Nota Técnica 353066

Data de conclusão: 24/05/2025 16:11:28

Paciente

Idade: 74 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Rio Grande/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Rio Grande

Tecnologia 353066

CID: J44.8 - Outras formas especificadas de doença pulmonar obstrutiva crônica

Diagnóstico: outras formas especificadas de doença pulmonar obstrutiva crônica

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 100/6/12,5 mcg - 2 jatos de 12/12h .

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: conforme o PCDT disponível (3), estão inclusos na rede pública os medicamentos budesonida, beclometasona (corticoides inalatórios, ICS), prednisona, prednisolona e hidrocortisona (corticoides sistêmicos), fenoterol, salbutamol, formoterol (agonistas beta-adrenérgicos de curta e longa ação, SABA/LABA), brometo de ipratrópio (broncodilatador anticolinérgico de curta ação), formoterol + budesonida (associação de LABA e ICS), Brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol (LABA/LAMA), Brometo de tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol (LABA/LAMA).

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 corticosteróide inalatório que exerce ação antiinflamatória. 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 (2,3).
De acordo com o GOLD, o uso combinado de broncodilatadores de diferentes mecanismos de ação é reservado para os casos classificados como GOLD D, ou seja, para aqueles que apresentam muitos sintomas e têm risco elevado para novas exacerbações ou dispneia (falta de ar) grave (2).
Nos últimos anos, diversos estudos avaliaram a eficácia da terapia tripla "aberta", adicionando um LAMA a um regime de ICS/LABA fixo ou vice-versa. Em geral, foi evidenciada melhora na função pulmonar em comparação com terapia ICS/LABA ou ICS/LAMA, e também redução de necessidade de uso de medicação de resgate e redução do risco de exacerbações, mantendo um bom perfil de segurança (4). Duas combinações diferentes de ICS/LABA/LAMA em um único inalador foram estudadas: beclometasona + dipropionato/fumarato de formoterol + brometo de glicopirrônio (BDP/FF/G; TRIMBOW®, da Chiesi Farmaceutici SpA) e furoato de fluticasona + vilanterol + umeclidínio (FLF/VI/UMEC; TRELEGY ELLIPTA®, GlaxoSmithKline). Estes dispositivos podem ser referidos como terapia tripla "fechada".
Está disponível um ensaio clínico randomizado comparando uso de terapia tripla "aberta" (uso de ICS/LAMA/LABA com diversos dispositivos) com terapia tripla de aplicação em dispositivo único. Trata-se do estudo INTREPID (5), de fase IV, multicêntrico e aberto, em que pacientes com indicação de terapia tripla pelo médico assistente eram randomizados para receber dispositivo de aplicação única ou "qualquer combinação de dispositivos autorizados para pacientes com DPOC". Os pacientes foram tratados pelo seu médico de acordo com a prática

habitual, e apenas duas visitas do estudo foram obrigatórias. Um total de 3092 pacientes foram randomizados, e 97% completaram o estudo. O desfecho principal foi definido como proporção de pacientes com redução de pelo menos dois pontos no escore CAT (COPD Assessment Test), e desfechos secundários foram aferidos em subpopulações pré-determinadas. Ao final de 24 semanas de tratamento, maior proporção dessa mudança de pelo menos dois pontos foi alcançada no grupo de terapia tripla com dispositivo único (47% versus 40%; OR 1,31; IC95% 1,13 a 1,51; p<0,001). No entanto, cabe considerar que as pontuações médias no CAT na semana 24 foram respectivamente de 18 (DP 8,0) e 19,1 (DP 7,9), e as alterações médias da linha de base na pontuação CAT foram -2,8 (DP 6,3) e -1,3 (DP (6,0), respectivamente nos grupos de dispositivo único ou terapia “aberta”. A alteração do VEF1 em relação à linha de base foi de 77 ml (IC95% 57 a 98) e 28 ml (IC95% 6 a 49). O estudo não avaliou desfechos clínicos como exacerbações e admissões hospitalares.

