Nota Técnica 304047

Data de conclusão: 22/01/2025 22:36:02

Paciente

Idade: 22 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Estância Velha/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 Novo Hamburgo

Tecnologia 304047

CID: F20.0 - Esquizofrenia paranóide

Diagnóstico: Esquizofrenia paranóide

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: PALMITATO DE PALIPERIDONA

Via de administração: IM

Posologia: palmitato de paliperidona 525mg - aplicar 1 ampola IM de 3 em 3 meses, duas vezes no total e 150mg - aplicar 1 ampola IM de forma mensal por 4 meses.

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: PALMITATO DE PALIPERIDONA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, as alternativas risperidona, quetiapina, ziprasidona, olanzapina, clozapina, clorpromazina, tioridazina, haloperidol e decanoato de haloperidol estão disponíveis no SUS [5].

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PALMITATO DE PALIPERIDONA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PALMITATO DE PALIPERIDONA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PALMITATO DE PALIPERIDONA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A paliperidona é o primeiro metabólito ativo da risperidona, fármaco disponível na rede pública, responsável pela maior parte de sua potência antipsicótica [9,10]. Como outros antipsicóticos de segunda geração, acredita-se que o mecanismo de ação antipsicótico da paliperidona deva-se ao bloqueio de receptores de dopamina, mas também a inibição de receptores de serotonina no cérebro. Sabe-se que o bloqueio de receptores da dopamina diminui a agitação e ajuda no manejo de delírios e alucinações; contudo, pode resultar em efeitos colaterais extrapiramidais (como distonias, parkinsonismo, discinesia tardia e acatisia) e síndrome neuroléptica maligna. Além disso, o bloqueio de receptores de dopamina aumenta os níveis séricos de prolactina. Em termos práticos, o aumento de prolactina pode interferir no ciclo menstrual, causar lactação, reduzir o desejo sexual e diminuir a densidade óssea. O bloqueio dos receptores de serotonina, por sua vez, alivia ansiedade, irritabilidade, insônia e mitiga alguns efeitos colaterais extrapiramidais decorrentes do bloqueio dopaminérgico [10].

Nussbaum & Stroup (2008) realizaram revisão sistemática, do grupo Cochrane, acerca da utilização de paliperidona (de uso oral diário) para tratamento de esquizofrenia [11]. Foram incluídos oito ensaios clínicos randomizados, somando 2.567 participantes. Paliperidona mostrou-se mais eficaz do que placebo na melhora do estado global do paciente (n=1.420, 4 estudos, RR 0,69 IC95% 0,63-0,75; NNT 5 IC95% 4-6) e na redução de recorrência de episódios psicóticos (n=1.918, 7 estudos, RR 0,47 IC95% 0,34-0,66; NNT 17 IC95% 14-26) do que placebo. Contudo, paliperidona foi associada a maiores taxas de taquicardia (n=1.638, 5 estudos, RR 1,88 IC95% 1,28-2,76; NNH 21, IC95% 11-90), de aumento de prolactina em homens (n=413, 4 estudos, RR 27,68 IC95% 23,66-31,69) e em mulheres (n=252, 4 estudos, RR 87,39 IC95% 74,27-100,51), de sintomas extrapiramidais (n=1.680, 6 estudos, RR 2,27, IC95% 1,31-3,95; NNH 28, IC95% 12-111) e de ganho de peso (n=769, 4 estudos, RR 1,07 IC95% 0,65-1,49) em comparação ao placebo. Quando comparada à olanzapina, medicamento disponível pelo SUS, a paliperidona não se mostrou mais eficaz (n=1.332, 3 estudos, RR 1,04 IC95% 0,89-1,21). Ademais, participantes de ambos os grupos apresentaram risco similar de recorrência de sintomas psicóticos (n=1.327, 3 estudos, RR 1,07 IC95% 0,64-1,76). Nessa linha, outros estudos também mostraram que a paliperidona não exibiu eficácia superior à risperidona e à quetiapina.

