Nota Técnica 98280

Data de conclusão: 30/09/2022 14:26:41

Paciente

Idade: 59 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/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 Porto Alegre

Tecnologia 98280

CID: G47.1 - Distúrbios do sono por sonolência excessiva [hipersonia]

Diagnóstico: G47.1; F 31.1; F90.0

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: HEMITARTARATO DE ZOLPIDEM

Via de administração: VO

Posologia: 10 mg, 1 comprimido ao dia

Uso contínuo? -

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: HEMITARTARATO DE ZOLPIDEM

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: clonazepam, diazepam, além de antidepressivos e anticonvulsivantes.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: HEMITARTARATO DE ZOLPIDEM

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: HEMITARTARATO DE ZOLPIDEM

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: HEMITARTARATO DE ZOLPIDEM

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Zolpidem é um medicamento hipnótico não-benzodiazepínico (droga Z), cujo mecanismo de ação depende da interação com receptores GABAérgicos - principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (13). Caracteriza-se pelo rápido início de ação, útil na indução do sono (14). Por esse motivo, é indicado no tratamento de curta duração (menos de 16 semanas) de insônia aguda e crônica.
Foram encontradas múltiplas revisões sistemáticas com metanálise comparando a eficácia do zolpidem com placebo em adultos com diagnóstico de insônia (15–19). Por exemplo, publicada em 2017, uma revisão sistemática de dados submetidos ao U.S. Food and Drug Administration avaliou a efetividade de hipnóticos não-benzodiazepínicos (eszopiclona, zaleplon e zolpidem) (20). Foram incluídos exclusivamente ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e paralelos controlados por placebo. Treze estudos, totalizando 4.378 participantes, foram incluídos. As drogas Z reduziram a latência de sono aferida tanto pelo exame polissonografia quanto pelos participantes de forma subjetiva (diferença de média ponderada padronizada de -0,36, intervalo de confiança de 95% de -0,57 a -0,16 e diferença de média ponderada padronizada de -0,33, intervalo de confiança de 95% de -0,62 a -0,04, respectivamente), o que representa uma redução da latência do sono de 22 minutos (–33 a –11 minutos). Concluiu-se que o tamanho de efeito é reduzido e que, provavelmente, não representaria ganho em desfechos clinicamente relevantes, como qualidade de vida.
Para justificar o custo, o zolpidem deveria mostrar-se superior às alternativas disponíveis pelo SUS, como os benzodiazepínicos. Em estudo observacional alemão, questionou-se uma amostra aleatória de 1.350 médicos clínicos e 600 farmacêuticos clínicos acerca de diferenças de efetividade e tolerabilidade de hipnóticos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos (21). Conforme impressão dos clínicos, não há diferença de efetividade, mas os hipnóticos não-benzodiazepínicos foram mais comumente associados a sintomas de abstinência. Nessa linha, revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados comparou hipnóticos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos (22). Foram incluídos 24 estudos, somando 3.909 participantes. Após comparações diversas, não foram encontradas diferenças em latência do sono, duração total do sono, qualidade do sono e eventos adversos entre as classes de hipnóticos.
A eficácia comparativa e de longo prazo de hipnóticos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos no tratamento de insônia é incerta (16). Há, contudo, certeza acerca de eventos adversos decorrentes do uso de hipnóticos por mais de seis meses. Por exemplo, revisão sistemática e meta-análise investigou associação entre hipnóticos não-benzodiazepínicos e fraturas (23). Com base em 14 estudos, que somam 830.877 participantes, concluiu-se que hipnóticos não-benzodiazepínicos associam-se a risco aumentado de fraturas (razão de chances 1,63; IC95% 1,42 a 1,87). Questiona-se, ainda, a possibilidade de dano cognitivo associado ao uso crônico de hipnóticos não-benzodiazepínicos (24,25).
Foi realizada consulta à tabela CMED e considerando os dados de prescrição juntados ao processo, elaborada a tabela acima.
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade avaliando o uso de zolpidem no tratamento de insônia no contexto brasileiro. O National Institute for Health and Care Excellence, do governo britânico, recomenda que, devido à falta de evidências convincentes indicando maior eficácia de zolpidem quando comparado aos hipnóticos benzodiazepínicos, o

medicamento com o menor custo de compra (levando em consideração a dose diária necessária e o preço do produto por dose) seja prescrito (26).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução da latência do sono em cerca de 20 minutos, com eficácia equivalente às alternativas disponíveis pelo SUS e riscos importantes decorrentes do uso prolongado.

