NOTA TÉCNICA n° 815/2018

Tecnologia: brometo de tiotrópio (Spiriva® Respimat®)
Autor:
Processo n°:
Comarca/Subseção Judiciária:
Réu (s): Município, Estado e União
Processo recebido em: 30/11/2018
Nota técnica emitida em:

É importante ressaltar que esta Nota Técnica foi elaborada com base no caso concreto do autor, considerando suas comorbidades, tratamentos prévios e medicamentos pleiteados. A utilização desta Nota Técnica para casos semelhantes deve ser avaliada.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO CONCRETO

Trata-se de paciente homem, com 60 anos, o qual segundo médico assistente no Formulário para Requerimento de Medicamento COMESC (Evento 1, OUT2, Páginas 14-15), datado de 24/09/2018, é acometido da *"doença pulmonar obstrutiva crônica […] doença respiratória crônica, sem cura, a qual pode evoluir com falta de ar, limitação aos esforços, exacerbações e morte […] CID: J44.8"*. Segundo o médico assistente no mesmo documento, as alternativas do SUS já foram utilizadas com *"resposta parcial no controle dos sintomas e exacerbações com o uso por mais de 12 meses com formoterol, budesonida e salbutamol",* acrescentando ainda que a prescrição de brometo de tiotrópio se faz necessária *"dada a gravidade do caso específico"*. Acostados aos autos processuais estão os prontuários do autor com data inicial de 30/07/2013 a 25/10/2018 (Evento 1, OUT3, Páginas 1-56), nos quais há relatos de inúmeras comorbidades associadas, tais como asma alérgica, asma não especificada, espondilite ancilosante, artrite reumatoide, fibromialgia, obesidade, distúrbios visuais entre outros. O autor, de acordo com os prontuários médicos anexados, faz uso crônico de corticoterapia e mantém o uso por mais de 12 meses da associação formoterol + budesonida, hidroxicloroquina, além da oxigenoterapia domiciliar. Em consulta datada de 20/09/2018 o autor apresentou TC de tórax demonstrando enfisema pulmonar e/ou bronquilolite/ateromatose coronariana, sendo o plano/conduta a associação de um antagonista muscarínico de longa ação ao tratamento

formoterol + budesonida (Evento 1, OUT3, Página 27). Cabe salientar que em último exame de espirometria, de 01/2017 (Evento 1, OUT 3, Página 18) consta que o autor apresenta distúrbio ventilatório restritivo (DVR) **grave**, ***sem variação ao broncodilatador***.

Em consulta ao sistema que registra as investidas via administrativa, o Núcleo constatou que o autor recebe medicamentos (formoterol, salbutamol e hidroxicloroquina) para o tratamento de outras CID10 que não foram citadas pelo médico assistente, quais sejam, asma predominantemente alérgica e artrite reumatoide soro negativa, respectivamente.

PERGUNTA DE PESQUISA ESTRUTURADA

P - população/problema	DPOC
I - intervenção	Brometo de tiotrópio
C - controle	Brometo de ipratrópio
O - desfechos (*outcomes)*	Controle dos sintomas e das exacerbações

DESCRIÇÃO DA DOENÇA

Outras formas especificadas de doença pulmonar obstrutiva crônica – CID10 J44.8

A doença pulmonar obstrutiva crônica (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. O tabagismo é sua principal causa. 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[1].

Para definição da melhor conduta terapêutica, deve-se avaliar a gravidade da doença (Estágio I leve a Estágio IV muito grave). A suspensão do tabagismo é a única medida comprovadamente eficaz para reduzir a progressão da DPOC[1].

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da DPOC preconiza que a base do tratamento medicamentoso são os broncodilatadores por via inalatória, os quais proporcionam alívio sintomático. Na presença de sintomas leves e intermitentes, recomendam-se preferencialmente aos agonistas beta-2 de curta duração (B2CA – como salbutamol e fenoterol) em esquema de administração conforme a necessidade. Os

agonistas beta-2 de longa duração (B2LA – como salmeterol e formoterol) em esquema fixo são indicados para o tratamento de manutenção, a fim de melhorar o controle dos sintomas e favorecer a adesão de pacientes com doença moderada ou grave com sintomas persistentes. Na falta de melhora sintomática com esses fármacos, pode-se considerar a associação com corticosteroide inalatório (como budesonida e beclometasona)[1].

HISTÓRICO DE SOLICITAÇÕES DO AUTOR

Possui investida no SUS via CEAF*?	**Não ( )** **Sim (X)**	Hidroxicloriquina 400 mg para CID10 M06.0 - Artrite reumatoide soro negativa (vigência 03/09/2018-30/11/2018) e, formoterol 12 mcg e budesonida 200 mcg para CID10 J45.0 - Asma predominantemente alérgica (vigência 01/09/2018-30/11/2018)
Possui investida judicial?	**Não (X)** **Sim ( )**	Se sim, qual:

*Componente Especializado de Assistência Farmacêutica.

