Nota Técnica 349476

Data de conclusão: 19/05/2025 11:03:36

Paciente

Idade: 13 anos

Sexo: Masculino

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: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 349476

CID: F84.0 - Autismo infantil

Diagnóstico: Autismo infantil

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: CLOZAPINA

Via de administração: VO

Posologia: Clozapina 100mg - uso contínuo. Tomar 3 comprimidos à noite.

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: CLOZAPINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: não; conforme laudo médico, a parte autora exauriu as alternativas disponíveis no SUS [6].

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLOZAPINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLOZAPINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLOZAPINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A clozapina é um fármaco da classe dos antipsicóticos atípicos [7,8]. Atualmente, está aprovada para o tratamento de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia resistente ao tratamento e risco de comportamento suicida recorrente em pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo. Não é utilizada como primeira linha de tratamento em função de seus importantes eventos adversos. De fato, depois de sintetizada, em 1956, foi associada a uma série de casos graves de neutropenia na Finlândia. Em função disso, em 1975, foi retirada do mercado da maioria dos países. Em setembro de 1988, um grupo de pesquisa norte-americano (denominado Clozaril Collaborative Study Group) publicou um estudo pivotal que estabeleceu a eficácia da clozapina no tratamento de esquizofrenia resistente ao tratamento [9]. Sabe-se, nessas condições, tratar-se de um medicamento eficaz e seguro.
Identificou-se, na literatura médica, inúmeros relatos de caso [10–13] e dois estudos observacionais [14,15] acerca do uso de clozapina no manejo de agressividade em pacientes com diagnóstico de TEA. Seis pacientes com diagnóstico de TEA foram tratados com clozapina, entre 2002 e 2010 [15]. Em análise retrospectiva, depois de seis meses de uso, a clozapina reduziu pela metade o numero de episódios de agressividade e, com isso, a necessidade de tratamento com outros medicamentos psiquiátricos [15]. Contudo, percebeu-se ganho significativo de peso entre os pacientes (em média 14 Kg), síndrome metabólica e taquicardia [15]. Onze anos mais tarde, novo estudo observacional localizou os seis participantes que seguiam em tratamento com a clozapina, sugerindo que o medicamento manteve-se eficaz no controle dos sintomas de agressividade [14]. Obesidade, constipação, sialorreia e enurese foram os eventos adversos mais frequentes; não foram descritos eventos adversos graves ou fatais.
Apesar de não haver indicação em registro, a clozapina é comumente utilizada no manejo de agressividade. Por exemplo, em pacientes com Deficiência Intelectual, comorbidade frequente em pessoas com diagnóstico de TEA, sabe-se que a clozapina reduz sintomas de agressividade, culminando com diminuição do número de internações hospitalares e dos dias de internação [16]. Em pacientes com diagnóstico de Esquizofrenia, ha evidencias sugerindo acao anti-agressividade [17].

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
CLOZAPINA	100 MG COM CT36 BL AL PLAS PVC TRANS X 30		R$ 133,90	R$ 4.820,40

* 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.

Com base na tabela da CMED no site da ANVISA, atualizada em Julho de 2024, e na prescrição médica, foi elaborada a tabela acima.
Não encontramos estudos de custo-efetividade para o uso de clozapina na condição em questão para a realidade brasileira. A clozapina foi, contudo, considerada custo-efetiva, em publicações do Ministério da Saúde, no tratamento de outras condições médicas [18–20].

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: com base em estudos de reduzida qualidade metodológica, e sem comparadores, espera-se alívio dos sintomas de agressividade no contexto em tela.

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

Conclusão

Tecnologia: CLOZAPINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Por ora, não há evidência científica de qualidade metodológica suficiente quanto à eficácia e segurança da clozapina para a condição em tela. Trata-se, portanto, de uma prescrição off-label. Por fim, a refratariedade às alternativas terapêuticas disponíveis pelo SUS não está devidamente descrita em relatórios médicos - pelo contrário, há prescrições sugerindo uso de doses terapêuticas, mas abaixo da dose máxima recomendada (otimizada).
Destaca-se que para caracterizar a refratariedade às alternativas disponíveis no SUS, faz-se necessária a descrição da dose otimizada e do tempo de uso em dose otimizada. Considera-se refratário ao tratamento quando não houver melhora clínica objetiva satisfatória em uso do tratamento em dose otimizada e por tempo suficiente para que a melhora seja observada.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Autism spectrum disorder: Terminology, epidemiology, and pathogenesis - UpToDate [Internet]. [citado 8 de fevereiro de 2023]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/autism-spectrum-disorder-terminology-epidemiology-and-pathogenesis?search=Augustyn%20M.%20Autism%20spectrum%20disorder:%20Terminology,%20epidemiology,%20and%20pathogenesis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. Psychol Med. fevereiro de 2015;45(3):601–13.
3. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Behavioral and educational interventions - UpToDate [Internet]. [citado 8 de fevereiro de 2023]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/607

4. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (TEA).
5. Linha de cuidado para a atenção às pessoas com transtornos do espectro do autismo e suas famílias na Rede de Atenção Psicossocial do Sistema Único de Saúde.
6. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo [Internet]. 2022. Report No.: PORTARIA CONJUNTA No 7, de 12 de ABRIL de 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portal-portaria-conjunta-no-7-2022-comportamento-agressivo-no-tea.pdf
7. Haidary HA, Padhy RK. Clozapine [Internet]. StatPearls. 2022. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535399/
8. Meyer JM, Stahl SM. The clozapine handbook: Stahl's handbooks. Cambridge University Press; 2019.
9. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry. 1988;45(9):789–96.
10. Williamson A, Raja V, Bailey L. Clozapine for Treatment Resistant Aggression in Autism. BJPsych Open. 2022;8(S1):S127–S127.
11. Lambrey S, Falissard B, Martin-Barrero M, Bonnefoy C, Quilici G, Rosier A, et al. Effectiveness of clozapine for the treatment of aggression in an adolescent with autistic disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2010;20(1):79–81.
12. Chen NC, Bedair HS, McKay B, Bowers MB, Mazure C. Clozapine in the treatment of aggression in an adolescent with autistic disorder. J Clin Psychiatry. 2001;62(6):3063.
13. Sahoo S, Padhy SK, Singla N, Singh A. Effectiveness of clozapine for the treatment of psychosis and disruptive behaviour in a child with Atypical Autism: a case report and a brief review of the evidence. Asian J Psychiatry. 2017;29:194–5.
14. Rothärmel M, Szymoniak F, Pollet C, Beherec L, Quesada P, Leclerc S, et al. Eleven years of clozapine experience in autism spectrum disorder: efficacy and tolerance. J Clin Psychopharmacol. 2018;38(6):577–81.
15. Beherec L, Lambrey S, Quilici G, Rosier A, Falissard B, Guillin O. Retrospective review of clozapine in the treatment of patients with autism spectrum disorder and severe disruptive behaviors. J Clin Psychopharmacol. 2011;31(3):341–4.
16. Rohde C, Hilker R, Siskind D, Nielsen J. Real-world effectiveness of clozapine for intellectual disability: results from a mirror-image and a reverse-mirror-image study. J Psychopharmacol (Oxf). 2018;32(11):1197–203.
17. Frogley C, Taylor D, Dickens G, Picchioni M. A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. Int J Neuropsychopharmacol. 2012;15(9):1351–71.
18. 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
19. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Esquizoafetivo [Internet]. 2014. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/TranstornoEsquizoafetivo.pdf
20. 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

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo de médica neurologista pediátrica (Evento 1, COMP11, Página 1), de fevereiro de 2023, a parte autora, com 11 anos de idade, foi diagnosticada com Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) em 2019. Encontra-se em acompanhamento com equipe multidisciplinar. Por "dificuldades comportamentais significantes (agressividade)", há relato de tratamento prévio com metilfenidato, com risperidona, com aripiprazol e com periciazinha. Em dezembro de 2021, há descrição da combinação de risperidona 3 mg ao dia e de metilfenidato 30 mg ao dia e, em fevereiro de 2023, de risperidona 2 mg ao dia com aripiprazol 25 mg ao dia. Pleiteia o medicamento clozapina, com vistas a tratamento de agressividade no contexto de TEA.
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, deficiência intelectual e Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade [1]. A prevalência global é estimada em 7,6:1.000 e é mais comum em meninos [2].
O tratamento do indivíduo com TEA deve ser altamente individualizado, levando em consideração idade, grau de limitação, comorbidades e necessidades de cada paciente [3–5]. 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 (4). 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 (3,4). 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 [6]. 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 sau?de e qualidade vida dos pacientes ou familiares podem justificar a suspensão da risperidona, contanto representem risco maior do que o benefi?cio atingido pela reduc?a?o do comportamento agressivo.