

Nota Técnica 89870

Data de conclusão: 12/08/2022 17:46:27

Paciente

Idade: 64 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Rio Grande/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Rio Grande

Tecnologia 89870

CID: F33 - Transtorno depressivo recorrente

Diagnóstico: Transtorno depressivo recorrente

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: BREXPIRAZOL

Via de administração: VO

Posologia: brexpiprazol 1mg tomar 1 comprimido ao dia

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: BREXPIPAZOL

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: há múltiplos agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como fluoxetina, amitriptilina e sertralina. Ademais, conforme consta em Protocolo Clínico de Transtorno Esquizaafetivo, há antipsicóticos tanto de uso oral quanto de uso intramuscular disponíveis pelo SUS [\(28\)](#). Mais precisamente, do Componente Básico de Assistência Farmacêutica (CBAF), estão disponíveis o cloridrato de clorpromazina, o haloperidol e o decanoato de haloperidol. Enquanto que do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) estão disponíveis risperidona, hemifumarato de quetiapina, cloridrato de ziprasidona, olanzapina e clozapina, e do Programa de Medicamentos Especiais da Assistência Farmacêutica do Estado do Rio Grande do Sul, está disponível a tioridazina.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BREXPIPAZOL

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 286,29

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BREXPIPAZOL

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BREXPIPAZOL

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O brexpiprazol é um medicamento classificado como antipsicótico atípico, ou de segunda geração, porque seu mecanismo de ação baseia-se predominantemente na interação com receptores dopaminérgicos [\(29,30\)](#). É formalmente indicado no tratamento da depressão maior, embora comumente prescrito no tratamento de transtorno da esquizofrenia, do humor bipolar e no manejo de agressividade em doses de 2 a 4 mg ao dia.

Para o tratamento de TDM refratário, existem múltiplas estratégias para potencializar a ação de antidepressivos. Dentre elas, a utilização de antipsicóticos atípicos, como o brexpiprazol e a lurasidona. Strawbridge e colaboradores (2019) realizaram revisão sistemática e meta-análise acerca de estratégias farmacológicas para potencializar a ação dos antidepressivos no tratamento de TDM refratário [\(31\)](#). Foram incluídos 25 ensaios clínicos randomizados. Aripiprazol (quatro estudos, 655 participantes, tamanho de efeito de 1,33) e lítio (três estudos, 157 participantes, tamanho de efeito de 1,00) foram os tratamentos com maior número de evidência disponível. Apenas o lítio, contudo, foi avaliado em longo prazo. Concluiu-se que tanto estabilizadores de humor (como o lítio e o ácido valpróico, disponíveis no SUS) quando antipsicóticos atípicos (como a quetiapina, a risperidona, a olanzapina e o aripiprazol) são eficazes no tratamento adjunto de TDM.

Nela, foram identificados dois ensaios clínicos randomizados, comparando a eficácia e tolerabilidade do brexpiprazol com placebo no tratamento de TDM refratário [\(32,33\)](#). Ambos os estudos foram patrocinados pela indústria farmacêutica. Tratam-se de ensaios clínicos randomizados, de fase 3, duplo-cegos, internacionais, controlados por placebo, em que se incluiu pacientes adultos (entre 18 e 65 anos de idade) com diagnóstico de TDM, moderada a grave, considerado refratário a, pelo menos, um antidepressivo utilizado por mais de oito semanas.