DESCRIÇÃO E CONSIDERAÇÕES DA TECNOLOGIA SOLICITADA

DCB: Brometo de tiotrópio	**Forma farmacêutica:** Solução para inalação
Classe terapêutica: Antineoplásico	**Concentração:** 2,5 mcg (60 doses)
Tempo de tratamento: contínuo	**Posologia:** Aplicar 02 jatos ao dia
Indicação em bula: tratamento broncodilatador de manutenção, para aliviar os sintomas dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Tratamento adicional de manutenção para melhora dos sintomas da asma[2].	
Registros: (X) ANVISA[3] (X) FDA[4] (X) EMA[5] (X) CANADÁ[6] (X) REINO UNIDO[7] (X) AUSTRÁLIA[8]	
Uso *off-label*? ( ) SIM (X) NÃO	
Cuidados no armazenamento: (X) Não ( ) Sim, qual?	
Receituário de controle especial: (X) Não ( ) Sim, qual?	

CUSTO ESTIMADO DO TRATAMENTO				
PF	**PMC* (ICMS 17%)**	**PMVG* (ICMS 17%)**	**Custo médio mensal (PMVG)**	**Custo médio anual (PMVG)**
R$ 256,56	R$ 354,68	R$ 204,84	R$ 204,84	R$ 2.458,08
PF: Preço Fabricante. **PMC:** Preço Máximo ao Consumidor. **PMVG:** Preço Máximo de Venda ao Governo * Tabela CMED atualizada em 19/11/2018				

Fonte: Bula profissional do medicamento[2] e receituário médico anexado aos autos (Evento 1, OUT2, Páginas 16-18).

DISPONIBILIDADE DA TECNOLOGIA NO SUS E/OU AVALIAÇÃO PELA CONITEC

O medicamento tiotrópio não pertence ao elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME[9]) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)[10], em relatório emitido em 2013, avaliou o medicamento brometo de tiotrópio para o tratamento da DPOC e decidiu pela não incorporação do medicamento no SUS. Segundo a CONITEC "*até o momento, os estudos não demonstraram benefícios significativos do tiotrópio em relação aos agonistas beta 2 de longa duração (B2LA) ou à associação de B2LA ao corticosteroide inalatório.* Pelos motivos supracitados, carência de estudos bem controlados e existência de dúvidas sobre a segurança a longo prazo à época, o brometo de tiotrópio não foi incluído no PCDT da DPOC[1]. **Cabe salientar que, apesar da não recomendação do brometo de tiotrópio no controle da DPOC, o PCDT inclui o uso de broncodilatador anticolinérgico de curta duração, como o brometo de ipratrópio, para o tratamento de pacientes classificados em estágio moderado a grave, sendo por este motivo o brometo de ipratrópio disponibilizado aos pacientes portadores de DPOC, via Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), no âmbito do SUS**.

TRATAMENTOS DISPONIBILIZADOS NO SUS PARA A PATOLOGIA

O SUS disponibiliza os seguintes medicamentos no tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) via Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) e Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF, para as CIDs10 *J44.0; J44.1; J44.8*):

- Beclometasona (CBAF)
- Brometo de Ipratrópio (CEAF)
- Budesonida (CBAF)
- Fenoterol (CEAF)
- Formoterol (CEAF)
- Formoterol + budesonida (CEAF)

- Prednisolona (CBAF)
- Prednisona (CBAF)
- Salbutamol (CBAF)
- Salmeterol (CEAF)
- Oxigênio domiciliar (CBAF)

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Em 2015, Cheyne e colaboradores[11] publicaram, na base de dados da *Cochrane Library*, **uma revisão sistemática com o objetivo de comparar os efeitos relativos do 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, respectivamente, sobre os marcadores de qualidade de vida, as exacerbações, sintomas, função pulmonar e eventos adversos graves em pacientes com DPOC.** Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliaram os tratamentos por no mínimo 12 semanas, totalizando 1073 participantes os quais possuíam na linha de base valores de CVF de 40%. Os resultados demonstraram que o tratamento com brometo de tiotrópio, quando comparado ao ipratrópio, foi associado à função pulmonar melhorada, menos admissões hospitalares (incluindo as exacerbações da DPOC), poucas exacerbações da DPOC e melhor qualidade de vida. Houve relatos de eventos adversos sérios relacionados ao uso do tiotrópio, no entanto, não foram encontradas diferenças significativas nos óbitos quando comparados com o grupo tratado com ipatrópio. **Os autores concluíram que o tiotrópio parece ser uma escolha razoável para pacientes com DPOC estável em virtude dos benefícios apresentados, conforme proposto por algumas diretrizes[11].**

