Nota Técnica 347884

Data de conclusão: 14/05/2025 20:08:42

Paciente

Idade: 86 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Nova Hartz/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 Novo Hamburgo

Tecnologia 347884-A

CID: J45 - Asma

Diagnóstico: Asma

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 GLICOPIRRÔNIO + DIPROPIONATO DE BECLOMETASONA + FUMARATO DE FORMOTEROL DI-HIDRATADO

Via de administração: VO

Posologia: Dipropionato de beclometasona, Fumarato de formoterol e Brometo de Glicopirrônio 100/6/12,5mcg. Inalar 2 jatos, duas vezes ao dia. Uso inalatório e contínuo.

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 GLICOPIRRÔNIO + DIPROPIONATO DE BECLOMETASONA + FUMARATO DE FORMOTEROL DI-HIDRATADO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para tratamento de asma, o SUS disponibiliza beclometasona, budesonida, fenoterol, formoterol, formoterol/ budesonida, salbutamol, salmeterol, prednisona e prednisolona. Para determinados fenótipos, estão disponíveis também o omalizumabe e o mepolizumabe (1).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BROMETO DE GLICOPIRRÔNIO + DIPROPIONATO DE BECLOMETASONA + FUMARATO DE FORMOTEROL DI-HIDRATADO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BROMETO DE GLICOPIRRÔNIO + DIPROPIONATO DE BECLOMETASONA +

FUMARATO DE FORMOTEROL DI-HIDRATADO

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 GLICOPIRRÔNIO + DIPROPIONATO DE BECLOMETASONA + FUMARATO DE FORMOTEROL DI-HIDRATADO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: As tecnologias pleiteadas contemplam três classes diferentes de medicamentos. A beclometasona é um corticosteroide inalatório que exerce ação anti-inflamatória. O glicopirrônio 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 formoterol 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 (5,6).
A eficácia e a segurança da terapia tripla com associação em dose fixa de dipropionato de beclometasona (BDP), fumarato de formoterol (FF) e glicopirrônio (G) no tratamento da asma não controlada foi avaliada por dois ensaios clínicos randomizados (ECRs), multicêntricos, de fase III, os estudos TRIMARAN e TRIGGER (7). Foram incluídos indivíduos adultos com histórico de uma ou mais exacerbações no último ano e tratamento prévio com CI (dose média no TRIMARAN e dose alta no TRIGGER) + LABA em dose estável, há pelo menos 4 semanas anteriores ao ingresso no estudo. Em ambos os ensaios os desfechos co-primários foram a mudança em relação à linha do volume expiratório forçado pré-dose no primeiro segundo (VEF1) aferido na semana 26 e taxa anual de exacerbações moderadas e graves, ao longo de 52 semanas.
No estudo TRIMARAN, 1.155 participantes foram randomizados ao grupo terapia tripla "fechada" com BDP/FF/G (100 ?g/6 ?g/10 ?g) ou terapia dupla "fechada" com BDP/FF (100 ?g/6 ?g), administradas por duas inalações, duas vezes ao dia. Ao final dos períodos, observou-se melhora de 57mL (IC95% 15 a 99; p=0,0080) no VEF1 pré-dose do grupo terapia tripla, quando comparado ao grupo terapia dupla, enquanto a taxa de exacerbações moderadas e graves foi reduzida em 15% (Rate Ratio (RR) 0,85 IC95% 0,73 a 0,99; p=0,033). Já no estudo TRIGGER, 1.437 participantes foram aleatoriamente designados a três grupos: terapia tripla "fechada" com BDP/FF/G (200 ?g/6 ?g/10 ?g) ou terapia dupla "fechada" com BDP/FF (200 ?g/6 ?g), ambas administradas em duas inalações, duas vezes ao dia, ou terapia tripla "aberta", sem cegamento, com BDP/FF (200 ?g/6 ?g) duas inalações, duas vezes ao dia, em uso combinado com tiotrópio 2,5 ?g, duas inalações, uma vez ao dia. É importante ressaltar que no estudo TRIGGER, os três grupos receberam o dobro da dose de corticoide ofertada no estudo TRIMARAN. Na semana 26, o VEF1 pré-dose do grupo terapia tripla "fechada" (BDP/FF/G) foi superior em 73mL (IC95% 26 a 120; p=0,0025), quando comparado ao grupo

terapia dupla. Observe que essa variação de 57mL detectado no estudo TRIMARAN, para 73mL no TRIGGER, se dá em um cenário em que apenas a dose de corticoide foi aumentada nos grupos. Para o mesmo desfecho não foi identificado diferença entre terapia tripla e terapia dupla+tiotrópio (?45 mL IC95% ?103 a 13; p=0,13). A taxa de exacerbações moderadas e graves, ao longo das 52 semanas, não foi diferente entre os grupos (BDP/FF/G versus BDP/FF: RR 0,88 IC95% 0,75 a 1,03; p=0,1 e BDP/FF/G versus BDP/FF+tiotrópio: RR 1,07 IC95% 0,88 a 1,30; p=0,50), demonstrando ausência de superioridade da terapia tripla em relação à dupla e tripla com BDP/FF+tiotrópio (7).

Os cincos grupos, ao longo dos dois estudos, apresentaram melhora, em relação ao valores da linha de base, nos sintomas e controle da asma e no uso de medicação de resgate, sendo estas semelhantes no TRIMARAN para os grupos BDF/FF/G e BDP/FF e no TRIGGER uma melhora no grupo BDP/FF/G, quando comparado ao grupo BDP/FF, a partir da semana 13. Em ambos os estudos, os grupos apresentaram proporção de eventos adversos relacionados ao tratamento semelhantes, sendo a maioria de gravidade leve ou moderada. Ainda, cabe mencionar que os ECRs foram financiados pelo fabricante da tecnologia em teste, tendo este papel atuante na análise dos dados, supervisão da condução dos ensaios e elaboração do relatório do estudo, configurando importante conflito de interesse (7).