Um dos estudos avaliou brexpiprazol nas doses de 1 e 3 mg ao dia [\(32\)](#). Durante oito semanas, os participantes tiveram placebo acrescentado ao antidepressivo (escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, duloxetina ou venlafaxina), utilizado na dose máxima tolerada. A seguir, 677 participantes com resposta parcial ao antidepressivo em monoterapia foram randomizados em dois grupos (1:1): brexpiprazol nas doses de 1 (n=226) e 3 mg ao dia (n=230) comparado ao placebo (n=221). Na dose de 1 mg, utilizada pela parte autora, o brexpiprazol não se mostrou superior ao placebo na redução de sintomas depressivos. Contudo, na dose de 3 mg ao dia, brexpiprazol foi mais eficaz que o placebo na redução de sintomas depressivos. Os eventos adversos mais frequentes foram acatisia, que acometeu 13,5% dos pacientes tratados com brexpiprazol 3 mg ao dia em comparação à 2,3% dos pacientes em uso de placebo, bem como cefaleia e ganho de peso.

O outro ensaio clínico randomizado avaliou o brexpiprazol na dose de 2 mg ao dia comparado

ao placebo (33). Para isso, depois de oito semanas em tratamento com antidepressivo, 379 participantes, que apresentaram resposta parcial ao tratamento com antidepressivo em monoterapia, foram randomizados em dois grupos: antidepressivo associado ao placebo (n=191) e antidepressivo combinado ao brexpiprazol 2 mg ao dia (n=188). Depois de seis semanas de tratamento combinado, o brexpiprazol 2 mg ao dia mostrou-se superior ao placebo na redução de sintomas depressivos. Novamente, acatisia (7,4% versus 1,0%) e ganho de peso (8,0% versus 3,1%) foram os eventos adversos mais frequentes.

O brexpiprazol é comercializado exclusivamente pela empresa Lundbeck Brasil. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA, em 6 de maio de 2022, e com os dados de prescrição juntados ao processo, elaboramos a tabela acima.

Não foram identificados estudos de custo-efetividade acerca da utilização de brexpiprazol no manejo de TDM.

É digno de nota que, considerando-se pacientes com diagnóstico de esquizofrenia (entidade nosológica para a qual há evidências de eficácia e segurança embasando a prescrição de brexpiprazol), o governo canadense recomenda seu reembolso apenas mediante redução significativa de preço (18). Coloca-se que "a evidência fornecida pelo fabricante não sugere que o brexpiprazol ofereça qualquer benefício clínico adicional em comparação com outros antipsicóticos atípicos; portanto, o preço não deve exceder o mínimo alternativa dispendiosa".

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: na dose utilizada pela parte autora não se espera benefício no que tange eficácia comparada ao placebo.

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

Conclusão

Tecnologia: BREXPIPRAZOL

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Na dose utilizada pela parte autora, a evidência científica disponível aponta para ausência de benefício do brexpiprazol quando comparada a placebo. Ainda, não foram identificados estudos comparando a eficácia do brexpiprazol a outros fármacos utilizados como potencializadores da ação antidepressiva e disponíveis no SUS. Para justificar seu custo elevado, faz-se necessário evidenciar superioridade às alternativas atualmente disponíveis no sistema público de saúde.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Simon G, Ciechanowski P. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. UpToDate. 2020;
2. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, McLaughlin KA, Green JG, Russo LJ, et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(1):90–100.
3. Murray CJ, Abraham J, Ali MK, Alvarado M, Atkinson C, Baddour LM, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. Jama. 2013;310(6):591–606.