A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia publicou, em 2016[12], as Diretrizes Brasileiras para o manejo da DPOC. Em relação ao esquema de tratamento farmacológico, recomenda-se a broncodilatação dupla com broncodilatadores de longa ação (B2LA como o salmeterol e formoterol) associado a antagonistas dos receptores muscarínicos de longa ação (LAMA como tiotrópio) em pacientes com DPOC moderada a muito grave que permanecem sintomáticos e com qualidade de vida muito comprometida apesar da monoterapia com broncodilatadores. Em termos de eficácia, a monoterapia com LAMA e a terapia combinada B2LA associado aos corticoides inalatórios (CI como a budesonida) são semelhantes. No que diz respeito à segurança, há evidências de aumento

do risco de pneumonia com terapia combinada (B2LA/CI). **Recomenda-se terapia tripla (B2LA/CI + LAMA) em pacientes com doença moderada a muito grave, que persistam com comprometimento da qualidade de vida apesar da broncodilatação dupla (B2LA + LAMA) ou terapia combinada (B2LA/CI)**[12].

Em 2017, Maia e colaboradores[13] publicaram uma **revisão sistemática com meta-análise de estudos clínicos randomizados com o objetivo de determinar se os antagonistas dos receptores muscarínicos de longa ação (LAMAs) são mais efetivos que os B2LAs na prevenção das exacerbações da DPOC**. Os estudos contemplaram pacientes com DPOC estável, de moderada à severa, tratados com LAMAs (entre eles o tiotrópio, solicitado nos autos), os quais foram acompanhados por pelo menos 12 semanas e comparados a controles usando um B2LA isolado (entre eles, salmeterol ou formoterol) ou em combinação com corticosteroides inalatórios (por exemplo, formoterol/budesonida). Como resultados, houve redução de 12% na taxa média de exacerbações, 10% no número de pacientes que tiveram pelo menos uma exacerbação, 22% nas taxas de hospitalizações e 9% nos efeitos adversos graves, durante o período de acompanhamento, para os pacientes tratados com LAMAs comparados aos tratados com B2LA. **Os autores concluíram que os tratamentos com LAMAs reduziram significativamente a taxa de exacerbações (episódio de exacerbação/ano), bem como o número de episódios de exacerbação, hospitalizações e efeitos adversos graves quando comparados aos pacientes tratados com B2LA isolado ou em associação com corticosteroides inalatórios[13].**

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando as informações técnicas supracitadas e com base nos estudos descritos, o brometo de tiotrópio (anticolinérgico de longa duração) demonstrou ser uma opção terapêutica pertinente e adicional de manutenção no tratamento da DPOC grave quando comparado ao tratamento com brometo de ipratrópio (anticolinérgico de curta duração indicado em uso não fixo e/ou se necessário - disponibilizado no SUS). Desta forma, apesar de não constar nos autos processuais o uso prévio de brometo de ipratrópio (disponibilizado pelo SUS), para o caso concreto do autor, qual seja DPOC grave em uso de oxigenoterapia, o medicamento pleiteado constitui uma terapia com benefícios adicionais nos desfechos almejados.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. PCDT – DPOC. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/13/Portaria-609-de-2013.pdf. Acesso em: 03/12/2018.
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário eletrônico. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=22999942016&pIdAnexo=3898392. Acesso em: 03/12/2018.
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos. Disponível em: https://anvisa.smerp.com.br/?ac=prodDetail&anvisaId=100681117. Acesso em: 03/12/2018.
4. Austrália. Department of Health Therapeutic Goods Administration. Disponível em: http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?collection=tga-artg&profile=record&meta_i=269418. Acesso em: 03/12/2018.
5. Canadá. The Drug and Health Product Register. Disponível em: https://hpr-rps.hres.ca/query.php?drugquery=tiotropium. Acesso em: 03/12/2018.
6. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process. Acesso em: 03/12/2018.
7. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=%22tiotropium+bromide%22. Acesso em: 03/12/2018.
8. União Europeia. European Medicine Agency. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&q=tiotropium&btnG=Search&mid=. Acesso em: 03/12/2018.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2017 (RENAME). Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf. Acesso em: 03/12/2018.
10. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS- CONITEC. 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. Acesso em: 03/12/2018.
11. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes Brasileiras para o manejo da DPOC, 2016. Disponível em: https://pt.scribd.com/document/341879197/DPOC-Diretrizes-DPOC-2016-completa-FINAL-pdf. Acesso em: 03/12/2018.
12. Maia et al. Long-acting muscarinic antagonists vs. long-acting β2 agonists in COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. J Bras Pneumol., v. 43, p. 302 - 312, 2017. doi: 10.1590/S1806-37562016000000287. Acesso em: 03/12/2018.
13. Cheyne L, Irvin-Sellers MF, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstrutive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 22(9):1-37, 2015.

Núcleo de Apoio Técnico do Poder Judiciário – *NAT-Jus/SC*
Portaria nº 643, de 12/07/2017
Convênio JF/SES/SC nº 04/2017