Leucht e colaboradores (2013) realizaram revisão sistemática e meta-análise acerca da eficácia de múltiplos fármacos antipsicóticos no tratamento de esquizofrenia [12]. Avaliou-se eficácia por meio de escala de sintomas positivos e negativos de esquizofrenia, bem como escala de impressão global do estado do paciente, de qualidade de vida e de funcionamento social. Foram incluídos 167 ensaios clínicos randomizados, totalizando 28.102 participantes. Novamente, em comparações indiretas, a paliperidona mostrou-se igualmente eficaz aos medicamentos disponíveis pelo SUS (risperidona, olanzapina, quetiapina) no controle de sintomas da esquizofrenia, na qualidade de vida e em funcionamento social. Tal resultado vai ao encontro de outras meta-análises disponíveis na literatura [13,14].

Pleiteia-se neste processo especificamente o palmitato de paliperidona que é para uso injetável mensal, cuja eficácia assemelha-se a paliperidona de uso oral [15]. Para o tratamento de

esquizofrenia, Nussbaum e colaboradores (2012) realizaram revisão sistemática e meta-análise, do grupo Cochrane, a fim de comparar com placebo a eficácia e a tolerabilidade do palmitato de paliperidona no tratamento de esquizofrenia [16]. Foram incluídos exclusivamente ensaios clínicos randomizados que, à época, somavam cinco estudos, totalizando 2.215 participantes. Palmitato de paliperidona reduziu a probabilidade de ocorrência de novos episódios (n=312, 1 estudo; RR 0,28, IC95% 0,17 a 0,48) e sintomas psicóticos psicóticos (n=1.837, 4 estudos; RR 0,55, IC95% 0,44 a 0,68). Nessa linha, o palmitato de paliperidona foi associado a menor número de relatos de agitação e de agressões (n=2.180, 5 estudos; RR 0,65, IC95% 0,46 a 0,91). Dentre os eventos adversos descritos, destaca-se ganho de peso (n=2.052, 5 estudos), significativamente maior do que em pessoas que receberam placebo.

Emsley e colaboradores (2017) organizaram revisão sistemática acerca da efetividade do palmitato de paliperidona no tratamento de esquizofrenia [17]. Foram incluídos estudos representativos do mundo real. Ou seja, estudos cujos dados não foram obtidos por meio de ensaios clínicos randomizados, mas sim de análise de prontuários e de estudos observacionais, por exemplo. Dos 18 estudos incluídos na revisão, cinco estudos apresentavam dados comparativos entre o uso de palmitato de paliperidona e tratamento com antipsicóticos de uso diário. Comparado a antipsicóticos utilizados diariamente, o palmitato de paliperidona prolongou o tempo até recaída dos sintomas e, com isso, reduziu o número de visitas à emergência e aumentou o tempo livre de internações psiquiátricas. Ainda assim, o uso de palmitato de paliperidona não representou redução estatisticamente significativa dos custos associados à saúde.

Está disponível parecer da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) [5,8]. Trata-se de um parecer desfavorável à incorporação do palmitato de paliperidona, cuja recomendação seria a pacientes não aderentes ao tratamento oral. Argumentou-se que a na?o adesão ao tratamento medicamentoso não se deve exclusivamente à formulação da medicação prescrita, mas também à eficácia, aos eventos adversos e à conjuntura socioeconômica do paciente. Além disso, o arsenal medicamentoso disponibilizado no SUS foi considerado suficiente para atender as necessidades dos portadores da doença.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
PALMITATO DE PALIPERIDONA	200 MG/ML SUS2 INJ LIB PROL IM CT 1 SER PREENC PLAS COC TRANS X 2,625 ML + 2 AGU		R$ 8.734,10	R$ 17.468,20
	100 MG/ML SUS6 INJ LIB PROL IM CT 1 SER PREENC PLAS COC TRANS X 1,50 ML + 2 AGU		R$ 1.662,53	R$ 9.975,18
TOTAL				R$ 27.443,38