4. [Burke KC, Burke JD, Regier DA, Rae DS. Age at onset of selected mental disorders in five community populations. Arch Gen Psychiatry. 1990;47\(6\):511–8.](#)
5. [Eaton WW, Anthony JC, Gallo J, Cai G, Tien A, Romanoski A, et al. Natural history of Diagnostic Interview Schedule/DSM-IV major depression: The Baltimore epidemiologic catchment area follow-up. Arch Gen Psychiatry. 1997;54\(11\):993–9.](#)
6. [Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication \(NCS-R\). Jama. 2003;289\(23\):3095–105.](#)
7. [Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. Jama. 1996;276\(4\):293–9.](#)
8. [Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani G, Wisniewski SR, Carmin CN, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR* D report. Am J Psychiatry. 2008;165\(3\):342–51.](#)
9. [American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.](#)
10. [Lyness JM. Unipolar depression in adults: Assessment and diagnosis. \[Internet\]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2022. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-assessment-and-diagnosis?search=depression%20&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2\]\(https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-assessment-and-diagnosis?search=depression%20&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2\)](#)
11. [Park LT, Zarate Jr CA. Depression in the primary care setting. N Engl J Med. 2019;380\(6\):559–68.](#)
12. [Harman JS, Veazie PJ, Lyness JM. Primary care physician office visits for depression by older Americans. J Gen Intern Med. 2006;21\(9\):926–30.](#)
13. [Marcus SC, Olfson M. National trends in the treatment for depression from 1998 to 2007. Arch Gen Psychiatry. 2010;67\(12\):1265–73.](#)
14. [Mojtabai R, Olfson M. National patterns in antidepressant treatment by psychiatrists and general medical providers: results from the national comorbidity survey replication. J Clin Psychiatry. 2008;69\(7\):12444.](#)
15. [Freire MÁ, Figueiredo VLM de, Gomide A, Jansen K, Silva RA da, Magalhães PV da S, et al. Escala Hamilton: estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. J Bras Psiquiatr. 2014;63\(4\):281–9.](#)
16. [Østergaard SD, Meyers BS, Flint AJ, Mulsant BH, Whyte EM, Ulbricht CM, et al. Measuring psychotic depression. Acta Psychiatr Scand. 2014;129\(3\):211–20.](#)
17. [Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol. 1967;6\(4\):278–96.](#)
18. [Sopko Jr MA, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another “me too” drug? Ann Pharmacother. 2008;42\(10\):1439–46.](#)
19. [Cordioli AV, Gallois CB, Isolani L. Psicofármacos: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.](#)
20. [Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Focus. 2018;16\(4\):420–9.](#)
21. [Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2009;\(2\).](#)
22. [Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespici C, Imperadore G, Signoretti A, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2012;\(7\).](#)
23. [Girardi P, Pompili M, Innamorati M, Mancini M, Serafini G, Mazzarini L, et al. Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using](#)

dissimilar methods. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2009;24(3):177–90.

24. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12).

25. Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. *Cmaj*. 2008;178(3):296–305.

26. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1).

27. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540–60.

28. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Esquizoafetivo [Internet]. 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/TranstornoEsquizoafetivo.pdf>

29. Taylor DM, Barnes TR, Young AH. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. John Wiley & Sons; 2021.

30. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.

31. Strawbridge R, Carter B, Marwood L, Bandelow B, Tsapekos D, Nikolova VL, et al. Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2019;214(1):42–51.

32. Thase ME, Youakim JM, Skuban A, Hobart M, Zhang P, McQuade RD, et al. Adjunctive brexpiprazole 1 and 3 mg for patients with major depressive disorder following inadequate response to antidepressants: a phase 3, randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(9):465.

33. Thase ME, Youakim JM, Skuban A, Hobart M, Augustine C, Zhang P, et al. Efficacy and safety of adjunctive brexpiprazole 2 mg in major depressive disorder: a phase 3, randomized, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(9):6108.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudos médicos (Evento 1, LAUDO6, Página 1; Evento 12, OUT5, Página 19; Evento 13, ATESTMED2, Página 1), a parte autora possui diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior. Em função disso, faz uso de lurasidona 40 mg ao dia, de vortioxetina 20 mg ao dia e de brexpiprazol 1 mg ao dia desde 2019. Não há descrição em laudo detalhamento dos tratamentos previamente instituídos, bem como a dose máxima utilizada, o tempo de uso em dose otimizada e o motivo da interrupção. A presente nota técnica versará sobre a utilização de brexpiprazol no tratamento de Transtorno Depressivo Maior.

