

Nota Técnica 96119

Data de conclusão: 19/09/2022 17:50:07

Paciente

Idade: 57 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Jaguari/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 Santiago

Tecnologia 96119

CID: F25 - Transtornos esquizoafetivos

Diagnóstico: Transtorno Esquizoafetivo

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 40mg, tomar 01 comprimido, via oral, à noite, contínuo.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: há múltiplos agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como fluoxetina, amitriptilina e sertralina. Ademais, conforme consta em Protocolo Clínico de Transtorno Esquizoafetivo, há antipsicóticos tanto de uso oral quanto de uso intramuscular disponíveis pelo SUS [\(2\)](#). 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? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: há uma alternativa similar (Lutab®)

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 [\(15\)](#). Sabe-se, contudo, que interage com receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos [\(16\)](#). Foi, inicialmente, aprovada pela Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, para o tratamento de adultos com esquizofrenia [\(15\)](#). 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) [\(17,18\)](#). 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 [\(20\)](#), 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 [\(21,22\)](#). Por fim, um estudo aberto permitiu que os pacientes de todos os três ensaios continuassem o tratamento com lurasidona por mais 6 meses [\(17\)](#). 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 a presente nota técnica, buscou-se evidências acerca da eficácia e segurança da lurasidona para tratamento de Transtorno Esquizoafetivo por meio da busca (lurasidone) AND (schizoaffective) na plataforma PubMed, realizada em 23 de Agosto de 2022. Não foram identificadas revisões sistemáticas ou meta-análises. Encontrou-se apenas um ensaio clínico comparando a eficácia e a segurança da lurasidona com a ziprasidona (antipsicótico atípico disponível no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Estado). Foram incluídos participantes adultos com diagnóstico há, pelo menos, seis meses de Transtorno Esquizoafetivo ou de Esquizofrenia. Eles foram randomizados, com cegamento, em dois grupos: lurasidona 120 mg ao dia (150 participantes) e ziprasidona 160 mg ao dia (151 participantes). Ambos os antipsicóticos mostraram-se igualmente eficazes. Ademais, eventos adversos relacionados à ganho de peso e a alterações no perfil lipídico, características dos antipsicóticos atípicos, ocorreram na mesma frequência nos grupos tratados com ziprasidona e com lurasidona.

Tendo em vista as semelhanças entre os diagnósticos, optou-se por generalizar dados de pacientes com diagnóstico de Esquizofrenia. Revisão sistemática e meta-análise em rede, publicada no periódico Lancet em 2019, investigou a eficácia e tolerabilidade de 32 medicamentos antipsicóticos (entre eles, a lurasidona e as alternativas disponíveis pelo SUS)

utilizados no tratamento de esquizofrenia (23). Foram incluídos 402 estudos, totalizando 53.463 participantes. Com relação à redução global de sintomas associados à esquizofrenia, a lurasidona mostrou-se igualmente eficaz ao haloperidol, à risperidona, à olanzapina e à clozapina - opções fornecidas pelo SUS. Com relação aos eventos adversos metabólicos (como ganho de peso, glicemia e colesterolemia), a lurasidona exibiu perfil semelhante à risperidona (24,25).

Nessa linha, destacam-se dois ensaios clínicos randomizados. Loebel e colaboradores (2013) compararam a eficácia e segurança da lurasidona com a quetiapina por meio de ensaio clínico, randomizado e duplo-cego de não-inferioridade, que incluiu 292 participantes (26). A lurasidona foi considerada não inferior à quetiapina na prevenção de recaídas em 12 meses de seguimento: a probabilidade de recaída foi de 23,7% com lurasidona em comparação com 33,6% com quetiapina; razão de risco de 0,73 com intervalo de confiança de 95% de 0,41 a 1,29 (P=0,280).

Citrome e colaboradores (2012) analisaram a segurança e tolerabilidade em longo prazo da lurasidona no tratamento da esquizofrenia (27). Para isso, realizaram um ensaio clínico randomizado e duplo-cego. Pacientes ambulatoriais adultos (n=427), clinicamente estáveis, com diagnóstico de esquizofrenia foram randomizados (2:1) para receber tratamento com lurasidona, em dosagem flexível uma vez ao dia (40-120 mg), ou risperidona (2-6 mg). As taxas de recaída foram semelhantes. Contudo, pacientes tratados com lurasidona apresentaram mais frequentemente náusea (16,7 versus 10,9%), insônia (15,8 versus 13,4%) e sedação (14,6 versus 13,9%) quando comparado à risperidona. As taxas de interrupção do tratamento por todas as causas foram maiores para lurasidona do que com risperidona.

Após consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em Agosto de 2022, com base na posologia prescrita, elaborou-se a tabela acima.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade no contexto do SUS. A Agência Canadense de Drogas e Tecnologias em Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ou CADTH) recomenda reembolso apenas para casos em que se comprove refratariedade, ou toxicidade inaceitável, a medicamentos antipsicóticos mais baratos (28).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: espera-se eficácia e segurança equiparável às alternativas disponíveis no SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE LURASIDONA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Trata-se de um paciente com doença crônica, grave e de difícil manejo para a qual existem múltiplas alternativas terapêuticas disponíveis pelo SUS. Com base nas informações descritas em laudo médico, o caso em tela não exauriu as opções terapêuticas disponíveis no SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

