

Nota Técnica 65758

Data de conclusão: 22/02/2022 17:06:03

Paciente

Idade: 81 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Cruz Alta/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Cruz Alta

Tecnologia 65758

CID: J42 - Bronquite crônica não especificada

Diagnóstico: Bronquite crônica não especificada, e 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 + FUROATO DE FLUTICASONA + TRIFENATATO DE VILANTEROL

Via de administração: via nasal

Posologia: fluticasona 100 mg + umeclidínio 62,5 mg + vilanterol 25 mg, uma vez ao dia.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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 + FUROATO DE FLUTICASONA + TRIFENATATO DE VILANTEROL

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? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BROMETO DE UMECLIDÍNIO + FUROATO DE FLUTICASONA + TRIFENATATO DE VILANTEROL

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 209,51

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BROMETO DE UMECLIDÍNIO + FUROATO DE FLUTICASONA + 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 + FUROATO DE FLUTICASONA + TRIFENATATO DE VILANTEROL

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 (de acordo com o relato, infere-se que a parte autora apresenta DPOC classificada como Grupo B, pois tem 0-1 exacerbações por ano, sem necessidade de hospitalização, além de outros sintomas, o que significa que o paciente apresenta sintomas mas tem baixo risco para novas exacerbações), 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 do 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 a 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 a 1,56), nesta comparação o NNT foi de 6 (IC95% 5 a 7). Cabe ressaltar que o desfecho aqui avaliado foi uma variável da espirometria, que não necessariamente está relacionada com melhora na 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 a 1,18) e NNT de 19 com intervalo amplo (IC95% 12 a 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 a 0,91) os autores apontam para a grande heterogeneidade (I²=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 a 1,02 para eventos adversos e RR 1,01; IC95% 0,88 a 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 foram observadas 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: eficácia e segurança comparável àquela da associação em dose fixa de LABA + ICS disponível na rede pública.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: BROMETO DE UMECLIDÍNIO + FUROATO DE FLUTICASONA + TRIFENATATO DE VILANTEROL

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar da tecnologia pleiteada ter recomendação de incorporação ao sistema público, destaca-se que a mesma destina-se ao tratamento de casos de DPOC de graus moderados a grave, isto é: que tenham apresentado exacerbações que tenham levado à hospitalização em quantidade igual ou superior a 2 eventos nos últimos 12 meses, caracterizando falha ao tratamento anterior com de LABA ou LABA + ICS. Tendo em vista a parte autora não cumprir com os referidos critérios, conclui-se por desfavorável.

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?se arch=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. 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. Ministério da Saúde, Coordenação De Monitoramento E Avaliação De Tecnologias Em Saúde – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS. Broncodilatadores Antagonistas Muscarínicos de Longa Ação (LAMA) + Agonistas Beta2-Adrenérgicos de Longa Ação (LABA) para o tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Relatório CONITEC nº 585. Dezembro de 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201229_Relatorio_585_LAMA_LABA_DPOC.pdf

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 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) [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>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico, a parte autora tem diagnóstico de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) sintomática, com dispneia e astenia aos esforços. Resultado de espirometria, de agosto de 2020, aponta distúrbio ventilatório restritivo moderado e distúrbio obstrutivo moderado a grave, com volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) de 46% e relação VEF1/CVF de 80%, apresentando resposta ao uso do broncodilatador, mostrando VEF1 de 54% e relação VEF1/CVF de 81% após uso do do mesmo. Cabe destacar que o tempo de expiração foi inferior a 6 segundos, exigindo cautela na interpretação destes achados. Conforme relatado pelo médico assistente, já fez uso de diferentes broncodilatadores em monoterapia e em associação, necessitando de doses cada vez maiores ao longo do tratamento, devido ao quadro clínico. Atualmente, faz uso da associação tripla, em dose fixa, de furoato de fluticasona, brometo de umeclidínio e trifrenatato de vilanterol, pleiteado em processo, visando controle do quadro clínico e melhora da qualidade de vida. Ademais, também consta em laudo médico, história prévia de Acidente Vascular Cerebral (AVC) e diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica. Para seu tratamento faz uso continuado de ramipril 5 mg, rosuvastatina 10 mg e ácido acetilsalicílico 100 mg. Esta nota técnica destina-se à avaliação do pleito da associação tripla de fluticasona, umeclidínio e vilanterol.

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 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 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 [\(2\)](#).

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 [\(2\)](#).