

I - Informações sobre a enfermidade ou problema de saúde, por meio de apresentação da linha terapêutica padronizada no Sistema Único de Saúde (SUS) para patologia correspondente à Classificação Internacional de Doença (CID) que acomete o requerente da ação judicial;

Segundo laudo médico e demais documentos apresentados, o requerente tem 74 anos (DN: 15/11/1946), reside no município de Ivinhema, é portador de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC (CID10: J44.0 – Doença pulmonar obstrutiva crônica com infecção respiratória aguda do trato respiratório inferior), ex-tabagista, apresenta dispneia aos pequenos esforços. Foram apresentados resultados de exames complementares. Solicita o medicamento Brometo de Tiotrópio 2,5mcg (Spiriva Resimat) 2 doses/dia para o seu tratamento.

A **Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)**, é termo usado para um grupo de doenças pulmonares caracterizado por obstrução crônica das vias aéreas dentro dos pulmões. Dentro deste grupo, duas doenças se destacam por serem responsáveis por quase todos os casos de DPOC na prática médica: - Bronquite Crônica e Enfisema Pulmonar. 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. 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.

Nos países industrializados, 5%-10% da população adulta sofrem de DPOC. No Brasil, estudo de base populacional com avaliação espirométrica de indivíduos com mais de 40 anos mostrou uma prevalência total de distúrbio ventilatório obstrutivo de 15,8% na região metropolitana de São Paulo, sendo 18% entre os homens e 14% entre as mulheres. A maioria dos casos não tinha diagnóstico prévio. Segundo a Organização Mundial da Saúde, a DPOC é a quarta principal causa de morte, depois de infarto do miocárdio, câncer e doença cerebrovascular. Entre as principais causas de morte, é a única que está aumentando, prevendo-se que se torne a terceira em 2020, devido ao aumento do tabagismo nos países em desenvolvimento e ao envelhecimento da população. Nos últimos 10 anos, DPOC foi a quinta maior causa de internação no Sistema Único de Saúde de pacientes com mais de 40 anos, com cerca de 200.000 hospitalizações e gasto anual aproximado de 72 milhões de reais.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial, o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado e a atenção domiciliar dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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 (relação volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) /capacidade vital forçada (CVF) inferior de 0,70 após teste com broncodilatador (BD), em situação clínica estável.

Com vistas à identificação precoce, está indicada espirometria com teste com BD para pacientes fumantes ou ex-fumantes, com mais de 40 anos, que apresentem sintomas respiratórios crônicos. Pacientes com sintomas respiratórios crônicos, fatores de risco para a doença e relação VEF1/CVF superior a 0,70, mas abaixo do limite inferior do previsto para a idade e altura, poderão ser diagnosticados com DPOC. Nesses casos, mais comuns em jovens, recomenda-se avaliação por pneumologista para a elucidação diagnóstica. Indivíduos sintomáticos respiratórios com fator de

risco para DPOC e com espirometria com relação VEF1/CVF dentro dos valores previstos devem ser reavaliados anualmente, por meio de anamnese e espirometria. O aconselhamento antitabagismo deve ser realizado em todos os casos de tabagismo ativo, independentemente do resultado da espirometria. (**Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para DPOC, Portaria SAS/MS nº 609 de 06/06/2013**)

II - Tratamentos realizados e alternativas de tratamentos possíveis;

A base do tratamento medicamentoso da DPOC é o uso de broncodilatadores por via inalatória, sendo um broncodilatador de curta ação (anticolinérgico ou agonistas beta-2-adrenérgico) indicado em todos os casos como terapêutica sintomática inicial. Na presença de sintomas intermitentes, recomenda-se o uso em esquema não fixo, conforme demanda. Pacientes com sintomas frequentes, diários ou contínuos, podem obter melhora sintomática com o uso regular de broncodilatadores de curta ação em esquema fixo.

