



NOTA TÉCNICA Nº 87

Medicamento	X
Material	

Solicitante: Carlos Rogério Facundo – Juiz da 11^a

Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0111533-89.2018.8.06.0001

Data: 16/03/2018

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Preliminar	2
3. Considerações teóricas-----	3
4. Eficácia e segurança do medicamento e evidências científicas-----	6
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	6
6. Sobre o registro na ANVISA -----	8
7. Sobre a incorporação pela CONITEC -----	8
8. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	8
9. Custo da medicação-----	8
10. Esclarecimentos -----	9
11. Referências-----	11



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se de pedido de esclarecimento a respeito do tratamento de distúrbio obstrutivo ventilatório moderado (CID J98) acometendo paciente com 65 anos, sexo masculino, tabagista há mais de 30 anos.

A demanda recai sobre a indicação dos medicamentos maleato de indacaterol e brometo de glicopirrônio, combinados, na apresentação cápsula com pó inalatório (Ultibro® 110mcg/50mcg). A parte interessada argumenta que “... necessita realizar o tratamento com o medicamento *Ultibro 110/50*, já que apresenta dispneia e dificuldade para deambular”. Afirma ainda que a utilização da referida medicação “... é imprescindível para a estabilização do seu quadro clínico e para a manutenção da sua qualidade de vida, não havendo outras medicações substitutivas, conforme laudo médico ...” e que “... não pode ficar sem o uso do tal medicamento, sendo, atualmente, o único meio eficaz de controlar a doença e garantir sua vida”.

Com o objetivo de dar respostas às perguntas formuladas, faz-se necessário esclarecer preliminarmente algumas questões de natureza conceitual, técnica e científica.

2) Preliminar

Preliminarmente, faz necessário comentário acerca do diagnóstico do paciente. Conforme documentos nos autos, há citação ao CID J98, que se refere a “Outros transtornos respiratórios” de acordo com a CID-10. Por outro lado, não existe CID para a condição descrita textualmente nos autos “distúrbio obstrutivo ventilatório moderado”. Este parecerista entende que houve erro na classificação da doença do paciente. A medicação solicitada está indicada para doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC; CID J44).



3) Considerações teóricas

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 (falta de ar), sibilância e expectoração (eliminação de catarro) crônicos.

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. Segundo a Organização Mundial da Saúde, a DPOC é a quarta principal causa de morte, depois de infarto do miocárdio, câncer e doença cerebrovascular. Nos últimos 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.

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.

Para definição da melhor conduta terapêutica, deve-se avaliar a gravidade da doença, considerando-se o nível de comprometimento da função pulmonar, a intensidade dos sintomas e da incapacidade, a frequência das exacerbações e a presença de complicações. Várias classificações de gravidade são propostas por diferentes sociedades e diretrizes, sendo que atualmente maior importância tem sido dada à ocorrência de sintomas e à frequência das exacerbações. A DPOC pode ser classificada, em termos de gravidade, em leve



(estágio I), moderada (estágio II), grave (estágio III) e muito grave (estágio IV).

O tratamento da DPOC envolve medidas não farmacológicas e medicamentos. Dentre as medidas não farmacológicas estão a cessação do tabagismo, reabilitação pulmonar e fisioterapia respiratória. Em casos específicos pode-se optar pelo transplante de pulmão.

O tratamento medicamentoso da DPOC envolve o uso de vários medicamentos. A base do tratamento medicamentoso são os broncodilatadores por via inalatória, os quais proporcionam alívio sintomático. A via inalatória deve ser a 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 (aerossóis) e cápsulas inalatórias, são os métodos preferidos para a administração de medicamentos inalatórios.

A farmacoterapia utilizada no tratamento da DPOC, e que é o cerne deste parecer, é composta por diversas classes de medicações broncodilatadoras como: os Beta2 agonistas de curta ação (B2CA) e longa ação (B2LA), os anticolinérgicos de curta e longa ação, os corticoides sistêmicos e inalatórios, os inibidores inespecíficos da fosfodiesterase, os inibidores específicos da fosfodiesterase 4, assim como diversas combinações destas medicações. A escolha da medicação ou combinação de medicações a ser utilizada depende da disponibilidade, do custo, do grau da doença (baseado nos riscos e sintomas clínicos) e da resposta do paciente a estas medicações.

Na presença de sintomas leves e intermitentes, recomendam-se preferencialmente o uso de broncodilatadores de curta ação (B2CA) em esquema de administração conforme a necessidade. Salbutamol e fenoterol são os B2CA mais amplamente utilizados. Têm início de ação rápido, sendo os



preferidos para alívio de dispneia aguda. Quando administrados por aerossol, levam à broncodilatação de início rápido, em 1-5 minutos, e seu efeito terapêutico se prolonga por 2-4 horas. São geralmente empregados em esquema de uso não fixo (conforme a necessidade), como monoterapia na DPOC leve com sintomas intermitentes, ou em associação com B2LA em estágios mais avançados da doença.

