Nota Técnica 355369

Data de conclusão: 29/05/2025 10:14:30

Paciente

Idade: 81 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Frederico Westphalen/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo A do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 355369

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 UMECLIDÍNIO + FUROATO DE FLUTICASONA + TRIFENATATO DE VILANTEROL

Via de administração: VI

Posologia: furoato de fluticasona 100 mcg + brometo de umeclidínio 62,5 mcg + trifenatato de vilanterol 25 mcg, inalar 1x ao dia, uso 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 UMECLIDÍNIO + FUROATO DE FLUTICASONA + TRIFENATATO DE VILANTEROL

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: 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 UMECLIDÍNIO + FUROATO DE FLUTICASONA + TRIFENATATO DE VILANTEROL

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 UMECLIDÍNIO + FUROATO DE FLUTICASONA + TRIFENATATO DE VILANTEROL

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 UMECLIDÍNIO + FUROATO DE FLUTICASONA + TRIFENATATO DE VILANTEROL

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A tecnologia pleiteada é uma associação de três classes diferentes de medicamentos em um único dispositivo. O furoato de fluticasona é um ICS que exerce ação anti-inflamatória. O brometo de umeclidínio é um LAMA, com atividade em múltiplos subtipos de receptores muscarínicos, que exerce sua atividade broncodilatadora inibindo competitivamente a ligação de acetilcolina com os receptores muscarínicos de acetilcolina na musculatura lisa das vias aéreas. O trifenatato de vilanterol é um LABA, cujos efeitos 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), causando relaxamento da musculatura lisa brônquica (2,4).
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 tratamento de resgate e redução do risco de exacerbações, mantendo um bom perfil de segurança (6). 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®, GlaxoSmithKline). Estes dispositivos podem ser referidos como terapia tripla "fechada".
Para essa última combinação, pleiteada no presente processo, estão disponíveis dois estudos pivotais: FULFIL (7) e IMPACT (8), ambos ensaios clínicos randomizados, cegados, controlados por tratamento ativo. O estudo FULFIL comparou a tecnologia pleiteada com terapia ICS/LABA (budesonida/formoterol). Após 24 semanas de tratamento, terapia tripla demonstrou maior melhora no parâmetro espirométrico FEV1 (142 ml, com IC95% de 126 a 158, versus -29 ml, com IC95% de -46 a -13), melhora dos escores de sintomas, e redução de exacerbações (diferença de 35%, com IC95% de 14 a 51; P=0.002). O estudo IMPACT randomizou pacientes para três grupos, comparando a tecnologia pleiteada com uso de fluticasona + vilanterol (ICS/LABA) ou a umeclidio + vilanterol (LAMA/LABA). Após 52 semanas de acompanhamento, a taxa de exacerbações moderadas ou graves foi menor no grupo da terapia tripla (0,91 versus 1,07 e 1,21; P<0,001 para cada comparação). A taxa de exacerbações graves resultando em hospitalização foi menor no grupo terapia tripla, em

comparação com umeclidínio/vilanterol, e não alcançou diferença significativa quando comparada a fluticasona/vilanterol. Desfechos secundários também favoreceram o grupo de terapia tripla. Uma importante limitação desses estudos foi que a randomização para terapia dupla pode ter modificado o regime prévio de tratamento do paciente (um paciente que vinha em ICS/LABA pode ter sido randomizado para LAMA/LABA e vice versa), gerando piora dos sintomas nos grupos controle.

Está disponível apenas 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 (9), 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 foi randomizado 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 os desfechos secundários foram aferidos em subpopulações pré-determinadas. Ao final de 24 semanas de tratamento, a 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 FEV1 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.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
FUROATO DE FLUTICASONA; BROMETO DE UMECLIDÍNIO; TRIFENATATO DE VILANTEROL	100 MCG PO INAL OR CT STR AL X 30 + DISP INAL	13	R$ 254,61	R$ 3.309,93

