

Nota Técnica 90130

Data de conclusão: 15/08/2022 17:39:44

Paciente

Idade: 57 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Bento Gonçalves/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Bento Gonçalves

Tecnologia 90130

CID: F33.2 - Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave sem sintomas psicóticos

Diagnóstico: Transtorno depressivo, episódio atual grave sem 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: BROMIDRATO DE VORTIOXETINA

Via de administração: VO

Posologia: bromidrato de vortioxetina 15 mg, 1 comprimido ao dia, uso contínuo

Uso contínuo? Sim

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: BROMIDRATO DE VORTIOXETINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: há agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como fluoxetina, amitriptilina e sertralina

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BROMIDRATO DE VORTIOXETINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 184,73

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BROMIDRATO DE VORTIOXETINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BROMIDRATO DE VORTIOXETINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A vortioxetina é um antidepressivo relativamente recente: foi aprovado pelo FDA apenas em 2013 para o tratamento de TDM [\(19\)](#). Depois do desenvolvimento dos antidepressivos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), como a sertralina e a fluoxetina, buscou-se moléculas capazes de concomitantemente promover a inibição do transportador de serotonina e de realizar o antagonismo dos autoreceptores de serotonina 1A [\(20\)](#). Estimava-se que tal ação resultaria em um aumento mais precoce e significativamente maior dos níveis extracelulares de serotonina, culminando com menor tempo de ação e maior eficácia antidepressiva em comparação aos antidepressivos ISRS [\(21\)](#). Faltam, contudo, estudos comparativos entre vortioxetina e ISRS para comprovar essas hipóteses. Atualmente, é indicada no tratamento de TDM, nas doses de 10 e 20 mg ao dia. Seus eventos adversos mais frequentes são náusea, vômitos, constipação e disfunção sexual. Convulsões, indução de mania e ideação suicida são os seus eventos adversos mais graves.

Em revisão sistemática e metanálise do grupo Cochrane, Koesters e colaboradores (2017) avaliaram a eficácia e aceitabilidade da vortioxetina no tratamento de TDM em adultos [\(22\)](#). Para isso foram incluídos ensaios clínicos randomizados comparando a eficácia, tolerabilidade ou ambas de vortioxetina com placebo ou qualquer outro agente antidepressivo no tratamento da depressão aguda em adultos. Foram identificados 15 estudos, totalizando 7.746 participantes. Dentre eles, sete estudos foram controlados por placebo; enquanto que oito estudos compararam a vortioxetina com os antidepressivos inibidores da recaptção da serotonina e da norepinefrina (ISRSN), fármacos (como a venlafaxina e a duloxetina), que não estão disponíveis no SUS. Não foram identificados estudos que compararam a vortioxetina a medicamentos antidepressivos de outras classes, como os ISRS e os antidepressivos tricíclicos - classes disponíveis no SUS.

Com relação ao placebo, baseando-se em estudos de baixa e muito baixa qualidade metodológica, a vortioxetina mostrou-se superior em três desfechos de eficácia: 1- resposta (risco relativo de 1,35 com intervalo de confiança de 95% de 1,22 a 1,49; com base em 14 estudos, somando 6.220 participantes), 2- remissão (RR 1,32, IC95% 1,15 a 1,53; 14 estudos, 6.220 participantes) e 3- sintomas depressivos mensurados pela Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) (diferença média de -2,94, IC95% -4,07 a -1,80; 14 estudos, 5.566 participantes). Os participantes interromperam mais frequentemente a vortioxetina do que o placebo em função de eventos adversos (RR 1,41, IC95% 1,09-1,81; 14 estudos, 6.220 participantes). Tais achados vão ao encontro de outras publicações [\(23,24\)](#).

Em comparação com outros antidepressivos, evidência de qualidade muito baixa, não foi observada diferença clinicamente significativa entre a vortioxetina e os ISRSN no que tange 1- resposta (RR 0,91, IC95% 0,82 a 1,00; 3.159 participantes) ou 2- remissão (RR 0,89, IC95% 0,77 a 1,03; 3.155 participantes). Em contrapartida, ISRSN foram mais eficazes na redução de sintomas depressivos (MD 1,52, IC95% 0,50 a 2,53; 8 estudos, 2.807 participantes). Não houve diferença estatisticamente significativa entre a vortioxetina e os ISRSN para taxas de abandono do tratamento (RR 0,89, IC95% 0,73 a 1,08), de abandono devido a eventos adversos (RR 0,74, IC95% 0,51 a 1,08) e de desistências devido à ineficácia (RR 1,52, IC95% 0,70 a 3,30).

A vortioxetina, atualmente, é produzida exclusivamente pela empresa Lundbeck Brasil LTDA.

Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em maio de 2022, selecionou-se alternativa de menor custo.

Não foram identificados estudos de custo-efetividade da vortioxetina adequados à realidade brasileira.

