

# Nota Técnica 24369

Data de conclusão: 24/12/2020 11:20:50

## Paciente

---

**Idade:** 62 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Alvorada/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 Porto Alegre

## Tecnologia 24369

---

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

**Diagnóstico:** Outras formas especificadas de doença pulmonar obstrutiva crônica.

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** Laudo Médico.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** Trifenatato de vilanterol + Brometo de umeclidínio

**Via de administração:** INALATÓRIA POR VIA ORAL

**Posologia:** Brometo de umeclidínio 62,5 mcg + trifenatato de vilanterol 25 mcg, uma 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:** Trifenatato de vilanterol + Brometo de umeclidínio

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** Budesonida, beclometasona (corticoides inalatórios, ICS), prednisona, prednisolona e hidrocortisona (corticoides sistêmicos), fenoterol, salbutamol, formoterol (agonistas beta-adrenérgicos de curta e longa ação, SABA/LABA), brometo de ipratrópio (broncodilatador anticolinérgico de curta ação) e formoterol + budesonida (associação de LABA e ICS).

**Existe Genérico?** -

**Existe Similar?** -

## Custo da Tecnologia

---

**Tecnologia:** Trifenatato de vilanterol + Brometo de umeclidínio

**Laboratório:** GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA

**Marca Comercial:** ANORO ELLIPTA

**Apresentação:** Trifenatato de vilanterol + Brometo de umeclidínio 62,5 MCG/DOSE PO INAL OR + 25 MCG/DOSE PO INAL OR CT STR AL X 30 + 30

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 232,03

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

## Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

---

**Tecnologia:** Trifenatato de vilanterol + Brometo de umeclidínio

**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:** Trifenatato de vilanterol + Brometo de umeclidínio

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O brometo de umeclidínio é um antagonista anticolinérgico de longa duração (LAMA), com atividade em múltiplos subtipos de receptores muscarínicos. Exerce sua atividade broncodilatadora inibindo competitivamente a ligação de acetilcolina com os receptores muscarínicos de acetilcolina na musculatura lisa das vias aéreas. O trifenatato de vilanterol é um broncodilatador beta-agonista de longa duração (LABA). Os efeitos farmacológicos dos agonistas beta2-adrenérgicos são, pelo menos em parte, atribuíveis à estimulação da adenilato ciclase intracelular, enzima que catalisa a conversão do trifosfato de adenosina (ATP) em monofosfato de adenosina cíclico 3',5' (AMP cíclico). O aumento dos níveis de AMP cíclico causa relaxamento da musculatura lisa brônquica (2,4).

De acordo com a GOLD, o uso combinado de broncodilatadores de diferentes mecanismos de ação é reservado para os casos classificados como GOLD D, o que significa que apresentam muitos sintomas e têm risco elevado para novas exacerbações, e para pacientes com dispneia grave. Para aqueles classificados como GRUPO B, a iniciativa recomenda o uso de um broncodilatador de longa duração, seja este um anticolinérgico (LAMA), a exemplo do brometo de umeclidínio, ou beta-agonista (LABA), como o vilanterol ou o formoterol (o último disponível no sistema público) (2).

Uma recente revisão sistemática com metanálise avaliou a eficácia e segurança da associação de LABA + LAMA versus LAMA isolado ou LABA associado à corticosteróide inalatório (LABA + ICS) como tratamento da DPOC moderada a grave em adultos. Foram incluídos 23 ensaios clínicos, totalizando 20.185 pacientes. Para o desfecho volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) foi considerado que a mudança era clinicamente importante quando aferida em mais de 100 mL após 12 semanas de uso da terapia. Quando comparados os grupos LABA + LAMA versus LAMA isolado, observou-se que mais indivíduos que fizeram uso da associação alcançaram o limiar mínimo (58%) em relação àqueles que utilizaram apenas LABA (44%) (Risco Relativo/RR 1,33; IC95% 1,20 - 1,46). O número necessário a tratar (NNT) para alcançar o benefício com LABA + LAMA foi calculado em 8, variando entre 6 e 9. A mesma relação foi observada quando comparado LABA + LAMA com LABA + ICS (RR 1,44; IC95% 1,33 - 1,56), nesta comparação o NNT foi de 6 (IC95% 5 - 7). Cabe ressaltar que o desfecho aqui avaliado foi uma variável da espirometria, que não necessariamente está relacionada com melhora em qualidade de vida ou redução de desfechos clínicos (exacerbações e internações, por exemplo).

