

Nota Técnica 55334

Data de conclusão: 22/11/2021 19:01:39

Paciente

Idade: 85 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 55334

CID: J42 - Bronquite crônica não especificada

Diagnóstico: Bronquite crônica não especificada, Enfisema.

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 UMECLIDÍNIO + TRIFENATATO DE VILANTEROL

Via de administração: VO

Posologia: Brometo de Umeclidínio 62,5mcg + Trifenatato de Vilanterol 25mcg 01 aspiração 1x ao 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 UMECLIDÍNIO + TRIFENATATO DE VILANTEROL

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Conforme o PCDT disponível (3), estão inclusos na rede pública: 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? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BROMETO DE UMECLIDÍNIO + TRIFENATATO DE VILANTEROL

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 241,63

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BROMETO DE UMECLIDÍNIO + TRIFENATATO DE VILANTEROL

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 UMECLIDÍNIO + TRIFENATATO DE VILANTEROL

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O brometo de umeclidínio é um fármaco anticolinérgico, ou antimuscarínico, que se liga de maneira competitiva (antagonista) aos receptores colinérgicos muscarínicos M1, M2 e M3, relaxando a musculatura lisa e inibindo a ação da acetilcolina, promovendo efeito broncodilatador. É dito de longa duração uma vez que seu efeito perdura por 12 horas. O uso combinado de antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA - Long Acting Muscarinic Antagonists), como o brometo de umeclidínio e brometo de tiotrópio, e beta-agonistas de longa duração (LABA - Long Acting Beta2 Agonists), como o vilanterol ou formoterol, podendo estes serem associados, ainda, a corticosteróides inalatórios, a exemplo da budesonida e fluticasona, é recomendado quando o paciente apresenta dispnéia ou outras exacerbações frequentes mesmo quando em uso de LABA associado à corticosteróide inalatório (2,3).

Em relação ao brometo de ipratrópio, um antimuscarínico de curta duração disponível na rede pública de saúde, destaca-se que enquanto o brometo de umeclidínio e o brometo de tiotrópio tem ação em 3 receptores muscarínicos, o ipratrópio exerce atividade broncodilatadora a partir da competição com o receptor M3, sem ação significativa nos demais receptores. Os subtipos de receptores M3 atuam na musculatura lisa, o seu bloqueio, portanto, confere relaxamento desta, dilatando as vias aéreas. Já o subtipo M2, exerce ação inibitória sobre a liberação de acetilcolina (6). Assim, podemos dizer que o brometo de tiotrópio oferece ação broncodilatadora mais duradoura e mais efetiva, uma vez que atua a partir de duas vias, enquanto o ipratrópio oferece broncodilatação mais breve e em menor magnitude. Em 2015, Cheyne e colaboradores publicaram, na base de dados da Cochrane Library, uma revisão sistemática com o objetivo de comparar tiotrópio e ipratrópio. 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 dos parâmetros espirométricos. Em relação aos desfechos clínicos relacionados a DPOC, o brometo de tiotrópio foi associado a menor número de exacerbações (Razão de Chances/RC 0,56 IC95% 0,31 a 0,99) e menor número de internações hospitalares (RC 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) (7).

O uso de diferentes estratégias terapêuticas no tratamento da DPOC moderada a grave foi objeto de investigação de revisões sistemáticas com metanálise. Em uma destas, publicada em 2018, incluiu 21 estudos, somando 25.771 participantes. Nenhum dos estudos apresentou comparação direta entre a associação de LAMA e LABA versus o uso de LABA. A meta-análise em rede mostrou que o tratamento que apontou maior eficácia na redução das exacerbações moderadas a graves foi a combinação de LAMA e LABA (Razão de Chances/RC de 0,86 IC95% 0,76-0,99 quando comparada com a associação de LAMA e corticosteróide inalatório; RC de 0,87 IC95% 0,78-0,99 na comparação com LAMA em monoterapia; RC de 0,70 IC95% 0,61-0,80 se comparado ao uso de LABA isoladamente). Os pesquisadores também avaliaram

o desfecho da qualidade de vida, pela diferença na pontuação da escala SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire) em relação à linha de base aos três, seis e 12 meses de tratamento. Os resultados para as avaliações considerando a comparação entre o uso de LABA associado à LAMA e LABA associado à corticosteróide inalatório foram semelhantes (diferença média/DM de -1,30 IC95% -2,35 a -0,25 aos três meses; DM de -1,20 IC95% 2,28 a -0,12 aos seis meses; DM de -1,20 IC95% -2,34 a -0,06 aos 12 meses), sem alcançar a mudança de 4 pontos no escore, considerada como a magnitude mínima de mudança para representar impacto clínico (8).