Broncodilatadores de longa ação (BLA) podem ser considerados como uma alternativa para melhorar o controle dos sintomas e favorecer a adesão em pacientes não adequadamente controlados com agentes de curta ação, especialmente se estes vêm sendo usados 4 vezes ou mais ao dia. Na falta de resposta, pode-se considerar a associação com corticosteroide inalatório. Os broncodilatadores agonistas adrenérgicos de longa ação mais bem avaliados do ponto de vista de desfechos clinicamente relevantes e com maior experiência clínica na DPOC são formoterol e salmeterol, usados 2 vezes ao dia. O indacaterol é um agonista beta-adrenérgico de longa ação recentemente lançado no mercado, com eficácia broncodilatadora similar ao formoterol e salmeterol em estudos de curta duração avaliando desfechos intermediários, principalmente função pulmonar. Inexistem estudos de longa duração avaliando desfechos clinicamente significativos, como exacerbações graves e hospitalizações, em relação aos broncodilatadores de longa ação já disponíveis. O brometo de tiotrópio é um broncodilatador anticolinérgico de longa ação usado em dose única diária. Além de não se ter demonstrado superioridade clínica em relação a formoterol e salmeterol, com ou sem corticosteroide inalatório associado, dúvidas sobre a segurança em longo prazo, decorrentes de estudos mostrando aumento do risco de mortalidade entre usuários de tiotrópio, inviabilizam a inclusão deste agente no presente Protocolo. A associação entre BLAs com diferentes mecanismos de ação (anticolinérgicos e beta-2-agonistas) tem sido estudada. No entanto, dados de segurança e efetividade em longo prazo são escassos, e não se demonstrou superioridade clínica em relação aos esquemas comparadores com broncodilatador de longa ação único.

A teofilina mostrou alguma eficácia na redução de dispneia em estudos clínicos, mas a falta de vantagem em relação a alternativas disponíveis, juntamente com o risco de toxicidade, limita a sua utilidade clínica. Da mesma forma, o benefício de mucolíticos como carbocisteína e n-acetilcisteína é limitado, não havendo dados suficientes para protocolar o uso no tratamento de pacientes com DPOC. Antibióticos devem ser prescritos criteriosamente no tratamento de exacerbações infecciosas, com base no perfil de risco do paciente e avaliação microbiológica sempre que possível, considerando o risco de indução de resistência.

A via inalatória deve ser preferida para a administração de broncodilatadores e corticosteroides em longo prazo, sendo fundamental a instrução do paciente para o uso correto dos dispositivos inalatórios. Dispositivos inalatórios dosimétricos, especialmente nebulímetros dosimétricos (sprays) e cápsulas inalatórias, são os métodos preferidos para a administração de medicamentos inalatórios, oferecendo vantagens sobre a nebulização, como portabilidade, menor custo de manutenção e menor risco de contaminação por agentes infecciosos. O uso em inalador único combinado com agonista beta-2-adrenérgico de longa ação pode facilitar a adesão, mas dificulta a titulação de dose dos agentes individuais; além disso, o uso em inalador único está associado a aumento do risco de pneumonia.

Broncodilatadores de ação curta (agonistas dos receptores beta-2-adrenérgicos de ação curta (B2CA ou SABA) – salbutamol, fenoterol). Os beta-2-agonistas de curta ação (B2CA) são os medicamentos de escolha para o tratamento inicial da obstrução ao fluxo aéreo na DPOC estável leve a moderada. Têm início de ação mais rápido que anticolinérgicos (ipratrópio), sendo os

preferidos para alívio de dispneia aguda. Quando administrados por aerossol os beta-2 -adrenérgicos de ação curta levam a broncodilatação de início rápido, em 1-5 min, e o efeito terapêutico entre 2-4 horas. São usados sob demanda nos casos de DPOC leve com sintomas intermitentes, e em esquema fixo em pacientes com sintomas frequentes (diários) ou contínuos. Podem ser usados em esquema se necessário em associação com broncodilatadores de longa ação. A dose total diária de broncodilatadores deve ser observada para minimizar risco de toxicidade. A falta de resposta espirométrica aguda ao broncodilatador não exclui um possível benefício em longo prazo.

Anticolinérgicos - SAMA (brometo de ipratrópio). O brometo de ipratrópio bloqueia os receptores muscarínicos da árvore brônquica, sendo o efeito broncodilatador relacionado ao bloqueio M3. O início de ação ocorre em 1-3 minutos, com pico em 1,5-2 horas, sendo mais lento em relação aos agonistas beta-2-adrenérgicos, mas com uma maior duração de ação, de 4-6 horas. O uso sob demanda ou regular em pacientes sintomáticos leva a melhora sintomática e aumenta a tolerância ao exercício. Pode ser usado como alternativa ao B2CA em pacientes não tolerantes a estes, ou como terapia de adição em uso regular na DPOC estável, em pacientes que permanecem sintomáticos com B2CA isolados.

