

Antibiótico Inalatório (Tobramicina)  
para colonização das vias aéreas em  
pacientes com Fibrose Cística

Nº 217  
Outubro/2016



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 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, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

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

<http://conitec.gov.br>



## 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 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 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.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/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.	RESUMO EXECUTIVO.....	2
2.	INTRODUÇÃO .....	4
3.	A DOENÇA .....	4
4.	A TECNOLOGIA .....	7
5.	BUSCA POR EVIDÊNCIAS.....	8
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	10
7.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	15
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....	15
9.	CONSULTA PÚBLICA .....	16
10.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	19
11.	DECISÃO .....	20
12.	REFERÊNCIAS.....	21



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Tobramicina solução para nebulização.

**Indicação:** Infecções respiratórias ou colonização das vias aéreas em portadores de Fibrose Cística.

**Demandante:** Poder Judiciário Federal – Seção Judiciária de Sergipe-6ª Vara Federal.

**Contexto:** Os pacientes com fibrose cística apresentam infecções respiratórias recorrentes, também chamadas de exacerbações, causadas por bactérias, em especial a *Pseudomonas aeruginosa*. As infecções geram piora da função pulmonar e reduzem sua qualidade de vida. A proposta avaliada é o uso da tobramicina em nebulização para reduzir as exacerbações respiratórias.

**Pergunta:** Nos pacientes com fibrose cística o uso de tobramicina inalatória reduz infecções respiratórias ou impacta em outros desfechos importantes para o paciente?

**Evidências científicas:** Foi realizado monitoramento do horizonte tecnológico na base Cortellis e revisão da literatura priorizando revisões sistemáticas nas bases PubMed e biblioteca Cochrane. Não foram localizadas evidências de impacto em desfechos importantes para o paciente. O uso inalatório do antibiótico pode induzir broncoespasmos.

**Impacto orçamentário:** Não há dados fidedignos sobre a incidência ou prevalência de casos de fibrose cística no Brasil, nem sobre o percentual de casos com indicação de utilização do antibiótico inalatório. Em um cálculo simplificado, sem considerar a compra do nebulizador e sua desinfecção, pode-se estimar um impacto anual de **R\$ 8.352.660,00**.

**Recomendação da CONITEC:** Os membros da CONITEC presentes na 42ª reunião do plenário nos dias 02 e 03/12/2015 apreciaram a proposta e com base na avaliação dos estudos da literatura, além do fato de existir variabilidade da eficácia dos nebulizadores, considerou-se ausência de evidência de qualidade para benefícios clinicamente relevantes com antibióticos inalatórios, principalmente a tobramicina, em relação a outros esquemas. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.

**Consulta pública:** Na consulta pública foram recebidas 235 contribuições, sendo a grande maioria proveniente de pacientes e familiares de portadores. Todas as contribuições foram favoráveis à incorporação do medicamento. Foram apresentados resultados de alguns estudos



recebidos na consulta pública. Os principais resultados dos estudos apresentados foram os seguintes: benefícios em relação aos dados de função pulmonar predita sustentados por dois anos, sendo o desfecho primário tempo para recorrência, o que não é considerado ideal; ganho de 12% na função pulmonar aferida pelo volume expiratório forçado - VEF, redução na contagem de colônias de *P.aeruginosa* e, como dado mais importante em termos de desfecho, uma redução de 26% nas internações, embora a imprecisão do resultado, a dificuldade de interpretação do VEF e outras limitações metodológicas tenham reduzido a qualidade da evidência; Por fim, foi apresentada uma revisão nos custos para compra do medicamento, acatada como válida a partir de atas de registro de preço gerando um novo cálculo do impacto orçamentário anual no valor de R\$ 3.205.440,80.

**Recomendação final:** Frente à perspectiva de que não surgirão evidências melhores do que as atuais e de que a tobramicina inalatória já está incorporada à prática clínica por melhorar a função pulmonar nesse grupo de pacientes, os membros da CONITEC presentes na 45ª reunião do plenário do dia 05/05/2016 deliberaram, por unanimidade recomendar a incorporação da tobramicina inalatória para tratamento da infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* das vias aéreas em pacientes com fibrose cística, conforme Protocolo do Ministério da Saúde. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário.

**Decisão:** Incorporar a tobramicina inalatória para o tratamento da infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* das vias aéreas em pacientes com fibrose cística, conforme Protocolo do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, dada pela Portaria SCTIE-MS nº 36 publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 207, de 27 de outubro de 2016, pág. 52.



## 2. INTRODUÇÃO

**Demandante:** Poder Judiciário Federal Seção Judiciária de Sergipe\_ 6ª Vara Federal

Em 2015 a CONITEC recebeu solicitação de avaliação do Poder Judiciário Federal – Seção Judiciária de Sergipe – 6ª Vara Federal, do medicamento tobramicina 300mg (inalatório) quanto à possibilidade de sua disponibilização pelo SUS. No processo judicial que deu origem a tal solicitação foi prescrito ao paciente portador de fibrose cística o uso diário do medicamento tobramicina inalatória até a erradicação da bactéria *Pseudomonas aeruginosa*.

Atualmente a tobramicina não faz parte do rol de medicamentos ofertados pelo SUS. Diante disso, a CONITEC instaurou processo administrativo para avaliar a incorporação do medicamento no SUS, o qual, segundo a bula registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, é indicado para o tratamento de infecção pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística.

