

Nota Técnica 26073

Data de criação: 02/02/2021 09:47:44

Data de conclusão: 02/02/2021 09:52:05

Paciente

Idade:

65 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Caxias do Sul/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Diagnóstico

Diagnóstico:

Doença pulmonar obstrutiva crônica não especificada.

CID:

J44.9 - Doença pulmonar obstrutiva crônica não especificada

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Laudo Médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

Brometo de Tiotrópio

Via de administração:

INALATÓRIA

Posologia:

Brometo de tiotrópio 2,5 mcg. Inalar 02 jatos ao dia com espaçador.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Não informado

Oncológico?

Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não informado

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

Brometo de Tiotrópio

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

No SUS estão disponíveis medicamentos nos componentes básico e especializado para tratamento do DPOC. São eles: corticoides inalatórios (budesonida, beclometasona), corticoides sistêmicos (prednisona, prednisolona e hidrocortisona), agonistas beta adrenérgicos de curta e longa ação (fenoterol, salbutamol, formoterol), antagonista muscarínico de curta ação (brometo de ipratrópio) e associações (formoterol + budesonida) (1).

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

Brometo de Tiotrópio

Laboratório:

BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA.

Marca Comercial:

Spiriva®

Apresentação:

Brometo de Tiotrópio 2,5 MCG DOSE SOL INAL CT FR PLAS 4ML (60 DOSES) + RESPIMAT

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

223,49

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

Brometo de Tiotrópio

Dose Diária Recomendada:

VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

Brometo de Tiotrópio

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O brometo de tiotrópio é um agente antimuscarínico específico de longa duração, comumente denominado anticolinérgico. O brometo de tiotrópio apresenta afinidade similar aos subtipos de receptores muscarínicos M1 ao M5. Nas vias aéreas, a inibição de receptores M3 promove relaxamento da musculatura lisa. A longa duração do efeito é provavelmente devido à sua dissociação muito lenta dos receptores M3, apresentando uma meia-vida de dissociação significativamente maior que a observada com o ipratrópio. Por ser um anticolinérgico N-quaternário, o tiotrópio é topicamente bronco-seletivo quando administrado por inalação, demonstrando uma margem terapêutica aceitável antes de apresentar efeitos anticolinérgicos sistêmicos.

Uma comparação interessante é entre brometo de tiotrópio (solicitado nos autos) com o brometo de ipratrópio (disponível no SUS), ambos antagonistas dos receptores muscarínicos, um de ação prolongada e outro de ação rápida. Em 2015, Cheyne e colaboradores publicaram, na base de dados da Cochrane Library, uma revisão sistemática com este objetivo. Foram incluídos dois ensaios clínicos randomizados que avaliaram os tratamentos por 12 semanas, totalizando 1.073 participantes. Os resultados demonstraram que o tratamento com brometo de

tiotrópio, quando comparado ao ipratrópio, foi associado a melhora na função pulmonar, medida na espirometria. Em relação aos desfechos clínicos relacionados a DPOC, o brometo de tiotrópio foi associado a menor número de exacerbações (odds ratio (OR) 0,56; intervalo de confiança de 95% (IC95%) 0,31 a 0,99) e menor número de internações hospitalares (OR 0,34 IC95% 0,15 a 0,70). Não houve diferença em relação a mortalidade (OR 1,39 IC95% 0,44 a 4,39) e os pacientes em uso de tiotrópio apresentaram menos efeitos adversos não fatais (OR 0,5 IC95% 0,34 a 0,73) (4).

