

Tartarato de vareniclina para
tratamento adjuvante da cessação do
tabagismo em pacientes adultos com
doença pulmonar obstrutiva crônica
ou doenças cardiovasculares

Nº 393
Outubro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Tartarato de vareniclina para
tratamento adjuvante da cessação do
tabagismo em pacientes adultos com
doença pulmonar obstrutiva crônica
ou doenças cardiovasculares



2018 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Vânia Cristina Canuto Santos



LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. ESTRUTURA DO MODELO DE MARKOV.	33
FIGURA 2. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE REPRESENTADA PELO DIAGRAMA DE TORNADO: VARENICLINA <i>VERSUS</i> BUPROPIONA.	38
FIGURA 3. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE REPRESENTADA PELO DIAGRAMA DE TORNADO: VARENICLINA <i>VERSUS</i> NICOTINA 39	39
FIGURA 4. CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA DE ACORDO COM A ORIGEM GEOGRÁFICA (N = 1.054).....	57
FIGURA 5. CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA DE ACORDO COM A ORIGEM CATEGÓRICA.....	57

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1- CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE	34
QUADRO 2. RAZÃO DE CUSTO EFETIVIDADE INCRMENTAL (RCEI) DE VARENICLINA EM COMPARAÇÃO COM BUPROPIONA, EM 24 SEMANAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE	37
QUADRO 3. RAZÃO DE CUSTO EFETIVIDADE INCRMENTAL (RCEI) DE VARENICLINA EM COMPARAÇÃO COM BUPROPIONA, EM 24 SEMANAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE	37

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).....	23
TABELA 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).....	28
TABELA 3. ESTRATÉGIAS DE BUSCA E RESULTADOS OBTIDOS SEGUNDO AS BASES DE DADOS UTILIZADAS.....	29
TABELA 4. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).....	30
TABELA 5. ESTRATÉGIAS DE BUSCA E RESULTADOS OBTIDOS SEGUNDO AS BASES DE DADOS UTILIZADAS.....	31
TABELA 6. POPULAÇÃO COM DPOC OU DOENÇA CARDIOVASCULAR ATENDIDA NO SUS, EM 2017.....	35
TABELA 7. POPULAÇÃO FUMANTE NO SUS COM DPOC OU DOENÇA CARDIOVASCULAR, EM 2017.	36
TABELA 8. CUSTOS DE TRATAMENTO DA CESSÃO DO TABACO COM TARTARATO DE VARENICLINA (CHAMPIX®) E COM OS COMPARADORES (NICOTINA E BUPROPIONA).	36
TABELA 9. INDIVÍDUOS TABAGISTAS COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA OU DOENÇA CARDIOVASCULAR COM BASE NA PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE DE 2013.	41



TABELA 10. RESULTADO DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA CESSÃO DO TABAGISMO EM PACIENTES COM DPOC, TRATADOS COM TARTARATO DE VARENICLINA COMPARADO COM CLORIDRATO DE BUPROPIONA, EM 24 SEMANAS.	41
TABELA 11. RESULTADO DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA CESSÃO DO TABAGISMO EM PACIENTES COM DPOC, TRATADOS COM TARTARATO DE VARENICLINA COMPARADO COM TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE NICOTINA, EM 24 SEMANAS.	42
TABELA 12. RESULTADO DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA CESSÃO DO TABAGISMO EM PACIENTES COM DOENÇA CORONARIANA, TRATADOS COM TARTARATO DE VARENICLINA COMPARADO COM BUPROPIONA, EM 24 SEMANAS.	42
TABELA 13. RESULTADO DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA CESSÃO DO TABAGISMO EM PACIENTES COM DPOC, TRATADOS COM TARTARATO DE VARENICLINA COMPARADO COM BUPROPIONA, EM 5 ANOS.	43
TABELA 14. RESULTADO DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA CESSÃO DO TABAGISMO EM PACIENTES COM DPOC, TRATADOS COM TARTARATO DE VARENICLINA COMPARADO COM TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE NICOTINA, EM 5 ANOS.	44
TABELA 15. RESULTADO DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA CESSÃO DO TABAGISMO EM PACIENTES COM DOENÇA CORONARIANA, TRATADOS COM TARTARATO DE VARENICLINA COMPARADO COM BUPROPIONA, EM 5 ANOS.	44
TABELA 16. PROJEÇÃO DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL PARA O CÁLCULO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO TARTARATO DE VARENICLINA NO SUS.	45
TABELA 17. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO TARTARATO DE VARENICLINA NO SUS (CENÁRIO PROJETADO 1).	46
TABELA 18. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO TARTARATO DE VARENICLINA NO SUS (CENÁRIO PROJETADO 2).	46
TABELA 19. POPULAÇÃO COBERTA PELO SUS.	49
TABELA 20. PREVALÊNCIA DE FUMANTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA OU DOENÇA CARDIOVASCULAR.	49
TABELA 21. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (CENÁRIO 1).....	49
TABELA 22. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (CENÁRIO 2).....	50
TABELA 23. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL (CENÁRIO 1).....	69
TABELA 24. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL (CENÁRIO 2).....	70



SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	2
LISTA DE QUADROS	2
LISTA DE TABELAS.....	2
SUMÁRIO.....	4
2. RESUMO EXECUTIVO.....	7
3. CONDIÇÃO CLÍNICA	10
3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	10
3.2 Tratamento recomendado.....	15
4. A TECNOLOGIA	20
4.1 Descrição.....	20
4.2 Ficha técnica	20
5. EVIDÊNCIA CIENTÍFICA	22
5.1 Evidências.....	22
5.2 Avaliação crítica da demanda	23
5.3 Avaliação Econômica	32
5.4 Análise de Impacto Orçamentário	44
5.5 Avaliação por outras agências de ATS	50
5.6 Monitoramento do Horizonte Tecnológico	52
5.7 Considerações gerais	52
6. RECOMENDAÇÕES PRELIMINARES DA CONITEC.....	55
7. CONSULTA PÚBLICA	55
7.1 Contribuições sobre experiência ou opinião	56
7.2 Contribuições técnico-científicas.....	60
7.3 Avaliação Global das Contribuições.....	70
8. DELIBERAÇÃO FINAL.....	70
9. DECISÃO	71
10. REFERÊNCIAS.....	72



1. 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 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 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, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Champix® (tartarato de vareniclina)

Indicação: adjuvante na interrupção do tabagismo em pacientes com doenças cardiovasculares ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Demandante: Pfizer, Inc.

Introdução: A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é um estado patológico caracterizado por uma limitação do débito aéreo que não é totalmente reversível. A limitação ventilatória é, geralmente, progressiva e está associada a uma resposta inflamatória anômala dos pulmões à inalação de partículas ou gases nocivos. As doenças cardiovasculares (DCV) são alterações no funcionamento do sistema cardíaco, sendo este responsável por transportar oxigênio e nutrientes necessários às células para essas executarem suas tarefas. O tabagismo está associado a 1.147.037 anos potenciais de vida perdidos por morte prematura (APVP) ao ano, concentrados em infarto agudo do miocárdio (IAM) (239.456), câncer de pulmão (187.865), DPOC (177.329) e AVC (164.618).

Pergunta: O uso do tartarato de vareniclina é eficaz e seguro em adultos fumantes com DCV ou DPOC, quando comparado à terapia de reposição de nicotina ou cloridrato bupropiona para o tratamento adjuvante na interrupção do tabagismo?

Evidências científicas: No estudo observacional de Melzer et al., 2016, a farmacoterapia foi dispensada a uma minoria de fumantes de alto risco admitidos para DPOC e não estava associada à cessação do tabagismo nos 6 a 12 meses. Em comparação com o adesivo de nicotina, a vareniclina estava associada a uma maior probabilidade de cessação, com diminuição da probabilidade de cessação entre os pacientes tratados com TRN de curta ação. Jimenez Ruiz e colaboradores realizaram uma revisão dos registros clínicos de fumantes com DPOC grave ou muito grave. Neste estudo, a vareniclina não difere em eficácia da bupropiona, medicamento disponibilizado no SUS. A taxa de abstinência contínua nas semanas 9-24 para TRN, bupropiona e vareniclina foram 44%, 60% e 61%, respectivamente. No entanto, a diferença entre as taxas só foi significativa na comparação de vareniclina e adesivo de nicotina. O estudo EUROACTION PLUS (EA) avaliou a eficácia de um programa de cardiologia preventiva, que oferece terapia intensiva para cessar o tabagismo, além da vareniclina opcional para fumantes com risco elevado de doença cardiovascular, em comparação com os cuidados habituais na prática geral. Dentre as limitações, ressalta-se que o estudo avaliou a eficácia do programa de tratamento, portanto os resultados de efetividade apresentados não refletem a efetividade do fármaco em si. Um mínimo de 6 meses de abstinência prolongada é recomendado como medida para avaliar



os ensaios de cessação do tabagismo. Os resultados foram avaliados no final de 16 semanas apenas.

Avaliação econômica: Como resultado da avaliação econômica, o demandante encontrou uma razão de custo-efetividade incremental que, para cada ex-fumante adicional, a vareniclina gera uma necessidade de investimento de R\$ 4.156,70. Em 24 semanas, quando comparada com a bupropiona, e, um RCEI de R\$ 3.111,45, quando comparada com terapia de reposição de nicotina. Após o ajuste realizado pela Secretaria Executiva da Conitec, na população e custo dos medicamentos, a razão de custo-efetividade incremental da comparação entre vareniclina e cloridrato de bupropiona em pacientes com DPOC, aponta que, para cada ex-fumante adicional, a vareniclina gera uma necessidade de investimento de R\$ 84.925,20. A RCEI da comparação terapia de reposição de nicotina em pacientes com DPOC aponta que, para cada ex-fumante adicional, a vareniclina gera uma necessidade de investimento de R\$ 3.784,78. A RCEI da comparação entre tartarato de vareniclina e cloridrato de bupropiona em pacientes com DC, aponta que, para cada ex-fumante adicional, a vareniclina gera uma necessidade de investimento de R\$ 2.621,15.

Avaliação de impacto orçamentário: Ao considerar o cenário, considerando 100% dos pacientes utilizando vareniclina nos cinco anos de impacto, a análise apresentou um AIO de R\$ 34 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a, R\$ 181,33 milhões em cinco anos. Após ajustes no modelo, o custo incremental, considerando as mesmas premissas, a AIO foi de 2,7 bilhões em cinco anos, sendo 2,5 bilhões de reais a mais do que o valor apresentado pelo demandante.

Considerações: Existe incerteza quanto à opção de tratamento mais seguro para pessoas com DCV. Há evidências limitadas sobre o uso de vareniclina em fumantes com DPOC. Faltam dados de manutenção da cessação do tabagismo a longo prazo e de possíveis recaídas. Nenhum estudo randomizado comparou ainda a eficácia da vareniclina com uma combinação de TRN, que, é mais eficaz do que em monoterapia. Existem dados limitados que comparam a eficácia da vareniclina com bupropiona nessa população específica. Sintomas psiquiátricos, incluindo comportamento suicida, foram relatados com vareniclina, mas um nexo de causalidade não foi estabelecido. Eventos cardiovasculares graves foram relatados com vareniclina, mas o tamanho de qualquer risco aumentado é incerto.

Recomendação inicial da Conitec: A recomendação inicial da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, na 67ª reunião ordinária no dia 13 de junho de 2018, foi por unanimidade, não incorporar o tartarato de vareniclina, entendendo que, faltam evidências



robustas de eficácia e segurança no tratamento do tabagismo em pacientes com DPOC ou com doenças cardiovasculares.

Consulta Pública: Foram recebidas 62 contribuições, sendo 13 técnico-científicas e 49 contribuições de experiência ou opinião, onde 46% e 64% discordaram da recomendação preliminar da CONITEC, respectivamente. O principal motivo de discordância foi a necessidade de se oferecer mais uma alternativa terapêutica para tratamento do tabagismo. Equivalência terapêutica e eventos adversos foram os principais motivos para concordarem com a recomendação da Conitec. Evidências foram apresentadas e analisadas, porém ainda faltam dados demonstrando superioridade da vareniclina em relação aos disponíveis no SUS.

Deliberação final da CONITEC: Os membros da CONITEC presentes na 71ª reunião ordinária da plenária, realizada no dia 07/10/2018, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação de vareniclina para o tratamento do tabagismo em indivíduos com doença cardiovascular ou Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 380/2018.

Decisão: A Portaria nº 49, de 16 de outubro de 2017, tornou pública a decisão de não incorporar o tartarato de vareniclina para tratamento adjuvante da cessação do tabagismo em pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica ou doenças cardiovasculares, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS



3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

- **Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica**

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) caracteriza-se por sinais e sintomas respiratórios associados à obstrução crônica das vias aéreas inferiores, geralmente em decorrência de exposição inalatória prolongada a material particulado ou gases irritantes. O tabagismo é sua principal causa. O substrato fisiopatológico da DPOC envolve bronquite crônica e enfisema pulmonar, os quais geralmente ocorrem de forma simultânea, com variáveis graus de comprometimento relativo num mesmo indivíduo. Os principais sinais e sintomas são tosse, dispneia, sibilância e expectoração crônicos. A DPOC está associada a um quadro inflamatório sistêmico, com manifestações como perda de peso e redução da massa muscular nas fases mais avançadas (1). A dispneia crônica e progressiva é o sintoma mais característico da DPOC. A tosse com produção de escarro está presente em até 30% dos pacientes. Estes sintomas podem variar de dia para dia e podem preceder o desenvolvimento da limitação do fluxo de ar por muitos anos. Uma limitação significativa do fluxo aéreo também pode estar presente sem dispneia crônica e/ou produção de tosse e escarro e vice-versa. (2)

A DPOC é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo que induz uma carga econômica e social que é substancial e crescente. (3) Sua prevalência, morbidade e mortalidade variam entre os países e entre diferentes grupos dentro dos países; é o resultado de uma interação complexa de exposição cumulativa a longo prazo de gases e partículas nocivas, combinada com uma variedade de fatores do hospedeiro, incluindo genética, hipersensibilidade das vias aéreas e crescimento pulmonar pobre durante a infância. (4, 5, 6)

Uma revisão sistemática e metanálise, incluindo estudos realizados em 28 países entre 1990 e 2004, (7) forneceram evidências de que a prevalência de DPOC é significativamente maior em fumantes e ex-fumantes em comparação com não fumantes, em ≥ 40 anos de idade em comparação com os <40 , e nos homens em comparação com as mulheres. O Projeto Latino-Americano para a Investigação da Doença Pulmonar Obstrutiva (PLATINO) avaliou a prevalência de limitação do fluxo aéreo pós-broncodilatador em pessoas > 40 anos em uma cidade de cada um dos cinco países latino-americanos - Brasil, Chile, México, Uruguai e Venezuela. Em cada país, a prevalência de DPOC aumentou abruptamente com a idade, com maior prevalência entre os > 60 anos. A prevalência na população total variou de um mínimo de 7,8% na Cidade do



México, México, para um máximo de 19,7% em Montevideu, Uruguai. Em todas as cinco cidades, a prevalência foi significativamente maior em homens do que em mulheres. (8)

O estudo *Global Burden of Disease* informa sobre uma prevalência de 251 milhões de casos de DPOC em 2016. Globalmente, há cerca de três milhões de mortes por ano. Com a crescente prevalência de tabagismo nos países em desenvolvimento e o envelhecimento da população em países de alta renda, a prevalência de DPOC deverá aumentar nos próximos 30 anos e, até 2030, pode haver mais de 4,5 milhões mortes por ano da DPOC e condições relacionadas. (9)

Grande parte dos pacientes com DPOC também apresenta comorbidades, as quais contribuem para a gravidade da doença e podem estar presentes em qualquer grau de limitação pulmonar. A própria doença pulmonar aumenta o risco de outras doenças. As principais comorbidades incluem as doenças cardiovasculares (hipertensão, doença arterial coronariana, disfunção ventricular, hipertensão pulmonar), além de disfunção musculoesquelética e perda de massa muscular, osteoporose, osteopenia, osteoartrite, depressão e ansiedade, perda cognitiva, anemia, apneia obstrutiva do sono, síndrome metabólica e insuficiência renal, entre outras. (10)

Espirometria com obtenção da curva expiratória volume-tempo é obrigatória na suspeita clínica de DPOC, devendo ser realizada antes e após administração de broncodilatador, de preferência em fase estável da doença. A espirometria permite a avaliação de uma multiplicidade de parâmetros, porém os mais importantes do ponto de vista de aplicação clínica são a CVF (capacidade vital forçada), o VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo), e a relação VEF1/CVF, pois mostram menor variabilidade inter e intra-individual. A existência de limitação do fluxo aéreo é definida pela presença da relação VEF1/CVF abaixo de 0,70 pós-broncodilatador.

A diretriz do GOLD divide a DPOC em quatro estágios de gravidade para pacientes com VEF1/ CVF inferior a 0,7 após broncodilatador:

- Estágio I: Leve (VEF1 \geq 80% do previsto). Nesse estágio tosse crônica e produção de escarro podem estar presentes, geralmente o indivíduo não desconfia que sua função pulmonar esteja anormal.



- Estágio II: Moderada ($50\% \leq \text{VEF1} < 80\%$ do previsto). Caracterizada por limitações do fluxo aéreo, com falta de ar durante esforço. Tosse e produção de escarro também podem estar presentes.
- Estágio III: Grave ($30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$ do previsto). Agravamento da limitação do fluxo aéreo, maior falta de ar, redução da capacidade de exercício, fadiga e exacerbações frequentes com impacto na qualidade de vida do paciente.
- Estágio IV: Muito Grave ($\text{VEF1} < 30\%$ ou $\text{VEF1} < 50\%$ do previsto somado à insuficiência respiratória crônica). Nesse estágio a qualidade de vida está debilitada e as exacerbações podem ameaçar a vida do paciente.

As principais medidas para a condução da DPOC estável são: educação do paciente, tratamento farmacológico e tratamento não-farmacológico. A terapia farmacológica é usada para prevenção e controle dos sintomas, redução da frequência e gravidade das exacerbações, visando melhoria geral do estado de saúde e aumento da qualidade de vida (GOLD, 2010).

- **Doenças Cardiovasculares**

As doenças cardiovasculares (DCV) são alterações no funcionamento do sistema cardíaco, sendo este responsável por transportar oxigênio e nutrientes necessários às células para essas executarem suas tarefas. De acordo com a organização Mundial de Saúde (OMS), a DCV é o nome do grupo de doenças do coração e vasos sanguíneos e inclui:

- ✓ Hipertensão
- ✓ Doença cardíaca coronária
- ✓ Doença cerebrovascular
- ✓ Doença vascular periférica
- ✓ Insuficiência cardíaca
- ✓ Doença cardíaca reumática
- ✓ Doença cardíaca congênita
- ✓ Cardiomiopatias.

Globalmente, as doenças cardiovasculares são a causa número um de morte e prevê-se que continuem assim. Estima-se que 17 milhões de pessoas morreram de doenças cardiovasculares em 2005, representando 30% de todas as mortes globais. Destas mortes, 7,2 milhões foram devido a ataques cardíacos e 5,7 milhões devido a acidente vascular cerebral.



Cerca de 80% dessas mortes ocorreram em países de baixa e média renda. Se as tendências atuais continuarem, até 2030, estima-se que 23,6 milhões de pessoas morrerão de doenças cardiovasculares (principalmente de ataques cardíacos e derrames). (11) As DCV são as principais causas de morte em mulheres e homens no Brasil. São responsáveis por cerca de 20% de todas as mortes em indivíduos acima de 30 anos. (12)

A elevação da pressão arterial é o principal fator de risco global para DCV. Além de ser uma doença tratável, é passível de ser medido clinicamente, no caminho causal que leva à doença cardiovascular sintomática. Dados nacionais representativos obtidos em 2008 a partir de quase 400.000 entrevistas estimam que 24,0% (IC 95% 23,7–24,4) das mulheres e 17,3% (17,0–17,6) dos homens com idade ≥ 20 anos e cerca de metade dos homens e mais da metade das mulheres com idade ≥ 60 anos relataram diagnóstico prévio de hipertensão. (13) Picon e colaboradores realizaram recentemente uma revisão sistemática de 40 estudos incluindo >120.000 indivíduos (a maioria ≥ 18 anos) e estimaram a prevalência de hipertensão no Brasil é de 28,7% (intervalo de confiança [IC] 95%, 26,2–31,4), sem diferenças significativas entre os sexos ou regiões. (14)

No período de 1980 a 2012 foram registrados, no país, 2.379.882 óbitos por doenças isquêmicas do coração (DIC). A taxa de mortalidade bruta por 100 000 habitantes foi de 44,4 em 1980 e de 53,8 em 2012, com aumento de 17,5%. Os coeficientes de mortalidade padronizados por 100 000 habitantes foram de 74,4 em 1980 e de 48,6 em 2012, com variação de -34,73%. Para as doenças cerebrovasculares (DCBV), registraram-se 2.637.638 óbitos no mesmo período, sendo que a taxa média de mortalidade bruta foi de 52,4 por 100 000 habitantes no primeiro e nos últimos anos estudados. (15) Em 2011, as DCV foram responsáveis por 31% de todas as mortes, sendo as doenças isquêmicas do coração (31%) e as doenças cerebrovasculares (30%) as principais causas de DCV. Apesar do aumento no número total de mortes por DCV, as taxas de mortalidade ajustadas por idade para DCV declinaram 24% entre 2000 e 2011.

