

Nota Técnica 20498

Data de conclusão: 03/11/2020 10:30:14

Paciente

Idade: 78 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Entre-Ijuís/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santo Ângelo

Tecnologia 20498

CID: J44.8 - Outras formas especificadas de doença pulmonar obstrutiva crônica

Diagnóstico: J44.8 Outras formas especificadas de doença pulmonar obstrutiva crônica e J45.0 Asma predominantemente alérgica.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico, resultado de espirometria e de exame de imagem.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Brometo de Glicopirrônio

Via de administração: INALATÓRIA

Posologia: Brometo de glicopirrônio 50 mcg, 1 inalação/dia, uso contínuo.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Brometo de Glicopirrônio

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Corticosteroides 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).

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Brometo de Glicopirrônio

Laboratório: NOVARTIS BIOCIEENCIAS S.A

Marca Comercial: Seebri®

Apresentação: Brometo de Glicopirrônio 50 MCG CAP C/ PÓ INAL CT BL AL/AL X 30 + 1 INALADOR

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 135,66

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Brometo de Glicopirrônio

Dose Diária Recomendada: 50mcg/dia(1inalação)

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 Glicopirrônio

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O brometo de glicopirrônio é um fármaco anticolinérgico, ou antimuscarínico, que se liga de maneira competitiva (antagonista) aos receptores colinérgicos muscarínicos M1, M2 e M3, inibindo a ação da acetilcolina. Dentre seus efeitos destacam-se a ação broncodilatadora pelo relaxamento do músculo liso presente no tecido pulmonar. É dito de longa duração uma vez que seu efeito perdura por 12 horas (4). O uso combinado de antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA - Long Acting Muscarinic Antagonists) associados a beta-agonistas de longa duração (LABA - Long Acting Beta2 Agonists) como o formoterol e corticoesteróides inalatórios, a exemplo da budesonida, é conhecido como terapia tripla e é recomendada quando o paciente apresenta dispnéia ou outras exacerbações frequentes mesmo quando em uso de LABA associado à corticosteróide inalatório (3).

Em estudo duplo cego, randomizado e multicêntrico, foi investigado o uso do glicopirrônio, formoterol e budesonida, especificamente. Este estudo incluiu 3.047 pacientes com diagnóstico de DPOC moderada ou grave, com expiração forçada no primeiro segundo (VEF1) média de 50,7%, idade entre 40 e 80 anos, fumantes ou com história de fumo e que fossem sintomáticos, sem necessariamente terem apresentado exacerbações importantes nos 12 meses anteriores. Os pacientes foram randomizados em grupos: o primeiro recebeu a terapia tripla com glicopirrônio, budesonida e formoterol (n=640); o segundo recebeu glicopirrônio e formoterol (n=627); o terceiro recebeu budesonida e formoterol (n=316). Após 24 semanas de seguimento foram avaliados os parâmetros espirométricos da área sob a curva (ASC 0-4 horas) do VEF1 e o VEF1 pré-broncodilatador pela manhã. Ainda, avaliou-se a frequência das exacerbações. Ao final, observou-se superioridade da terapia tripla em relação ao tratamento com budesonida e formoterol para o parâmetro área sob a curva (diferença média de 104 mL; IC95% 77 a 131; P<0,0001), já para o desfecho VEF1 matinal, embora a diferença entre os grupos tenha se mostrado estatisticamente significativa, apontando para a superioridade da terapia tripla (diferença média de 74; IC95% 52 a 95; P<0,0001), esta mostrou-se não significativa após controle para erros do tipo I. Não foi observada diferença estatística na frequência ou severidade das exacerbações quando comparados os mesmos dois grupos. Nasofaringite foi o evento adverso mais comum, observado em 8% dos pacientes e sem diferença entre os grupos (8).