Em 2010, o Ministério da Saúde publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Fibrose Cística - Manifestações Pulmonares. O objetivo de tal protocolo foi o de estabelecer critérios para tratamento da doença respiratória especificamente com a alfadornase, um medicamento redutor da viscosidade do muco, não tendo sido avaliados outros medicamentos para essa condição, como, por exemplo, antibióticos.

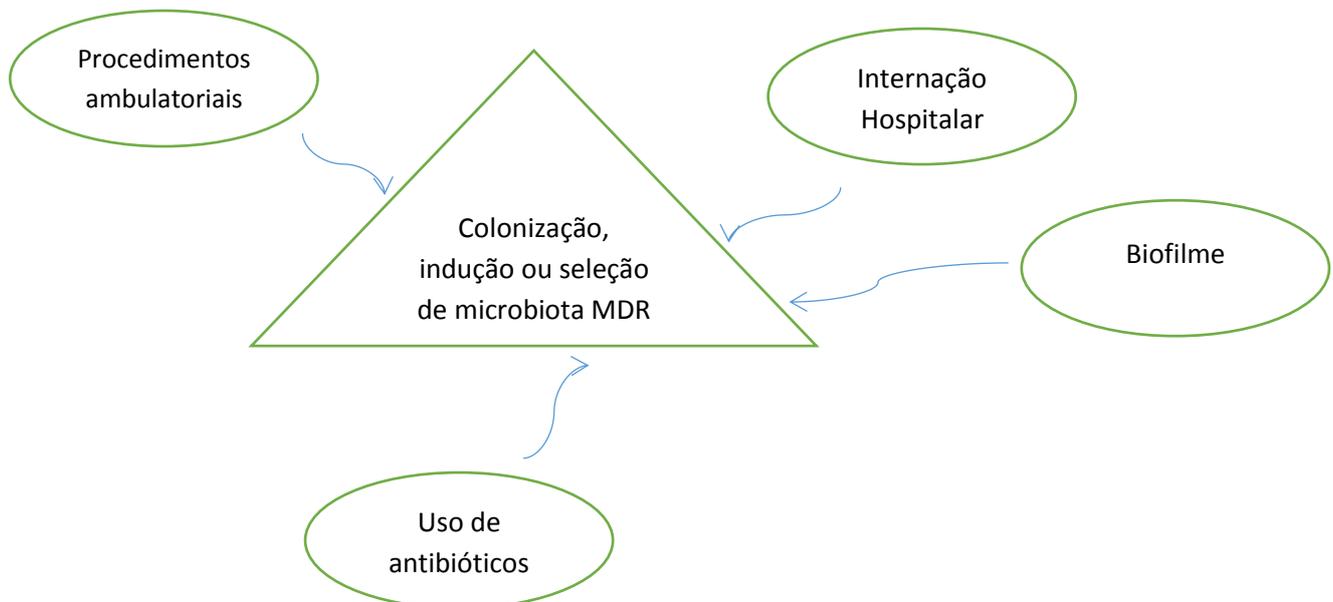
## 3. A DOENÇA

A fibrose cística, também chamada de mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva. Trata-se de uma doença multissistêmica, sendo o acometimento pulmonar responsável pela maior morbimortalidade dos pacientes. O acúmulo de muco nas vias aéreas inferiores é uma das características-chave da fisiopatogenia da doença pulmonar, assim como a presença de reação inflamatória predominantemente neutrofílica e infecções causadas por bactérias tais como por *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Na infecção, além da presença de microorganismo, há sinais diretos (inflamação, febre, etc..) ou indiretos (produção de anticorpos específicos) da infecção e de dano tecidual. Quando há a presença de microorganismos patógenos no trato respiratório sem esses sinais diretos ou indiretos de infecção e de lesão tecidual, trata-se de colonização bacteriana (28).



A fisiopatologia da colonização e das infecções respiratórias na fibrose cística envolve vários fatores, como distúrbios mucociliares, biofilmes e adesão bacteriana (1). O uso repetitivo de antibióticos, a presença de biofilme e contato frequente com ambientes hospitalares (Figura 1) leva a colonização (adquire a bactéria a partir do contato com equipamentos, profissionais de saúde ou pacientes), seleção (a morte de bactérias sensíveis favorece a proliferação de cepas resistentes já existentes) e indução (a pressão de antimicrobianos em um biofilme desreprime mecanismos de resistência previamente inertes) de microbiota resistente (MDR), em especial *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacea* e *Acinetobacter baumannii*.

