

Umeclidínio

Indicação: Tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

NATS-HCPA

Porto Alegre, agosto de 2019

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título: Umeclidínio no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica.

Local e data: Porto Alegre, agosto de 2019.

Autores: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde- Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS.

Conflitos de interesse: Os autores não têm vínculo de qualquer natureza com fabricantes ou distribuidores de medicamentos, nem obtêm nenhum tipo de benefício com a comercialização ou uso de quaisquer das tecnologias de saúde citadas nesse parecer técnico.

RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: Para pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada e grave, o fármaco brometo de umeclidínio (UME), usado em monoterapia ou associado a opções de broncodilatadores de longa ação (LABA) e/ou corticosteroides inalatórios (CI) já disponíveis no SUS, é mais efetivo que as alternativas de tratamento disponível no SUS (LABA em monoterapia ou associado a CI), considerando-se o efeito em desfechos clínicos críticos e importantes?

Contextualização sobre a doença: A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é terceira causa de morte entre as doenças crônicas segundo o DATASUS no ano de 2018 e é caracterizada por sintomas persistentes ao longo de todo o trato respiratório. Geralmente os pacientes apresentam episódios delimitados de piora aguda dos sintomas (exacerbações), que necessitam de tratamentos específicos. Atualmente, o tratamento é recomendado de acordo com a classificação de gravidade da doença, envolvendo broncodilatadores e corticoides, podendo abranger também antibióticos em casos selecionados. Os custos envolvidos com a DPOC estão associados, principalmente, a necessidade de terapia medicamentosa crônica e a outras intervenções terapêuticas.

Caracterização da tecnologia: UME por via inalatória nos seguintes esquemas terapêuticos: em monoterapia (Registro ANVISA: 101070323); em adição a LABA (formoterol ou salmeterol); em adição a LABA + CI (Registro ANVISA: 101070344).

Comparadores: LABAs disponíveis no SUS (formoterol ou salmeterol) em monoterapia ou associados a CI disponível no SUS (budesonida ou fluticasona); placebo mais a associação de LABA/CI (tratamento de adição).

Avaliações prévias da tecnologia: Conforme consulta, o UME não foi avaliado pela CONITEC em data anterior a elaboração deste PTC. Neste Parecer Técnico-Científico, são apresentadas informações quanto ao uso do UME especificamente em caso de DPOC moderada a grave, devendo-se alertar que a avaliação dessa tecnologia para outras indicações extrapola o escopo de que para pacientes com essa classificação de gravidade de DPOC o uso de UME possa ser mais efetivo em comparação a terapia vigente pelo SUS quando levado em consideração desfechos clínicos importantes e a busca de evidências deste Parecer.

Busca e análise de evidências científicas: Foram realizadas buscas nas bases MEDLINE/PubMed, *Cochrane*, EMBASE, *Centre for Reviews and Dissemination* e *ClinicalTrials.gov*. Os estudos selecionados foram avaliados por meio de instrumentos de avaliação de qualidade padronizados e validados (AMSTAR-2 e Rob-2). Foram incluídos 3 estudos, sendo uma revisão sistemática com metanálise em rede com comparações indiretas para UME *versus* LABA/CI, e três ensaios clínicos avaliando UME como terapia de adição a

LABA/CI, sendo que os resultados de dois ECR não publicados individualmente foram relatados em uma única publicação.

Qualidade da evidência por desfecho clínico: Baixa para função pulmonar, sintomas, qualidade de vida e efeitos adversos. Não disponível para mortalidade, frequência de exacerbações e hospitalizações.

Estudos incluídos:

- **Revisão sistemática com metanálise em rede** comparou UME de forma indireta com duas combinações de LABA/CI em diferentes doses (fluticasona/salmeterol (SFC) 250/50 mcg e 500/50 mcg 2 vezes/dia, e budesonida/formoterol 320/9 mcg 2 vezes/dia). Resultados das comparações em 12 e 24 semanas não identificaram diferença de efeito clinicamente importante em nenhum dos desfechos avaliados. Também foram incluídos outros dois estudos avaliando o UME como tratamento de adição a diferentes combinações de LABA/CI em pacientes com doença moderada ou grave que permaneciam sintomáticos com a associação.
- **Sousa et al, 2016:** observou-se melhora do VEF₁ no dia 85 no grupo que recebeu UME; o efeito pode ser considerado clinicamente importante (variação de 123 mL, IC 95% 71 – 174; P<0,001). Foi também observada diferença estatisticamente significativa, mas não considerada clinicamente importante no escore CAT no dia 84. Não se observou diferença na qualidade de vida pelo questionário validado para a doença (SGRQ).
- **Siler TM et al, 2016:** na análise combinada de dois ECR (estudo 1 n= 617; estudo 2 n= 608), não publicados individualmente, que avaliaram a eficácia e a segurança da adição de duas doses de UME adicionadas a SFC, comparativamente a placebo mais SFC em pacientes com DPOC. Com exceção de uma melhora estatística e acima do limiar de relevância clínica (> 100 mL) no VEF₁, não foi observado benefício da adição do UME em nenhum dos desfechos analisados.

Breve justificativa para a recomendação: Dados os resultados de três ensaios clínicos com moderado risco de viés mostrando benefício em função pulmonar, considera-se que o UME pode ser uma opção de LAMA a ser usado em terapia tripla (associado a LABA e CI) em pacientes com DPOC grave/muito grave não responsivos à associação. Dada a falta de evidências de boa qualidade mostrando equivalência ou superioridade, esse parecer é desfavorável ao uso em monoterapia como alternativa às opções de LABA ou associações de LABA/CI disponíveis no SUS para tratamento de DPOC moderada e grave.

Conclusão: Considerando as evidências e seu grau de certeza científica, conclui-se que a tecnologia não oferece benefício em relação aos medicamentos disponíveis no SUS quando usada em monoterapia. Entretanto, pode ser indicada em adição à terapia de associação disponível no SUS, caso esta não se mostre efetiva, em pacientes com doença grave.

Observação: A equipe técnica do Projeto fará o monitoramento de novas tecnologias para a mesma situação analisada neste PTC, que será atualizado caso haja evidências científicas que o justifiquem.

Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas	7
Índice de ilustrações	8
Contexto	9
Pergunta estruturada	9
INTRODUÇÃO	11
Descrição da condição	11
Descrição da tecnologia	14
<i>Aspectos regulatórios</i>	15
<i>Informações econômicas</i>	15
<i>Disponibilidade no SUS</i>	16
<i>Disponibilidade na Saúde Suplementar</i>	16
Tecnologias comparadoras	16
METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS	17
Critérios de inclusão de estudos	17
Critérios de exclusão de estudos	17
Busca por estudos	17
Seleção dos estudos	19
Avaliação crítica dos estudos incluídos	19
Apresentação dos resultados	19
Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas	19
RESULTADOS	19
Resultados da busca	19
Caracterização e resultados dos estudos incluídos	20
Avaliação da qualidade metodológica dos estudos encontrados	25
Considerações gerais relacionadas à eficácia e efetividade	27
Considerações gerais relacionadas à segurança	28
RECOMENDAÇÕES	28
Situação da tecnologia no Brasil e no Mundo	28
Recomendação da CONITEC	30
CONCLUSÕES	30
Conclusões finais de efetividade e segurança	30
REFERÊNCIAS	31
Anexo I: AMSTAR 2	33
Anexo II: RoB 2	38

Lista de Abreviaturas e Siglas

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde

BUD/FORM: Budesonida + formoterol

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Agência Canadense para Medicamentos e Tecnologias em Saúde)

CAT: *COPD assessment test*

CHMP: *Committee for Medicinal Products for Human Use*

CI: Corticosteroide inalatório

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

CVF: Capacidade vital forçada

DECIT: Departamento de Ciência e Tecnologia

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica

ECR: Ensaio clínico randomizado

EMA: *European Medicines Agency*

FDA: *Food and Drug Administration*

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

HR: *Hazard Ratio*

IC: Intervalo de confiança

LABA: Beta-2 agonista de longa ação

LAMA: Antagonista muscarínico de longa ação

mMRC: *Medical Research Council* modificado

NICE: *The National Institute for Health and Care Excellence*

PBAC: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (Comitê Consultivo para “Benefícios Farmacêuticos” - Austrália)

PICO: *Population, Intervention, Comparison, Outcomes (acrônimo)*

PTC: Parecer Técnico Científico

SFC: Salmeterol + fluticasona

SGRQ: *Saint George Respiratory Questionnaire*

SUS: Sistema Único de Saúde

UME: Umeclidínio

VEF₁: Volume expiratório forçado em 1 segundo

Índice de ilustrações

Quadro 1: Eixos norteadores para elaboração da questão conforme metodologia PICO	10
Quadro 2: Classificação espirométrica e clínica da gravidade da DPOC.	12
Quadro 3: Recomendações do Ministério da Saúde para o tratamento da DPOC de acordo com a classificação de gravidade.	13
Quadro 4: Estratégia de busca e resultados para revisões sistemáticas/ metanálises>	18
Quadro 5: Estratégia de busca e resultados para ECR.	18
Quadro 6: Caracterização dos estudos incluídos: revisões sistemáticas.	22
Quadro 7: Características dos estudos primários incluídos:ECR.	23
Quadro 8: Avaliação da qualidade da evidência por desfecho (GRADE) <i>versus</i> budesonida/formoterol.	26
Quadro 9: Avaliação da qualidade da evidência por desfecho (GRADE) <i>versus</i> salmeterol/fluticasona.	27
Tabela 1: Preços do brometo de umeclidínio - CMED/abril 2020.	16
Figura 1: Fluxograma de seleção de estudos.	20

Contexto

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real.⁽¹⁾ Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde.⁽²⁾ Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

Os objetivos do presente PTC foram identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a efetividade e a segurança do UME para tratamento da DPOC. Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) do fármaco em termos de desfechos clínicos relevantes para o paciente, quando comparada a alternativas de tratamento disponíveis no SUS, quais sejam, broncodilatador beta-agonista de longa ação (salmeterol, formoterol), em monoterapia ou associado a corticoide inalatório. Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia, efetividade e segurança do UME em apresentação isolada, devendo-se considerar-se que a avaliação de eficácia e segurança do UME associado a vilanterol (associação em dose fixa) extrapola o escopo (delimitado na pergunta PICO) deste parecer.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde.⁽³⁾

Pergunta estruturada

Foi utilizada a metodologia PICO de elaboração de pergunta de pesquisa, a fim de nortear a busca por evidências (**Quadro 1**).

Quadro 1: Eixos norteadores para elaboração da questão conforme metodologia PICO.