Resultados pouco satisfatórios foram igualmente encontrados por revisão sistemática (RS) e metanálise em rede conduzida pela Cochrane, em 2022 (8). Diversas comparações entre terapias dupla (ICS/LABA) e tripla (ICS/LABA/LAMA), com doses variáveis de CI, avaliaram a efetividade e a segurança destas tecnologias no tratamento de adultos e adolescentes com asma não controlada. Entretanto, cabe destacar que nesta RS nenhum dos estudos incluídos utilizou especificamente a tecnologia pleiteada (BDP/FF/G), mas sim terapias triplas com fármacos das respectivas classes CI/LABA/LAMA, os quais os três medicamentos da tecnologia em análise também fazem parte. Os achados demonstram que a terapias triplas com dose média (M) e alta (A) de CI, quando comparado à terapia dupla (MCI/LABA), reduz as exacerbações de asma que requerem tratamento com esteroides (Hazard Ratio (HR) 0,84; intervalo de credibilidade (CrI) de 95% 0,71 a 0,99), mas não as hospitalizações relacionadas à asma (HR 0,69 Crl 95% 0,58 a 0,82) (evidência de alta certeza). Dessa forma, considerou-se que a terapia tripla resulta em discreta ou nenhuma diferença clinicamente importante nos sintomas da asma ou na qualidade de vida, quando comparada à terapia dupla.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
BROMETO DE GLICOPIRRÔNIO; DIPROPIONATO DE BECLOMETASONA;FUMARATO DE FORMOTEROL DI-HIDRATADO	(100,0 + 6,013 +12,5) MCG SOL AER INAL OR CT FR AL X 120 ACIONAMENTOS + DISP INAL		R$ 271,56	R$ 3.530,28

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de

21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O dipropionato de beclometasona associado ao fumarato de formoterol e brometo de glicopirrônio é produzido e comercializado pelo laboratório Chiesi Farmacêutica Ltda., sob o nome comercial Trimbow®, na forma farmacêutica de solução aerossol, em frascos com 60 ou 120 doses (jatos). Em consulta ao painel CMED, em junho de 2024, e com os dados da prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo para o primeiro ano de tratamento.
Não foram localizados estudos de custo-efetividade sobre o uso da tecnologia pleiteada na condição em questão, tampouco análise econômica emitida por agência reguladora nacional ou internacional.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: em pacientes já em uso de corticoide inalatório e beta agonista de longa duração, benefício indeterminado no controle da asma (diminuição de exacerbações) e melhora discreta em parâmetros de função pulmonar.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: BROMETO DE GLICOPIRRÔNIO + DIPROPIONATO DE BECLOMETASONA + FUMARATO DE FORMOTEROL DI-HIDRATADO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Até o momento, poucos estudos avaliaram o efeito do uso da terapia tripla de dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol e brometo de glicopirrônio em um único inalador para tratamento da asma não controlada. Destes, resultaram evidências científicas que demonstram benefício clínico indeterminado no controle da asma (diminuição de exacerbações) e discreta melhora em parâmetros de função pulmonar.
Além disso, não foi localizado qualquer estudo que tenha avaliado o efeito do esquema terapêutico prescrito nos laudos médico para o contexto em tela: uso combinado de brometo de tiotrópio com a associação farmacológica de dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol e brometo de glicopirrônio, configurando ausência de evidência que apoie essa prática clínica. Ressalta-se que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma, publicado em 2023 pelo Ministério da Saúde, traz recomendações de fármacos para as etapas I a V do tratamento (1).
Por fim, considera-se que diante de um cenário de benefício clínico indeterminado, um parecer diferente do emitido nesta nota técnica, significaria prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade, acarretando prováveis prejuízos indiretos à população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. 2023 Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2023/portaria-conjunta-saes-sectics-no-32-pcdt-asma.pdf

2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Internet]. 2022. Disponível em: www.ginasthma.org

3. Menezes AMB, Wehrmeister FC, Horta B, Szwarcwald CL, Vieira ML, Malta DC. Prevalência de diagnóstico médico de asma em adultos brasileiros: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. Revista Brasileira de Epidemiologia. 2015;18:204–13.

4. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM de, Cançado JED, Rubin AS, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia-2020. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2020;46(1).

5. 2020 Gold Reports. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. Disponível em: https://goldcopd.org/gold-reports/

6. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2021.

7. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. Lancet. 2019;394(10210):1737-1749. doi:10.1016/S0140-6736(19)32215-9

8. Oba Y, Anwer S, Maduke T, Patel T, Dias S. Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2022;12(12):CD013799. doi:10.1002/14651858.CD013799.pub2

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Inicialmente, cabe observar que Trimbow®, Spiriva Respimat® e Benicar®, são medicamentos designados pelas suas marcas comerciais, em desacordo com os Enunciados 12, 15 e 67 das Jornadas de Direito da Saúde do Conselho Nacional de Justiça. Por essa razão, serão tratados neste documento como dipropionato de beclometasona em associação com fumarato de formoterol e brometo de glicopirrónio, brometo de tiotrópio e olmesartana medoxomila, respectivamente.
A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de asma grave refratária ao tratamento habitual, encontrando-se atualmente em uso de brometo de tiotrópio e dipropionato de beclometasona em associação com fumarato de formoterol e brometo de glicopirrônio.

Também é descrito a presença de obesidade, hipertensão essencial primária, dislipidemia com risco cardiovascular elevado, insuficiência cardíaca diastólica e episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos, em tratamento farmacológico com clopidogrel, rosuvastatina, espironolactona, amiodarona, furosemida, olmesartana, domperidona, orlistate e pantoprazol. Não consta nos autos do processo informações detalhadas sobre os fármacos já utilizados para o tratamento da asma, assim como dose, tempo de uso e resultados alcançados, que caracterizem o diagnóstico clínico de asma grave, conforme previsto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da condição (1) (Evento 1 LAUDO6, RECEIT8; Evento 6 EMENDAINIC1; Evento 8 DESPADEC1). Neste contexto é pleiteado dipropionato de beclometasona em associação com fumarato de formoterol e brometo de glicopirrônio, orlistate, brometo de tiotrópio, rosuvastatina, pantoprazol, furosemida, olmesartana medoxomila, domperidona e escitalopram.

Esta nota técnica versará sobre o pleito de dipropionato de beclometasona em associação com fumarato de formoterol e brometo de glicopirrônio para o tratamento da asma. As avaliações referentes aos demais medicamentos constam em notas técnicas ou manifestações independentes, juntadas aos autos neste mesmo evento.

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores que se caracteriza, clinicamente, por aumento da responsividade dessas vias a diferentes estímulos, com consequente obstrução ao fluxo aéreo, de forma recorrente e, tipicamente, reversível. O seu diagnóstico se dá mediante a combinação de critérios clínicos e funcionais, obtidos por anamnese, exame físico e exames de função pulmonar (espirometria) (1). De acordo com o relatório GINA, de 2022, a prevalência mundial de asma varia de 1 a 18%, representando mais de 330 milhões de pessoas afetadas. Destes, estima-se que 5 a 10% dos casos sejam de asma grave (2). No Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) conduzida em 2013, estimou a prevalência de diagnóstico médico de asma na população adulta brasileira em 4,4% (3).

O objetivo do tratamento da asma é a melhora da qualidade de vida, obtida pelo controle dos sintomas e melhora ou estabilização da função pulmonar (1).