Em relatório divulgado em 2015, a National Institute for Health and Care Excellence, do governo inglês, recomendou a vortioxetina como alternativa terapêutica para o tratamento de episódio depressivo maior em adultos, cuja doença mostrou-se refratária a, pelo menos, dois antidepressivos (25). Para reembolso a refratariedade deve ser comprovada no episódio depressivo corrente. Pondera-se, contudo, acerca da ausência de evidências convincentes de eficácia clínica da vortioxetina.

Nessa linha, a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, em relatório divulgado em 2020, recomenda o reembolso da vortioxetina exclusivamente se o valor do fármaco for igual ou inferior ao medicamento antidepressivo mais barato atualmente reembolsado pelo governo canadense para tratamento de TDM (26).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: espera-se eficácia superior ao placebo no tratamento de TDM. Desconhece-se, contudo, a eficácia comparativa da vortioxetina aos múltiplos antidepressivos disponíveis pelo SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: BROMIDRATO DE VORTIOXETINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A vortioxetina é um medicamento antidepressivo com eficácia no tratamento de TDM, em comparação ao placebo, comprovada por estudos de reduzida qualidade metodológica. Não foram identificados estudos mostrando superioridade de vortioxetina em comparação aos múltiplos antidepressivos atualmente disponíveis pelo SUS.

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. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. Am J Psychiatry. 2000;157\(2\):229–33.](#)
[5. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.](#)
[6. Sopko Jr MA, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another “me too” drug? Ann Pharmacother. 2008;42\(10\):1439–46.](#)

7. 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.
8. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. *Psicofármacos-: Consulta Rápida.* Artmed Editora; 2015.
9. 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.
10. 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).
11. 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).
12. 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.
13. Undurraga J, Tondo L, Schalkwijk S, Vieta E, Baldessarini RJ. Re-analysis of the earliest controlled trials of imipramine. *J Affect Disord.* 2013;147(1–3):451–4.
14. 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).
15. 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.
16. 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).
17. 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.
18. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Vortioxetina para o tratamento da depressão. [Internet]. 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Sintese_Evidencias/2017/SE_046_Vortioxetina_Depressao.pdf
19. Stahl SM. *Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology.* Cambridge University Press; 2020.
20. Chen G, Højer AM, Areberg J, Nomikos G. Vortioxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(6):673–86.
21. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther.* 2015;145:43–57.
22. Koesters M, Ostuzzi G, Guaiana G, Breilmann J, Barbui C. Vortioxetine for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(7).
23. Thase ME, Mahableshwarkar AR, Dragheim M, Loft H, Vieta E. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(6):979–93.
24. Meeker AS, Herink MC, Haxby DG, Hartung DM. The safety and efficacy of vortioxetine for acute treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2015;4(1):1–16.
25. National Institute for Health and Care Excellence. Vortioxetine for treating major depressive episodes [Internet]. 2015. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta367>
26. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Vortioxetine [Internet].

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo de médica psiquiatra (Evento 1, RECEIT8, Página 1), o caso em tela, com 55 anos de idade, possui diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior com episódios depressivos recorrentes. Fez uso prévio de fluoxetina, na dose máxima de 40 mg ao dia, por 12 anos, substituído por falha terapêutica; de citalopram, dose máxima de 20 mg ao dia, por 4 anos, substituído por falha terapêutica; de desvenlafaxina, na dose máxima de 100 mg ao dia, por 4 anos, substituído por falha terapêutica; de carbonato de lítio, na dose máxima de 900 mg ao dia, por 4 anos, substituído por risco de perda da função renal; e de bupropiona, na dose máxima 150 mg ao dia, por 1 ano, sem resposta efetiva. Atualmente, encontra-se em uso de bromidrato de vortioxetina na dose de 15 mg ao dia e de hemifumarato de quetiapina na dose de 50 mg ao dia com melhora progressiva e remissão dos sintomas depressivos. Nesse contexto, pleiteia os medicamentos bromidrato de vortioxetina e hemifumarato de quetiapina em processo. O presente parecer técnico versará sobre a utilização de bromidrato de vortioxetina 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). Além disso, o TDM é altamente recorrente: após recuperação de um episódio, a taxa estimada de recorrência em dois anos é superior a 40% e, depois de dois episódios, o risco de recorrência em cinco anos é de aproximadamente 75% (4). Dessa forma, a cura é improvável, em especial em casos de refratariedade a tratamentos prévios. Para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria dos seguintes sintomas: insônia ou hipersonia, mudança no apetite ou peso, retardo psicomotor ou agitação, baixa energia, baixa concentração, pensamentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio (5).

Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos (6). Em geral, mensura-se a severidade dos sintomas por meio da Escala de Depressão de Hamilton (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.

O tratamento farmacológico é indicado para pacientes com diagnóstico de TDM moderado a grave (8). Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, podem ser utilizados no tratamento de TDM (9). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (10), citalopram (11), duloxetina (12), escitalopram (10), imipramina (13), mirtazapina (14), paroxetina (15), sertralina (16), 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 (17). Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) (17). 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 [\(8,17\)](#). 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.