

Nota Técnica 3615

Data de criação: 28/05/2020 10:50:12

Data de conclusão: 28/05/2020 10:50:47

Paciente

Idade:

78 anos

Sexo:

Feminino

Cidade:

Camaquã/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

5ª Vara Federal de Porto Alegre

Diagnóstico

Diagnóstico:

Doença pulmonar obstrutiva crônica

CID:

J44.1 - Doença pulmonar obstrutiva crônica com exacerbação aguda não especificada

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

Laudos médicos e prontuário do paciente.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

Brometo de Tiotrópio

Via de administração:

INALATÓRIA

Posologia:

Brometo de Tiotrópio 2,5 mcg, via inalatória, aspirar 2 jatos pela manhã, por tempo indeterminado.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Não

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

Sim

O medicamento está disponível no SUS?

-

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:

Ver item anterior.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

Brometo de Tiotrópio

Laboratório:

-

Marca Comercial:

-

Apresentação:

-

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

Brometo de Tiotrópio

Dose Diária Recomendada:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

497,43

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

-

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:

O brometo de tiotrópio é produzido pela empresa Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Spiriva® na forma farmacêutica de solução inalatória em frascos de 4 mls (60 doses). Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em 30/01/2020, o preço máximo de venda ao governo (PMVG) de um frasco era de R\$ 216,31. O paciente necessita utilizar um frasco por mês por tempo indeterminado, resultando em um valor anual de R\$ 2.595,72.

O painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canadá recomendou a inclusão do brometo de tiotrópio na sua lista de medicamentos pra tratamento de DPOC em substituição a uma outra apresentação de tiotrópio (9).

A já citada revisão sistemática que comparou brometo de tiotrópio e agonistas adrenérgicos de longa duração identificou seis avaliações econômicas completas avaliando o custo e a relação custo-benefício do tiotrópio e do salmeterol. Os estudos foram baseados em um modelo econômico ou análise empírica de dados clínicos de ensaios clínicos randomizados. Todos analisaram os custos de manutenção e os custos das exacerbações da DPOC, incluindo medicamentos respiratórios e hospitalizações. O cenário para as avaliações foram os cuidados primários e secundários no Reino Unido, Grécia, Holanda, Espanha e EUA. Todos os estudos estimaram que o tiotrópio é superior ao salmeterol com base em melhores resultados clínicos (exacerbações ou qualidade de vida) e / ou custos totais mais baixos. No entanto, os autores de todas as avaliações relataram uma incerteza substancial em torno dos resultados (5).

Um parecer técnico científico da Secretaria de Estado da Saúde de Mato Grosso, Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica avaliou a efetividade e impacto financeiro da incorporação de antimuscarínicos de longa duração para tratamento da DPOC moderado a grave. Em relação a efetividade, conclui-se que estes fármacos não possuem grandes vantagens em relação à terapia convencional do SUS no que tange a mortalidade, hospitalização e efeitos colaterais. Entretanto, apresentam um efeito clínico benéfico com relação a exacerbações. Em relação ao impacto orçamentário, para a Secretaria Estadual da Saúde de Mato Grosso, foi estimado em R\$ 1.179.008,36 no primeiro ano podendo chegar a R\$ 2.526.446,48 no quinto ano (10).

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-obs-cronica-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:

TelessaúdeRS-UFRGS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora apresenta laudos médicos que informam 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, exame imprescindível para o diagnóstico e classificação de gravidade da DPOC. Também é informado nos autos pela médica assistente do paciente (evento 27) que o mesmo é portador de arritmia cardíaca e hiperplasia prostática. Já fez uso de corticosteróide sistêmico e inalatório, além de agonista adrenérgico e aminofilina sem resposta terapêutica adequada (evento 1). Neste momento, o paciente consultou com um médico pneumologista que indicou o uso do tiotrópio, com melhora dos sintomas referidos pelo paciente. Estes dados são corroborados por cópia do prontuário do paciente (evento 33).

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.

Uma vez que no SUS está disponível a combinação de agonista adrenérgico de longa ação e corticoide inalatório (formoterol + budesonida) este deve ser o tratamento com o qual o tiotrópio deve ser comparado para fins de decisão.