População (Grupo de indivíduos que se espera beneficiar com a tecnologia demandada)	Pacientes com DPOC moderada, grave, muito grave (estágios II a IV da classificação do PCDT)
Intervenção (Medicamento que está sendo demandado)	UME como monoterapia broncodilatadora ou em adição a LABA (terapia broncodilatadora dupla) ou a LABA/CI (terapia tripla) disponíveis no SUS
Comparações (Tratamento disponível no SUS para cada fase da doença; na ausência de alternativas de tratamento eficazes, comparar com placebo).	DPOC moderada (estágio II): LABA (formoterol ou salmeterol) 1-2 vezes/dia DPOC grave (estágio III): LABA 2 vezes/dia com ou sem corticosteroide inalatório (em pacientes com VEF ₁ inferior a 50% e/ou com 2 ou mais exacerbações moderadas ou graves no ano anterior) DPOC muito grave (estágio IV): LABA mais CI.
Desfechos (Outcomes) (Eventos de saúde experimentados pelos pacientes a ser melhorados/reduzidos com a intervenção demandada)	Desfechos de eficácia:* Frequência de exacerbações (crítico) Mortalidade geral (crítico) Mortalidade por doenças respiratórias (crítico) Qualidade de vida (crítico) Frequência de hospitalizações (geral e por DPOC) (importante) Dispneia (importante) Função pulmonar (importante) Desfechos de segurança: Eventos adversos graves e não graves (importante)

* Para a aferição de desfechos foram incluídos estudos que usaram medidas objetivas ou escalas validadas de aferição.

Siglas: UME: umeclidínio; LABA: broncodilatador beta-2 agonista de longa ação (formoterol ou salmeterol); CI: corticosteroide inalatório; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

INTRODUÇÃO

Descrição da condição

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é caracterizada por sintomas respiratórios crônicos persistentes e por limitação ao fluxo aéreo associado às anormalidades de vias aéreas e/ou alveolares, sendo geralmente causada por exposição a partículas ou gases tóxicos.⁽⁴⁾

Os sintomas mais característicos da doença são a tosse, a expectoração crônica e a falta de ar. Os sintomas costumam aparecer de forma insidiosa e tem caráter progressivo. Os pacientes geralmente apresentam episódios bem delimitados de piora aguda dos sintomas (exacerbações), que necessitam de tratamento específico, mais comumente com broncodilatadores e corticosteroides, ou ainda com antibióticos em casos selecionados. As exacerbações são mais frequentes e graves nos estágios mais avançados da doença, e estão associadas a alto consumo de recursos e a significativa morbimortalidade. Além disso, a necessidade de terapia medicamentosa crônica, entre outras intervenções terapêuticas, contribui significativamente para os elevados gastos com a doença.⁽⁴⁾

Além dos sintomas respiratórios crônicos e do histórico de fatores de risco para a doença, o diagnóstico de DPOC envolve a demonstração de distúrbio ventilatório irreversível do tipo obstrutivo à espirometria (relação entre volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF₁) e capacidade vital forçada (CVF) inferior a 0,70) após teste com broncodilatador (BD), em situação clínica estável.⁽⁴⁾

No Brasil, estudo de base populacional mostrou uma prevalência de distúrbio ventilatório obstrutivo entre indivíduos com mais de 40 anos de 15,8% na região metropolitana de São Paulo. Com relação à gravidade da doença, observou-se prevalência de 0,11% de DPOC grave e muito grave na cidade de São Paulo.⁽⁵⁾

A DPOC é a terceira causa de morte entre as doenças crônicas não transmissíveis no Brasil. De acordo com o DATASUS, no ano de 2018, ocorreram 92.854 internações por bronquite, enfisema e outras doenças obstrutivas pulmonares pelo SUS, no Brasil.⁽⁶⁾

Várias classificações são disponíveis quanto à apresentação clínica e gravidade da doença. A classificação adotada no documento Protocolo Clínicas e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de DPOC do Ministério da Saúde leva em conta, além de sintomas, a gravidade da obstrução, definida a partir do nível de redução no VEF₁ em relação ao previsto. Desta forma, a DPOC é classificada em estágios I a IV, correspondendo a leve, moderada, grave e muito grave. **(Quadro 2)**.⁽⁷⁾

Quadro 2: Classificação espirométrica* e clínica da gravidade da DPOC.⁽⁷⁾

ESTÁGIO	CARACTERÍSTICAS
Estágio I - Leve	Leve limitação ao fluxo aéreo (relação VEF ₁ /CVF < 0,70, com VEF ₁ igual ou superior a 80% do previsto) e sintomas compatíveis, principalmente produção crônica de expectoração e tosse.
Estágio II - Moderada	Limitação média ao fluxo aéreo (VEF ₁ < 80% do previsto e ≥ 50% do previsto).
Estágio III - Grave	Limitação grave ao fluxo aéreo (VEF ₁ < 50% do previsto e ≥ a 30% do previsto) ou hipoxemia (PaO ₂ < 60 mmHg, com PaCO ₂ ≤ a 45 mmHg) ou dispneia grau 2 ou 3 na fase estável (mMRC).
Estágio IV - Muito grave	VEF ₁ inferior a 30% do previsto ou hipercapnia, ou sinais clínicos de <i>cor pulmonale</i> (insuficiência cardíaca direita).

* Valores espirométricos referem-se a teste pós-BD.

Siglas: VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: Capacidade vital forçada; mMRC: *Medical Research Council* modificado.; BD: broncodilatador

A diretriz internacional *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) adota maior ênfase no perfil de sintomas e na frequência das exacerbações, com vistas à avaliação não somente do impacto da doença na qualidade de vida, mas também do risco futuro. Isso se justificaria pelas evidências de que o grau de obstrução, determinado pelo VEF₁, se relacionada fracamente com as manifestações clínicas e com a qualidade de vida. Desta forma, a classificação ABCD é recomendada adicionalmente à classificação de gravidade da obstrução, a fim de identificar grupos de maior risco futuro para exacerbações, bem como aqueles com mais sintomas. Assim, A e B são faixas de baixo risco de exacerbações e C e D são de alto risco, sendo que a primeira letra de cada faixa de risco corresponde a perfis menos sintomáticos. Essa classificação, entretanto, não tem sido adotada pelos estudos clínicos para seleção de pacientes e avaliação de resultados de tratamento.⁽⁴⁾

O tratamento farmacológico da DPOC estável (fora de exacerbação) se baseia no uso crônico de broncodilatadores, e tem por objetivo reduzir sintomas e frequência de exacerbações, bem como melhorar a função pulmonar. Medicamentos com ação antiinflamatória (corticosteroides, preferencialmente inalatórios) são adicionados ao tratamento em casos selecionados.⁽⁷⁾

Oxigenoterapia, vacinação e reabilitação pulmonar são indicados em casos selecionados. A cessação precoce do tabagismo é considerada a única medida capaz de identificar a perda de função pulmonar e reduzir a progressão da doença em longo prazo. Os

medicamentos de uso crônico, apesar de impacto clinicamente relevante na qualidade de vida, não se associam a redução na mortalidade em longo prazo.⁽⁷⁾

Diretrizes internacionais (GOLD e NICE-UK) recomendam um LAMA como primeira opção de tratamento para pacientes com perfil exacerbador (duas ou mais exacerbações no ano anterior), bem como a associação de um LAMA a um LABA (terapia broncodilatadora dupla) em pacientes com DPOC moderada ou grave que permanecem sintomáticos com LABA isoladamente, e/ou que têm contraindicações ao uso de CI, como histórico de pneumonia durante a corticoterapia inalatória. As diretrizes não especificam o LAMA a ser utilizado em cada situação, considerando que todos os citados na diretriz (glicopirrônio, umeclidínio, tiotrópio e aclidínio) têm perfil de eficácia e segurança semelhante (efeito de classe).

Conforme o PCDT de DPOC, publicado em 2013, para pacientes com sintomas leves e intermitentes (DPOC leve ou estágio I) são recomendados broncodilatadores de curta ação, especificamente salbutamol e ipratrópio, em esquema de administração conforme necessidade, para alívio de sintomas. Para o tratamento de pacientes com doença moderada ou grave com sintomas persistentes recomenda-se o uso de um broncodilatador de longa ação em uso regular, sendo protocolados os agentes beta-adrenérgicos de longa ação (LABA) salmeterol e formoterol, a cada 12-24 horas no estágio II e a cada 12 horas nos estágios III e IV. Conforme o PCDT, na doença grave ainda se pode considerar a associação de corticosteroide inalatório ao LABA, especialmente se o VEF₁ pós-broncodilatador for inferior a 50% e se tiverem ocorrido mais de duas exacerbações nos últimos 12 meses. Para os casos com doença em estágio IV (muito grave), o PCDT recomenda que sejam usados um LABA e um corticosteroide inalatório em associação (LABA/CI). Os corticosteroides inalatórios disponíveis no SUS para tratamento da DPOC são beclometasona e budesonida.

O **Quadro 3** resume o tratamento farmacológico recomendado no PCDT, bem como detalha as indicações para os fármacos disponíveis no SUS.

Quadro 3: Recomendações do Ministério da Saúde para o tratamento da DPOC de acordo com a classificação de gravidade.

CLASSIFICAÇÃO	TRATAMENTO MEDICAMENTOSO
Estágio I - Leve	<ul style="list-style-type: none">Sintomas eventuais: broncodilatador anticolinérgico ou beta-2 adrenérgico de curta ação (brometo de ipratrópio, salbutamol ou fenoterol) conforme necessidade (alívio e antes de exercício).
Estágio II - moderada	<ul style="list-style-type: none">Broncodilatador beta-2 adrenérgico de curta ação em uso não fixo (conforme a necessidade).Se houver dispneia moderada ou intensa persistente (índice do mMRC superior ou igual a 2), usar LABA (formoterol ou salmeterol) 1-2 vezes/dia.

Estágio III - Grave

- LABA (formoterol ou salmeterol) 2 vezes/dia e broncodilatador de curta ação (brometo de ipratrópio, salbutamol ou fenoterol) para resgate.
- Associar a CI se duas ou mais exacerbações moderadas ou graves no ano anterior (suspender se não for observada melhora sintomática após 3-6 meses); considerar redução de dose ou suspensão na ocorrência de pneumonia).
- Oxigenoterapia conforme avaliação.

Estágio IV - Muito grave

- Todos os relacionados no estágio III.
- Oxigenoterapia continua conforme critérios de indicação.