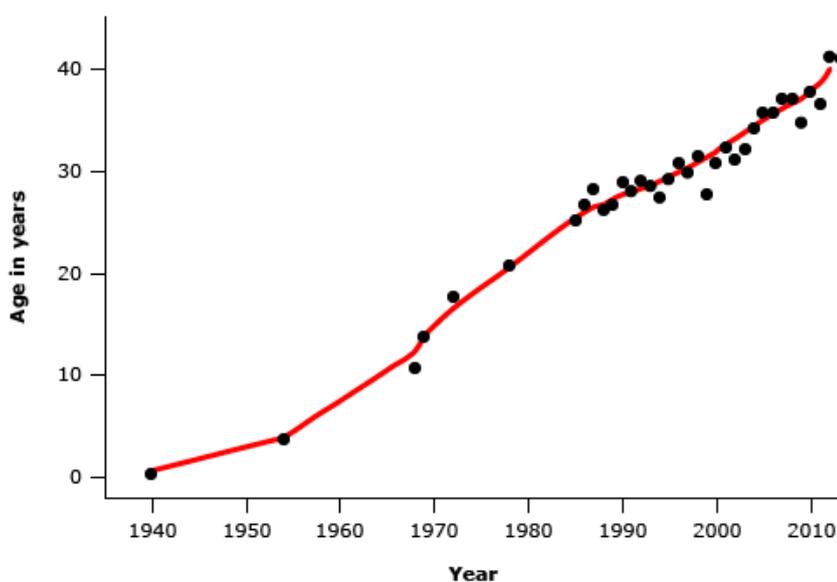
Além do desafio da multirresistência, o tratamento de infecções e a erradicação da colonização em pacientes com fibrose cística é um cenário complexo pela menor concentração do antibiótico em alvéolos quando comparado aos níveis séricos. A bactéria no ambiente alveolar pode necessitar 10-25 vezes o valor da concentração inibitória mínima (MIC) para que realmente exerça sua concentração bactericida (2) e o biofilme funciona como uma proteção mecânica reduzindo a penetração do medicamento. As cepas de *Pseudomonas* no paciente com fibrose cística apresentam o fenótipo mucoide dificultando sua erradicação.



**Figura 1.** Mecanismo de colonização e resistência a múltiplos antibióticos nos pacientes com fibrose cística.



Estudos conduzidos para pneumonia associada à ventilação mecânica demonstram vantagem em relação à erradicação de cepas multirresistentes, com resultados contraditórios em relação a desfechos clínicos como cura. A via inalatória, com a medicação liberada por nebulizadores “a jato” (*jet nebulizers*) também apresenta resultados promissores em traqueobronquite. A melhora da condução clínica dos pacientes com fibrose cística, incluindo o adequado uso de antibióticos, medicamentos inalatórios, fisioterapia e agentes anti-inflamatórios está associada a um ganho evolutivo de 20 anos de sobrevida entre 1940 e 2010 (Figura 2). A prevalência de colonização e infecção crônica por *P.aeruginosa* é muito frequente, alcançando 68% dos pacientes (1). O uso combinado de antibióticos para tratamento de pneumonias (venoso/oral + inalatório) não é recomendado pela *Cystic Fibrosis Foundation* (3) frente à sua concentração não homogênea, possibilidade de induzir broncoespasmo e da sua absorção aumentar a toxicidade do antibiótico endovenoso.



**Figura 2** - Ganho de sobrevida nos pacientes com fibrose cística. Fonte: Simon, 2015 (1).

O nicho de uso de antibióticos por via inalatória na fibrose cística é o da erradicação precoce da colonização por *P. aeruginosa*. Em alguns protocolos, a partir de cultura seriadas (mensais ou trimestrais) da secreção respiratória, com o primeiro isolamento da bactéria é orientado o uso do antibiótico inalatório isolado ou associado a antibióticos orais (4). O antibiótico mais utilizado é a tobramicina na sua apresentação própria para inalação ou por nebulização da ampola endovenosa. As recomendações baseiam-se em resultados de desfechos substitutos, habitualmente negatificação de culturas.



Outras medidas não medicamentosas como adequada desinfecção de nebulizadores, uso racional de antibióticos, lavagem de mãos e fisioterapia são essenciais para a prevenção de infecções nos pacientes com fibrose cística (5).

#### **4. A TECNOLOGIA**

O tratamento e prevenção das infecções respiratórias - que pode incluir a erradicação da colonização - em pacientes com fibrose cística é um desafio frente aos fatores descritos acima. O uso de antimicrobianos por via inalatória tem atraído interesse pelos seguintes motivos:

- Maior concentração em alvéolos e árvore respiratória;
- Menor toxicidade sistêmica;
- Possível redução da emergência de resistência;
- Possibilidade de uso prolongado ou profilático.

O uso inalatório de medicamentos, embora descrito há várias décadas (6) está associado a alguns desafios. O primeiro é garantir que o medicamento alcance o local da infecção (alvéolos e brônquios) por meio do uso de nebulizadores adequados, gerando partículas de tamanho adequado para o carreamento pela árvore respiratória. Outro desafio a destacar é a manutenção de um ambiente de nebulização seguro para os profissionais de saúde ou familiares que aplicam a nebulização, uma vez que a exposição repetida a antimicrobianos é desaconselhada pelo risco de multirresistência e alguns medicamentos como a colistina podem ter potencial teratogênico.

Os antibióticos inalatórios podem ser utilizados em duas situações:

- Profilaxia de novos episódios de infecção em pacientes com pneumonia de repetição e colonização com bactérias MDR;
- Tratamento inalatório de pneumonias associado ou não a medicamentos endovenosos. Este uso é mais infrequente pela dificuldade de garantir a concentração e pela pouca experiência clínica.



A literatura apresenta diversos produtos com o potencial do uso inalatório, todavia, frente ao pequeno volume de evidências, este relatório manteve seu foco no antibiótico mais aplicado na prática clínica, a tobramicina, para pacientes com a colonização por *P.aeruginosa*.

