Nota Técnica 55333

Data de conclusão: 22/11/2021 18:53:00

Paciente

Idade: 72 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Pinhal Grande/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 55333

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

Diagnóstico: Doença pulmonar obstrutiva crônica com exacerbação aguda não especificada

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: BROMETO DE TIOTRÓPIO + BROMETO DE TIOTRÓPIO MONOIDRATADO

Via de administração: VO

Posologia: brometo de tiotrópio 2,5mcg inalar 2 jatos 1x por 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 TIOTRÓPIO + BROMETO DE TIOTRÓPIO MONOIDRATADO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Estão disponíveis no SUS medicamentos dos componentes básico e especializado da Assistência Farmacêutica para o tratamento da 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).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BROMETO DE TIOTRÓPIO + BROMETO DE TIOTRÓPIO MONOIDRATADO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 232,95

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BROMETO DE TIOTRÓPIO + BROMETO DE TIOTRÓPIO MONOIDRATADO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BROMETO DE TIOTRÓPIO + BROMETO DE TIOTRÓPIO MONOIDRATADO

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 bronco-seletivo quando administrado por inalação, demonstrando uma margem terapêutica aceitável antes de apresentar efeitos anticolinérgicos sistêmicos (3).
Uma comparação relevante para presente decisão 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 essa comparação. 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) (5).
Uma segunda comparação relevante 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) (6).
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 (7).

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 dois 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 foram observadas 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 (8). 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 (9).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Possível redução de exacerbações em relação aos fármacos já disponíveis no SUS, com incerteza sobre demais desfechos

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

Conclusão

Tecnologia: BROMETO DE TIOTRÓPIO + BROMETO DE TIOTRÓPIO MONOIDRATADO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Até o momento não há evidências de superioridade clínica do brometo de tiotrópio comparado a outro agente antimuscarínico disponível no SUS (brometo de ipratrópio) ou mesmo de que o medicamento pleiteado seja mais eficaz do que outras terapias disponíveis no SUS (em especial a combinação de agonistas adrenérgicos de longa ação + corticoesteróides inalatórios), quanto a 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 e 2020, ambas as decisões foram pela não incorporação como dispositivo isolado.

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. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de recomendação nº 585: Broncodilatadores Antagonistas Muscarínicos de Longa Ação (LAMA) + Agonistas Beta2-Adrenérgicos de Longa Ação (LABA) para o tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Dezembro de 2020. Disponpivel em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201229_Relatorio_585_LAMA_LABA_DPOC.pdf
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Sliwka A, Jankowski M, Gross-Sondej I, Storman M, Nowobilski R, Bala MM. Once-daily long-acting $beta_2$-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.
9. 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
10. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Tiotropium bromide. Last Updated: May 23, 2018. Disponível em https://www.cadth.ca/tiotropium-bromide.
11. 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

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1, LAUDO10, Página 2)

informando ser portadora de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) não especificada (CID J44.1). Apresenta resultados de espirometrias; primeiro resultado, com data de 11/12/2019, descreve que paciente tem capacidade vital forçada com redução leve, fluxo aéreo com redução moderada, variação limítrofe pós broncodilatador no testes e distúrbio ventilatório obstrutivo de grau moderado, com CVF reduzida e resposta positiva ao broncodilatador. Resultado de espirometria mais recente (31/05/2021) tem conclusão que evidencia espirograma com distúrbio ventilatório obstrutivo leve e ausência de variação significativa de fluxos e volume após broncodilatador. Está em uso regular de formoterol e budesonida inalatórios, salbutamol spray e brometo de ipratrópio, no entanto sem melhora e controle adequado da doença. Solicita tiotrópio (tecnologia pleiteada) para uso combinado com salmeterol para manter a doença sob controle.

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).

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.