Nota Técnica 93757

Data de conclusão: 05/09/2022 15:04:22

Paciente

Idade: 19 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Cachoeira do Sul/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 Cachoeira do Sul

Tecnologia 93757

CID: F31 - Transtorno afetivo bipolar

Diagnóstico: Transtorno afetivo bipolar e Transtornos globais do desenvolvimento

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: CLORIDRATO DE LURASIDONA

Via de administração: VO

Posologia: cloridrato de lurasidona 80mg, tomar 2 comprimidos à noite

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: CLORIDRATO DE LURASIDONA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para controle de agressividade em paciente com diagnóstico de TEA, recomenda-se risperidona, conforme PCDT (17). Não consta em laudo informações acerca do tempo de uso, da dose otimizada e do motivo da interrupção, de forma que não se pode indicar refratariedade. Ademais, conforme consta em Protocolo PCDT para tratamento de THB estão disponíveis inúmeras alternativas (24). Entre elas, carbonato de lítio, ácido valpróico, carbamazepina, clozapina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e risperidona (24,28).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: a medicação nova possui registro ativo (número 104540184) sob nome comercial Latuda® pela empresa Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica LTDA com validade 10/2027. A medicação similar possui registro ativo (número 104540187) sob nome comercial Lutab® também pela empresa Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica LTDA com validade 09/2029.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE LURASIDONA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE LURASIDONA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE 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 (29). Sabe-se, contudo, que interage com receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos (30). Foi, inicialmente, aprovada pela Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, para o tratamento de adultos com esquizofrenia (29). Em 2009, a empresa fabricante voltou-se à aprovação da lurasidona no tratamento da depressão bipolar em adultos. Para isso, organizou o Programa para Avaliar o Impacto Antidepressivo da lurasidona (do inglês, Program to Evaluate the Antidepressant Impact of Lurasidone ou PREVAIL) (31,32). 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 (34), 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 (35,36). Por fim, um estudo aberto permitiu que os pacientes de todos os três ensaios continuassem o tratamento com lurasidona por mais 6 meses (31). 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.
É escassa a literatura médica avaliando o uso de lurasidona em crianças e adolescentes. Findling e colaboradores (2015) exploraram o perfil farmacocinético e a tolerabilidade de lurasidona em crianças e adolescentes (37). Para isso, foram incluídas 105 crianças e adolescentes, de seis a 17 anos de idade, com doenças psiquiátricas diversas: 78% delas apresentava diagnóstico de TDAH, 19% de THB, 5% de esquizofrenia, 2% de síndrome de Tourette e 1% de TEA. Os participantes foram distribuídos, sem cegamento, em cinco grupos, conforme a dose de lurasidona: 20, 40, 80, 120 ou 160 mg ao dia. A incidência de eventos adversos foi dependente da dose de forma que todas as crianças de 6 a 9 anos experimentaram sonolência na dose de 120 mg ao dia que, por esse motivo, foi considerada a dose máxima nessa faixa etária. Nas doses entre 20 e 120 mg ao dia, depois de nove dias de tratamento, 42% dos participantes reportaram sonolência; 18%, sedação; e 17%, náusea. Ocorreram dois episódios graves de sintomas extrapiramidais, ambos na dose de 80 mg ao dia.
Revisão narrativa da literatura identificou apenas um relato de caso e um ensaio clínico acerca da utilização de lurasidona no manejo de sintomas comportamentais em paciente com diagnóstico de TEA (38). Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo. Para avaliar a eficácia e tolerabilidade da lurasidona, 150 crianças,

de seis a 17 anos de idade, foram randomizados para receber placebo (n=50), lurasidona 20 mg/d (n=49) ou lurasidona 60 mg/d (n=51). Todos os participantes preencheram os critérios do DSM-IV-TR para TEA e apresentavam sintomas de irritação. O manejo da irritação, aferida por escala psicométrica específica, foi o desfecho principal do estudo. Depois de seis semanas de tratamento, a lurasidona não diferiu do placebo no que tange eficácia; foi, contudo, responsável por eventos adversos importantes: vômitos foram relatados por 28% dos participantes em uso de lurasidona 60 mg ao dia, por 8% dos participantes em uso de lurasidona 20 mg ao dia e por 4% dos participantes em uso de placebo; e sonolência (18%, 6% e 4%, respectivamente).

Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em agosto de 2022, e na posologia prescrita, elaborou-se a tabela acima.
Não foram encontrados estudos, tanto nacionais quanto internacionais, explorando a custo-efetividade da lurasidona no tratamento de crianças e adolescentes com diagnóstico de THB e de TEA.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE LURASIDONA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O presente parecer desfavorável justifica-se fundamentalmente pela ausência de estudos garantindo a segurança do fármaco, bem como incerteza acerca da eficácia do medicamento no tratamento de sintomas comportamentais em pacientes com diagnóstico de TEA.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Augustyn M. Autism spectrum disorder: Terminology, epidemiology, and pathogenesis. Date Inc Updat Jan 17 2020 Httpswww Uptodate Comcontentsautism-Spectr-Disord--ThebasicAccessed Sept 5 2017. 2020;
2. Baxter AJ, Brugha T, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. Psychol Med. 2015;45(3):601–13.
3. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Soczynska JK, Szpindel I, Bilkey TS, Almagor D, et al. The effect of lisdexamfetamine dimesylate on body weight, metabolic parameters, and attention deficit hyperactivity disorder symptomatology in adults with bipolar I/II disorder. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2013;28(5):421–7.
4. 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.
5. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.

6. Merikangas KR, Jin R, He JP, 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.
7. Trisha Suppes. Bipolar disorder in adults: Clinical features. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Weissman L, Patterson MC. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Pharmacologic interventions.
15. Ministério da Saúde. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo. [Internet]. 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_reabilitacao_pessoa_autismo.pdf
16. Ministério da Saúde. Linha de Cuidado para Atenção às Pessoas com Transtorno do Espectro do Autismo e suas Famílias na Rede de Atenção Psicossocial do Sistema Único de Saúde. [Internet]. 2015. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/linha_cuidado_atencao_pessoas_transtorno.pdf
17. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo. [Internet]. 2016 mar [citado 4 de abril de 2020]. Report No.: PORTARIA No 324. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/01/Portaria-324-de-31-de-mar--o-de-2016.pdf
18. Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, Wichers RH, Charman T, King BH, et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol (Oxf). 2018;32(1):3–29.
19. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. Pediatrics. 2004;114(5):e634–41.
20. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol. 2011;53(9):783–92.
21. Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). Cochrane Database Syst Rev. 2013;(8).
22. Hirsch LE, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). Cochrane Database Syst Rev. 2016;(6).
23. Jahromi LB, Kasari CL, McCracken JT, Lee LS, Aman MG, McDougle CJ, et al. Positive effects of methylphenidate on social communication and self-regulation in children with

pervasive developmental disorders and hyperactivity. J Autism Dev Disord. 2009;39(3):395–404.
24. 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
25. Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Choosing treatment. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
26. Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Efficacy and adverse effects of second-generation antipsychotics. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
27. Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Efficacy and adverse effects of antidepressants. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
28. 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
29. Azhar Y, Shaban K. Lurasidone. Em: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2019.
30. 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.
31. Loebel A, Siu C, Rajagopalan K, Pikalov A, Cucchiaro 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.
32. Loebel A, Xu J, Hsu J, Cucchiaro J, Pikalov A. The development of lurasidone for bipolar depression. Ann N Y Acad Sci. 2015;1358(1):95–104.
33. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Glossary [Internet]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/glossary
34. Loebel A, Cucchiaro 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.
35. Loebel A, Cucchiaro 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.
36. Suppes T, Calabrese JR, Silva R, Kroger H, Cucchiaro 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). Em NATURE PUBLISHING GROUP MACMILLAN BUILDING, 4 CRINAN ST, LONDON N1 9XW, ENGLAND; 2013. p. S533–4.
37. Findling R, Chiu YY, Silva R, Goldman R, Jin F, Pikalov A, et al. Pharmacokinetic and safety evaluation of lurasidone in pediatric patients with psychiatric disorders. Eur Psychiatry. 2015;30(S1):1–1.
38. McClellan L, Dominick KC, Pedapati EV, Wink LK, Erickson CA. Lurasidone for the treatment of irritability and anger in autism spectrum disorders. Expert Opin Investig Drugs. 2017;26(8):985–9.

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 médico (Evento 1, LAUDO10, Página 1), o caso em tela, com 17 anos de idade, possui diagnóstico de Transtorno de Humor Bipolar e de Transtorno do Espectro do Autismo. Apresenta quadro grave e de difícil controle, com risco de auto e hétero-agressão. Fez uso de múltiplos fármacos previamente, sem maiores detalhes acerca da dose otimizada, do tempo de uso e do motivo de interrupção, com exceção da clozapina, interrompida por miocardite. Atualmente, encontra-se em uso de lurasidona 160 mg ao dia.

