



## NOTA TÉCNICA AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA EM SAÚDE (ATS) Nº 334

**Solicitante:** Juiz da 02ª Vara da Comarca de Horizonte

**Número do processo:** 0002567-34.2019.8.06.0086

**Data:** 11/11/2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

### SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
1. Considerações teóricas	2
2. Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos	5
3. Sobre a liberação na ANVISA e custo da medicação/material	10
4. Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS	11
5. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	12
6. Conclusões	12
7. Respostas aos questionamentos	13
8. Referências	15



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema:

Trata-se de pedido de avaliação a respeito dos medicamentos Brometo de Tiotrópio (Spiriva®) para paciente portador de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, codificados pelo médico assistente como CID 10 - J44.1, Doença pulmonar obstrutiva crônica com exacerbação aguda não especificada.

### 1) Considerações teóricas

De acordo com a Iniciativa Global para Doenças Pulmonares Obstrutivas Crônicas (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD), a DPOC é uma doença prevenível e tratável, caracterizada por limitação persistente do fluxo aéreo, geralmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória acentuada e crônica das vias aéreas e pulmões às partículas e gases nocivos.

A DPOC provoca incapacidade física, fraqueza, redução da qualidade de vida e morte nos indivíduos acometidos pela condição. Seus sintomas característicos são dispneia, tosse e expectoração, crônicas e progressivas. Chiado e aperto no peito são sintomas não específicos e a perda de peso, fadiga e anorexia são comuns em pacientes com DPOC grave e muito grave.

A principal causa da DPOC em termos globais é o tabagismo. Contribui também para a carga dessa doença, principalmente nos países de baixa renda, a exposição à poluição interna, como a derivada do uso de combustíveis de biomassa, ou de carvão, para cozimento e aquecimento. Outros fatores incluem a exposição à poluição do ar externo, aos irritantes



químicos e poeiras ocupacionais (como vapores, irritantes e fumaças) e infecções frequentes do trato respiratório inferior durante a infância.

Estimativas da OMS apontam que atualmente 65 milhões de pessoas têm diagnóstico de DPOC moderada a grave. Em 2005, mais de três milhões de pessoas morreram devido à doença, o que corresponde a 5% das mortes globais por todas as causas. Para o ano de 2030, estima-se que a DPOC se torne a terceira causa de morte no mundo, representando um grande desafio para a saúde pública no que se refere à assistência médica e à disponibilização de recursos e tecnologias para atender à demanda gerada por essa condição.

No Brasil, de acordo com o Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar (PLATINO), na grande área metropolitana de São Paulo, a prevalência de DPOC entre a população acima de 40 anos foi de 15,8% (n = 144/918) (IC 95%: 13,5-18,1), calculada a partir dos dados de espirometria e do critério da relação fixa  $VEF1/CVF < 0,7$ , ou seja, a razão entre volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) e capacidade vital forçada (CVF) abaixo de 70%. A partir desse dado, calculou-se uma estimativa de sete milhões de pessoas com DPOC no Brasil. A DPOC foi diretamente associada com a idade e o tabagismo e inversamente com o índice de massa corpórea. Ex-fumantes apresentaram um risco 23% maior de apresentar DPOC, enquanto o risco para fumantes atuais foi aumentado em 104%. Dados absolutos brasileiros de mortalidade, disponibilizados pelo DATASUS, entre os anos de 2000 a 2006, demonstraram que a DPOC foi a primeira causa de morte entre as mortes por doenças respiratórias em adultos com idade superior a 40 anos. Entre 2007 e 2009, estes números evoluíram e a DPOC



passou a ser a segunda causa. De 2000 a 2009, 61% das mortes por DPOC em adultos ( $\geq 40$  anos) ocorreram em indivíduos do sexo masculino. No mesmo período, as estatísticas revelaram que os óbitos ocorreram principalmente nas regiões Sudeste (49%) e Sul (27%), seguidas pelas regiões Nordeste (13%), Centro-oeste (7%) e Norte (4%).