A tobramicina é antibiótico da classe dos aminoglicosídeos, disponível no Brasil em colírio, solução injetável e solução para nebulização. O uso inalatório está associado a pequena absorção sérica do medicamento. Ototoxicidade, nefrotoxicidade e teratogenia foram associadas ao uso parenteral do medicamento, sendo contraindicado seu uso, mesmo que inalatório, em grávidas e no período de amamentação. É descrito broncoespasmo com o seu uso inalatório.

A posologia recomendada para nebulização é de uma ampola de uso único (300 mg) administrada duas vezes ao dia por 28 dias. A tobramicina é utilizada em ciclos alternados de 28 dias com o medicamento, seguidos por 28 dias sem o uso do medicamento (7). Cada dose deve ser inalada em intervalos não inferiores a seis horas. O medicamento é contraindicado em crianças com idade inferior a 6 anos. Além disso, a segurança e eficácia também não foram demonstradas em pacientes com VEF1 (Volume Expiratório Forçado em 1 segundo) menor que 25% ou superior a 75% previsto ou em pacientes colonizados com *Burkholderia cepacia*.

## 5. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

**Demandante:** Poder Judiciário Federal – Seção Judiciária de Sergipe - 6ª Vara Federal

O objetivo deste relatório é descrever a análise crítica, realizada pelo Instituto Nacional de Cardiologia (INC/MS), em parceria com o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), das evidências científicas sobre eficácia e segurança do uso de tobramicina inalatória nos pacientes com fibrose cística, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.



## Estratégia de busca

A definição das estratégias de busca e critérios de seleção das evidências foi estruturada em bases de dados, direcionada à pergunta:

*Nos pacientes com fibrose cística, o uso de tobramicina inalatória reduz infecções respiratórias ou impacta em outros desfechos importantes para o paciente?*

Foram priorizadas revisões sistemáticas a partir das bases MEDLINE (via PubMed) e Cochrane Library utilizando a estratégia:

```
systematic[sb] AND ("Cystic Fibrosis"[Mesh]) AND "Tobramycin"[Mesh]
```

Também foi realizada uma busca suplementar na base Cortellis (8) com os seguintes descritores:

```
Cystic fibrosis management, inhaled antibiotics
```

## Critérios de inclusão dos estudos

Foram incluídos estudos que cumprissem os seguintes critérios:

- Revisão sistemática com a utilização de ao menos um antibiótico inalatório e,
- Pacientes com fibrose cística e,
- Desfechos clínicos centrados no paciente (óbito, necessidade de internação em CTI, qualidade de vida, dispneia, novos episódios de pneumonia).

Para a base Cortellis, não houve restrição de delineamento do estudo.



### Critérios de exclusão dos estudos

Foram excluídas revisões sistemáticas com apresentações não registradas no mercado brasileiro.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

### Evidências identificadas

A busca localizou 17 títulos de revisões (9-25), sendo selecionadas cinco descritas a seguir. As revisões foram consideradas de alta qualidade metodológica, embora com evidências de baixa qualidade.

A evidência sobre o uso de antibióticos inalatórios na fibrose cística é limitada e com problemas metodológicos em seus trabalhos, a colaboração Cochrane tem várias revisões que enfocam o uso desta tecnologia.

Numa revisão sobre estratégias para erradicar *Pseudomonas aeruginosa* (13), antibióticos inalatórios acrescidos ou não de antibióticos por outra via para erradicar *Pseudomonas aeruginosa* nestes pacientes apresenta quatro conclusões:

- 1- Antibióticos inalatórios, sozinhos ou em combinação com antibióticos orais, são melhores do que nenhum tratamento para a infecção precoce com *Pseudomonas aeruginosa*.
- 2- A erradicação pode ser sustentada por até dois anos.
- 3- Quando comparado com tratamentos ativos não foram observadas diferenças nas taxas de erradicação da *Pseudomonas aeruginosa* (quatro ensaios).
- 4- Não há evidência suficiente para determinar se as estratégias de antibióticos para a erradicação da *Pseudomonas aeruginosa* reduzem mortalidade, morbidade, melhorem a qualidade de vida, ou estão associados a efeitos adversos em comparação com placebo ou tratamento padrão.



A partir desta revisão, é possível verificar algumas questões relevantes para a decisão sobre a incorporação. Primeiro, que apesar de os antibióticos inalatórios serem mais eficientes que o placebo para eliminar a *Pseudomonas aeruginosa*, não há uma estratégia melhor que a outra. Segundo, que para desfechos clinicamente relevantes (mortalidade, morbidade, e qualidade de vida) não há evidência suficiente para sugerir benefício, logo, estamos diante de uma situação onde os resultados são apenas para um desfecho substituto. A erradicação de um microrganismo pode acarretar colonização por outro mais resistente e não se reverte necessariamente em redução de episódios de exacerbações ou de internações hospitalares.

Reforçando a interpretação do parágrafo anterior temos uma outra revisão sistemática (17) sobre o uso de antibióticos inalatórios comparados com os antibióticos/placebo e a piora dos parâmetros da espirometria e outros como qualidade de vida ou dias de escola perdidos por exacerbações pulmonares que apresenta as seguintes conclusões:

- 1- Há pouca evidência útil para avaliar a eficácia dos antibióticos inalatórios para o tratamento de exacerbações pulmonares em pessoas com fibrose cística.
- 2- Os ensaios incluídos não foram suficientemente poderosos para atingir seus objetivos.
- 3- Portanto, não é possível demonstrar se um tratamento era superior ao outro ou não.
- 4- Mais pesquisas são necessárias para determinar se tobramicina inalada pode ser usado como uma alternativa à tobramicina intravenosa para algumas exacerbações pulmonares.