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição prevalente e incapacitante (1). A prevalência ao longo da vida de transtornos depressivos unipolares é de 12% (2). Atualmente, TDM representa a segunda principal causa de incapacidade nos Estados Unidos (3). O TDM apresenta-se de forma bimodal: na maioria dos pacientes, os sintomas têm início aos vinte anos de idade; há, contudo, um segundo pico de ocorrência aos cinquenta anos de idade (4,5). O TDM é duas vezes mais frequente em mulheres do que em homens (6). Outros fatores de

risco para o desenvolvimento de TDM incluem exposição a níveis elevados de estresse, história de experiências de trauma, diagnóstico de TDM em parentes de primeiro grau e relato de sintomas depressivos prévios (7–10).

O TDM é uma entidade nosológica heterogênea, que compreende uma variedade de apresentações clínicas com uma constelação de sintomas associados. Seu diagnóstico baseia-se em entrevistas clínicas que ocorrem, predominantemente, no contexto de atenção básica à saúde (11–14). Segundo o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5 (DSM-5), elaborada pela Associação de Psiquiatria Americana, para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria (pelo menos, quatro) dos seguintes sintomas: insônia ou hipersonia, mudança no apetite ou peso, retardo psicomotor ou agitação, fadiga ou perda de energia excessiva, capacidade diminuída de concentrar-se ou pensar, pensamentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio (9).

Para a avaliação diagnóstica e acompanhamento da resposta ao tratamento recomenda-se uso da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). Trata-se de uma escala composta por 24, 21 ou 17 itens dependendo da versão utilizada (15). Nela, avalia-se a presença de seis dimensões do TDM: 1- humor (como tristeza, desânimo e sentimento de culpa), 2- somática (por exemplo, dores no corpo, cefaléia, sintomas gastrointestinais), 3- motora (agitação ou retardo psicomotor), 4- social, 5- cognitiva e 6- ansiedade. Na prática clínica, escores acima de 25 pontos são característicos de pacientes gravemente deprimidos; escores entre 18 e 24 pontos, pacientes moderadamente deprimidos; e escores entre sete e 17 pontos, pacientes com depressão leve. Ainda que sujeita a importantes críticas (16), a HAM-D-17 é uma escala padrão para avaliação de TDM: foi utilizada em 95% de todos os ensaios clínicos controlados para avaliação de eficácia de antidepressivos (16,17). Ademais, possui validação para uso no sul do Brasil (15).

Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos (18). Mensurados por meio da HAM-D, valores menores ou igual a sete são considerados remissão da doença, enquanto que uma redução superior a 50% do escore sinaliza resposta ao tratamento. Recomenda-se tratamento farmacológico apenas no TDM moderado ou grave (19). Para casos de TDM leve, sugere-se exclusivamente psicoterapia.

Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, servem no tratamento de TDM moderado à grave (20). De fato, meta-análises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (21), citalopram (22), duloxetina (23), escitalopram (21), imipramina (22), mirtazapina (24), paroxetina (25), sertralina (26), entre outros. Tendo em vista as inúmeras alternativas disponíveis, diretrizes internacionais recomendam a seleção de antidepressivos conforme perfil de efeitos adversos e potenciais interações medicamentosas, ambos individualizados ao paciente (1,27).

Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) (27). Nesse ponto, é interessante frisar que, de forma a diagnosticar refratariedade ao tratamento, deve-se utilizar dose otimizada por período de tempo mínimo (entre duas e seis semanas). Na ausência de resposta, pode-se aumentar a dose dentro dos limites terapêuticos (19,27). Após aumento para dose máxima tolerada, opta-se entre a troca de antidepressivo (preferencialmente por antidepressivos de classes diferentes) ou a adição de um fármaco que potencialize a ação antidepressiva (como o lítio, disponível pelo SUS). Em caso de depressão refratária, é possível utilizar a combinação de antidepressivos (por exemplo, amitriptilina e fluoxetina). Por fim, restam os antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO) e a eletroconvulsoterapia.