

NOTA TÉCNICA 3207IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Desembargador Dr. Fernando de Vasconcelos Lins

PROCESSO Nº.:10000222489213001.

CÂMARA/VARA:20ª CÂMARA CÍVEL

COMARCA:- 2ª INSTÂNCIA --

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: IJCM

IDADE:28 anos

PEDIDO DA AÇÃO: SPRAVATO (cloridrato de escetamina)

DOENÇA(S) INFORMADA(S):F332

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Depressão/ideação suicida

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG- 59645

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0003207

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

O medicamento é de uso domiciliar ou de uso hospitalar/ambulatorial?

R: Ambulatorial

O medicamento consta do rol de cobertura obrigatória pelos planos de saúde, editado pela ANS?

R: Não

Caso negativo, existem outros medicamentos igualmente eficazes para o tratamento da parte autora, e, não havendo, o medicamento solicitado (Spravato) possui comprovada eficácia para patologia da requerente?

R: Existem medicamentos para tratamento depressão com eficácia comprovada . Spravato é uma medicação nova, permanecem dúvidas em relação à duração e frequência do tratamento, bem como ao potencial de

dependência, mas é uma nova opção de tratamento .

E, ainda, existe recomendação da Conitec ou de órgão de avaliação de tecnologias em saúde com renome internacional para uso de tal medicamento para o quadro em análise?

R: Não

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Esketamine for treatment resistant depression(dados copilados)

Introdução: A Depressão Resistente ao Tratamento (DTR) é uma condição comum e onerosa com resultados ruins e poucas opções de tratamento. A escetamina é o enantiômero S da cetamina e foi recentemente aprovada pela FDA nos Estados Unidos para o tratamento da depressão que não respondeu aos testes de dois ou mais antidepressivos. Áreas abrangidas: Esta revisão discutirá brevemente as opções de tratamento atuais para TRD e, em seguida, revisará a esketamina. A literatura relevante foi identificada por meio de pesquisas em bancos de dados on-line e os dados de ensaios clínicos foram fornecidos pela Janssen Pharmaceuticals. A farmacologia, incluindo cinética e dinâmica, é discutida e, em seguida, os dados clínicos relativos à eficácia e segurança da esketamina dos ensaios de Fase 2-3 são revisados. Opinião de especialistas: Na opinião de especialistas, os autores discutem vários fatores, incluindo paciente, médico e fatores sociais que influenciarão o uso de esketamina. Embora a eficácia da escetamina em comparação com o uso off-label de cetamina racêmica permaneça incerta, tanto a aprovação da escetamina para uso em TRD quanto os dados de segurança de longo prazo podem posicioná-la preferencialmente acima da cetamina racêmica, embora fatores como custos e requisitos de monitoramento possam limitar seu uso . Embora permaneçam dúvidas em relação à duração e frequência do tratamento, bem como ao potencial de dependência, a escetamina é uma nova opção de tratamento que oferece uma nova esperança

As evidências que sustentam a aprovação da esketamina pela FDA vieram de quatro ensaios randomizados controlados por placebo; três avaliados curtos eficácia a termo (uma em pessoas com mais de 65 anos) e uma esketamina tratamento de manutenção.⁷⁻¹⁰ Os ensaios de curto prazo compararam quatro semanas de injeção intra nasal esketamina (duas vezes por semana) com placebo após uma introdução fase observacional para confirmar a resistência ao tratamento. Depois randomização, os participantes foram transferidos para outro antidepressivo mais esketamina ou placebo. Resultado primário foi a mudança na Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), a escala de avaliação clínica padrão-ouro para depressão. Os desfechos secundários incluíram resposta ($\geq 50\%$ de queda na pontuação MADRS) e remissão (MADRS ≤ 12). Um dos dois ensaios em pessoas com menos de 65 anos mostrou uma significativamente maior redução na pontuação MADRS naqueles que receberam esketamina

.8

Análises agrupadas de ambos os ensaios mostraram benefícios significativos associados à esketamina, incluindo alteração no MADRS e taxa de resposta, mas não de remissão.¹¹ No terceiro ensaio, a esketamina melhoraram os escores de depressão em uma magnitude semelhante àquela relatado na análise combinada, mas a melhora não foi significativamente diferente do observado com placebo.⁹ Uma mudança na pontuação MADRS de cerca de 2 é considerado o mínimo resposta clinicamente relevante. O tamanho do efeito relatado em um ensaio de esketamina positivo⁸ (uma diferença média na pontuação MADRS de cerca de 4) foi semelhante ao dos antidepressivos na depressão. **Notavelmente, a esketamina e a cetamina parecem exercer efeitos dentro um dia, enquanto os antidepressivos geralmente levam semanas.**