A fim de facilitar a compreensão do restante da presente nota técnica, descrevemos aqui os principais grupos farmacológicos utilizados no tratamento da asma e seus representantes (em negrito estão aqueles disponíveis no SUS):

- ICS ou CI (Inhaled corticosteroids): corticosteroides inalatórios (budesonida, beclometasona, fluticasona, mometasona).
- SABA (short-acting beta-2 agonists): broncodilatadores agonistas adrenérgicos de curta ação (salbutamol, fenoterol, levalbuterol, terbutalina).
- LABA (long-acting beta-2 agonists): broncodilatadores agonistas adrenérgicos de ação longa (salmeterol, formoterol, olodaterol, indacaterol, arformoterol). Ainda, vilanterol, sendo esse disponível apenas em apresentações combinadas com representantes de outras classes.
- SAMA (short-acting muscarinic antagonist): broncodilatadores antimuscarínicos de ação curta (brometo de ipratrópio).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma o tratamento é divido em etapas de escalonamento (1). Na etapa I o tratamento preferencial é CI + formoterol em doses

baixas. Na etapa II preconiza-se o uso de doses baixas diárias de CI + SABA de resgate ou a combinação de CI + formoterol intermitente e medicamento de resgate sempre que for necessário. Na etapa III, o tratamento preconizado é a associação de CI em baixa dose + LABA diária + SABA de resgate ou CI em dose baixa + formoterol de manutenção. Na etapa IV, o tratamento preferencial é CI em dose média + LABA em dose fixa diária + SABA de resgate ou CI dose média + formoterol de manutenção, diariamente e CI dose baixa + formoterol de resgate. Na etapa V, o tratamento preferencial é CI em dose alta + LABA em dose fixa diária + SABA de resgate ou CI em dose alta + formoterol em dose fixa diária de manutenção e CI dose baixa + formoterol de resgate. Em pacientes não controlados com esse tratamento, está indicado associar outro medicamento controlador como um imunobiológico. Em casos de difícil manejo, as Recomendações para o Manejo da Asma, da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, sugerem a adição de brometo de tiotrópio ou de montelucaste ao esquema de CI e LABA (4).

Tecnologia 347884-B

CID: J45 - Asma

Diagnóstico: Asma

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 TIOTRÓPIO MONOIDRATADO

Via de administração: VO

Posologia: Brometo de tiotrópio, inalar 2 jatos uma vez ao dia. Uso inalatório e contínuo.

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 TIOTRÓPIO MONOIDRATADO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para tratamento de asma, o SUS disponibiliza beclometasona, budesonida, fenoterol, formoterol, formoterol/ budesonida, salbutamol, salmeterol, prednisona e prednisolona. Para determinados fenótipos, estão disponíveis também o omalizumabe e o mepolizumabe (1).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BROMETO DE TIOTRÓPIO MONOIDRATADO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BROMETO DE TIOTRÓPIO MONOIDRATADO

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 TIOTRÓPIO MONOIDRATADO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O brometo de tiotrópio é um agente antimuscarínico específico de longa duração, comumente denominado anticolinérgico. Apresenta afinidade similar aos subtipos de receptores muscarínicos M1 ao M5. Nas vias aéreas, a inibição de receptores M3 promove relaxamento da musculatura lisa. A longa duração do efeito é provavelmente devido à sua dissociação muito lenta dos receptores M3. Por ser um anticolinérgico N-quaternário, o tiotrópio é tipicamente bronco-seletivo quando administrado por inalação, demonstrando uma margem terapêutica aceitável antes de

apresentar efeitos anticolinérgicos sistêmicos (5–8).
Revisão sistemática e meta-análise do grupo Cochrane investigou a eficácia e a segurança da adição de antagonista muscarínico de ação prolongada, como o brometo de tiotrópio, a esquema de tratamento similar ao utilizado pela parte autora (?2-agonistas de ação prolongada e corticosteróides inalatórios) em adultos com asma não controlada (9). Foram incluídos exclusivamente ensaios clínicos randomizados com, pelo menos, 12 semanas de duração. Foram encontrados quatro estudos comparando antagonista muscarínico de ação prolongada, como o tiotrópio, com placebo em participantes em uso de ?2-agonistas de ação prolongada e corticosteróides inalatórios, totalizando 1.197 participantes. O brometo de tiotrópio foi prescrito na dose de 5 mcg ao dia. Depois de um período de seguimento entre 48 e 52 semanas, o brometo de tiotrópio não reduziu o número de exacerbações quando comparado ao grupo controle (Razão de Chances/RC de 0,76; IC95% 0,57 a 1,02). Se considerado que apenas diferenças superiores a 0,5 pontos na escala Asthma Quality of Life Questionnaire são clinicamente relevantes, tem-se que brometo de tiotrópio não alterou a qualidade de vida dos participantes (diferença média de 0,09; IC95% -0,03 a 0,20). Por fim, o impacto do brometo de tiotrópio em desfechos graves, como mortalidade, foi inconsistente (RC 0,60; IC95% 0,24 a 1,47).
Em seu recente relatório, a CONITEC fez ampla avaliação da literatura acerca do uso tiotrópio em pacientes com asma (5). Em resumo, conclui-se que a literatura disponível dá suporte ao uso do tiotrópio como um complemento ao padrão de tratamento em pessoas com asma moderada e grave, com controle inadequado da doença. Esses tratamentos melhoram o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e o controle da asma. Não houve, no entanto, diferença observada para os desfechos exacerbações, exacerbação com hospitalização, qualidade de vida e uso de corticosteroide oral. Os efeitos adversos foram semelhantes naqueles que usaram tiotrópio e que não o utilizaram. A qualidade das evidências foi considerada alta para a maior parte dos desfechos (função pulmonar, qualidade de vida, controle de sintomas e efeitos adversos) na população adulta, e baixa a moderada para evidência referente a crianças e adolescentes. Frente a estes dados, a comissão recomendou a não incorporação do medicamento para asma.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
Brometo de tiotrópio	2,5 MCG DOSE SOL INAL CT FR PLAS 4ML (60 DOSES) + RESPIMAT	13	R$ 283,34	R$ 3.683,42

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O brometo de tiotrópio é produzido e comercializado pelo Boehringer Ingelheim do Brasil