De acordo com o estudo de Siqueira, et al., de 2017, os custos estimados por DCV foram de R\$ 37,1 bilhões de reais no ano de 2015, um aumento percentual de 17% no período de 2010 a 2015. Os custos estimados pela morte prematura por DCV representam 61% do total de custo por DCV, os custos diretos com internações e consultas foram de 22% e os custos pela perda da produtividade relacionados à doença foram de 15% do total. Os gastos com saúde no Brasil são estimados em 9,5% do PIB e o custo médio das DCV foi estimado em 0,7% do PIB. (16)



Vários são os fatores de risco associados ao desenvolvimento de DCV, os quais podem ser modificáveis e não modificáveis. Os fatores de riscos modificáveis incluem hiperlipidemia, tabagismo, etilismo, hiperglicemia, obesidade, sedentarismo, má alimentação e uso de contraceptivos; e os não modificáveis incluem história familiar de DCV, idade, sexo e raça. (17)

Estudos apontam que 45% dos óbitos por doença coronariana (infarto agudo do miocárdio – IAM), 85% por doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), 25% podem ser atribuídos ao consumo de derivados do tabaco. O tabagismo passivo também é um grave problema de saúde pública, já que globalmente 40% das crianças, 35% das mulheres e 33% dos homens não fumantes estão expostos à fumaça dos derivados do tabaco. Agrava este quadro a estimativa de 603 mil mortes anuais, das quais 47% em mulheres, 28% em crianças e 26% em homens (8).

Em 2011, o tabagismo foi responsável por 147.072 óbitos evitáveis ou 403 mortes por dia, que corresponderam a 14,7% do total de mortes ocorridas no país (1.000.490 mortes). As mortes por DPOC corresponderam a 78%, enquanto que 21% das mortes por doenças cardíacas e 18% por acidente vascular cerebral (AVC) também estiveram associadas a esse fator de risco. O tabagismo passivo e as causas perinatais totalizaram 16.920 mortes. O tabagismo está associado a 1.147.037 anos potenciais de vida perdidos por morte prematura (APVP) ao ano, concentrados em infarto agudo do miocárdio (IAM) (239.456), câncer de pulmão (187.865), DPOC (177.329) e AVC (164.618). (8)

O principal fator de risco para a DPOC é o consumo de tabaco. De acordo com levantamento do Vigitel BRASIL de 2016 (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), a frequência de adultos que fumam variou entre 5,1% em Salvador e 14,0% em Curitiba. No conjunto das 27 cidades, a frequência de adultos fumantes foi de 10,2%, sendo maior no sexo masculino (12,7%) do que no feminino (8,0%). No total da população, a frequência de fumantes tendeu a ser maior entre os adultos de 45 a 64 anos. (18)

Pinto e colaboradores estimou a carga do tabagismo em 2011, em termos de custos da assistência médica das principais doenças tabacorelacionadas. O custo total para o sistema de saúde foi de R\$ 23.374.477.024. O maior montante foi observado para as doenças cardíacas (R\$ 7.219.651.548), seguido por DPOC (R\$ 6.773.192.770). (9)



3.2 Tratamento recomendado

A cessação do tabagismo demonstrou reduzir a taxa de perda de função pulmonar e mortalidade entre pacientes DPOC leve a moderada. Resultados obtidos em uma coorte de 23.971 indivíduos, pacientes fumantes e ex-fumantes ajustados por idade, gravidade da doença e condição socioeconômica mostrou que a cessação do tabagismo reduziu significativamente o risco de exacerbações (razão de risco ajustada [HR] 0,78; IC 95% 0,75-0,87), sendo que quanto maior o tempo de duração da cessação menor é o risco para o desenvolvimento de exacerbações quando em comparação com fumantes ativos. (19)

Os fumantes devem receber aconselhamento ao tentar sair. Quando possível, o paciente deve ser encaminhado a um programa abrangente de cessação do tabagismo, incorporando técnicas de mudança de comportamento que se concentrem no aprimoramento da motivação e confiança do paciente, educação do paciente, intervenções farmacológicas e não farmacológicas. O fumante deve ser submetido a avaliação clínica no momento da admissão no programa. O objetivo é identificar alterações funcionais pulmonares, existência de doenças relacionadas ao tabagismo (DRT), possíveis contraindicações e interações medicamentosas durante o tratamento farmacológico da dependência. É neste momento que também é avaliado o perfil do fumante, seu grau de dependência à nicotina e sua motivação para deixar de fumar. (20)

No modelo de tratamento adotado pelo Brasil, após consulta de avaliação inicial, os fumantes recebem a abordagem cognitivo-comportamental intensiva, terapia que combina intervenções cognitivas com treinamento de habilidades comportamentais. A abordagem é realizada em grupo de 10 a 15 fumantes ou individualmente, sendo composta de quatro sessões iniciais estruturadas, de 90 minutos, preferencialmente semanais, seguidas de 12 sessões, até completar um ano de tratamento. (21)

O INCA é o órgão do Ministério da Saúde responsável pelo Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNCT) e pela articulação da Rede de Tratamento do Tabagismo no SUS, em parceria com Estados e Municípios e Distrito Federal. A Rede foi organizada, seguindo a lógica de descentralização do SUS para que houvesse o gerenciamento regional do Programa tendo como premissa a intersetorialidade e a integralidade das ações.



Atualmente, nos 26 estados da Federação e no Distrito Federal, as secretarias estaduais de Saúde possuem coordenações do Programa de Controle do Tabagismo que, por sua vez, descentralizam as ações para seus respectivos municípios atuando de forma integrada.

Com a publicação da Portaria nº 571/GM/MS de 05 de abril de 2013, foram revogadas a Portaria nº 1.035/GM/MS de 31 de maio de 2004 e a Portaria nº 442/SAS/MS de 13 de agosto de 2004, junto com seus anexos (Plano para Implantação da Abordagem e Tratamento do Tabagismo no SUS, e Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Dependência à Nicotina). Considerando que até o presente momento não foi publicado um novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dependência à Nicotina, a Rede de Abordagem e Tratamento do Tabagismo no SUS, que se encontra em pleno funcionamento em todo o país, não possui um protocolo clínico como referência. Dessa forma, a Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde (SAS/MS) publicou no Diário Oficial da União (DOU) do dia 22 de junho de 2016 a Portaria nº 761/SAS/MS de 21 de junho de 2016 que valida as orientações técnicas do tratamento do tabagismo constantes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Dependência à Nicotina- Anexo II da Portaria nº 442/SAS/MS de 13 de agosto de 2004. Este protocolo terá vigência até que seja publicado um novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Dependência à Nicotina, em fase de elaboração, adequado as orientações metodológicas e aprovado pela CONITEC.

É importante salientar que as orientações do PNCT estão de acordo com as principais diretrizes internacionais relacionadas ao tratamento do tabagismo. Dessa forma, o SUS oferece ao fumante brasileiro que deseje parar de fumar um tratamento adequado, com metodologia embasada em evidências científicas.

As recomendações abaixo estão referendadas na publicação Consenso sobre Abordagem e Tratamento do Fumante publicada pelo Ministério da Saúde/Instituto Nacional de Câncer, que por sua vez baseou-se em estudos de metanálise da literatura mundial, sobre cessação do tabagismo.

Os Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de fumo é descrito pela classificação CID 10: F17. É considerado fumante o indivíduo que fumou mais de 100 cigarros,



ou 5 maços de cigarros, em toda a sua vida e fuma atualmente. É considerado dependente de nicotina, o fumante que apresenta três ou mais dos seguintes sintomas nos últimos 12 meses:

- A. Forte desejo ou compulsão para consumir a substância, no caso, nicotina;
- B. Dificuldade de controlar o uso da substância (nicotina) em termos de início, término ou nível de consumo;
- C. Quando o uso da substância (nicotina) cessou ou foi reduzido, surgem reações físicas devido ao estado de abstinência fisiológico da droga;
- D. Necessidade de doses crescentes da substância (nicotina) para alcançar efeitos originalmente produzidos por doses mais baixas, evidenciando uma tolerância a substância;
- E. Abandono progressivo de outros prazeres ou interesses alternativos em favor do uso da substância (nicotina), e aumento da quantidade de tempo necessário para seu uso e/ou se recuperar dos seus efeitos;
- F. Persistência no uso da substância (nicotina), apesar da evidência clara de consequências nocivas à saúde

TRATAMENTO:

A abordagem cognitivo-comportamental deve ser oferecida a todo fumante que deseja parar de fumar e que venha a ser tratado em uma unidade de saúde prestadora de serviços ao SUS, cadastrada para realizar a abordagem e tratamento do fumante. Esta abordagem será realizada em sessões periódicas, de preferência em grupo de apoio, podendo também ser realizada individualmente. Ela consiste em fornecer informações sobre os riscos do tabagismo e os benefícios de parar de fumar, e no estímulo ao autocontrole ou auto manejo para que o indivíduo aprenda a escapar do ciclo da dependência e a tornar-se um agente de mudança de seu próprio comportamento. (22)

Os fumantes que poderão se beneficiar da utilização do apoio medicamentoso, serão os que, além de participarem (obrigatoriamente) da abordagem cognitivo-comportamental, apresentem um grau elevado de dependência à nicotina, a saber:

- A. Fumantes pesados, ou seja, que fumam 20 ou mais cigarros por dia;



- B. Fumantes que fumam o 1º cigarro até 30 minutos após acordar e fumam no mínimo 10 cigarros por dia;
- C. Fumantes com escore do teste de Fagerström, igual ou maior do que 5, ou avaliação individual, a critério do profissional;
- D. Fumantes que já tentaram parar de fumar anteriormente apenas com a abordagem cognitivo-comportamental, mas não obtiveram êxito, devido a sintomas da síndrome de abstinência;
- E. Não haver contraindicações clínicas.

APOIO MEDICAMENTOSO:

O uso de medicamentos é um recurso adicional no tratamento do tabagismo quando a abordagem comportamental é insuficiente pela presença de elevado grau de dependência à nicotina. Os fármacos com evidências de eficácia são classificados em nicotínicos e não-nicotínicos. A terapia de reposição de nicotina (TRN) e a bupropiona são consideradas de 1ª linha, enquanto que a nortriptilina e a clonidina são os fármacos de 2ª linha no tratamento. (20)

No momento, os medicamentos considerados como 1ª linha no tratamento da dependência à nicotina, e utilizados no Brasil são: Terapia de Reposição de Nicotina (TRN), através do adesivo transdérmicos, goma de mascar e pastilha, e o Cloridrato de Bupropiona. (22)

A escolha de um dos medicamentos dependerá da avaliação individual do paciente. Não havendo contraindicações clínicas, o medicamento é escolhido de acordo com a posologia e facilidade de administração, em comum acordo com o paciente. Os esquemas terapêuticos podem ser utilizados isoladamente ou em combinação. O apoio medicamentoso, quando indicado, segue posologia, de acordo com o medicamento escolhido.

TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE NICOTINA:

A nicotina, principal responsável pela dependência, vem sendo usada desde 1984 para a cessação do tabagismo. A TRN visa reduzir a motivação para fumar e os sintomas de abstinência fisiológicos e psicomotores frequentemente experimentados durante uma tentativa de parar de fumar e, portanto, aumenta a probabilidade de permanecer abstinente. (16) A nicotina sofre um metabolismo de primeira passagem no fígado. Os produtos de substituição de



nicotina são formulados para absorção através da mucosa oral ou nasal (goma de mascar, pastilhas, comprimidos sublinguais, inalador/inalador, spray) ou através da pele (adesivos transdérmicos).

Existem duas formas de apresentação da TRN: liberação lenta (adesivos transdérmicos) e liberação rápida (goma, inalador, spray nasal e pastilhas). Todas as formas de TRN são eficazes na cessação do tabagismo, podendo praticamente dobrar a taxa de cessação no longo prazo quando comparadas ao placebo (grau/nível A). (23)

No SUS, a reposição de nicotina poderá ser feita, segundo critério clínico, utilizando-se goma de mascar com nicotina ou adesivo transdérmicos de nicotina.

a) Adesivos Transdérmicos de Nicotina com 7 mg, 14 mg e 21 mg

Posologia:

- Pacientes com escore do teste de Fagerström entre 8 a 10, e/ou fumante de mais de 20 cigarros por dia, utilizar o seguinte esquema:

Semana 1 a 4: adesivo de 21mg a cada 24 horas;

Semana 5 a 8: adesivo de 14mg a cada 24 horas;

Semana 9 a 12: adesivo de 7mg a cada 24 horas.

Duração total do tratamento: 12 semanas.

- Pacientes com escore do teste de Fagerström entre 5 a 7, e/ou fumante de 10 a 20 cigarros por dia e fumam seu 1º cigarro nos primeiros 30 minutos após acordar, utilizar o seguinte esquema:

Semana 1 a 4: adesivo de 14mg a cada 24 horas;

Semana 5 a 8: adesivo de 7mg a cada 24 horas.

Duração total do tratamento: 8 semanas.

b) Pastilha de Nicotina pastilhas em tabletes com 2 mg de nicotina

Posologia:

Semana 1 a 4: 1 pastilha a cada 1 a 2 horas (máximo 15 pastilhas por dia);

Semana 5 a 8: 1 pastilha a cada 2 a 4 horas;

Semana 9 a 12: 1 pastilha a cada 4 a 8 horas.

Duração total do tratamento: 12 semanas.

c) Goma de Mascar de Nicotina em tabletes com 2 mg de nicotina



Posologia:

Semana 1 a 4: 1 tablete a cada 1 a 2 horas (máximo 15 tabletes por dia);

Semana 5 a 8: 1 tablete a cada 2 a 4 horas;

Semana 9 a 12: 1 tablete a cada 4 a 8 horas. Duração total do tratamento: 12 semanas.

O cloridrato de bupropiona é um antidepressivo atípico de ação lenta, recomendado pela *Food and Drug Administration* (FDA) como medicamento de 1ª linha no tratamento do tabagismo. Diversos estudos têm mostrado, de modo consistente, a efetividade da bupropiona no tratamento da dependência à nicotina (grau/nível A). (24)

No SUS, a dosagem preconizada é a seguinte:

1 comprimido de 150mg pela manhã nos primeiros 3 dias de tratamento;

1 comprimido de 150mg pela manhã e outro comprimido de 150mg, oito horas após, a partir do 4º dia de tratamento, até completar 12 semanas.

4. A TECNOLOGIA

4.1 Descrição

A vareniclina é um psicofármaco que liga com elevada afinidade e seletividade aos receptores nicotínicos neuronais $\alpha 4\beta 2$ da acetilcolina. Este receptor está relacionado com o prazer do fumo e com a ansiedade, enquanto o seu antagonismo provoca redução na vontade de fumar, e pode simular a liberação de dopamina suficiente para reduzir a ansiedade e a compulsão, entretanto, na presença da nicotina, o fármaco compete pelos sítios de ligação desta bloqueando a sua ligação aos receptores, impedindo-a de estimular o sistema mesolímbico da dopamina no sistema nervoso central, local responsável pelo sentimento de prazer na hora do fumo e que se acredita ser o mecanismo que leva o indivíduo a fumar. (25)

4.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Tartarato de vareniclina (Champix®)

Apresentação:



Kit Início de Tratamento: Embalagens contendo 11 comprimidos revestidos de 0,5 mg e 42 comprimidos revestidos de 1 mg.

Kit Manutenção de Tratamento: Champix® embalagens contendo 112 comprimidos revestidos de 1 mg.

Kit Tratamento Completo: Champix® embalagens contendo 11 comprimidos revestidos de 0,5 mg e 154 comprimidos revestidos de 1 mg.

Indicação aprovada na Anvisa: O tartarato de vareniclina está indicado como adjuvante na interrupção do tabagismo. As terapias antitabagistas têm mais probabilidade de ter sucesso em pacientes que estejam motivados a parar de fumar e que recebam aconselhamento e suporte adicionais.

Posologia e Forma de Administração:

A vareniclina é administrada por via oral e pode ser utilizado a qualquer hora, antes ou depois das refeições. A dose recomendada de Champix® é de 1 mg, duas vezes ao dia, após um período de titulação de 1 semana da seguinte maneira:

1º ao 3º dia: 0,5 mg, uma vez ao dia

4º ao 7º dia: 0,5 mg, duas vezes ao dia

8º dia até o final do tratamento :1 mg, duas vezes ao dia.

Os pacientes devem ser tratados por 12 semanas. Para pacientes que tenham parado de fumar com sucesso ao final das 12 semanas, um período de tratamento adicional de 12 semanas na dose de 1 mg, duas vezes ao dia, é recomendado para manutenção da abstinência

Contraindicações:

É contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tartarato de vareniclina ou a qualquer componente da fórmula.

Precauções:

Alterações fisiológicas resultantes da interrupção do tabagismo, com ou sem o tratamento com vareniclina, podem alterar a farmacocinética ou a farmacodinâmica de alguns medicamentos, para os quais o ajuste de dose pode ser necessário (exemplos incluem teofilina, varfarina e insulina). Ao final do tratamento, a descontinuação de vareniclina foi associada com um aumento na irritabilidade, urgência em fumar, depressão e/ou insônia em até 3% dos pacientes. Houve relatos pós-comercialização de sintomas neuropsiquiátricos, alguns graves, incluindo mudanças de comportamento ou pensamento, ansiedade, psicose, oscilações de humor, comportamento agressivo, agitação, humor depressivo, comportamento e ideação suicida em pacientes tentando parar de fumar durante o tratamento com vareniclina. Em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização foram notificados casos de convulsões em pacientes com ou



sem história de crises convulsivas, tratado com vareniclina. A vareniclina deve ser usada com precaução em doentes com história de convulsões ou outras condições que possam potencialmente diminuir o limiar convulsivo. Houve relatos pós-comercialização de reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema, em pacientes tratados com vareniclina. Sinais clínicos como inchaço da face, boca (língua, lábios e gengivas), pescoço (garganta e laringe) e extremidades foram reportados. Houve raros relatos de angioedema com risco à vida que necessitaram de atendimento médico urgente devido a comprometimento respiratório. Houve também relatos pós-comercialização de reações cutâneas raras, porém graves, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme, em pacientes sob tratamento com vareniclina.

Eventos adversos:

Os seguintes eventos adversos foram relatados durante o período pós-comercialização de vareniclina. Uma vez que esses eventos foram relatados voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é sempre possível estimar fielmente sua frequência ou estabelecer a relação causal da exposição ao fármaco. Houve relatos de depressão, agitação, alteração de comportamento ou pensamento, ansiedade, psicose, oscilações de humor, comportamento agressivo, ideação suicida e suicídio em pacientes tentando parar de fumar durante o tratamento com vareniclina. Também houve relatos de reações de hipersensibilidade, como angioedema e reações cutâneas raras, porém graves, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme em pacientes sob tratamento com vareniclina.

5. EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante, Laboratórios Pfizer, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário, para como adjuvante na interrupção do tabagismo em pacientes com doenças cardiovasculares ou Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

5.1 Evidências

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.



TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Adultos (maiores de 18 anos de idade) fumantes com doenças cardiovasculares ou doença pulmonar obstrutiva crônica - DPOC.
Intervenção (tecnologia)	Champix® (tartarato de vareniclina).
Comparação	Terapia de reposição de nicotina (goma de mascar/pastilha ou adesivo transdérmico) ou cloridrato de bupropiona.
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: eficácia, segurança, qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e estudos de mundo real.