Siglas: MMRC: *Medical Research Council* modificado; LABA: broncodilatador beta-2 agonista de longa ação; CI: corticosteroide inalatório. (Fonte: PCDT - DPOC, 2013)

Descrição da tecnologia

UME é um fármaco com ação broncodilatadora de ação prolongada pertencente à classe dos antagonistas dos receptores muscarínicos. É disponível em forma de pó seco para administração inalatória oral, por meio de dispositivo dosimetrado específico (ELLIPTA®); após a administração, a ação broncodilatadora tem início dentro de alguns minutos e dura 22-24 horas, permitindo a administração em dose única diária. No Brasil é comercializado em apresentação com 62,5 mcg/inalação.

O medicamento é contraindicado para pacientes com alergia grave à proteína do leite ou hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula. Categoria C na gestação.

Com base em dois estudos placebo-controlados com duração de 12 e 24 semanas, os seguintes efeitos adversos foram identificados como mais comuns do que com o placebo, e ocorreram em 1% dos usuários ou mais: nasofaringite (8%), infecção de vias aéreas superiores (5%), faringite (1%), infecção viral do trato respiratório inferior (1%), tosse (3%), artralgia (2%), mialgia (1%), dor abdominal (1%), dor de dente (1%), contusão (1%), taquicardia (1%). Em estudos de fase IV (pós-comercialização), disgeusia foi relatada (1/100); reações de hipersensibilidade cutâneas foram incomuns, e anafilaxia, angioedema, glaucoma, retenção urinária e disúria foram relatados de forma rara. O UME é considerado um medicamento novo e está incluído em programa de vigilância no Brasil e em outros países. Eventos adversos não relatados em bula devem ser relatados à ANVISA.

Possui as seguintes precauções e advertências:

- Não deve ser usado para alívio de sintomas agudos, ou seja, para tratamento de episódios agudos de broncoespasmo. Os sintomas agudos devem ser tratados com um broncodilatador inalatório de curta ação;

- Como ocorre com outros medicamentos inalatórios, UME pode produzir broncoespasmo paradoxal, que por sua vez pode trazer risco à vida. Caso seja observado broncoespasmo após a administração, o medicamento deve ser descontinuado.
- Efeitos cardiovasculares como arritmia cardíaca, fibrilação atrial e taquicardia, podem ser observados após a administração de antagonistas de receptores muscarínicos.
- Deve ser usado com cautela em pacientes com distúrbios cardiovasculares graves, em especial arritmias cardíacas, bem como em pacientes com glaucoma de ângulo estreito ou retenção urinária.⁽⁸⁾

Aspectos regulatórios:

O UME em monoterapia é comercializado no Brasil sobre o nome de VANISTO[®], pela empresa Glaxosmithkline Brasil LTDA, sob o registro da ANVISA de número 101070323 em junho de 2016. Não há registro no FDA para monoterapia, assim como na EMA.

Já em associação com β -agonista (trifenatato de vilanterol), o registro na ANVISA encontra-se sob o número 101070318, adotado em dezembro de 2015 pela mesma empresa detentora do registro da monoterapia, com nome comercial de ANORO[®] ELLIPTA[®]. O mesmo medicamento é encontrado nos registros do FDA com ressalva de uso apenas em casos de DPOC, com riscos à saúde a pacientes asmáticos. Na EMA também é encontrado registro desde 2014, com as mesmas recomendações do FDA.

A associação dos dois princípios ativos acima com fluticasona possui registro mais recente na ANVISA (novembro de 2019) sob o número 101070344, também pela empresa GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA com o nome comercial de TRELEGY[®]. No FDA, o nome comercial é TRELEGY[®] ELLIPTA[®] e possui as mesmas recomendações que associação de UME com vilanterol. Em setembro de 2018, o Comitê de Medicamentos em Uso Humano (CHMP) recomendou extensões de indicação para o TRELEGY[®] ELLIPTA[®] no registro no EMA.

Informações econômicas:

Não foram encontrados registros de compra do UME (VANISTO[®] 62,5 MCG PO INAL OR CT STR AL X 30 + DISP INAL) no Banco de Preços em Saúde (BPS). Dessa forma, para o cálculo do custo mensal do tratamento, considerou-se o preço registrado na tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) da ANVISA. Foi utilizado o Preço de Fábrica (PF), que é o preço máximo permitido para venda aos entes da Administração Pública. Em relação à alíquota de ICMS (Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços), considerou-se um cenário de aquisição do medicamento pelo Ministério da Saúde, adotando o ICMS vigente no Distrito Federal que é de 17% (Tabela CMED atualizada em abril/20).

Uma apresentação com 30 unidades de inalação é suficiente para um mês. Uma vez indicado, o medicamento é utilizado continuamente por tempo indeterminado.

Tabela 1: Preços do brometo de umeclidínio - CMED/abril 2020.

	Custo mensal	Custo/ inalação
Brometo de Umeclidínio 62,5 MCG PO INAL OR CT STR AL X 30 ACIONAMENTOS	R\$ 125,35	R\$ 4,17

A média de custo unitário das alternativas disponíveis no SUS é de R\$ 21,511 para formoterol em cápsulas de 12 mcg, com custo mensal de R\$ 645,33. Não foram identificadas compras de salmeterol no mesmo período.

Disponibilidade no SUS:

Medicamento não fornecido pelo SUS. Não consta na Lista de Medicamentos Essenciais da RENAME.

Disponibilidade na Saúde Suplementar:

Não consta em nenhuma norma da ANS o fornecimento do UME.

Tecnologias comparadoras

O UME será comparado com as opções de tratamento estabelecidas no PCDT do Ministério da Saúde, conforme descrito a seguir:

- Pacientes com DPOC moderada (ESTÁGIO II ou GOLD 2): LABA (formoterol ou salmeterol) 1-2 vezes/dia;
- Pacientes com DPOC grave (estágio III ou GOLD 3): LABA 2 vezes/dia em monoterapia, ou associado a corticosteroide inalatório (beclometasona ou budesonida) em pacientes com VEF₁ inferior a 50% e/ou duas ou mais exacerbações moderadas ou graves no ano anterior;
- Pacientes com DPOC muito grave (estágio IV ou GOLD 4): LABA mais corticosteroide inalatório.
- Apesar de o SUS disponibilizar apenas beclometasona e budesonida em formulações individuais, todos os corticosteroides inalatórios aprovados para uso em DPOC foram considerados potenciais comparadores, dadas as evidências de efeito de classe na DPOC.

METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Critérios de inclusão de estudos

Buscaram-se evidências oriundas de ensaios clínicos randomizados (ECR). Iniciou-se pela busca de estudos de síntese de evidências (revisões sistemáticas com ou sem metanálise), definindo-se que, na sua ausência, seriam buscados os estudos clínicos primários.

Foram definidos *a priori* os seguintes desfechos, todos classificados como críticos e importantes: frequência de exacerbações (crítico); mortalidade geral (crítico), mortalidade por doenças respiratórias (crítico), qualidade de vida (crítico), frequência de hospitalizações (geral e por DPOC) (importante), dispneia (importante), função pulmonar (importante), eventos adversos graves e não graves (importante).

Cabe salientar que o VEF₁ é um desfecho substituto de função pulmonar que, apesar de avaliado na maioria dos estudos sobre tratamento da DPOC, tem pouca relação com sintomas e qualidade de vida.⁽⁸⁾

Critérios de exclusão de estudos

- Ausência de medidas de efeito especificamente para UME;
- Estudos não publicados na íntegra;
- Associação de UME com vilanterol;
- Revisões sistemáticas com mais de 5 anos ou com atualização disponível (o prazo de 5 anos foi definido a partir da disponibilização do UME no mercado).

Busca por estudos

Foi realizada busca nas bases MEDLINE (via Pubmed), *The Cochrane Library*, CRD e EMBASE, objetivando-se encontrar revisões sistemáticas/metanálises de ensaios clínicos randomizados, considerados as evidências científicas de melhor qualidade. Também realizada busca no portal ClinicalTrials.gov com vistas a identificar estudos não publicados ou em andamento, possivelmente elegíveis.

Foi ainda efetuada busca por diretriz no portal da agência inglesa NICE-UK. Foi localizada a última edição da diretriz internacional de diagnóstico e tratamento da DPOC (*GOLD report 2019*), também referida no PCDT de DPOC em sua versão na época vigente.

Uma vez que se verificou em análise preliminar que nem todas as comparações definidas na questão PICO foram avaliadas nas revisões sistemáticas selecionadas, foi também realizada busca por ensaios clínicos randomizados (ECR), sem restrição de data. As estratégias para busca de estudos estão descritas no **Quadro 4** em julho de 2019 e no **Quadro 5** em agosto de 2019.

Quadro 4: Estratégia de busca e resultados para revisões sistemáticas/metanálises (consulta em 21/07/2019).

Base	Estratégia	Localizados
Medline (via Pubmed)	umeclidinium[Title/Abstract] OR ("GSK573719"[Supplementary Concept] OR "GSK573719"[All Fields] OR "umeclidinium"[All Fields]) OR incuse[All Fields] OR ("GSK573719"[Supplementary Concept] OR "GSK573719"[All Fields] OR "gsk573719"[All Fields]) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	11
<i>The Cochrane Library</i>	long acting muscarinic antagonists in Title Abstract Keyword OR umeclidinium in Title Abstract Keyword AND "chronic obstructive lung disease" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	15
CRD	(umeclidinium) OR (GSK573719) OR (long acting muscarinic antagonists):TI IN DARE, HTA	10
EMBASE	('muscarinic receptor blocking agent'/de OR umeclidinium:ti,ab,kw) AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND 'chronic obstructive lung disease'/de AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim	25

Total Cochrane, EMBASE, pubmed, CRD: 61.

Quadro 5: Estratégia de busca e resultados para ECR (consulta em 06/08/2019).

Base	Estratégia	Localizados
Medline (via Pubmed)	umeclidinium[Title/Abstract] OR ("GSK573719"[Supplementary Concept] OR "GSK573719"[All Fields] OR "umeclidinium"[All Fields]) OR incuse[All Fields] OR ("GSK573719"[Supplementary Concept] OR "GSK573719"[All Fields] OR "gsk573719"[All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp])	57
EMBASE	(umeclidinium:ti,ab,kw OR incuse:df OR 'long acting antimuscarinic antagonists':ti,ab,kw) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 'randomized controlled trial'/de	39

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos para leitura na íntegra foi feita por pares independentes mediante leitura dos resumos e títulos, com vistas a identificar os estudos cujos objetivos e delineamentos respondiam a pergunta PICO.

Avaliação crítica dos estudos incluídos

As ferramentas utilizadas para avaliação dos estudos selecionados foram o AMSTAR-2 para revisão sistemática e *Risk of Bias 2.0* (Rob-2) para ECR.

Apresentação dos resultados

São apresentados os resultados da busca e seleção de estudos localizados nas bases de dados, bem como características dos estudos que preencheram os critérios de inclusão.