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

Conclusão

Tecnologia: HEMITARTARATO DE ZOLPIDEM

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Conforme exame das evidências científicas, há múltiplas alternativas medicamentosas para o manejo de insônia. Dentre elas, opções disponibilizadas pelo SUS. Nessa linha, frisa-se que o caso em tela não esgotou as opções medicamentosas disponibilizadas pelo SUS. À possibilidade de uso das alternativas disponíveis pelo SUS, somam-se incertezas quanto à segurança do tratamento prescrito em longo prazo.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Bonnet M, Arand D. Evaluation and diagnosis of insomnia in adults. UpToDate [Internet]. 2020 [citado 1o de fevereiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-diagnosis-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
2. Bonnet MH, Arand DL. Risk factors, comorbidities, and consequences of insomnia in adults [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 1o de fevereiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-comorbidities-and-consequences-of-insomnia-in-adults/print?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
3. Thorpy M. International classification of sleep disorders. Em: Sleep disorders medicine. Springer; 2017. p. 475–84.
4. Morin CM, Bélanger L, LeBlanc M, Ivers H, Savard J, Espie CA, et al. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. Arch Intern Med. 2009;169(5):447–53.
5. Ji X, Ivers H, Savard J, LeBlanc M, Morin CM. Residual symptoms after natural remission of insomnia: associations with relapse over 4 years. Sleep. 2019;42(8):zsz122.
6. Winkelman JW, Benca R, Eichler A. Overview of the treatment of insomnia in adults [Internet]. UpToDate, Waltham, MA. 2020 [citado 1o de fevereiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
7. David N Neubauer. Pharmacotherapy for insomnia in adults [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 1o de fevereiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
8. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep

Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(2):307–49.
9. Mysliwiec V, Martin JL, Ulmer CS, Chowdhuri S, Brock MS, Spevak C, et al. The management of chronic insomnia disorder and obstructive sleep apnea: synopsis of the 2019 US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense clinical practice guidelines. Ann Intern Med. 2020;172(5):325–36.
10. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res. 2017;26(6):675–700.
11. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, Dijk DJ, Espie A, Espie C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: an update. J Psychopharmacol (Oxf). 2019;33(8):923–47.
12. Ree M, Junge M, Cunnington D. Australasian Sleep Association position statement regarding the use of psychological/behavioral treatments in the management of insomnia in adults. Sleep Med. 2017;36:S43–7.
13. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
14. Dang A, Garg A, Rataboli PV. Role of zolpidem in the management of insomnia. CNS Neurosci Ther. 2011;17(5):387–97.
15. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(2):307–49.
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Clinical Evaluation of Interventions for the Management of Insomnia: A Review of Reviews. [Internet]. 2020. Disponível em:https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/op0527_insomnia_clinical-evaluation-corrected.pdf
17. Brasure M, MacDonald R, Fuchs E, Olson C, Carlyle M, Diem S, et al. Management of Insomnia Disorder. Comparative Effectiveness Review no. 159.(Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under contract HHSA 290-2012-00016-I.) AHRQ Publication no. 15 (16)-EHC027-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; December 2015. AHRQ Publ. 2016;(15):16.
18. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. Manifestations and management of chronic insomnia in adults: Summary. AHRQ Evid Rep Summ. 2005;
19. Soldatos CR, Dikeos DG, Whitehead A. Tolerance and rebound insomnia with rapidly eliminated hypnotics: a meta-analysis of sleep laboratory studies. Database Abstr Rev Eff DARE Qual-Assess Rev Internet. 1999;
20. Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, Klonizakis M, Siriwardena AN. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. Bmj. 2012;345.
21. Hoffmann F. Benefits and risks of benzodiazepines and Z-drugs: comparison of perceptions of GPs and community pharmacists in Germany. GMS Ger Med Sci. 2013;11.
22. Dündar Y, Boland A, Strobl J, Dodd S, Haycox A, Bagust A, et al. Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess Winch Engl. 2004;8(24):iii–x.
23. Treves N, Perlman A, Kolenberg Geron L, Asaly A, Matok I. Z-drugs and risk for falls and fractures in older adults—a systematic review and meta-analysis. Age Ageing. 2018;47(2):201–8.
24. Stranks EK, Crowe SF. The acute cognitive effects of zopiclone, zolpidem, zaleplon, and eszopiclone: a systematic review and meta-analysis. J Clin Exp Neuropsychol. 2014;36(7):691–700.
25. Gunja N. In the Zzz zone: the effects of Z-drugs on human performance and driving. J Med