Pergunta: O uso do tartarato de vareniclina (Champix®) é eficaz e seguro em adultos fumantes com doenças cardiovasculares ou doença pulmonar obstrutiva crônica - DPOC, quando comparado à terapia de reposição de nicotina ou cloridrato bupropiona para o tratamento adjuvante na interrupção do tabagismo?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana, do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), o demandante selecionou referências, de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos de mundo real;
- Envolvendo pacientes adultos fumantes com doenças cardiovasculares ou DPOC;
- Comparação direta ou indireta com a terapia de reposição de nicotina (goma de mascar/pastilha ou adesivo transdérmico) ou bupropiona;
- Estudos que apresentaram resultados para desfechos de eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde com tartarato de vareniclina.
- Estudos que avaliaram tartarato de vareniclina versus placebo não foram considerados nesta revisão.

5.2 Avaliação crítica da demanda

A partir da estratégia de busca, o demandante resgatou três estudos, sendo uma coorte, que incluiu fumantes hospitalizados devido à DPOC (Melzer et al., 2016), um estudo de revisão de prontuários, com fumantes com DPOC grave ou muito grave previamente tratados que



utilizaram adesivos de nicotina, goma de mascar, bupropiona, bupropiona combinada com adesivos ou goma, vareniclina ou vareniclina combinada com adesivos ou goma (Jimenez Ruiz et al., 2012). E apenas um ensaio clínico randomizado multicêntrico foi incluído, cujos pacientes eram fumantes persistentes com doenças vasculares ou com alto risco cardiovascular (Jennings et al., 2014). As características dos estudos, bem como resultados e limitações estão descritos abaixo.

- **Melzer et al., 2016**

A coorte de Melzer e colaboradores, avaliou os adesivos de nicotina, nicotina de ação curta, vareniclina, bupropiona ou terapia combinada no tratamento farmacológico do tabagismo após a admissão hospitalar por DPOC. Foi realizada uma análise de regressão logística multivariada em uma coorte de pacientes fumantes admitidos no *Veterans Affairs Veterans Integrated Service Network-20*. A exposição primária incluiu qualquer medicamento para cessação do tabagismo (adesivo de nicotina, nicotina de ação rápida, vareniclina, bupropiona ou qualquer combinação) utilizados em 90 dias após a alta. A exposição secundária incluiu a escolha de um novo medicamento pelos pacientes tratados. O resultado foi a abstinência em 6 e 12 meses após a alta. Foram inseridos no estudo 1334 sujeitos, onde 63,7% relataram ainda fumar, 19,8% cessaram o tabagismo e 17,5% dos pacientes não se apresentaram e foram presumidos como fumantes. Quatrocentos e cinquenta (33,7%) pacientes receberam um medicamento para cessação do tabagismo dentro de 90 dias após a alta. (26)

Na avaliação de eficácia entre medicamentos, dentre os 450 pacientes que receberam terapia medicamentosa e usando adesivo de nicotina sozinho como grupo de referência, os pacientes tratados com vareniclina demonstraram maior probabilidade de cessação do tabagismo (OR: 2,44, IC 95%: 1,48-4,05). Os pacientes tratados com TRN de ação curta eram menos propensos a notificar a cessação do tabagismo (OR: 0,66, IC 95%: 0,51-0,85). Os pacientes tratados com bupropiona ou terapia combinada não eram mais prováveis de notificar a cessação.

Os autores relataram que poucos indivíduos do estudo receberam vareniclina (36), comparado com 242 indivíduos que receberam adesivo de nicotina. Descreveram também as várias limitações do estudo, como a ausência de níveis de dependência ou motivação para uma tentativa de cessação do tabagismo, sendo um potencial confundidor do estudo. Os resultados foram coletados como parte do atendimento clínico de rotina de uma clínica, que pode ter



introduzido viés em caso de cessação excessiva de pacientes por causa da desajustabilidade social. O diagnóstico de DPOC foi feito administrativamente. Pode ter havido alguma classificação errada no uso de bupropiona, que também pode ser prescrito como um antidepressivo.

Neste estudo observacional, a farmacoterapia foi dispensada no prazo de 90 dias após a alta e fornecida a uma minoria de fumantes de alto risco admitidos para DPOC. Em comparação com o adesivo de nicotina sozinho, a vareniclina estava associada a uma maior probabilidade de cessação, com diminuição da probabilidade de cessação entre os pacientes tratados com TRN de curta ação.

- **Jimenez Ruiz et al., 2012**

Jimenez Ruiz e colaboradores realizaram uma revisão dos registros clínicos de fumantes com DPOC grave ou muito grave, que tinham sido tratados em uma unidade de tratamento de tabagismo entre 2004 e 2010. O programa de tratamento consistia de uma combinação de terapia comportamental e tratamento com fármacos. A terapia comportamental era composta de 10 sessões individuais: uma visita inicial e nove visitas de acompanhamento. Um dos principais objetivos do estudo foi analisar a eficácia e a segurança dos tratamentos farmacológicos para cessação do tabagismo neste grupo de pacientes.

A abstinência contínua foi avaliada entre as semanas 9 e 24 e foi definida como a ausência de tabagismo de qualquer tipo durante o período avaliado, sendo verificada por meio dos níveis do monóxido de carbono expirado ≤ 10 ppm no ar exalado. Três tipos de medicamentos foram prescritos: TRN (adesivo ou goma de nicotina), bupropiona, e vareniclina. Os adesivos de nicotina foram utilizados na dose padrão (15 ou 21 mg/dia por 4 – 6 semanas e redução gradual ao longo de um período de 10 – 12 semanas) ou doses mais elevadas (25 ou 42 mg/dia por 6 semanas e redução gradual por um período de 16 – 18 semanas). A goma foi usada na dose de 4 mg de nicotina, sendo recomendado o uso a cada 1 – 3 horas durante o dia e, de forma ocasional, em momentos de desejo. A bupropiona foi recomendada em doses de 150 mg ao dia por uma semana e, a partir de então, 150 mg duas vezes ao dia, por um total de 12 semanas. Em alguns casos, a bupropiona foi combinada com adesivos de nicotina ou goma. Vareniclina foi utilizada em doses de 0,5 mg uma vez ao dia por 3 dias, 0,5 mg duas vezes ao dia por 4 dias e, então, 1,0 mg duas vezes ao dia em um total de 12 ou 24 semanas. Em alguns casos, a vareniclina foi combinada com adesivo de nicotina ou goma.



Duzentos e vinte e nove pacientes de 472 (48,5%) obtiveram abstinência contínua ao longo de 9 – 24 semanas. Um total de 233 indivíduos fizeram uso da TRN, 45 de bupropiona, e 190 de vareniclina. Eles fumaram uma média de 29,7 (13,4) cigarros / dia, e seu teste médio de Fagerström para o índice de dependência de nicotina foi de 7,4.

Ao comparar a taxa de abstinência contínua nas semanas 9-24 entre os diferentes grupos de tratamento, não foram observadas diferenças significativas entre aqueles que usaram adesivos de nicotina em doses padrão comparados com aqueles que as usaram em altas doses. Também não foi encontrado diferenças significativas entre os indivíduos que usaram vareniclina por 12 semanas e aqueles que tomaram o medicamento por 24 semanas. A taxa de abstinência contínua aos 6 meses (nível de COE <10 ppm) foi significativamente maior no grupo vareniclina (61%), comparado ao grupo TRN (44%): OR = 1,98 (IC95%: 1,25-3,12), $p = 0,003$. Não houve diferença significativa entre o grupo vareniclina (61%) e o grupo bupropiona (60%): OR = 1,43 (IC 95%: 0,49-2,2); ($p = NS$).

A TRN foi o tratamento que teve menos efeitos adversos reportados. Os distúrbios cutâneos, orofaríngeos e dentários foram os problemas mais frequentes entre os pacientes que as utilizaram. Náuseas e vômitos foram os efeitos adversos mais comuns entre os pacientes que usaram vareniclina e insônia e dor de cabeça foram as queixas mais frequentes entre aqueles que receberam bupropiona.

Os autores relataram várias limitações no estudo. Primeiro, o fato de ser resultado de uma série de casos de fumantes. Não houve nenhum grupo comparador submetido a diferentes tratamentos. Em segundo lugar, o viés de auto-seleção existiu em que o estudo relata resultados de fumantes que receberam tratamento escolhido pelo médico de acordo com as diretrizes clínicas. Em terceiro lugar, todos os fumantes receberam tratamentos psicológicos e farmacológicos gratuitos, administrados por profissionais de saúde especializados em cessação do tabagismo. Conseqüentemente, os resultados podem não ser replicados em outras configurações, e podem não ser generalizados para uma situação de prática geral. (27)

Ratifica-se que, neste estudo, a vareniclina não difere em eficácia e número de cigarros fumados por dia, da bupropiona, medicamento disponibilizado no SUS. Em resumo, de acordo com o tipo de tratamento utilizado, a taxa de abstinência contínua nas semanas 9-24 para TRN,



bupropiona e vareniclina foram 44%, 60% e 61%, respectivamente. No entanto, a diferença entre as taxas só foi significativa na comparação de vareniclina e adesivo de nicotina.

- **Jennings et al., 2014**

O teste EUROACTION PLUS (EA+) avaliou a eficácia de um programa de cardiologia preventiva (EUROACTION), que oferece terapia intensiva para cessação do hábito de fumar, além da vareniclina opcional para fumantes com risco elevado de doença cardiovascular (DCV), em comparação com os cuidados habituais (CH) na prática geral (PG). Este ensaio clínico randomizado em grupo paralelo multicêntrico foi conduzido em 20 centros de prática clínica em toda a Itália, Espanha, Holanda e Reino Unido. Os pacientes foram randomizados para os grupos de tratamento com o programa cardiológico preventivo (EA+) ou para o grupo tratado com o tratamento usual oferecido pelo centro. Na entrevista consentida, os fumantes persistentes de alto risco que estavam dispostos a fazer uma tentativa de desistência foram elegíveis para o estudo. A prevalência de abstinência de sete dias, conforme relatada pelo paciente, foi escolhida como resultado primário, validada com um nível de monóxido de carbono de <10 ppm. Pacientes randomizados ao grupo EA+ determinaram uma data para a cessação do tabagismo. Nesse momento, um plano de tratamento de 12 semanas com tartarato de vareniclina opcional ou terapia de reposição de nicotina, foi iniciado, se assim desejado pelo paciente.

Um total de 696 pacientes (137 pacientes vasculares e 559 de alto risco) foram randomizados: 350 pacientes para EA + e 346 pacientes para CH. O desfecho primário foi estabelecido em 342 pacientes (97,7%) em EA + e 341 pacientes (98,6%) em CH. Dos pacientes do grupo EA+, 91% fizeram uso da vareniclina.

Uma maior proporção de pacientes em EA + parou de fumar às 16 semanas (51,2%) em comparação com CH (18,8%, OR: 4,52, IC 95%: 3,20-6,39).

Os eventos cardiovasculares foram relatados em seis indivíduos, três nos CH (um óbito) e três na EA + (um óbito). O uso de vareniclina nos três participantes da CH foi desconhecido. No braço EA +, um dos pacientes usou vareniclina. Nos outros dois pacientes, o uso de vareniclina foi desconhecido, pois eles abandonaram o estudo.



Dentre as limitações do estudo, ressalta-se que um mínimo de 6 meses de abstinência prolongada é recomendado como a medida para avaliar os ensaios de cessação do tabagismo. Os resultados foram avaliados no final de 16 semanas apenas. Sabe-se que 91% dos pacientes optaram por usar vareniclina no braço EA +, mas os autores não informaram sobre seu uso no CH. Os cuidados habituais neste contexto incluíam conselhos da enfermeira para parar de fumar e encaminhamento automático para os serviços locais de cessação do tabagismo. Tal encaminhamento não é rotineiro em todos os fumantes persistentes de alto risco vistos na prática clínica. Em pacientes que concordaram em participar deste teste, a opção de usar vareniclina foi um incentivo e pode limitar a aplicabilidade desses resultados à prática clínica diária. Outra limitação a considerar é a possibilidade de apenas os pacientes que foram altamente motivados a parar de fumar foram recrutados. (28)

Além dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO do demandante, porém separando as populações incluídas, formando então dois PICOs:

TABELA 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Adultos (maiores de 18 anos de idade) fumantes com doenças cardiovasculares.
Intervenção (tecnologia)	Champix® (tartarato de vareniclina).
Comparação	Terapia de reposição de nicotina (goma de mascar/pastilha ou adesivo transdérmico) ou cloridrato de bupropiona.
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: eficácia, segurança, qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e estudos de mundo real.

Pergunta: O uso do tartarato de vareniclina (Champix®) é eficaz e seguro em adultos fumantes com doenças cardiovasculares, quando comparado à terapia de reposição de nicotina ou cloridrato bupropiona para o tratamento adjuvante na interrupção do tabagismo?

Após estruturar a pergunta norteadora e identificar os descritores que constituíram a base para busca de evidências, a pesquisa na literatura foi realizada em 19/03/2018 nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via Pubmed), LILACS (via Bireme) e The Cochrane Library.



Optou-se por utilizar base de dados com informações primárias por se tratar de uma questão clínica na qual diariamente surgem novas informações sobre o assunto. As estratégias da pesquisa realizada estão apresentadas na Tabela 3.

TABELA 3. ESTRATÉGIAS DE BUSCA E RESULTADOS OBTIDOS SEGUNDO AS BASES DE DADOS UTILIZADAS

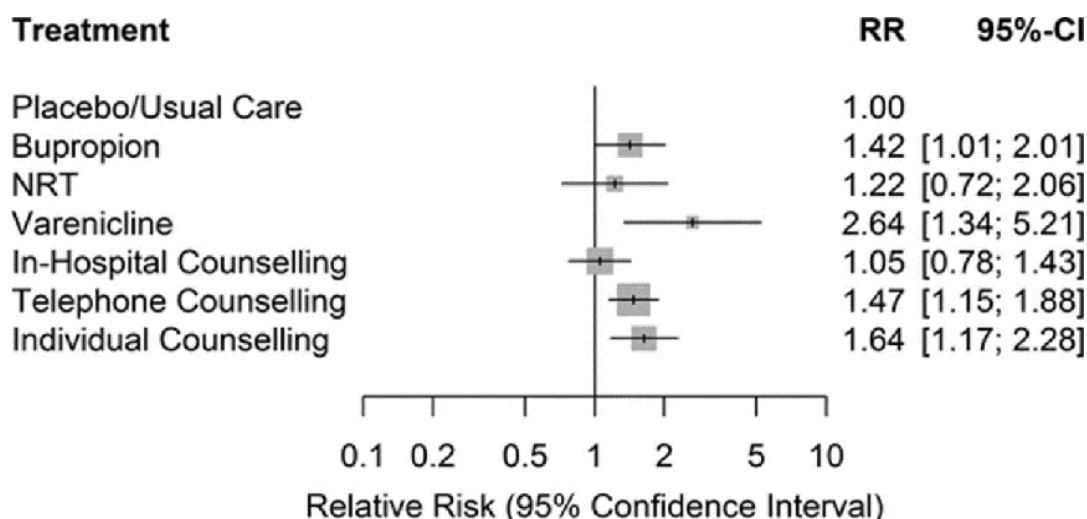
Base de dados	Estratégias	Número de estudos
Pubmed	((((((Varenicline[MeSH Terms]) OR "Varenicline Tartrate") OR Chantix) OR Champix) OR Varenicline))) AND (("Cardiovascular Diseases"[MeSH Terms]) OR "Cardiovascular Disease")	127
LILACS	(tw:((tw:(Vareniclina)) OR (tw:(varenicline)))) AND (tw:("Doenças Cardiovasculares")) OR (tw:("Cardiovascular Diseases")) OR (tw:("Enfermedades Cardiovasculares"))	31
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Varenicline] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees #1 and #2	12 ensaios clínicos
TOTAL DE ESTUDOS LOCALIZADOS		

Com base nos critérios de inclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foi incluído o seguinte estudo para esta população, além do selecionado pelo demandante:

Metanálise em rede de 24 ensaios clínicos, publicada em 2017, avaliou a eficácia e segurança das intervenções de cessação do tabagismo, em pacientes com doença cardiovascular. No total, 6761 pacientes foram randomizados nos 24 estudos incluídos: 2095 nos sete estudos que avaliaram a terapia farmacológica e 4666 nos 17 ensaios de terapia comportamental, com tamanhos de amostra variando de 40 a 643. Os testes de farmacoterapia examinaram 12 meses de abstinência contínua, sendo aos seis meses validação da abstinência com teste bioquímico. Em geral, os testes de farmacoterapia apresentaram baixo risco de viés. Em comparações indiretas através de metanálise de rede, na comparação de todas as terapias farmacológicas e comportamentais com um único grupo de referência consistindo em placebo ou cuidados habituais sugeriu que a bupropiona é uma terapia de cessação tabágica eficaz (RR: 1,42; IC 95%, 1,01-2,00). Para todas as outras terapias, os resultados foram semelhantes aos obtidos em comparações diretas, sendo a vareniclina a terapia mais eficaz (RR: 2,64; IC 95%;



1,34-5,21), seguida de terapia individual (RR: 1,64; IC 95%; 1,17- 2.28) e aconselhamento por telefone (RR: 1.47; IC 95%, 1.15-1.88). Devido ao amplo IC de 95% obtido, os dados foram insuficientes para demonstrar definitivamente que uma terapia é superior a outra (Figura2). No entanto, a vareniclina parece ser mais eficaz quando comparada com o grupo placebo / cuidado habitual (RR: 2,64; IC 95%, 1,34-5,21) do que todos os outros tratamentos farmacológicos e comportamentais.



A metanálise de rede sugere que, entre os pacientes que estão motivados a parar de fumar, a vareniclina e a bupropiona são eficazes para a cessação do tabagismo em pacientes com DCV, ao passo que os dados disponíveis sobre TRN não são conclusivos. Aconselhamento individual e telefônico também parece ser eficaz nessa população de pacientes. No geral, as evidências disponíveis sugerem que a vareniclina é a terapia de cessação do tabagismo mais eficaz em pacientes com DCV que estão motivados a parar de fumar, embora sejam necessários mais dados de segurança.

TABELA 4. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Adultos (maiores de 18 anos de idade) fumantes com doença pulmonar obstrutiva crônica - DPOC.
Intervenção (tecnologia)	Champix® (tartarato de vareniclina).
Comparação	Terapia de reposição de nicotina (goma de mascar/pastilha ou adesivo transdérmico) ou cloridrato de bupropiona.
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: eficácia, segurança, qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e estudos de mundo real.



Pergunta: O uso do tartarato de vareniclina (Champix®) é eficaz e seguro em adultos fumantes com doença pulmonar obstrutiva crônica, quando comparado à terapia de reposição de nicotina ou cloridrato bupropiona para o tratamento adjuvante na interrupção do tabagismo?

Após estruturar a pergunta norteadora e identificar os descritores que constituíram a base para busca de evidências, a pesquisa na literatura foi realizada em 19/03/2018 nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via Pubmed), LILACS (via Bireme) e The Cochrane Library. As estratégias da pesquisa realizada estão apresentadas na Tabela 5.

TABELA 5. Estratégias de busca e resultados obtidos segundo as bases de dados utilizadas

Base de dados	Estratégias	Número de estudos
Pubmed	(((((("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[MeSH Terms]) OR COPD) OR "Chronic Obstructive Pulmonary Disease") OR COAD) OR "Chronic Obstructive Airway Disease") OR "Chronic Obstructive Lung Disease") OR "Airflow Obstruction, Chronic") OR "Airflow Obstructions, Chronic") OR "Chronic Airflow Obstructions") OR "Chronic Airflow Obstruction")) AND (((Varenicline[MeSH Terms]) OR "Varenicline Tartrate") OR Chantix) OR Champix) OR Varenicline)	73
LILACS	(tw:((tw:(Vareniclina)) OR (tw:(varenicline)))) AND (tw:("Doenças Cardiovasculares")) OR (tw:("Cardiovascular Diseases")) OR (tw:("Enfermedades Cardiovasculares"))	31
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Varenicline] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees #1 and #2	12 ensaios clínicos
TOTAL DE ESTUDOS LOCALIZADOS		

Com base nos critérios de inclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, não foi encontrado nenhum estudo adicional para esta população, além do selecionado pelo demandante.



