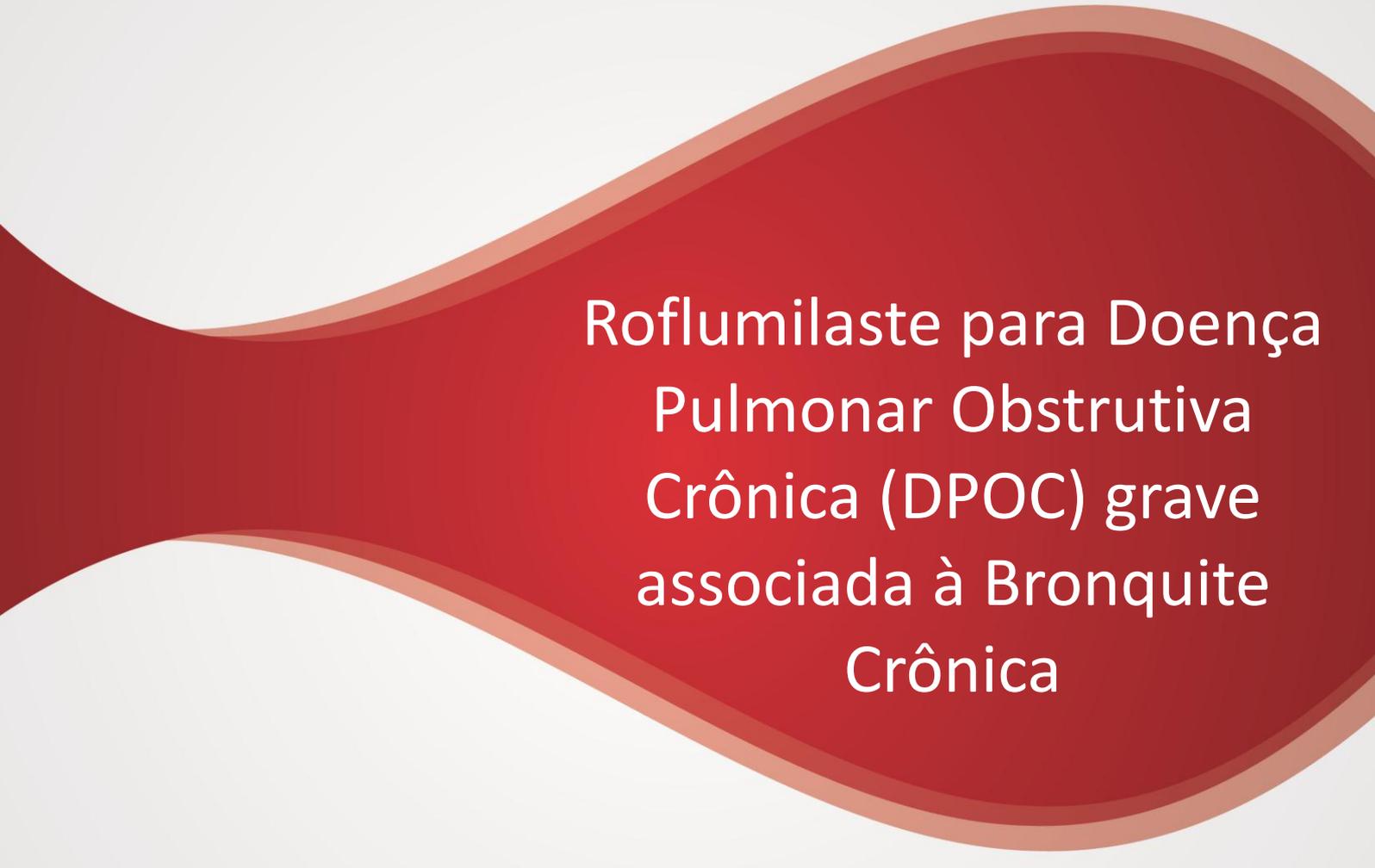


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Roflumilaste para Doença  
Pulmonar Obstrutiva  
Crônica (DPOC) grave  
associada à Bronquite  
Crônica

Outubro de 2012

2012 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

Home Page: [www.saude.gov.br/sctie](http://www.saude.gov.br/sctie) -> Novas Tecnologias

## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a

tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## SUMÁRIO

1. A DOENÇA.....	5
2. A TECNOLOGIA.....	10
3. ANÁLISE DA EVIDENCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	12
4. ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	21
5. INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES.....	23
6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	27
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	28
8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	30
9. CONSULTA PÚBLICA .....	30
10. DELIBERAÇÃO FINAL .....	31
11. DECISÃO.....	32
12. REFERÊNCIAS.....	32

## 1. A DOENÇA

### Definição

Segundo a “Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease” (GOLD), a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma patologia comum, prevenível e tratável, que se caracteriza por limitação persistente no fluxo de ar pulmonar, com caráter usualmente progressivo e associado com aumento da resposta inflamatória das vias aéreas e dos pulmões a gases e partículas nocivas. As exacerbações e comorbidades contribuem para a severidade geral da doença(1).

### Fisiopatologia

A limitação crônica do fluxo aéreo característica da DPOC é causada por uma mistura entre doença das pequenas vias aéreas (bronquiolite obstrutiva) e destruição do parênquima (enfisema), sendo que a contribuição de cada um destes processos varia de indivíduo para indivíduo. A inflamação crônica causa alterações estruturais e estreitamento das pequenas vias aéreas. A destruição do parênquima pulmonar, também por processos inflamatórios, leva a uma perda da adesão dos alvéolos às pequenas vias aéreas e decréscimo da elasticidade destas vias, que, por conseguinte leva a uma diminuição da capacidade destas permanecerem abertas durante a expiração. A limitação do fluxo aéreo é melhor medida pela espirometria, e este é o teste mais disponível e reprodutível para avaliar a função pulmonar(1).

Muitas definições prévias de DPOC enfatizaram os termos “enfisema” e “bronquite crônica”, que não são inclusos nas definições utilizadas no GOLD. Enfisema, ou a destruição da superfície de troca gasosa pulmonar (alvéolos), é um termo patológico que é frequentemente (mas incorretamente) utilizado clinicamente e descreve somente uma das várias anormalidades estruturais presentes nos pacientes com DPOC. A bronquite crônica, ou a presença de tosse produtiva (catarro) por pelo menos 3 meses por ano durante dois anos consecutivo, continua um termo clinicamente e epidemiologicamente útil. No entanto, é importante reconhecer que a tosse produtiva crônica (bronquite crônica) é uma entidade nosológica independente que pode anteceder ou se seguir ao desenvolvimento das limitações do fluxo aéreo e pode estar associada com o desenvolvimento ou aceleração das limitações crônicas do fluxo aéreo. A bronquite crônica também existe em paciente com espirometria normal(1).

### Classificação de Risco

Atualmente a DPOC é classificada em 4 estágios de severidade na dependência do grau de obstrução das vias aéreas medido pelo Volume Expiratório Forçado no 1º segundo ( $VEF_1$ ) e na relação entre o  $VEF_1$  e a Capacidade Vital Forçada (CVF) -  $VEF_1/CVF$ . Estes estágios estão listados abaixo:

- I – leve  $VEF_1/CVF < 0,70$ ;  $VEF_1 \geq 80\%$  do previsto.
- II - moderada  $VEF_1/CVF < 0,70$ ;  $50\% \leq VEF_1 < 80\%$  do previsto.
- III - grave  $VEF_1/CVF < 0,70$ ;  $30\% \leq VEF_1 < 50\%$  do previsto.
- IV - muito grave  $VEF_1/CVF < 0,70$ ;  $VEF_1 < 30\%$  do previsto ou  $VEF_1 < 50\%$  do previsto mais insuficiência respiratória crônica.

No entanto, mais recentemente, estes estágios passaram a ser denominados “graus” e são utilizados juntos com o nível de sintomas apresentados pelos pacientes para classificá-los em 4 categorias (A,B,C e D). Para maiores detalhes ver o GOLD 2011(1).

Segundo o GOLD 2011, o objetivo da avaliação do DPOC é determinar a severidade da doença, seu impacto na saúde do paciente e o risco de eventos futuros (exacerbação, admissão hospitalar e morte) no intuito de **guiar a terapia**. Dessa forma, os seguintes aspectos da doença são utilizados separadamente:

- Sintomas.
- Grau de limitação do fluxo aéreo (utilizando espirometria).
- Risco de exacerbação.
- Comorbidades.

Para avaliar os sintomas utilizam-se alguns questionários validados como o “COPD Assessment Test (CAT)”(2) ou o “Modified British Medical Research Council (mMRC) breathlessness scale”(3).

Para avaliar o grau de obstrução ao fluxo aéreo utiliza-se espirometria e estes são classificados pelas categorias de Gold (ver tabela 1 abaixo).

**Tabela 1: classificação da severidade do fluxo aéreo em pacientes com DPOC.**

CLASSIFICAÇÃO DA SEVERIDADE DA LIMITAÇÃO DO FLUXO AÉREO NA DPOC (BASEADA NA VEF1 APÓS UTILIZAÇÃO DE BRONCO DILATADOR)		
PACIENTES COM $VEF_1/CVF < 0,70$		
<b>GOLD 1</b>	LEVE	$VEF_1 \geq 80\%$
<b>GOLD 2</b>	MODERADA	$50\% \leq VEF_1 < 80\%$
<b>GOLD 3</b>	SEVERA	$30\% \leq VEF_1 < 50\%$
<b>GOLD 4</b>	MUITO SEVERA	$VEF_1 < 30\%$ previsto

Para avaliar o risco de exacerbação, que é definido como um evento agudo caracterizado por piora nos sintomas respiratórios que leva a uma modificação no medicamento usual, utiliza-se a história de eventos prévios. O risco de exacerbação também aumenta com a piora da obstrução basal das vias aéreas.