Apesar do estudo supracitado não ter identificado diferença de magnitude clínica no uso do brometo de glicopirrônio associado à budesonida e formoterol versus o uso de budesonida e formoterol, é importante notar que esta evidência provém de um único ensaio. Ainda, esta não é a única alternativa de terapia tripla disponível, fato destacado pelo próprio prescritor (evento 35, receita 2, página 2). Há outras opções que incluem, como terceiro agente, um broncodilatador anticolinérgico, associado à corticoesteróides inalatórios e outros broncodilatadores, como o umeclidino e do brometo de tiotrópio e, ainda, opções com brometo de glicopirrônio que, ao invés de estarem associadas ao formoterol e budesonida, são

utilizadas em conjunto ao formoterol e beclometasona, por exemplo.

Assim, considerando que as opções de terapia tripla disponíveis mantém arranjo de classe farmacológica muito similar, se não idêntica, referenciamos aqui algumas revisões sistemáticas com metanálise que avaliaram o conjunto destas opções no tratamento da DPOC e concluíram, de maneira robusta, pela superioridade destas em relação às terapias duplas no controle da frequência e severidade das exacerbações, melhora da função pulmonar, necessidade de hospitalização e qualidade de vida (9,10,11).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: Brometo de Glicopirrônio

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Embora as evidências acerca da superioridade da terapia tripla com brometo de glicopirrônio, formoterol e budesonida, comparada ao tratamento com formoterol e budesonida, limitam-se a um ensaio clínico de apenas 24 semanas de duração, aquelas que versam sobre a superioridade da terapia tripla versus a terapia dupla são consistentes ao demonstrar superioridade no controle da frequência e severidade das exacerbações, melhora da função pulmonar, necessidade de hospitalização e qualidade de vida. Desta forma, considerando que as opções de terapia tripla disponíveis mantém arranjo de classe farmacológica muito similar, se não idêntica, entende-se por adequada a indicação de terapia tripla ao caso em tela.

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, Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Asma. 2014 Jul p. 30.](#)

[2. King Han M, dransfield MT, Martinez FJ. Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging \[Internet\]. Waltham \(MA\): UpToDate; 25 Mar 2020 \[citado em 12 de julho de 2020\] Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-definition-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging?search=enfisema&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H263049416\]\(https://www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-definition-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging?search=enfisema&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H263049416\)](#)

[3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease \(GOLD\). 2020 Gold Reports \[Internet\] GOLD 2020 \[citado em 12 de julho de 2020\]. Disponível em: <https://goldcopd.org/gold-reports/>](#)

[4. Global Initiative for Asthma \(GINA\) COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome \(ACOS\). \[Internet\] GINA 2015 \[citado em 13 de julho de 2020\]. Disponível em: <https://ginasthma.org/asthma-copd-and-asthma-copd-overlap-syndrome-acos/>](#)

[5. Alfaro TM, Freitas S da S, Cordeiro CR. Sobreposição de asma brônquica e DPOC. Jornal Brasileiro de Pneumologia. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. 2012;38\(6\): 813–816.](#)

[6. Global Initiative for Asthma \(GINA\). Global Strategy for Asthma Management and Prevention.](#)

[Internet] GINA 2020 [citado em 13 de julho de 2020]. Available from: www.ginasthma.org
7. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). 2014; 30.

8 Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, Reisner C. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2018. doi:10.1016/s2213-2600(18)30327-8

9 Zayed, Y., Barbarawi, M., Kheiri, B., Haykal, T., Chahine, A., Rashdan, L., ... Chandran, A. (2019). Triple versus Dual Inhaler therapy in moderate-to-severe COPD : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Clinical Respiratory Journal*. doi:10.1111/crj.13026

10 Calzetta, L., Cazzola, M., Matera, M. G., & Rogliani, P. (2019). Adding a LAMA to ICS/LABA therapy: a meta-analysis of triple therapy in COPD. *Chest*. doi:10.1016/j.chest.2018.12.016