Uma segunda revisão sistemática com metanálise em rede, publicada em 2017, incluiu 20 ensaios clínicos randomizados somando 20.329 pacientes. Entre os desfechos analisados, incluiu-se a intensidade da dispneia experimentada por pacientes com DPOC moderada a grave, após 3 e 6 meses de tratamento, aferida pelo TDI (escore focal do índice de dispneia transitória). O TDI é um escore que varia de - 9 a + 9 e classifica em -9 a dispneia de maior gravidade. Os resultados mostram que a associação de LABA e LAMA melhorou significativamente ($P<0,001$) o TDI em três meses (DM de 0,68 pontos IC95% 0,20-1,17) e em seis meses (DM de 0,42 IC95% 0,29–0,57), quando comparada ao uso de LABA em monoterapia. As meta-análises em pares confirmaram os resultados obtidos na meta-análise em rede, favorecendo o uso associado de LABA e LAMA. Os pesquisadores também investigaram as mudanças no escore de qualidade de vida SGRQ, considerando a comparação entre LABA associado à LAMA versus LABA em monoterapia, alcançando resultado bastante similar àquele apresentado pela revisão sistemática anteriormente relatada (DM de -1,90 IC95% -3,21 a -0,65 aos três meses; DM de -1,57 IC95% -2,28 a -0,72 aos seis meses; e DM de -1,84 IC95% -3,63 a -0,20 aos 12 meses) (9).

Ainda, um conjunto de outras revisões sistemáticas com metanálise que consideraram outros desfechos como a melhora em parâmetros espirométricos mostram superioridade em termos de eficácia no uso da associação de LABA e LAMA, versus LABA isolado ou associado à corticosteróides inalatórios (10-13).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Tanto a terapia dupla (LAMA e LABA), quanto a terapia tripla (LAMA, LABA e corticosteróide inalatório) demonstram redução na frequência de exacerbações e gravidade da dispneia em pacientes com DPOC moderada a grave em comparação com o uso de LABA isolado ou associado à corticosteróides inalatórios

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

Conclusão

Tecnologia: BROMETO DE UMECLIDÍNIO + TRIFENATATO DE VILANTEROL

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Apesar de não estarem disponíveis informações detalhadas acerca do perfil, frequência e gravidade dos sintomas experimentados pela parte autora, a idade avançada, presença de comorbidades, necessidade de uso continuado do tratamento pleiteado revelam condição grave, caracterizando a parte autora entre aquelas que podem se beneficiar do uso da terapia associada com LABA e LAMA, conforme a pleiteada. Ademais, trata-se de tecnologia recomendada pela CONITEC, e que encontra-se em processo de incorporação no SUS.

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. 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
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2021 Gold Reports [Internet] GOLD 2021. Disponível em: <https://goldcopd.org/gold-reports/>
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Doença pulmonar obstrutiva crônica. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-doenca-pulmonar-obs-cronica-livro-2013.pdf>
4. 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/Brometo Tiotropio-DPOC-final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Brometo%20Tiotropio-DPOC-final.pdf) BRASIL.
5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Broncodilatadores Antagonistas Muscarínicos de Longa Ação (LAMA) + Agonistas Beta2-Adrenérgicos de Longa Ação (LABA) para o tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201229_Relatorio_585_LAMA_LABA_DPOC.pdf
6. CAZZOLA et al. (2018). Early View Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and. <https://doi.org/10.1183/13993003.01586-2018>
7. 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.
8. OBA et al. (2018). Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012620.pub2> www.cochranelibrary.com
9. 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
10. 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
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. 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.
 13. 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.
 14. 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>
 15. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Tiotropium bromide. Last Updated: May 23, 2018. Disponível em <https://www.cadth.ca/tiotropium-bromide>.

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 atestando diagnóstico de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave, com enfisema pulmonar bronquite crônica. Trata-se de paciente de 82 anos, que apresenta como comorbidades: artrite reumatóide e cardiopatia. Não constam nos autos resultados de espirometria ou de relato de uso prévio de tratamento. Faz uso da associação em dose fixa de umeclidínio (broncodilatador anticolinérgico de longa duração - LAMA) e vilanterol (broncodilatador beta-agonista de longa duração - LABA), tecnologia pleiteada, apresentando boa resposta clínica, conforme laudo do médico assistente.

O enfisema pulmonar é um termo que se refere a um conjunto de mudanças estruturais do tecido pulmonar (parênquima), que caracterizam a DPOC. 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 limitação ao fluxo de ar. A patologia é diagnosticada 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, 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 D, o que significa que o paciente apresenta sintomas importantes e tem alto risco para 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 corticosteróides (2).