A avaliação de comorbidades (doenças cardiovasculares, osteoporose, depressão e ansiedade, disfunções musculoesqueléticas, síndrome metabólica e

câncer do pulmão, entre outras) é importante, pois estas podem influenciar a mortalidade e frequência de hospitalizações.

A avaliação combinada destes aspectos listados acima é útil para a melhor classificação dos pacientes e adequação da terapia. Na avaliação conjunta destas categorias os pacientes são classificados como A, B, C ou D.

### Sintomas:

- Poucos sintomas (mMRC 0-1 ou CAT <10): paciente é (A) ou (C)
- Mais sintomas (mMRC  $\geq 2$  ou  $\geq 10$ ): paciente é (B) ou (D)

### Limitação do fluxo aéreo

- Baixo risco (Gold 1 ou 2): paciente é (A) ou (B).
- Alto risco (Gold 3 u 4): paciente é (C) ou (D).

### Exacerbações

- Baixo risco ( $\leq 1$  por ano): pacientes (A) ou (B).
- Alto risco ( $\geq 2$  por ano): paciente (C) ou (D).

A avaliação combinada destes aspectos é mostrada na tabela 2 abaixo.

**Tabela 2: avaliação combinada de riscos e sintomas no DPOC.**

AVALIAÇÃO COMBINADA DO DPOC					
Quando avaliar o risco escolha o maior valor obtido da análise do GOLD e da história de exacerbação					
Paciente	Característica	Classificação Espirométrica	Exacerbações por ano	mMRC	CAT
<b>A</b>	Baixo risco e Poucos sintomas	Gold 1-2	1 ou menos	0-1	<10
<b>B</b>	Baixo risco e Mais sintomas	Gold 1-2	1 ou menos	$\geq 2$	$\geq 10$
<b>C</b>	Alto risco e Poucos sintomas	Gold 3-4	$\geq 2$	0-1	<10
<b>D</b>	Alto risco e Mais sintomas	Gold 3-4	$\geq 2$	$\geq 2$	$\geq 10$

### Epidemiologia

A DPOC é uma das principais causas de mortalidade e morbidade no mundo e, desta forma, um importante problema de saúde pública mundial. Em 2000, segundo a Organização Mundial de Saúde - OMS(4), a DPOC era a 5ª principal causa de mortalidade no mundo, com 4,5% das mortes, atrás apenas das doenças vasculares cerebrais e cardíacas, da HIV/AIDS e das infecções das vias aéreas inferiores. Em 2004, também segundo a OMS(5), a DPOC passou a ser 4ª principal causa de morte no mundo, com 5,1% das mortes, superando a HIV/AIDS. Além disso, quando consideramos a “carga de doença” (Burden of Disease) medida em QALY (Quality Adjusted Life Years – métrica que envolve a quantidade e a qualidade dos anos vividos), estima-se que a DPOC passará da 13ª patologia no ranking mundial em 2004

para a 5ª em 2030, possivelmente decorrente do envelhecimento populacional e da industrialização dos países de baixa renda(5).

No Brasil, estima-se que entre 3 e 7 milhões de brasileiros tenham DPOC(6). Segundo dados do DATASUS, a DPOC gerou no ano de 2010, no Sistema Nacional de Saúde Pública, 141.994 hospitalizações que levaram a 778.428 dias de internação. O custo total dessas internações foi de R \$ 92.434.415,51 e 7.937 mortes diretamente relacionadas com a DPOC. Segundo a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), a prevalência de DPOC no Brasil é de 15,8% em adultos acima de 40 anos(6).

## **Aspectos Sociais e Econômicos**

A DPOC está associada com custos elevados. Na União Européia, os custos diretos totais com as doenças respiratórias são estimados em 6% dos custos totais com saúde, sendo que a DPOC representa 56% destes gastos (38.6 bilhões de euros). Nos Estados Unidos os custos diretos com a DPOC são de 29,5 bilhões e os custos indiretos da ordem de 20,4 bilhões. A exacerbação é responsável por grande parte destes custos, desta forma, existe uma relação forte entre a severidade do DPOC e os custos do atendimento. Nos países em desenvolvimento, os custos médicos diretos podem ser menos importantes que o impacto da doença na produtiva do indivíduo nos trabalhos profissionais e domésticos, pois o sistema de saúde pode não fornecer os cuidados necessários para os pacientes, desta forma economizando recursos públicos diretos, o que, no entanto, ocasiona a interrupção prolongada das atividades diárias dos indivíduos (profissionais e domésticas), bem como do familiar que terá que cuidar deste (1). Pesquisas em pacientes com DPOC ou com sintomas sugestivos de bronquite crônica indicam um grau significativo de deficiência e restrição nas atividades diárias dos indivíduos com DPOC avançada (7).

## **Tratamento**

Segundo o GOLD 2011(1) os principais aspectos da terapêutica do paciente com DPOC são:

O abandono do hábito de fumar nos pacientes fumantes, o que pode ser obtido tanto pelo aconselhamento frequente dos pacientes, quanto por medidas terapêuticas (brupopiona, nortriptilina e Vareniclina). A cessação do tabagismo é a medida com maior potencial para evitar a evolução da doença.

A vacinação contra Influenza e pneumococos que diminuem os quadros infecciosos responsáveis por períodos de exacerbação.

Medidas de reabilitação e condicionamento físico que melhoram a qualidade de vida do paciente e sua capacidade para realização de atividades físicas.

Utilização de fármacos tanto na fase estável da doença, a fim de diminuir a intensidade e a frequência das crises, quanto nas crises, visando a retirada do paciente desta fase de exacerbação aguda da doença.

A farmacoterapia utilizada no tratamento da DPOC, e que é o cerne deste parecer, é composta por diversas classes de medicações como: os Beta2 agonistas de curta e longa ação (LABA), os anticolinérgicos de curta e longa ação (LAMA), os corticoides sistêmicos e inalatórios (ICS), os inibidores inespecíficos da fosfodiesterase (metilxantinas), os inibidores específicos da fosfodiesterase 4 (roflumilaste), assim como diversas combinações destas medicações.

A escolha do medicamento ou combinação de medicações a ser utilizada depende da disponibilidade, do custo, do grau da doença (baseado nos riscos e sintomas clínicos, segundo o GOLD 2011) e da resposta do paciente a estas medicações.

Com relação ao grau de doença, na tabela 3 abaixo replicamos o esquema terapêutico sugerido pelo GOLD 2011(1) baseado na classificação de risco e sintomas (ver tabela 2 acima).

**Tabela 3: esquema de terapia para DPOC baseado no grupo de classificação do pacientes.**

Grupo do Paciente	TERAPIA FARMACOLÓGICA PARA PACIENTES COM DPOC ESTÁVEL		
	1ª escolha	2ª escolha	Escolha alternativa*
A	Anticolinérgico de AC quando necessário ou Beta2 agonista de AC quando necessário	Anticolinérgico de AL ou Beta2 agonista de AL ou (Anticolinérgico de AC e Beta2 agonista de AC)	Teofilina (metilxantina)
B	Anticolinérgico de AL ou Beta2 agonista de AL	Anticolinérgico de AL e Beta2 agonista de AL	Anticolinérgico de AC e/ou Beta2 agonista de AC
C	Anticolinérgico de AL ou (Beta2 agonista de AL e Corticóide Inalatório)	Anticolinérgico de AL e Beta2 agonista de AL	(Anticolinérgico de AC e/ou Beta2 agonista de AC) ou Inibidor da Fosfodiesterase 4 ou Teofilina
D	Anticolinérgico de AL ou (Beta2 agonista de AL e Corticóide Inalatório)	(Anticolinérgico de AL e Corticóide Inalatório) ou (Anticolinérgico de AL e Beta2 agonista de AL e Corticóide Inalatório) ou (Inibidor da Fosfodiesterase 4 e Beta2 agonista de AL e Corticóide Inalatório) ou (Anticolinérgico de AL e Beta2 agonista de AL) ou (Anticolinérgico de AL e Inibidor da Fosfodiesterase 4)	(Anticolinérgico de AC e/ou Beta2 agonista de AC) ou Teofilina ou Carbocisteína

AC (ação curta), AL (ação longa), \* os fármacos nesta coluna podem ser utilizados isoladamente ou em combinação com aqueles da 1ª ou 2ª escolhas.

Desta forma, fica claro que para os graus mais avançados da doença (C e D) os broncodilatadores inalatórios, principalmente os anticolinérgicos de ação longa, muitas vezes associados aos corticoides inalatórios, constituem a 1ª escolha de tratamento. Na tabela acima, proposta pelo GOLD 2011, observamos, também, que as combinações dos broncodilatadores entre si, associadas ou não aos corticoides inalatórios, são opções como 2ª escolha de tratamento. Nesta tabela, os inibidores da fosfodiesterase 4 (**FOCO DESTA PARECER**) em combinação com outras classes terapêuticas (broncodilatadores e corticoides inalatórios) são opções dentro dos esquemas de 2ª escolha ou dentro das escolhas alternativas.

## 2. A TECNOLOGIA

**Tipo:** medicamento.

**Nome do princípio ativo:** Roflumilaste.

**Nome comercial:** DAXAS®.

**Fabricante:** Nycomed Pharma Ltda

**Data da solicitação:** 16/02/2012.

**Indicação aprovada na Anvisa:** tratamento de manutenção de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave associada com bronquite crônica (tosse e expectoração crônicas) que apresentam histórico de exacerbações (crises) frequentes, em complementação ao tratamento com broncodilatadores.

**Indicação proposta para incorporação:** tratamento de manutenção de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave associada com bronquite crônica (tosse e expectoração crônicas) que apresentam histórico de exacerbações (crises) frequentes, em complementação ao tratamento com broncodilatadores.

**Posologia / tempo de tratamento:** 500 microgramas via oral uma vez ao dia.

**Tempo de tratamento:** uso crônico, enquanto o benefício clínico for evidente ou até a ocorrência de toxicidade inaceitável.