Somando-se a isto, há evidências que o tipo de nebulizador pode interferir na eficácia do antibiótico escolhido. Em revisão de Daniels (10) as evidências demonstram que além de existir uma variabilidade da dose de medicamento segundo o tipo de aparelho utilizado, não havia estudos de longo prazo que mostrassem impactos em desfechos importantes, como qualidade de vida.

Cabe ressaltar que a maior quantidade de evidência está relacionada à *Pseudomonas aeruginosa*. Em outros microrganismos como o do complexo *Burkholderia Cepacia* e da *Stenotrophomonas maltophilia*, as conclusões são ainda mais limitadoras, sendo que nas



revisões de Horsley (26) e Amin (27) a colaboração Cochrane afirma não ter encontrado estudos randomizados ou quasi-randomizados que demonstrem benefício clinicamente relevantes dos antibióticos inalatórios nas exacerbações pulmonares.

A formulação de uma recomendação sobre a tecnologia avaliada deve, portanto, considerar a ausência de evidência de qualidade de benefícios clinicamente relevantes para o tratamento com antibióticos inalatórios, principalmente a tobramicina, para as infecções respiratórias de repetição em pacientes com fibrose cística, em especial por *Pseudomonas aeruginosa*, em relação a outros esquemas e ao fato de existir variabilidade da eficácia dos nebulizadores.

### **Monitoramento do horizonte tecnológico**

De acordo com a base Cortellis, de monitoramento do horizonte tecnológico, foram coletados os dados na base da matriz SWOT, transcritos no Quadro 1.



### QUADRO 1. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO SOBRE A TOBRAMICINA NA FIBROSE CÍSTICA.

<b>PONTOS FORTES</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tobramicina - 1º antibiótico inalatório aprovado pela FDA para tratar infecções por <i>P. aeruginosa</i> em fibrose cística</li><li>• Reduz a densidade <i>P. aeruginosa</i> no escarro</li><li>• É atualmente um dos antibióticos mais eficazes contra <i>P. aeruginosa</i></li><li>• O nebulizador especial permite a entrega de altas concentrações com o mínimo de efeitos sistêmicos</li><li>• A versão de formulação em pó seco (TOBI Podhaler) foi aprovado nos EUA em maio de 2013, o produto reduz o tempo de administração para pacientes em cerca de 70%</li><li>• TOBI Podhaler tem Orphan UE</li></ul>	<b>FRAQUEZAS</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Administração da versão nebulizador <u>leva de 15 a 20 minutos</u>, duas vezes por dia, e o nebulizador portátil requer a limpeza frequente e manutenção, bem como uma fonte de energia</li><li>• Tosse (46%), faringite (38%), rinite (34,5%), dispneia (33,7%) e disfonia (12,8%) são comuns</li><li>• Broncoespasmo</li><li>• Deposição pulmonar do fármaco pode ser altamente variável e depende de técnica inalatória e estado da doença</li><li>• Não indicado para pacientes com função pulmonar &gt;75%, (proporção significativa da população fibrose cística) e não aprovado para pacientes com menos de 6 anos</li><li>• O espaçamento de 28 dias é necessário entre os ciclos, e melhora da função pulmonar não é sustentada durante este período</li><li>• Não eficaz contra <i>Burkholderia cepacia</i> ou <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></li></ul>
<b>AMEAÇAS</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Como um sistema de nebulizador é demorado, a aderência em uso a longo prazo é um problema</li><li>• Resistência bacteriana dado a exposição prolongada de antibióticos;</li><li>• As diretrizes atuais de tratamento para antibióticos inalatórios não são universalmente seguidas: diminuição da eficácia, aumentando a resistência, intolerância medicamentosa, e elevada carga de tratamento</li><li>• Versões endovenosas da tobramicina podem ser transformadas em aerossol</li></ul>	<b>OPORTUNIDADES</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Formulação em pó seco com maior comodidade do paciente e maior patente</li><li>• A infecção pulmonar continua sendo a principal causa de morbimortalidade na fibrose cística</li><li>• A fibrose cística, via aérea, é particularmente suscetível a <i>P. aeruginosa</i>, com a infecção ocorrendo tão cedo quanto o primeiro ano de vida, e mais de 80% dos adultos estão cronicamente infectados</li><li>• A identificação precoce e tratamento das exacerbações agudas são críticas a</li></ul>



- Versão inalada do Aztreonam, e Colobreathe, inalador de pó seco que é facilmente transportável e leva menos de 1 min a dose
- A fibrose cística é rara, com apenas cerca de 30 mil nos EUA,
- Broncodilatadores inalatórios, mucolíticos e fisioterapia respiratória diminuem a colonização bacteriana e gerenciar o componente pulmonar da CF
- Mudança no mercado pelo Kalydeco, GL67A / pGM169 em fase II desenvolvimento
- Fluoroquinolonas são mais baratas, controlam a taxa de infecção em alguns pacientes e que podem ser utilizados antes de antibióticos inalados
- Estabelecida colonização *P aeruginosa* é muito difícil de erradicar,

fim de manter a função pulmonar e prolongar a sobrevivência

- Acrescentam as principais vantagens da terapia antibiótica inalada versus tratamento oral ou iv: aumento da concentração de antibiótico no local da infecção, a maior morte bacteriana e reduzida toxicidade sistêmica.