Química e Farmacêutica Ltda, sob nome comercial Spiriva Respimat®, na forma farmacêutica de solução para inalação em frascos de 4mL (60 doses). Em consulta ao painel CMED, em junho de 2024, e com os dados da prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo para o primeiro ano de tratamento.
Devido à ausência de diferença de eficácia em desfechos clínicos, o parecer divulgado pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do governo britânico, não estimou custo-efetividade; a recomendação atual do NICE inclui possibilidade de teste de uso de um antagonista de longa duração do receptor muscarínico como opção em pacientes sem controle de sintomas com uso das demais opções disponíveis, citando também as opções de aumento da dose de corticóide e encaminhamento à especialista terciário (6). Contudo, estudo publicado na perspectiva do sistema de saúde britânico, calculou que a adição de tiotrópio ao tratamento basal de pacientes com asma não controlada resulta em 0,24 QALYs ganhos, gerando uma razão de custo efetividade incremental de £ 21.906 por QALY (10,11).
No relatório da CONITEC, por não ter sido identificada diferença significativa entre os desfechos de eficácia e segurança com grupos tratados com e sem tiotrópio, foi realizada uma análise de custo-minimização, que resultou em custo médio por indivíduo ao ano de R$ 2.566,80. A análise de impacto orçamentário estimou que impacto incremental de R$ 981.009.093,38 a uma taxa de difusão de 30% a 50% e de R$ 1.715.357.742,83 com difusão de 60% a 80%, em cinco anos (2021-2025). Já considerando o preço proposto pela empresa fabricante do medicamento no relatório nº 585 da CONITEC, o impacto incremental poderia variar de cerca de R$ 578,5 milhões a R$ 1 bilhão, em cinco anos (5). O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma, publicado em 2023 pelo Ministério da Saúde, traz recomendações de fármacos para as etapas I a V do tratamento (1).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: em pacientes já em uso de corticoide inalatório e beta agonista de longa duração, ausência de benefício no controle da asma (diminuição de exacerbações) e qualidade de vida.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: BROMETO DE TIOTRÓPIO MONOIDRATADO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar de haver evidência de elevada qualidade metodológica avaliando eficácia do brometo de tiotrópio em pacientes com diagnóstico de asma não controlada, em uso de ?2-agonistas de ação prolongada e corticosteróides inalatórios, estas demonstram ausência de efetividade em desfechos clínicos.
Da mesma forma, a CONITEC, comissão responsável pela incorporação de novas tecnologias no sistema público de saúde, ao avaliar especificamente a tecnologia pleiteada para a condição descrita, concluiu pela recomendação de não incorporação do brometo de tiotrópio ao SUS, devido ao seu elevado impacto orçamentário e ausência de benefício na exacerbação da doença, exacerbação com hospitalização, qualidade de vida e uso de corticosteroide oral.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. 2023 Disponívelem:https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2023/portaria-conjunta-saes-sectics-no-32-pcdt-asma.pdf
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Internet]. 2022. Disponível em: www.ginasthma.org
3. Menezes AMB, Wehrmeister FC, Horta B, Szwarcwald CL, Vieira ML, Malta DC. Prevalência de diagnóstico médico de asma em adultos brasileiros: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. Revista Brasileira de Epidemiologia. 2015;18:204–13.
4. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM de, Cançado JED, Rubin AS, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia-2020. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2020;46(1).
5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação número 612. Tiotrópio para tratamento da asma moderada e grave em pacientes adultos e crianças (com idade de 6 anos ou mais). 2021.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: tiotropium (Spiriva Respimat). [Internet]. 2015. Disponível em: https://www.nice.org.uk/advice/esnm55/resources/asthma-tiotropium-spiriva-respimat-pdf-1502681046435781
7. Adams KS, Lowe DK. Tiotropium for adults with inadequately controlled persistent asthma. Annals of Pharmacotherapy. 2013;47(1):117–23.
8. Price D, Kaplan A, Jones R, Freeman D, Burden A, Gould S, et al. Long-acting muscarinic antagonist use in adults with asthma: real-life prescribing and outcomes of add-on therapy with tiotropium bromide. Journal of asthma and allergy. 2015;8:1.
9. Kew KM, Dahri K. Long?acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long?acting beta 2?agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. Cochrane database of systematic reviews. 2016;(1).
10. Willson J, Bateman ED, Pavord I, Lloyd A, Krivasi T, Esser D. Cost effectiveness of tiotropium in patients with asthma poorly controlled on inhaled glucocorticosteroids and long-acting ?-agonists. Applied health economics and health policy. 2014;12(4):447–59.
11. Domínguez-Ortega J, Phillips-Anglés E, Barranco P, Quirce S. Cost-effectiveness of asthma therapy: a comprehensive review. Journal of Asthma. 2015;52(6):529–37.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Inicialmente, cabe observar que Trimbow®, Spiriva Respimat® e Benicar®, tratam-se de medicamentos designados pelas suas marcas comerciais, em desacordo com os Enunciados 12, 15 e 67 das Jornadas de Direito da Saúde do Conselho Nacional de Justiça. Por essa razão, serão tratados neste documento como dipropionato de beclometasona em associação com fumarato de formoterol e brometo de glicopirrônio, brometo de tiotrópio e olmesartana medoxomila, respectivamente.
A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de asma grave refratária ao tratamento habitual, encontrando-se atualmente em uso de brometo de tiotrópio e dipropionato de beclometasona em associação com fumarato de formoterol e brometo de glicopirrônio. Também é descrito a presença de obesidade, hipertensão essencial primária, dislipidemia com risco cardiovascular elevado, insuficiência cardíaca diastólica e episódio depressivo grave sem

sintomas psicóticos, em tratamento farmacológico com clopidogrel, rosuvastatina, espironolactona, amiodarona, furosemida, olmesartana, domperidona, orlistate e pantoprazol. Não consta nos autos do processo informações detalhadas sobre os fármacos já utilizados para o tratamento da asma, assim como dose, tempo de uso e resultados alcançados, que caracterizem o diagnóstico clínico de asma grave, conforme previsto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da condição (1) (Evento 1 LAUDO6, RECEIT8; Evento 6 EMENDAINIC1; Evento 8 DESPADEC1). Neste contexto, é pleiteado brometo de tiotrópio, dipropionato de beclometasona em associação com fumarato de formoterol e brometo de glicopirrônio, orlistate, rosuvastatina, pantoprazol, furosemida, olmesartana medoxomila, domperidona e escitalopram.

Esta nota técnica versará sobre o pleito de brometo de tiotrópio para o tratamento da asma. As avaliações referentes aos demais medicamentos constam em notas técnicas ou manifestações independentes, juntadas aos autos neste mesmo evento.