**Contraindicações:** Este medicamento não deve ser usado por pacientes com alergia ao roflumilaste ou a qualquer um dos componentes da formulação. Este medicamento é contra-indicado para pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child Pugh 'B' ou 'C'), pois não existem estudos sobre o uso do roflumilaste nestes pacientes.

**Eventos adversos:** Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): perda de peso, alterações do apetite, dificuldade para dormir, dor de cabeça, diarreia, náuseas e dor abdominal. Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações alérgicas, ansiedade, tremores, vertigem, tontura, palpitações, gastrite, vômitos, refluxo e queimação no estômago, indigestão, irritações na pele, dores musculares ou câimbras, sensação de fraqueza, mal-estar, cansaço, dores nas costas. Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): aumento de mamas nos homens, infecções respiratórias (com exceção de pneumonia), alterações de humor, alterações do paladar, fezes com sangue, intestino preso, aumento das enzimas hepáticas, reações alérgicas na pele, aumento da enzima CPK.

Apresentações disponíveis e preço CMED:

<b>APRESENTAÇÃO</b>	<b>PF ICMS 18%</b>
Embalagem com 30 comprimidos de 500 microgramas	R\$ 124,18

Preço proposto para incorporação:

<b>APRESENTAÇÃO</b>	<b>Preço proposto para incorporação</b>
Embalagem com 30 comprimidos de 500 microgramas	R\$ 93,90

Segundo o Gold 2011 (1), a ação principal dos inibidores da fosfodiesterase 4 é reduzir o processo inflamatório pela inibição da quebra intracelular do AMP cíclico(8;9). O roflumilaste, um inibidor da fosfodiesterase 4, foi aprovado para utilização em alguns países(9-11), inclusive no Brasil pela ANVISA. Ele é administrado 1 vez ao dia por via oral, sem nenhuma atividade broncodilatadora direta, apesar de ter levado a melhora do VEF1 em pacientes tratados com salmeterol e tiotrópio(8;9). O Roflumilaste reduz os episódios de exacerbações moderadas e severas, que necessitam tratamento com corticoide, em 15 a 20% no grupo de pacientes com DPOC classificada como severa ou muito severa e histórias de exacerbação frequente(12). O efeito na função pulmonar é também observado quando o roflumilast é adicionado a broncodilatadores de ação longa(12), no entanto, o efeito na evolução do paciente e nos episódios de exacerbação continua controverso(8;9). Não há estudos comparando o roflumilaste com os corticoides inalados segundo o GOLD 2011(1).

Com relação aos efeitos adversos, os inibidores a fosfodiesterase 4 têm mais efeitos colaterais que as medicações inaladas utilizadas na DPOC(8;9;12). Os efeitos mais importantes são náusea, redução de apetite, dor abdominal, diarreia, distúrbios do sono e cefaléia. Estes efeitos têm levado a um aumento no abandono dos pacientes recebendo roflumilaste em ensaios clínicos. Eles ocorrem precocemente durante o tratamento, são reversíveis e diminuem com a continuação do tratamento. Em estudos controlados, uma perda de peso média de 2 kg tem sido observada, desta forma, a monitorização do peso durante o tratamento é aconselhada, assim como evitar o tratamento em pacientes abaixo do peso. O medicamento também deve ser utilizado com precaução em pacientes com depressão, pois há relatos de ideação suicida com o uso do medicamento (13).

### 3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

**Demandante:** Nycomed Pharma Ltda

O demandante apresentou o resumo de 10 trabalhos que abrangem o período de 2005 a 2011. Destes, 5 são revisões simples da literatura(9;14-17) e 5 são ensaios clínicos randomizados(8;12;18-20). Os trabalhos são relevantes e alguns deles foram utilizados na revisão do Gold 2011. Além disso, foram desenvolvidos por grupos de pesquisa atuantes na área de terapia em pacientes com DPOC e publicados em revistas de grande expressão e impacto como a Lancet e a Thorax.

Além dos resumos apresentados, o demandante aborda na sua argumentação outros trabalhos relevantes e a revisão do Gold 2011. Desta forma, as evidências apresentadas pelo demandante representam de maneira adequada a literatura científica sobre o roflumilaste até o ano de 2011.

Os 5 ensaios clínicos apresentados são descritos abaixo em ordem cronológica:

O primeiro ensaio clínico apresentado foi aquele publicado por Rabe e colaboradores em 2005(19). Neste ensaio de fase III, multicêntrico, randomizado e duplo cego, 1411 pacientes ambulatoriais com DPOC foram selecionados para receber roflumilaste na dose de 250 microgramas (n= 576), roflumilaste na dose de 500 microgramas (n = 555), ou placebo (n = 280) dados oralmente 1 vez por dia por 24 semanas. O desfecho primário foi VEF<sub>1</sub> e qualidade de vida relacionada à saúde. Desfechos secundários incluíram outros parâmetros de função pulmonar e episódios de exacerbação. A análise foi realizada por intenção de tratar. Os resultados mostraram: 1.157 (82%) pacientes completaram o estudo; 32 (11%) descontinuaram do grupo placebo, 100 (17%) do grupo roflumilaste 250 µg e 124 (22%) do grupo roflumilaste 500 µg. O VEF<sub>1</sub> pós-broncodilatador no final do tratamento melhorou significativamente com o roflumilaste 250 µg (em 74 mL [DP 18]) e com o roflumilaste 500 µg (em 97 mL [18]) comparado com o placebo (p<0,0001). A melhora na qualidade de vida relacionada à saúde foi maior com o roflumilaste 250 µg (-3,4 unidades [0,6]) e com o roflumilaste 500 µg (-3,5 unidades [0,6]) do que com o placebo (-1,8 unidade [0,8]), apesar de as diferenças entre os grupos de tratamento não serem significativas. O número médio de exacerbações por paciente foi de 1,13 (2,37), 1,03 (2,33) e 0,75 (1,89) com placebo, roflumilaste 250 µg e roflumilaste 500 µg, respectivamente. A maioria dos eventos adversos foi de intensidade leve a moderada e resolveu durante o estudo. Os principais pontos críticos deste estudo são: a comparação com placebo e não com terapias estabelecidas para DPOC como os LABA, LAMA e ICS (estas foram suspensas por 4 semanas antes do início do estudo); o período curto de seguimento

dos pacientes (24 semanas); e a diminuição predominante nas exacerbações classificadas como leves nos pacientes que utilizaram roflumilaste.

No segundo estudo, Grootendorst e col. (18) realizaram estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo e cruzado com 38 pacientes com DPOC que receberam 500 µg de roflumilaste ou placebo uma vez ao dia durante 4 semanas, com período de clareamento de 4 a 6 semanas entre os cruzamentos. Amostras induzidas de escarro foram colhidas antes e após 2 e 4 semanas de tratamento. As contagens celulares diferenciais e absolutas foram determinadas em amostras de escarro total. Os marcadores de inflamação foram determinados em sobrenadantes de escarro e sangue. A espirometria foi realizada semanalmente. Os resultados mostraram que o roflumilaste reduziu significativamente o número absoluto de neutrófilos e eosinófilos por grama de escarro em comparação com o placebo em 35,5% (IC 95% de 15,6% a 50,7%,  $p = 0,002$ ) e 50,0% (IC 95% de 26,8% a 65,8%,  $p < 0,001$ ), respectivamente. A proporção relativa de neutrófilos e eosinófilos no escarro não foi afetada pelo tratamento ( $P > 0,05$ ). Os níveis solúveis de interleucina-8, elastase neutrofílica, proteína catiônica eosinofílica e alfa 2-macroglobulina no escarro e a liberação do fator de necrose tumoral a partir de células sanguíneas foram significativamente reduzidos pelo roflumilaste em comparação ao placebo ( $p < 0,05$  para todos). O VEF<sub>1</sub> pós-broncodilatador melhorou significativamente durante o tratamento com roflumilaste em comparação ao placebo, com uma diferença média entre os tratamentos de 68,7 mL (IC 95% de 12,9 a 124,5;  $p = 0,018$ ). Os principais pontos críticos deste estudo são: a comparação com placebo e não com terapias estabelecidas para DPOC como os LABA, LAMA e ICS (estas foram suspensas por 2 a 4 semanas antes do início do estudo); o período curto de seguimento dos pacientes (24 semanas); e a avaliação de marcadores indiretos de melhora como a redução de células inflamatórias no escarro, a diminuição de substâncias pró-inflamatórias no sangue e a melhora do VEF<sub>1</sub>.

No terceiro artigo apresentado, Calverley e col. (12) realizaram uma análise em conjunto de dois estudos multicêntricos duplo cegos controlados por placebo com desenho idêntico (M2-124 e M2-125 – realizados em 246 centros em 10 países e 221 centros em 8 países, respectivamente) que abordaram duas populações diferentes em ambiente de ambulatório. Pacientes com DPOC com mais de 40 anos de idade, com limitação grave de fluxo aéreo, sintomas de bronquite e história de exacerbações foram randomicamente alocados para roflumilaste por via oral (500 µg uma vez ao dia) ou placebo durante 52 semanas. Os desfechos primários foram a mudança no VEF<sub>1</sub> pré-broncodilatador e a taxa de exacerbações moderadas (tratadas com glicocorticosteroides) ou graves (admissão hospitalar ou morte). A análise foi no conjunto intenção de tratar. Os pacientes foram alocados ao tratamento, estratificados de acordo com o estado de tabagismo e tratamento com β2 agonistas de longa duração e receberam roflumilaste ( $n = 1537$ ) ou placebo ( $n = 1554$ ). Em ambos os estudos, os desfechos primários pré-especificados foram obtidos e foram de

magnitude semelhante. Em análise combinada, o VEF<sub>1</sub> pré-broncodilatador aumentou 48 mL com o roflumilaste comparado com o placebo ( $p < 0,0001$ ). A taxa de exacerbações moderadas ou graves por paciente por ano foi de 1,14 com o roflumilaste e 1,37 com o placebo (redução de 17% [IC 95% 8–25],  $p < 0,0003$ ). Os eventos adversos foram mais comuns com roflumilaste (1040 [67%]) do que com placebo (963 [62%]); 219 (14%) pacientes no grupo roflumilaste e 177 (12%) no grupo placebo descontinuaram em decorrência de eventos adversos. Na análise combinada, a diferença na variação de peso durante o estudo entre os grupos com roflumilaste e placebo foi de -2,17 kg. Os principais pontos críticos deste estudo são: a comparação com placebo e não com terapias estabelecidas para DPOC como os LABA, LAMA e ICS; o período restrito de seguimento dos pacientes (52 semanas); a diminuição na frequência das exacerbações foi estatisticamente significativa para os episódios moderados, mas não para os episódios severos e não houve diferença no TDI (índice que mede o grau de dispnéia), no EQ-5D (índice que mede a qualidade de vida), nem no tempo para mortalidade entre os grupos.