- **Segurança**

No final de 2011, um estudo baseado em relatos feitos entre 1998 e 2010 à *Food and Drug Administration* (FDA) analisou reações em pacientes que usavam drogas usadas para parar de fumar, a saber, vareniclina, bupropiona e nicotina. Incluiu 3249 casos de suicídio, automutilação e depressão grave, 90% envolvendo vareniclina, 7% de bupropiona e 3% de nicotina.

Os autores calcularam qual proporção esses efeitos adversos representavam entre todos os outros efeitos adversos graves relatados com cada droga. Em comparação com a nicotina, essa proporção foi 8 vezes maior com a vareniclina (odds ratio 8,4, intervalo de confiança de 95% (IC95%): 6,8 a 10,4) e cerca de 3 vezes maior com bupropiona (95% IC: 2,3 a 3,7). O aumento persistiu após a exclusão de relatos em que o paciente também estava tomando um ou mais dos outros 58 medicamentos para os quais, de acordo com os resumos de características dos produtos dos EUA, o suicídio é um efeito adverso.

O sinal de graves problemas neuropsiquiátricos, como depressão e pensamentos suicidas após o uso de vareniclina ou bupropiona na cessação do tabagismo, não foi confirmado no estudo EAGLES, um ECR, realizado em larga escala e especialmente concebido para este fim. O estudo é limitado por o fato de que pacientes com história de vícios foram excluídos. (30)

Na prática, tanto a vareniclina quanto a bupropiona têm um equilíbrio desfavorável entre danos e benefícios. Quando um fumante precisa de uma droga para ajudá-lo a parar, é melhor usar a nicotina (2).

5.3 Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade, que foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde.

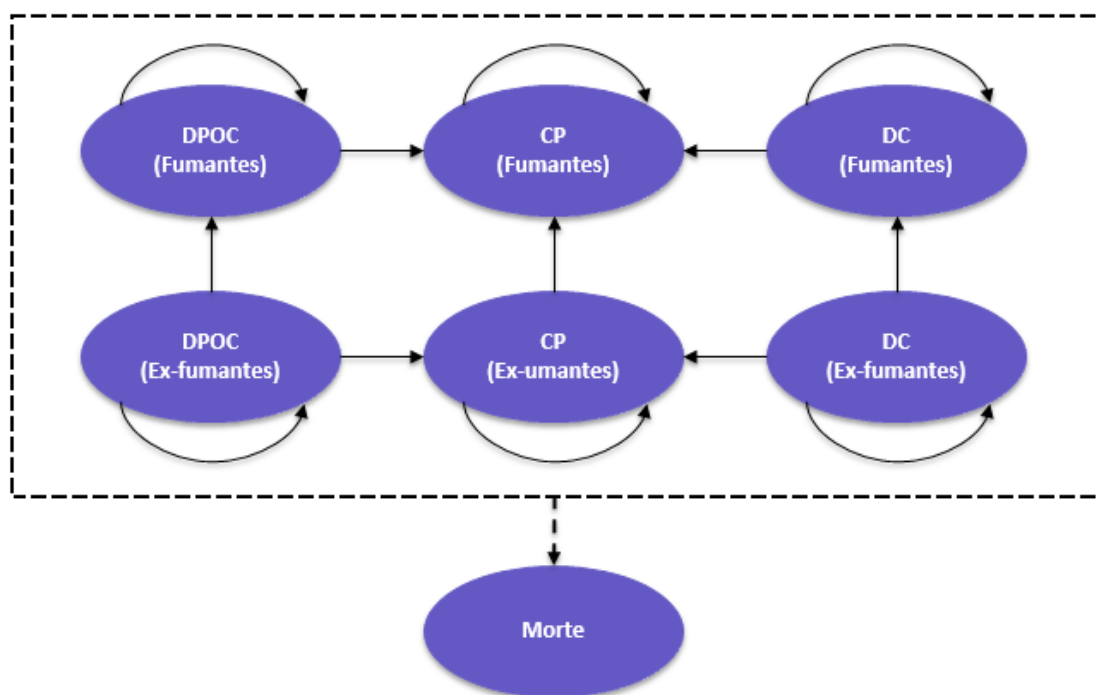
A análise na perspectiva do SUS foi composta por pacientes fumantes maiores de 18 anos, com doença cardiovascular ou DPOC, considerando um horizonte de tempo de 24 semanas para o modelo, além de adicionalmente incluir um horizonte de cinco anos. A intervenção



adotada foi tartarato de vareniclina (Champix®) tendo a reposição de nicotina e o cloridrato de bupropiona como comparadores. O desfecho adotado pelo demandante foi “ex-fumantes vivos”, pacientes que pararam de fumar e permanecem vivos no modelo. Um modelo misto (árvore de decisão e modelo de Markov) foi desenvolvido com o objetivo de reproduzir o tratamento para a interrupção do tabagismo, mortalidade e a possível ocorrência de câncer de pulmão (CP) em pacientes fumantes acometidos por doença cardiovascular ou DPOC.

Depois de verificada a resposta ao tratamento farmacológico, o paciente passa para um modelo de Markov (figura) de acordo com a resposta e com a morbidade que apresentavam no início da árvore de decisão (doença cardiovascular ou DPOC, fumantes ou ex-fumantes).

FIGURA 1. ESTRUTURA DO MODELO DE MARKOV.



CP: CÂNCER DE PULMÃO; **DC:** DOENÇA CORONARIANA

O modelo de Markov começa na 25ª semana, semana após a árvore de decisão, sendo que até a 52ª semana (1 ano) foram considerados ciclos semanais. Após o primeiro ano, o modelo passa de ciclos semanas para ciclos anuais. As taxas de resposta para a população com DPOC e doença cardiovascular foram retirados dos estudos Jiménez et al., 2012 e Jennings-Ruiz et al., 2014, respectivamente.



**QUADRO 1- CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA
ELABORADO PELO DEMANDANTE**

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	DPOC: Tartarato de vareniclina X Nicotina X bupropiona Doença cardiovascular: Tartarato de vareniclina X bupropiona	DPOC: adequado Doença cardiovascular: inadequado ¹
3. População em estudo e subgrupos	DPOC, Doença cardiovascular	A solicitação é para pacientes com doença cardiovascular e o modelo empregou doença coronariana. Doença coronariana seria um subgrupo de pacientes com doença cardiovascular. Além disso, há divergências na prevalência da população*
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	pacientes ex-fumantes	Adequado, porém desfechos com QALY poderia ter sido empregado
5. Horizonte temporal	5 anos	Adequado
6. Taxa de desconto	5%	Adequado
7. Perspectiva da análise	SUS	Adequado
8. Medidas da efetividade	As taxas de resposta para a população com DPOC e doença cardiovascular foram retirados dos estudos Jiménez et al., 2012 e Jennings-Ruiz et al., 2014, respectivamente.	A taxa de resposta ao tratamento com vareniclina em relação à nicotina e bupropiona em pacientes com DPOC, do estudo de Jiménez et al 2012, a vareniclina foi mais efetiva do que os adesivos de nicotina: 61% versus 44,1% (OR:1,98; IC 95%: 1,25 – 3,12; p=0,003) e não houve diferença entre bupropiona e vareniclina (60 vs. 61%). Estes valores não foram inseridos no modelo
9. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custo dos tratamentos ativos	Adequado
10. Método de modelagem	Árvore de decisão e Markov	Adequado
11. Duração de cada ciclo	Até um ano ciclos semanais. Após o primeiro ano, o modelo passa para ciclos anuais.	Adequado
12. Pressupostos do modelo	Definida a população alvo, fumantes com DPOC ou doença cardiovascular, assumiu-se que 25% desta população seria tratada para a interrupção do tabagismo	Devido à adoção de um número arbitrário de 25%, esata população pode estar subestimada, visto que o tratamento do tabagismo é crucial no manejo da DPOC e DC.
13. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Para a comparação da vareniclina com cloridrato de bupropiona, foram variadas as taxas de respostas, em 20% para mais ou para menos. Para a comparação de vareniclina e nicotina, foram variadas as taxas de respostas	



	em 20% para mais ou para menos, e o nº de doses de goma de mascar, variado entre os valores mínimos e máximos descritos no regime posológico do PCDT para cessão do tabagismo.	
--	--	--

Para o acompanhamento dos pacientes, foram consideradas a mortalidade de DPOC e da doença cardiovascular, além da ocorrência e mortalidade do câncer de pulmão. Assim, com base nos dados do DATASUS, o demandante estimou a prevalência da DPOC, da doença cardiovascular e do câncer de pulmão para a população geral, não considerando o fato de serem ou não fumantes, para o ano de 2016. Também foram calculados os percentuais de mortes em cada uma das morbidades. Para o cálculo da prevalência, primeiro estimaram o número de pacientes cobertos pelo SUS no ano de 2016, mesmo ano base dos dados obtidos. Para esta estimativa, consideraram a projeção populacional do IBGE e a taxa de cobertura do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) de 27,60% para a população > 20 anos. Após isso, dividiu-se o número de pacientes encontrados para cada morbidade no DATASUS pela população de pacientes cobertos pelo SUS para o cálculo da prevalência destas morbidades.

Para mensurar o número de pacientes com DPOC ou doença cardiovascular, aplicou-se a prevalência na população coberta pelo SUS em 2017, assumindo que a prevalência referente ao ano de 2016 aplica-se ao ano de 2017, sendo a população descrita na tabela 4.

TABELA 6. POPULAÇÃO COM DPOC OU DOENÇA CARDIOVASCULAR ATENDIDA NO SUS, EM 2017.

População brasileira no SUS	DPOC	DC
Homens 18 a 34 anos	455	2.263
Homens 35 a 64 anos	16.899	64.252
Homens >= 65 anos	33.407	46.230
Mulheres 18 a 34 anos	713	944
Mulheres 35 a 64 anos	21.482	36.569
Mulheres >= 65 anos	26.393	36.717

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; DC: doença cardiovascular



O demandante riscos relativos (RR) apresentados no estudo publicado por Thun et al., 2000 para ajustar as prevalências utilizadas no modelo, obtendo a população de interesse descrita abaixo.

TABELA 7. POPULAÇÃO FUMANTE NO SUS COM DPOC OU DOENÇA CARDIOVASCULAR, EM 2017.

Pacientes fumantes	DPOC	DC
Homens 18 a 34 anos	228	1.132
Homens 35 a 64 anos	15.467	46.404
Homens >= 65 anos	30.576	27.738
Mulheres 18 a 34 anos	357	472
Mulheres 35 a 64 anos	19.867	27.862
Mulheres >= 65 anos	24.409	23.118

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; DC: doença cardiovascular

Definida a população alvo, fumantes com DPOC ou doença cardiovascular, assumiu-se que 25% desta população seria tratada para a interrupção do tabagismo.

Os custos do tratamento da cessação do tabaco com tartarato de vareniclina (Champix®) foram determinados pelo fabricante, considerando a posologia definida na bula oficial do medicamento e o preço definido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em janeiro de 2018. Os custos apresentados pelo demandante estão descritos na tabela abaixo.

TABELA 8. CUSTOS DE TRATAMENTO DA CESSÃO DO TABACO COM TARTARATO DE VARENICLINA (CHAMPIX®) E COM OS COMPARADORES (NICOTINA E BUPROPIONA).

Período	Posologia	Quantidade	Custo unitário	Custo do tratamento
Tartarato de vareniclina		11 (0,5 mg) + 154 (1,0 mg)	R\$ 861,47	R\$ 861,47
1° ao 3° dia	0,5 mg/dia	3 comprimidos	-	-
4° ao 7° dia	0,5 mg 2x ao dia	8 comprimidos	-	-
8° dia a 12ª semana	1 mg/dia	154 comprimidos	-	-
Nicotina (Adesivo transdérmico)		84 adesivos		R\$ 124,04



1ª a 4ª semana	21 mg/dia	28 adesivos	R\$ 1,23	R\$ 47,88
5ª a 8ª semana	14 mg/dia	28 adesivos	R\$ 1,49	R\$ 41,72
9ª a 12ª semana	7 mg/dia	28 adesivos	R\$ 1,23	R\$ 34,44
Nicotina (Goma mastigável)		756 tabletes	R\$ 0,91	R\$ 684,18
1ª a 4ª semana	2 mg/ 1 a 2 horas	378 tabletes	-	R\$ 342,09
5ª a 8ª semana	2 mg/ 2 a 4 horas	252 tabletes	-	R\$ 228,06
9ª a 12ª semana	2 mg/ 4 a 8 horas	126 tabletes	-	R\$ 114,03
Cloridrato de bupropiona		165 comprimidos	R\$ 1,76	R\$ 290,40
1° ao 3° dia	150 mg/dia	3 comprimidos	-	R\$ 5,28
4° dia a 12ª semana	150 mg 2x ao dia	162 comprimidos	-	R\$ 285,12

Os resultados de custo e efetividade do modelo foram avaliados em um horizonte de tempo 24 semanas. Adicionalmente, avaliou-se a efetividade em um horizonte de tempo de 5 anos.

Como resultado da avaliação econômica, o demandante encontrou uma razão de custo-efetividade incremental que, para cada ex-fumante adicional, a vareniclina gera uma necessidade de investimento de R\$ 4.156,70. em 24 semanas, quando compara da com a bupropiona, e, um RCEI de R\$ 3.111,45, quando comparada com terapia de reposição de nicotina. (Quadro 2)

QUADRO 2. RAZÃO DE CUSTO EFETIVIDADE INCRMENTAL (RCEI) DE VARENICLINA EM COMPARAÇÃO COM BUPROPIONA, EM 24 SEMANAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

	Efetividade	Diferença de	Diferença de	RCEI
Tecnologia/intervenção	Tartarato de vareniclina	-10.878	R\$ 31.070.217,51	R\$ 4.156,70
Comparador	Cloridrato de bupropiona			

QUADRO 3. RAZÃO DE CUSTO EFETIVIDADE INCRMENTAL (RCEI) DE VARENICLINA EM COMPARAÇÃO COM BUPROPIONA, EM 24 SEMANAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

	Efetividade	Diferença de	Diferença de	RCEI
Tecnologia/intervenção	Tartarato de vareniclina	-4.568	R\$ 14.212.597,48	R\$ 3.111,45
Comparador	Cloridrato de bupropiona			



Como resultado da avaliação econômica no horizonte de 5 anos, o demandante encontrou uma RCEI, para cada ex-fumante adicional, a vareniclina gera uma necessidade de investimento de R\$ 12.494,68, a compara à bupropiona, e, um RCEI de R\$ 11.174,98, quando comparada com terapia de reposição de nicotina.

Para a análise de sensibilidade na comparação da vareniclina com bupropiona, foram variadas as taxas de respostas, em 20% para mais ou para menos. O resultado da análise de sensibilidade univariada seguem apresentados na figura 2.

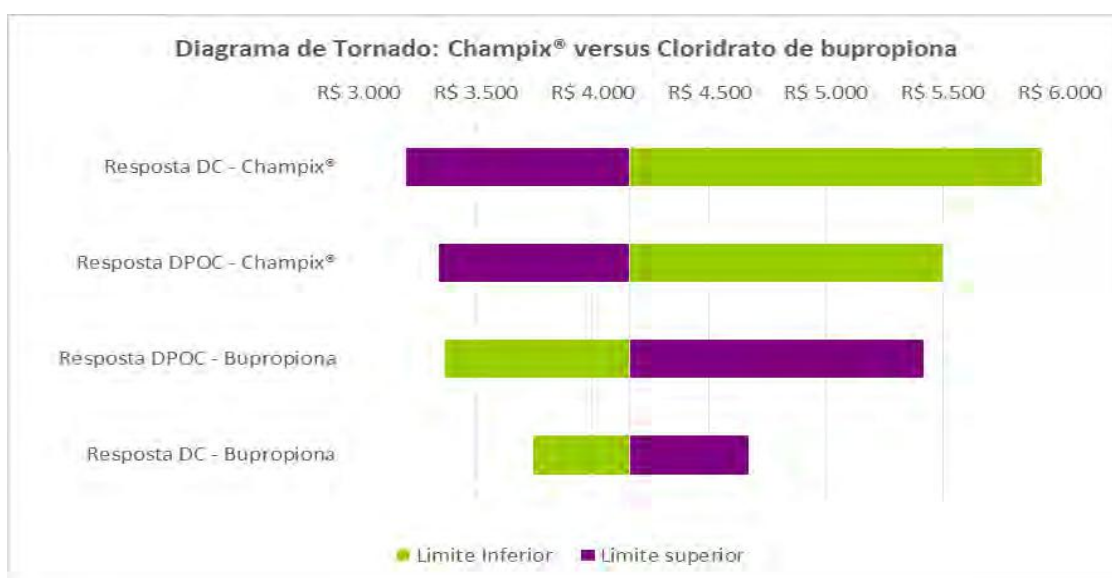


FIGURA 2. Análise de sensibilidade representada pelo diagrama de tornado: vareniclina versus bupropiona.

Para a comparação de vareniclina com TRN, foram variadas as taxas de respostas em 20% para mais ou para menos, e o número de doses para o tratamento da nicotina na apresentação de goma de mascar, variado entre os valores mínimos e máximos descritos no regime posológico do PCDT para cessão do tabagismo. Os resultados da análise de sensibilidade univariada seguem apresentados na Figura 3.

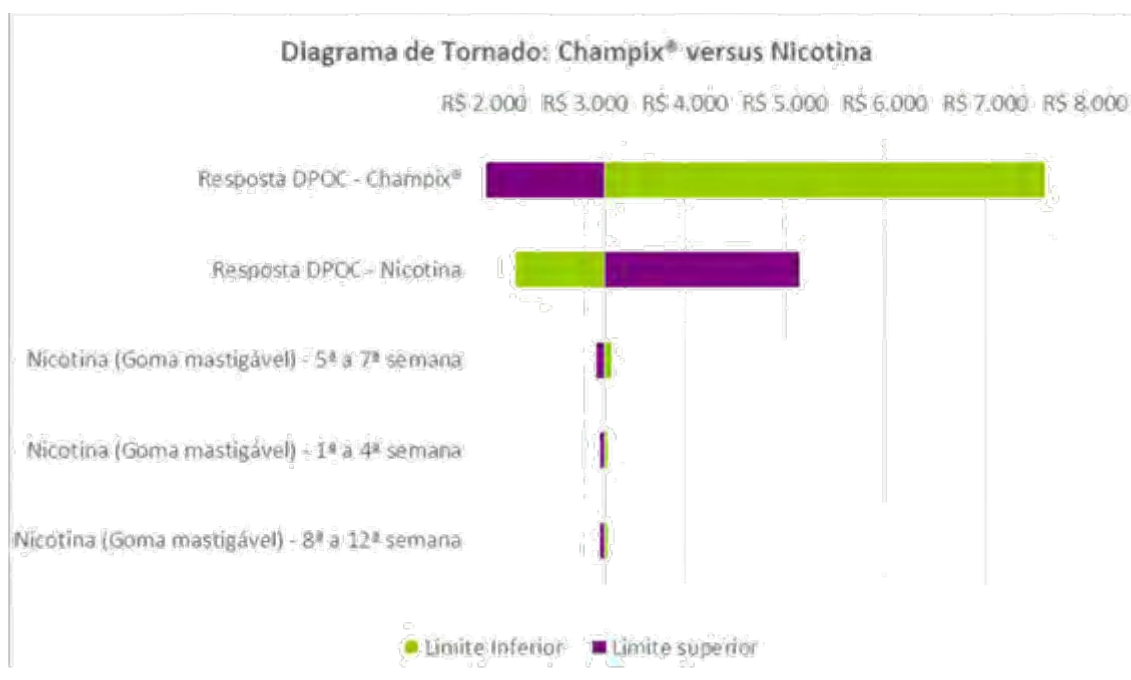


FIGURA 3. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE REPRESENTADA PELO DIAGRAMA DE TORNADO: VARENICLINA VERSUS NICOTINA

Algumas considerações sobre o modelo são descritas abaixo:

Não foi realizada a análise de custo-efetividade comparando a vareniclina com TRN para indivíduos com DCV, sendo justificado pelo demandante o fato de serem contraindicadas para os mesmos, citando a Portaria No 761, de 21 de junho de 2016 que valida as orientações técnicas do tratamento do tabagismo constantes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Dependência à nicotina. Cabe ressaltar que a goma e pastilha é contraindicada apenas para aqueles pacientes que estejam no período de 15 dias após episódio de infarto agudo do miocárdio, após este período não há contraindicação para pacientes com doenças cardiovasculares descritas nesta portaria. Ademais, a Sociedade Canadense Cardiovascular retrata que segurança do uso de TRN em pacientes cardíacos foi estabelecida em uma variedade de configurações, e ainda que a evidência de que a TRN é segura para fumantes com síndrome coronariana aguda continua a crescer; pode ser iniciado durante uma internação hospitalar se o fumante apresentar sintomas graves de abstinência e for incapaz de se abster de fumar. Já o *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, agência de avaliação de tecnologia de saúde da Inglaterra, recomenda que pacientes com DCV que fumam devem receber aconselhamento breve ou apoio comportamental e prescrição de TRN, vareniclina ou bupropiona, de acordo com o julgamento clínico. Os riscos e benefícios da utilização da TRN



devem ser explicados às pessoas com DCV instável e, para maximizar os benefícios da TRN, as pessoas nestes grupos também devem ser fortemente encorajadas a utilizar o apoio comportamental na sua tentativa de parar. (35)

Outra observação é o valor do cloridrato de bupropiona descrito pelo demandante (R\$ 1,76) está acima do praticado nas últimas compras públicas. Numa busca no Painel de Preços do Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão, é possível verificar que o comprimido de bupropiona foi comercializado à R\$ 0,1832. Assim, o custo do tratamento para cessação do tabagismo com a bupropiona não seria de R\$ 290,40, e sim de R\$ 30,23; diferença esta que poderia modificar a relação de custo-efetividade.