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

A abordagem GRADE foi utilizada para avaliar o grau de certeza das evidências obtidas para cada desfecho ao final do PTC quando possível (evidências sintetizadas em metanálises, ou oriundas de um único ensaio clínico).

RESULTADOS

Resultados da busca

O fluxograma apresentando o processo de seleção dos estudos incluídos neste parecer é apresentado a seguir (**Figura 1**).

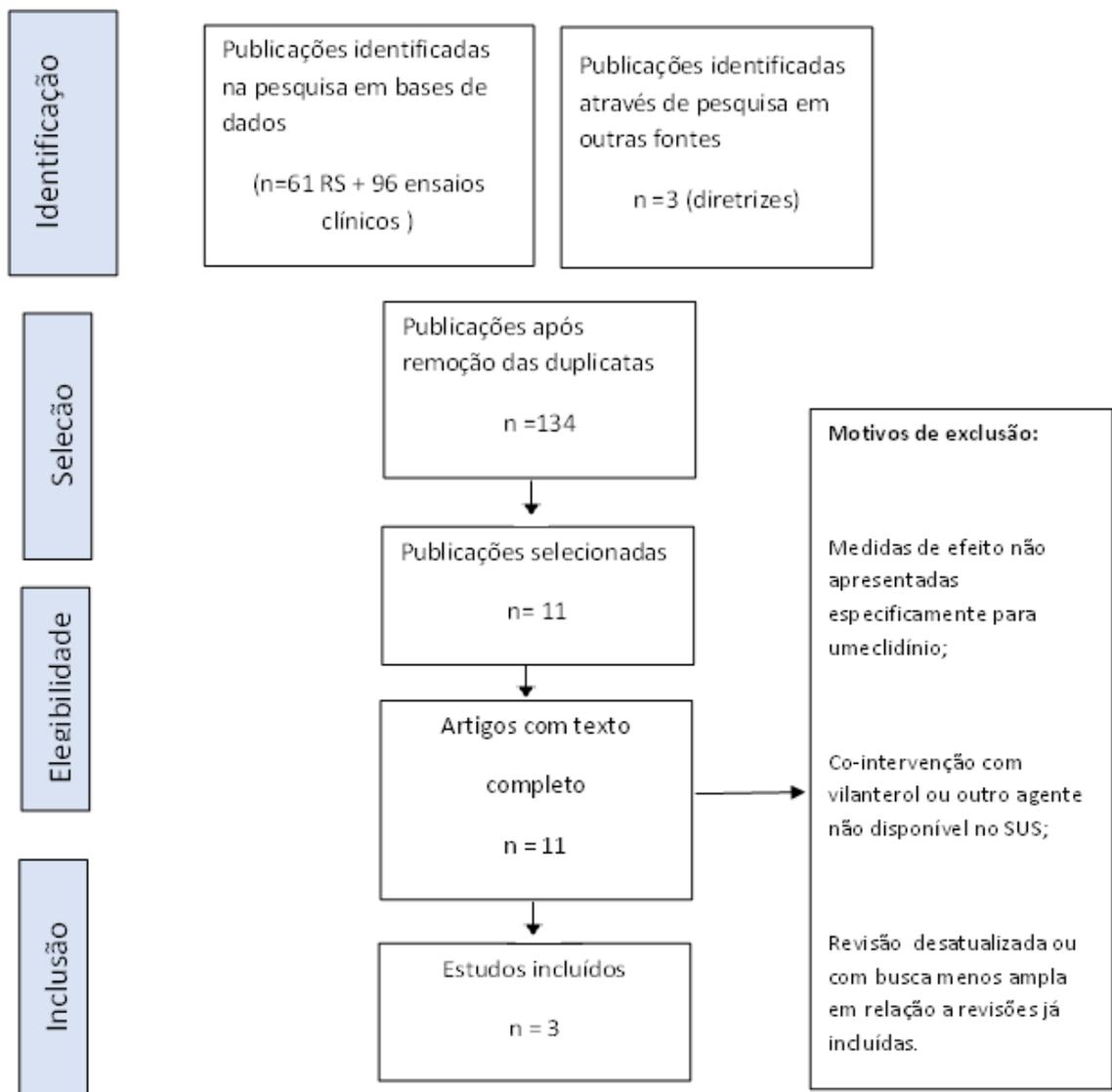


Figura 1: Fluxograma de seleção de estudos.

Caracterização e resultados dos estudos incluídos

Foi incluída uma revisão sistemática de ensaios clínicos com metanálise em rede, que teve por objetivo avaliar a eficácia comparativa entre diferentes esquemas de tratamento para DPOC (LAMA/LABA em dose fixa, LAMA em monoterapia, LABA/CI em dose fixa e ipratrópio em monoterapia - comparados entre si ou com placebo). Quatro estudos incluídos tiveram como intervenção em estudo o UME, sendo um comparado com placebo, dois com outros LAMA (tiotrópio e glicopirrônio) e outro com a associação UME/vilanterol. O desfecho primário avaliado na metanálise foi função pulmonar (VEF_1), e foram incluídos estudos com pelo menos 12 semanas de duração (n=74 estudos, sendo 39 placebo-controlados e 35 com controles ativos). O LAMA avaliado mais frequentemente nos estudos incluídos foi tiotrópio (primeiro LAMA licenciado para DPOC). A maioria dos estudos incluídos teve risco de viés baixo ou incerto. Foi

realizada metanálise em rede em que o UME foi comparado de forma indireta com duas combinações de LABA/CI em diferentes doses (fluticasona/salmeterol 250/50 mcg e 500/50 mcg 2 vezes/dia, e budesonida/formoterol 320/9 mcg 2 vezes/dia). Resultados das comparações em 12 e 24 semanas não identificaram efeito clinicamente importante em nenhum dos desfechos avaliados.⁽⁹⁾ Essa revisão sistemática foi classificada como de qualidade criticamente baixa conforme o AMSTAR-2, gerando elevada incerteza nas estimativas de efeito.

Também foram incluídas outras duas publicações, referentes a três estudos primários, sendo um deles um ECR avaliando o UME como tratamento de adição a diferentes combinações de LABA/CI em pacientes com doença moderada ou grave que permaneciam sintomáticos com a associação. Nesse estudo (Sousa *et al*, 2016) observou-se melhora do VEF₁ no dia 85; o efeito pode ser considerado clinicamente importante (variação de 123 mL, IC 95% 71 – 174; P<0,001). Foi também observada diferença estatisticamente significativa, mas não clinicamente relevante (< 2 pontos) no escore CAT avaliado no dia 84. Não se observou diferença na qualidade de vida pelo questionário validado para a doença (SGRQ).⁽¹⁰⁾

O outro estudo incluído se refere à análise combinada de dois ECR (estudo 1 n=617; estudo 2 n=608) não publicados individualmente que avaliaram a eficácia e a segurança do UME em duas doses adicionado a SFC em pacientes com DPOC. Em ambos os estudos os desfechos primários foram VEF₁ 23-24 horas após a última dose no dia 85. Desfechos secundários foram média ponderada do VEF₁ 0-6 horas pós-dose no dia 84, e uso de salbutamol para “resgate” (alívio rápido de sintomas agudos); desfechos de qualidade de vida também foram analisados. Com exceção de uma melhora estatística e clinicamente relevante (> 100 mL) no VEF₁, não foi observada superioridade do UME em nenhum dos desfechos analisados.⁽¹¹⁾

Não foram localizados estudos randomizados comparando diretamente o UME com as opções de broncodilatadores de longa ação disponível no SUS, nem avaliando a adição de UME a um desses, configurando terapia dupla broncodilatadora (LABA e LAMA em associação).

Os desfechos de mortalidade geral, mortalidade por doença respiratória e hospitalização por exacerbação da DPOC não foram avaliados nos estudos incluídos.

As características dos estudos incluídos estão descritas nos **Quadros 6 e 7**.

Quadro 6: Caracterização dos estudos incluídos: revisões sistemáticas.

Título (autor, ano)	<i>Comparative efficacy of inhaled medications (LABA/CI, LAMA, LAMA/LABA and SAMA) for COPD: a systematic review and network meta-analysis (Aziz MIA et al, 2018)</i>
------------------------	---

Objetivo	Avaliar a eficácia comparativa de broncodilatadores antagonistas muscarínicos de curta ação (SAMA), antagonistas muscarínicos de longa ação (LAMA), LAMA em combinação com beta-agonistas de longa ação (LABA; LAMA/LABA) e corticosteroides inalatórios (CI) em combinação com LABA (LABA/CI) para o tratamento de manutenção da DPOC estável.
Busca	MEDLINE/PubMed e Embase, até novembro de 2017.
Estudos incluídos	Estudos randomizados, em paralelo, com seguimento ≥ 12 semanas (n=74 estudos, sendo 39 placebo-controlados (53%) e 35 com controles ativos). A maioria dos estudos incluídos que avaliou um LAMA foi realizada com tiotrópio 18 mcg. Quatro estudos com UME (um <i>versus</i> placebo, um <i>versus</i> glicopirrônio, um <i>versus</i> UME/vilanterol, um <i>versus</i> tiotrópio) A maioria dos estudos (91%) teve mais que 200 participantes.
Participantes	Pacientes com DPOC estável moderada e grave (n=74.832)
Intervenções	LAMA/LABA em dose fixa, LAMA em monoterapia, LABA/CI em dose fixa e ipratrópio em monoterapia - comparados entre si ou com placebo
Desfechos principais	Primário: VEF ₁ (em mL) no dia da visita em 12 e 24 semanas; secundários: dispneia pelo escore TDI, qualidade de vida por SGRQ e eventos adversos.
Resultados/medidas de efeito por desfecho	Resultados de comparações indiretas de metanálise em rede (UME <i>versus</i> LABA/CI) 12 SEMANAS: <u>Função pulmonar</u> Diferença média VEF ₁ <i>versus</i> SFC 250: -51,82 (-84,71 a -18,94); favorece SFC; diferença estatisticamente significativa, mínima diferença clinicamente importante (100 mL) não atingida. Diferença média VEF ₁ <i>versus</i> SFC 500: -23,72 (-53,95 a 6,51); NS. <i>Versus</i> BUD/FORM: não disponível <u>Sintomas (TDI)</u> <i>versus</i> SFC: 0,24 (-0,11 – 0, 60) NS 24 SEMANAS: <u>Função pulmonar</u> Diferença média VEF ₁ <i>versus</i> BUD/FORM: -46,09 mL (IC 95% -100,26 a - 8,9); diferença estatisticamente significativa, favorece BUD/FORM; mínima diferença clinicamente importante não atingida. <i>versus</i> SFC 250: 35, 46 mL (-47,26 a 118,18); NS <i>versus</i> SFC 500: -30,00 (-79,17 a 19,16); NS <u>Qualidade de vida (variação média escore SGRQ):</u> <i>versus</i> BUD/FORM: 0,37 (IC 95% - 4,36 a 5,09); NS;