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores que se caracteriza, clinicamente, por aumento da responsividade dessas vias a diferentes estímulos, com consequente obstrução ao fluxo aéreo, de forma recorrente e, tipicamente, reversível. O seu diagnóstico se dá mediante a combinação de critérios clínicos e funcionais, obtidos por anamnese, exame físico e exames de função pulmonar (espirometria) (1). De acordo com o relatório GINA, de 2022, a prevalência mundial de asma varia de 1 a 18%, representando mais de 330 milhões de pessoas afetadas. Destes, estima-se que 5 a 10% dos casos sejam de asma grave (2). No Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) conduzida em 2013, estimou a prevalência de diagnóstico médico de asma na população adulta brasileira em 4,4% (3).

O objetivo do tratamento da asma é a melhora da qualidade de vida, obtida pelo controle dos sintomas e melhora ou estabilização da função pulmonar (1).

A fim de facilitar a compreensão do restante da presente nota técnica, descrevemos aqui os principais grupos farmacológicos utilizados no tratamento da asma e seus representantes (em negrito estão aqueles disponíveis no SUS):

- ICS ou CI (Inhaled corticosteroids): corticosteroides inalatórios (budesonida, beclometasona, fluticasona, mometasona).
- SABA (short-acting beta-2 agonists): broncodilatadores agonistas adrenérgicos de curta ação (salbutamol, fenoterol, levalbuterol, terbutalina).
- LABA (long-acting beta-2 agonists): broncodilatadores agonistas adrenérgicos de ação longa (salmeterol, formoterol, olodaterol, indacaterol, arformoterol). Ainda, vilanterol, sendo esse disponível apenas em apresentações combinadas com representantes de outras classes.
- SAMA (short-acting muscarinic antagonist): broncodilatadores antimuscarínicos de ação curta (brometo de ipratrópio).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma o tratamento é divido em etapas de escalonamento (1). Na etapa I o tratamento preferencial é CI + formoterol em doses baixas. Na etapa II preconiza-se o uso de doses baixas diárias de CI + SABA de resgate ou a combinação de CI + formoterol intermitente e medicamento de resgate sempre que for necessário. Na etapa III, o tratamento preconizado é a associação de CI em baixa dose +

LABA diária + SABA de resgate ou CI em dose baixa + formoterol de manutenção. Na etapa IV, o tratamento preferencial é CI em dose média + LABA em dose fixa diária + SABA de resgate ou CI dose média + formoterol de manutenção, diariamente e CI dose baixa + formoterol de resgate. Na etapa V, o tratamento preferencial é CI em dose alta + LABA em dose fixa diária + SABA de resgate ou CI em dose alta + formoterol em dose fixa diária de manutenção e CI dose baixa + formoterol de resgate. Em pacientes não controlados com esse tratamento, está indicado associar outro medicamento controlador como um imunobiológico. Em casos de difícil manejo, as Recomendações para o Manejo da Asma, da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, sugerem a adição de brometo de tiotrópio ou de montelucaste ao esquema de CI e LABA (4).

Tecnologia 347884-C

CID: E66 - Obesidade

Diagnóstico: Obesidade

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: ORLISTATE

Via de administração: VO

Posologia: Orlistate 120mg, tomar 1 comprimido 2 vezes ao dia, junto ao almoço e jantar. Uso oral e contínuo.

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: ORLISTATE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Sobrepeso e Obesidade em adultos há orientações sobre alimentação, atividade física, suporte psicológico e práticas Integrativas e complementares em Saúde. Além disso, o SUS dispõe de portaria acerca do tratamento cirúrgico da obesidade (4).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ORLISTATE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ORLISTATE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ORLISTATE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O orlistate é um medicamento que atua inibindo as lipases gástricas e pancreáticas no lúmen do trato gastrointestinal para diminuir a absorção sistêmica da gordura proveniente da dieta. Em vários ensaios com duração de até dois anos, o orlistate foi mais eficaz do que a dieta isolada para redução de peso e manutenção do peso perdido. O tratamento com orlistate também resulta em melhorias modestas no colesterol total, na lipoproteína de baixa densidade, na pressão arterial e nas concentrações de glicose e insulina em jejum. Os principais efeitos adversos são

gastrointestinais, geralmente ocorrem no início da terapia e tendem a diminuir com a manutenção do tratamento (5).
Em seu recente relatório, a CONITEC fez ampla revisão sistemática da literatura sobre o uso do orlistate no tratamento da obesidade (3). Por meio das estratégias de busca, nas bases Medline (via Pubmed) e Embase, foram recuperadas 15 revisões sistemáticas, que incluíram no total 88 ensaios clínicos randomizados (ECR) e mais 6 ECR não contemplados nas revisões. A evidência recuperada revela uma diferença média de perda de 2 a 3 kg num período de ao menos seis meses com a utilização do orlistate em relação ao placebo ou a cuidados/aconselhamentos mínimos. Essa magnitude de efeito foi estatisticamente significativa em quase todos os estudos; porém, a perda de peso pós-seguimento foi inferior a 5-10%, que é o limiar de perda de peso clinicamente significativo. Somado a isso, houve aumento estatisticamente significativo de efeitos adversos gastrointestinais e altas taxas de abandono nos estudos avaliados. A evidência de maior qualidade recuperada aponta apenas para uma tendência de emagrecimento de 5-10% do peso com o uso de orlistate quando combinado às intervenções comportamentais, o que sugere que o tratamento farmacológico não deve ser implementado isoladamente na ausência de outras medidas não farmacológicas.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
Orlistate	120 MG CAP GEL18 DURA CT BL AL PLAS TRANS X 42		R$ 206,23	R$ 3.712,14

Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O orlistate é produzido por diversos laboratórios farmacêuticos. Em consulta ao painel CMED em junho de 2024 e de acordo com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima com custo para o primeiro ano de tratamento.
Em seu recente relatório, a CONITEC fez avaliação econômica do uso de orlistate no tratamento da obesidade (3). O uso do orlistate associado à dieta e exercício físico comparado a medidas não farmacológicas isoladas (sem intervenção farmacológica ou placebo associados à dieta e ao exercício físico) resultou em custo incremental de R$ 1.512,00 e efetividade incremental de 0,18 por paciente (18% a mais de probabilidade de redução de 10% do peso corporal basal no grupo que recebeu o orlistate). Deste modo, a RCEI foi de R$ 8.400,00 para cada paciente adicional com perda ponderal ? 10%. Considerando a alta prevalência de sobrepeso e obesidade, a incorporação do orlistate resultaria em grande impacto orçamentário, o que demandou a realização de diferentes cenários. Inicialmente foram realizados 4 cenários: no cenário 1, em que 100% dos pacientes têm acesso e utilizam orlistate (120 mg, 3 vezes ao dia), o impacto em cinco anos seria de R$ 660.229.935.815,52. No cenário 2, em que o acesso e uso do medicamento são variáveis, de 30 a 50%, o impacto orçamentário seria de R$