A DPOC é incurável e os objetivos dos tratamentos disponíveis atualmente são reduzir os sintomas, o risco de progressão e a mortalidade relacionada à doença. Dentre os tratamentos farmacológicos da DPOC moderada a grave, as principais classes de medicamentos inalatórios utilizadas estão apresentadas no Quadro abaixo. Os agentes inalatórios são preferíveis em relação aos orais, pois provocam menos eventos adversos sistêmicos. Geralmente a deterioração da função pulmonar na DPOC estável requer a introdução progressiva de outros tratamentos farmacológicos e não farmacológicos. Como essas classes de medicamentos possuem mecanismos de ação diferentes é possível que sejam utilizadas em associação. A escolha entre elas depende de sua disponibilidade, custo e resposta do paciente.

Os anticolinérgicos de curta ação, como o brometo de ipratrópio, bloqueiam os receptores muscarínicos M2 e M3 e seus efeitos broncodilatadores duram até 8 horas. No Brasil, o ipratrópio é indicado como broncodilatador no tratamento de manutenção do broncoespasmo associado à DPOC, incluindo bronquite crônica, enfisema e asma.



## 2) Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos

O brometo de tiotrópio é um anticolinérgico de longa ação que apresenta afinidade similar pelos subtipos de receptores muscarínicos M1 a M5. Quando administrado por inalação, é seletivo para o brônquio, levando à broncodilatação. Seu efeito broncodilatador dura mais de 24 horas.

A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT recomenda o uso do tiotrópio para DPOC. Os estados brasileiros de São Paulo, Minas Gerais, Espírito Santo e Ceará e o Distrito Federal incorporaram o tiotrópio em seus respectivos protocolos clínicos estaduais para tratamento da DPOC, para pacientes com alto risco de exacerbações e sintomas persistentes, apesar de tratamento com  $\beta$ 2LA12. O consenso da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT segue as recomendações e o estadiamento da DPOC da diretriz da iniciativa GOLD e recomenda o uso do tiotrópio como alternativa ou em associação aos  $\beta$ 2LA12.

A diretriz da agência do Reino Unido National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) segue as mesmas recomendações do GOLD e recomenda o uso de tiotrópio.

Repassamos a seguir os resultados de revisão sistemática que incluiu oito ensaios clínicos duplo-cegos: 205.249 (N = 131), 205.250 (N = 76), 205.251 (N = 361), 205.252 (N = 358), 205.254 (N = 983), 205.255 (N = 1.007), 205.372 (N = 3.991) e 205.452 (TIOSPIR; N = 17.183). Todos os ensaios inscritos pacientes com pelo menos 40 anos de idade, tinham diagnóstico de DPOC moderada a grave e tinha um histórico de tabagismo (pelo menos 10 maços-ano).

Estudo 205.452 (TIOSPIR) foi um estudo grande, multicentrico, randomizado, ativo-controlado, duplo-cego, duplo-manequim, com grupo paralelo, ensaio de fase 3b realizado para avaliar a eficácia e a segurança do tiotropium 2,5 mcg uma vez por dia (Tio R 2,5) e Tio R 5 uma vez por dia em comparação com Tio H 18 mcg uma vez por dia. O ensaio teve dois pontos finais coprimários: tempo até à morte (não



inferioridade testado) e tempo para primeira exacerbação da DPOC (superioridade testada).

Estudos 205.249 e 205.250 foram de 28 semanas, randomizados, multicentrico, duplo-cego, duplo-cruzado, controlado por placebo, crossover, não inferioridade e superioridade, fase 3 e 2/3 ensaios, respectivamente. Os ensaios compararam quatro períodos de tratamento de 4 semanas de Tio R 5, Tio R 10, Tio H 18 e placebo.

Os estudos 205.251 e 205.252 foram estudos de 12 semanas, randomizados, multicentricos, duplo-cego, duplocontrole, grupo paralelo, de não inferioridade e ensaios de superioridade. Os pacientes foram randomizados para um dos quatro grupos de tratamento: Tio R 5, Tio R 10, ipratropium 36 mcg inalação (Iprat 36), ou placebo.

Os estudos 205.254 e 205.255 foram idênticos, com 48 semanas, randomizados, multicentrico, duplo-cego, controlado por placebo, grupo paralelo, fase 3 estudos de eficácia e segurança. Os pacientes foram randomizados para Tio R 5, Tio R 10 ou placebo.