	<p>versus SFC 500: 2,63 (-1,06 a 6,32) NS.</p> <p><u>Sintomas (variação escore TDI)</u></p> <p>versus SFC 500: 0,24 (-0,33 – 0,82); NS</p> <p>Versus BUD/FORM: não disponível.</p> <p><u>Efeitos adversos (odds ratio):</u></p> <p>Versus BUD/FORM 1,06 (0, 60 a 1,90) NS</p> <p>Versus SFC 500 0,95 (0,58 a 1,54)</p>
--	--

Qualidade da evidência primária	<p>Maioria dos estudos teve risco de viés baixo ou incerto.</p>
Conclusão dos autores	<p>Combinação de LABA/LAMA obteve maior melhora no VEF₁ final nas semanas 12 e 24 comparativamente a outros esquemas, enquanto broncodilatador de curta ação (ipratrópio) mostrou o menor benefício.</p> <p>Não se observou diferenças significativas entre os diferentes LAMAs, nem entre as combinações de LABA/LAMA.</p>
Qualidade da revisão (AMSTAR-2)	<p>Criticamente baixa: não relata registro do protocolo da revisão ou evidência de que os métodos foram planejados antes da revisão; não apresenta análise de viés de publicação.</p>

UME: umeclidínio; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; logHR: logaritmo de HR; SRGQ: *Saint George Respiratory Questionnaire*; TDI: *Transitional Dyspnoea Index*; LAMA: broncodilatador antimuscarínico de longa ação; LABA; broncodilatador beta-agonista de longa ação, SFC: salmeterol/fluticasona; BUD/FORM: budesonida formoterol, NS: diferença não estatisticamente significativa.

Quadro 7: Características dos estudos primários incluídos: ECR.

Título (autor, ano)	<p><i>The effect of umeclidinium added to inhaled corticosteroid/long-acting β2-agonist in patients with symptomatic COPD: a randomised, double-blind, parallel-group study (Sousa AR et al, 2016)</i></p>
Objetivo	<p>Avaliar a eficácia e a segurança do UME na dose de 62,5 mcg/dia quando adicionado a combinações de LABA/CI frequentemente utilizadas em pacientes com DPOC moderada a grave sintomáticos apesar do uso de combinações de LABA/CI.</p>
População	<p>236 pacientes com DPOC moderada a grave (GOLD II a IV) sintomáticos apesar o uso de combinações de LABA/CI.</p>
Intervenção/ duração	<p>UME 62,5 mcg uma vez ao dia por inalador Ellipta™ ou placebo, duração 12 semanas.</p>
Comparador	<p>Placebo + Combinações de LABA/CI (sendo 40% SFC 500/50 mcg GSK, 43% BUD/FORM AstraZeneca e 17% outras combinações, incluindo genéricos).</p>
Desfechos	<p>Primário: VEF₁ no dia 85;</p> <p>Secundários: média ponderada do VEF₁ 0-6 h no dia 84; escores de dispneia e qualidade de vida; efeitos adversos.</p>

Resultados	<p>O grupo que recebeu UME teve melhora do VEF₁ no dia 85, (123 mL, IC 95% 71 – 174; P<0,001), acima da diferença clinicamente relevante de 100 mL.</p> <p><u>Desfechos secundários:</u></p> <p><u>VEF₁ em 0-6 horas pós-dose no dia 84:</u> Adição de UME resultou em benefício (148 mL, IC 95% 99 - 197; P<0,001);</p> <p><u>Melhora do VEF₁ acima de 100 mL em relação ao valor basal no dia 85:</u> mais pacientes no grupo com UME tiveram melhora (46% <i>versus</i> 16%, OR: 4,8, IC 95% 2,6 – 9,1; P<0,001);</p> <p><u>Dispneia:</u> Escore TDI no dia 84 não foi significativamente diferente entre os grupos (0,40, IC 95% -0, 15 - 0,95; P=0,152);</p> <p><u>Escore CAT:</u> Melhora significativa do ponto de vista estatístico, não clinicamente relevante (<2 pontos) no dia 84 no grupo com UME (-1,31, 95% IC: -2,59, -0,04; P<0.05); (variação negativa compatível com melhora).</p> <p><u>Qualidade de vida:</u> Mudança no SGRQ no dia 84 não foi diferente com UME (-2,26, IC 95% -4,77 - 0,25; P=0,077);</p> <p><u>Eventos adversos:</u> incidência similar entre os grupos (38% com UME e 42% com Placebo + LABA/CI): Efeitos adversos mais comuns foram nasofaringite (13% e 15%) e cefaleia (3% e 7%) nos grupos com UME e placebo, respectivamente.</p>
Qualidade metodológica (Risk of Bias 2.0)	Algumas preocupações.
Título (autor, ano)	<i>Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. (Siler TM et al, 2016)</i>
Objetivo	Avaliar a eficácia e a segurança do UME em duas doses adicionado a SFC em pacientes com DPOC.
População	Pacientes com 40 anos ou mais e diagnóstico de DPOC; maioria dos pacientes nos dois estudos pertencia aos grupos II e III do GOLD; estudo 1 n= 617; estudo 2 n= 608.
Intervenção	UME em inalador de pó seco ELLIPTA™ administrado uma vez ao dia na dose de 62,5 mcg ou 125 mcg, duração de 12 semanas.
Comparador	Placebo em inalador de pó seco ELLIPTA™ adicionado a SFC em inalador único de pó seco Diskus™, na dose de 250/50 mcg duas vezes ao dia.

Desfechos	Em ambos os estudos os desfechos primários foram VEF ₁ no dia 85. Desfechos secundários foram média ponderada do VEF ₁ 0-6 horas pós-dose no dia 84, e uso de salbutamol para “resgate” (alívio rápido de sintomas agudos). Desfechos de qualidade de vida também foram analisados.
Resultados	<p><u>VEF₁</u>: em ambos os estudos, UME em ambas as doses + SFC resultou em melhora estatística e clinicamente importante no VEF₁ comparativamente com placebo +SFC nos dias 2, 28, 56, e 84 (127– 148 mL no dia 85, $p < 0,001$).</p> <p><u>Resgate</u>: redução no número de doses de medicamento de resgate foi observada em ambos os grupos com UME, comparativamente aos grupos controle no estudo 1 (0,3 jatos/dia, ambos $p < 0,05$); no estudo 2, apenas no grupo com UME 125 mcg foi observada redução estatisticamente significativa (0,5 jato/dia; relevância clínica não estabelecida).</p> <p><u>Qualidade de vida</u>: apesar de redução estatisticamente significativa no SGRQ em todos os grupos de tratamento comparativamente com o basal, em nenhum dos estudos foi atingida a diferença mínima clinicamente importante de 4 pontos. O mesmo ocorreu com o escore CAT.</p> <p><u>Efeitos adversos</u>: na análise <i>on treatment</i> foram semelhantes entre todos os grupos de tratamento. Em ambos os estudos cefaleia e nasofaringite foram os efeitos mais comumente reportados em ambos os estudos (3–7% e 2–5%, respectivamente). No estudo 1 foi observada uma morte, possivelmente relacionada ao medicamento de estudo no grupo com UME 125 mcg em paciente com doença cardíaca grave. No estudo 2, duas mortes foram relatadas durante o tratamento, sendo uma no grupo UME 62,5 mcg, e outra no grupo placebo; nenhuma foi considerada relacionada ao medicamento em estudo.</p>
Qualidade do estudo	Algumas preocupações.
(Risk of Bias 2.0)	

UME: umeclidínio; SFC: salmeterol/fluticasona; BUD/FORM: budesonida/formoterol; LABA/CI: corticosteroide inalatório/broncodilatador de longa ação; TDI: *Transition Dyspnoea Index*; CAT: *COPD Assessment Test*; SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos encontrados

Avaliação da qualidade dos estudos individuais está apresentada nas tabelas de descrição das características de ensaios clínicos e revisões sistemáticas.

Avaliação da qualidade geral da evidência para os desfechos avaliados por meio de metanálise está descrita nos quadros 8 e 9 para as duas comparações com LABA/CI. A qualidade da evidência partiu de “alta” (ensaios clínicos randomizados) e foi reduzida para “baixa” por “indiretude”, problemas metodológicos dos estudos primários e imprecisão.

Quadro 8: Avaliação da qualidade da evidência por desfecho (GRADE) *versus* budesonida/formoterol.

População:	Pacientes com DPOC moderada e grave		
Intervenção:	UME uma vez ao dia		
Comparador:	Budesonida/formoterol 320/9 mcg 2 vezes ao dia		
	Delineamento	Diferença média/IC 95%	Qualidade da evidência
Mortalidade	ND	ND	ND
Mortalidade por doenças respiratórias	ND	ND	ND
Hospitalização	ND	ND	ND
Exacerbações	ND	ND	ND
Sintomas/dispneia (TDI)	ND	ND	ND
VEF1 24 semanas	RS de ECR com metanálise em rede	-46,09 mL (IC 95% -100,26 a -8,9)	Baixa
Qualidade de vida (SGRQ)	RS de ECR com metanálise em rede	0,37 (IC 95%- 4,36 a 5,09); NS	Baixa
Efeitos adversos	RS de ECR com metanálise em rede	1,06 (0,60 a 1,90) NS	Baixa

ND: não disponível; RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado; TDI: *Transitional Dypnea Index*; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; IC: intervalo de confiança; SGRQ: *Saint George Respiratory Questionnaire*.

Quadro 9: Avaliação da qualidade da evidência por desfecho (GRADE) *versus* salmeterol/fluticasona.

População:	Pacientes com DPOC moderada e grave		
Intervenção:	UME uma vez ao dia		
Comparador:	Salmeterol fluticasona 500/50 mcg 2 vezes ao dia		
	Delineamento	Diferença média/IC 95%	Qualidade da evidência
Mortalidade	ND	ND	
Mortalidade por doenças respiratórias	ND	ND	
Hospitalização	ND	ND	
Exacerbações	ND	ND	
Sintomas/dispneia (TDI)	ECR	0,24 (-0,33 – 0,82); NS	
VEF1 24 semanas	RS de ECR com metanálise em rede	-30,0 mL (IC 95% -79,17 a 19,16); NS	Baixa
Qualidade de vida (SGRQ)	RS de ECR com metanálise em rede	2,63 (-1,06 a 6,32) NS	Baixa
Efeitos adversos	RS de ECR com metanálise em rede	0,95 (0,58 a 1,54)	Baixa

ND: não disponível; RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado TDI: *Transitional Dypnea Index*; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; IC: intervalo de confiança; SGRQ: *Saint George Respiratory Questionnaire*.