Outro ponto é quanto a efetividade dos fármacos apresentada no modelo. O demandante usou os dados do estudo de Jimenez Ruiz et al., 2012, descrito acima. Neste estudo, a vareniclina não difere em eficácia e número de cigarros fumados por dia, da bupropiona, medicamento disponibilizado no SUS. De acordo com o tipo de tratamento utilizado, a taxa de abstinência contínua nas semanas 9-24 para TRN, bupropiona e vareniclina foram 44%, 60% e 61%, respectivamente. No entanto, a diferença entre as taxas só foi significativa na comparação de vareniclina e adesivo de nicotina.

Quanto a população elegível para a análise, é possível que esta esteja subestimada, quando comparada com o número de respondedores na “Pesquisa nacional de saúde : 2013 : percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, grandes regiões e unidades da federação” que responderam positivamente às seguintes pergunta no PNS: "Algum médico já lhe deu diagnóstico de alguma doença no pulmão, tais como enfisema pulmonar, bronquite crônica ou DPOC (Doença pulmonar obstrutiva Crônica)?", e “Algum médico já lhe deu o diagnóstico de uma doença do coração, tais como infarto, angina, insuficiência cardíaca ou outra?”, juntamente com resposta positiva ao uso de tabaco.

Considerando estes indivíduos, a população com DPOC e DCV, em 2013, ano da pesquisa, seria de:



TABELA 9. INDIVÍDUOS TABAGISTAS COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA OU DOENÇA CARDIOVASCULAR COM BASE NA PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE DE 2013.

	DPOC	DCV
Homens		
18-34	42.098	13.007
35-64	6.557	110.593
65+	23.565	76.488
Mulheres		
18-34	11.176	28.242
35-64	36.072	191.664
65+	19.233	55.825
Total	138.701	475.819

Com base no exposto acima, a Secretaria Executiva realizou uma nova análise, considerando o modelo proposto pelo demandante, modificando os valores de custo do cloridrato de bupropiona, população alvo, bem como a prevalência das enfermidades, além da eficácia descrita no estudo de Jimenez Ruiz et al., 2012. Os dados de mortalidade foram obtidos no DATASUS, sendo considerada a média da mortalidade para as faixas etárias de interesse.

Os resultados de custo e efetividade do modelo foram avaliados em um horizonte de tempo 24 semanas. Adicionalmente, avaliou-se a efetividade em um horizonte de tempo de 5 anos.

Resultados em 24 semanas

Os dados de custo, efetividade e os resultados incrementais representados pela RCEI da comparação entre tartarato de vareniclina, cloridrato de bupropiona e terapia de reposição de nicotina, para o horizonte de tempo de 24 semanas, considerando a população com DPOC, estão demonstrados na Tabela 10 e 11.

TABELA 10. RESULTADO DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA CESSÃO DO TABAGISMO EM PACIENTES COM DPOC, TRATADOS COM TARTARATO DE VARENICLINA COMPARADO COM CLORIDRATO DE BUPROPIONA, EM 24 SEMANAS.

População Fumante com DPOC			
Desfechos	Champix	Bupropiona	Incremental
Custo de tratamento	R\$ 121.984.755,48	R\$ 4.192.653,83	R\$ 117.792.101,65
Pacientes tratados	138.701	138.701	---
Fumantes	54.093	55.480	-1.387



Ex-fumantes	84.608	83.221	1.387
Mortos	0	0	0
RCEI			
Ex-fumantes vivo	R\$ 84.925,20		

A razão de custo-efetividade incremental da comparação entre tartarato de vareniclina e cloridrato de bupropiona em pacientes com DPOC, aponta que, para cada ex-fumante adicional, a vareniclina gera uma necessidade de investimento de R\$ 84.925,20.

TABELA 11. RESULTADO DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA CESSÃO DO TABAGISMO EM PACIENTES COM DPOC, TRATADOS COM TARTARATO DE VARENICLINA COMPARADO COM TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE NICOTINA, EM 24 SEMANAS.

População Fumante com DPOC			
Desfechos	Champix	Nicotina	Incremental
Custo de tratamento	R\$ 121.984.755,48	R\$ 32.742.867,67	R\$ 89.241.887,81
Pacientes tratados	138.701	138.701	---
Fumantes	54.093	77.673	-23.579
Ex-fumantes	84.608	61.028	23.579
Mortos	0	0	0
RCEI			
Ex-fumantes vivo	R\$ 3.784,78		

A razão de custo-efetividade incremental da comparação entre tartarato de vareniclina e terapia de reposição de nicotina em pacientes com DPOC aponta que, para cada ex-fumante adicional, a vareniclina gera uma necessidade de investimento de R\$ 3.784,78.

Os dados de custo, efetividade e os resultados incrementais representados pela RCEI da comparação entre tartarato de vareniclina e cloridrato de bupropiona, para o horizonte de tempo de 24 semanas, considerando a população com doença cardiovascular, estão demonstrados na Tabela 12.

TABELA 12. RESULTADO DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA CESSÃO DO TABAGISMO EM PACIENTES COM DOENÇA CORONARIANA, TRATADOS COM TARTARATO DE VARENICLINA COMPARADO COM BUPROPIONA, EM 24 SEMANAS.

População Fumante com Doença coronariana			
Desfechos	Champix	Bupropiona	Incremental
Custo de tratamento	R\$ 418.473.294,12	R\$ 14.383.056,73	R\$ 404.090.237,39
Pacientes tratados	475.819	475.819	---
Fumantes	232.200	386.365	-154.165



Ex-fumantes	243.619	89.454	154.165
Mortos	0	0	0
RCEI			
Ex-fumantes vivo	R\$ 2.621,15		

A razão de custo-efetividade incremental da comparação entre tartarato de vareniclina e cloridrato de bupropiona em pacientes com DC, aponta que, para cada ex-fumante adicional, a vareniclina gera uma necessidade de investimento de R\$ 2.621,15.

Resultados em 5 anos

Em um horizonte temporal de cinco anos, a razão de custo-efetividade incremental da comparação entre tartarato de vareniclina e cloridrato de bupropiona em pacientes com DPOC, aponta que, para cada ex-fumante adicional, a vareniclina gera uma necessidade de investimento de R\$ 337.154,19 (Tabela 13).

TABELA 13. RESULTADO DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA CESSÃO DO TABAGISMO EM PACIENTES COM DPOC, TRATADOS COM TARTARATO DE VARENICLINA COMPARADO COM BUPROPIONA, EM 5 ANOS.

Desfechos	População Fumante com DPOC		
	Vareniclina	Bupropiona	Incremental
Custo de tratamento	R\$ 121.984.755,48	R\$ 4.192.653,83	R\$ 117.792.101,65
Pacientes tratados	138.701	138.701	---
Fumantes	91.120	91.467	-347
Ex-fumantes	21.312	20.962	349
Mortos	26.270	26.272	-3
RCEI			
Ex-fumantes vivo	R\$ 337.154,19		

A RCEI da comparação entre tartarato de vareniclina e terapia de reposição de nicotina em pacientes com DPOC aponta que, para cada ex-fumante adicional, a vareniclina gera uma necessidade de investimento de R\$ 15.025,61, em cinco anos (Tabela 14).



TABELA 14. RESULTADO DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA CESSÃO DO TABAGISMO EM PACIENTES COM DPOC, TRATADOS COM TARTARATO DE VARENICLINA COMPARADO COM TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE NICOTINA, EM 5 ANOS.

População Fumante com DPOC			
Desfechos	Vareniclina	Nicotina	Incremental
Custo de tratamento	R\$ 121.984.755,48	R\$ 32.742.867,67	R\$ 89.241.887,81
Pacientes tratados	138.701	138.701	---
Fumantes	91.120	97.015	-5.895
Ex-fumantes	21.312	15.372	5.939
Mortos	26.270	26.314	-44
RCEI			
Ex-fumantes vivo	R\$ 15.025,61		

A RCEI da comparação entre tartarato de vareniclina e cloridrato de bupropiona em pacientes com DC, aponta que, para cada ex-fumante adicional, a vareniclina gera uma necessidade de investimento de R\$ 11.214,99.

TABELA 15. RESULTADO DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA CESSÃO DO TABAGISMO EM PACIENTES COM DOENÇA CORONARIANA, TRATADOS COM TARTARATO DE VARENICLINA COMPARADO COM BUPROPIONA, EM 5 ANOS.

População Fumante com Doença coronariana			
Desfechos	Vareniclina	Bupropiona	Incremental
Custo de tratamento	R\$ 418.473.294,12	R\$ 14.383.056,73	R\$ 404.090.237,39
Pacientes tratados	475.819	475.819	---
Fumantes	302.042	337.764	-35.723
Ex-fumantes	56.938	20.907	36.031
Mortos	116.839	117.148	-309
RCEI			
Ex-fumantes vivo	R\$ 11.214,99		

5.4 Análise de Impacto Orçamentário

O modelo de impacto orçamentário realizado pelo demandante foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da incorporação de tartarato de vareniclina como uma nova opção no tratamento adjuvante na interrupção do tabagismo em pacientes adultos com DPOC ou doença cardiovascular, na perspectiva do SUS.

- A população elegível utilizada para o desenvolvimento do impacto orçamentário foi a mesma do modelo econômico, ou seja, pacientes fumantes maiores de 18 anos, com doença cardiovascular ou DPOC. Para a estimativa da população elegível, o demandante



aplicou a mesma metodologia para o cálculo da população do modelo econômico. Partindo-se da projeção populacional dos anos de 2018 a 2022, aplicou-se a taxa de cobertura calculada do SUS. Com a estimativa da população coberta pelo SUS, foram aplicadas as prevalências para a definição da população elegível, apresentado na tabela 16.

TABELA 16. PROJEÇÃO DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL PARA O CÁLCULO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO TARTARATO DE VARENICLINA NO SUS.

Faixa etária	2018	2019	2020	2021	2022
Fumantes com DPOC	97.415	100.816	104.282	107.810	111.392
Homens 18 a 34 anos	226	225	225	224	224
Homens 35 a 64 anos	16.179	16.520	16.838	17.134	17.408
Homens >= 65 anos	33.357	34.853	36.416	38.044	39.734
Mulheres 18 a 34 anos	354	353	351	350	349
Mulheres 35 a 64 anos	20.749	21.168	21.559	21.920	22.252
Mulheres >= 65 anos	26.550	27.697	28.893	30.137	31.425
Fumantes com DC	134.640	138.689	142.737	146.784	150.820
Homens 18 a 34 anos	1.125	1.121	1.119	1.116	1.113
Homens 35 a 64 anos	48.541	49.562	50.517	51.406	52.227

- Os custos do tratamento com tartarato de vareniclina foi se R\$ 861,47, R\$ 236,07 e R\$ 290,40 para vareniclina, reposição de nicotina e cloridrato de bupropiona, respectivamente.
- Para a comparação de cenários, considerou-se que 25% dos pacientes de todas as faixas etárias e sexo seriam tratados.
- Para o cenário referência, onde não é considerada a utilização da vareniclina, o demandante assumiu que para a população com DPOC, a reposição de nicotina teria uma participação de mercado de 70%, sendo os 30% restantes referentes ao cloridrato de bupropiona. Já a população com doença cardiovascular, dada a contraindicação da utilização da nicotina, considerou-se que 100% dos pacientes seriam tratados com o cloridrato de bupropiona.
- O cenário apresentado pelo demandante (Cenário 1) considerou-se que todos os pacientes utilizariam o Champix®, ou seja, 100% de participação de mercado para a população com doença cardiovascular ou DPOC. No cenário projetado 2, considerou-se um aumento gradual na participação de mercado do Champix®, iniciando-se em 10% no primeiro ano e atingindo 50% dos pacientes no quinto ano, representando um aumento de 10% ao ano.



Ao considerar o cenário projetado 1, considerando 100% dos pacientes utilizando vareniclina nos cinco anos de impacto, a análise apresentou um impacto orçamentário incremental de R\$ 34 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 38,49 milhões no quinto ano, resultando em um acumulado de R\$ 181,33 milhões em cinco anos, conforme apresentado na Tabela 17.

TABELA 17. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO TARTARATO DE VARENICLINA NO SUS (CENÁRIO PROJETADO 1).

Ano	Cenário-Base	Cenário Projetado 1	Incremental
2018	R\$ 15.920.954	R\$ 49.977.070	R\$ 34.056.116
2019	R\$ 16.429.506	R\$ 51.581.631	R\$ 35.152.125
2020	R\$ 16.942.078	R\$ 53.199.932	R\$ 36.257.854
2021	R\$ 17.458.475	R\$ 54.831.334	R\$ 37.372.859
2022	R\$ 17.977.461	R\$ 56.471.935	R\$ 38.494.474
TOTAL (em cinco anos)			R\$ 181.333.429

Ao considerar um cenário projetado 2, com participação de mercado da vareniclina de 10%, 20%, 30%, 40% e 50% do primeiro ao quinto ano, respectivamente, a análise apresentou um impacto orçamentário incremental de R\$ 3,4 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 19,24 milhões no quinto ano, resultando em um acumulado de R\$ 55,5 milhões em cinco anos, conforme apresentado na Tabela 18.

TABELA 18. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO TARTARATO DE VARENICLINA NO SUS (CENÁRIO PROJETADO 2).

Ano	Cenário-Base	Cenário Projetado 2	Incremental
2018	R\$ 15.920.954	R\$ 19.326.565	R\$ 3.405.612
2019	R\$ 16.429.506	R\$ 23.459.931	R\$ 7.030.425
2020	R\$ 16.942.078	R\$ 27.819.434	R\$ 10.877.356
2021	R\$ 17.458.475	R\$ 32.407.619	R\$ 14.949.144
2022	R\$ 17.977.461	R\$ 37.224.698	R\$ 19.247.237
TOTAL (em cinco anos)			R\$ 55.509.774

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo demandante, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado.



Na análise de impacto orçamentário, foi considerado que apenas 25% de todos os indivíduos fumantes com DPOC ou doenças cardiovasculares atendidas no SUS seriam tratados para a cessação do tabagismo, em diferentes cenários de utilização das tecnologias (tartarato de vareniclina, cloridrato de bupropiona ou reposição de nicotina). Ressalta-se aqui é altamente recomendável a cessação do tabagismo em indivíduos com DPOC.

O tabagismo ativo reduz significativamente a efetividade das intervenções terapêuticas na DPOC, especialmente a corticoterapia inalatória, e está associado ao pior prognóstico e deterioração mais rápida da função pulmonar. Dessa forma, intervenções para cessação de tabagismo devem ser priorizadas em todos os níveis de atenção. Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, a “suspensão do tabagismo é a única medida comprovadamente eficaz para reduzir a progressão da DPOC. Aconselhamento antitabagismo, informando sobre os benefícios de parar de fumar, deve ser realizado em todas as oportunidades. O tratamento medicamentoso, conforme protocolo e diretrizes específicas do Ministério da Saúde, deve ser considerado nos casos com taxas elevadas de dependência à nicotina e com motivação para a cessação”. Possivelmente, mais de 25% da população seria tratada, subestimando a análise.

O valor do comprimido de cloridrato de bupropiona inserido no modelo foi de R\$ 1,76, no entanto, após busca no Painel de Preços do Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão, o comprimido de bupropiona foi comercializado à R\$ 0,1832. O valor utilizado no modelo subestimou o impacto orçamentário apresentado.

Além disso, conforme descrito na avaliação econômica, a partir dados obtidos na “Pesquisa nacional de saúde: 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, grandes regiões e unidades da federação”, uma nova população foi adotada, e, assim a Secretaria-Executiva da CONITEC, realizou uma nova análise de impacto orçamentário, com base epidemiológica, considerando as seguintes premissas:

- Segundo a Sala de Apoio à Gestão Estratégica – SAGE, do Ministério da Saúde, a porcentagem da população Coberta pela Atenção Básica foi de 55,35%, no ano de 2016. O demandante utilizou uma taxa de cobertura de 72,60%, com base taxa de cobertura do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) de 27,60% para a população > 20 anos.



- Para este cálculo, as seguintes premissas foram adotadas: (i) assumiu-se que a taxa de cobertura do SUS de 2018 a 2022 são iguais ao apresentado para o ano de 2016; (ii) assumiu-se que as prevalências calculadas com base nos dados de 2013 são válidas para os anos de 2018 a 2022.
- Os custos do comprimido de bupropiona adotado na anova análise foi R\$ 0,1832. O valor da vareniclina foi atualizado para o PMVG 18% publicado na Câmara de Regulação – CMED, em 18/05/2018, com um valor de R\$ 879,48.
- Foram incluídos indivíduos que responderam positivamente à seguinte pergunta no PNS: "Algum médico já lhe deu diagnóstico de alguma doença no pulmão, tais como enfisema pulmonar, bronquite crônica ou DPOC (Doença pulmonar obstrutiva Crônica)?", e responderam que no ano anterior tentaram parar de fumar (ou seja, reais potenciais usuários do medicamento), sendo excluído pessoas que relataram bronquite crônica. Foram incluídos também aqueles indivíduos que eram tabagista e responderam positivamente a seguinte pergunta do PNS: "Algum médico já lhe deu o diagnóstico de uma doença do coração, tais como infarto, angina, insuficiência cardíaca ou outra? ".
- Como a população obtida contou com fumantes que tentaram parar de fumar no ano anterior a pesquisa, foi considerado que estes (100%) são potencialmente eletivos para a nova tecnologia.
- Os cenários propostos pelo demandante foram mantidos (cenário referência, onde não é considerada a utilização da vareniclina, assumiu-se que para a população com DPOC, a reposição de nicotina teria uma participação de mercado de 70%, sendo os 30% restantes referentes ao cloridrato de bupropiona; cenário 1, 100% dos indivíduos usariam a vareniclina e no cenário projetado 2, considerou-se um aumento gradual na participação de mercado do Champix®, iniciando-se em 10% no primeiro ano e atingindo 50% dos pacientes no quinto ano, representando um aumento de 10% ao ano).

A população assistida pelo SUS, de acordo com o SAGE (55,35%), por faixa etária, está descrita na tabela abaixo:

**TABELA 19. POPULAÇÃO COBERTA PELO SUS**

Faixa etária	2018	2019	2020	2021	2022
Homens 18 a 34 anos	16.231.664	16.187.146	16.144.753	16.103.159	16.063.083
Homens 35 a 64 anos	20.748.318	21.184.858	21.592.786	21.972.817	22.323.870
Homens >= 65 anos	4.370.092	4.566.161	4.770.942	4.984.231	5.205.576
Mulheres 18 a 34 anos	15.999.085	15.943.642	15.889.418	15.835.792	15.784.059
Mulheres 35 a 64 anos	21.792.218	22.232.480	22.642.411	23.022.450	23.371.208
Mulheres >= 65 anos	5.779.151	6.028.878	6.289.265	6.559.967	6.840.413

A partir destes dados, foi calculada a prevalência de indivíduos fumantes que tem DPOC ou DC, para estimar a população de 2018 a 2022 (Tabela 20).