Broncodilatadores de longa ação (BLA ou LABA) [beta-2-adrenérgicos de longa ação (B2LA) – salmeterol, formoterol]. O salmeterol e o formoterol levam a broncodilatação através dos mesmos mecanismos dos agonistas adrenérgicos de curta ação, com a diferença de que a broncodilatação dura por até 12 horas. O salmeterol é o mais seletivo de todos os agonistas beta-2, tendo menor atividade sobre os receptores beta-1 cardíacos em relação ao formoterol. Por outro lado, o início de ação ocorre após 20 minutos, de forma que o salmeterol não é recomendado para tratar dispneia aguda. Os B2LA são usados duas vezes ao dia e podem ser considerados para o tratamento de manutenção ambulatorial de pacientes a partir do estágio II, que persistem sintomáticos com doses plenas de broncodilatadores de curta ação. Potenciais benefícios dos B2LA incluem redução de sintomas e melhora na qualidade de vida, talvez relacionados à melhora da adesão ao tratamento. Broncodilatadores de longa ação não são recomendados para o tratamento de exacerbações agudas graves. Nenhum grupo de broncodilatadores mostrou eficácia de magnitude clinicamente significativa sobre a taxa de declínio da função pulmonar na DPOC, nem levou à redução da mortalidade.

Corticoides inalatórios (budesonida, beclometasona). O tratamento com corticoide inalatório levou a pequena redução nas exacerbações em estudos com portadores de DPOC moderada e grave. O benefício é de baixa magnitude e possivelmente transitório. O benefício dos corticoides inalatórios é considerado um efeito de classe, não havendo diferenças de eficácia entre os representantes. As diferenças são basicamente farmacocinéticas, e maior potência não se traduz em maior eficácia clínica. Assim, são protocolados beclometasona e budesonida, agentes bem avaliados em estudos clínicos com portadores de DPOC. A fluticasona não apresenta maior eficácia e há estudos mostrando maior potencial para supressão adrenal do que a budesonida. Efeitos adversos como candidíase oral e risco de pneumonia devem ser pesados na decisão de tratar. Curso de tratamento pode ser considerado em pacientes não tabagistas, com VEF1 inferior a 50% (estágio III) e com duas ou mais exacerbações moderadas ou graves no ano anterior. Um teste de 6 semanas pode ser suficiente para avaliar a resposta em termos de sintomas. A resposta a um teste de corticoide oral não é capaz de prever quais os pacientes se beneficiarão do corticoide inalatório. Eosinofilia no escarro está associada a boa resposta.

Corticosteroides sistêmicos (prednisona, prednisolona, hidrocortisona). Glicocorticoides são usados por via sistêmica para o controle de exacerbações moderadas a graves, ou ainda em uso regular prolongado, em pacientes que não obtêm controle adequado com o uso inalatório ou são incapazes de usar terapia inalatória. A via oral deve ser usada preferencialmente, devendo ser evitadas apresentações de depósito.

Oxigenoterapia domiciliar. O uso de oxigenoterapia por mais de 15 horas ao dia reduz a mortalidade em pacientes hipoxêmicos crônicos. Indicada para pacientes não tabagistas que preencham critérios, usualmente em estágio IV. Critérios para indicação de oxigenoterapia: PaO₂ abaixo de 55 mmHg ou; SpO₂ abaixo de 88% ou; PaO₂ entre 55 e 59 mmHg ou SpO₂ abaixo ou

igual a 89% e na presença de sinais de hipertensão arterial pulmonar/cor pulmonale (policitemia, edema periférico, turgência jugular, segunda bulha cardíaca hiperfonética, ECG com onda “p pulmonale”). Havendo indicação de oxigenoterapia de longa duração, deve-se estabelecer o fluxo de oxigênio necessário para manter a PaO₂ acima de 60 mmHg e SpO₂ acima de 90%, por meio de teste com cateter nasal por pelo menos 30 minutos. Esses testes devem ser realizados em serviços especializados. Se há indicação de oxigenoterapia durante o repouso, a mesma deverá ser utilizada também durante o sono e exercício, com ajuste conforme necessário, a fim de manter a SpO₂ acima de 90%. A duração mínima diária deve ser de 15 horas. De forma geral, deve ser incentivado o uso de equipamentos concentradores de oxigênio, pelo seu menor custo final. **(Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para DPOC, Portaria SAS/MS nº 609 de 06/06/2013)**

Segundo laudo médico o requerente está em uso de Formoterol + Budesonida há 30 dias, sem melhora total.