No quarto artigo apresentado, Fabbri e cols. (8) apresentaram os resultados de dois estudos multicêntricos duplo cegos realizados em ambiente de ambulatório. Nestes estudos, pacientes com idade superior a 40 anos com DPOC moderada a grave foram aleatoriamente alocados para roflumilaste 500 µg por via oral ou placebo uma vez ao dia por 24 semanas, além de salmeterol (estudo M2-127) ou tiotrópio (estudo M2-128). O desfecho primário foi a mudança no VEF<sub>1</sub> pré-broncodilatador. A análise foi por intenção de tratar. No estudo com salmeterol mais roflumilaste, 466 pacientes foram alocados e tratados com o roflumilaste e 467 com o placebo; no estudo com tiotrópio mais roflumilaste, 371 pacientes foram alocados e tratados com o roflumilaste e 372 com o placebo. Comparado com placebo, roflumilaste melhorou de forma consistente o VEF<sub>1</sub> médio pré-broncodilatador em 49 mL ( $p < 0,0001$ ) nos pacientes tratados com o salmeterol e em 80 mL ( $p < 0,0001$ ) nos tratados com o tiotrópio. Uma melhora similar na no VEF<sub>1</sub> pós-broncodilatador foi observada em ambos os grupos. Além disso, o roflumilaste teve efeitos benéficos sobre as medições da função pulmonar e outros desfechos selecionados relacionados aos pacientes, em ambos os grupos. Náusea, diarreia, perda de peso e, em menor grau, cefaléia foram mais frequentes em pacientes nos grupos com roflumilaste. Estes eventos adversos foram associados com aumento na retirada de pacientes dos estudos. Os principais pontos críticos deste estudo são: o período curto de seguimento dos pacientes (24 semanas); foi comparado com o placebo em adição ao LABA (M2-127) e ao LAMA (M2-128), mas não em adição ao ICS ou em comparação com este; não compara os dois ensaios clínicos em análise: roflumilaste + LAMA com roflumilaste + LABA; pequeno impacto na diminuição na frequência de exacerbações.

No quinto artigo apresentado, Rennard e cols. (20) analisaram em conjunto os dados de dois estudos anteriores (M2-111 e o M2-112) randomizados, duplo-cegos,

controlados por placebo, de grupos paralelos (roflumilaste 500 mg ou placebo por via oral, uma vez ao dia durante 52 semanas) em duplicata, que foram inconclusivos quanto às exacerbações, para determinar se o roflumilaste reduzia as exacerbações em um subgrupo de pacientes definidos com maior precisão. Esta análise em conjunto incluiu 2.686 pacientes randomizados. O roflumilaste reduziu significativamente as exacerbações em 14,3% quando comparado ao placebo ( $p = 0,026$ ). As características associadas a esta redução foram: presença de bronquite crônica com ou sem enfisema (26,2% de redução,  $p = 0,001$ ), presença de tosse (20,9% de redução,  $p = 0,006$ ), presença de catarro (17,8% de redução,  $p = 0,03$ ) e uso concomitante de corticosteroides inalatórios (ICS; diminuição de 18,8%,  $p = 0,014$ ). A incidência de eventos adversos foi semelhante com roflumilaste e placebo (81,5% vs 80,1%), porém mais pacientes no grupo roflumilaste tiveram eventos avaliados como provável ou definitivamente relacionados ao medicamento em estudo (21,5% vs 8,3%). Os principais pontos críticos deste estudo são: a comparação com placebo e não com terapias estabelecidas para DPOC como os LABA, LAMA e ICS; o período restrito de seguimento dos pacientes (52 semanas); a redução estatisticamente significativa na frequência de exacerbações quando em comparação ao placebo somente quando associado ao ICS ou LAMA; ausência de redução estatisticamente significativa na frequência de exacerbações nos pacientes com DPOC classificada como severa ou muito severa.

### 3.1 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de encontrar Revisões Sistemáticas e Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), considerados a melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia usada para tratamento.

As bases pesquisadas foram Medline® (via PubMed), The Cochrane Library (via Bireme) e CRD (Centre for Reviews and Dissemination). Os termos utilizados na busca foram “roflumilast AND COPD”. Foram considerados os estudos publicados até o dia 01/05/2012, nos idiomas inglês, português ou espanhol.

#### MEDLINE

Na base Medline foram encontrados 145 artigos utilizando a estratégia de busca referida.

Estes foram posteriormente classificados em 5 categorias baseando-se na avaliação dos resumos apresentados: revisão simples (38 artigos), revisão sistemática (5 artigos),

meta-análise (2 artigos), ensaio clínico randomizado (9 artigos) e análise econômica (3 artigos).

## COCHRANE

Os resultados obtidos na base Cochrane estão listados abaixo:

roflumilast and copd - 59 encontrado(s)

Revisões Sistemáticas da Cochrane (2)

Resumos de revisões sistemáticas com qualidade avaliada (0 )

Registro Cochrane de Ensaio Controlados (CENTRAL/CCTR) (52)

Base de Dados Cochrane de Revisões de Metodologia (0)

Registro Cochrane de Metodologia (0 )

Sobre a Colaboração Cochrane (0)

Resumos do INAHTA e de outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (4)

Avaliações Econômicas da NHS (1)

As duas revisões sistemáticas são:

1. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease (Authors: Lacasse Yves, Goldstein Roger, Lasserson Toby J, Martin Sylvie).
2. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease (Authors: Chong Jimmy, Poole Phillipa, Leung Bonnie, Black Peter N)

A avaliação econômica é:

1. A 1-year prospective cost-effectiveness analysis of roflumilast for the treatment of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (Authors: Rutten-van Molken M P, Nooten F E, Lindemann M, Caeser M, Calverley P M,) .

A revisão sistemática número 2 e a avaliação econômica foram encontradas também nas bases Medline e Cochrane.

## CRD

Utilizando a estratégia de busca referida acima foram encontrados 8 artigos no CRD:

TÍTULO: Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease; AUTOR: Chong Jimmy, Poole Phillippa, Leung Bonnie, Black Peter N

TÍTULO: Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis; AUTOR: Mills EJ, Druyts E, Ghement I, Puhan MA

TÍTULO: Roflumilast: a phosphodiesterase-4 inhibitor for the treatment of severe chronic obstructive pulmonary disease; AUTOR: Pinner NA, Hamilton LA, Hughes A

TÍTULO: A 1-year prospective cost-effectiveness analysis of roflumilast for the treatment of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease; AUTOR: Rutten-van Molken M P, van Nooten F E, Lindemann M, Caeser M, Calverley P M

TÍTULO: Roflumilast for asthma and chronic obstructive pulmonary disease - horizon scanning review; AUTOR: National Horizon Scanning Centre

TÍTULO: Roflumilast for asthma and chronic obstructive pulmonary disease; AUTOR: Cowan C

TÍTULO: Roflumilast (Daxas) for chronic obstructive pulmonary disease; AUTOR: National Horizon Scanning Centre

TÍTULO: Roflumilast for chronic obstructive pulmonary disease; AUTOR: This is a bibliographic record of an ongoing health technology assessment being undertaken by a member of INAHTA (Este é um registro bibliográfico de uma avaliação de tecnologia em saúde em andamento sendo realizada por membro do INAHTA).

Destes 8 artigos, 5 foram também encontrados no Medline (nº 1, 2, 3, 4 e 6), e 2 destes (nº 1 e 4) na base Cochrane.

## 3.2 EVIDÊNCIAS DA UTILIDADE CLÍNICA

No que diz respeito às evidências sobre o efeito clínico do roflumilaste, muitos ensaios clínicos randomizados tem comparado o efeito desta terapia com o placebo, assim como com outras terapias utilizadas no DPOC. No entanto, devido à complexidade do algoritmo terapêutico da DPOC, com o caráter aditivo da utilização das drogas conforme a severidade da doença e a frequência das exacerbações (ver tabela 3), até o

momento não foi possível comparar diretamente duas a duas todas as opções terapêuticas existentes no que tange à sua efetividade clínica.

Apesar desta dificuldade e das limitações dos dados existentes, alguns estudos tem tentado compilar os dados produzidos até o momento, a fim de produzir informações iniciais a respeito do papel do roflumilaste no algoritmo terapêutico da DPOC. Neste sentido, em meta-análise publicada em 2011 por Mill e col. no periódico "Clinical Epidemiology"(21), os autores avaliaram a literatura científica nas bases PubMed; EMBASE; e Cochrane CENTRAL utilizando os seguintes termos de busca, incluindo os termos MeSH: randomized controlled trial; controlled clinical trial; randomized; chronic obstructive pulmonary disease; long-acting beta agonist (LABA); formoterol; salmeterol; long-acting muscarinic antagonists (LAMA); tiotropium; inhaled corticosteroids (ICS); fluticasone; budesonide; and roflumilast. Foram identificados 26 artigos para análise abrangendo um total de 10 possibilidades de terapias farmacológicas para o DPOC, quer como um fármaco isolado quer como uma combinação de dois ou mais fármacos.