O estudo de manutenção testou a eficácia da esketamina mais antidepressivo em retardar a recaída em participantes com remissão ou respos-

ta durante tentativas anteriores de esketamina. esketaminareduziu a recaída em 51% entre as pessoas em remissão e 70% entre os respondedores com mais de 16 semanas. Mais eventos adversos foram relatados com esketamina, sendo o mais comum transitório disgeusia (distorção do paladar), vertigem, dissociação, sonolência, e tontura (incidência 20,4-27% v <7% com placebo).¹⁰ A maioria eventos adversos foram leves a moderados, observados logo após dosagem, e geralmente resolvidos no mesmo dia. Ensaios clínicos de longo prazo e dados de eficácia do “mundo real” agora são necessários para quantificar a duração da resposta, identificar o regime de tratamento mais seguro e eficaz, e avaliar tratamentos adjuvantes, incluindo psicoterapia.

Conclusões

Há uma necessidade em psiquiatria de novas opções de tratamento para TRD. Algumas das opções atuais incluem neuroestimulação e medicamentos adjuntos, ambos os quais podem carregar efeitos adversos. Novos antidepressivos visando o glutamato sistema oferece promessa como antidepressivos rápidos com um novo mecanismo. A entrada da esketamina no campo da psiquiatria vem logo após a empolgação inicial estudos sobre cetamina racêmica, que têm sido de curto prazo em natureza. Ficou claro que a cetamina tem propriedades antidepressivas, mas a segurança e a dosagem a longo prazo permanecem obscuras. Os dados da esketamina preencheram as lacunas que faltam na cetamina literatura. Até o momento, 3/5 estudos sobre esketamina atingiram todos os desfechos com resultados positivos, enquanto os outros dois falharam em atender endpoint, mas mostrou uma tendência favorável para o benefício. A falha em atingir o desfecho nesses estudos pode ter sido um reflexo do desenho do estudo (dosagem fixa vs flexível), potência e 8 J. SWAINSON ET AL. alta resposta placebo de um tratamento Da mesma forma, deve-se notar que os estudos com esketamina geralmente foram conduzidos em pacientes com depressão mais grave do que seria típico em estudos de fase 3 para antidepressivos aprovados pela FDA e medi-

camentos de tratamento adjuvante para depressão [79]Os dados de tolerabilidade e segurança parecem promissores, com dados agora estendendo-se por até um ano, que atualmente não estão disponíveis para própria cetamina. Até o momento, os dados sobre possíveis preocupações com toxicidade urinária e cognitiva são tranquilizadores. Como a esketamina é usada no mundo real, mais dados serão necessários em relação ao potencial viciante e eficácia no mundo real, bem como como a duração ideal do tratamento.

8. Opinião especializada

A esketamina oferece uma opção de tratamento excitante e inovadora para TRD. Dado que os ensaios foram conduzidos em pacientes gravemente deprimidos, a esketamina pode ser uma alternativa ou mesmo fornecer maior eficácia do que os medicamentos adjuvantes atualmente disponíveis. A natureza transitória dos efeitos colaterais da esketamina pode conferir uma vantagem sobre os efeitos colaterais metabólicos e extrapiramidais que podem estar associados a antipsicóticos atípicos comumente usados como adjuvantes do tratamento. Esta seção de comentários irá abordar a esketamina, seu uso e papel da perspectiva do paciente, o profissional, a sociedade e as implicações a longo prazo.

8.1. Considerações do paciente

A esketamina oferece aos pacientes com TRD uma opção que tem sido aprovado pela FDA e elimina a incerteza associada com cetamina racêmica usada em alguns ambientes clínicos. Embora acesso e custo podem desempenhar um papel para alguns pacientes, a eficácia dos dados de ensaios de esketamina fornecem esperança para a difícil tarefa de tratar pacientes com depressão. O estigma associado aos tratamentos de neuroestimulação pode levar o paciente a preferir esketamina como alternativa. Este tratamento é único porque causa vários efeitos colaterais psicológicos agudos, então os pacientes devem receber psicoeducação adequada antes do tratamento e cuidados de suporte durante tratamento. Embo-

ra a cetamina tenha sido usada para tratar a depressão em vários ambientes, por várias especialidades médicas, nossa experiência clínica é que os pacientes requerem e se beneficiam de suporte de saúde mental durante os tratamentos com cetamina e o mesmo padrão de atendimento seria recomendado para tratamentos com esketamina, de modo a minimizar qualquer risco de dano psicológico. **A escetamina não deve ser posicionada como uma panacéia para depressão resistente, mas potencialmente uma boa opção para tratamento de curto prazo** com resultados favoráveis por até um ano. Os efeitos colaterais de curto prazo tendem a ser transitórios natureza, provavelmente melhorando a aceitabilidade da carga de efeitos colaterais para os pacientes em comparação com outras opções de medicação adjuvante.