Uma segunda comparação interessante é do brometo de ipratrópio com os agonistas adrenérgicos de longa duração (disponíveis no SUS). Essa comparação também já foi alvo de uma metanálise, que incluiu sete ensaios clínicos randomizados, totalizando 12.223 participantes com DPOC. Eles compararam o tiotrópio com salmeterol (quatro estudos, 8.936 participantes), formoterol (um estudo, 431 participantes) e indacaterol (dois estudos, 2.856 participantes). As análises de subgrupos com base no tipo de agonista adrenérgico de longa duração encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os efeitos na qualidade de vida, dependendo se o tiotrópio foi comparado com salmeterol, formoterol ou indacaterol, não havendo diferença quando o tiotrópio foi comparado como formoterol (medicamento disponível no SUS). O tiotrópio reduziu o número de participantes com uma ou mais exacerbações em comparação com os agonistas adrenérgicos de longa duração (OR 0,86 IC95% 0,79 a 0,93). Não houve diferença estatística na mortalidade observada entre os grupos de tratamento. Houve uma menor taxa de eventos adversos graves não fatais registrados com tiotrópio em comparação com os agonistas adrenérgicos de longa duração (OR 0,88 IC95% 0,78 a 0,99) (5).

Em uma terceira revisão sistemática com metanálise em rede, Kew e colaboradores compararam o uso das três terapias inalatórias de longa duração (agonistas adrenérgicos, antimuscarínicos e corticosteróides) no tratamento de pacientes com DPOC. Foram incluídos 71 ensaios clínicos randomizados, totalizando 73.062 pacientes. Quando avaliada a efetividade do tratamento comparado com placebo por um escore de sintomas, o tratamento com melhor ranqueamento foi a combinação de agonista beta adrenérgico e corticosteróide, seguido pelos antimuscarínicos e pelos agonistas beta adrenérgicos isolados. Quando os medicamentos foram comparados entre si, novamente a combinação de agonista beta adrenérgico com corticosteróide foi o tratamento com melhor ranqueamento (6).

Em 2018, Sliwka e colaboradores publicaram, na base de dados da Cochrane Library, uma revisão sistemática com o objetivo de comparar os efeitos do brometo de tiotrópio (solicitado nos autos) com a combinação agonista adrenérgico de longa ação e corticoide inalatório (disponível no SUS). Foram incluídos 2 ensaios clínicos randomizados, com 880 pacientes. Ambos os estudos duraram 12 semanas. Em relação aos desfechos, a mortalidade não apresentou diferença quando os pacientes da combinação foram comparados com o uso do brometo de tiotrópio (OR 0,20 IC95% 0,02 a 1,73). Da mesma forma não houve diferença em relação às exacerbações da DPOC (OR 0,72 IC95% 0,35 a 1,50), incidência de pneumonia (OR 6,12 IC95% 0,73 a 51,2). Também não foi observada diferenças em escalas de sintomas, internações hospitalares, desempenho em testes de função pulmonar e uso de medicamentos de resgate. É importante ressaltar que essas observações são advindas de somente dois ensaios clínicos, com baixa qualidade de evidência, lançando incertezas em relação a estes resultados (7). Ainda assim, não é possível afirmar que o uso do brometo de tiotrópio seja superior a combinação de agonista adrenérgico de longa ação e corticoide inalatório.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico recomenda o tratamento inicial dos pacientes com DPOC com broncodilatadores de curta duração (agonistas adrenérgicos ou antimuscarínicos), com objetivo de melhora dos sintomas. Se esta terapia não é efetiva, a recomendação é de usar terapia combinada com agonistas

adrenérgicos de longa ação + antimuscarínicos de longa ação ou agonistas adrenérgicos de longa ação + corticoesteróides inalatórios. Esta escolha é feita baseada na presença ou não de características sugerindo capacidade de resposta a corticoesteróides. Não há uma recomendação específica acerca do brometo de tiotrópio neste guideline (8).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Desfavorável

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

O brometo de tiotrópio quando comparado com terapias disponíveis no SUS (em especial a combinação de agonistas adrenérgicos de longa ação + corticoesteróides inalatórios) não apresenta evidência de ser mais eficaz em tratar sintomas, prevenir mortalidade ou mesmo internações hospitalares. Possivelmente, há um benefício em um menor número de exacerbações, porém a evidência que sustenta essa afirmação é frágil. Este medicamento foi avaliado pela CONITEC em 2013, com decisão pela não incorporação e desde aquela data novas revisões sistemáticas foram publicadas sem dados que alterem substancialmente este cenário.