Nesta meta-análise, os autores realizaram análise Bayseana comparando os diferentes tratamentos abordados nos diferentes artigos com relação ao número de exacerbações da doença observado utilizando-se cada um destes esquemas terapêuticos. Além destas comparações, realizaram também comparações entre possibilidades de combinações de terapias farmacológicas não abordadas diretamente nos 26 artigos em análise, mas com eficiência clínica indiretamente extrapolada dos dados destes artigos. Destes 26 artigos, 4 abordam a utilização de roflumilaste(8;12;19;22) e o restante outras terapias para DPOC. Estes 4 artigos abrangem os principais ensaios clínicos randomizados envolvendo o roflumilaste: M2-107(19); M2-112(22); M2-124 e M2-125(12); M2-127 e M2-128(8).

Neste parecer nos atemos à primeira parte da meta-análise, pois esta representa os resultados diretamente obtidos na literatura científica publicada até aquele momento e não resultados indiretos obtidos de modelagem teórica e, portanto, sujeitos a variações na decorrência dos pressupostos assumidos.

O desempenho clínico das possibilidades terapêuticas abordadas diretamente pelos artigos está resumido na tabela 4 abaixo.

**Tabela 4: efeito das diferentes terapias na frequência de exacerbação.**

Tratamento	Efeito	Intervalo de confiança 95%
Placebo	1,21	(1,17; 1,24)
Roflumilast	1,03	(0,87; 1,21)
LABA	1,01	(0,90; 1,11)
LAMA	0,89	(0,80; 0,98)
ICS	0,96	(0,85; 1,08)
Roflumilast + LABA	0,81	(0,58; 1,10)
Roflumilast + LAMA	0,75	(0,53; 1,02)
LABA + LAMA	0,97	(0,67; 1,34)
ICS + LABA	0,83	(0,73; 0,93)
ICS + LAMA + LABA	0,82	(0,57; 1,15)

Legenda: ICS – corticoide inalatório; LABA – B2Agonista de ação longa; LAMA – Antimuscarínico de ação longa. O efeito é medido em número de exacerbações por pessoa ano.

A tabela 5 abaixo mostra o resultado das comparações entre as 10 opções terapêuticas analisadas nos 26 artigos analisados. Em amarelo estão as combinações estatisticamente significativas (intervalo de confiança de 95% não contém o 1,0)

Tabela 5: comparação entre diferentes esquemas de terapia.

Comparação	Efeito	Intervalo de confiança 95%
Roflumilast vs placebo	0,85	(0,72; 0,97)
LABA vs placebo	0,84	(0,75; 0,93)
LAMA vs placebo	0,74	(0,66; 0,81)
ICS vs placebo	0,8	(0,71; 0,90)
Roflumilast + LABA vs placebo	0,67	(0,48; 0,91)
Roflumilast + LAMA vs placebo	0,62	(0,44; 0,85)
LABA + LAMA vs placebo	0,8	(0,56; 1,12)
ICS + LABA vs placebo	0,69	(0,61; 0,77)
ICS + LAMA + LABA vs placebo	0,68	(0,47; 0,95)
LABA vs roflumilast	0,98	(0,80; 1,19)
LAMA vs roflumilast	0,87	(0,71; 1,05)
ICS vs roflumilast	0,94	(0,76; 1,15)
Roflumilast + LABA vs roflumilast	0,79	(0,54; 1,12)
Roflumilast + LAMA vs roflumilast	0,73	(0,50; 1,04)
LABA + LAMA vs roflumilast	0,94	(0,63; 1,36)
ICS + LABA vs roflumilast	0,81	(0,66; 0,99)
ICS + LAMA + LABA vs roflumilast	0,8	(0,53; 1,16)
LAMA vs LABA	0,88	(0,77; 1,01)
ICS vs LABA	0,96	(0,84; 1,09)
Roflumilast + LABA vs LABA	0,8	(0,59; 1,08)
Roflumilast + LAMA vs LABA	0,75	(0,52; 1,03)
LABA + LAMA vs LABA	0,96	(0,66; 1,35)
ICS + LABA vs LABA	0,82	(0,74; 0,92)
ICS + LAMA + LABA vs LABA	0,82	(0,56; 1,15)
ICS vs LAMA	1,09	(0,93; 1,26)
Roflumilast + LABA vs LAMA	0,91	(0,64; 1,25)
Roflumilast + LAMA vs LAMA	0,84	(0,61; 1,14)
LABA + LAMA vs LAMA	1,09	(0,77; 1,49)
ICS + LABA vs LAMA	0,94	(0,81; 1,07)
ICS + LAMA + LABA vs LAMA	0,92	(0,66; 1,28)
Roflumilast + LABA vs ICS	0,84	(0,60; 1,15)
Roflumilast + LAMA vs ICS	0,78	(0,54; 1,08)
LABA + LAMA vs ICS	1,01	(0,69; 1,42)
ICS + LABA vs ICS	0,86	(0,76; 0,98)
ICS + LAMA + LABA vs ICS	0,86	(0,58; 1,21)
Roflumilast + LAMA vs roflumilast + LABA	0,95	(0,58; 1,46)
LABA + LAMA vs roflumilast + LABA	1,23	(0,74; 1,90)
ICS + LABA vs roflumilast + LABA	1,05	(0,75; 1,43)
LAMA + ICS + LABA vs roflumilast + LABA	1,04	(0,63; 1,63)
LABA + LAMA vs roflumilast + LAMA	1,32	(0,82; 2,03)
ICS + LABA vs roflumilast + LAMA	1,14	(0,80; 1,58)
ICS + LAMA + LABA vs roflumilast + LAMA	1,12	(0,70; 1,72)
ICS + LABA vs LABA + LAMA	0,88	(0,61; 1,24)
ICS + LAMA + LABA vs LABA + LAMA	0,86	(0,61; 1,18)
ICS + LAMA + LABA vs ICS + LABA	0,99	(0,68; 1,40)

Os dados apresentados na primeira parte desta meta-análise sugerem que o roflumilaste utilizado isoladamente não apresenta desempenho superior às outras terapias quando também utilizadas isoladamente, e todas elas são superiores ao placebo (ver tabela 5 acima). Além disso, os dados não mostram diferenças estatisticamente significativas entre o roflumilaste + broncodilatadores de ação longa (LAMA ou LABA) em comparação a estes broncodilatadores utilizados isoladamente.

A tabela 4, no entanto, sugere que combinação do roflumilast + LAMA pode ter desempenho superior a alguns dos outros esquemas terapêuticos, porém, esta diferença não se mostrou estatisticamente significativa.

Desta forma, a avaliação da literatura científica parece não mostrar uma superioridade dos esquemas terapêuticos que utilizam roflumilaste isoladamente, ou em combinação com outros fármacos, quando em comparação a outros esquemas terapêuticos com o mesmo número de drogas.

#### 4. ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Três estudos de avaliação econômica foram encontrados na literatura científica em buscas realizadas no Medline (3 artigos), Base Cochrane (1 análise) e CRD (1 artigo) (Center for Review and Dissemination) (23-25). Sendo que 1 dos artigos estava presente nas três bases(24) e nenhum deles foi citado na proposta apresentada pelo demandante. No artigo intitulado “A 1-year prospective cost-effectiveness analysis of roflumilast for the treatment of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease” publicado na revista “Pharmacoeconomics” em 2007, de autoria de Rutten-van Molken e col.(24), os autores concluem que: *Roflumilast increased the overall treatment costs of COPD, although the increase was partly offset by reductions in other forms of healthcare use. Roflumilast has the potential to be cost saving in patients with very severe COPD, due to a statistically significant reduction of exacerbations* (O roflumilaste eleva os custos totais do tratamento da DPOC, apesar de que esta elevação foi parcialmente compensada por uma redução em outras formas de utilização do sistema de saúde. O roflumilaste tem o potencial para economizar recursos em pacientes com DPOC muito severa, devido a uma redução estatisticamente significativa nas exacerbações).

A análise deste artigo de Rutten-van Molken e col. realizada pelo CRD conclui que: *This study compared the cost-effectiveness of roflumilast against placebo for the treatment of patients with severe to very severe chronic obstructive pulmonary disease. Roflumilast increased costs without significantly improving effectiveness or quality of life, but it could be cost-saving for very severe patients. The analysis was transparent and credible and the authors' conclusions appear to be appropriate, but sensitivity analysis around the assumed cost of roflumilast is needed to demonstrate that these*

*results are robust* (Este estudo comparou a custo-efetividade do roflumilaste com placebo no tratamento de pacientes com DPOC severa e muito severa. O roflumilaste eleva os custos sem uma significativa melhora na efetividade ou qualidade de vida, mas ele pode levar a economia de recursos em grupos de pacientes com doença muito severa. A análise foi transparente e plausível e a conclusão apresentada parece ser apropriada, mas a análise de sensibilidade em torno dos custos do roflumilaste é necessária para demonstrar que os resultados são robustos).

Em artigo publicado em 2011 no periódico “*Journal of Medical Economics*” por Sun e col. (25), intitulado “*Cost-effectiveness analysis of roflumilast/tiotropium therapy versus tiotropium monotherapy for treating severe-to-very severe COPD*”, os autores utilizam modelo de Markov para avaliar os aspectos econômicos da terapia para DPOC utilizando roflumilast + tiotrópio com tiotrópio isoladamente. Concluem que: *The addition of roflumilast to tiotropium is cost-effective for the treatment of severe to very severe COPD patients* (a adição do roflumilaste à terapia com tiotrópio é custo-efetiva para o tratamento dos pacientes com DPOC severa e muito severa). No entanto, detalham algumas limitações do estudo, como: *A number of key parameters used in the model were obtained from studies in the literature that were conducted under different contexts. Specifically, the relative risk estimate for severe COPD patients originates from a small trial not designed to demonstrate the impact of roflumilast on frequency of exacerbations. In addition, the model extrapolates the relative risk estimates over periods of 5-30 years, even though the estimates were only observed in trials that spanned less than a year* (Um número de parâmetros-chave utilizados no modelo foi obtido de estudos que foram conduzidos em diferentes contextos. Especificamente, o risco relativo estimado para DPOC severa foi originado de ensaios pequenos que não foram desenhados para demonstrar o impacto do roflumilaste na frequência de exacerbações. Além disso, o modelo extrapola o risco relativo estimado para períodos de 5-30 anos, apesar das estimativas terem sido observadas em ensaios abrangendo menos de 1 ano).