III - Informações sobre o(s) medicamento(s), exame(s) ou procedimento(s) solicitado(s), especialmente sua indicação terapêutica, dosagem, eficácia, se tem caráter experimental, efeitos adversos e imprescindibilidade no tratamento da patologia e se é a única opção;

O **Spiriva Respimat** (nome comercial) **Brometo de Tiotrópio** (princípio ativo) pertence à classe dos anticolinérgicos como o brometo de ipratrópio. Nervos colinérgicos constituem a principal via de broncoconstrição na DPOC ao liberarem acetilcolina para interagir com os receptores muscarínicos, os anticolinérgicos agem por inibir esta interação (acetilcolina + receptor muscarínico) evitando assim a broncoconstrição. Podem ocorrer reações adversas relacionadas ao Trato gastrointestinal: secura da boca (mais comum), em geral leve e frequentemente resolvida com a continuidade do tratamento e também constipação. Sistema respiratório: tosse e irritação local, incluindo irritação da garganta (similar a outras terapias inalatórias). Sistema cardiovascular: taquicardia. Além disso, relataram-se, normalmente em pacientes susceptíveis, casos isolados de taquicardia supraventricular e de fibrilação arterial associadas ao uso de tiotrópio. Sistema urinário: dificuldade de urinar e retenção urinária (em homens com fatores de predisposição). Reações alérgicas: reações de hipersensibilidade imediata incluindo casos isolados de angioedema. A maioria das reações adversas mencionadas acima pode ser atribuída às propriedades anticolinérgicas de Spiriva. Podem ocorrer outros efeitos anticolinérgicos como visão embaçada e glaucoma agudo. Assim como ocorre com outras terapias inalatórias, pode ocorrer broncoespasmo paradoxal. O brometo de ipratrópio é o fármaco disponibilizado pela rede pública para tratamento desta patologia (além de outros broncodilatadores). Trata-se de uma droga segura, desprovida de efeitos atropínicos graves, por ser pouco absorvida pelas mucosas e não atravessar a barreira hematoencefálica. O pico de ação do ipratrópio varia de 30 a 90 minutos e a duração de seu efeito varia entre 4 e 6 horas, justificando seu uso regular em DPOC. O brometo de tiotrópio é um novo anticolinérgico que apresenta duração do efeito mais longa, para uso uma vez ao dia, o que consiste no seu benefício principal frente ao brometo de ipratrópio.

Uma revisão sistemática foi realizada por Singh et al., 2011 para analisar o risco de mortalidade associada ao uso de longo prazo do tiotrópio inalador em névoa Spiriva Respimat (novo dispositivo) comparado com placebo por mais de 30 dias. Cinco ensaios clínicos randomizados foram elegíveis para inclusão. Tiotrópio em névoa foi associado com um aumento significativo do risco de mortalidade e as doses foram associadas a um risco aumentado. As taxas de mortalidade em excesso podem ser devido ao acaso, no entanto, a robustez dos dados para análise de sensibilidade e o baixo risco de viés indica que este é um sinal que merece cuidado e investigação. O estudo relatou uma taxa significativamente maior de admissões hospitalares por arritmias malignas em participantes com doença pulmonar obstrutiva crônica leve a moderada.

Essa classe de medicamento administrada por via oral é associada com arritmias cardíaca. Esta informação fornece um mecanismo biologicamente plausível para inaladores anticolinérgicos causando a morte súbita cardíaca. Pacientes com arritmias pré-existentes parecem estar em maior risco. Esta meta-análise explica as preocupações de segurança de agências reguladoras e indica um

aumento de 52% de risco de mortalidade associado com tiotrópio inalador em névoa em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Todavia, outra meta-análise de 30 ensaios clínicos indicou que o tiotrópio foi associado com uma redução dos eventos cardiovasculares e mortalidade, mas uma avaliação separada dos dois produtos diferentes (em pó e névoa inalador) não foi relatado.

Outra Revisão Sistemática avaliou a eficácia e efetividade do brometo de tiotrópio no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica. Estudo relatou que análise isolada no desfecho mortalidade comparou duas drogas anticolinérgicas com tempos de ação diferente (brometo de tiotrópio com brometo de ipratrópio) e não encontrou diferença estatística significativa entre os grupos. Estudo concluiu que o brometo de tiotrópio diminui significativamente a mortalidade quando comparado ao salmeterol e não altera a mortalidade quando comparado ao placebo, além disso, não altera o número de efeitos adversos em relação ao uso de placebo.

Segundo o estudo **Comparative efficacy of inhaled medications (ICS/LABA, LAMA, LAMA/LABA and SAMA) for COPD: a systematic review and network meta-analysis** (Aziz MIA, Tan LE, Wu DB, Pearce F, Chua GSW, Lin L, Tan PT, Ng K. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018 Oct 9;13:3203-3231): Nossa metanálise de rede é a primeira a utilizar uma estrutura frequentista para comparar de forma abrangente a eficácia de SAMAs, LAMAs, LAMA/LABAs e ICS/LABAs usando estudos controlados randomizados publicados. Uma estrutura frequentista nos permitiu fazer inferências / comparações estatísticas baseadas em testes de significância usando valores-P. Com relação à função pulmonar, nossos resultados mostraram que os LAMAs, LAMA/LABAs e ICS/LABAs levaram a uma melhora maior no FEV1 comparados a placebo e SAMA em monoterapia. Todos os LAMA/LABAs, exceto o aclidinium/formoterol, foram significativamente melhores do que a monoterapia com LAMA na melhora da função pulmonar. Evidências limitadas também sugerem que LAMA/LABAs levaram a melhorias maiores do que ICS/LABAs. É digno de nota que havia mais evidência disponível para a função pulmonar do que outros resultados relevantes para o paciente. Melhorias no VEF1 têm sido correlacionadas com melhorias na qualidade de vida, como demonstrado em análises anteriores. Um estudo recente de Sion et al (2017) relatou achados similares de que as combinações de LAMA/LABAs foram melhores do que o Tiotrópio sozinho ou placebo.