Uma metanálise em rede analisou a segurança e eficácia da combinação tripla fechada (BDP/FF/G) com relação a outras combinações ICS/LAMA/LABA fechadas e abertas (6). Nesta análise, BDP/FF/G mostraram eficácia comparável em relação a outras terapias de dose fixa ou combinação aberta de ICS/LAMA/LABA em termos de redução das taxas de exacerbação e melhora da função pulmonar, sintomas e melhora da qualidade de vida relacionada em pacientes com DPOC moderada a muito grave. O perfil de segurança e tolerabilidade de BDP/FF/G também foi comparável a outras terapias de combinação tripla.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
	BROMETO DE GL(100,0 ICOPIRRÔNIO;DI +12,5) MCG SOL PROPIONATO DEAER INAL OR CT BECLOMETASON FR AL X 120 A;FUMARATO DEACIONAMENTOS FORMOTEROL DI-+ DISP INAL HIDRATADO	+ 6,012	R$ 271,56	R$ 3.258,72

* 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/fumarato de formoterol di-hidratado e brometo de glicopirrônio é produzido e comercializado pelo laboratório Chiesi, sob o nome comercial Trimbow®, na forma farmacêutica de solução para inalação em frascos com 120 doses. A tabela acima foi elaborada em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em julho de 2024, de acordo com a prescrição juntada ao processo.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, avaliou uso de terapia tripla, com suas conclusões publicadas em relatório de 2019. O comitê discutiu o uso de inaladores únicos versus múltiplos para administrar a terapia tripla, e observou que as análises de subgrupo dos dados clínicos não detectaram diferença na eficácia entre esses grupos. O comitê também concordou que, ao avançar para a terapia tripla, pode ser preferível começar

com vários inaladores adicionando o inalador extra ao tratamento atual de uma pessoa, tornando mais fácil para uma pessoa retornar à sua combinação de terapia dupla anterior se não tiver nenhum benefício ou se tiver algum efeito colateral grave. O comitê decidiu, portanto, não fazer uma recomendação específica para o uso de terapia tripla com inalador único (7).
A agência brasileira, CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde) avaliou o uso da associação de LAMA e LABA para o tratamento de pacientes com DPOC (8). Após ampla revisão de literatura, a CONITEC concluiu não haver diferença entre as diferentes associações de fármacos LAMA e LABA, evidenciando um efeito de classe benéfico desta associação, seja esta de umeclidínio e vilanterol ou de tiotrópio e olodaterol. Frente ao exposto e considerando que, até a data, não havia nenhum LAMA incorporado ao SUS e, portanto, a ausência de uma alternativa farmacológica aos pacientes que não respondem ao uso de LABA + ICS e que têm DPOC de graus moderado a grave (GOLD 3 ou 4), foi recomendada a incorporação de um representante desta classe farmacológica. Desta forma, foi realizada análise de impacto orçamentário, que considerou diferentes cenários e representantes LAMA (glicopirrônio, tiotrópio e umeclidínio), para uso associado aos LABA (formoterol ou salmeterol) já incorporados ao sistema público. Observou-se, pelas simulações realizadas, que o impacto orçamentário da incorporação de um LAMA em monoterapia seria superior do que aquele observado para a incorporação da associação em dose fixa de LAMA + LABA. Assim, a CONITEC recomendou, em seu relatório final, a incorporação da associação em dose fixa de brometo de umeclidínio e trifenatato de vilanterol ao sistema público de saúde em dezembro de 2020.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: comparando terapia tripla com outras associações farmacológicas, melhor controle de sintomas e redução de exacerbações e hospitalizações. Em relação ao uso de terapia tripla por dispositivo único versus terapia tripla dita “aberta”, evidência de impacto de baixa magnitude em escore de sintomas e parâmetros espirométricos, sem evidência de impacto em desfechos clínicos.

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: A terapia tripla é indicada apenas para pacientes com alto risco pela classificação de GOLD; quando bem indicada, há evidência de que reduz sintomas, exacerbações e hospitalizações. No entanto, não há sustentação para indicação de terapia tripla de dispositivo único em detrimento de terapia tripla combinada, pois existe apenas evidência com alto risco de viés demonstrando baixa magnitude de impacto em desfechos intermediários, sem avaliação de desfechos clínicos. Não há evidências que a parte autora tenha esgotado todas as alternativas disponíveis no SUS para o seu tratamento.
As condições que devem ser satisfeitas para que a parte tenha acesso ao tratamento combinado LAMA/LABA estão dispostas, em detalhe, no PCDT da condição (3), que deverá ser avaliado pelo médico assistente. Se cumpridas as condições, a parte autora deverá procurar a Secretaria Municipal de Saúde que indicará o serviço onde deverão ser entregues os documentos solicitados pelo referido PCDT, dando entrada à solicitação administrativa do tratamento. Uma vez que corticoide inalatório também está disponível no SUS, podendo ser