Em 2012, Hertel e col. (23) publicaram o artigo intitulado “*Cost-effectiveness of available treatment options for patients suffering from severe COPD in the UK: a fully incremental analysis*” no periódico “*International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*”. Neste artigo, os autores avaliaram os custos durante a vida e os desfechos associados com regimes de tratamento alternativos para pacientes com DPOC severa no Reino Unido. Utilizaram modelo de Markov para estimar os custos durante a vida, desfechos, e custo-efetividade das várias combinações entre anti-muscarínicos de ação longa (LAMA), Beta2-agonista de ação longa (LABA), corticoides inalados (ICS) e roflumilaste. Os pacientes utilizando ICS e aqueles que se recusaram ou eram intolerantes a este medicamento foram analisados separadamente. A análise foi conduzida sob as perspectivas do “*National Health Service (NHS)*” no Reino Unido. A análise mostrou que para pacientes tolerantes aos ICS a terapia inicial deve ser os

LAMA, seguida pela utilização dos LAMA + LABA/ICS, naqueles pacientes que continuam com episódios de exacerbação, a opção poderia ser pelo uso do LAMA + LABA/ICS + roflumilaste. Nos intolerantes ao ICS, a terapia inicial deve ser LAMA, seguida por LAMA+LABA e posteriormente por LAMA+LABA+roflumilaste, naqueles pacientes que continuam com exacerbação. Os autores concluem que o atual algoritmo de tratamento da DPOC no Reino Unido é custo-efetivo e acrescentam que a adição do roflumilaste a este algoritmo é uma opção custo-efetiva para os pacientes com DPOC severa que continuam a apresentar episódios de exacerbação apesar da utilização da terapia com broncodilatadores. Como limitações ao estudo, os autores colocam a falta de dados disponíveis comparando as opções terapêuticas umas contra as outras e ressaltam a necessidade de trabalhos futuros a fim de melhorar a precisão das análises realizadas.

Desta forma, podemos observar que os trabalhos realizados até o momento sob o aspecto econômico da utilização do roflumilaste na terapia do DPOC ainda são bastante limitados, e baseados em modelos teóricos que utilizam outros trabalhos sobre a efetividade clínica dos fármacos e não em comparações reais entre as diversas opções terapêuticas. Além disso, apesar destes trabalhos mostrarem a custo-efetividade do roflumilaste, está ocorrendo somente em situações muito específicas, onde a resposta às terapias tradicionais não está sendo adequada.

## 5. INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

O roflumilaste está aprovado para utilização em países da União Européia após a aprovação pela EMA (05/07/2010) e nos Estados Unidos após sua aprovação pelo FDA (28/02/2011). No Brasil, a utilização do medicamento foi aprovada pela ANVISA em 07/02/2011. No entanto, a incorporação desta tecnologia na área pública de saúde continua restrita em muitos países. Em relatório recente da agência de avaliação de tecnologia do Reino Unido (NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence) este medicamento só é aprovado para ser utilizado em ensaios clínicos que visam avaliar sua utilidade como terapia adicional aos anticolinérgicos de ação longa + Beta2 agonistas de ação longa + corticoides inalatórios, ou, para aqueles pacientes intolerantes aos corticoides inalatórios, como terapia associada aos anticolinérgicos de ação longa + Beta2 agonistas de ação longa(26). A agência canadense de avaliação de tecnologia em saúde (CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) em relatório publicado em maio de 2011 ([http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Daxas\\_August-3-2011\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Daxas_August-3-2011_e.pdf)) posicionou-se contra a incorporação do roflumilaste na lista de fármacos a serem utilizados pelo sistema público canadense. Após análise de dois ensaios clínicos randomizados (M2-124 e M2-125)(12), a CADTH justifica este posicionamento pontuando o que se segue:

- Ausência de ensaios clínicos envolvendo populações de interesse, especialmente pacientes com DPOC severa tratada com anticolinérgicos de ação longa em combinação com Beta2 agonistas de ação longa e corticoides inalados.
- Os efeitos na redução da exacerbação ocorrerem mais freqüentemente no número de episódios moderados do que nos episódios severos e esse efeito desaparecer com o uso prolongado do medicamento.
- Considerarem que a validade dos ensaios apresentados foi comprometida por violação do protocolo inicial e desistência dos pacientes.
- Parâmetros importantes sobre a evolução dos pacientes não foram abordados nos ensaios clínicos (habilidade em realizar as tarefas profissionais e domésticas, e modificações na qualidade de vida associadas à DPOC).
- A freqüência dos efeitos colaterais observados é alta diante de um pequeno benefício clínico obtido com a utilização do medicamento.

Na Irlanda, em avaliação realizada em 2010, o National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) não recomendou a incorporação do roflumilaste no sistema público de saúde (<http://www.ncpe.ie/drugs/roflumilast-daxas/>). Elencam várias razões para esta não incorporação como:

*The NCPE Review Group had concerns in relation to the clinical effectiveness data used to populate the cost-effectiveness models, as such data was derived from unpublished, subgroup analyses of placebo-controlled trials in which the use of standard treatments (LABA, ICS or both) were restricted* (O grupo de revisão do NCPE tem preocupações em relação aos dados sobre a efetividade clínica utilizada para alimentar os modelos de custo-efetividade, uma vez que estes dados derivaram de análises não publicadas de subgrupos de ensaios clínicos controlados nos quais a utilização dos tratamentos padrões (LABA, ICS ou ambos) era restrita.

*Roflumilast is licensed as an add-on therapy, however there is no direct or indirect evidence to support its use in addition to current standard of care LABA+ICS. The cost-effectiveness model for this comparison incorporates clinical effectiveness data in which heavy use of short-acting beta-agonist (SABA) is taken as a substitute for LABA. Interpretation of the benefits and risks of roflumilast in clinical practice is problematic based on these results* ( roflumilaste é licenciado como uma terapia suplementar, no entanto, não há nenhuma evidencia direta ou indireta que dê suporte ao seu uso em adição ao tratamento padrão com LABA + ICS).

*The economic benefits of Roflumilast are modelled by incorporating reduction of exacerbations that require medical intervention and improvement in lung function that delays progression to more severe disease states. The improvement in lung*

*function as shown by differences in post-bronchodilator FEV1 increase was modest. Although no significant reduction in severe exacerbation rates was shown in the pivotal roflumilast studies, a relative risk reduction is nonetheless applied to all exacerbations in the cost-effectiveness model, including both moderate and severe exacerbations (Os benefícios econômicos do roflumilaste são modelados pela incorporação da redução das exacerbações que requerem intervenção médica e da melhora na função pulmonar que retarda a progressão da doença para estágios mais avançados. A melhora na função pulmonar demonstrada pela diferença na VEF1 após broncodilatador é modesta. Apesar de nenhuma redução significativa na frequência de exacerbações severas terem sido demonstradas nos principais estudos com roflumilaste, uma redução relativa de risco é, todavia, aplicada para todas as exacerbações nos modelos de custo efetividade, incluindo as exacerbações moderadas e as severas).*

*The efficacy of roflumilast in reducing exacerbation rates is applied for the lifetime of patients in the model. Pivotal trials provide data for 52 weeks of treatment. The assumption of continuing unabated benefit in reducing exacerbation rate is questionable, given the nature of COPD as a chronic, progressive disease. The uncertainty in this assumption has not been tested in the model (No modelo, a eficácia do roflumilaste na redução da taxa de exacerbação é aplicada ao longo da vida toda dos pacientes. Os principais ensaios clínicos fornecem dados sobre 52 semanas de tratamento. A assunção de um benefício contínuo na redução da taxa de exacerbação além deste período é questionável em decorrência da natureza da DPOC como uma doença crônica e progressiva. A incerteza nesta assunção não foi testada no modelo).*

*Roflumilast studies failed to show any clinically significant improvement in health-related quality of life, or any reduction in mortality rates. In the model, lower utility values are attached to more severe COPD states and quality adjusted life years (QALYs) are lost in the form of utility decrements associated with COPD exacerbations (Os estudos com roflumilaste falharam em demonstrar qualquer benefício clínico na qualidade de vida relacionada à saúde, ou qualquer redução na taxa de mortalidade. No modelo, os valores de utilidade mais baixos são atribuídos aos estados de DPOC mais severos e ganho de anos de vida ajustado por qualidade (QALYs) são perdidos na forma de decréscimo na utilidade associado com as exacerbações do DPOC) .*

*The incremental cost-effectiveness ratio for roflumilast under the GMS scheme in the base case is €6,897, €1,541, and €12,350 per QALY for comparisons 1, 2 and 3 respectively. The review group considered roflumilast in addition to ICS+LABA the most likely place of roflumilast in clinical practice. This recognises safety concerns about the use of LABA alone, together with guidelines recommending ICS+LABA in the patient group in question (O incremento da razão de custo-efetividade para o roflumilaste sob*

o esquema GMS<sup>1</sup> neste caso é de 6.897, 1.541 e 12.350 euros por QALY, para as comparações 1, 2 e 3<sup>2</sup> respectivamente. O grupo de revisores considerou o roflumilaste em adição ao ICS+LABA a aplicação mais provável na prática clínica. E reconhece que há preocupações de segurança sobre a utilização do LABA sozinho, junto com guias recomendando ICS+LABA no grupo de pacientes em questão).