* 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 medicamento furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol (100/62,5/25 mcg) é produzido pelo laboratório GlaxoSmithKline na forma farmacêutica de pó para inalação por via oral, acondicionado em um dispositivo Ellipta®. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em setembro de 2024 e considerando a prescrição médica juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, avaliou o 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 (10).
Relatório preliminar da agência brasileira (3), CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde), emitiu parecer com recomendação desfavorável à incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS) de furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol para o tratamento da DPOC grave a muito grave (GOLD 3 e 4) com perfil exacerbador e sintomático (Grupo D). Apesar dos resultados econômicos favoráveis, visto que a partir da análise de custo-minimização realizada, comparando a associação da terapia tripla avaliada versus tiotrópio/olodaterol + budesonida e umeclidínio/vilanterol + beclometasona, em que os resultados foram considerados semelhantes nos desfechos avaliados, há sugestão de economia com o uso da terapia tripla em relação aos comparadores, que varia em 1 ano, entre R$ 1.227,16 a R$ 214,59 por paciente (não foi realizada análise de sensibilidade), o modelo de estudo econômico empregando no horizonte temporal de apenas um ano, não reflete com fidedignidade a condição clínica (DPOC grave). Considerando que a história natural da condição apresenta curso caracteristicamente crônico, demandando longo período de acompanhamento clínico e suas respectivas consequências, sugere-se o uso de modelagem que capture períodos temporais maiores e reflita os estados de transição possíveis e próximos da realidade clínica. Além disso, há incertezas quanto aos resultados encontrados na avaliação de impacto orçamentário.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: comparando a terapia tripla com outras associações farmacológicas, para pacientes de alto risco, observa-se 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”, há 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 Recomendada

Conclusão

Tecnologia: BROMETO DE UMECLIDÍNIO + FUROATO DE FLUTICASONA + TRIFENATATO DE VILANTEROL

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 redução de 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.
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 (4), 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]. [cited 2023 Mar 15]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-definition-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging
2. 2024 GOLD Report [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. Available from: file:///C:/Users/User/Downloads/GOLD-2024_v1.2-11Jan24_WMV.pdf
3. CONITEC. Relatório de Recomendação: Furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol para o tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave a muito grave (GOLD 3 e 4) com perfil exacerbador e sintomático (Grupo D). Mai 2024. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/cp-44-furoato-de-fluticasona-brometo-de-umeclidinio-trifenatato-de-vilanterol-para-o-tratamento-da-doenca-pulmonar-obstrutiva-cronica-dpoc-grave-a-muito-grave-gold-3-e-4-com-perfil-exacerbador-e-sintomatico-grupo-d
4. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20211123_portal_portaria_conjunta_19_pcdt_dpoc.pdf
5. CONITEC. Relatório de Recomendação: Broncodilatadores Antagonistas Muscarínicos de Longa Ação (LAMA) + Agonistas Beta2-Adrenérgicos de Longa Ação (LABA) para o tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/20201229_relatorio_585_lama_laba_dpoc.pdf
6. Vanfleteren L, Fabbri LM, Papi A, Petruzzelli S, Celli B. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: time for a reappraisal. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:3971–81.
7. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Aug 15;196(4):438–46.
8. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. N Engl J Med. 2018 May 3;378(18):1671–80.
9. 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. 2021 Apr;7(2):00950–2020.
10. Inhaled Triple Therapy. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/evidence/i-inhaled-triple-therapy-pdf-237699674964

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico (Evento 1, ATESTMED7; Evento 1, LAUDO11), o paciente, com 79 anos de idade, é portador de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave, GOLD E, contudo não há menção de exacerbações ou hospitalização. É informado que já foi tratado com diversos medicamentos, incluindo formoterol, budesonida, ipratrópio e beclometasona, sem melhora clínica significativa. Não há informações sobre as doses utilizadas ou o tempo de tratamento com cada medicamento. Espirometria (Evento 1, EXMMED9) de 15 de agosto de 2024 demonstra capacidade vital forçada (CVF) dentro dos limites previstos, fluxo aéreo dentro dos limites previstos e ausência de variação significativa ao broncodilatador [CVF de 73%; volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) de 87%; relação VEF1 /CVF de 89%]. Não há outros exames anexados ao processo. Atualmente, a parte está em uso da terapia tripla, que contempla a associação de fluticasona, umeclidínio e vilanterol, medicamento pleiteiado em processo.
A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) caracteriza-se por sinais e sintomas respiratórios associados à obstrução crônica das vias aéreas inferiores, geralmente em decorrência de exposição inalatória prolongada a material particulado ou gases irritantes, 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 a corticosteroides inalatórios, podendo progredir para terapia tripla, quando são utilizados broncodilatadores com diferentes mecanismos de ação concomitantemente ao uso de corticoesteroides (2,3).
A fim de facilitar a compreensão do restante da presente nota técnica, descrevemos aqui os principais grupos farmacológicos e seus representantes (em negrito estão aqueles disponíveis no SUS):

- 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).