O estudo 205.372 foi um estudo 3b de 48 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo paralelo 3b para avaliar a segurança a longo prazo e eficácia superior do Tio R 5 uma vez por dia em comparação com placebo, em pacientes que continuaram a usar sua terapia usual de DPOC.

## Resultados

O resultado primário da eficácia nos estudos 205.249, 205.250, 205.251 e 205.252 foi através da resposta da FEV1. Nos estudos 205.254 e 205.255, houve quatro pontos finais co-primários (através do FEV1, Exacerbações de SGRQ, TDI e DPOC).



Houve dois pontos finais co-primários no TIOSPIR (tempo até a morte por qualquer causa e tempo para a primeira exacerbação da DPOC) e estudo

205.372 (através da resposta FE 1 e tempo para a primeira exacerbação da DPOC).

#### Eficácia

##### Julgamento de longo prazo (TIOSPIR)

Ocorreram 423 óbitos (7,4%) no grupo Tio R 5 e 439 óbitos (7,7%) no Tio H

ao longo de três anos. A razão de risco correspondente (FC) foi de 0,957 (intervalo de confiança de 95% [CI], de 0,837 a 1,094). O limite superior do CI de 95% para o RH ficou abaixo do pré-especificado margem de inferioridade de 1,25; Portanto, tio R 5 não era inferior ao Tio H 18 para mortalidade por todas as causas.

Proporções semelhantes de pacientes nos grupos Tio R 5 e Tio H 18 experimentaram exacerbação da DPOC leve (47,9% versus 48,9%), exacerbação de DPOC moderada a grave (47,2% versus 48,0%), ou foram hospitalizados devido a uma exacerbação da DPOC (14,5% versus 14,3%). Os HRs correspondentes para exacerbações da DPOC foram:

de qualquer exacerbação da DPOC: 0,978 (IC de 95%, 0,928 a 1.032); P = 0,4194 P = 0,4194

Exacerbação moderada a grave da DPOC: 0,983 (IC de 95%, 0,932 a 1.037); P = 0,5377

Hospitalização por exacerbação da DPOC: 1.024 (IC de 95%, 0,929 a 1.128); P = 0,6384.

No subconjunto de pacientes no subestudo da espirometria, Tio R 5 (n = 461) não era inferior para Tio H 18 (n = 445) para através fev 1 resposta através de 120



semanas. A diferença de tratamento médio ajustado no FEV1 foi  $-0,010$  L (IC de 95%,  $-0,038$  a  $0,018$ ).

#### Ensaio de curto prazo

Em uma análise agrupada dos estudos 205.254 e 205.255, as exacerbações da DPOC foram relatadas para 37,2% dos pacientes no grupo Tio R 5 em comparação com 44,1% no grupo placebo. A relação de probabilidades (OR) para experimentar uma exacerbação foi de 0,75 (IC de 95%, 0,60 a 0,93), favorecendo Tio R 5. Tempo para a primeira exacerbação também foi estatisticamente significativamente menor no grupo placebo em comparação com o grupo Tio R 5 (86 dias versus 160 dias;  $P < 0,001$ ).

Em comparação com placebo, estatisticamente significativamente menos pacientes no grupo tio R 5 de estudo experimentaram uma exacerbação leve (35,3% versus 43,1%), uma exacerbação moderada a grave (34,1% versus 27,7%), ou foram hospitalizados devido a uma exacerbação (8,3% versus 10,1). Os HRs correspondentes para exacerbações da DPOC foram:

De qualquer exacerbação da DPOC: 0,693 (IC de 95%, 0,625 a 0,769);  $P < 0,0001$   
 $P < 0,0001$

Exacerbação moderada a grave: 0,699 (IC de 95%, 0,622 a 0,786);  $P < 0,0001$   $P < 0,0001$

Internação por exacerbação: 0,728 (IC de 95%, 0,589 a 0,901).