TABELA 20. PREVALÊNCIA DE FUMANTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA OU DOENÇA CARDIOVASCULAR

DPOC	Pacientes	% Prevalência de fumantes
Homens 18 a 34 anos	42.098	0,2578%
Homens 35 a 64 anos	6.557	0,0331%
Homens >= 65 anos	23.565	0,5883%
Mulheres 18 a 34 anos	11.176	0,0693%
Mulheres 35 a 64 anos	36.072	0,1729%
Mulheres >= 65 anos	19.233	0,3620%
DC	Pacientes	% Prevalência
Homens 18 a 34 anos	13.007	0,0796%
Homens 35 a 64 anos	110.593	0,5576%
Homens >= 65 anos	76.488	1,9094%
Mulheres 18 a 34 anos	28.242	0,1752%
Mulheres 35 a 64 anos	191.664	0,9186%
Mulheres >= 65 anos	55.825	1,0507%

Com isso, o custo incremental, considerando que 100% dos pacientes com DPOC ou DCV que fariam uso do tartarato de vareniclina para tratamento do tabagismo, foi de 2,7 bilhões, sendo 2,5 bilhões de reais a mais do que o valor apresentado pelo demandante.

TABELA 21. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (CENÁRIO 1)

Ano	Cenário Base	Cenário Projetado	Incremental
2018	R\$ 40.261.948	R\$ 567.339.713	R\$ 527.077.765
2019	R\$ 41.136.008	R\$ 580.991.735	R\$ 539.855.727
2020	R\$ 42.011.328	R\$ 594.536.743	R\$ 552.525.414
2021	R\$ 42.886.935	R\$ 607.968.631	R\$ 565.081.696



2022	R\$ 43.761.076	R\$ 621.256.318	R\$ 577.495.242
TOTAL	R\$ 210.057.296	R\$ 2.972.093.140	R\$ 2.762.035.844

O custo incremental, considerando um aumento gradual na participação de mercado da vareniclina, iniciando-se em 10% no primeiro ano e atingindo 50% dos pacientes no quinto ano, foi de 840 milhões (Tabela 22).

TABELA 22. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (CENÁRIO 2)

Ano	Cenário Base	Cenário Projetado	Incremental
2018	R\$ 40.261.948	R\$ 92.969.724	R\$ 52.707.777
2019	R\$ 41.136.008	R\$ 149.107.154	R\$ 107.971.145
2020	R\$ 42.011.328	R\$ 207.768.953	R\$ 165.757.624
2021	R\$ 42.886.935	R\$ 268.919.613	R\$ 226.032.678
2022	R\$ 43.761.076	R\$ 332.508.697	R\$ 288.747.621
TOTAL	R\$ 210.057.296	R\$ 1.051.274.141	R\$ 841.216.846

5.5 Avaliação por outras agências de ATS

A agência de avaliação de tecnologias em saúde do Canadá, a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* - CADTH realizou uma avaliação de eficácia clínica e custo-benefício de estratégias farmacológicas para a cessação do tabagismo em pacientes com doença cardiovascular. A agência concluiu que: a eficácia da bupropiona, vareniclina, e TRN em pacientes com DCV foi avaliada em ECR bem conduzidos e revisões sistemáticas. No entanto, a maioria desses estudos não foi especificamente projetada para avaliar totalmente a segurança da farmacoterapia para deixar de fumar, o que normalmente requer um tamanho amostral maior, maior duração do acompanhamento e mais eventos. Além disso, não houve testes comparativos ou comparações indiretas de diferentes tratamentos ativos para cessação do tabagismo. Em geral, há incerteza em relação à segurança comparativa da vareniclina, bupropiona e TRN em pacientes com várias formas de DCV. Mais estudos podem ser necessários para determinar com precisão se existem diferenças significativas entre os perfis de segurança dessas opções de tratamento. (32)

A Sociedade Cardiovascular do Canadá (*Canadian Cardiovascular Society – CCS*) publicou um artigo intitulado: Cessação do Tabagismo e Especialista Cardiovascular. O artigo oferece orientação geral sobre a cessação do tabagismo, declarando que os especialistas em doenças cardiovasculares devem estar familiarizados com os benefícios, limitações, uso e prescrição de terapias para parar de fumar. O CCS recomenda que os fumantes hospitalizados com doença



arterial coronariana aguda iniciem intervenções para cessação do tabagismo durante o período de internação. O artigo também aborda o uso de TRN, bupropiona e vareniclina em pacientes com DCV, afirmando que todas as três farmacoterapias são efetivas quando usadas apropriadamente. Segundo a CADTH, existe alguma incerteza quanto ao escopo das recomendações deste estudo, uma vez que o artigo não diferenciava especificamente entre DCV estável e instável. (33)

O Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (NICE) no Reino Unido produziu recomendações baseadas em evidências sobre o uso de farmacoterapia para parar de fumar em uma variedade de populações de pacientes, incluindo aquelas com DCV. Com relação aos pacientes com DCV que fumam, o NICE recomenda que os pacientes recebam aconselhamento breve ou apoio comportamental e prescrições de TRN, vareniclina ou bupropiona, de acordo com o julgamento clínico. As recomendações afirmam que a vareniclina ou a bupropiona podem ser oferecidas a pessoas com DCV instável, sujeitas a julgamento clínico. (35) Quanto aos pacientes com DPOC, a menos que seja contraindicado, é recomendado que seja oferecido TRN, vareniclina ou bupropiona, conforme apropriado, para pessoas que planejam parar de fumar combinadas com um programa de apoio adequado para otimizar as taxas de abandono do tabaco. (36)

O *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) é um programa do departamento de saúde da Austrália que lista todos os medicamentos disponíveis para serem distribuídos aos pacientes a um preço subsidiado pelo governo. A vareniclina está atualmente listada na PBS, para tratamento inicial de 12 semanas, e para aqueles que se abstiveram de fumar, 12 semanas adicionais de tratamento podem ser realizadas. A listagem atual permite apenas um curso de vareniclina de 12 a 24 semanas por ano, para todos os pacientes. No entanto, relatos da mídia canadense ligando a vareniclina ao suicídio, fez com que o fabricante fosse alvo de ação coletiva no Canadá. A *Therapeutic Goods Administration* (TGA) emitiu um comunicado em dezembro de 2015 para consumidores e profissionais de saúde afirmando que as informações da vareniclina (Champix) foram atualizadas com novas informações de segurança. A informação de produção agora inclui um aviso de que o consumo de álcool pode aumentar e que há risco de sintomas psiquiátricos. (36)

A vareniclina (Champix®) são aceitos para uso dentro do NHS Scotland para parar de fumar em adultos. Os benefícios de um curso adicional de tratamento naqueles que pararam de



fumar após as primeiras 12 semanas de terapia parecem modestos. A eficácia e a segurança em doentes com co-morbilidade significativa são incertas. (37)

5.6 Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para interrupção do tabagismo em pacientes com doenças cardiovasculares ou doença pulmonar obstrutiva crônica. Utilizaram-se os termos “*cessation smoking*”; “*tabagism*” e “*nicotine dependence*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Assim, as pesquisas apontaram não haver medicamentos nessas fases de desenvolvimento clínico. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com a tecnologia avaliada no relatório, bem como os de medicamentos já incorporados no SUS para dependência à nicotina.

Assim, as pesquisas apontaram não haver medicamentos no horizonte tecnológico considerado nesta análise para interrupção do tabagismo em pacientes com doenças cardiovasculares ou doença pulmonar obstrutiva crônica.

5.7 Considerações gerais

Existe incerteza quanto à opção de tratamento mais seguro para pessoas com doença cardiovascular. Há evidências limitadas sobre o uso de vareniclina em fumantes que têm DPOC. Faltam dados de manutenção da cessação do tabagismo a longo prazo e de possíveis recaídas. Nenhum estudo randomizado comparou ainda a eficácia da vareniclina com uma combinação de produtos de NRT, que, é mais eficaz do que a monoterapia com NRT.

Uma revisão sistemática com revisões Cochrane que incluíram fumantes adultos; mas excluíram revisões de cessação de tabagismo em gestantes e em grupos de pacientes com alguma doença específica ou em locais específicos; avaliaram os seguintes tratamentos: a



terapia de reposição de nicotina (TRN), os antidepressivos (bupropiona e nortriptilina), os agonistas parciais de receptores nicotínicos (vareniclina e citisina), entre outros. O desfecho para avaliação do benefício do tratamento foi a constatação de abstinência contínua ou prolongada por um período mínimo de seis meses a partir do início do tratamento.

As análises cobriram 267 estudos, envolvendo 101.804 participantes. A TRN e a bupropiona foram superiores ao placebo (odds ratio, OR, 1,84; intervalo de confiança Bayesiano de 95%, Icred, 1,71 a 1,99 e OR: 1,82; 95% Icred: 1,60 a 2,06, respectivamente). A vareniclina aumentou as chances de cessação de tabagismo se comparada ao placebo (OR 2,88; 95% Icred 2,40 a 3,47). A comparação direta entre bupropiona e TRN demonstrou a mesma eficácia para ambas (OR 0,99; 95% Icred 0,86 a 1,13). A vareniclina foi superior às formas simples de TRN (OR 1,57; 95% CredI 1,29 a 1,91) e à bupropiona (OR 1,59; 95% Icred 1,29-1,96). A vareniclina foi mais efetiva que o adesivo de nicotina (OR 1,51; 95% Icred 1,22 a 1,87), que a goma de mascar de nicotina (OR 1,72; 95% Icred 1,38 a 2,13) e que outras formas de TRN (inalatória, spray, tabletes e pastilhas; OR 1,42; 95% Icred 1,12 a 1,79). Porém, a vareniclina não foi mais eficaz que a TRN combinada (OR 1,06; 95% Icred 0,75 a 1,48). A TRN combinada também superou as formulações simples. As quatro categorias de TRN apresentaram resultados similares quando testadas umas contra as outras.

Os autores concluíram que a TRN, a bupropiona e a vareniclina demonstraram ser capazes de aumentar as chances de se parar de fumar. A TRN combinada e a vareniclina são igualmente efetivas como terapias auxiliares na cessação do tabagismo. Pesquisas futuras são necessárias para se avaliar a segurança da vareniclina e para avaliar o potencial da citisina como tratamento efetivo e acessível, mas não são mais necessárias pesquisas para se avaliar a eficácia e segurança da TRN. (38)

Ainda, um ensaio clínico publicado em 2016 mostrou que não houve diferença significativa nas taxas de cessação de fumar aos 6 meses e um ano entre os fumantes tratados apenas com adesivos de nicotina, uma combinação de adesivos e pastilhas de nicotina, ou a vareniclina em uma comparação direta de os três tratamentos.

No primeiro ensaio clínico randomizado e aberto para comparar as farmacoterapias com vareniclina e terapia combinada de reposição de nicotina (C-NRT) em fumantes motivados a parar, 12 semanas de tratamento com as duas terapias ou adesivos de nicotina resultaram em



52 semanas prevalência de abstinência variando de 19% a 21%. Todos os três tratamentos foram bem tolerados, mas os fumantes que tomaram vareniclina tiveram uma maior incidência de eventos adversos, incluindo sonhos vívidos, insônia, náusea e constipação.

Os resultados parecem contradizer uma metanálise Cochrane de 2013 e várias outras metanálises, todas mostrando que a vareniclina e a C-NRT são mais eficazes do que os adesivos de nicotina isoladamente para ajudar os fumantes a abandonar o vício. Os pesquisadores concluíram que os resultados "levantam questões sobre a eficácia relativa de farmacoterapias intensas de fumar". Em comparação com os adesivos de nicotina isoladamente, os usuários de vareniclina ou C-NRT reduziram significativamente os sintomas de abstinência durante o período inicial pós-meta (TQD), e o uso de C-NRT foi associado a taxas de abstinência iniciais mais altas que os outros dois tratamentos.

O estudo incluiu 1.086 fumantes randomizados para um dos três tratamentos abertos de cessação de fumar de 12 semanas: adesivo de nicotina sozinho (n = 241), vareniclina (n = 424) ou adesivo de nicotina e pastilha (n = 421). Seis sessões de aconselhamento também foram oferecidas aos participantes do estudo. O desfecho primário foi a abstinência de 7 dias confirmada por monóxido de carbono confirmada por monóxido de carbono em 26 semanas. Os desfechos secundários foram abstinência inicial autorreferida confirmada por monóxido de carbono, abstinência prolongada em 26 semanas e abstinência pontual nas semanas 4, 12 e 52. A idade média dos participantes do estudo foi de 48 anos, 67% eram brancos, 52% eram mulheres e fumavam uma média de 17 cigarros por dia.

Entre as principais descobertas:

Não foram observadas diferenças significativas na abstinência pontual em 26 semanas (adesivo de nicotina, 22,8% [55/241]; vareniclina, 23,6% [100/424]; e C-NRT, 26,8% [113/421]) ou 52 semanas (patch de nicotina, 20,8% [50/241]; vareniclina, 19,1% [81/424]; e C-NRT, 20,2% [85/421]).

As diferenças de risco para a abstinência foram: para adesivo vs. vareniclina, -0,76% (IC 95%, -7,4% para 5,9%); para patch versus C-NRT, -4,0% (IC 95%, -10,8% a 2,8%); e para vareniclina versus C-NRT, -3,3% (IC 95%, -9,1% a 2,6%). A eficácia a longo prazo dos três tratamentos foi menor do que a relatada em muitos estudos randomizados anteriores, e os



pesquisadores sugeriram que isso pode ser devido a um menor nível cumulativo de dependência do tabaco entre a coorte estudada. (39)

Existem dados limitados que comparam a eficácia da vareniclina com a terapia de reposição de nicotina. O efeito do uso prévio de bupropiona ou uso concomitante de terapia de reposição de nicotina com vareniclina é desconhecido. Sintomas psiquiátricos, incluindo comportamento suicida, foram relatados com vareniclina, mas um nexo de causalidade não foi estabelecido. Eventos cardiovasculares graves foram relatados com vareniclina, mas o tamanho de qualquer risco aumentado é incerto.

A segurança do uso de TRN em pacientes cardíacos foi estabelecida em uma variedade de configurações. A bupropiona duplica efetivamente a taxa de cessação do tabagismo quando comparada ao placebo; sua segurança e eficácia foram claramente demonstradas no tratamento de fumantes com doença cardiovascular. (33)

6. RECOMENDAÇÕES PRELIMINARES DA CONITEC

A recomendação inicial da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, na 67ª reunião ordinária no dia 13 de junho de 2018, foi por unanimidade, não incorporar o tartarato de vareniclina, entendendo que, faltam evidências robustas de segurança no tratamento do tabagismo em pacientes com DPOC ou com doenças cardiovasculares.

7. CONSULTA PÚBLICA

O Relatório de Recomendação da Conitec “Tartarato de vareniclina para interrupção do tabagismo em pacientes com doenças cardiovasculares ou Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica” foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 37/2018 entre os dias 12/07/2018 e 31/07/2018. Foram recebidas 62 contribuições, sendo 13 técnico-científicas e 49 contribuições de experiência ou opinião.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas pelo respectivo formulário. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação das ideias



centrais e c) categorização das unidades de significado. Ressalta-se, que, após análise, as contribuições recebidas por meio do formulário para contribuições técnico-científicas foram estratificadas em a) com argumentação técnico-científicas e b) sem argumentação técnico-científica. As contribuições sobre experiência ou opinião foram estratificadas em a) experiência pessoal, b) experiência profissional e c) opinião.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas, sendo que o teor integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da Conitec (<http://conitec.gov.br>).

7.1 Contribuições sobre experiência ou opinião

O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião é composto por duas partes. A primeira é sobre as características do participante. A segunda é sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

– Perfil dos participantes

Das 49 contribuições recebidas de experiência ou opinião, os estados de Minas Gerais (n= 17) e São Paulo (n= 10) contemplaram as principais origens geográficas das contribuições, conforme ilustrado na Figura 4.

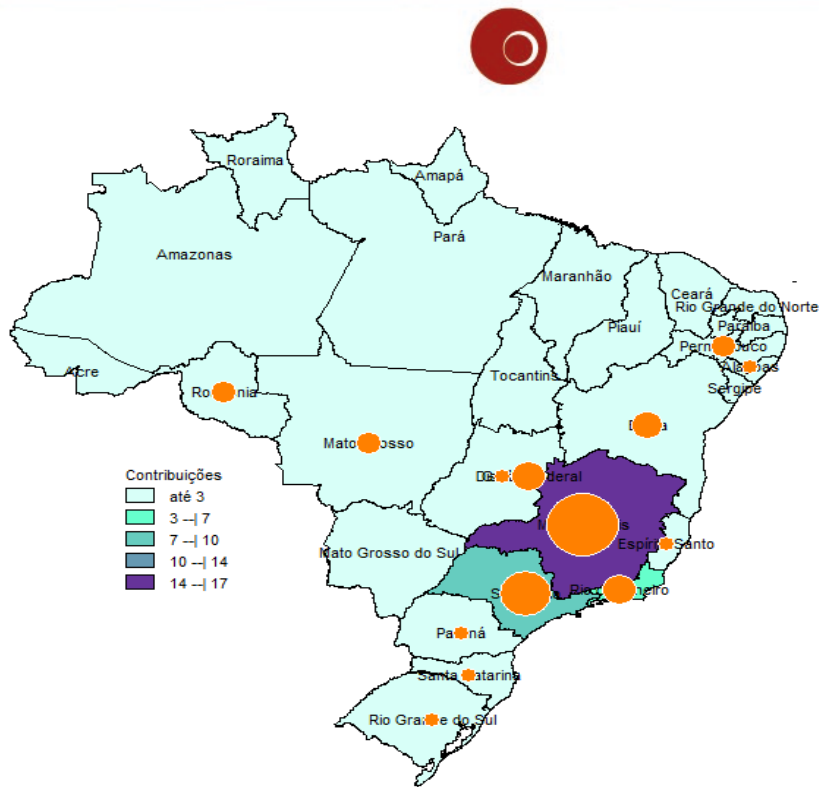


FIGURA 4. CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA DE ACORDO COM A ORIGEM GEOGRÁFICA (N = 1.054)

Ainda em relação à origem das contribuições, profissionais de saúde (n= 28) contemplaram a maioria das contribuições, seguidos de familiar, amigo ou cuidador de paciente (n = 9), conforme ilustrado na Figura 5.

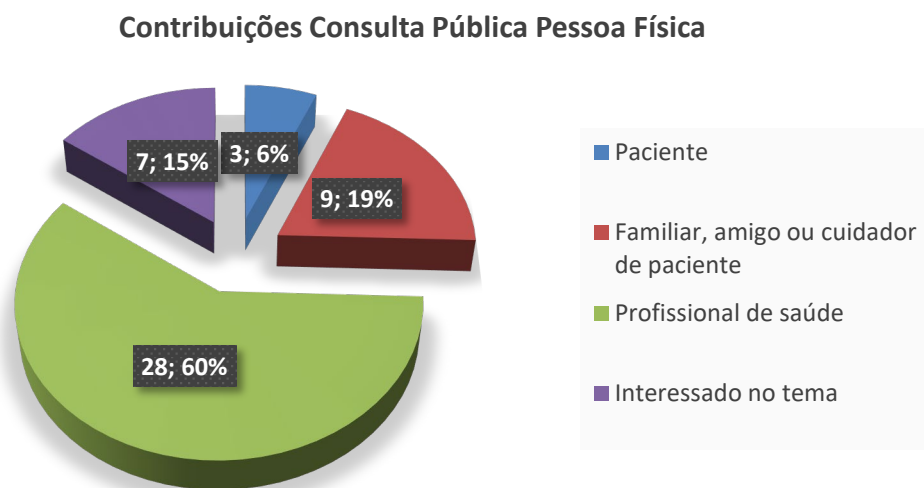


FIGURA 5. CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA DE ACORDO COM A ORIGEM CATEGÓRICA



➤ **Concordam totalmente**

Das 49 contribuições, 20% concordaram totalmente com a recomendação preliminar da Conitec.