Os broncodilatadores de longa ação (B2LA) 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.

Os B2LAs 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/dia. Os B2LAs podem ser considerados para o tratamento de manutenção ambulatorial de pacientes a partir do estágio II da doença.

O maleato de indacaterol (fármaco em análise neste parecer) é um beta2-agonista de ação lenta ou prolongada (B2LA), que assim como outros B2LAs (formoterol e salmeterol) está indicado para o tratamento broncodilatador de manutenção em longo prazo em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave. Diferente de formoterol e salmeterol, indacaterol permite aplicação única diária em vez de duas aplicações.

Os anticolinérgicos são outra classe de broncodilatadores muito utilizadas no tratamento de DPOC. O brometo de ipratrópio é o anticolinérgico mais amplamente utilizado. Estas drogas atuam bloqueando os receptores muscarínicos da árvore brônquica. O início de ação ocorre em 1-3 minutos, com pico em 1,5-2 horas, sendo mais lento do que o dos agonistas dos receptores beta-2 adrenérgicos, mas com maior duração de ação, de 4-6 horas.



Seu uso regular ou conforme a necessidade para alívio de dispneia leva à melhora sintomática e aumenta a tolerância ao exercício.

O brometo de glicopirrônio é um novo broncodilatador anticolinérgico de longa ação, inalado uma vez ao dia, indicado para manutenção do tratamento da DPOC.

O Ultibro®, medicamento demandado nesta ação, é a associação de indacaterol e o glicopirrônio administrados conjuntamente, uma vez ao dia, pela via inalatória e indicado para tratamento de manutenção da DPOC. Ultibro® não é indicado para o tratamento de episódios agudos de broncoespasmo.

4) Eficácia e segurança da tecnologia e evidências científicas

Vários estudos demonstraram que indacaterol + glicopirrônio, utilizado uma vez ao dia propicia broncodilatação clinicamente e estatisticamente significativa em comparação com placebo 24 horas após a dose, após 12 semanas de tratamento, demonstrando sua efetividade em uma única administração diária. Estudos já demonstraram a eficácia e segurança do indacaterol por mais de 1 ano em pacientes com DPOC. O indacaterol foi bem tolerado em vários estudos e a segurança a longo prazo também foi demonstrada. O indacaterol + glicopirrônio pode ser uma alternativa útil aos B2LAs e aos anticolinérgicos de uso duas vezes ao dia.

5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS disponibiliza um número significativo de medicamentos destinados ao tratamento de DPOC. Constam da RENAME 2017:

- Beclometasona: cápsula inalante ou pó inalante de 200 e 400mcg e aerossol de 200 mcg e 250mcg.



TJCE
Tribunal de Justiça
do Estado do Ceará



NAT-JUS
Núcleo de Apoio
Técnico ao Judiciário

- Budesonida: cápsula inalante de 200 mcg e 400 mcg ou pó inalante e aerossol oral de 200 mcg.
- Formoterol + budesonida: cápsula inalante ou pó inalante de 6mcg + 200 mcg ou de 12 mcg + 400 mcg.
- Fenoterol: aerossol de 100 mcg.
- Formoterol: cápsula ou pó inalante de 12 mcg.
- Salbutamol: aerossol de 100mcg e solução inalante de 5 mg/ml.
- Salmeterol: aerossol oral ou pó inalante de 50mcg.
- Prednisona: comprimidos de 5mg e 20 mg.
- Prednisolona: solução oral de fosfato sódico de prednisolona 4,02 mg/ml (equivalente a 3,0 mg de prednisolona/ml).
- Hidrocortisona: pó para solução injetável de 100 mg e 500 mg.
- Brometo de ipratrópio: solução inalante de 0,25 mg/ml e aerossol oral de 0,02 mg/dose.

O Ultibro® (maleato de indacaterol + brometo de glicopirrônio) não está contemplado na RENAME 2017. Portanto, não está disponível no SUS.



6) Sobre o registro pela ANVISA.

O medicamento Ultibro® está registrado na Anvisa sob o nº 1006811123. O registro tem validade até 28/03/2021.

7) Sobre a incorporação pela CONITEC

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) não recebeu, até a presente data, solicitação de incorporação do Ultibro® no SUS. Contudo, há no site da CONITEC uma solicitação de avaliação do medicamento Onbrize®, cujo princípio ativo é indacaterol, existente na composição do Ultibro®, com status de processo encerrado com decisão de não incorporação no SUS para tratamento da DPOC.

