

# Nota Técnica 17716

Data de conclusão: 15/09/2020 10:25:30

## Paciente

---

**Idade:** 49 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Esteio/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** -

**Vara/Serventia:** 2ª Vara Federal de Porto Alegre

## Tecnologia 17716

---

**CID:** F31.5 - Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo grave com sintomas psicóticos

**Diagnóstico:** Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo grave com sintomas psicóticos.

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** Laudo médico.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** LURASIDONA

**Via de administração:** ORAL

**Posologia:** Latuda® 40 mg oral/interna. Tomar 1 cp à noite. Medicamento de uso contínuo.

**Uso contínuo?** Sim

**Duração do tratamento:** (Indeterminado)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Sim

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante?** Não

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Não

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** LURASIDONA

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** Conforme consta em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para tratamento de THB estão disponíveis inúmeras alternativas [\(11\)](#). Entre elas, carbonato de lítio, ácido valpróico, carbamazepina, clozapina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e risperidona [\(11,15\)](#).

**Existe Genérico?** -

**Existe Similar?** -

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** LURASIDONA

**Laboratório:** DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** CLORIDRATO DE LURASIDONA 40 MG COM REV CT BL AL AL X 30

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 204,21

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** LURASIDONA

**Dose Diária Recomendada:** 40mg/dia (1cp)

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor: -**

**Fonte do custo da tecnologia:** LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

## **Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia:** LURASIDONA

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** A lurasidona é um antipsicótico de segunda geração ou atípico, cujo mecanismo de ação não é inteiramente compreendido (16). Sabe-se, contudo, que interage com receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos (17). Foi, inicialmente, aprovada pela Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, para o tratamento de adultos com esquizofrenia (16). Em 2009, a empresa fabricante voltou-se à aprovação da lurasidona no tratamento da depressão bipolar. Para isso, organizou o Programa para Avaliar o Impacto Antidepressivo da lurasidona (do inglês, Program to Evaluate the Antidepressant Impact of Lurasidone ou PREVAIL) (18,19). Três ensaios clínicos randomizados, de fase 3, resultaram do PREVAIL: o estudo PREVAIL 2 (NCT 00868699) avaliou a eficácia e segurança da lurasidona em monoterapia (21), enquanto que o PREVAIL 1 e 3 (NCT 00868452 e NCT 01284517) estudaram a eficácia e segurança da lurasidona como terapia adjuvante com lítio ou valproato no tratamento de depressão bipolar (22,23). Por fim, um estudo aberto permitiu que os pacientes de todos os três ensaios continuassem o tratamento com lurasidona por mais 6 meses (18). Com base em seus resultados, a lurasidona foi aprovada pelo FDA, em 2013, para tratamento de depressão bipolar, tanto em monoterapia quanto em terapia adjuvante com lítio e valproato.

Para o caso em tela, planeja-se a utilização da lurasidona em monoterapia, conforme consta em receita médica. No ensaio clínico randomizado, de fase 3, duplo-cego, denominado PREVAIL 2, pacientes diagnosticados com THB em episódio depressivo foram randomizados em três grupos: tratados com lurasidona em dose flexível entre 20 e 60 mg/dia (n=166), manejados com lurasidona em dose fixa entre 80 e 120 mg/dia (n=169) e em uso de placebo (n=170) (21). Para garantir que o efeito antidepressivo da lurasidona foi responsável pelo alívio dos sintomas depressivos (e não suas ações antipsicóticas), os participantes com sintomas psicóticos foram excluídos do estudo - ou seja, o caso em tela não seria incluído na análise. Após duas semanas de tratamento, verificou-se alívio de sintomatologia depressiva nos grupos tratados com lurasidona ( $P < 0,0001$ ). Ademais, as taxas de resposta foram significativamente diferentes nos três grupos de tratamento: 53% ( $P < 0,001$ , NNT=5) para o grupo em uso de lurasidona entre 20 e 60 mg/dia e 51% ( $P < 0,001$ , NNT=5) para o grupo utilizando lurasidona entre 80 e 120 mg/dia em comparação com 30% para o grupo em uso de placebo. Depois de seis meses de tratamento contínuo com lurasidona, avaliado por estudo aberto de seguimento, a maioria dos participantes continuou a responder ao tratamento (60,7%; 85/140) (18).

Com relação à toxicidade, quando comparado à placebo, os eventos adversos mais frequentes foram náuseas (13,9% vs. 9,4%; número necessário para causar danos ou NNH=23), sonolência (11,0% vs. 5,6%; NNH=19), acatisia (10,1% vs. 4,0%; NNH=15), parkinsonismo (9,7% vs. 6,2%; NNH=29) e diarreia (5,1% vs. 4,8%; NNH>100) (19). Durante o tratamento de longo prazo, os eventos adversos mais comuns foram parkinsonismo (10,7%), acatisia (8,1%), sonolência (8,0%), dor de cabeça (7,7%), náusea (7,6%), insônia (6,4%) e ansiedade (5,8%). Dentre os eventos adversos graves, destacaram-se acatisia (1,4%), depressão (1,1%) e insônia (0,5%). Dessa forma, ao longo de 6 meses, 6,9% dos pacientes que receberam monoterapia descontinuaram o tratamento devido a um evento adverso.