Para melhorar FEV1, Tio R 5 mostrou ser estatisticamente superior ao placebo nos estudos 205.249, 205.250, 205.251 e 205.252; não inferior ao Iprat 36 no estudo 205.251; superior ao Iprat 36 no estudo 205.252; e não inferior ao Tio H 18 nos





estudos 205.249 e 205.250. As diferenças médias (DM) para essas comparações foram:

TioR 5 versus placebo: 0.109 L (IC 95%, 0.036 a 0.181) em 205.251; 0,124 L (95% CI, 0,067 a 0,181) em 205.252; 0.116 L (IC de 95%, 0,083 a 0,149) em 205.249; e 0.126 L (95% CI, 0,086 a 0,166) em 205.250

TioR5 versus Tio H 18: 0,045 L (IC 95%, 0,013 a 0,078) 205.249 e 0,001 L (CI de 95%, -0,039 a 0,041) em 205.250

TioR 5 versus Iprat 36 mcg: 0,049 L (IC 95%, -0,024 a 0,122) em 205.251 e 0,080 L (95% CI, 0,024 a 0,136) em 205.252.

Danos (Segurança e Tolerabilidade)

As proporções de pacientes que experimentaram pelo menos um evento adverso foram:

Duração de quatro semanas (estudos 205.249 e 205.250): variou de 28,6% a 54,7% com Tio R 5, 27,7% a 44,0% com Tio H 18, e 33,3% a 72,4% com placebo

As proporções de pacientes que experimentaram pelo menos um evento adverso grave foram:

Duração de quatro semanas (estudos 205.249 e 205.250): variou de 2,7% a 4,5%, com Tio R 5, 1,3% a 3,6% com Tio H 18, e 2,6% a 4,6% com placebo

Duração de 12 semanas (estudos 205.251 e 205.252): variou de 2,2% a 2,3%, com Tio R 5, 9,0% a 10.1% com Iprat 36, e 5.5% a 12.2% com placebo

As proporções de pacientes que se retiraram como resultado de eventos adversos foram:



Duração de quatro semanas (estudos 205.249 e 205.250): variou de 1,3% a 2,7 com Tio R 5, 0% a 3,6% com Tio H 18, e 2,6% a 11,1% com placebo

Duração de 12 semanas (estudos 205.251 e 205.252): variou de 6,8% a 7,6% com Tio R 5, 10,1% a 12,4% com O Iprat 36 e 5,5% a 12,2% com placebo

### 3) Sobre a liberação pela ANVISA e custo da medicação/material

O medicamento Brometo de Tiotrópio (Spiriva®) possui registro ativo na ANVISA para as seguintes indicações:

- indicado para o tratamento de manutenção de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC (incluindo bronquite crônica e enfisema pulmonar) para o tratamento da dispnéia associada, melhora da qualidade de vida e redução das exacerbações.
- Indicado também como tratamento adicional de manutenção para melhora dos sintomas da asma, qualidade de vida e redução das exacerbações em pacientes adultos com asma grave em tratamento com corticosteroides inalatórios e agonistas beta adrenérgicos de longa duração e que permaneçam sintomáticos.

Informamos que, segundo pesquisa no site da ANVISA, este medicamento não possui genérico no mercado nacional, sendo o único medicamento disponível com esse princípio ativo.

	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
<b>Medicamento</b> SPIRIVA RESPIMAT (BOEHRINGER INGELHEIM) 2,5 MCG	R\$ 222,16	R\$ 177,37	R\$ 213,71	R\$ 106,86	R\$ 1282,26

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



DOSE SOL INAL CT FR PLAS 4ML (60 DOSES) + RESPIMAT	<b>PF:</b> Preço de fábrica <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor <b>PMG:</b> preço máximo ao governo
--	--

#### 4) Sobre o fornecimento da medicação/material pelo SUS:

O medicamento Brometo de Tiotrópio (Spiriva®) encontra-se com estoque regular e foi distribuído ao Hospital de Messejana, Hospital Universitário Walter Cantídio e Hospital Geral César Cals para tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC).

Ressaltamos que, para dispensação de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, o cadastro na unidade de referência é necessário, com entrega dos seguintes instrumentos para sua autorização e fornecimento:

- I - cópia do Cartão Nacional de Saúde (CNS);
- II - cópia de documento de identidade – caberá ao responsável pelo recebimento da solicitação atestar a autenticidade de acordo com o documento original;
- III - laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME), adequadamente preenchido;
- IV - prescrição médica devidamente preenchida;
- V - documentos exigidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicados na versão final pelo Ministério da Saúde, conforme a doença e o medicamento solicitado; e
- VI - cópia do comprovante de residência.