usado em combinação com LAMA + LABA, entendemos que essa combinação de fármacos perfaz a terapia tripla pleiteada, e que portanto não se justifica dispêndio de recursos especificamente para a apresentação pleiteada.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging - UpToDate [Internet]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-definition-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging?search=copd&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. 2020 Gold Reports [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. Disponível em: https://goldcopd.org/gold-reports/
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2021.
4. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Respir Med. outubro de 2018;6(10):747–58.
5. Halpin DMG, Worsley S, Ismaila AS, Beeh KM, Midwinter D, Kocks JWH, et al. INTREPID: single- versus multiple-inhaler triple therapy for COPD in usual clinical practice. ERJ Open Res. abril de 2021;7(2):00950–2020.
6. Bourdin A, Molinari N, Ferguson GT, Singh B, Siddiqui MK, Holmgren U, et al. Efficacy and Safety of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate versus Other Triple Combinations in COPD: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. Adv Ther. junho de 2021;38(6):3089–112.
7. Recommendations | Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/chapter/Recommendations
8. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Portaria Conjunta SCTIE/SAES/MS nº 19/2021. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2021/20211122_Portaria_Conjunta_19.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Em breve laudo anexado ao processo (Evento 1 Atestmed6) é informado que o paciente apresenta Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Há resultado de exame de espirometria realizado em 30 de abril de 2024 (Evento 8, Exmmed5) com descrição de distúrbio obstrutivo de grau moderado, no qual o VEF1 (volume expiratório forçado em 1 segundo) foi 56% do previsto pré broncodilatador, e 65% do previsto pós broncodilatador; CVF (capacidade vital forçada) 63% do previsto pré broncodilatador e 71% pós broncodilatador, e razão VEF1/CVF pós broncodilatador 0,69. Há também resultado de exame de espirometria

realizado em janeiro de 2022 (Evento8, Exmmed12) e na época o VEF1 era 30% do previsto pós broncodilatador, CVF 78% pós broncodilatador e razão VEF1/CVF 0,30. Além disso também foram juntado aos autos laudos de exames de imagem (Evento 8, Exmmed7 e Exmmed8) com descrição da presença de enfisema pulmonar, sinais de broncopatia e pequena opacidade no lobo inferior esquerdo do pulmão. Nesses termos, pleiteia o medicamento Trimbow® (dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol di-hidratado e brometo de glicopirronio em um único dispositivo).

A 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, sendo o tabagismo sua principal causa. O substrato fisiopatológico da DPOC envolve bronquite crônica e enfisema pulmonar, os quais geralmente ocorrem de forma simultânea, com variáveis graus de comprometimento relativo em um mesmo indivíduo. Como consequência clínica há persistência de sintomas respiratórios e limitações ao fluxo de ar. É diagnosticado mediante a combinação de critérios clínicos e funcionais, obtidos por anamnese, exame físico e exames de função pulmonar (espirometria). Os principais achados clínicos relacionados à DPOC são tosse, chiado ao respirar (sibilância) e falta de ar (dispneia), além da presença de fatores de risco, a exemplo idade superior a 40 anos e tabagismo (1,2).

Diversas classificações da DPOC por gravidade podem ser utilizadas na avaliação dos pacientes e indicação dos diversos tratamentos. A classificação do GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) recomenda que a gravidade da doença seja estratificada utilizando-se, além do grau de obstrução, o perfil de sintomas e a frequência das exacerbações, com vistas à avaliação não somente do impacto da doença na qualidade de vida, mas também do risco futuro de exacerbações (2).

O objetivo do tratamento da DPOC é a melhora da qualidade de vida, obtida pelo controle dos sintomas, e melhora ou estabilização da função pulmonar. As opções farmacológicas de tratamento incluem, majoritariamente, o uso de medicamentos com efeito broncodilatador e anti-inflamatório, que podem ser administrados de maneira isolada ou associada, a depender da frequência e gravidade dos sintomas apresentados pelo indivíduo (2,3). Inicia-se, preferencialmente, com monoterapia, manejando-se a dose e a frequência do uso conforme a resposta do paciente ao tratamento. Quando a monoterapia não é suficiente para o manejo dos sintomas, opta-se pelo tratamento associado, ou seja, uso de broncodilatadores associados entre si ou associados à corticosteróides inalatórios, podendo progredir para terapia tripla, quando são utilizados broncodilatadores com diferentes mecanismos de ação concomitantemente ao uso de corticoesteróides (2,3).

A fim de facilitar a compreensão do restante da presente nota técnica, descrevemos aqui os principais grupos farmacológicos e seus representantes:

• ICS (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).

• LAMA (long-acting muscarinic antagonist): broncodilatadores antimuscarínicos de ação longa (brometo de glicopirrônio, tiotrópio ou umeclidínio).

A partir dessas classes farmacológicas, estão disponíveis no mercado apresentações

combinadas, que já dispensam mais de um fármaco em uma mesma aplicação (terapia combinada SABA/SAMA, terapia combinada LABA/LAMA, terapia combinada LABA/ICS, e finalmente a terapia tripla pleiteada, com LABA/LAMA/ICS em dispositivo único).