Esta mesma revisão sistemática avaliou o desfecho dispneia pelo escore TDI (Transitional Dyspnea Index) e observou-se diferença de 0,5 e 0,29 pontos no escore quando comparado LABA + LAMA à LAMA isolado às 12 (P<0,001) e 24 semanas (P<0,001) de tratamento, respectivamente. Se considerado que a diferença mínima para representar resposta clínica foi considerada como o aumento de 1 ponto no escore, a comparação entre os mesmos grupos mostra um risco relativo de 1,12 com intervalo de confiança marginal (IC95% 1,06 - 1,18) e NNT de 19 com intervalo amplo (IC95% 12 - 36), requerendo cautela na sua interpretação. Na

comparação de LABA + LAMA versus LABA + ICS, para o desfecho dispneia, não foi encontrada diferença estatística. Para o desfecho número de exacerbações moderadas a graves, embora tenha sido observado benefício do LABA + LAMA versus LABA + ICS (RR 0,82; IC95% 0,75 - 0,91) os autores apontam para a grande heterogeneidade (I<sup>2</sup>=74%) dos estudos incluídos na metanálise, requerendo cuidado na sua interpretação. Quanto à segurança, não foi observada diferença na incidência de eventos adversos ou eventos adversos graves entre LABA + LAMA versus LAMA isolado (RR 1; IC95% 0,98 - 1,02 para eventos adversos e RR 1,01; IC95% 0,88 - 1,15 para eventos adversos graves) (5). Dessa forma, quando avaliados desfechos clínicos, o uso da associação LABA + LAMA versus LABA + ICS não parece trazer benefícios de maneira inequívoca.

Em uma segunda revisão sistemática com metanálise em rede, Kew e colaboradores compararam o uso de três terapias inalatórias de longa duração (agonistas beta-adrenérgicos, anticolinérgicos 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 (anticolinérgico de longa duração, assim como o brometo de umeclidínio) com a combinação agonista beta-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) e 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 (7).

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

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

## Conclusão

---

**Tecnologia:** Trifenatato de vilanterol + Brometo de umeclidínio

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** As evidências disponíveis não são suficientes para atestar a superioridade clínica do tratamento pleiteado frente às alternativas oferecidas pelo sistema público, tanto no que se refere ao controle dos sintomas, quanto na prevenção de exacerbações ou mesmo de mortalidade.

**Há evidências científicas?** Sim

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

- Referências bibliográficas:**
1. 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 26 de outubro de 2020] Disponível em: [http://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](http://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)
  2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2020 Gold Reports [Internet] GOLD 2020 [citado em 26 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://goldcopd.org/gold-reports/>
  3. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). 2014; 30.
  4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos - SUMED. Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento novo APROVADO Anoro Ellipta (brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol) pó para inalação oral. Relatório 1, publicado em 25 de janeiro de 2016. Disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)
  5. Rodrigo, G. J., Price, D., Anzueto, A., Singh, D., Altman, P., Bader, G. Kostikas, K. (2017). LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Volume 12, 907–922. doi:10.2147/copd.s130482
  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 beta<sub>2</sub>-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) [Internet]. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management NICE guideline [NG115]. 2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/chapter/Recommendations#managing-stable-copd>
  9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Internet]. Chronic obstructive pulmonary disease: umeclidinium/vilanterol combination inhaler (Anoro Ellipta) Evidence summary [ESNM49]. 6 de novembro de 2014. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/chapter/Recommendations#managing-stable-copd>
  10. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Umeclidinium/vilanterol. [Internet]; 26 de fevereiro de 2014. Disponível em: <https://www.cadth.ca/umeclidiniumvilanterol-4#files>

**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 atestando diagnóstico de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), classificada como Grupo B (0-1 exacerbações por ano, sem necessidade de hospitalização, além de outros sintomas), de acordo com o Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Resultado de espirometria, de junho de 2020, aponta distúrbio obstrutivo leve. Devido à dispneia ao esforço e tosse foi prescrito o uso

de brometo de umeclidínio (broncodilatador anticolinérgico de longa duração - LAMA) associado ao trifenatato de vilanterol (broncodilatador beta-agonista de longa duração - LABA), tecnologia pleiteada neste processo.

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 em um mesmo indivíduo. Como consequência clínica há persistência de sintomas respiratórios e limitações ao fluxo de ar. É diagnosticado mediante a combinação de critérios clínicos e funcionais, obtidos por anamnese, exame físico e exames de função pulmonar (espirometria). Os principais achados clínicos relacionados à DPOC são tosse, chiado ao respirar (sibilância) e falta de ar (dispneia), além da presença de fatores de risco, a exemplo idade superior a 40 anos e tabagismo (1,2).

Diversas classificações da DPOC por gravidade podem ser utilizadas na avaliação dos pacientes e indicação dos diversos tratamentos. A classificação do GOLD recomenda que a gravidade da doença seja estratificada 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 de exacerbações (2). Conforme afirmado pela médica assistente, o paciente encontra-se em GOLD B, o que significa que o paciente apresenta sintomas mas tem baixo risco para novas exacerbações (2).

O objetivo do tratamento da DPOC é a melhora da qualidade de vida, obtida pelo controle dos sintomas, e melhora ou estabilização da função pulmonar. As opções farmacológicas de tratamento incluem, majoritariamente, o uso de medicamentos com 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 (2,3). Inicia-se, preferencialmente, com monoterapia, manejando-se a dose e a frequência do uso conforme a resposta do paciente ao tratamento. Quando a monoterapia não é suficiente para o manejo dos sintomas, opta-se pelo tratamento associado, ou seja, uso de broncodilatadores associados entre si ou associados à corticosteróides inalatórios, podendo progredir para terapia tripla, quando são utilizados broncodilatadores com diferentes mecanismos de ação concomitantemente ao uso de corticoesteróides (2).