<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Indacaterol-final.pdf>

8) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

Existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para DPOC (PORTARIA Nº 609, 6 DE JUNHO DE 2013). Neste PCDT não se recomenda o uso de Ultibro® em pacientes com DPOC.

9) Custo da medicação

Princípio Ativo	Fármaco	Apresentação	PMVG
Maleato de indacaterol + brometo de glicopirrônio	ULTIBRO	110mcg + 50mcg Caixa c/ 30 cápsulas	R\$ 157,75

*Valor extraído da Tabela CMED, atualizada em 14/03/2018

PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo; Custo do tratamento mensal: R\$ 157,75



10) Esclarecimentos

O medicamento solicitado foi aprovado pela ANVISA?

Sim. O medicamento Ultibro® está registrado na Anvisa sob o nº 1006811123, com validade: 28/03/2021. Ultibro® foi aprovado para tratamento broncodilatador de manutenção em longo prazo, em dose única diária, da obstrução ao fluxo aéreo em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave. Nos Estados Unidos, em julho de 2011, o FDA aprovou a utilização do maleato de indacaterol, na dose de 75 mcg. Na Europa, baseado na revisão realizada pelo CHPM (Comitê para os Produtos Médicos para Uso em Humanos) nos dados sobre a qualidade, segurança e eficácia, o CHMP considerou por consenso que o balanço entre o risco-benefício do indacaterol na manutenção do tratamento broncodilatador da obstrução do fluxo sanguíneo em pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foi favorável e, portanto, a autorização para a comercialização foi recomendada.

O medicamento solicitado está incluído na lista do RENAME dentre os componentes básicos da assistência farmacêutica?

O Ultibro® (maleato de indacaterol + brometo de glicopirrônio) não está contemplado na RENAME 2017.

Em caso negativo, há protocolo para inclusão na lista de medicamentos de alto custo para o tratamento da moléstia do requerente?

Não. Contudo, foi constatado no site da CONITEC uma solicitação de avaliação do medicamento Onbrize®, cujo princípio ativo é indacaterol, existente na composição do Ultibro®, com status de processo encerrado com decisão de não incorporação no SUS para tratamento da DPOC.



<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Indacaterol-final.pdf>

O medicamento é produzido-fornecido por empresa sediada no país ou depende de importação?

O medicamento em questão é fabricado no exterior por empresa multinacional, sediada no país.

Qual o prazo necessário para o seu fornecimento?

O prazo de compra e aquisição de medicamentos registrados na ANVISA em geral depende das circunstâncias envolvidas nos processos de compra realizados pelos órgãos responsáveis, em geral licitação. No estado do Ceará se dá pela COASF (Coordenadoria de Assistência Farmacêutica, da Secretaria de Saúde do Estado). No município de Fortaleza se dá pela CELAF (Célula de Assistência Farmacêutica). Os respectivos órgãos devem ser consultados acerca de processos licitatórios, se existem e qual a previsão de finalização.

Qual o custo médio dos fármacos solicitados?

Princípio Ativo	Fármaco	Apresentação	PMVG
Maleato de indacaterol + brometo de glicopirrônico	ULTIBRO	110mcg + 50mcg Caixa c/ 30	157,75

*Valor extraído da Tabela CMED, atualizada em 14/03/2018

PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo; Custo do tratamento mensal: R\$ 157,75



Existem medicamentos similares fornecidos pela rede pública?

Sim. Formoterol (cápsula ou pó inalante de 12 mcg), Salmeterol (aerossol bucal ou pó inalante de 50 mcg) e Brometo de ipratrópio: solução inalante de 0,25 mg/ml e aerossol oral de 0,02 mg/dose.

Existe alguma outra observação a ser feita?

Os dados revisados na literatura indicam que o indacaterol + glicopirrônio, administrado uma vez ao dia, é uma alternativa terapêutica em relação ao formoterol, salmeterol e brometo de ipratrópio no tratamento de manutenção de pacientes com DPOC moderada, grave e muito grave, demonstrando benefícios clínicos. O medicamento (Ultibro®) ainda não foi incorporado ao SUS, nem em programa da atenção especializada.

11) Referências

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 609 de 06 de junho de 2013, disponível em bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0609_06_06_2013.html

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2016) Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Available from: www.goldcopd.org.

Wedzicha J, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2222 - 2234.

Wedzicha JA, Buhl R, Lawrence D, Young D. Monotherapy with indacaterol once daily reduces the rate of exacerbations in patients with moderate-to-severe COPD: post-hoc pooled analysis of 6 months data from three large phase III trials. *Respir Med* 2015;109:105-111