Nossos resultados não mostraram diferenças clinicamente significativas entre os diferentes LAMAs e LAMA/LABAs dentro de suas classes, para todos os desfechos. Esses resultados foram congruentes com outras metanálises de rede publicadas que compararam os resultados dentro das classes de drogas. Cope e cols., Karabis e cols., e Ismaila e cols. avaliaram a eficácia comparativa entre os agentes de LAMA por meio de uma estrutura bayesiana e não encontraram diferenças entre eles. Da mesma forma, Schlueter e cols. e Huisman e cols. avaliaram a eficácia comparativa entre LAMA/LABAs usando a abordagem bayesiana e não encontraram diferenças entre todos os agentes. Nossa análise, que emprega uma estrutura frequentista e usa uma rede com opções de tratamento mais abrangentes (SAMA, LAMA, LAMA/LABA e ICS/LABA) para DPOC estável, acrescenta mais confiança a essas descobertas e expande a base de evidências existente.

IV - Tratando-se de medicamento, deverá referir-se também a classe medicamentosa do fármaco e seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);

O Brometo de Tiotrópio (broncodilatador) está registrado na ANVISA.

V - Se há risco iminente à vida do paciente;

Não há dados clínicos que indiquem risco iminente à vida do paciente.

VI - Se o paciente está sendo atendido pela rede pública de saúde local ou se a procurou anteriormente;

Foram apresentados documentos médicos da rede pública de saúde e de médico particular.

VII - Se o pedido do autor é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em qualquer esfera, considerando especialmente, no caso de fármacos, os Programas de Medicamentos do

Sistema Único de Saúde (SUS) e seus Protocolos Clínicos e a eficácia dos remédios disponibilizados na rede pública;

O Brometo de Tiotrópio não está padronizado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020), ou outro ato normativo do SUS.

O Tiotrópio foi analisado pela CONITEC em seu Relatório de Recomendação nº 68 (Brometo de Tiotrópio para o tratamento da DPOC), Portaria nº 36/2013.

As evidências científicas disponíveis até o momento mostraram que, em geral, o brometo de tiotrópio reduziu a frequência de episódios de exacerbação e de hospitalização, quando comparado ao placebo e ipratrópio, mas não quando comparado aos β 2LA e aos β 2LA + CI, na maioria dos estudos. Em dois estudos, Baker et al. (2009) e Chong et al. (2012), o tiotrópio reduziu a chance de ocorrência de episódios de exacerbação, em relação aos β 2LA. No estudo de Chong et al. (2012), o tiotrópio reduziu as hospitalizações relacionadas às exacerbações, em relação aos β 2LA. A adição de tiotrópio à terapia com β 2LA ou β 2LA + CI não trouxe benefícios nas exacerbações e hospitalizações em relação ao uso do tiotrópio isolado, dos β 2LA isolados ou ainda da associação β 2LA + CI.

Em relação à melhora na qualidade de vida e nos sintomas da dispneia, o tiotrópio foi superior ao placebo e ao ipratrópio, mas não aos β 2LA. A adição de tiotrópio aos β 2LA ou aos β 2LA+CI foi significativamente superior ao tiotrópio em monoterapia nesses desfechos.

O evento adverso mais comum com tiotrópio foi o aumento da incidência de boca seca, em relação ao placebo, ipratrópio e salmeterol. Em alguns estudos o tiotrópio aumentou a frequência de eventos de arritmia ou taquicardia, em relação aos controles. Em um estudo, o tiotrópio aumentou significativamente o risco de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC), em relação aos controles. Em outro estudo, o risco do tiotrópio foi maior somente quando comparado à associação salmeterol/fluticasona.

Na maioria dos estudos, o brometo de tiotrópio não apresentou diferenças, em relação ao placebo, ipratrópio e β 2LA, ou quando adicionado à terapia com β 2LA, na mortalidade total dos pacientes com DPOC moderada a grave.