11 Lee, H. W., Park, J., Jo, J., Jang, E. J., & Lee, C.-H. (2019). Comparisons of exacerbations and mortality among regular inhaled therapies for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and Bayesian network meta-analysis. *PLOS Medicine*, 16(11), e1002958. doi:10.1371/journal.pmed.1002958

12 Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Long-acting Beta-agonists and Inhaled Corticosteroids for Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review of the Clinical Efficacy and Cost-effectiveness. [Internet]; 1 maio 2013 [citado em 07 de setembro de 2020] Disponível em: <https://www.cadth.ca/long-acting-beta-agonists-and-inhaled-corticosteroids-treatment-chronic-obstructive-pulmonary>

NatJus 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 atesta diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e asma. No ano de 2018 realizou espirometria que demonstrou distúrbio ventilatório obstrutivo grave com capacidade vital reduzida e variação significativa de fluxo e volume após broncodilatador (índice de Tiffeneau: pré 0,66 pós 0,71, CVF pré 61,1% pós 75,21%; VEF1 pré 40,62% pós 53,65%) e raio-x de tórax que apresentou brônquios e paredes pulmonares espessadas em lobos inferiores. Tais achados caracterizam DPOC moderada e levaram à prescrição de formoterol associado à budesonida, brometo de glicopirrônio e prednisolona. Após início do tratamento os parâmetros espirométricos passaram a CVF pré 81,5% e pós 87,8%, e VEF1 pré 52,9% pós 59,6% (índice de Tiffeneau: pré 0,65 pós 0,67), mantidos até 2020 (índice de Tiffeneau: pré 0,67 pós 0,69, CVF pré 79% pós 85%; VEF1 pré 53% pós 59%). O médico assistente assinala que a interrupção do tratamento com brometo de glicopirrônio pode acarretar em alto risco de progressão da condição e maior probabilidade de morte. O paciente segue em uso de formoterol associado à budesonida e brometo de glicopirrônio, adquirido por antecipação de tutela, deferida em outubro de 2019.

A asma é uma doença heterogênea, caracterizada pela inflamação crônica das vias aéreas, diagnosticada mediante a combinação de critérios clínicos e funcionais, obtidos por anamnese, exame físico e exames de função pulmonar (espirometria) (1). A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é definida pela persistência dos sintomas respiratórios e limitações do fluxo de ar causada por tais mudanças no parênquima. Assim como a asma, também é diagnosticada mediante a combinação de critérios clínicos e funcionais, comuns às duas condições, como

tosse, chiado ao respirar (sibilância) e falta de ar (dispneia), além da presença de fatores de risco, a exemplo idade superior a 40 anos ou tabagismo (2,3).

A sobreposição de asma e DPOC, referida desde 2017 como Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACO) pelas publicações das iniciativas internacionais Global Initiative for Asthma (GINA) e Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), identifica pacientes com sintomas que, embora comuns às duas condições, não compartilham dos mesmos mecanismos patogênicos subjacentes. Esta definição objetiva classificar pacientes que apresentam aspectos clínicos tanto da asma como da DPOC, e não necessariamente representa uma nova doença (3–6).

O objetivo do tratamento da ACO é a melhora da qualidade de vida, obtida pelo controle dos sintomas e melhora ou estabilização da função pulmonar (4). As opções farmacológicas de tratamento da asma e DPOC incluem, majoritariamente, o uso de medicamentos de efeito broncodilatador e anti-inflamatório, que podem ser administrados de maneira isolada ou associada, a depender da frequência e gravidade dos sintomas apresentados pelo indivíduo (1,3,6,7). Inicia-se, preferencialmente, com terapia isolada, manejando a dose e a frequência do uso conforme resposta do paciente ao tratamento. Quando a terapia isolada não é suficiente para o manejo dos sintomas, opta-se pelo tratamento associado, ou seja, uso de broncodilatadores e corticosteróides concomitantemente, podendo progredir para terapia tripla, quando são utilizados broncodilatadores com diferentes mecanismos de ação, também associados à corticoesteróides (4).