, P. *et al.* 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*, 69(2): 206–211, 1993.
- ⁴² VANAALDEREN, W.M. *et al.* Beclomethasone dipropionate extrafine aerosol versus fluticasone propionate in children with asthma. *Respir Med*, 101(7): 1585–1593, 2007.
- ⁴³ HOEK, J. C. *et al.* Fluticasone propionate compared with budesonide: a double-blind trial in asthmatic children using powder devices at a dosage of 400 microg x day(-1). *Eur Respir J*, 9(11): 2263–2272, 1996.
- ⁴⁴ FERGUSON, A. C. *et al.* Efficacy and safety of high-dose inhaled steroids in children with asthma: a comparison of fluticasone propionate with budesonide. *J Pediatr*, 134 (4): 422–427, 1999.
- ⁴⁵ HEINIG, J. H. *et al.* The effect of high-dose fluticasone propionate and budesonide on lung function and asthma exacerbations in patients with severe asthma. *Respir Med*, 93(9) 613–620, 1999.
- ⁴⁶ http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/2001/D3803.htm#anexo..
- ⁴⁷ http://www1.fazenda.gov.br/confaz/confaz/convenios/icms/2002/CV087_02.htm
- ⁴⁸ Banco de Preços em Saúde. Pesquisa realizada em 24/04/2015.
- ⁴⁹ BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa Nacional de Saúde 2009. Disponível em: <ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf>. Acesso em 15 de dezembro de 2014.
- ⁵⁰ SOUSA, Clóvis Arlindo de et al. Doenças respiratórias e fatores associados: estudo de base populacional em São Paulo, 2008-2009. *Rev. Saúde Pública* [online]. 2012, vol.46, n.1 [citado 2015-07-07], pp. 16-25 . Disponível em: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102012000100003&lng=pt&nrm=iso. Epub 13-Dez-2011. ISSN 0034-8910. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102011005000082>.
- ⁵¹ Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil – 2013. Disponível em: <http://www.ccates.org.br/content/pdf/PNAUM.pdf>.
- ⁵² Adams NP, Bestall JC, Jones P, Lasserion TJ, Griffiths B, Cates CJ. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD003534. doi: 10.1002/14651858.CD003534.pub3. Review.



⁵³ Adams NP, Bestall JC, Jones PW, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates C. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20;(3):CD003534. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2008;(4):CD003534.

⁵⁴ Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. Holt S, Suder A, Weatherall M, Cheng S, Shirtcliffe P, Beasley R. BMJ. 2001 Aug 4;323(7307):253-6.

⁵⁵ Effects of varying doses of fluticasone propionate on the physiology and bronchial wall immunopathology in mild-to-moderate asthma. O'Sullivan S, Cormican L, Murphy M, Poulter LW, Burke CM. Chest. 2002 Dec;122(6):1966-72.