Desta forma, o tratamento pode ser realizado pelo SUS. O paciente deve ser encaminhado a uma das unidades citadas acima para consulta com médico local, cadastro na unidade e posterior recebimento do tratamento.

#### 5) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público e a incorporação pela CONITEC:

Por mais que existe a recomendação de não incorporação pela CONITEC (Relatório 68 – Brometo de tiotrópio para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica, disponível em



<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/BrometoTiotropio-DPOC-final.pdf> ) Portaria n°36/2013, Publicada em 06/08/2013, este medicamento foi incorporado no elenco da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará desde o ano de 2009 no Protocolo Estadual para o tratamento da DPOC.

#### 6) Conclusões

O medicamento Brometo de Tiotrópio (Spiriva®) encontra-se com estoque regular e foi distribuído ao Hospital de Messejana, Hospital Universitário Walter Cantídio e Hospital Geral César Cals para tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC).

Desta forma, o tratamento pode ser realizado pelo SUS. O paciente deve ser encaminhado a uma das unidades citadas acima para consulta com médico local, cadastro na unidade e posterior recebimento do tratamento.

#### 7) Respostas aos Questionamentos

- a) *Os medicamentos solicitados estão incluídos na lista do rename dentre os componentes básicos da assistência farmacêutica e são fornecidos pelo SUS?*

Resposta: Conforme informado acima.

- b) *Em caso negativo, há protocolo para inclusão na lista de medicamentos de alto custo para o tratamento da moléstia do paciente?*

Resposta Há protocolo, O medicamento Brometo de Tiotrópio (Spiriva®) encontra-se com estoque regular e foi distribuído ao Hospital de Messejana, Hospital Universitário Walter Cantídio e Hospital Geral César Cals para tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC).



- c) *O medicamento é produzido por empresas sediadas no país ou dependem de importação?*  
Resposta: Produzido nacionalmente.
- d) *Os fármacos fornecidos pelo SUS é eficaz para o tratamento da moléstia do requerente?*  
Resposta: Sim.
- e) *Existem outros esclarecimentos que o corpo técnico julgue necessários para balizar a decisão judicial?*  
Resposta: Nada a acrescentar ante o já exposto.



## 8) Referências

1. Nota técnica (nº 2706/2018 CGJUD/SE/GAB/MS), o Ministério da Saúde. Disponível em:  
<[https://sei.saude.gov.br/sei/documento\\_consulta\\_externa.php?id\\_acesso\\_externo=26156&id\\_documento=4986148&infra\\_hash=af4219d779c00c55e656f999b5870b12](https://sei.saude.gov.br/sei/documento_consulta_externa.php?id_acesso_externo=26156&id_documento=4986148&infra_hash=af4219d779c00c55e656f999b5870b12)>
2. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose - Portaria SAS/MS nº 451 de 09/06/2014. (Republicado em 09/06/2014) (Retificado em 18/06/2014)
3. Registro ANVISA Fortéo®. Disponível em <[www.smerp.com.br](http://www.smerp.com.br)>
4. Forteo® (teriparatide). Bula. Disponível em: <<https://accessdata.fda.gov>>
5. Teriparatida para o tratamento da Osteoporose. Ficha técnica sobre medicamentos. CONITEC. <http://conitec.gov.br>.09.01.2015.
6. Sebastião Cezar Radominski et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Reumatol* 2017; 57(S 2):S452–S466.
7. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis — 2016. *ENDOCRINE PRACTICE* Vol 22 (Suppl 4) September 2016.
8. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001; 344:1434–41.
9. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med*. 2004; 164:2024–30.
10. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353:555-65.
11. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017; 166:818-839. doi:10.7326/M15-1361.



12. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. ArchOsteoporos (2017) 12: 43. DOI 10.1007/s11657-017-0324-5
13. Dennis M. Black, Ph.D., John P. Bilezikian, M.D., Kristine E. Ensrud, M.D., M.P.H., Susan L. Greenspan, M.D. Lisa Palermo, M.A., Trisha Hue, M.A., Thomas F. Lang, Ph. D., Joan A. McGowan, Ph.D., and Clifford J. Rosen, M.D. for the PaTH Study Investigators\*. One Year of Alendronate after One Year of Parathyroid Hormone (1–84) for Osteoporosis. N Engl J Med 2005; 353:555-65.