Considerações gerais relacionadas à eficácia e efetividade

Em estudos clínicos randomizados o UME se mostrou superior ao placebo na redução de dispneia e na melhora de função pulmonar (aumento do VEF₁). O uso único diário por via inalatória propicia comodidade na administração e tem potencial para melhorar a adesão em relação ao uso duas vezes ao dia.

Como terapia de adição em pacientes sem boa resposta com LABA/CI, o UME pode ser uma opção de LAMA a ser usado em terapia tripla (associado a LABA/CI) em pacientes com DPOC grave não responsivos à terapia com LABA/CI. Essa recomendação se baseia em resultados de três ensaios clínicos, todos com algumas preocupações de risco de viés. A

recomendação de uso do UME em terapia tripla fica condicionada à persistência de sintomas, demonstrada pelo escore mMRC ≥ 2 , com o uso da combinação LABA/CI durante tempo suficiente para avaliação de resposta (12 semanas).

Considerações gerais relacionadas à segurança

O UME se mostrou seguro em estudos clínicos e pós-comercialização com efeitos adversos mais comumente de baixa gravidade (rinofaringite, cefaleia e disgeusia, em cerca de 10% dos casos). Anafilaxia, angioedema, glaucoma, retenção urinária e disúria foram relatados de forma rara em estudos pós-comercialização. Encontra-se em programa de vigilância no Brasil e em outros países por se tratar de medicamento novo.

RECOMENDAÇÕES

Como monoterapia: desfavorável ao uso de UME como monoterapia em substituição a associações de LABA/CI disponíveis no SUS em DPOC moderada e grave. Uma vez que não se observou diferença de eficácia, nem efeito deletério, entretanto, a monoterapia pode ser uma alternativa em pacientes com intolerância ou contra-indicações para o esquema com corticoide inalatório (qualidade geral da evidência baixa).

Como terapia de adição em pacientes sem boa resposta com LABA/CI: o UME pode ser uma opção de LAMA a ser usado em terapia tripla (associado a LABA e CI) em pacientes com DPOC grave não responsivos à terapia com LABA/CI, ou seja, condicionada à persistência de sintomas, demonstrada pelo escore mMRC ≥ 2 , com o uso da combinação LABA/CI durante tempo suficiente para avaliação de resposta (12 semanas).

Não há evidências suficientes para recomendar UME em detrimento de outros LAMAs em nenhuma dessas situações, devendo outros fatores ser levados em conta na escolha, como disponibilidade, custos e adaptação do paciente ao tipo de inalador.

Situação da Tecnologia no Brasil e no Mundo

Situação em agências regulatórias:

No Brasil o UME está disponível como brometo de umeclidínio na apresentação pó para inalação (VANISTO® ELLIPTA® 62,5 mcg, GSK). Conforme bula, é indicado no tratamento de manutenção da broncodilatação para alívio dos sintomas associados à doença pulmonar obstrutiva crônica.

UME foi aprovado a partir de 2014 nos Estados Unidos e na Europa para tratamento de manutenção (tratamento regular em paciente clinicamente estável) da DPOC. A aprovação para comercialização se baseou em estudos contra placebo que mostraram melhora na função pulmonar comparativamente com placebo, com doses entre 62,5 mcg a 1000 mcg.⁽¹²⁾

Na Europa o UME em apresentação isolada está aprovado para tratamento broncodilatador de manutenção de pacientes com DPOC. A aprovação foi baseada nos mesmos estudos submetidos ao FDA. O medicamento está em programa de monitorização de efeitos adversos por ser considerado novo no mercado.⁽¹³⁾

Situação em diretrizes e agências de ATS:

A diretriz internacional GOLD, elaborada por grupo de especialistas de vários países, recomenda o uso de um LAMA como primeira opção para pacientes recentemente diagnosticados que apresentam dispneia/perda funcional significativas por escores padronizados (mMRC > 2 ou CAT > 10), nos exacerbadores (histórico de duas ou mais exacerbações moderadas nos últimos 12 meses, ou ao menos uma que levou a exacerbação), ou que se apresentam com dispneia/perda funcional significativas e são exacerbadores (grupos B, C ou D); no grupo B a recomendação é de usar um LAMA ou um LABA, no grupo C preferencialmente um LAMA (por evidências de maior efeito nas exacerbações do que os LABA), e no grupo C usar LABA e LAMA em associação, com ou sem corticosteroide inalatório. Essa diretriz não faz distinção entre os representantes antimuscarínicos, considerando haver efeito de classe (efetividade clínica similar).⁽⁴⁾

A diretriz de diagnóstico e tratamento de DPOC da agência britânica NICE recomenda que um LABA ou um LAMA seja oferecido para pacientes com DPOC estável que tem um VEF₁ igual ou superior a 50% do previsto, e que permanecem com dispneia ou tem exacerbações apesar do tratamento com broncodilatadores de curta ação em uso conforme necessidade. Para pessoas com um VEF₁ inferior a 50% podem ser conferidos um LABA associado a CI em inalador único, ou um LAMA. Como em ambos os estudos com UME foi permitido o uso de CI, o NICE considera haver evidências limitadas para o uso em monoterapia. O NICE também recomenda que um LAMA seja oferecido em adição a LABA/CI para pacientes que permanecem sintomáticos ou tem exacerbações apesar do uso da associação, independentemente do VEF₁.⁽¹⁴⁾

Na Agência Canadense para Medicamentos e Tecnologias em Saúde (CADTH/Canadá) o UME foi avaliado em 2015. A recomendação foi de que o UME seja listado para o tratamento broncodilatador de manutenção em longo prazo, uma vez ao dia, para obstrução ao fluxo aéreo em pacientes com DPOC (incluindo bronquite crônica e enfisema), se as seguintes condições forem atendidas: liste de maneira semelhante a outras monoterapias de antagonista muscarínico de ação prolongada (LAMA) usadas no tratamento da DPOC; limitado à monoterapia (ou seja, uma combinação de dose fixa LABA/LAMA deve ser usada se a terapia combinada for necessária); o custo para UME não deve exceder o custo de outros LAMA usados como monoterapia para a DPOC.

Na Agência Australiana (PBAC/Austrália) não foi localizado nenhum documento referente a avaliação de UME.

Recomendação da CONITEC

Não há avaliação da CONITEC para essa tecnologia.

CONCLUSÕES

- A análise das melhores evidências disponíveis demonstra escassez de estudos comparativos do UME com outros broncodilatadores de longa ação disponíveis no SUS (formoterol e salmeterol);
- A maioria dos estudos com UME tiveram por objetivo compará-lo com o placebo ou com outros medicamentos inalatórios antimuscarínicos, não disponíveis no SUS;
- Poucos estudos foram conduzidos com UME em apresentação isolada; na maioria dos estudos localizados em busca na literatura, o UME foi combinado ao vilanterol, em inalador único, sendo que o efeito desta associação não foi avaliado nesse parecer;
- Considerando as evidências e seu grau de certeza científica, conclui-se que a tecnologia não oferece benefício em relação aos medicamentos disponíveis no SUS quando usada em monoterapia. Entretanto, pode ser indicada em adição à terapia de associação disponível no SUS, caso esta não se mostre efetiva, em pacientes com doença grave.

Conclusões finais de efetividade e segurança

A síntese das evidências não mostra benefício do UME em monoterapia comparativamente a combinações de LABA/CI disponíveis no SUS para desfechos clinicamente relevantes (qualidade geral da evidência baixa). Observou-se benefício na função pulmonar contra placebo em terapia de adição, quando associado à terapia prévia com LABA/CI, em pacientes com doença moderada e grave que persistiam sintomáticos (estudos com algumas preocupações de risco de viés).

REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, Lohr K, Carey T. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-Based Practice Center under Contract No 290-02-0016). Rockville, MD2016.
2. Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. *British Medical Journal*. 1999;318:1136.
3. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. . 4a ed 2014
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease2019 10/7/2019. Available from: <https://goldcopd.org/global-initiative-chronic-obstructive-lung-disease/gold-report-cover-2019/>.
5. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-81.
6. Ministério da Saúde do Brasil. DATASUS [Available from: <http://datasus.saude.gov.br/>].
7. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, (2013).
8. Agência Nacional De Vigilância Sanitária - ANVISA. Vanisto@GlaxoSmithKline Brasil Ltda.Pó para inalação 62,5 mcg10/08/2019]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=21052532017&pIdAnexo=9899926.
9. Aziz MIA, Tan LE, Wu DB, Pearce F, Chua GSW, Lin L, et al. Comparative efficacy of inhaled medications (ICS/LABA, LAMA, LAMA/LABA and SAMA) for COPD: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3203-31.
10. Sousa AR, Riley JH, Church A, Zhu CQ, Punekar YS, Fahy WA. The effect of umeclidinium added to inhaled corticosteroid/long-acting β 2-agonist in patients with symptomatic COPD: A randomised, double-blind, parallel-group study. *npj Primary Care Respiratory Medicine*. 2016;26.
11. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;13(1):1-10.
12. Food and Drugs Administration. Incruse Ellipta (umeclidinium) Inhalation Powder10/08/2019]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205382Orig1s000TOC.cfm.

13. European Medicines Agency. Incruse Ellipta 05/08/2019. Available from:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/incruse-ellipta-previouslly-incruse>.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Umeclidinium inhaler (incruse)2015 01/08/2019. Available from:
<https://www.nice.org.uk/advice/esnm52/chapter/Key-points-from-the-evidence>.

Anexo I
AMSTAR 2

Referência: *Comparative efficacy of inhaled medications (LABA/CI, LAMA, LAMA/LABA and SAMA) for COPD: a systematic review and network meta-analysis* (Aziz MIA et al, 2018).