Clinicamente, os efeitos adversos da escetamina devem ser avaliados contra o alívio do fardo da depressão. Embora seja um agente promissor, a dosagem de esketamina e os efeitos colaterais a longo prazo permanecem desconhecidos. Além de um ano, o uso contínuo de esketamina deve ser considerada caso a caso, considerando os riscos e benefícios potenciais de continuar e interromper o tratamento. Essa avaliação deve levar em de conta fatores , como resposta individual, preferência, tolerabilidade, potencial de dependência e outras opções de tratamento.

8.2. Considerações do profissional

O papel dos agentes glutamatérgicos no tratamento da depressão foi anunciado opções de tratamento muito empolgantes para os médicos, mas existem controvérsia, mesmo entre os psiquiatras, quanto ao uso da cetamina na depressão. A declaração de consenso do Reino Unido de 2017 sobre cetamina para depressão sugere que ela seja usada apenas como parte de estudos de pesquisa, mas que usam fora dos estudos formais devem ser apoiada por uma segunda opinião do psiquiatra, incluir informações consentimento e incorporar uma coleção de dados de um

programa de monitoramento de humor [91]. A declaração de posição da Associação Psiquiátrica Americana sobre o uso de cetamina aponta para a falta de eficácia a longo prazo dados e fornece muitas sugestões criteriosas para o monitoramento do paciente [92]. Seria sensato que qualquer médico que prescrevesse esketamina também revisasse e implementasse as sugestões detalhadas lá.[92]. Rede Canadense de Transtornos de Humor e Ansiedade(CANMAT) colocou a cetamina IV como tratamento adjuvante de terceira linha para depressão em suas diretrizes de tratamento de transtorno bipolar de 2018 [93], mas as diretrizes de tratamento de depressão de 2016 ainda listam cetamina como um tratamento "experimental" [6], que limitou seu uso. Aprovação regulatória de esketamina para TRD com falha de dois ou mais antidepressivos ajudarão os médicos a oferecer um antidepressivo de ação rápida para populações menos resistentes ao tratamento, e pode diminuir a carga geral da doença se um agente glutamatérgico é usado no início do curso da doença.

Eficácia e tolerabilidade

A esketamina em comparação com a cetamina racêmica permanece incerta. Há discrepância na literatura sobre qual enantiômero (R ou S) oferece o melhor efeito antidepressivo e mais tolerabilidade. Tem havido um espectro de eficácia super promissora e, pelo menos, vezes abaixo do esperado em alguns dos ensaios clínicos. No entanto, agora existe um corpo de literatura para apoiar o uso contínuo de esketamina, enquanto os estudos de cetamina tendem a se concentrar apenas em infusões únicas ou uma série de 6-8 tratamentos. 'Manutenção' dados de tratamento para cetamina racêmica são limitados a ensaios que duram apenas algumas semanas, ou relatos de casos retrospectivos. A esketamina ensaios atingiram os objetivos do endpoint primário em três ensaios, mas falharam em alcançar o desfecho primário em outros dois. pode haver várias razões para isso. Primeiro, no ensaio de dose aguda TRANSFORM 1, os 84mg foi analisado antes da dose de 56 mg e falhou em separado do pla-

cebo. Como tal, a dose de 56 mg não oficialmente analisados, mas separou-se do placebo em 'análise exploratória'. Observou-se que os pacientes que receberam 84 mg foram provavelmente mais doentes do que o grupo de 56 mg. Da mesma forma, a TRANSFORM 3 estudo que analisou a população com mais de 65 anos também não conseguiu atingir seus pontos finais primários. Ainda assim, deve-se notar que os pacientes inscritos para esses estudos estavam gravemente doentes e é encorajando que haja dados positivos de curto prazo e de 1 ano com esketamina para esta população. Neste momento, estudos comparativos futuros com outros tratamentos adjuvantes para depressão, como antipsicóticos atípicos, são necessários. Finalmente, ensaios comparativos com diferentes formulações e entrega sistemas com escetamina e cetamina racêmica podem fornecer alguma clareza em alcançar muito mais precisão em pacientes focados tratamentos. Além disso, os ensaios da Fase 4 devem ser conduzidos para reunir dados de longo prazo para abordar segurança, eficácia, tolerabilidade e potencial viciante. Os médicos que prescrevem escetamina devem monitorar diligentemente os pacientes quanto a efeitos adversos e a resposta do paciente a facilitar a ponderação do risco/benefício do tratamento para cada paciente.