Tendo em vista a existência de inúmeras alternativas terapêuticas disponibilizadas pelo SUS,

não basta comprovação de superioridade ao placebo - ou seja, a lurasidona deve-se provar superior às opções custo-efetivas disponíveis. Nessa linha, metanálise em rede incluiu 14 ensaios clínicos randomizados, totalizando 6.221 pacientes, que avaliaram o uso de lurasidona, quetiapina, aripiprazol, olanzapina e ziprasidona no tratamento de depressão bipolar (25). Encontrou-se eficácia similar entre lurasidona, quetiapina e olanzapina. A lurasidona foi associada a menor ganho de peso do que a olanzapina e quetiapina, bem como a menores taxas de sonolência do que a quetiapina. Entretanto, não houve diferenças significativas em descontinuação do tratamento.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** Ver benefícios no item anterior.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não avaliada

## Conclusão

---

**Tecnologia:** LURASIDONA

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Conforme consta em diretrizes nacionais e internacionais (2,11,15), há alternativas para o tratamento de depressão bipolar disponíveis pelo SUS, cuja eficácia equipara-se à lurasidona (25). Em acréscimo, os ensaios clínicos randomizados acerca da utilização de lurasidona são de curto prazo (menos de seis meses) de forma que há em bula ressalva quanto sua utilização em longo prazo. Por fim, em relatório divulgado em 2015, após análise de custo-efetividade, a CONITEC posicionou-se de forma favorável à incorporação de clozapina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e risperidona para o tratamento do THB (15). Sendo assim, sugere-se a utilização de alternativa considerada custo-efetivo no contexto brasileiro.

**Há evidências científicas?** Sim

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

- Referências bibliográficas:**
- [1. Trisha Suppes. Bipolar disorder in adults: Clinical features. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;](#)
  - [2. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments \(CANMAT\) and International Society for Bipolar Disorders \(ISBD\) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2018;20\(2\):97–170.](#)
  - [3. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.](#)
  - [4. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Arch Gen Psychiatry. 2011;68\(3\):241–51.](#)
  - [5. Baldessarini R, Tondo L, Visioli C. First-episode types in bipolar disorder: predictive associations with later illness. Acta Psychiatr Scand. 2014;129\(5\):383–92.](#)
  - [6. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry. 2002;59\(6\):530–7.](#)
  - [7. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, et al. Long-term](#)

- [symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. \*Int J Neuropsychopharmacol.\* 2003;6\(2\):127–37.](#)
8. [Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, Maser JD, Coryell W, Endicott J, et al. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. \*J Affect Disord.\* 2008;108\(1–2\):49–58.](#)
9. [Gutiérrez-Rojas L, Gurpegui M, Ayuso-Mateos JL, Gutiérrez-Ariza JA, Ruiz-Veguilla M, Jurado D. Quality of life in bipolar disorder patients: a comparison with a general population sample. \*Bipolar Disord.\* 2008;10\(5\):625–34.](#)
10. [Ferrari AJ, Stockings E, Khoo J, Erskine HE, Degenhardt L, Vos T, et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. \*Bipolar Disord.\* 2016;18\(5\):440–50.](#)
11. [Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I \[Internet\]. 2016. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/01/TAB---Portaria-315-de-30-de-mar--o-de-2016.pdf>](#)
12. [Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Choosing treatment. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;](#)
13. [Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Efficacy and adverse effects of second-generation antipsychotics. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;](#)
14. [Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Efficacy and adverse effects of antidepressants. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;](#)
15. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Clozapina, Lamotrigina, Olanzapina, Quetiapina e Risperidona para o tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar \[Internet\]. 2015. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Relatorio\\\_TranstornoBipolar\\\_CP.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorio\_TranstornoBipolar\_CP.pdf\)](#)
16. [Azhar Y, Shaban K. Lurasidone. In: StatPearls \[Internet\]. StatPearls Publishing; 2019.](#)
17. [Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, Ishiyama T, Ogasa M, Tagashira R, et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 \(5-HT7\) and 5-HT1A receptor activity. \*J Pharmacol Exp Ther.\* 2010;334\(1\):171–81.](#)
18. [Loebel A, Siu C, Rajagopalan K, Pikalov A, Cucchiario J, Ketter TA. Recovery in bipolar depression: post-hoc analysis of a placebo-controlled lurasidone trial followed by a long-term continuation study. \*J Affect Disord.\* 2015;186:376–82.](#)
19. [Loebel A, Xu J, Hsu J, Cucchiario J, Pikalov A. The development of lurasidone for bipolar depression. \*Ann N Y Acad Sci.\* 2015;1358\(1\):95–104.](#)
20. [National Institute for Health and Care Excellence. NICE Glossary \[Internet\]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/glossary>](#)
21. [Loebel A, Cucchiario J, Silva R, Kroger H, Hsu J, Sarma K, et al. Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. \*Am J Psychiatry.\* 2014;171\(2\):160–8.](#)
22. [Loebel A, Cucchiario J, Silva R, Kroger H, Sarma K, Xu J, et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. \*Am J Psychiatry.\* 2014;171\(2\):169–77.](#)
23. [Suppes T, Calabrese JR, Silva R, Kroger H, Cucchiario J, Pikalov A, et al. Lurasidone adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study \(PREVAIL 3\). In NATURE PUBLISHING GROUP MACMILLAN BUILDING, 4 CRINAN ST, LONDON N1 9XW, ENGLAND; 2013. p. S533–4.](#)
24. [Li T, Puhon MA, Vedula SS, Singh S, Dickersin K. Network meta-analysis-highly attractive](#)