Questão a ser respondida	Sim	Parcial Sim	Não	Outro
<p>1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?</p> <p>• Para sim, devem estar definidos a priori todos a seguir: População Intervenção Grupo comparador Desfecho Opcional (recomendado): prazo para acompanhamento</p>	x			
<p>2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?</p> <p>• Para parcialmente sim: Os autores afirmam que tinham um protocolo ou guia escrito que incluía TODOS os seguintes: Revisão de questões Uma estratégia de pesquisa Critérios de inclusão / exclusão Um risco de avaliação de viés</p> <p>• Para sim: Também o protocolo deve ser registrado e especificados: Um plano de metanálise/síntese, se apropriado, e um plano para investigar heterogeneidade; Justificativa para quaisquer desvios do protocolo</p>			x	
<p>3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?</p> <p>• Para sim, a revisão deve satisfazer um dos itens a seguir: Explicação para incluir apenas ECR OU Explicação para incluir apenas ECNR OU Explicação para incluir ECR e ECNR</p>			x	
<p>4. Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente de pesquisa bibliográfica?</p> <p>• Para parcial sim (todos os itens a seguir): Pesquisou pelo menos dois bancos de dados (relevante para a questão de pesquisa) Palavra-chave fornecida e/ou estratégia de busca Restrição de publicações justificada (por exemplo, idioma).</p> <p>• Para sim, também deve ter todos os itens a seguir:</p>		x		

Pesquisou as listas/bibliografias de referência de estudos incluídos pesquisados/registros de estudos/estudos incluídos/consultou especialistas no campo quando relevante, pesquisado pela literatura conduziu a pesquisa dentro de 24 meses após a conclusão da revisão.				
5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata? • Para sim, qualquer um dos itens a seguir: Pelo menos dois revisores concordaram independentemente na seleção de estudos elegíveis e obtiveram consenso sobre quais estudos incluir OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos elegíveis e obtiveram boa concordância (pelo menos 80%), com o restante selecionado por um revisor.	x			
6. Os autores da revisão executaram a extração de dados em duplicata? • Para sim, pelo menos UM dos itens a seguir: Pelo menos dois revisores chegaram a um consenso sobre quais dados extrair dos estudos incluídos OU dois revisores extraíram os dados de uma amostra de estudos elegíveis e obtiveram boa concordância (pelo menos 80%), sendo o restante extraído por um revisor.	x			
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões? • Para parcial sim: Forneceu uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos na forma de texto completo, mas excluídos da revisão. • Para sim, também deve ter: Justificou a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante			x	
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados? • Para parcial sim (TODOS os seguintes): Populações descritas Intervenções descritas Comparadores descritos Resultados descritos Projetos de pesquisa descritos • Para sim, também deve ter TODOS os seguintes: População descrita em detalhe Descreveu a intervenção em detalhe (incluindo doses, quando relevante) Descreveu detalhadamente o comparador (incluindo as doses quando relevante) Descreveu o período de definição do estudo para o acompanhamento	x			
9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RV) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? ECR	x			

<p>• Para parcial sim, deve ter avaliado o RV de: Alocação não dissimulada, e falta de cegamento de pacientes e avaliadores ao avaliar resultados (desnecessários para resultados objetivos, como mortalidade por todas as causas)</p> <p>• Para sim, também deve ter avaliado RV de: Sequência de alocação que não era verdadeiramente aleatória, e seleção do resultado relatado entre várias medições ou análises de um Resultado especificado. ECNR</p> <p>• Para parcial sim, deve ter avaliado o RV de: De confundir De viés de seleção</p> <p>• Para sim, também deve ter avaliado RV: Métodos utilizados para averiguar exposições e resultados, e seleção do resultado comunicado entre várias medições ou análises de um resultado especificado.</p>				
<p>10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?</p> <p>• Para sim: Deve ter informado sobre as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Reportar que os revisores procuraram por essa informação, mas ela não foi relatada pelos autores do estudo, também qualifica.</p>			x	
<p>11. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados?</p> <p>ECR</p> <p>• Para sim: Os autores justificaram a combinação dos dados em uma metanálise e usaram uma técnica ponderada apropriada para combinar os resultados do estudo e ajustada para a heterogeneidade, se presente. Investigaram-se as causas de qualquer heterogeneidade. ECNR</p> <p>• Para sim: Os autores justificaram a combinação dos dados em uma metanálise. Usaram uma técnica ponderada apropriada para combinar os resultados do estudo, ajustando para a heterogeneidade, se presente. Estatisticamente combinaram estimativas de efeito de ECNR que foram ajustadas para confundir, em vez de combinar dados brutos, OU justificou-se a combinação de dados brutos quando as estimativas do efeito ajustado não estavam disponíveis. Relataram estimativas resumidas separadas para ECRs e ECNRs separadamente quando ambos foram incluídos na revisão.</p>			x	
<p>12. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do RV em</p>	x			

estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências? • Para sim: Incluiu apenas baixo risco de viés de ECR OU, se a estimativa agrupada foi baseada em ECR e/ou ECNR na variável RV, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de RV em estimativas resumidas de efeito.				
13. Os autores da revisão responderam pelo RV em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? • Para sim: Incluiu apenas baixo risco de viés de ECR OU, se ECR com RV moderado ou alto, ou ECNR foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre provável impacto do RV nos resultados.	x			
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discutiram qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão? • Para sim: Não houve heterogeneidade significativa nos resultados OU, se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação das fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto disso nos resultados da revisão.			x	
15. Se eles realizaram uma síntese quantitativa, os autores da revisão conduziram uma investigação adequada ao viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? • Para sim: Realizaram testes gráficos ou estatísticos para viés de publicação e discutiram a probabilidade e a magnitude do impacto do viés de publicação.			x	
16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão? • Para sim: Os autores não relataram interesses concorrentes OU, Os autores descreveram suas fontes de financiamento e como gerenciaram potenciais conflitos de interesse.	x			

Anexo II

RoB 2

Referência: *The effect of umeclidinium added to inhaled corticosteroid/long-acting β 2-agonist in patients with symptomatic COPD: a randomised, double-blind, parallel-group study (Sousa, AR et al, 2016)*

Design de estudo

- Ensaio em grupo paralelo randomizado individualmente
- Estudo de grupo paralelo randomizado por cluster
- Estudo cruzado randomizado individualmente (ou outro pareado)

Para os fins desta avaliação, as intervenções comparadas são definidas como:

Experimental: UMEC+ICS/LABA

Comparador: PBO+ICS/LABA

Especifique qual resultado está sendo avaliado quanto ao risco de viés. Especifique o resultado numérico que está sendo avaliado. No caso de várias análises alternativas serem apresentadas, especifique o resultado numérico (por exemplo, RR = 1,52 (IC 95% 0,83 a 2,77) e/ou uma referência (por exemplo, a uma tabela, figura ou parágrafo) que define exclusivamente o resultado que está sendo avaliado.

Comparado com PBO + ICS / LABA, UMEC + ICS / LABA resultou em melhorias estatisticamente significativas e clinicamente significativas na mudança em relação à linha de base no VEF1 mínimo no dia 85 (123 ml, intervalo de confiança de 95% (IC): 71, 174; P 0,001).

O objetivo da equipe de revisão para este resultado?

- avaliar o efeito da atribuição à intervenção (o efeito 'intenção de tratar')
- avaliar o efeito da adesão à intervenção (o efeito 'por protocolo')

Se o objetivo é avaliar o efeito da adesão à intervenção, selecione os desvios da intervenção pretendida que devem ser abordados (pelo menos um deve ser verificado): NA

- ocorrência de intervenções não protocolares
- falhas na implementação da intervenção que poderiam ter afetado o resultado
- não adesão à intervenção designada pelos participantes do estudo

Quais das seguintes fontes foram obtidas para ajudar a informar a avaliação de risco de viés? (marque quantos forem aplicáveis)

Artigo (s) de revista com resultados do estudo

Protocolo de pesquisa

AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS

As respostas sublinhadas em verde são marcadores em potencial para baixo risco de viés e em vermelho são marcadores em potencial para um risco de viés.

DOMÍNIO 1: RISCO DE VIÉS DECORRENTE DO PROCESSO DE RANDOMIZAÇÃO

1.1 A sequência de alocação foi aleatória? S / PS / PN / N / NI

1.2 A sequência de alocação foi ocultada até os participantes serem matriculados e atribuídos a intervenções? S / PS / PN / N / NI

1.3 As diferenças de linha de base entre grupos de intervenção sugerem um problema com o processo de randomização? S / PS / PN / N / NI

Julgamento de risco de viés: **Baixo**

Opcional: Qual é a direção prevista de viés decorrente do processo de randomização?

NA / Favorece experimental / Favorece o comparador / **Rumo nulo** / Longe de nulo / Imprevisível

DOMÍNIO 2: RISCO DE VIÉS DEVIDO A DESVIOS DAS INTERVENÇÕES PRETENDIDAS (EFEITO DA ATRIBUIÇÃO À INTERVENÇÃO)

2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção atribuída durante o julgamento? S / PS / PN / N / NI

2.2. Os prestadores de cuidados e as pessoas que prestam as intervenções estão cientes dos participantes que receberam intervenção durante o julgamento? S / PS / PN / N / NI

2.3. Se S / PS / NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios da intervenção pretendida que surgiram devido ao contexto do estudo? NA / S / PS / PN / N / NI

2.4. Se S / PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?

NA / S / PS / PN / N / NI

2.5. Se S / PS / NI para 2.4: Esses desvios da intervenção pretendida foram balanceados entre os grupos? NA / S / PS / PN / N / NI

2.6. Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da atribuição à intervenção? S / PS / PN / N / NI

2.7. Se N / PN / NI para 2.6: Havia potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual eles foram randomizados? NA / S / PS / PN / N / NI

Julgamento de risco de viés: **Baixo**

Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a desvios das intervenções pretendidas?

NA / Favorece experimental / Favorece comparador / Para nulo / Longe de nulo / Imprevisível

DOMÍNIO 2: RISCO DE VIÉS DEVIDO A DESVIOS DAS INTERVENÇÕES PRETENDIDAS (EFEITO DA ADESÃO À INTERVENÇÃO)

2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o julgamento? **S / PS / PN / N / NI**

2.2. Os prestadores de cuidados e as pessoas que prestam as intervenções estão cientes dos participantes que receberam intervenção durante o julgamento?

S / PS / PN / N / NI

2.3 [Se aplicável]. Se **S / PS / NI** para 2.1 ou 2.2: As intervenções não-protocolo importantes foram equilibradas entre os grupos de intervenção?

NA / S / PS / PN / N / NI

2.4 [Se aplicável] Houve falhas na implementação da intervenção que poderiam ter afetado o resultado? **NA / S / PS / PN / N / NI**

2.5 [Se aplicável] Houve não adesão ao regime de intervenção designado que poderia ter afetado os resultados dos participantes? **NA / S / PS / PN / N / NI**

2.6. Se **N / PN / NI** para 2.3 ou **S / PS / NI** para 2.4 ou 2.5: Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da adesão à intervenção? **NA / S / PS / PN / N / NI**

Julgamento de risco de viés: **Baixo**

Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a desvios das intervenções pretendidas?