## 7. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Não há dados fidedignos sobre a incidência ou prevalência de casos de fibrose cística no Brasil, nem sobre o percentual de casos com indicação de utilização do antibiótico inalatório. Em um cálculo simplificado, sem considerar a compra do nebulizador e sua desinfecção, pode-se estimar um impacto anual de **R\$ 8.352.660,00**, de acordo com os parâmetros descritos no Quadro 2:

**QUADRO 2.** PARÂMETROS ADOTADOS NA ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA TOBRAMICINA EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.

Item	Preço CMED, com 30% desconto	Fonte
Caixa com 56 ampolas	R\$ 3203,9	ANVISA
Cada ampola	R\$ 57,21	ANVISA
Frasco por paciente (28 dias 2x dia, intervalo 28 dias, 1 ano)	365 frascos/ano	Bula do medicamento
Total por paciente/ano	R\$ 20.881,65	Estimado
Número aproximado de casos de fibrose cística no Brasil acima de 6 anos	2.000	Registro Brasileiro de Fibrose Cística
Market share	20%	Pressuposto
População estimada para o uso	400	Pressuposto

## 8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 42ª reunião do plenário nos dias 02 e 03/12/2015 apreciaram a proposta de incorporação do antibiótico inalatório tobramicina para colonização das vias aéreas em pacientes com fibrose cística. Com base na avaliação dos estudos da literatura, além do fato de existir variabilidade da eficácia dos nebulizadores, considerou-se ausência de evidência de qualidade para benefícios clinicamente relevantes com antibióticos inalatórios, principalmente a tobramicina, em relação a outros esquemas.



A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.

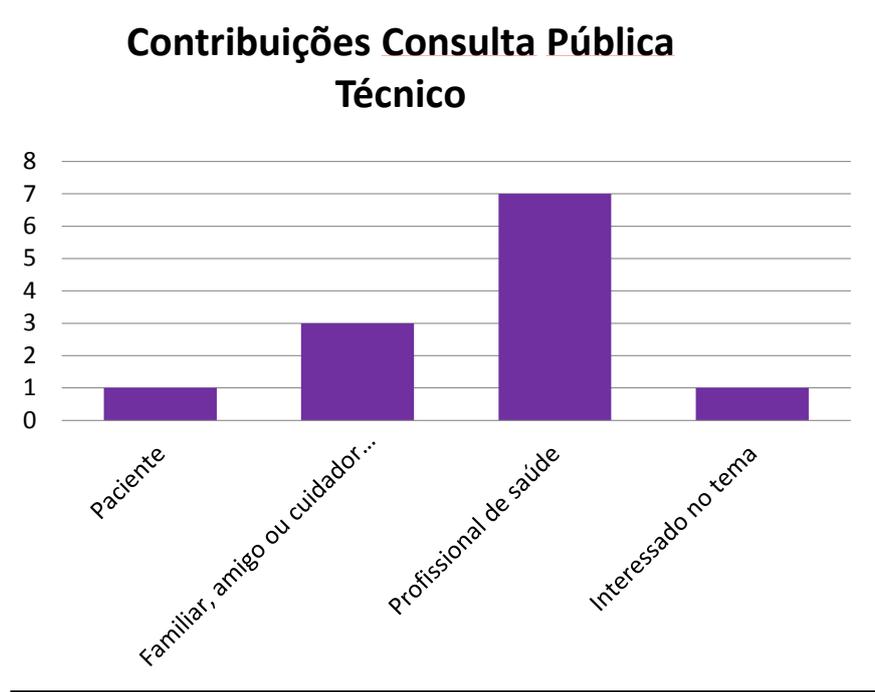
## 9. CONSULTA PÚBLICA

Foram enviadas 235 contribuições, conforme figuras 3 e 4.

A grande maioria de pacientes e familiares de portadores. Todas as contribuições foram favoráveis à incorporação do medicamento. Foram enviadas 12 referências, sendo todas revistas e destacadas aquelas que acrescentavam informações importantes ao parecer, conforme descritas abaixo.



**Figura 3** - Contribuições Consulta pública- experiência.



**Figura 4** - Contribuições Consulta pública-Técnico.

Em relação à eficácia foi questionado o comparador com antibióticos sistêmicos uma vez que a toxicidade inviabiliza o seu uso continuado.