Alguns estudos demonstraram um aumento na mortalidade com o uso do tiotrópio em relação à terapia combinada de β 2LA e CI. Nas metanálises de Singh et al. (2011), Karner et al. (2012b) e Dong et al. (2013), o tiotrópio via inalador RespiMat® aumentou a mortalidade total em relação ao placebo, aos β 2LA, aos β 2LA+CI ou ao próprio tiotrópio administrado via inalador Handihaler®.

Nas metanálises de Singh et al. (2008) e de Dong et al. (2013), o tiotrópio aumentou o risco de morte cardiovascular quando comparado aos controles e na metanálise de Rodrigo et al. (2009), esse risco só foi aumentado em relação à associação salmeterol/fluticasona.

Em relação aos comparadores utilizados nos estudos do tiotrópio, o placebo só seria adequado na avaliação da segurança, mas os estudos de eficácia não deveriam ser realizados com placebo já que existem outras terapias com eficácia comprovada para tratamento da DPOC. O ipratrópio também não seria um comparador adequado, pois, embora em sua bula ele seja indicado como terapia de manutenção para o tratamento do broncoespasmo associado à DPOC, as diretrizes clínicas o recomendam somente quando necessário, como terapia de resgate. Os comparadores adequados, utilizados na mesma linha de tratamento do tiotrópio, são os β 2LA ou a associação de β 2LA+CI e, em relação a esses comparadores, a maioria dos estudos mostrou que o tiotrópio não apresenta benefícios clínicos significativos.

Em relação aos comparadores utilizados nos estudos do tiotrópio, o placebo só seria adequado na avaliação da segurança, mas os estudos de eficácia não deveriam ser realizados com placebo já que existem outras terapias com eficácia comprovada para tratamento da DPOC. O ipratrópio também não seria um comparador adequado, pois, embora em sua bula ele seja indicado como terapia de manutenção para o tratamento do broncoespasmo associado à DPOC, as diretrizes clínicas o recomendam somente quando necessário, como terapia de resgate. Os comparadores adequados, utilizados na mesma linha de tratamento do tiotrópio, são os β 2LA ou a associação de

β 2LA+CI e, em relação a esses comparadores, a maioria dos estudos mostrou que o tiotrópio não apresenta benefícios clínicos significativos.

Os membros da CONITEC presentes na 14ª reunião, realizadas nos dias 03 e 04 de abril de 2013, apreciaram a proposta de incorporação do brometo de tiotrópio para o tratamento da DPOC e basearam sua deliberação no seguinte fato: até o momento, os estudos não demonstraram benefícios significativos do tiotrópio em relação aos β 2LA ou à associação de β 2LA+CI. Além disso, em alguns estudos, o medicamento aumentou o risco de mortalidade total ou cardiovascular, principalmente quando utilizado com o inalador Respimat®.

Assim, os membros da CONITEC presentes, decidiram, por unanimidade, pela não incorporação do medicamento brometo de tiotrópio para o tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

A CONITEC avaliou no Relatório de Recomendação Broncodilatadores Antagonistas Muscarínicos de Longa Ação (LAMA) + Agonistas Beta2-Adrenérgicos de Longa Ação (LABA) para o tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, de setembro/2020, que está em Consulta Pública nº 52 (29/09/2020 a 29/10/2020):

Evidências científicas: Foram recuperadas 4.946 referências (1.831 no MEDLINE via Pubmed, 3.115 no EMBASE), das quais 1.200 foram excluídas por estarem duplicadas. Três mil, setecentas e quarenta e seis referências foram triadas por meio da leitura de títulos e resumos, das quais, 55 referências tiveram seus textos avaliados para confirmação da elegibilidade, por meio de uma análise mais minuciosa. Dessas, 50 foram excluídas e cinco foram incluídas, sendo todas revisões sistemáticas com meta-análises. Das cinco revisões sistemáticas com meta-análise incluídas, optou-se por atualizar Oba et al., 2018, por se tratar da única revisão com alta qualidade metodológica e também por incluir o maior número de estudos comparando LAMA/LABA vs. LABA. As meta-análises atualizadas demonstraram benefício clínico favorável à associação LAMA/LABA para os desfechos de exacerbação moderada a grave, exacerbação grave, intensidade de dispneia, volume expiratório forçado em 3, 6 e 12 meses de tratamento, resposta clínica ao SGRQ e mudança de SGRQ após 6 e 12 meses de tratamento. Para todos os desfechos de segurança avaliados (morte, eventos adversos graves, eventos adversos graves da DPOC, eventos adversos cardíacos graves, pneumonia e abandono do tratamento por efeitos adversos) não houve diferença estatisticamente significativa entre a associação LAMA/LABA e qualquer tratamento (LABA, LABA/ICS ou placebo).