Toxicol. 2013;9(2):163–71.
26. National Institute for Health and Care Excellence. Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia. [Internet]. 2004. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta77

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 3, PROCJUDIC1, Página 21), a parte autora possui diagnóstico de Transtorno Afetivo Bipolar, comórbido à Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade e à distúrbio do sono com sonolência excessiva durante o dia, de humor deprimido e de dificuldade de concentração. Por esse motivo, em laudo de maio de 2020, consta que fazia uso dos medicamentos modafinil 400 mg ao dia, escitalopram 10 mg ao dia e de bupropiona 300 mg ao dia (Evento 3, PROCJUDIC1, Página 25 e Evento 3, PROCJUDIC8, Página 47). Contudo, "optou-se por trocar" por venlafaxina 300 mg ao dia, zolpidem 10 mg à noite e lisdexanfetamina 30 mg ao dia (Evento 3, PROCJUDIC10, Página 36). O presente parecer técnico versará sobre a utilização do zolpidem para o tratamento de insônia.
A insônia é uma das queixas mais frequentemente encontradas em consultório médico (1). As estimativas de prevalência variam de acordo com a definição de insônia utilizada: em pesquisas transversais de pacientes ambulatoriais, entre um terço e dois terços dos adultos referem sintomas de insônia de qualquer gravidade, enquanto que entre 10 e 15% relataram insônia crônica com consequências diurnas (2).
A insônia pode ser classificada em aguda ou de ajustamento, quando tem duração limitada a alguns dias ou poucas semanas (necessariamente menos de três meses), e crônica, quando acontece, pelo menos, três vezes na semana por mais de três meses (3). Enquanto que a insônia aguda normalmente associa-se a episódios de estresse, a insônia crônica usualmente é secundária a outras patologias, como doenças psiquiátricas (como TDM) ou neurológicas (como o AVC).
Para o diagnóstico de insônia, além da dificuldade de iniciar ou de manter o sono, o paciente deve referir prejuízo em suas atividades diárias (1). Por exemplo, fadiga, sonolência diurna, dificuldade de concentração, irritabilidade, perda de motivação, hiperatividade, agressividade ou preocupação excessiva com o sono.
A insônia é uma condição persistente e recorrente: estudo observacional incluindo 388 adultos com insônia evidenciou duração de, pelo menos, um ano em 74% deles (4). Dentre aqueles com resolução do episódio de insônia, 50% apresentaram recorrência ao longo de quatro anos de seguimento (5).
O tratamento de insônia se dá por meio da identificação e tratamento da causa de base (6). Por exemplo, o uso de estimulantes, como metilfenidato, pode interferir no sono e, nesse caso, o ajuste de dose ou retirada tende a resolver o quadro de insônia. Para o tratamento de insônia crônica, recomenda-se, como primeira linha, a terapia cognitivo-comportamental. Segue-se o tratamento farmacológico (7). Há quatro categorias de medicamentos disponíveis, conforme seus mecanismos de ação: 1- agonistas do receptor de benzodiazepina (clonazepam, diazepam, mas também eszopiclona, zaleplon e zolpidem), 2- antagonistas duplos do receptor de orexina (por exemplo, o suvorexant), 3- antagonistas do receptor de histamina (como a doxepina em baixa dose), e 4- agonistas do receptor de melatonina (por exemplo, o ramelteon). Apenas os agonistas do receptor de benzodiazepina (em especial o clonazepam e o diazepam)

estão disponíveis no SUS. Embora off label, diretrizes internacionais sugerem uso de medicamentos sedativos, como a trazodona e a pregabalina, em baixas doses para o tratamento de insônia (8–12).