264.789.501.395,83 ao final de cinco anos.
6.4 Conclusão técnica: desfavorável.
6.5 Justificativa:
Há evidência científica demonstrando que o uso de orlistate em pacientes com obesidade leva a perda de peso corporal (de 2 a 3 kg), em comparação ao uso de placebo ou cuidados/aconselhamentos mínimos. É discutível se esta perda de peso pode ser considerada clinicamente significativa. Há, em contraposição, aumento estatisticamente significativo de eventos adversos gastrointestinais e altas taxas de abandono nos estudos avaliados devido a estes eventos.
Além disso, por se tratar de doença prevalente, o uso de orlistate em indivíduos com sobrepeso ou obesos ocasionaria alto impacto orçamentário no SUS, mesmo visando o uso em população restrita e o alcance dos melhores resultados de eficácia e adesão ao tratamento.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: perda de peso em torno de 2 a 3 kg a mais, comparado ao uso de placebo ou cuidados/aconselhamentos mínimos.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: ORLISTATE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência científica demonstrando que o uso de orlistate em pacientes com obesidade leva a perda de peso corporal (de 2 a 3 kg), em comparação ao uso de placebo ou cuidados/aconselhamentos mínimos. É discutível se esta perda de peso pode ser considerada clinicamente significativa. Há, em contraposição, aumento estatisticamente significativo de eventos adversos gastrointestinais e altas taxas de abandono nos estudos avaliados devido a estes eventos.
Além disso, por se tratar de doença prevalente, o uso de orlistate em indivíduos com sobrepeso ou obesos ocasionaria alto impacto orçamentário no SUS, mesmo visando o uso em população restrita e o alcance dos melhores resultados de eficácia e adesão ao tratamento.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. 2026. Disponível em: https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/16/Boletim-epidemiologicoSVS-16.pdf

2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Sobrepeso e Obesidade em adultos. Outubro de 2020. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20201113_pcdt_sobrepeso_e_obesidade_em_adultos_29_10_2020_final.pdf

3. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec. Orlistate para a redução de peso em indivíduos com sobrepeso ou obesidade. Relatório de recomendação No 523, Março/2020. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_orlistate_sobrepeso_obesidade_523_2020_FINAL.pdf

4. BRASIL. Portaria de Consolidação no 3, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as redes do Sistema Único de Saúde. Anexo IV - Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças, Anexo 1 – Diretrizes gerais para o tratamento cirúrgico da obesidade. 2017. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0003_03_10_2017.html

5. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. Pharmacotherapy. 2000 Mar;20(3):270-9.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Inicialmente, cabe observar que Trimbow®, Spiriva Respimat®, Benicar®, tratam-se de medicamentos designados pelas suas marcas comerciais, em desacordo com os Enunciados 12, 15 e 67 das Jornadas de Direito da Saúde do Conselho Nacional de Justiça. Por essa razão, serão tratados neste documento como dipropionato de beclometasona em associação com fumarato de formoterol e brometo de glicopirrônio, brometo de tiotrópio e olmesartana medoxomila, respectivamente.
A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de obesidade, com presença de dispneia ao exercício físico, secundária ao diagnóstico de asma. Não são apresentados dados antropométricos de peso e altura ou índice de massa corporal, que corroborem o diagnóstico clínico da obesidade. Também é descrito que a parte possui hipertensão essencial primária, dislipidemia com risco cardiovascular elevado, insuficiência cardíaca diastólica e episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos. No momento, encontra-se em tratamento farmacológico com orlistate para o manejo da obesidade e em uso de dipropionato de beclometasona em associação com fumarato de formoterol e brometo de glicopirrônio, clopidogrel, brometo de tiotrópio, rosuvastatina, espironolactona, amiodarona, furosemida, olmesartana, domperidona e pantoprazol para as demais patologias. Não consta nos autos do processo informações sobre quais tratamentos para obesidade já foram utilizados, assim como quais resultados foram alcançados (Evento 1 LAUDO6, RECEIT8; Evento 6 EMENDAINIC1; Evento 8 DESPADEC1). Neste contexto, é pleiteado tratamento com o orlistate, dipropionato de beclometasona em associação com fumarato de formoterol e brometo de glicopirrônio, brometo de tiotrópio, rosuvastatina, pantoprazol, furosemida, olmesartana medoxomila, domperidona e escitalopram.
Esta nota técnica versará sobre o pleito de orlistate para o tratamento da obesidade. As avaliações referentes aos demais medicamentos constam em notas técnicas ou manifestações independentes, juntadas aos autos neste mesmo evento.
No mundo, sobrepeso e obesidade afetam mais de 2 bilhões de adultos, e a prevalência quase triplicou nos últimos 40 anos. De acordo com dados da Vigilância de Fatores de Risco e

Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) de 2019, a prevalência da obesidade em adultos no Brasil aumentou 72% nos últimos treze anos, saindo de 11,8% em 2006 para 20,3% em 2018. Mais da metade da população brasileira, 55,4%, tem excesso de peso. Observou-se aumento de 30% quando comparado com percentual de 42,6% no ano de 2006 (1). A obesidade compromete a qualidade e reduz a expectativa de vida do indivíduo. Além disso, ela impacta a sociedade com aumento dos gastos diretos em saúde, bem como dos custos indiretos, associados à perda de produtividade (2).
O diagnóstico de sobrepeso ou obesidade é clínico, com base na estimativa do índice de massa corporal (IMC), que é dado pela relação entre o peso e a altura do indivíduo. Além de medidas antropométricas, a avaliação do sobrepeso e da obesidade deve buscar identificar suas causas e complicações, bem como potenciais barreiras ao tratamento. Esta avaliação leva em consideração anamnese, com coleta do histórico de saúde completo e de aspectos comportamentais e sociais; exame físico e exames laboratoriais e de imagem, conforme julgamento clínico (2).
O tratamento da obesidade deve ter por finalidade alcançar uma série de objetivos globais em curto e longo prazo. Em conformidade com esta abordagem, o tratamento do sobrepeso e da obesidade deve buscar os seguintes resultados: diminuição da gordura corporal, preservando ao máximo a massa magra; promoção da manutenção de perda de peso; impedimento de ganho de peso futuro; educação alimentar e nutricional que vise à perda de peso, por meio de escolhas alimentares adequadas e saudáveis; redução de fatores de risco cardiovasculares associados à obesidade (hipertensão arterial, dislipidemia, pré-diabete ou diabete melito); melhorias de outras comorbidades (apneia do sono, osteoartrite, risco neoplásico, etc.); recuperação da autoestima; aumento da capacidade funcional e da qualidade de vida. É preciso atentar que o tratamento da obesidade não tem como objetivo atingir um IMC correspondente à eutrofia. O critério para perda de peso bem-sucedida é a manutenção de uma perda ponderal igual ou superior a 10% do peso inicial após 1 ano. Este percentual já é suficiente para melhorias significativas nos parâmetros cardiovasculares e metabólicos. O tratamento pode ser feito por intervenções não farmacológicas, farmacológicas e cirúrgicas (2).