Avaliação econômica: Foi conduzida uma avaliação econômica do tipo Markov com o objetivo de avaliar a relação de custo-efetividade da combinação LAMA/LABA em comparação com qualquer outro tratamento disponível (LABA/ICS, LABA e placebo) para pacientes com DPOC moderada a grave. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 1.202,65 para que um paciente evite um episódio de exacerbação de moderada a grave com o uso de LAMA/LABA, em um ano, em relação a qualquer outro tratamento (LABA/ICS, LABA ou placebo). Na análise de sensibilidade determinística univariada, a associação LAMA/LABA se tornou custo-efetiva a partir do limiar de R\$ 1.790,39.

Avaliação de impacto orçamentário: O cálculo do impacto orçamentário considerou a demanda aferida do DATASUS, para o ano de 2019, para os procedimentos relacionados ao uso de LABA isolado (formoterol 12 mcg) e, também, aos LABA associados aos corticosteroides inalatórios – ICS (Formoterol associado à budesonida nas concentrações de 6/200 mcg ou 12/400 mcg, respectivamente para formoterol/budesonida). A perspectiva foi a do Sistema Único de Saúde e adotou-se um horizonte temporal de 5 anos (2021-2025). Foram construídos três cenários: 1) cenário base sem considerar a inserção dos LAMA/LABA, de modo a parametrizar a situação atual; 2) cenário de introdução dos LAMA/LABA em dispositivo único com dose fixa (tiotrópio/olodaterol 2,5/2,5 mcg; glicopirrônio/olodaterol 50/110 mcg; e umeclidínio/vilanterol 62,5/25 mcg) com taxa de difusão de 30-50% e redução proporcional das demais opções terapêuticas (LABA monoterapia ou LABA+ICS); e 3) Cenário de introdução dos LAMA (glicopirrônio, tiotrópio ou umeclidínio) para serem associados ao LABA disponível no SUS

(formoterol 12 mcg), em dispositivos isolados. Para os dois cenários alternativos propostos (cenários 2 e 3 acima) foram estratificados subcenários para cada combinação diferente de LAMA/LABA. O impacto orçamentário do cenário base, que reflete a condição atual, foi de R\$ 113.854.153,39. Considerando a inserção dos LAMA/LABA em dispositivo único e dose fixa, o impacto orçamentário previsto será de R\$ 347.086.566,30, R\$ 290.322.947,54 ou R\$ 212.000.478,07, respectivamente para tiotrópio/olodaterol, glicopirrônio/indacaterol e umeclidínio/vilanterol. Esses valores compreendem incrementos de R\$ 233.232.412,91, R\$ 176.468.794,15 e R\$ 98.146.324,68, respectivamente para tiotrópio/olodaterol, glicopirrônio/indacaterol e umeclidínio/vilanterol, em relação ao cenário base. O impacto orçamentário para a inserção de um dos LAMA (tiotrópio, umeclidínio ou glicopirrônio) para serem combinados ao formoterol agregou incrementos de R\$ 107.992.430,80, R\$ 84.083.764,44 e R\$ 84.083.764,44, respectivamente para tiotrópio, glicopirrônio e umeclidínio, em relação ao cenário de dose fixa combinada. Portanto, o uso em dispositivos isolados não oferece atrativo financeiro.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: não foram encontradas tecnologias sendo avaliadas para a população analisada. Pesquisas apontaram haver anticorpos monoclonais em fase de teste para tratamento dos pacientes com DPOC não controlada apesar do uso de LABA + LAMA, bem como novos princípios ativos dessas classes terapêuticas.

Recomendações de outras agências de ATS: As principais agências internacionais de ATS, National Institute for Health and Care Excellence – NICE, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH, Scottish Medicine Consortium – SMC; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC da Austrália recomendam a associação LAMA/LABA em dose fixa para tratamento da DPOC moderada a grave.