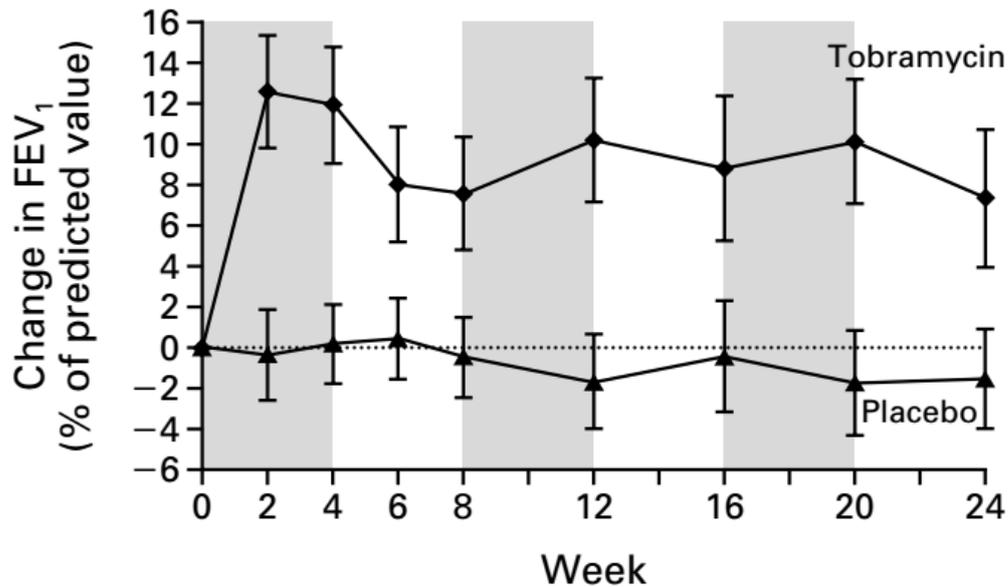
Foi enviado o artigo de Konstan (29) demonstrando benefícios em relação a dados de função pulmonar predita sustentados por dois anos.

O artigo de Ramsey (30) descreve um ensaio clínico randomizado com 520 pacientes, duplo cego, multicêntrico com uso de tobramicina em um protocolo de 28 dias, duas vezes ao dia, com intervalo de 28 dias por dois anos, comprado ao placebo. Incluído nas revisões sistemáticas, apresentou os seguintes resultados: ganho de 12% na função pulmonar aferida pelo VEF1 (figura 5), redução na contagem de colônias de *P.aeruginosa* e como dado mais importante em termos de desfecho, uma redução de 26% nas internações (IC 95% 2-43%). A imprecisão do resultado e outras limitações metodológicas reduzem a qualidade da evidência.

Também avaliado estudo de Lillquist (31) apresentando impactos econômicos da utilização da tobramicina, com redução no uso de recursos, redução de 43% nos dias



de internação e nos gastos com antibioticoterapia em 44%. Destaca-se que o estudo foi realizado no Canadá não sendo possível a importação dos dados frente à realidade econômica brasileira ser muito diversa do país de origem.



**Figura 5** – Impacto da tobramicina na função pulmonar conforme estudo de Ramsey. (30).

O artigo de Ratjen (31) apenas compara dois esquemas de uso da tobramicina, demonstrando alta taxa de eliminação da bactéria por até 30 dias e boa tolerância. Encaminhado também uma diretriz do NICE intitulada “*Colistimethate sodium and tobramycin dry powders for inhalation for treating Pseudomonas lung infection in cystic fibrosis*” considerada fora do escopo uma vez que aborda apresentações em pó da tobramicina e da polimixina.

Por fim, foi encaminhada uma revisão nos custos para compra do medicamento, acatada como válida a partir de atas gerando um novo cálculo do impacto orçamentários conforme abaixo.



**Quadro 3** - Parâmetros utilizados para novo cálculo do impacto orçamentário.

Item		Fonte
Caixa com 56 ampolas	R\$ 1.335,60	Ata PR
Cada ampola	R\$ 23,85	
Frasco por paciente (28 dias 2x dia, intervalo 28 dias, 1 ano)	365 frascos/ano	Bula do medicamento
Total por paciente/ano	R\$ 8.013,602	
Número aproximado de casos de fibrose cística no Brasil acima de 6 anos	2.000	Registro Brasileiro de Fibrose Cística
<i>Market share</i>	20%	pressuposto
População estimada para o uso	400	pressuposto
Impacto anual	R\$ 3.205.440,80	Estimativa para uma população estática

## 10. DELIBERAÇÃO FINAL

Frente à perspectiva de que não surgirão evidências melhores do que as atuais e de que a tobramicina inalatória já está incorporada à prática clínica por melhorar a função pulmonar nesse grupo de pacientes, os membros da CONITEC presentes na 45ª reunião do plenário do dia 05/05/2016 deliberaram, por unanimidade recomendar a incorporação da tobramicina inalatória para tratamento da infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* das vias aéreas em pacientes com fibrose cística, conforme Protocolo do Ministério da Saúde. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 189/2016.



## 11.DECISÃO

### PORTARIA Nº 36, DE 26 DE OUTUBRO DE 2016

Torna pública a decisão de incorporar a tobramicina inalatória para o tratamento da infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* das vias aéreas em pacientes com fibrose cística, conforme Protocolo do Ministério da Saúde, no âmbito do 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 incorporada a tobramicina inalatória para o tratamento da infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* das vias aéreas em pacientes com fibrose cística, conforme Protocolo do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