NA / Favorece experimental / Favorece comparador / Para nulo / Longe de nulo / Imprevisível

DOMÍNIO 3: DADOS DE RESULTADOS AUSENTES

3.1. Os dados deste resultado estavam disponíveis para todos ou quase todos os participantes randomizados? **S / PS / PN / N / NI**

3.2. Se **N / PN / NI** para 3.1: Existe evidência de que o resultado não foi enviesado pela falta de dados do resultado? **NA / S / PS / PN / N**

3.3. Se **N / PN** a 3.2: a falta no resultado pode depender de seu verdadeiro valor?

NA / S / PS / PN / N / NI

3.4. Se **S / PS / NI** para 3.3: É provável que a falta no resultado dependa de seu verdadeiro valor? **NA / S / PS / PN / N / NI**

Julgamento de risco de viés: **Baixo**

Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido à falta de dados do resultado?

NA / Favorece experimental / Favorece comparador / Para nulo / Longe de nulo / Imprevisível

DOMÍNIO 4: RISCO DE VIÉS NA MENSURAÇÃO DO RESULTADO

4.1 O método de mensuração do resultado foi inadequado? S / PS / PN / N / NI

4.2. Poderia a mensuração ou apuração do resultado ter diferido entre os grupos de intervenção? S / PS / PN / N / NI

4.3. Se N / PN / NI para 4.1 e 4.2: Os avaliadores de resultados estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo? NA / S / PS / PN / N / NI

4.4. Se S / PS / NI para 4.3: A avaliação do resultado pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida? NA / S / PS / PN / N / NI

4.5. Se S / PS / NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida? NA / S / PS / PN / N / NI

Julgamento de risco de viés: **Alto**

Opcional: Qual é a direção prevista do viés na medição do resultado?

NA / Favorece experimental / Favorece comparador / Para nulo / Longe de nulo / Imprevisível

DOMÍNIO 5: RISCO DE VIÉS NA SELEÇÃO DO RESULTADO RELATADO

5.1. Os dados que produziram esse resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados de resultados não ocultos estivessem disponíveis para análise? S / PS / PN / N / NI

O resultado numérico que está sendo avaliado provavelmente foi selecionado, com base nos resultados, entre ...

5.2 ...várias medidas de resultado elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) no domínio do resultado? S / PS / PN / N / NI

5.3 ... múltiplas análises elegíveis dos dados? S / PS / PN / N / NI

Julgamento de risco de viés: **algumas preocupações**

Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido à seleção do resultado relatado?

NA / Favorece experimental / Favorece comparador / Para nulo / Longe de nulo / Imprevisível

Risco geral de viés

Julgamento de risco de viés: **algumas preocupações**

Referência: *Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies.* (Siler TM et al, 2016)

Design de estudo:

- Ensaio em grupo paralelo randomizado individualmente
- Estudo de grupo paralelo randomizado por cluster
- Estudo cruzado randomizado individualmente (ou outro pareado)

Para os fins desta avaliação, as intervenções comparadas são definidas como:

Experimental: UME + FLUTICASONA/SALMETEROL (SFC)

Comparador: PBO + FLUTICASONA/SALMETEROL (SFC)

Especifique qual resultado está sendo avaliado quanto ao risco de viés. Especifique o resultado numérico que está sendo avaliado. No caso de várias análises alternativas serem apresentadas, especifique o resultado numérico (por exemplo, RR = 1,52 (IC 95% 0,83 a 2,77) e/ou uma referência (por exemplo, a uma tabela, figura ou parágrafo) que define exclusivamente o resultado que está sendo avaliado.

Medida de eficácia primária foi através do volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF₁) no dia 85 (definida como a média dos valores de VEF₁ obtidos 23 e 24 h após a administração no dia 84). UME resultou em melhora estatística e clinicamente importante no VEF₁ comparativamente com placebo nos dias 2, 28, 56, e 84 (IC95%: 127– 148 mL no dia 85, p < 0,001).

O objetivo da equipe de revisão para este resultado?

- avaliar o efeito da atribuição à intervenção (o efeito 'intenção de tratar')
- avaliar o efeito da adesão à intervenção (o efeito 'por protocolo')

Se o objetivo é avaliar o efeito da adesão à intervenção, selecione os desvios da intervenção pretendida que devem ser abordados (pelo menos um deve ser verificado): NA

- ocorrência de intervenções não protocolares
- falhas na implementação da intervenção que poderiam ter afetado o resultado
- não adesão à intervenção designada pelos participantes do estudo

Quais das seguintes fontes foram obtidas para ajudar a informar a avaliação de risco de viés? (marque quantos forem aplicáveis)

Artigo (s) de revista com resultados do estudo

Protocolo de pesquisa

AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS

As respostas sublinhadas em verde são marcadores em potencial para baixo risco de viés e em vermelho são marcadores em potencial para um risco de viés.

Em negrito a resposta.

DOMÍNIO 1: RISCO DE VIÉS DECORRENTE DO PROCESSO DE RANDOMIZAÇÃO

1.4 A sequência de alocação foi aleatória? **S / PS** / PN / N / NI

1.5 A sequência de alocação foi ocultada até os participantes serem matriculados e atribuídos a intervenções? **S / PS** / PN / N / NI

1.6 As diferenças de linha de base entre grupos de intervenção sugerem um problema com o processo de randomização? **S / PS** / **PN / N** / NI

Julgamento de risco de viés: **Baixo**

Opcional: Qual é a direção prevista de viés decorrente do processo de randomização?

NA / Favorece experimental / Favorece o comparador / Rumo nulo / Longe de nulo / Imprevisível

DOMÍNIO 2: RISCO DE VIÉS DEVIDO A DESVIOS DAS INTERVENÇÕES PRETENDIDAS (EFEITO DA ATRIBUIÇÃO À INTERVENÇÃO)

2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção atribuída durante o julgamento?

S / PS / **PN / N** / NI

2.2. Os prestadores de cuidados e as pessoas que prestam as intervenções estão cientes dos participantes que receberam intervenção durante o julgamento? **S / PS** / **PN / N** / NI

2.3. Se **S / PS** / NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios da intervenção pretendida que surgiram devido ao contexto do estudo? **NA** / **S / PS** / **PN / N** / NI

2.4. Se **S / PS** para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?

NA / **S / PS** / **PN / N** / NI

2.5. Se **S / PS** / NI para 2.4: Esses desvios da intervenção pretendida foram balanceados entre os grupos? **NA** / **S / PS** / PN / N / NI

2.6. Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da atribuição à intervenção? **S / PS** / PN / N / NI

2.7. Se **N / PN** / NI para 2.6: Havia potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual eles foram randomizados? **NA** / **S / PS** / **PN / N** / NI

Julgamento de risco de viés: **Baixo**

Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a desvios das intervenções pretendidas?

NA / Favorece experimental / Favorece comparador / Para nulo / Longe de nulo / Imprevisível

DOMÍNIO 2: RISCO DE VIÉS DEVIDO A DESVIOS DAS INTERVENÇÕES PRETENDIDAS (EFEITO DA ADESÃO À INTERVENÇÃO)

2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o julgamento? **S / PS / PN / N / NI**

2.2. Os prestadores de cuidados e as pessoas que prestam as intervenções estão cientes dos participantes que receberam intervenção durante o julgamento?

S / PS / PN / N / NI

2.3 [Se aplicável] Se **S / PS / NI** para 2.1 ou 2.2: As intervenções não-protocolo importantes foram equilibradas entre os grupos de intervenção?

NA / S / PS / PN / N / NI

2.4 [Se aplicável] Houve falhas na implementação da intervenção que poderiam ter afetado o resultado? **NA / S / PS / PN / N / NI**

2.5 [Se aplicável] Houve não adesão ao regime de intervenção designado que poderia ter afetado os resultados dos participantes? **NA / S / PS / PN / N / NI**

2.6. Se **N / PN / NI** para 2.3 ou **S / PS / NI** para 2.4 ou 2.5: Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da adesão à intervenção? **NA / S / PS / PN / N / NI**

Julgamento de risco de viés: **Baixo**

Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a desvios das intervenções pretendidas?

NA / Favorece experimental / Favorece comparador / Para nulo / Longe de nulo / Imprevisível

DOMÍNIO 3: DADOS DE RESULTADOS AUSENTES

3.1. Os dados deste resultado estavam disponíveis para todos ou quase todos os participantes randomizados? **S / PS / PN / N / NI**

3.2. Se **N / PN / NI** para 3.1: Existe evidência de que o resultado não foi enviesado pela falta de dados do resultado? **NA / S / PS / PN / N**

3.3. Se **N / PN** a 3.2: a falta no resultado pode depender de seu verdadeiro valor?

NA / S / PS / PN / N / NI

3.4. Se **S / PS / NI** para 3.3: É provável que a falta no resultado dependa de seu verdadeiro valor? **NA / S / PS / PN / N / NI**

Julgamento de risco de viés: **Baixo**

Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido à falta de dados do resultado?

NA / Favorece experimental / Favorece comparador / Para nulo / Longe de nulo / Imprevisível

DOMÍNIO 4: RISCO DE VIÉS NA MENSURAÇÃO DO RESULTADO

4.1 O método de mensuração do resultado foi inadequado? **S / PS / PN / N / NI**

4.2. Poderia a mensuração ou apuração do resultado ter diferido entre os grupos de intervenção? **S / PS / PN / N / NI**

4.3. Se **N / PN / NI** para 4.1 e 4.2: Os avaliadores de resultados estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo? **NA / S / PS / PN / N / NI**

4.4. Se **S / PS / NI** para 4.3: A avaliação do resultado pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida? **NA / S / PS / PN / N / NI**

4.5. Se **S / PS / NI** para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida? **NA / S / PS / PN / N / NI**

Julgamento de risco de viés: **Alto**

Opcional: Qual é a direção prevista do viés na medição do resultado?

NA / Favorece experimental / Favorece comparador / Para nulo / Longe de nulo / Imprevisível

DOMÍNIO 5: RISCO DE VIÉS NA SELEÇÃO DO RESULTADO RELATADO

5.1. Os dados que produziram esse resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados de resultados não ocultos estivessem disponíveis para análise? **S / PS / PN / N / NI**

O resultado numérico que está sendo avaliado provavelmente foi selecionado, com base nos resultados, entre ...

5.2 ...várias medidas de resultado elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) no domínio do resultado? **S / PS / PN / N / NI**

5.3 ... múltiplas análises elegíveis dos dados? **S / PS / PN / N / NI**

Julgamento de risco de viés: **Baixo**

Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido à seleção do resultado relatado?

NA / Favorece experimental / Favorece comparador / Para nulo / Longe de nulo / Imprevisível

Risco geral de viés

Julgamento de risco de viés: **algumas preocupações**