*Scenario analyses, one-way and probabilistic sensitivity analyses were conducted for each of the three comparisons. The key driver of cost per QALY is the relative risk (RR) of exacerbations when treated with Roflumilast. Review group concerns associated with the RR estimates include the application of this benefit for the lifetime of patients in the model, the lack of a significant reduction in severe exacerbations in the pivotal studies, and the lack of any direct or indirect data in which roflumilast+LABA+ICS is compared with LABA+ICS* (Análise de cenário, análise “one-way” e análise de sensibilidade probabilística foram realizadas para cada uma das três comparações<sup>2</sup>. O fator chave do custo por QALY é o risco relativo (RR) de exacerbação quando o roflumilaste é utilizado. As preocupações do grupo de revisores com relação às estimativas do RR incluem a aplicação deste benefício para a vida toda dos pacientes no modelo, a falta de redução significativa nas exacerbações severas nos principais estudos, e a falta de qualquer dado direto ou indireto no qual o roflumilaste+LABA+ICS é comparado com LABA+ICS).

*At a cost-effectiveness threshold of €20,000 per QALY, probabilistic sensitivity analysis indicated the probability of roflumilast in addition to bronchodilator treatment being cost-effective to be 95%, 100% and 60% for comparisons 1, 2 and 3 respectively. Although the cost-effectiveness ratio provided for comparison 2 is low, considerable uncertainty surrounds the clinical-effectiveness of roflumilast as maintenance therapy for COPD. This uncertainty is not captured in the probabilistic sensitivity analysis* (Utilizando um corte de custo-efetividade de 20.000 euros por QALY, a análise de sensibilidade probabilística indicou que a probabilidade do roflumilaste em adição aos broncodilatadores ser custo-efetivo é de 95%, 100% e 60% para as comparações 1, 2 e 3<sup>2</sup>, respectivamente. Apesar da razão de custo-efetividade fornecida pela comparação 2 ser baixa, uma incerteza considerável cerca a efetividade clínica do roflumilaste como terapia de manutenção para DPOC. Esta incerteza não é capturada pelas análises de sensibilidade probabilística.)

*Gross expenditure on roflumilast in year 1 was estimated in a Budget Impacto Analysis at €99,228, rising to €3,421,490 in year 5. Although its use will be as an add-on-therapy, Nycomed predict that roflumilast will replace a certain proportion of other COPD therapies resulting in cost offsets which reduce incremental expenditure to*

<sup>1</sup> General medical services (GMS) is the name of the medical services provided by General Practitioners who run private businesses independently contracting with the National Health Service.

<sup>2</sup> As comparações em questão são: n°1 - Roflumilast+ long-acting beta-agonist (LABA) vs LABA; n°2 - Roflumilast+ LABA+inhaled corticosteroid (ICS) vs LABA+ICS; n°3 - Roflumilast+LABA vs ICS+LABA.

€2,432,794 in year 5. Further reductions in healthcare costs are suggested if the reduction in exacerbations rates included in the cost-effectiveness model is realised in practice (O gasto bruto com o roflumilaste no 1º ano foi estimado em análise de impacto orçamentário em 99.228 euros, elevando-se para 3.421.490 euros no 5º ano, Apesar do ser indicado como uma terapia suplementar, Nycomed prevê que o roflumilaste substituirá em algum grau as outras terapias para DPOC resultando em substituição dos gastos, o que reduzirá o aumento dos custos para 2.432.794 euros no 5º ano) .

*Further studies in line with European Medicines Agency recommendations are required to establish the efficacy of roflumilast in addition to LABA+ICS, or as an alternative to ICS in this group of patients. Based on currently available data we do not consider the efficacy data to be sufficiently robust to recommend roflumilast as a cost-effective addition to bronchodilator therapy within its licensed indication* (estudos futuros alinhados com as recomendações da Agência Europeia de Medicina são necessários para estabelecer a eficácia do roflumilaste em conjunto com LABA+ICS, ou como uma alternativa ao ICS neste grupo de pacientes. Baseando-se nos dados disponíveis atualmente, nós não consideramos os dados sobre eficácia suficientemente robustos para recomendar o roflumilaste como uma complementação custo-efetiva à terapia com broncodilatadores no contexto da sua indicação aprovada).

Desta forma, apesar da existência da licença para comercialização do roflumilaste, na prática clínica em muitos países a sua incorporação na área pública continua bastante limitada em decorrência, principalmente, da falta de estudos mostrando seu papel no algoritmo terapêutico da DPOC, comparando esta terapia diretamente com outras terapias já estabelecidas, tanto em termos de eficácia quanto de custo.

## 6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Na análise do impacto orçamentário, o demandante, baseando-se em dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), do Gold, da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), do estudo Platino(27) e outros artigos científicos(28;29), faz estimativa bastante plausível da população de pacientes portadores de DPOC que podem se beneficiar da utilização do roflumilaste no SUS.

Em seguida, mostra dados estimando a redução do número de casos de exacerbações moderadas e graves que deixariam de ocorrer com a utilização do roflumilaste + LABA em comparação com a utilização do LABA isoladamente (o demandante não deixa claro que utilizará o LABA isoladamente na comparação, mas isto é sugerido nos custos apresentados ), posteriormente, calcula os custos envolvidos

na utilização do roflumilaste em comparação com os recursos que não seriam gastos com as exacerbações evitadas. Para este cálculo apresenta uma lista de preço de medicações e de gastos com os diferentes graus de exacerbação, que também parecem bastante plausíveis. Ao final chega a um custo adicional de R\$ 14.605.082,99 anuais para o SUS com a utilização do roflumilaste, o que corresponde a um gasto de R\$ 2.207,75 por exacerbação evitada (não discrimina o tipo de exacerbação: grave ou moderada).

Numa segunda análise, avalia o custo da utilização do roflumilaste + LABA + ICS em comparação com a utilização do LABA + ICS (o autor não deixa isto claro, porém, os custos envolvidos nesta estratégia sugere que se acrescentou o ICS ao LABA). Os resultados finais desta segunda análise chegam a um aumento de custo anual para o SUS utilizando o roflumilaste de R\$ 10.216.214,05, com um gasto médio por exacerbação evitada de R\$ 1.058,52. No entanto, não fica claro o porquê da frequência de exacerbações moderadas e graves (1,17 e 0,32, respectivamente) permanecerem iguais ao da análise anterior no tratamento sem o roflumilaste, apesar do acréscimo do ICS também neste grupo. Vale ressaltar que na tabela 5 apresentada acima a comparação do ICS + LABA foi superior ao LABA sozinho, sendo uma das poucas diferenças a atingir nível de significância estatística na análise realizada na meta-análise que deu origem a tabela. Desta forma, esta segunda análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante precisa ser adequadamente explicada.

Em relação à primeira análise, vale discutir qual a sua real representatividade clínica no tratamento dos pacientes com DPOC mais avançados, uma vez que segundo o Gold 2011(1) a terapia inicial neste grupo deveria se iniciar com anticolinérgicos de ação longa (LAMA) ou com Beta2 agonista de ação longa (LABA) + corticoide inalatório (ICS) e não com o LABA sozinho, o que foi utilizado para comparação na análise em questão.

Desta forma, a análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante está, no entender desta avaliação, comprometida por incoerência nos dados apresentados e por falta de representatividade do algoritmo de tratamento atualmente proposto pelo GOLD.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O esquema terapêutico da DPOC estável tem sido motivo de muito debate nos últimos anos e observa-se uma grande complexidade nos algoritmos atualmente propostos em decorrência dos diferentes graus de gravidade da doença, bem como da quantidade de terapias disponíveis. Recentemente, esta complexidade aumentou ainda mais com a chegada de uma nova classe de medicações, os inibidores da fosfodiesterase 4, que parece muito promissora para o tratamento de grupos específicos de pacientes com DPOC, notadamente aqueles com quadros mais severos e exacerbações frequentes(1). O roflumilaste, agente da classe dos inibidores da fosfodiesterase 4, que foi aprovado por agências de regulação nacionais como FDA

(Estados Unidos da América), EMA (Europa) e ANVISA (Brasil) para ser utilizado no tratamento do DPOC estável, tem sido motivo de especial atenção em decorrência de trabalhos científicos que mostram sua utilidade clínica e segurança: M2-107(19); M2-112(22); M2-124 e M2-125(12); M2-127 e M2-128(8). Em 2011, o GOLD(1) incluiu o roflumilaste no algoritmo terapêutico da DPOC, em conjunto com outras classes de medicamento como o LAMA, LABA e ICS, como esquemas possíveis de serem utilizados como 2ª opção de terapia em pacientes não respondedores às terapias de 1ª escolha. No entanto, apesar da eficácia inquestionável do Roflumilaste na diminuição da frequência de exacerbações em pacientes com DPOC estável, principalmente quando em comparação ao placebo, a comparação dos esquemas terapêuticos que utilizam este medicamento diretamente com outros esquemas de terapia não são frequentes na literatura científica e, quando realizadas, não mostram diferenças estatisticamente significativa, como pode ser observado na meta-análise realizada por Mill e col. no periódico "Clinical Epidemiology"(21), e cujas principais comparações estão apresentadas na tabela 5.