## 12.REFERÊNCIAS

1. Simon RH. Cystic fibrosis: Antibiotic therapy for lung disease. UpToDate: Wolters Kluwer; 2015. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
2. Palmer LB, Smaldone GC. Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014 May 15;189(10):1225-33. PubMed PMID: 24646034. Epub 2014/03/22. eng.
3. Flume PA, Mogayzel PJ, Jr., Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009 Nov 1;180(9):802-8. PubMed PMID: 19729669.
4. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 1997 May;23(5):330-5. PubMed PMID: 9168506. Epub 1997/05/01. eng.
5. Salsgiver EL, Fink AK, Knapp EA, LiPuma JJ, Olivier KN, Marshall BC, et al. Changing Epidemiology of the Respiratory Bacteriology of Patients with Cystic Fibrosis. *Chest*. 2015 Jul 23. PubMed PMID: 26203598. Epub 2015/07/24. Eng.
6. Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, Baram D, Duan T, Monteforte M, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Critical care medicine*. 2008 Jul;36(7):2008-13. PubMed PMID: 18552684. Epub 2008/06/17. eng.
7. Bulas Tobramicina 300 mg. [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br).
8. Cortellis [Internet]. 2015. Available from: <http://lifesciences.thomsonreuters.com/products/cortellis>.
9. Campbell PW, 3rd, Saiman L. Use of aerosolized antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 1999 Sep;116(3):775-88. PubMed PMID: 10492286. Epub 1999/09/24. eng.
10. Daniels T, Mills N, Whitaker P. Nebuliser systems for drug delivery in cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;4:CD007639. PubMed PMID: 23633344. Epub 2013/05/02. eng.
11. Hennig S, Standing JF, Staatz CE, Thomson AH. Population pharmacokinetics of tobramycin in patients with and without cystic fibrosis. *Clinical pharmacokinetics*. 2013 Apr;52(4):289-301. PubMed PMID: 23420517. Epub 2013/02/20. eng.



12. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2009 (4):CD004197. PubMed PMID: 19821321. Epub 2009/10/13. eng.
13. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;11:CD004197. PubMed PMID: 25383937. Epub 2014/11/11. eng.
14. Littlewood KJ, Higashi K, Jansen JP, Capkun-Niggli G, Balp MM, Doering G, et al. A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic *Pseudomonas* infections in cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2012 Sep;11(5):419-26. PubMed PMID: 22717535. Epub 2012/06/22. eng.
15. Maiz L, Giron RM, Oliveira C, Quintana E, Lamas A, Pastor D, et al. Inhaled antibiotics for the treatment of chronic bronchopulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: systematic review of randomised controlled trials. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2013 Jun;14(9):1135-49. PubMed PMID: 23586963. Epub 2013/04/17. eng.
16. McPhail GL, Weiland J, Acton JD, Ednick M, Chima A, VanDyke R, et al. Improving evidence-based care in cystic fibrosis through quality improvement. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2010 Oct;164(10):957-60. PubMed PMID: 20921354. Epub 2010/10/06. eng.
17. Ryan G, Jahnke N, Remington T. Inhaled antibiotics for pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;12:CD008319. PubMed PMID: 23235659. Epub 2012/12/14. eng.
18. Smyth AR, Bhatt J. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2010 (1):CD002009. PubMed PMID: 20091528. Epub 2010/01/22. eng.
19. Smyth AR, Bhatt J. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;2:CD002009. PubMed PMID: 22336782. Epub 2012/02/18. eng.
20. Tappenden P, Harnan S, Uttley L, Mildred M, Carroll C, Cantrell A. Colistimethate sodium powder and tobramycin powder for inhalation for the treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in cystic fibrosis: systematic review and economic model. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2013 Dec;17(56):v-xvii, 1-181. PubMed PMID: 24290164. Epub 2013/12/03. eng.



21. Tappenden P, Harnan S, Uttley L, Mildred M, Walshaw M, Taylor C, et al. The cost effectiveness of dry powder antibiotics for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *PharmacoEconomics*. 2014 Feb;32(2):159-72. PubMed PMID: 24338264. Epub 2013/12/18. eng.
22. Uttley L, Harnan S, Cantrell A, Taylor C, Walshaw M, Brownlee K, et al. Systematic review of the dry powder inhalers colistimethate sodium and tobramycin in cystic fibrosis. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2013 Dec;22(130):476-86. PubMed PMID: 24293463. Epub 2013/12/03. eng.
23. Uttley L, Tappenden P. Dry powder inhalers in cystic fibrosis: same old drugs but different benefits? *Current opinion in pulmonary medicine*. 2014 Nov;20(6):607-12. PubMed PMID: 25221853. Epub 2014/09/16. eng.
24. Weiner JR, Toy EL, Sacco P, Duh MS. Costs, quality of life and treatment compliance associated with antibiotic therapies in patients with cystic fibrosis: a review of the literature. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2008 Apr;9(5):751-66. PubMed PMID: 18345953. Epub 2008/03/19. eng.
25. Wood DM, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006 (1):CD004197. PubMed PMID: 16437476. Epub 2006/01/27. eng.
26. Horsley A, Jones AM. Antibiotic treatment for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;10:CD009529. PubMed PMID: 23076960. Epub 2012/10/19. eng.
27. Amin R, Waters V. Antibiotic treatment for *Stenotrophomonas maltophilia* in people with cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;4:CD009249. PubMed PMID: 24696136. Epub 2014/04/04. eng.
28. Döring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Høiby N, Smyth A, Touw D J. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J*. 2000 Oct; 16(4):749-67.
29. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, Morgan WJ. Clinical use of tobramycin inhalation solution (TOBI(R)) shows sustained improvement in FEV1 in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(6):529-36.
30. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(1):23-30.



31. Lillquist YP, Cho E, Davidson AG. Economic effects of an eradication protocol for first appearance of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients: 1995 vs. 2009. *J Cyst Fibros*. 2011;10(3):175-80.
32. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G, Group ES. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010;65(4):286-91.