8.3. Considerações sociais

Embora as evidências do papel da cetamina no tratamento da depressão está crescendo, ainda há um mal-entendido considerável de uma perspectiva social sobre o seu papel terapêutico. Direção de aceitabilidade parece provavelmente ser ditada por sugestões sociais. Houve extensa cobertura da mídia e da mídia social sobre cetamina /esketamina devido à sua nova oferta de natureza antidepressiva alívio rápido do sofrimento, combinado com a controvérsia como substâncias de abuso potencial. A FDA adotou uma abordagem cautelosa e disponibilizou a esketamina através de sua distribuição restrita sistema, Sistema de Gestão de Avaliação de Risco, 'REMS'. A FDA também afirmou que a esketamina 'deve

ser administrada em um consultório médico onde o prestador de cuidados de saúde pode monitorar o paciente'. Essa distribuição restrita, embora estabelecida como uma proteção, pode limitar os profissionais de escolher isso como uma opção terapêutica devido a obstáculos práticos incapacidade de administrar tratamentos no ambiente de cuidados de saúde. O REMS para esketamina também pode criar um novo padrão de atendimento, desaprovando pesadamente prescrição de cetamina para consumo em qualquer forma. **Enquanto preocupações pois diversão e abuso não devem ser considerados levemente, o viciopotencial de cetamina ou esketamina pode ser considerado semelhante a outros medicamentos psiquiátricos comumente usados, como estimulantes ou benzodiazepínicos.**

8.4. visão de longo prazo

A aprovação da esketamina pela FDA traz uma nova opção de tratamento para a depressão resistente ao tratamento. Devido às múltiplas influências descritas anteriormente envolvendo paciente, médico e fatores sociais, haverá muitas questões em jogo determinando onde a própria esketamina acabará por se estabelecer dentro da prática psiquiátrica. Várias formulações de racêmico cetamina tem sido usada off-label por algum tempo para tratar depressão, mas este tratamento tem disponibilidade limitada dentro dos sistemas de saúde pública, ou limitados àqueles que podem cobrir o custo em ambientes privados. Com esketamina aprovado para a indicação TRD, parece provável que mais terceiros s pagadores podem cobrir o custo, embora seja mais caro do que a própria cetamina. Curiosamente, embora seja bem conhecido que a cetamina racêmica tem propriedades antidepressivas, esketamina foi estudada por Janssen apenas como adjuvante, acompanhado de uma mudança no antidepressivo. Os próprios antidepressivos carregam efeitos colaterais de longo prazo efeitos, incluindo ganho de peso e disfunção sexual. À medida que a esketamina começa a ser prescrita por psi-

quiatras, parece provável que experiência clínica pode ser obtida usando esketamina como monoterapia, particularmente no subconjunto de pacientes que tentaram quase todas as classes de antidepressivos com nenhum ou benefício limitado. Mais pesquisas, incluindo ensaios clínicos de Fase IV, devem ser concluídas para determinação dos efeitos a longo prazo da IN esketamina, que podem levar a direções terapêuticas futuras. A primeira aprovação de um antidepressivo de ação rápida é um desenvolvimento emocionante e é provável que seja seguido pelo desenvolvimento de outros agentes glutamatérgicos. Devido a limitações com entrega, parece provável que haverá um impulso para um agente oral que atua no sistema glutamato. Estudos futuros podem trazer mais entendimento quanto aos mecanismos de ação da esketamina e escetamina e pode orientar o medicamento direcionado desenvolvimento.

Conflitos de interesses

J Swainson recebeu honorários de palestras de Otsuka e Lundbeck e atuou em conselhos consultivos para Otsuka, Lundbeck e Janssen.

R Thomas, S Dursun e M Demas atuaram em conselhos consultivos para Janssen. C Chrenek recebeu honorários de orador de Otsuka e atuou em conselhos consultivos para Otsuka, Lundbeck e Janssen.