Os principais motivos relatados por eles, para concordarem com a recomendação preliminar da Conitec foram a eficácia semelhante aos medicamentos fornecidos pelo SUS e os eventos adversos causados pelo uso da vareniclina. Algumas opiniões foram transcritas abaixo para ilustrar as opiniões apresentadas na CP.

A medicação tem alto custo, efeitos colaterais maiores do que os medicamentos já disponíveis pelo SUS como a TRN e seus efeitos não são superiores ao que já está padronizado no SUS. Além disso, sabemos que o acompanhamento para mudança de comportamento é fundamental para não acontecer recaídas.

...Programa de Controle e tratamento do Tabagismo no Brasil já oferece a terapia de reposição com nicotina e a bupropiona como auxiliares no tratamento. A minha experiência prática com uso de vareniclina no tratamento de fumantes não se mostrou superior ao uso de adesivos/gomas de nicotina ou à bupropiona. Além de a vareniclina ter um custo superior.

Experiência em relação aos pontos positivos do medicamento:

A vareniclina tem os efeitos positivos dos mesmos dos demais medicamentos utilizados em conjunto com a terapia para mudança de comportamento (TRN, por exemplo).

Experiência em relação aos pontos negativos do medicamento:

Para a vareniclina são relatados efeitos, tais, como, alteração de consciência, risco aumentado de suicídio, que não acontece com o uso de TRN.

TRN - alguns pacientes demandam uso mais prolongado do que o preconizado no tratamento para prevenir recaídas e manutenção de abstinência. Bupropiona - raros pacientes apresentaram alguns sintomas psiquiátricos. Os pacientes que optaram pelo uso de vareniclina, nem todos deixaram de fumar, apesar do alto custo da medicação por eles adquirida. E alguns apresentaram efeitos colaterais, como quadro de agitação e insônia.



Apenas um indivíduo discordou parcialmente da recomendação preliminar, argumentando que o acesso deve ser destinado aos pacientes que contraíram doenças pulmonar por exposição a poluentes no trabalho.

➤ **Discordam parcialmente**

Das 49 contribuições, 10% discordaram parcialmente com a recomendação preliminar da Conitec. . Algumas opiniões foram transcritas abaixo para ilustrar as opiniões apresentadas na CP.

Os argumentos foram que ela deva ser incluída e que isso refletirá em muito menor custo assistências com os pacientes.

Acredito que a incorporação desse medicamento vem a somar, para os futuros usuários dessa medicação.

➤ **Discordam totalmente**

Sessenta e quatro por cento discordaram totalmente com a recomendação preliminar. Destes, 31% não tinham experiência com a vareniclina e 35% tinham experiência como profissional de saúde.

Os argumentos apresentados foram sobre a eficácia comprovada da vareniclina. Alguns pontos abordados foram transcritos abaixo de forma sublinhada:

Considerando os efeitos colaterais do tartarato de Vareniclina geralmente são contornáveis com ajuste posológico e raramente determinam suspensão da medicação, transformando está em uma opção eficaz, segura e bem tolerada nas doses recomendadas para os pacientes em processo de cessação do tabagismo (7).

A vareniclina hoje é a medicação com maior evidencia na cessação do tabagismo e segura e com menor número de contraindicações absolutas sendo medicação de primeira linha no tratamento do tabagismo.



De acordo com uma metanálise de estudos randomizados, a vareniclina parece ser um pouco mais eficaz do que os adesivos de nicotina para a cessação do tabagismo. No entanto, estudos randomizados com 2138 fumantes mostraram que, aos 6 meses e 1 ano, a vareniclina não é mais eficaz do que uma combinação de adesivos de nicotina e nicotina de ação rápida, estes já disponíveis pelo SUS.

7.2 Contribuições técnico-científicas

– Perfil dos participantes

Das 13 contribuições recebidas de experiência ou opinião, os estados de São Paulo (n= 5) e Minas Gerais (n= 3) contemplaram as principais origens geográficas das contribuições.

Quanto à opinião sobre a recomendação preliminar, quatro concordaram totalmente e seis discordaram totalmente.

Dentre os que concordaram totalmente, as opiniões sobre a recomendação foram:

Há alternativas mais baratas e com eficiência muito semelhante. Mas é fundamental haver alguma estratégia farmacológica para interrupção do tabagismo.

Medicamento de custo elevado. Já existem padronizados outros medicamentos que ajudam os fumantes a parar de fumar, que não são baratos, mas um pouco mais do que a Vareniclina.

Dentre os que discordaram totalmente, as opiniões sobre a recomendação foram:

Contamos com poucos medicamentos aprovados para o tratamento do tabagismo e a vareniclina é aprovada pela Anvisa especificamente para este fim, com vários estudos confirmando as taxas maiores de abstinência ao tabaco quando comparada ao placebo. Desta forma é importante dispormos de um medicamento efetivo para o tratamento do tabagismo, e seu custo é ínfimo se comparado aos custos sócio econômicos das doenças tabaco relacionadas (mais de 50 doenças).



...o intuito neste momento é ampliar a gama de medicamentos para o combate ao tabagismo.

A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia Comissão de Tabagismo contribuiu com uma Nota Técnica. A Sociedade explanou sobre os estudos de eficácia da vareniclina, como a superioridade da mesma quando em monoterapia comparada com a bupropiona e TRN. Em nota a Sociedade descreve que:

A monoterapia apresenta melhor resultado com a utilização da vareniclina, mas que pode ser equiparada quando utilizada terapia combinada entre as formas de TRN que existem no mercado, mas não totalmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS).

Ressalta-se aqui que o SUS disponibiliza pastilha, goma e adesivo transdérmico de nicotina. Todas as formas disponíveis de terapia de reposição de nicotina (TRN), ou seja, goma, adesivo transdérmico, spray nasal, inalador, spray oral, pastilha e comprimido sublingual, são eficazes como parte de uma estratégia para promover a cessação do tabagismo. Segundo revisão recente da Cochrane, a forma da TRN não está relacionada à eficácia; portanto, outras considerações, como preferências, disponibilidade ou custo, podem determinar a forma de TRN escolhida. (49)

EMPRESA FABRICANTE

O fabricante da vareniclina, Laboratórios Pfizer Ltda., contribuiu com relatório reforçando que o medicamento possui evidências robustas de eficácia e segurança no tratamento da cessação do tabagismo.

Abaixo estão descritas em itálico as contribuições do fabricante e as réplicas da Secretaria Executiva sem itálico. Os estudos de eficácia que englobavam indivíduos sem as comorbidades alvo do relatório não foram considerados.

Quanto às evidências o fabricante explanou que o tartarato de vareniclina é um medicamento recomendado para a cessão do tabagismo nos principais *guidelines* nacionais e internacionais sobre o tema, tanto em pacientes sem comorbidades quanto naqueles com comorbidades importantes (como DPOC, DC, câncer).

O estudo de Verbiest e colaboradores (2017), referido no relatório da empresa, descreve que a vareniclina é recomendada na maioria dos *guidelines* internacionais para a população em



geral, no entanto, para populações específicas, como indivíduos com DCV, a maioria recomenda TRN e várias diretrizes também recomendam a bupropiona como um tratamento seguro nesta população (Argentina, Chile, República Tcheca, Índia, Holanda, Nova Zelândia e Portugal) A TRN e bupropiona já são disponibilizados no SUS.

Em relação às avaliações por agências de ATS internacionais, é fundamental ressaltar que a vareniclina foi avaliada e recomendada como prática clínica para a cessação do tabaco por agências importantes como NICE, CADTH e PBS, dada as evidências científicas atualmente disponíveis. Considerando as atuais recomendações e atualizações dessas agências, os resultados encontrados diferem daqueles apresentados pela CONITEC em seu relatório final, provavelmente, pelo fato da Comissão ter usado versões menos atualizadas de tais recomendações, senão vejamos.

A NICE recomenda, no âmbito de um programa de suporte comportamental, o uso da vareniclina em pacientes fumantes com DPOC (9) e DC (10). Essas recomendações foram atualizadas em 2016, a partir da primeira versão da análise em 2014, sendo mantidas atualmente.

Conforme descrito no texto do relatório inicial:

O Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (NICE) no Reino Unido produziu recomendações baseadas em evidências sobre o uso de farmacoterapia para parar de fumar em uma variedade de populações de pacientes, incluindo aquelas com DCV. Com relação aos pacientes com DCV que fumam, o NICE recomenda que os pacientes recebam aconselhamento breve ou apoio comportamental e prescrições de TRN, vareniclina ou bupropiona, de acordo com o julgamento clínico. As recomendações afirmam que a vareniclina ou a bupropiona podem ser oferecidas a pessoas com DCV instável, sujeitas a julgamento clínico. (34) Quanto aos pacientes com DPOC, a menos que seja contraindicado, é recomendado que seja oferecido TRN, vareniclina ou bupropiona, conforme apropriado, para pessoas que planejam parar de fumar combinadas com um programa de apoio adequado para otimizar as taxas de abandono do tabaco. (35)



O NICE recomenda o uso de vareniclina para todos os indivíduos que queiram parar de fumar desde 2007. Portanto, ainda que tivesse sido utilizada uma referência anterior a publicada em 2016, não difere do que é atualmente recomendado e que foi descrito no relatório. A referência utilizada pela Conitec, intitulada “*Smoking cessation: supporting people to stop smoking*” cuja confecção foi iniciada em 2013, é uma das referências base recomendadas pelo NICE na gestão do tratamento do tabagismo (<https://pathways.nice.org.uk/pathways/smoking#content=view-info-category%3Aview-resources-menu>), portanto, não está desatualizada.

Diferentemente do que foi apresentado pela CONITEC em seu relatório público, a CADTH recomenda o uso da vareniclina como prática efetiva da cessação do tabaco na população geral. A partir de uma análise robusta das evidências disponíveis, a Agência Canadense de ATS concluiu que a vareniclina foi superior em termos de eficácia da cessação do tabagismo em relação à bupropiona e nicotina na forma de adesivo (pachh), mesmo sabendo que todas essas opções são eficazes. (11) A análise de ATS realizada pelo CADH, em 2012, especificamente para os fumantes com doenças cardiovasculares, não chegou a uma conclusão definitiva sobre a diferença relativa do perfil de segurança entre todos os agentes farmacológicos avaliados (bupropiona, TRN e vareniclina) nesta população, ou seja, a possível incerteza apontada pela Agência refere-se a todos os agentes e não à vareniclina pontualmente. Nessa análise específica, a Agência não avaliou a eficácia ou efetividade comparativa entre os diferentes agentes. (12)

Em nenhum momento foi mencionado que a CADTH não recomendava a vareniclina para tratamento do tabagismo. Assim como o NICE, a CADTH recomenda o uso de vareniclina desde 2007. A Conitec descreveu estudos realizados e avaliados pela agência que envolviam indivíduos fumantes com doença cardiovascular. Portanto, não há referências desatualizadas. Quanto ao estudo realizado em 2012, foi descrito no texto que há incerteza em relação à segurança comparativa da vareniclina, bupropiona e TRN.

Além das evidências apresentadas no dossiê original, a CONITEC incluiu a metanálise desenvolvida e publicada por Suíça e colaboradores em 2017, (17) que foi desenvolvida com o objetivo de avaliar a eficácia dos tratamentos (farmacológicos e não farmacológicos) para cessação do tabagismo especificamente em pacientes com doenças cardiovasculares. Apesar das limitações apresentadas pelos autores, os mesmos concluem que a vareniclina e o aconselhamento individual foram as estratégias mais eficazes de tratamento da cessação do



tabagismo em pacientes com doença cardiovascular. Além disso, os autores concluíram que, nesta população, os dados sobre a eficácia da nicotina são inconclusivos. Além disso, os autores concluíram que, nesta população, os dados sobre a eficácia da nicotina são inconclusivos.

Conforme descrito no relatório inicial, a metanálise sugere que a bupropiona e vareniclina são eficazes para a cessação do tabagismo em pacientes com DCV, ao passo que os dados disponíveis sobre TRN não são conclusivos. Os autores discursaram que resultados para TRN foram inconclusivos por causa dos amplos intervalos de confiança, e até o momento, apenas um estudo avaliou o uso de vareniclina nessa população, e este estudo mostrou que a vareniclina é eficaz em pacientes com DCV estável, embora sejam necessários mais dados de segurança (Suisa et al, 2017).

Em relação a eficácia do tratamento do tabagismo em pacientes com DPOC, a melhor evidência disponível é aquela apresentada no estudo desenvolvido por Melzer e colaboradores em 2016, (18). As conclusões e limitações deste estudo foram descritas no texto inicial. Revisão sistemática da Cochrane publicada em 2016, os autores concluíram que não há evidências convincentes para a preferência por qualquer forma particular de tratamento comportamental ou farmacológico na cessação do tabagismo em indivíduos com DPOC. (51)

Quanto aos dados de segurança, o fabricante contribuiu com estudos que a avaliaram em outras populações.

No relatório de contribuição o fabricante explana sobre a segurança, apresentando estudos e algumas considerações:

Portanto, os dados da literatura científica indicam o adequado perfil de segurança da vareniclina, quando utilizada na dose adequada. Nesse contexto, a afirmação feita pela CONITEC em seu relatório público de que “Na prática, tanto a vareniclina quanto a bupropiona têm um equilíbrio desfavorável entre danos e benefícios. Quando um fumante precisa de uma droga para ajudá-lo a parar, é melhor usar a nicotina (2) – página 31” parece que está cientificamente e tecnicamente fora de contexto. Essa análise foi provocada, possivelmente, porque foi embasado numa referência desatualizada, ou seja, diretriz para a cessação do tabagismo de 2004 (e não a



de 2008) da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Além disso, como apresentado anteriormente, tanto a SBPT quanto a Sociedade Brasileira de Cardiologia recomendam a vareniclina como a primeira opção entre os medicamentos de primeira linha (nicotina e bupropiona), como estratégia para prevenção da DPOC (6) e doenças cardiovasculares. (7)

A referência utilizada na frase “Na prática, tanto a vareniclina quanto a bupropiona têm um equilíbrio desfavorável entre danos e benefícios. Quando um fumante precisa de uma droga para ajudá-lo a parar, é melhor usar a nicotina (2) – página 31” foi erroneamente referenciada como sendo da Diretriz de cessação de tabagismo da SBPT, no entanto a referência correta é da revista Prescrire (52) de 2011, esta, é uma revista científica produzida por uma organização de educação continuada sem fins lucrativos totalmente financiada por seus assinantes. De acordo com a revista, “A vareniclina ou a bupropiona são algumas vezes sugeridas para auxiliar na cessação do tabagismo. Ambas as drogas expõem os pacientes a efeitos adversos desproporcionais e graves, especialmente distúrbios neuropsicológicos e alérgicos graves. Eles não foram tão bem avaliados quanto a nicotina em pacientes cardíacos” (tradução livre, publicado em 2015). (53)

As Diretrizes da SBPTO descreve que “O uso da TRN em cardiopatas crônicos não eleva o risco de eventos agudos.(46) Estudos sugerem que a TRN é bem tolerada nesses pacientes, não aumentando a severidade da doença cardiovascular (DCV)” pág 853.

Em 2011, a FDA reforçou as advertências sobre o uso da vareniclina, abordando a possibilidade de aumento do risco de eventos CV em fumantes com DCV estabelecida (54). Posteriormente, várias publicações alcançaram conclusões mistas sobre a segurança da vareniclina, incluindo metanálises, um estudo de coorte retrospectivo ensaio clínico em fumantes com síndrome coronariana aguda (55), e mais recentemente, um estudo observacional utilizando bancos de dados administrativos de farmácia e registros de saúde (56).

Singh et al. 2011, em metanálises de ensaios clínicos randomizados examinaram o risco de eventos cardiovasculares após o uso de vareniclina em comparação com o placebo. A vareniclina foi associada a um aumento significativo do risco de eventos adversos (Odds Ratio [OR] 1,72; intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,09-2,71). (57) Já na revisão de Prochaska não foi encontrado aumento significativo de eventos adversos graves cardiovasculares associados ao uso de vareniclina (Risco relativo [RR] (1,40, 0,82 a 2,39; P = 0,22)). (58) Resultados



semelhantes foram obtidos por Mills et al. (RR, 1,30; IC 95%, 0,79-2,23) (59) e Sterling, et al. (RR 1,03, IC 95% 0,72-1,49), (60) todos os quais, utilizaram diferentes critérios de inclusão, estatísticas de resumo e definições de resultados cardiovasculares.

Os resultados de um ensaio clínico randomizado envolvendo mais de 8.000 fumantes indicam que os medicamentos para parar de fumar não aumentam o risco de eventos cardiovasculares graves. O estudo EAGLES incluiu fumantes com doença psiquiátrica ou não, e avaliou segurança e eficácia da vareniclina, e bupropiona, para cessação do tabagismo. O controle ativo foi um esquema de redução gradual com terapia de reposição de nicotina (NRT), patch de 21 mg / dia. De acordo com os dados, a incidência de eventos cardiovasculares durante o tratamento e acompanhamento foi baixa (< 0,8%) e não diferiu significativamente por tratamento. Uma das limitações deste estudo é que os participantes tinham boa saúde em geral, porém muitos fatores de risco para DCV - hipertensão (23%), dislipidemia (18%) e diabetes (6%). (61)

Um coorte retrospectiva publicada em 2017, envolvendo pacientes com DPOC em uso de bupropiona e vareniclina, encontrou que nem bupropiona nem vareniclina apresentaram um risco aumentado de eventos adversos em comparação com a TRN. (62)

Um estudo de mundo real publicado em 2018, avaliou os riscos de eventos cardiovasculares e neuropsiquiátricos após o recebimento da vareniclina. Entre 56.851 novos usuários de vareniclina, 4.185 e 4.720 tiveram um ou mais eventos adversos cardiovasculares e neuropsiquiátricos, respectivamente. A incidência de eventos cardiovasculares foi 34% maior no risco em comparação com o intervalo de controle (incidência relativa, 1,34; IC95%, 1,25-1,44). Os achados foram consistentes nas análises de sensibilidade, principalmente naqueles sem história de doença cardiovascular prévia. A incidência relativa de eventos neuropsiquiátricos foi marginalmente significativa (incidência relativa, 1,06; intervalo de confiança de 95%, 1,00-1,13), mas não em todas as análises de sensibilidade. Os autores estimaram que 3,95 eventos adversos cardiovasculares (IC 95% 3,12-4,76) por 1.000 usuários de vareniclina foram atribuíveis ao medicamento durante o intervalo de risco de 12 semanas. O estudo foi limitado por uma série de fatores, incluindo não ter informações sobre se os pacientes pararam de fumar, se tomaram outros medicamentos para ajudar a parar de fumar e se a retirada da nicotina foi responsável por alguns dos eventos neuropsiquiátricos relatados. (63)



Com relação aos eventos adversos neuropsiquiátricos, um ECR grande e duas metanálises de ECR não encontraram risco aumentado significativo de vareniclina em relação ao placebo (64, 65, 66). Um estudo de coorte com 7.917.436 pessoas de 15 anos ou mais, dos quais 69.757 foram tratados com vareniclina entre 2006 e 2009, mostrou que não houve associação entre vareniclina e comportamento suicida (Razão de Risco [HR] 1,00; IC95% 0,72-1,37), mas encontrou uma associação significativa com a incidência de novos diagnósticos psiquiátricos (HR 1,18; IC95% 1,05 a 1,31). (67) Dados de uma metanálise de 39 ensaios clínicos randomizados, não encontrou aumento do risco de suicídio ou tentativa de suicídio, ideação suicida, depressão ou morte em indivíduos tratados com vareniclina. O uso da dose máxima de vareniclina (1 mg duas vezes ao dia) foi associado a um aumento de 28% no risco de fadiga, um aumento de 56% no risco de insônia, um aumento de 63% no risco de distúrbios do sono e mais que o dobro de sonhos anormais. (68)

Portanto, após análise destes estudos, há divergências na literatura quanto ao risco de eventos adversos cardiovasculares com o uso de vareniclina, bem como sua segurança em indivíduos com DCV. Quanto aos eventos neuropsiquiátricos, é possível, mas menos provável, que a vareniclina esteja associada a estes eventos adversos. Ressalta-se que apenas uma coorte avaliou risco aumentado de eventos adversos em indivíduos fumantes com DPOC e não encontrou associação. Pontua-se que a vareniclina é eficaz na cessação do tabagismo na população sem comorbidades, no entanto não é mais efetiva que a combinação de TRN.