Tecnologia 347884-D

CID: F32.2 - Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos

Diagnóstico: Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos

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: OXALATO DE ESCITALOPRAM

Via de administração: VO

Posologia: Oxalato de escitalopram 10mg, tomar 1cp uma vez ao dia, pela manhã. Uso oral e contínuo.

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: OXALATO DE ESCITALOPRAM

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim. Estão disponíveis clomipramina, amitriptilina, nortriptilina, sertralina e fluoxetina (19). A sertralina é um medicamento incluído no Programa de Medicamentos Especiais da Assistência Farmacêutica do Estado do Rio Grande do Sul, cuja obtenção dá-se via processo administrativo.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: OXALATO DE ESCITALOPRAM

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: OXALATO DE ESCITALOPRAM

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: OXALATO DE ESCITALOPRAM

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O escitalopram é um antidepressivo pertencente à classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) (9). Atualmente, é indicado no tratamento de TDM, de transtorno de pânico, de transtorno de ansiedade generalizada e de transtorno obsessivo-compulsivo nas doses de 10 a 20 mg ao dia.

Uma meta-análise, do grupo Cochrane, avaliou a eficácia e tolerabilidade do escitalopram em comparação a outros antidepressivos no tratamento de TDM moderado à grave (11). Quatorze estudos compararam o escitalopram com outro ISRS e oito compararam o escitalopram com um agente antidepressivo mais recente (venlafaxina, bupropiona e duloxetina). O desempenho do escitalopram não diferiu das alternativas disponíveis no SUS (fluoxetina e sertralina) nos principais desfechos avaliados: número de pacientes que responde ao tratamento (OR=0,81, IC95%=0,60-1,10, P=0,17, três estudos com o total de 783 participantes para fluoxetina; e OR=1,06, IC95%=0,73-1,53, P=0,76, dois estudos somando 489 participantes para sertralina); número de interrupções por ineficácia (OR=0,57, IC95%=0,15-2,15, P=0,41, quatro estudos somando 813 participantes para fluoxetina e OR=3,09, IC95%=0,32-30,08, P=0,33, um estudo com 274 participantes para sertralina); número de interrupções por efeitos adversos (OR=0,75, IC95%=0,44-1,28, P=0,29, quatro estudos no total de 813 participantes para fluoxetina e OR=1,08, IC95%=0,35-3,37, P=0,89, dois estudos com 489 participantes para sertralina) e número de eventos adversos (OR=0,80, IC95%=0,59-1,07, P=0,13, quatro estudos com 804 participantes para fluoxetina e OR=0,62, IC95%=0,33-1,19, P=0,15, dois estudos totalizando 483 participantes para sertralina).

Nessa mesma linha, outra meta-análise comparou eficácia de múltiplos antidepressivos no tratamento de TDM (20). Para isso, foram incluídos 117 ensaios clínicos randomizados, totalizando 25.928 participantes, acerca de 12 antidepressivos (bupropiona, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnaciprano, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina). Escitalopram mostrou-se mais eficaz que a fluoxetina (OR=1,32, 95%IC=1,12-1,55) e igualmente eficaz a sertralina (OR=1,06, 95%IC=0,88-1,27). Novamente, escitalopram, sertralina e fluoxetina foram igualmente tolerados.

Por fim, mais recentemente, uma meta-análise comparou a eficácia e tolerabilidade de 21 antidepressivos no manejo de TDM (10). Foram identificados 522 ensaios clínicos randomizados, envolvendo 116.477 participantes. Em termos de eficácia, todos os antidepressivos foram mais eficazes do que o placebo. A amitriptilina, antidepressivo da classe dos tricíclicos disponibilizado pelo SUS, mostrou-se mais eficaz do que os demais fármacos (OR=2,13, 95%IC=1,89-2,41). Novamente, o escitalopram foi considerado superior à fluoxetina (OR=1,34, 95%IC=1,11-1,61) e tão eficaz quanto a sertralina (OR=1,20, 95%IC=0,97-1,48). Em contrapartida, não houve diferenças em tolerabilidade entre escitalopram, fluoxetina e sertralina.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual

OXALATO DE ESCITALOPRAM	10 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 30	R$ 25,30	R$ 328,90

Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O escitalopram é comercializado no Brasil por inúmeras empresas. Em consulta ao painel CMED, no site da ANVISA, em junho de 2024 e à prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo de um ano de tratamento, considerando o medicamento de menor custo.
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade comparando escitalopram com alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de TDM. Contudo, o Instituto Nacional para Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence ou NICE), do governo britânico, recomenda que se prescreva sertralina como primeira linha por ser a opção com melhor custo-efetividade (21). De fato, em análise crítica das meta-análises descritas acima, divulgada em 2020, a Agência Canandese de Drogas e Tecnologias (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ou CADTH), afirmou que "todos os tratamentos disponíveis atualmente, independentemente da novidade e do preço, são provavelmente iguais e podem ser usados para pacientes com TDM" (22).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: resposta ou remissão do TDM com eficácia equiparável às alternativas disponíveis pelo SUS.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: OXALATO DE ESCITALOPRAM

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O escitalopram é um fármaco eficaz e seguro no tratamento de TDM. Contudo, o tratamento de TDM no sistema de saúde público baseia-se na sequência: tratamento de primeira linha com antidepressivo inibidor seletivo da recaptação de serotonina (por exemplo, fluoxetina ou sertralina) ou com antidepressivo tricíclico (como a amitriptilina ou a nortriptilina); caso não haja resposta suficiente depois de tempo mínimo de uso (em até 12 semanas), sugere-se aumento da dose (9). Diante da resposta ineficaz, recomenda-se a troca entre fármacos (por exemplo, de inibidor seletivo da recaptação de serotonina para antidepressivo tricíclico). Ainda que comprovada a refratariedade, restam antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina ou a nortriptilina), bem como o acréscimo de lítio, medicamento disponível pelo