Há evidências científicas?

Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?

Não

Referências bibliográficas:

- 1 - Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Doença pulmonar obstrutiva crônica. Disponível em <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-doenca-pulmonar-obstrutiva-livro-2013.pdf>
- 2 - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Disponível em <https://goldcopd.org/gold-reports/>
- 3 - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Brometo de tiotrópio para tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Agosto de 2013. Disponível em <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/BrometoTiotropio-DPOC-final.pdf>
- 4 - Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 22;(9):CD009552.
- 5 - Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;(9):CD009157.
- 6 - Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 26;(3):CD010844.

7 - Sliwka A, Jankowski M, Gross-Sondej I, Storman M, Nowobilski R, Bala MM. Once-daily long-acting beta₂-agonists/inhaled corticosteroids combined inhalers versus inhaled long-acting muscarinic antagonists for people with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 24;8:CD012355.

8 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management NICE guideline [NG115]. Published date: December 2018. Last updated: July 2019. Disponível em

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/chapter/Recommendations#managing-stable-copd>

9 - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Tiotropium bromide. Last Updated: May 23, 2018. Disponível em <https://www.cadth.ca/tiotropium-bromide>.

10 - Secretaria de Estado da Saúde de Mato Grosso, Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica. Eficácia comparativa de antagonistas muscarínicos de longa duração no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC moderada a grave. Parecer Técnico nº03/2018. Disponível em <http://www.saude.mt.gov.br/arquivo/8336>

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora apresenta laudo médico que informa o paciente ser portador de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) de grau moderado a grave, apesar de não ter sido apresentado nenhum resultado de espirometria, visto o paciente não ter status cognitivo para sua realização. Também é informado nos autos pela médica assistente que o mesmo já fez uso de corticosteroide sistêmico e inalatório, além de agonista adrenérgico e aminofilina sem resposta terapêutica adequada. Neste momento, dadas as frequentes exacerbações e necessidade de hospitalização, lhe foi prescrito uso de brometo de tiotrópio, tecnologia pleiteada pelo autor, para uso concomitante à associação de formoterol + budesonida, cujo uso já foi iniciado pela parte.

A DPOC caracteriza-se por sinais e sintomas respiratórios associados à obstrução crônica das vias aéreas inferiores, geralmente em decorrência de exposição inalatória prolongada a material particulado ou gases irritantes, sendo o tabagismo sua principal causa. O substrato fisiopatológico da DPOC envolve bronquite crônica e enfisema pulmonar, os quais geralmente ocorrem de forma simultânea, com variáveis graus de comprometimento relativo num mesmo indivíduo. Os principais sinais e sintomas são tosse, dispneia, sibilância e expectoração crônicos. A DPOC está associada a um quadro inflamatório sistêmico, com manifestações como perda de peso e redução da massa muscular nas fases mais avançadas. O diagnóstico de DPOC é feito com base em sinais e sintomas respiratórios crônicos, na presença de fatores de risco para a doença, associados a distúrbio ventilatório irreversível de tipo obstrutivo à espirometria (1).

Diversas classificações da DPOC por gravidade podem ser utilizadas na avaliação dos pacientes e indicação dos diversos tratamentos. A iniciativa global para DPOC (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD) recomenda que a gravidade da doença seja classificada utilizando-se, além do grau de obstrução, o perfil de sintomas e a frequência das exacerbações, com vistas à avaliação não somente do impacto da doença na qualidade de

vida mas também do risco futuro (2). Não é apresentado no processo os dados necessários para aplicarmos esta ou qualquer outra classificação no paciente em tela.