- Referências bibliográficas:**
1. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
 2. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Esquizoafetivo [Internet]. 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/TranstornoEsquizoafetivo.pdf>
 3. Tondo L, Vázquez G, Baethge C, Baronessa C, Bolzani L, Koukopoulos A, et al. Comparison of psychotic bipolar disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia: an international, multisite study. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;133(1):34–43.
 4. World Health Organization. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision. 2004;
 5. Essali A, Haasan NA, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1).
 6. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2001;158(4):518–26.
 7. Tuunainen A, Wahlbeck K. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2).
 8. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2006;32(4):715–23.
 9. Cipriani A, Boso M, Barbui C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3).
 10. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2000;
 11. Gigante AD, Lafer B, Yatham LN. Long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of bipolar disorder. *CNS Drugs*. 2012;26(5):403–20.
 12. Samalin L, Nourry A, Charpeaud T, Llorca PM. What is the evidence for the use of second-generation antipsychotic long-acting injectables as maintenance treatment in bipolar disorder? *Nord J Psychiatry*. 2014;68(4):227–35.
 13. Correll CU, Citrome L, Haddad PM, Lauriello J, Olfson M, Calloway SM, et al. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: evaluating the evidence. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(suppl 3):1–24.
 14. Lähteenvuo M, Tanskanen A, Taipale H, Hoti F, Vattulainen P, Vieta E, et al. Real-world effectiveness of pharmacologic treatments for the prevention of rehospitalization in a Finnish nationwide cohort of patients with bipolar disorder. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(4):347–55.
 15. Azhar Y, Shaban K. Lurasidone. Em: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2019.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Glossary [Internet]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/glossary>

20. 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.
21. 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.
22. 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). In: NATURE PUBLISHING GROUP MACMILLAN BUILDING, 4 CRINAN ST, LONDON N1 9XW, ENGLAND; 2013. p. S533–4.
23. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 2019;394(10202):939–51.
24. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(1):64–77.
25. Feng Y, Shi J, Wang L, Zhang X, Tan Y, Zhao J, et al. Randomized, double-blind, 6-week non-inferiority study of lurasidone and risperidone for the treatment of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;74(6):336–43.
26. Loebel A, Cucchiaro J, Xu J, Sarma K, Pikalov A, Kane JM. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study. *Schizophr Res*. 2013;147(1):95–102.
27. Citrome L, Cucchiaro J, Sarma K, Phillips D, Silva R, Tsuchiya S, et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27(3):165–76.
28. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Lurasidone for Schizophrenia. [Internet]. 2013. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0331_complete_Latuda_Dec-24-13.pdf

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 9, ATESTMED2, Página 1), a parte autora possui diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo. Atualmente, encontra-se em uso de duloxetine 60 mg ao dia, de lurasidone 40 mg ao dia e de clorpromazina 100 mg ao dia, com excelente resposta. Descreve-se, sem maiores detalhes, uso prévio de fluoxetina, de sertralina, de amitriptilina e de imipramina.

O Transtorno Esquizoafetivo apresenta prevalência estimada de 0,3% na população (1,2). Trata-se de uma entidade nosológica controversa por compartilhar inúmeras características com Esquizofrenia e com Transtornos de Humor (3). De fato, muitos estudos acerca da Esquizofrenia também englobam pacientes com diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo (2). Segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID 10), elaborada pela Organização

Mundial de Saúde (OMS), o diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo pressupõe a ocorrência simultânea de sintomas tanto para o diagnóstico de Esquizofrenia e quanto para diagnóstico de Transtorno de Humor sem, contudo, exibir critérios o bastante para se estabelecer diagnóstico nem de Esquizofrenia nem de Transtorno de Humor (4). Em contraste, no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), o Transtorno Esquizoafetivo caracteriza-se pela ocorrência de episódios mania ou depressão e de sintomas da fase ativa da esquizofrenia (como psicose), antecédidos ou seguidos de pelo menos duas semanas de delírios ou alucinações sem sintomas proeminentes de humor (1).

Embora guarde importantes semelhanças com a Esquizofrenia, no Transtorno Esquizoafetivo os sintomas tendem a ser menos graves e menos persistentes, acarretando em menor impacto no funcionamento social do paciente (1). Ainda assim, para pacientes com diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo, o risco de suicídio ao longo da vida é de 5%.

Divulgado pelo Ministério da Saúde em 2014, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Esquizoafetivo ratifica que agentes antipsicóticos, associados ou não a estabilizadores de humor, são medicamentos de primeira linha no tratamento de Transtorno Esquizoafetivo (5–9). Em caso de falha terapêutica, sugere-se segunda tentativa com outro antipsicótico. Na refratariedade de dois antipsicóticos, recomenda-se o uso de clozapina. Em estudos comparativos entre antipsicóticos, clozapina apresentou superioridade evidente .

Ainda em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Esquizoafetivo, coloca-se que na impossibilidade de adequada adesão à medicação de uso oral, pode-se trocar para fármaco injetável de uso mensal: o decanoato de haloperidol (2). O uso de antipsicóticos injetáveis objetiva facilitar adesão ao tratamento medicamentoso. Estima-se que entre 10 e 60% de pacientes diagnosticados com Transtorno Esquizoafetivo não utilizam adequadamente o tratamento prescrito (10). A irregularidade no uso de medicamentos aumenta risco de recaídas, de suicídio e de internações (11–13). De fato, a troca de medicamentos de uso diário para uso mensal – ou seja, de uso oral para uso injetável – foi associada a menor número de recaídas e de internações (13,14).