No que tange aos aspectos de custo-efetividade, as análises são ainda mais restritas, limitadas a três no levantamento da literatura realizado neste parecer. Na análise realizada por Rutten-van Molken e col.(24), os autores concluem que: *O roflumilaste eleva os custos totais do tratamento da DPOC, apesar de que esta elevação foi parcialmente compensada por uma redução em outras formas de utilização do sistema de saúde. O roflumilaste tem o potencial para economizar recursos em pacientes com DPOC muito severa, devido a uma redução estatisticamente significativa nas exacerbações.* No entanto a análise crítica deste artigo realizada pelo CRD concluiu que: *Este estudo comparou a custo-efetividade do roflumilaste com placebo no tratamento de pacientes com DPOC severa e muito severa. O roflumilaste eleva os custos sem uma significativa melhora na efetividade ou qualidade de vida, mas ele pode levar a economia de recursos em grupos de pacientes com doença muito severa. A análise foi transparente e plausível e a conclusão apresentada parece ser apropriada, mas a análise de sensibilidade em torno dos custos do roflumilaste é necessária para demonstrar que os resultados são robustos.*

Em outro artigo publicado por Sun e col. (25), utilizando modelagem matemática, os autores concluem que: *a adição do roflumilaste à terapia com tiotrópio é custo-efetiva para o tratamento dos pacientes com DPOC severa e muito severa.* Porém, detalham algumas limitações do estudo, como: um número de parâmetros-chaves utilizados no modelo foi obtido de estudos que foram conduzidos em diferentes contextos. Especificamente, o risco relativo estimado para DPOC severa foi originado de ensaios pequenos que não foram desenhados para demonstrar o impacto do roflumilaste na frequência de exacerbações. Além disso, o modelo extrapola o risco relativo estimado para períodos de 5-30 anos, apesar das estimativas terem sido observadas em ensaios abrangendo menos de 1 ano. Já Hertel e col. (23), também utilizando modelos matemáticos, concluem que o atual algoritmo de tratamento da

DPOC no Reino Unido é custo-efetivo e acrescentam que a adição do roflumilaste a este algoritmo é uma opção custo-efetiva para os pacientes com DPOC severa que continuam a apresentar episódios de exacerbação apesar da utilização da terapia com broncodilatadores. Como limitações ao estudo, os autores colocam a falta de dados disponíveis comparando as opções terapêuticas umas contra as outras e ressaltam a necessidade de trabalhos futuros a fim de melhorar a precisão das análises realizadas.

Desta forma, podemos observar que os trabalhos realizados até o momento tanto sob o aspecto clínico quanto sob o aspecto econômico da utilização do roflumilaste na terapia do DPOC ainda são limitados. Estas limitações têm levado a uma restrição à incorporação do roflumilaste no sistema público de saúde em países como Inglaterra, Canadá e Irlanda.

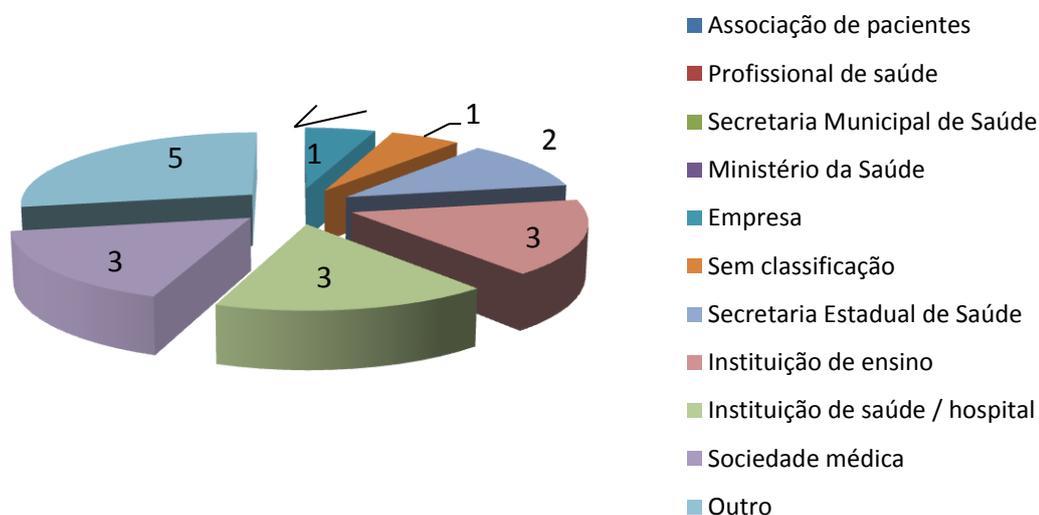
## **8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC**

As evidências encontradas na literatura científica tanto no que concerne à utilidade clínica do roflumilaste quando em comparação a outras terapias equivalentes, quanto à sua avaliação econômica, ainda são limitadas, e, portanto, a CONITEC, na 5ª reunião ordinária em 1º/06/12, recomendou a não incorporação do medicamento roflumilaste até que novas evidências estabeleçam o papel desta tecnologia no algoritmo terapêutico da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

## **9. CONSULTA PÚBLICA**

Foi realizada consulta pública de 13/06/12 a 22/06/12. Foram apresentadas 18 contribuições, tendo sido um número maior proveniente das sociedades médicas e de instituições de saúde/hospitais e de ensino, como se segue:

### Contribuições Consulta Pública - Roflumilaste ( DPOC )



Alguns artigos foram apresentados, entretanto, os mesmos já estavam no relatório da CONITEC. A busca realizada pela Secretaria Executiva da CONITEC foi bastante ampla e em alguns casos resultou em evidências menos pertinentes, no entanto, nenhuma evidência relevante foi ignorada na análise. Desta forma, nenhuma das 18 contribuições apresentou referências que não tivessem sido abordadas na análise. Além disso, os ensaios clínicos randomizados existentes comparam o medicamento com placebo e não com outras opções terapêuticas.

## 10. DELIBERAÇÃO FINAL

Na reunião da CONITEC aos dois dias do mês de agosto de 2012, após discussão e não tendo sido apresentadas mais informações sobre o uso do medicamento, os membros da CONITEC presentes, deliberaram, por unanimidade, não recomendar a incorporação do medicamento Roflumilaste para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave associada à Bronquite Crônica.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 16/2012, na 7ª reunião ordinária de 02/08/2012.

## 11. DECISÃO

### PORTARIA Nº 39, DE 27 DE SETEMBRO DE 2012

Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento roflumilaste para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave associada com Bronquite Crônica no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o medicamento roflumilaste para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave associada com Bronquite Crônica no SUS.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

**CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA**

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 194, de 05 de outubro de 2012, pág.98

## 12. REFERÊNCIAS

- (1) GOLD. Global Strategy for The Diagnosis, Management, And Preventio of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Revised 2011). Washington: Global Initiative for Chronic Obstrutive Lung Disease; 2011.
- (2) Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline LN. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J 2009 Sep;34(3):648-54.

- (3) Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999 Jul;54(7):581-6.
- (4) Murray CJL, Lopez AD, Mathers CD, Stein C. The Global Burden of Disease 2000 project: aims, methods and data sources. Geneva: WHO; 2001 Nov. Report No.: Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion (Paper number 36).
- (5) Mathers C, Boerma T, Fat DM. The global burden of disease: 2004 update. Switzerland: WHO; 2008.
- (6) Jardim JR, Oliveira JA, Nascimento O. Consenso Brasileiro sobre DPOC. Revisão de alguns aspectos de epidemiologia e tratamento da doença estável. Brasil: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; 2006.
- (7) McSweeney AJ, Grant I, Heaton RK, Adams KM, Timms RM. Life quality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1982 Mar;142(3):473-8.
- (8) Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009 Aug 29;374(9691):695-703.
- (9) Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011 May;163(1):53-67.
- (10) Diamant Z, Spina D. PDE4-inhibitors: a novel, targeted therapy for obstructive airways disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2011 Aug;24(4):353-60.
- (11) Sezgi C, Senyigit A. [A new alternative treatment in COPD: phosphodiesterase-4 inhibitors]. *Tuberk Toraks* 2011;59(3):285-90.
- (12) Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009 Aug 29;374(9691):685-94.
- (13) Pinner NA, Hamilton LA, Hughes A. Roflumilast: a phosphodiesterase-4 inhibitor for the treatment of severe chronic obstructive pulmonary disease. *CliTher* 2012 Jan;34(1):56-66.
- (14) Gross NJ, Giembycz MA, Rennard SI. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease with roflumilast, a new phosphodiesterase 4 inhibitor. *COPD* 2010 Apr;7(2):141-53.

- (15) Hatzelmann A, Morcillo EJ, Lungarella G, Adnot S, Sanjar S, Beume R, et al. The preclinical pharmacology of roflumilast--a selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2010 Aug;23(4):235-56.
- (16) Rabe KF. Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med* 2010 Oct;4(5):543-55.
- (17) Ulrik CS, Calverley PM. Roflumilast: clinical benefit in patients suffering from COPD. *Clin Respir J* 2010 Oct;4(4):197-201.
- (18) Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, Sterk PJ, Hoppers JJ, Bredenbroeker D, et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax* 2007 Dec;62(12):1081-7.
- (19) Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbroeker D, Bethke TD. Roflumilast--an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005 Aug 13;366(9485):563-71.
- (20) Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, Bredenbroeker D, Martinez FJ. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast--the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res* 2011;12:18.
- (21) Mills EJ, Druyts E, Ghement I, Puhan MA. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Clin Epidemiol* 2011;3:107-29.
- (22) Calverley PM, Sanchez-Toril F, Mclvor A, Teichmann P, Bredenbroeker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Jul 15;176(2):154-61.
- (23) Hertel N, Kotchie RW, Samyshkin Y, Radford M, Humphreys S, Jameson K. Cost-effectiveness of available treatment options for patients suffering from severe COPD in the UK: a fully incremental analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:183-99.
- (24) Rutten-van Molken MP, van Nooten FE, Lindemann M, Caesar M, Calverley PM. A 1-year prospective cost-effectiveness analysis of roflumilast for the treatment of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics* 2007;25(8):695-711.
- (25) Sun SX, Marynchenko M, Banerjee R, Cheng D, Mocarski M, Yin D, et al. Cost-effectiveness analysis of roflumilast/tiotropium therapy versus tiotropium monotherapy for treating severe-to-very severe COPD. *J Med Econ* 2011;14(6):805-15.

- (26) NICE. Roflumilast for the management of severe chronic obstructive pulmonary disease. UK: NICE; 2012. Report No.: NICE technology appraisal guidance 244.
- (27) Nascimento OA, Camelier A, Rosa FW, Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR. Chronic obstructive pulmonary disease is underdiagnosed and undertreated in Sao Paulo (Brazil): results of the PLATINO study. *Braz J Med Biol Res* 2007 Jul;40(7):887-95.
- (28) Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carre P, Perez T, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009 Apr;135(4):975-82.
- (29) Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010 Sep 16;363(12):1128-38.