LJ Klassen recebeu bolsas de pesquisa e honorários de palestrante de e atuou em um conselho consultivo da Shire. Eles também receberam honorários de palestrantes e atuaram em conselhos consultivos da Janssen, Lundbeck,

Otsuka, Pfizer, Purdue e Sunovion. Eles também atuaram como consultores conselho da Allergan e recebeu honorários de palestrante da CPA e The Canadian ADHD Resource Alliance. P Chokka recebeu honorários de palestrante e atuou em conselhos consultivos para Allergan, Lundbeck, Janssen, Purdue, Sunovion e Shire. Eles também receberam bolsas de pesquisa de Lundbeck, Janssen e Shire. Os autores não têm nenhuma outra afiliação relevante ou envolvimento financeiro com qualquer or-

ganização ou entidade com interesse financeiro ou conflito com o assunto ou materiais discutidos neste manuscrito além daqueles divulgados. divulgações do revisor **Um revisor deste manuscrito em um inventor detentor de uma patente de Rketamina no tratamento da depressão.** Os revisores deste manuscrito não têm outras relações financeiras relevantes ou de outra forma divulgar.

MEDICAÇÃO ANTI DEPRESSIVA DISPONÍVEL NO SUS

Existe atualmente uma grande variedade de medicamentos antidepressivos disponíveis no mercado. No entanto, não existem diferenças significativas entre eles no que concerne à sua eficácia, não havendo, portanto, critérios objetivos para escolha do medicamento a ser usado. O SUS através da RENAME/2020, disponibiliza regularmente antidepressivos (antidepressivos tricíclicos, quais sejam a Amitriptilina, a Clomipramina e a Nortriptilina), a Fluoxetina, além do cloridrato de bupropiona (eventualmente usado no tratamento da depressão). Vários estudos científicos comprovam os benefícios da associação da psicofarmacoterapia à psicoterapia no tratamento da depressão. O SUS disponibiliza atendimento psicológico com psicoterapia em diversas unidades municipais e estaduais de saúde. **“Estudos demonstram que os vários antidepressivos apresentam eficácia equivalente em grupos de pacientes, quando administrados em doses comparáveis.** Como não se pode prever qual antidepressivo será o mais efetivo para um determinado paciente, a escolha é feita empiricamente. Falha na resposta com uma classe de antidepressivo ou um antidepressivo de uma classe não servem para prever uma não-resposta à outra classe ou outro fármaco dentro de uma classe. Em adição às intervenções farmacológicas, a psicoterapia deveria ser empregada”. As diretrizes orientam que a decisão por qual medicamento prescrever seja guiada pelas características do paciente e pela melhor evidência disponível. Os medicamentos pleiteados não estão contemplados em nenhum dos componentes de assistência farmacêutica com financiamento pactuado no SUS, sejam eles: Componente Básico (Município), Componente Estratégico (Federal), ou Componente Especial-

lizado (Estadual). Os medicamentos requeridos representam alternativas terapêuticas no tratamento da depressão. Porém, não foram identificados elementos técnicos que permitam afirmar que o requerente esgotou as alternativas terapêuticas regularmente disponíveis na rede pública, que há refratariedade às essas alternativas, e que há imprescindibilidade de uso específico dos medicamentos requerido

IV – CONCLUSÕES:

- ✓ A aprovação da esketamina pela FDA traz uma nova opção de tratamento para a depressão resistente ao tratamento
- ✓ Mais pesquisas, incluindo ensaios clínicos de Fase IV, devem ser concluídas para determinação dos efeitos a longo prazo da esketamina, que podem levar a direções terapêuticas futuras
- ✓ A experiência clínica atual a esketamina é utilizada como adjuvante e não como monoterapia,
- ✓ No caso concreto trata-se de paciente com ideação suicida (já tentativas anteriores) onde já foram tentados vários tratamentos. Não há relatos que foi tentado cetamina racêmica que teria efeito semelhante esketamina e existem mais dados de literatura bem como sem relatos se foi tentado neuroestimulação
- ✓ **.A esketamina não deve ser posicionada como uma panacéia para depressão resistente, mas potencialmente uma boa opção para tratamento de curto prazo**
- ✓ Nas fontes consultadas os autores declararam conflito de interesses bem como o revisor é detentor da patente da Rcetamina no tratamento da depressão

V – REFERÊNCIAS:

1) RENAME 2020.

2) Revisão Rápida: Venlafaxina para depressão, e Trazodona para depressão, Aprimoramento da Gestão de Tecnologias no SUS, Fiocruz. 3) 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. Andrea Cipriani et al. *The Lancet*. Vol. 391; April 7, 2018.

4) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie*. 2016, Vol. 61(9) 540-560.

5) Swainson J, Thomas RK, Archer S, Chrenek C, MacKay MA, Baker G, Dursun S, Klassen LJ, Chokka P, Demas ML. Esketamine for treatment resistant depression. *Expert Rev Neurother*. 2019 Oct;19(10):899-911. doi: 10.1080/14737175.2019.1640604. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31282772.

VI – DATA: 08/042023/2023

NATJUS TJMG