Os estudos comparativos que avaliaram a vareniclina em indivíduos com DPOC e doença cardiovasculares possuem limitações, sendo necessários mais estudos para assegurar sua segurança e eficácia, como ensaios clínico bem desenhados comparando-a com TRN e bupropiona.

Avaliação econômica

Nas contribuições da população estimada no impacto orçamentário o demandante relata que: *Na nova análise realizada, a CONITEC modificou a taxa de resposta ao tratamento da vareniclina e seus comparadores para pacientes com DPOC, apoiando sua*



decisão no estudo de Jiménez-Ruiz et al 2012: (21) “a vareniclina foi mais efetiva do que os adesivos de nicotina: 61% versus 44,1% (OR:1,98; IC 95%: 1,25 – 3,12; p=0,003) e não houve diferença entre bupropiona e vareniclina (61 versus 61%)”. No entanto, um ajuste deve ser feito, visto que para esses comparadores, as taxas de abstinência contínua de 9 a 24 semanas para vareniclina e bupropiona foram 61% e 60%, respectivamente, presente no referido estudo.

No relatório inicial estava descrito que: “De acordo com o tipo de tratamento utilizado, a taxa de abstinência contínua nas semanas 9-24 para TRN, bupropiona e vareniclina foram 44%, 60% e 61%, respectivamente. No entanto, a diferença entre as taxas só foi significativa na comparação de vareniclina e adesivo de nicotina”. Portanto, os cálculos foram realizados com os valores acima citados. Foi corrigido a eficácia da bupropiona e vareniclina no “QUADRO 1- Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante”, onde estava descrito que ambas apresentaram eficácia de 61%.

O demandante questionou o fato da Conitec ter considerado 100% da população com DPOC e doença cardiovascular elegíveis para receber tratamento para cessar o tabagismo, e não os 25% apresentados no cálculo do mesmo. Como foi apresentado, a população considerada nos cálculos da Conitec, representa toda a população elegível ao tratamento antitabágico, ou seja, todos que teriam indicação clínica para recebe-los. A taxa de cobertura do Programa Nacional de Controle do Tabagismo o também foi abordada pelo demandante.

Ainda, segundo a contribuição apresentada pelo demandante “pelo fato de que a proposta de incorporação feita pela Pfizer, é para a utilização somente em pacientes com extrema dificuldade de cessação do hábito de fumar, após terem utilizado as opções terapêuticas ofertadas pelo SUS”. De acordo com a demanda protocolada pela empresa, a indicação proposta para SUS seria no tratamento adjuvante na interrupção do tabagismo em pacientes com doenças cardiovasculares ou DPOC. Para a avaliação da incorporação da vareniclina como segunda linha de tratamento no SUS, após falha de



TRN e bupropiona, seria necessário um novo pedido de análise, visto que mudaria a pergunta estruturada para busca de evidências.

Para fins de análise, foram realizados AIO adicionais, considerando uma variação da população em uso de fármacos de 25 a 100%, para auxiliar na tomada de decisão.

Na análise de custo-efetividade apresentada pela empresa, a vareniclina em comparação com bupropiona, em 24 semanas, apresentou um RCEI de R\$ 85.034,10. O RCEI da comparação entre vareniclina e TRN em pacientes com DPOC foi de R\$ 3.785,40. Nos indivíduos com DCV a RCEI entre vareniclina e bupropiona foi de R\$ 2.621,15.

No cálculo de impacto orçamentário realizado pela empresa, os mesmos cenários apresentados na submissão da demanda foram mantidos.

Considerado que presumir que apenas 25% da população fumante com DPOC ou DCV receberiam medicamento para cessação do tabagismo foi proposto arbitrariamente, a Secretaria Executiva da Conitec realizou análise com vários cenários possíveis: 25%, 50%, 75% e 100% da população, para ajudar na tomada de decisão.

No cenário 1, todos, recebendo vareniclina, o impacto incremental em 5 anos é apresentado na tabela abaixo:

TABELA 23. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL (CENÁRIO 1)

Percentual da população	25%	50%	75%	100%
Ano	Incremental	Incremental	Incremental	Incremental
2018	R\$ 9.907.393	R\$ 263.840.519	R\$ 395.760.779	R\$ 527.681.039
2019	R\$ 24.029.935	R\$ 270.236.985	R\$ 405.355.478	R\$ 540.473.970
2020	R\$ 38.803.308	R\$ 276.579.236	R\$ 414.868.853	R\$ 553.158.471
2021	R\$ 54.218.535	R\$ 282.864.703	R\$ 424.297.055	R\$ 565.729.407
2022	R\$ 70.263.193	R\$ 289.078.705	R\$ 433.618.058	R\$ 578.157.411



TOTAL	R\$ 197.222.363	R\$ 1.382.600.149	R\$ 2.073.900.224	R\$ 2.765.200.298
-------	-----------------	-------------------	-------------------	-------------------

No cenário de difusão de mercado da vareniclina de 10% a 50% em 5 anos, o impacto incremental para as várias porcentagens da população tomando medicação para cessar o tabagismo estão descritos na tabela 21.

TABELA 24. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL (CENÁRIO 2)

Percentual da população	25%	50%	75%	100%
Ano	Incremental	Incremental	Incremental	Incremental
2018	R\$ 9.907.393	R\$ 19.814.785	R\$ 29.722.178	R\$ 39.629.571
2019	R\$ 24.029.935	R\$ 48.059.869	R\$ 72.089.804	R\$ 96.119.738
2020	R\$ 38.803.308	R\$ 77.606.617	R\$ 116.409.925	R\$ 155.213.234
2021	R\$ 54.218.535	R\$ 108.437.070	R\$ 162.655.605	R\$ 216.874.139
2022	R\$ 70.263.193	R\$ 140.526.386	R\$ 210.789.578	R\$ 281.052.771
TOTAL	R\$ 197.222.363	R\$ 394.444.726	R\$ 591.667.090	R\$ 788.889.453

7.3 Avaliação Global das Contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário discutiu as incertezas das evidências de eficácia e segurança que demonstre superioridade da vareniclina em relação aos disponíveis no SUS, em indivíduos com DCV e DPOC. Diante do exposto, os membros da plenária entenderam que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

8. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 71ª reunião ordinária da plenária, realizada no dia 03/10/2018, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação da vareniclina para o tratamento do tabagismo em indivíduos com DCV ou DPOC, devido a falta dados robustos de eficácia e segurança que demonstre superioridade da vareniclina em relação aos disponíveis no SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 380/2018.



9. DECISÃO

PORTARIA Nº 49, DE 16 DE OUTUBRO DE 2018

Torna pública a decisão de não incorporar o tartarato de vareniclina para tratamento adjuvante da cessação do tabagismo em pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica ou doenças cardiovasculares 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 não incorporado o tartarato de vareniclina para tratamento adjuvante da cessação do tabagismo em pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica ou doenças cardiovasculares 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 A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



10.REFERÊNCIAS

1. Jardim JR, Oliveira J, Nascimento O. II Consenso Brasileiro de Doença
2. Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). J Bras Pneumol. 2004;30:s1-s42.
3. FIGUEIREDO, Alexandre Baldini et al. Exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica. Medicina (Ribeirao Preto. Online), v. 43, n. 3, p. 223-230, 2010.
4. Associação Latino-Americana de Tórax. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. Respir Care. 2001; 46(8): 798-895.
5. Lange P, Celli B, Agusti A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2015; 373(2): 111-22.
6. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. Lancet 2007; 370(9589): 758-64.
7. Tashkin DP, Altose MD, Bleeker ER, et al. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. The Lung Health Study Research Group. Am Rev Respir Dis 1992; 145(2 Pt 1): 301-10
8. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2006; 28(3): 523-32.
9. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. Lancet 2005; 366(9500): 1875-81.
10. 28. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/
11. Frits ME, Rochester CI. Comorbidities in patients with COPD and pulmonary rehabilitation: do they matter? Eur Resp review 2014;23(131):131-41. doi: 10.1183/09059180.00007613.
12. WHO library Cataloguing-in-Publication Data Global atlas on cardiovascular disease prevention and control 2011/ edited by Shanthi Mendis ...[et al]. 1.Cardiovascular diseases - prevention and control. 2.Cardiovascular diseases - epidemiology. 3.Cardiovascular diseases - economics. 4.Cardiovascular diseases - mortality. 5.Health promotion. 6.Atlases. I.Mendis, Shanthi. II.Puska, Pekka. III.Norrving, B. IV.World Health Organization. V.World Heart Federation. VI.World Stroke Organization. ISBN 978 92 4 156437 3.
13. Schmidt, M. I., Duncan, B. B., Silva, G. A., Menezes, A. M., Monteiro, C. A., & Barreto, S. M. (2011). Doenças crônicas não-transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais.
14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa nacional por amostra de domicílios (PNAD 2008), um panorama da Saúde no Brasil: acesso e utilização dos serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção à saúde. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.
15. Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Riegel G, Fuchs SC. Trends in prevalence of hypertension in Brazil: a systematic review with meta-analysis. PLoS One. 2012;7:e48255. doi: 10.1371/journal.pone.0048255.



16. GUIMARÃES, Raphael Mendonça et al. Diferenças regionais na transição da mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil, 1980 a 2012. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 37, n. 2, p. 83-89, 2015.
17. SIQUEIRA, Alessandra de Sá Earp; DE SIQUEIRA-FILHO, Aristarco Gonçalves; LAND, Marcelo Gerardin Poirot. Análise do Impacto Econômico das Doenças Cardiovasculares nos Últimos Cinco Anos no Brasil. *Arq Bras Cardiol*, v. 109, n. 1, p. 39-46, 2017.
18. Smeltzer SC, Bare BG. Histórico da função cardiovascular. In: Smeltzer SC, Bare BG. *Brunner e Suddarth: Tratado de enfermagem médico-cirúrgica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p. 682-700.
19. STEWART, B. W.; WILD, C. P. (Ed.). *World Cancer Report: 2014*. Lyon: IARC, 2014.
20. Au DH, Bryson CL, Chien JW, et al. The Effects of Smoking Cessation on the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Journal of General Internal Medicine*. 2009;24(4):457-463. doi:10.1007/s11606-009-0907-y.
21. PINTO, Márcia Teixeira; PICHON-RIVIERE, Andres; BARDACH, Ariel. Estimativa da carga do tabagismo no Brasil: mortalidade, morbidade e custos. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 31, n. 6, p. 1283-1297, June 2015. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2015000601283&lng=en&nrm=iso>. access on 15 Mar. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00192013>.
22. PINTO, Márcia Teixeira; PICHON-RIVIERE, Andres; BARDACH, Ariel. Estimativa da carga do tabagismo no Brasil: mortalidade, morbidade e custos. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 31, n. 6, p. 1283-1297, June 2015. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2015000601283&lng=en&nrm=iso>. access on 15 Mar. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00192013>.
23. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Organização Pan-Americana da Saúde. Pesquisa especial de tabagismo – PETab: relatório Brasil / Instituto Nacional de Câncer. Organização Pan-Americana da Saúde. – Rio de Janeiro: INCA, 2011. 199 p.: il.
24. Projeto ITC (Maio de 2014). Relatório do Projeto ITC-Brasil. Resultados das Ondas 1 e 2 da Pesquisa (2009-2013). Universidade de Waterloo, Waterloo, Ontário, Canadá; Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA); Ministério da Justiça, Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas (SENAD); Fundação do Câncer; Aliança de Controle do Tabagismo (ACTbr); e Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Centro de Estudos sobre Tabaco e Saúde (CETAB).
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. *Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016* / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 160p.: il. ISBN 978-85-334-2479-1.
26. Coe JW, Brooks PR, Veteline MG, Wirtiz WO, O'Neill BT, Sands SB. Varenicline (CP-526,555): a novel, potent and selective nicotinic receptor partial agonist for the treatment of smoking cessation. In: Colby SM, Drobos DJ, West R, eds. *Proceedings of the SRNT's 11th Annual Meeting and 7th Annual European Conference*. Praga, República Tcheca; 2005 *Nicotine Tob Res*. 2005;7(4):667-709.



27. Melzer AC, Feemster LC, Collins MP, Au DH. Utilization and effectiveness of pharmacotherapy for Tobacco use following admission for exacerbation of COPD. *J Hosp Med.* 2016;11(4):257–63.
28. Jiménez-Ruiz CA, Pinedo AR, Guerrero AC, Ulibarri MM, Fernández MC, Gonzalez GL. Characteristics of COPD smokers and effectiveness and safety of smoking cessation medications. *Nicotine Tob Res.* 2012;14(9):1035–9.
29. Jennings C, Kotseva K, De Bacquer D, Hoes A, De Velasco J, Brusaferrero S, et al. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: the EUROACTION PLUS varenicline trial. *Eur Heart J.* 2014;35(21):1411–20.
30. Suissa K, Larivière J, Eisenberg MJ, Eberg M, Gore GC, Grad R, Joseph L, Reynier PM, Fillion KB. Efficacy and Safety of Smoking Cessation Interventions in Patients With Cardiovascular Disease: A Network Meta-Analysis of Randomized nControlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017 Jan;10(1). pii: e002458. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002458.
31. Translated from *Rev Prescrire* April 2012; 32 (342): 268.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health & Office on Smoking and Health (OSH). Pharmacologic Smoking Cessation Interventions for Patients with Cardiovascular Conditions: A Review of the Safety and Guidelines; 2012. Disponible en <https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/may2012/RC0352%20Smoking%20Cessation%20Cardio%20Final.pdf>.
32. Pharmacologic Smoking Cessation Interventions for Patients with Cardiovascular Conditions: A Review of the Safety and Guidelines. Pharmacologic Smoking Cessation Interventions for Patients with Cardiovascular Conditions. Canada. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH. 16 May 2012. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/may-2012/RC0352%20Smoking%20Cessation%20Cardio%20Final.pdf>.
33. Pipe AL, Eisenberg MJ, Gupta A, Reid RD, Suskin NG, Stone JA. Smoking cessation and the cardiovascular specialist: Canadian Cardiovascular Society position paper. *Can J Cardiol.* 2011 Mar-Apr;27(2):132-7. doi: 10.1016/j.cjca.2010.12.060. Review. PubMed PMID: 21459259.
34. Smoking cessation services in primary care, pharmacies, local authorities and workplaces, particularly for manual working groups, pregnant women and hard to reach communities [Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008. [cited 2012 Apr 24]. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/PH010guidance.pdf>.
35. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2010. Clinical guideline. Published: 23 June 2010 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101/resources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-in-over-16s-diagnosis-and-management-pdf-35109323931589>
36. Greenhalgh, EM., Stillman, S., & Ford, C. 7.16 Pharmacotherapies. In Scollo, MM and Winstanley, MH [editors]. Tobacco in Australia: Facts and issues. Melbourne: Cancer Council Victoria; 2016. Available from: <http://www.tobaccoinaustralia.org.au/chapter-7-cessation/7-16-pharmacotherapy> Note: Section currently under review.
37. varenicline 1mg tablets (Champix®) No. (336/06). Scottish Medicines Consortium.



38. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD009329. DOI: 10.1002/14651858.CD009329.pub2. [Review search date: November 2012].
39. Baker, Timothy B. et al. "The Effects of the Nicotine Patch vs. Varenicline vs. Combination Nicotine Replacement Therapy on Smoking Cessation at 26 Weeks: A Randomized Controlled Trial." *JAMA* 315.4 (2016): 371–379. PMC. Web. 2 Apr. 2018.
40. MENDES, Andréa Cristina Rosa et al. Custos do Programa de Tratamento do Tabagismo no Brasil. *Rev. Saúde Pública, São Paulo*, v. 50, 66, 2016 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102016000100245&lng=en&nrm=iso>. access on 15 Mar. 2018. Epub Nov 10, 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/s1518-8787.2016050006303>.
41. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Coordenação de Prevenção e Vigilância (CONPREV). *revenção e Vigilância (CONPREV). Abordagem e T Abordagem e Tratamento do Fumante - Consenso 2001*. Rio de Janeiro: INCA, 2001 38p. il
42. Henningfield JE, Fant RV, Buchhalter AR, Stitzer ML. Pharmacotherapy for nicotine dependence. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(5):281-99; quiz 322-3, 325
43. Le Foll B, George TP. Treatment of tobacco dependence: integrating recent progress into practice. *CMAJ*. 2007;177(11):1373-80. Erratum in: *CMAJ*. 2008 Mar 11;178(6):732
44. Chandrashekar M, Sattar FA, Bondade S, Kumar KK. A comparative study of different modalities of treatment in nicotine dependence syndrome. *Asian J Psychiatr*. 2015 Oct;17:29-35. doi: 10.1016/j.ajp.2015.07.009. Epub 2015 Aug 5.
45. Palmer KJ, Buckley MM, Faulds D. Transdermal Nicotine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy as an aid to smoking cessation. *Drugs* 1992;44:498-529.
46. Joseph AM, Fu SS. Safety issues in pharmacotherapy for smoking in patients with cardiovascular disease. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2003;45:429-41.
47. Working Group for the Study of Transdermal Nicotine. Nicotine replacement therapy for patients with coronary artery disease. Working Group for the Study of Transdermal Nicotine in Patients with Coronary artery disease. *Archives of Internal Medicine* 1994;154:989-95.
48. Pharmacologic-based strategies for smoking cessation: clinical and costeffectiveness analyses. Ottawa: CADTH; 2010 Sep; amended 2011 Oct. [cited 2016 Feb 3]. (Technology report; no. 130). Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/H0486_Smoking_Cessation_tr_e.pdf.
49. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 31;5:CD000146. doi: 10.1002/14651858.CD000146.pub5. Review.
50. Verbiest M, Brakema E Kleij R, Sheals K, Allistone G, Williams S. National guidelines for smoking cessation in primary care: a literature review and evidence analysis. *Primary Care Respiratory Medicine* 2017; 2: 1-11.
51. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 20;(8):CD010744. doi: 10.1002/14651858.CD010744.pub2. Review.
52. 19-5. Patients en cours de sevrage tabagique” *Rev Prescrire* 2011; 31 (338 suppl. Interactions médicamenteuses)



53. Cardiac adverse effects of nicotine replacement therapy" *Prescrire Int* 2015; 24 (166): 292-293.
54. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Chantix (varenicline) may increase the risk of certain cardiovascular adverse events in patients with cardiovascular disease. [http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259161 .htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259161.htm). Published July 22, 2011.
55. Eisenberg MJ, Windle SB, Roy N, et al; EVITA Investigators. Varenicline for smoking cessation in hospitalized patients with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2016;133(1):21-30.
56. Gershon AS, Campitelli MA, Hawken S, et al. Cardiovascular and neuropsychiatric events following varenicline use for smoking cessation [published online December 20, 2017]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017.
57. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183(12):1359-1366.
58. Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ Clinical research ed* 2012; 344:e2856.
59. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation* 2014; 129(1):28-41.
60. Sterling LH, Windle SB, Fillion KB, Touma L, Eisenberg MJ. Varenicline and Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(2).
61. Benowitz NL, Pipe A, West R, Hays JT, Tonstad S, McRae T, Lawrence D, St Aubin L, Anthenelli RM. Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018 May 1;178(5):622-631. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.0397.
62. Kotz D, Viechtbauer W, Simpson CR, van Schayck OCP, West R, Sheikh A. Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline and bupropion in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2017 Oct;72(10):905-911. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210067.
63. Gershon AS, Campitelli MA, Hawken S, Victor C, Sproule BA, Kurdyak P, Selby P. Cardiovascular and Neuropsychiatric Events after Varenicline Use for Smoking Cessation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Apr 1;197(7):913-922. doi: 10.1164/rccm.201706-1204OC.
64. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet* 2016; 387(10037):2507-2520.
65. Gibbons RD, Mann JJ. Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. *Am J Psychiatry* 2013; 170(12):1460-1467.
66. Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, Higgins JP, Gunnell D. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. *BMJb (Clinical research ed)* 2015; 350:h1109.
67. Molero Y, Lichtenstein P, Zetterqvist J, Gumpert CH, Fazel S. Varenicline and risk of psychiatric conditions, suicidal behaviour, criminal offending, and transport accidents



- and offences: population based cohort study. *BMJ* (Clinical research ed 2015; 350:h2388.
68. Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, Higgins JP, Gunnell D. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015 Mar 12;350:h1109. doi: 10.1136/bmj.h1109. Review.