SUS. Caso se mantenha a ausência de resposta, pode-se combinar inibidor seletivo da recaptação de serotonina, antidepressivo tricíclico e lítio.
No caso em tela, portanto, não há elementos que indiquem que foram esgotadas as opções medicamentosas disponibilizadas no SUS, de acordo com as informações descritas nos documentos médicos disponíveis.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment - UpToDate [Internet]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment
2. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, McLaughlin KA, Green JG, Russo LJ, et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. Archives of general psychiatry. 2011;68(1):90–100.
3. Ministério da Saúde. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigitel/vigitel-brasil-2021-estimativas-sobre-frequencia-e-distribuicao-sociodemografica-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas?mc_cid=146d3b8dbb&mc_eid=6c3e7d5628
4. Murray CJ, Abraham J, Ali MK, Alvarado M, Atkinson C, Baddour LM, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. Jama. 2013;310(6):591–606.
5. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. American Journal of Psychiatry. 2000;157(2):229–33.
6. Crocq M, Guelfi J, Boyer P, Pull C, Erpelding M. American psychiatric association, DSM-5: manuel diagnos tique et statistique des troubles mentaux. 2013;
7. Sopko Jr MA, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another “me too” drug? Annals of Pharmacotherapy. 2008;42(10):1439–46.
8. Freire MÁ, Figueiredo VLM de, Gomide A, Jansen K, Silva RA da, Magalhães PV da S, et al. Escala Hamilton: estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. Jornal Brasileiro de Psiquiatria. 2014;63(4):281–9.
9. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
10. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Focus. 2018;16(4):420–9.
11. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009;(2).
12. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 11 de julho de 2012;(7):CD006534.
13. Girardi P, Pompili M, Innamorati M, Mancini M, Serafini G, Mazzarini L, et al. Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2009;24(3):177–90.
14. Undurraga J, Tondo L, Schalkwijk S, Vieta E, Baldessarini RJ. Re-analysis of the earliest controlled trials of imipramine. Journal of affective disorders. 2013;147(1–3):451–4.
15. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, et al. Mirtazapine

versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011;(12).
16. Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. Cmaj. 2008;178(3):296–305.
17. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010;(1).
18. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. The Canadian Journal of Psychiatry. 2016;61(9):540–60.
19. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ficha Técnica de Medicação: Escitalopram para Tratamento de Depressão. [Internet]. 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Escitalopran_Depressao_29set2016.pdf
20. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. The lancet. 2009;373(9665):746–58.
21. National Institute for Health and Care Excellence. First-choice antidepressant use in adults with depression or generalised anxiety disorder [Internet]. 2015. Disponível em: https://www.nice.org.uk/advice/ktt8
22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Drugs for Major Depression Disorder [Internet]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/he0022-major-depressive-disorder-critical-appraisal.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Inicialmente, cabe observar que Trimbow®, Spiriva Respimat® e Benicar®, tratam-se de medicamentos designados pelas suas marcas comerciais, em desacordo com os Enunciados 12, 15 e 67 das Jornadas de Direito da Saúde do Conselho Nacional de Justiça. Por essa razão, serão tratados neste documento como dipropionato de beclometasona em associação com fumarato de formoterol e brometo de glicopirrônio, brometo de tiotrópio e olmesartana medoxomila, respectivamente.
A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de transtorno da depressão maior, tratado atualmente com oxalato de escitalopram. Não consta nos autos do processo informações detalhadas sobre os fármacos já utilizados para o tratamento, assim como dose, tempo de uso e resultados alcançados. Também é descrito a presença de obesidade, hipertensão essencial primária, dislipidemia com risco cardiovascular elevado, insuficiência cardíaca diastólica e asma grave refratária, em tratamento farmacológico atual com clopidogrel, rosuvastatina, espironolactona, amiodarona, furosemida, olmesartana, domperidona, orlistate, pantoprazol, brometo de tiotrópio e dipropionato de beclometasona em associação com fumarato de formoterol e brometo de glicopirrônio (Evento 1 LAUDO6, RECEIT8; Evento 6 EMENDAINIC1; Evento 8 DESPADEC1). Neste contexto, é pleiteado oxalato de escitalopram, orlistate, rosuvastatina, pantoprazol, furosemida, olmesartana medoxomila, domperidona, brometo de tiotrópio e dipropionato de beclometasona em associação com fumarato de formoterol e brometo de glicopirrônio.

Esta nota técnica versará sobre o pleito de oxalato de escitalopram para o tratamento do Transtorno de Depressão Maior. As avaliações referentes aos demais medicamentos constam em notas técnicas ou manifestações independentes, juntadas aos autos neste mesmo evento.
O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição prevalente e incapacitante (1). Pesquisas comunitárias, realizadas em 14 países diferentes, estimam que a prevalência ao longo da vida de transtornos depressivos unipolares é de 12% (2). Em 2022, a Pesquisa Vigitel, promovida pelo Ministério da Saúde, apontou Porto Alegre como a capital brasileira com maior número de pessoas vivendo com depressão: 17,5 casos a cada 100.000 habitantes (3). Atualmente, TDM representa a segunda principal causa de incapacidade nos Estados Unidos (4). Além disso, o TDM é altamente recorrente: após recuperação de um episódio, a taxa estimada de recorrência em dois anos é superior a 40% e, depois de dois episódios, o risco de recorrência em cinco anos é de aproximadamente 75% (5) Para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria dos seguintes sintomas: insônia ou hipersonia, mudança no apetite ou peso, retardo psicomotor ou agitação, baixa energia, baixa concentração, pensamentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio (6)
Para o tratamento de depressão, almeja-se a remissão dos sintomas depressivos (7). Em geral, mensura-se a severidade dos sintomas por meio da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). Valores menores ou igual a sete são considerados remissão da doença, enquanto que uma redução superior a 50% do escore sinaliza resposta ao tratamento.
O tratamento farmacológico é indicado para pacientes com diagnóstico de TDM moderado a grave (9). Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, servem no tratamento de TDM (10). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (11) citalopram (12) duloxetina (13), escitalopram (11), imipramina (14), mirtazapina (15), paroxetina (16), sertralina (17), entre outros.
Tendo em vista as inúmeras alternativas disponíveis, diretrizes internacionais recomendam a seleção de antidepressivos conforme perfil de efeitos adversos e potenciais interações medicamentosas, ambos individualizados ao paciente (18). Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) (18). Nesse ponto, é interessante frisar que, de forma a diagnosticar refratariedade ao tratamento, deve-se utilizar dose otimizada por período de tempo mínimo (entre duas e seis semanas). Na ausência de resposta, pode-se aumentar a dose dentro dos limites terapêuticos (9,18). Após aumento para dose máxima tolerada, opta-se entre a troca de antidepressivo (preferencialmente por antidepressivos de classes diferentes) ou a adição de um fármaco que potencialize a ação antidepressiva (como o lítio, disponível pelo SUS). Em caso de depressão refratária, é possível utilizar a combinação de antidepressivos (por exemplo, amitriptilina e fluoxetina).