- [but more methodological research is needed. BMC Med. 2011;9\(1\):79.](#)
25. [Ostacher M, Ng-Mak D, Patel P, Ntais D, Schlueter M, Loebel A. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. World J Biol Psychiatry. 2018;19\(8\):586–601.](#)
26. [Rajagopalan K, Meyer K, O'Day K, Denno M, Loebel A. Cost-effectiveness of lurasidone vs quetiapine extended-release \(XR\) in patients with bipolar depression. J Med Econ. 2015;18\(10\):821–7.](#)
27. [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health \(CADTH\). Lurasidone Hydrochloride for Bipolar Disorder: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. \[Internet\]. 2020. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2020/RC1244%20Lurasidone%20for%20BD%20Final.pdf>](#)

**NatJus Responsável:** NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** Conforme consta em laudo médico, o caso em tela possui diagnóstico de transtorno de humor bipolar e encontra-se em episódio depressivo grave com sintomas psicóticos. Realizou tratamento prévio com lítio, risperidona, fluoxetina, olanzapina e mirtazapina.

O Transtorno de Humor Bipolar (THB) é uma doença psiquiátrica caracterizada por episódios de mania ou de hipomania e de depressão (1,2). O episódio de mania clássica envolve humor elevado e eufórico, marcado por desinibição e expansividade à despeito de normas sociais. Há aumento de energia com impulsividade e envolvimento em atividades de risco, trazendo importante prejuízo ao paciente. Em contrapartida, os episódios de depressão são qualificados por tristeza e anedonia. Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, o diagnóstico de depressão bipolar consiste na combinação de tristeza e anedonia com, pelo menos, quatro outros sintomas (por exemplo, mudanças no padrão de sono, de apetite, de energia, de atividade psicomotora, de concentração e de pensamento) com duração mínima de duas semanas (3). Podem ocorrer pensamentos de ruína que, quando impassíveis, são denominados de delírios. No episódio depressivo grave com sintomas psicóticos, em que se encontra o caso em tela, há depressão associada a delírios e, por vezes, a alucinações.

Globalmente, o THB possui prevalência de estimada de 2,4% ao longo da vida - ou seja, trata-se de uma doença relativamente comum (4). No Brasil, encontrou-se prevalência estimada ao longo da vida de 0,9%. Os primeiros sintomas, em geral, aparecem no final da adolescência e início da vida adulta (1). A maioria dos pacientes apresenta-se, inicialmente, em episódio depressivo (5). Normalmente, episódios de mania, hipomania e depressão consomem cerca de metade da vida do paciente diagnosticado com THB (6,7) de forma que, em um terço do tempo, são incapazes de manter atividades laborais (8). Mesmo quando assintomáticos, há redução em qualidade de vida quando comparados à população em geral (9). Dessa forma, o Estudo Global de Carga de Doenças (do inglês, Global Burden of Disease Study) indicou que o THB é responsável por 9,9 milhões de anos perdidos à incapacidade, o que representa a 16ª principal causa de anos perdidos à incapacidade no mundo (10). Estimou-se que, globalmente, o custo anual por pessoa com diagnóstico de THB varia de US \$ 1.904 a US \$ 33.090.

Conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para tratamento de THB em episódio depressivo recomenda-se, como primeira linha de tratamento, carbonato de lítio em monoterapia (11). Como segunda linha, sugere-se o antipsicótico quetiapina. Finalmente, como terceira linha de tratamento, recomenda-se o estabilizador de humor

lamotrigina. Indica-se também que o uso de antidepressivos (como a fluoxetina), quando em associação a estabilizadores de humor (como o ácido valproico) ou antipsicóticos (como a olanzapina), pode ser efetivo no tratamento da depressão bipolar. Depois de remissão do quadro depressivo, sugere-se estabilizadores de humor (carbonato de lítio, ácido valproico, lamotrigina ou carbamazepina) ou antipsicóticos (olanzapina, quetiapina, risperidona, carbamazepina ou clozapina) para tratamento de manutenção. Diretrizes internacionais reforçam o tratamento indicado em diretriz nacional [\(2.12–14\)](#).