Considerações finais: As meta-análises atualizadas demonstraram benefício clínico favorável à associação LAMA/LABA, com evidência de maior eficácia que os demais tratamentos (LABA; LABA/ICS e placebo), e segurança equivalente. A evidência gerada apresentou, majoritariamente, qualidade muito baixa. Os motivos que rebaixaram a qualidade da evidência foram, principalmente, imprecisão na estimativa de efeito, inconsistência nos resultados obtidos e a presença de alguns estudos com alto risco de viés. A avaliação dos LAMA/LABA foi conduzida a partir da classe terapêutica, e não por cada monocomponente isolado, uma vez que não foram encontradas evidências para cada comparação. Contudo, evidências demonstram não haver diferença entre as diferentes associações de LAMA e LABA. Por esse motivo, a avaliação econômica realizada levou em consideração a classe LABA/LAMA ao invés de cada medicamento isoladamente. O impacto orçamentário, entretanto, considerou diferentes cenários para a incorporação de um dos medicamentos LAMA (glicopirrônio, tiotrópio ou umeclidínio), para ser associado a um dos LABA (formoterol ou salmeterol) já incorporados no SUS, entendendo que, à luz das evidências, é possível considerar a incorporação da alternativa LAMA/LABA com menor custo para o sistema de saúde, sem prejuízo à eficácia do tratamento. No entanto, o que se vê, pelas simulações realizadas, é que o impacto orçamentário das formulações isoladas é maior que aquele dos dispositivos em dose fixa combinada de LAMA/LABA.

Recomendação Preliminar da Conitec: Os membros do plenário consideraram os benefícios das associações LAMA/LABA frente às tecnologias disponíveis no SUS. Também consideraram que não há evidência de diferença de segurança e eficácia entre os medicamentos dentro da mesma classe, portanto questões econômicas foram consideradas para a recomendação preliminar de incorporação de um tratamento específico. Outro ponto de discussão foi sobre os dados de monitoramento que sugeriram que pacientes com regimes de dose separadas, ou com dose fixa combinada com dose separadas, apresentam risco menor de óbito em relação aos pacientes com regime de dose fixa combinada, com significância estatística. Com base nessas observações, os membros da Conitec presentes na 90ª reunião ordinária, no dia 02 de setembro de 2020, deliberaram, por unanimidade, a recomendação preliminar da incorporação do umeclidínio para o tratamento de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, visto que no momento é o LAMA de menor custo de tratamento. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

VIII - Indicar, quando possível, qual o ente público responsável pelo atendimento do paciente, segundo as normas do Sistema Único de Saúde (SUS);

O Estado é o responsável pelo fornecimento de medicamentos para a DPOC.

IX - Sugerir medicamentos ou tratamentos similares ao requerido, preferencialmente existentes no Sistema Único de Saúde (SUS) obrigatoriamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de comprovada e equiparada eficiência ao requisitado judicialmente, com a mesma comodidade de uso e comparação de custo orçamentário;

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), regido pela Portaria SAS/MS nº 609 de 06/06/2013, oferece os medicamentos Beclometasona, Budesonida, Formoterol + Budesonida, Fenoterol, Formoterol, Salmeterol, Prednisona, Prednisolona, Hidrocortisona, Ipratrópio.

A RENAME 2020 tem padronizado no Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) medicamentos broncodilatadores (Ipratrópio, Salbutamol), corticoides inalatórios (Beclometasona, Budesonida), corticoides sistêmicos (Dexametasona, Prednisolona, Prednisona), além do insumo Cloreto de Sódio 0,9% (solução fisiológica).

X - Em caso de pedido de medicamento genérico, observar se a prescrição utilizou-se da legislação vigente e se existe possibilidade de substituição;

O Brometo de Tiotrópio não tem genérico. Preço conforme tabela CMED/ANVISA (PF: preço de fábrica, PMC: preço máximo ao consumidor, PMVG: preço máximo de venda ao governo).

- SPIRIVA RESPIMAT (BOEHRINGER INGELHEIM) 2,5 MCG SOLUÇÃO INALATÓRIA X 60 DOSES. PF: R\$ 276,31, PMC: R\$ 381,98, PMVG: R\$ 220,80.

XI - Conclusão favorável ou desfavorável ao pedido.

Considerando que o paciente está sendo atendido pelo SUS e por médico particular;

Considerando que Brometo de Tiotrópio não está padronizado na RENAME 2020;

Considerando o PCDT da DPOC, regido pela Portaria SAS/MS nº 609, de 06 de junho de 2013, sendo que o paciente está cadastrado para receber Formoterol + Budesonida;

Considerando que a RENAME 2020 tem padronizado no CBAF medicamentos broncodilatadores (Ipratrópio, Salbutamol), corticoides inalatórios (Beclometasona, Budesonida), corticoides sistêmicos (Dexametasona, Prednisolona, Prednisona), além do insumo Cloreto de Sódio 0,9% (solução fisiológica);

Considerando as evidências científicas descritas no item III;

Considerando a recomendação preliminar da CONITEC pela incorporação de Umeclidínio, medicamento da mesma classe do Tiotrópio;

Em razão do exposto, este Núcleo de Apoio Técnico é favorável ao pedido de Brometo de Tiotrópio. Sugerimos que após atualização do PCDT o paciente utilize o Antagonistas Muscarínicos de Longa Ação (LAMA) que será disponibilizado.