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é uma disfunção biológica do desenvolvimento do sistema nervoso central caracterizada por déficits na comunicação e interação social com padrão de comportamentos e interesses restritos e repetitivos. Os sintomas estão presentes em fase bem precoce, mas usualmente se tornam aparentes quando se iniciam as demandas por interação social. A apresentação clínica e o grau de incapacidade são variáveis e podem estar presentes outras condições comórbidas, como epilepsia, retardo mental e transtorno do déficit de atenção (1). A prevalência global é estimada em 7,6:1.000 e é mais comum em meninos (2).

O Transtorno de Humor Bipolar (THB) é uma doença psiquiátrica caracterizada por episódios de mania ou de hipomania e de depressão (3,4). O episódio de mania clássica envolve humor elevado e eufórico, marcado por desinibição e expansividade a despeito de normais 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 (falta de prazer). 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 (5). Podem ocorrer pensamentos de ruína que, quando impassíveis, são denominados de delírios. Globalmente, o THB possui prevalência estimada de 2,4% ao longo da vida - ou seja, trata-se de uma doença relativamente comum (6). 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 (7). A maioria dos pacientes apresenta-se, inicialmente, em episódio depressivo (8). Normalmente, episódios de mania, hipomania e depressão consomem cerca de metade da vida do paciente diagnosticado com THB (9,10) de forma que, em um terço do tempo, são incapazes de manter atividades laborais (11). Mesmo quando assintomáticos, há redução na qualidade de vida quando comparados à população em geral (12). 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 (13). Estimou-se que, globalmente, o custo anual por pessoa com diagnóstico de THB varia de US$ 1.904 a US$ 33.090.

O tratamento do indivíduo com TEA deve ser altamente individualizado, levando em consideração idade, grau de limitação, comorbidades e necessidades de cada paciente (14–16). O objetivo deve ser maximizar a funcionalidade e aumentar a qualidade de vida. Embora não haja cura, a intervenção precoce e intensiva está associada com melhor prognóstico.

A base do tratamento envolve intervenções comportamentais e educacionais, usualmente orientadas por equipe multiprofissional. As diretrizes para o cuidado da pessoa com TEA do Ministério da Saúde preconizam o Projeto Terapêutico Singular (PTS) como a orientação geral para o manejo desses pacientes (15). O PTS deve envolver profissionais/equipes de referência

com trabalho em rede e pluralidade de abordagens e visões, levando em consideração as necessidades individuais e da família, os projetos de vida, o processo de reabilitação psicossocial e a garantia de direitos.

O tratamento medicamentoso limita-se ao controle de sintomas associados, como a irritabilidade, sempre após intervenções comportamentais focais mostrarem-se insuficientes (14,15). Mesmo nesse caso, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo, o uso de medicamento deve ser associado a intervenções psicossociais (17). Naqueles pacientes que necessitarão de tratamento medicamentoso, o PCDT recomenda o uso de risperidona para controle da agressividade. Ganho de peso excessivo, sintomas extrapiramidais ou outros efeitos adversos que tenham impacto relevante na saúde e qualidade de vida dos pacientes ou familiares podem justificar a suspensão da risperidona, contanto que representem risco maior do que o beneficio atingido pela redução do comportamento agressivo.

Para tratamento de condições associadas, como depressão e ansiedade, generalizam-se dados de pacientes sem diagnóstico de TEA (18). Com relação aos sintomas de ansiedade especificamente, há evidências de alívio com o medicamento risperidona (19). Para tratamento de insônia em pacientes com TEA, sugere-se uso de melatonina (20).

O tratamento medicamentoso para os sintomas de base do TEA (ou seja, déficits em comunicação e interação social, bem como padrões de interesse restritos e repetitivos) segue controverso (18). Revisão Cochrane concluiu que não há evidência para embasar tratamento com antidepressivos (21). Em contrapartida, sugere-se que o fármaco aripiprazol possa atenuar comportamento estereotipado (22) e que o metilfenidato atenue sintomas atencionais em pacientes com TEA (23).

Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, o tratamento de THB varia conforme o curso da doença (24). Para episódio depressivo recomenda-se, como primeira linha de tratamento, carbonato de lítio em monoterapia. 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. Em paralelo, para o tratamento de mania aguda, recomenda-se como primeira linha de tratamento o lítio, considerado o fármaco mais bem avaliado no tratamento do THB. Como alternativa, sugerem-se os antipsicóticos em monoterapia ou associados a estabilizadores de humor - entre eles, a olanzapina, a quetiapina, a risperidona, o aripiprazol e a ziprasidona. Depois da remissão do quadro agudo, 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 (4,25–28).