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG =

PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O palmitato de paliperidona é produzido sob o nome comercial Invega Sustenna® na forma farmacêutica de solução injetável. Com base na tabela da CMED no site da ANVISA, consultada em março de 2024, e na prescrição médica, foi elaborada a tabela acima para o primeiro ano de tratamento.
Em análise de impacto orçamentário realizada pela CONITEC, em 2013, estimou-se que, se 4% dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia sem adesão ao tratamento com antipsicóticos orais forem elegíveis ao tratamento com palmitato de paliperidona, o custo estimado em cinco anos seria de R$ 5.926.779,14 [8].
Estudos internacionais, a partir de dados comparativos entre palmitato de paliperidona e placebo, demonstraram que pacientes manejados com palmitato de paliperidona apresentaram menor taxa de recaída e, por isso, o uso de palmitato de paliperidona representaria redução nos custos médicos em comparação ao placebo [18–20]. Contudo, para o contexto do SUS, tem-se o decanoato de haloperidol, antipsicótico injetável de longa ac?a?o, como medicamento de escolha quando a adesão ao tratamento na?o esta? sendo conseguida com a terapia oral. Por esse motivo, estudos de custo representativos à realidade brasileira, deveriam comparar o palmitato de paliperidona com o decanoato de haloperidol, e não com placebo.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora/remissão dos sintomas psicóticos.

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

Conclusão

Tecnologia: PALMITATO DE PALIPERIDONA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A prescrição de palmitato de paliperidona para o caso em tela alicerça-se nas ideias de que:
1- medicamentos injetáveis mensais aumentam a adesão ao tratamento quando comparados a medicamentos de uso diário, e
2- palmitato de paliperidona é um antipsicótico tão ou mais eficaz que os demais antipsicóticos disponíveis no SUS.
São, contudo, pressupostos incertos. Primeiramente, a adesão a medicamentos deve-se à combinação de fatores associados ao paciente, ao ambiente e à medicação prescrita. Ou seja, tempo de doença e severidade dos sintomas, bem como fatores sociodemográficos e a impressão do paciente acerca da eficácia do medicamento são determinantes na adesão [21]. Adesão, portanto, não se limita à forma farmacêutica da medicação prescrita. Ademais, trata-se de um medicamento de custo elevado que, quando prescrito apenas a pacientes com baixa adesão ao tratamento, apresenta impacto orçamentário estimado, em cinco anos, de R$ 5.926.779,14 [8]. Frente a essas colocações, à orientação de não incorporação no SUS emitida pela CONITEC e o não esgotamento das opções medicamentosas disponíveis pelo

SUS, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. 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.

2. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiologic reviews. 2008;30(1):67–76.

3. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.

4. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esquizofrenia [Internet]. 2013. Disponível em: https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf

5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ficha técnica sobre medicamentos: paliperidona para o tratamento de esquizofrenia. [Internet]. 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Paliperidona_Esquizofrenia_22jul2016.pdf

6. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Journal of Psychiatry. 2020;177(9):868–72.

7. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. The Canadian Journal of Psychiatry. 2017;62(9):604–16.

8. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Palmitato de paliperidona para o tratamento de Esquizofrenia [Internet]. 2013. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Incorporados/PalminatodePaliperidona-final.pdf

9. Greenberg WM, Citrome L. Paliperidone palmitate for schizoaffective disorder: a review of the clinical evidence. Neurology and therapy. 2015;4(2):81–91.

10. de Leon J, Wynn G, Sandson NB. The pharmacokinetics of paliperidone versus risperidone. Psychosomatics. 2010;51(1):80–8.

11. Nussbaum AM, Stroup T. Oral paliperidone for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008;(2).

12. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy

and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. The Lancet. 2013;382(9896):951–62.

13. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia—a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. Schizophrenia research. 2011;127(1–3):83–92.

14. Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis. JAMA psychiatry. 2016;73(3):199–210.

15. González-Rodríguez A, Catalán R, Penadés R, Garcia-Rizo C, Bioque M, Parellada E, et al. Profile of paliperidone palmitate once-monthly long-acting injectable in the management of schizophrenia: long-term safety, efficacy, and patient acceptability–a review. Patient preference and adherence. 2015;9:695.

16. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012;(6).

17. Emsley R, Parellada E, Bioque M, Herrera B, Hernando T, García-Dorado M. Real-world data on paliperidone palmitate for the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: a systematic review of randomized and nonrandomized studies. International clinical psychopharmacology. 2018;33(1):15–33.

18. Joshi K, Lin J, Lingohr-Smith M, Fu D. Medical cost-offset of once-monthly Paliperidone palmitate Monotherapy and adjunctive Therapy in 15-month trial. Value in Health. 2015;18(3):A121.

19. Joshi K, Lin J, Lingohr-Smith M, Fu D. Estimated medical cost reductions for paliperidone palmitate vs placebo in a randomized, double-blind relapse-prevention trial of patients with schizoaffective disorder. Journal of medical economics. 2015;18(8):629–36.

20. Pilon D, Muser E, Lefebvre P, Kamstra R, Emond B, Joshi K. Adherence, healthcare resource utilization and Medicaid spending associated with once-monthly paliperidone palmitate versus oral atypical antipsychotic treatment among adults recently diagnosed with schizophrenia. BMC psychiatry. 2017;17(1):207.

21. Sendt KV, Tracy DK, Bhattacharyya S. A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. Psychiatry research. 2015;225(1–2):14–30.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudos apresentados (Evento 1, LAUDO7, Página 1; Evento 20, ATESTMED1, Página 1) a parte autora tem esquizofrenia paranóide. Apresentou o primeiro surto psicótico aos 19 anos. Fez uso de olanzapina, risperidona e clorpromazina com resposta parcial. Utilizou haloperidol decanoato, no entanto, apresentou sonolência excessiva e descontinuou o uso. Também foi prescrito clozapina e obteve melhora dos sintomas, porém os efeitos colaterais desenvolvidos (sialorréia e neutropenia) dificultaram a adesão ao medicamento. Os hemogramas anexados (Evento 23, EXMMED2, Página 1; Evento 23, EXMMED2, Página 3; Evento 23, EXMMED2, Página 5) de 12/01/2024, 25/01/2024, e 07/03/2024, mostram valores para neutrófilos segmentados de 578/mm3, 1421/mm3, 1222/mm3, respectivamente. Neste contexto solicita o medicamento palmitato de paliperidona.
A esquizofrenia está entre as dez doenças médicas mais incapacitantes e, consequentemente, com maior impacto econômico [1]. Mundialmente, a prevalência de esquizofrenia é de 1% e a incidência anual de 1,5 novos casos para cada 10.000 habitantes [2]. A esquizofrenia caracteriza-se por sintomas positivos, como alucinações ou delírios; por discurso desorganizado; por sintomas negativos, como afeto embotado ou incongruências nas respostas emocionais; e por deficiências na cognição, incluindo atenção, memória e funções executivas [3]. Tem-se, portanto, importantes prejuízos no funcionamento social e ocupacional. Os primeiros sintomas normalmente aparecem durante a adolescência e início da vida adulta: entre 18 e 25 anos para homens e entre 25 e 35 anos para mulheres [4].
Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Esquizofrenia, publicado pelo Ministério da Saúde, utilizam-se medicamentos antipsicóticos como tratamento de primeira linha para esquizofrenia [4]. Há, atualmente, múltiplos fármacos antipsicóticos disponíveis pelo SUS. Mais precisamente, haloperidol, clorpromazina, decanoato de haloperidol, risperidona, quetiapina, ziprasidona, olanzapina e clozapina. Diretrizes nacional e internacionais indicam que todos os antipsico?ticos, com excec?a?o de clozapina, podem ser utilizados no tratamento inicial de esquizofrenia, sem ordem de prefere?ncia [5–7]. Em caso de falha terape?utica, recomendam uma segunda tentativa com algum outro antipsico?tico. Diante da refratariedade a pelo menos dois medicamentos, bem como risco alto de suicídio ou de discinesia tardia, sugerem clozapina.