Nota Técnica 377225

Data de conclusão: 17/07/2025 15:01:51

Paciente

Idade: 24 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: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 377225

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: CLOZAPINA

Via de administração: VO

Posologia: clozapina 100mg, 4 comprimidos ao dia, uso contínuo - marca Leponex.

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? Sim

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLOZAPINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Risperidona, quetiapina, ziprasidona, olanzapina, clorpromazina, clozapina e haloperidol (4).

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:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
Clozapina (GENÉRICO)	100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30	49	R$ 133,92	R$ 6.562,08
Leponex® (REFERÊNCIA)	100 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30	49	R$ 255,81	R$ 12.534,69

* 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.
A clozapina é comercializada no Brasil por inúmeras empresas. Em consulta à tabela CMED no site da ANVISA em junho de 2025 e de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima, estimando o custo para um ano de tratamento, tanto do medicamento genérico como o de referência.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: A clozapina é um fármaco da classe dos

antipsicóticos atípicos (9,10). 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 (11). Sabe-se, nessas condições, tratar-se de um medicamento eficaz e seguro.

Primeiramente, faz-se necessário esclarecimento acerca do pleito pelo medicamento de referência em detrimento de genérico ou de similar. A Lei dos Genéricos (Lei nº 9.787), promulgada em fevereiro de 1999, define:

“Medicamento Similar: aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca;

(...)

Medicamento Genérico: medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI; (BRASIL, 1999)”

À época de sua promulgação já existiam, no mercado brasileiro, medicamentos chamados “similares”, que eram cópias produzidas a partir do mesmo princípio ativo do seu medicamento de referência após vencimento da patente (que até então garantia exclusividade de produção e comércio do produto ao laboratório que descobriu aquela molécula). É importante notar que estes medicamentos, apesar de serem cópias daqueles de referência, não precisavam comprovar ter os mesmos efeitos de eficácia e segurança apresentados pelo medicamento de referência para que lhes fosse concedido o registro sanitário. A novidade imposta pela Lei dos Genéricos foi exatamente a da necessidade de que a indústria farmacêutica passasse a realizar testes que comprovassem que, além de terem o mesmo princípio ativo, os medicamentos genéricos tenham as mesmas características de eficácia e segurança do seu medicamento de referência, tornando-se uma alternativa segura para substituir o medicamento de referência, a custos menores, uma vez que a indústria de genéricos não era onerada com os custos de pesquisa e desenvolvimento destes princípios ativos. Esta comprovação se dá a partir da realização de testes de equivalência farmacêutica e de biodisponibilidade relativa, provas científicas de que os medicamentos genéricos produzem o mesmo efeito, na mesma concentração e no mesmo tempo, em relação ao medicamento de referência.

Apesar do respaldo científico e regulatório, há estudos mostrando que usuários de medicamentos de referência, quando comparados àqueles que fazem uso de medicamentos genéricos, apresentam maior efeito placebo, resultando na impressão de maior efetividade do fármaco (12,13). Em contrapartida, medicamentos genéricos são percebidos de forma negativa pelo público em geral e, consequentemente, estão associados a relatos mais frequentes de eventos adversos (14).

Nessa linha, uma grande revisão de 2.070 estudos de bioequivalência ratificou a afirmação de que os genéricos são equivalentes aos fármacos originais (15). Inclusive, em relação ao medicamento clozapina, também há estudos que demonstram a bioequivalência entre o

genérico e o fármaco de referência (15-17). Em uma revisão de estudos observacionais, envolvendo 966 pacientes com transtornos psicóticos ou transtorno bipolar que estavam em uso do medicamento de referência da clozapina e migraram para o genérico, houve boa tolerância à conversão, sem agravamento dos sintomas, surgimento de efeitos adversos relevantes, necessidade de ajustes terapêuticos ou maior uso de serviços intensivos. Embora alguns poucos casos tenham relatado deterioração clínica após a troca, esses episódios foram isolados e não configuram um padrão recorrente. Assim, os dados disponíveis sustentam a equivalência clínica entre os produtos, recomendando o monitoramento próximo dos pacientes nos primeiros meses após a substituição haja vista eventual necessidade de adequação posológica para o alcance dos marcos terapêuticos desejados (18).

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

Conclusão

Tecnologia: CLOZAPINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Com base na literatura científica atualmente disponível, não se pode afirmar superioridade do medicamento de referência (Leponex®) em detrimento aos medicamentos genéricos ou similares de clozapina disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Em outras palavras, a melhor evidência disponível sugere que não existe diferença de eficácia entre as diferentes apresentações disponíveis da clozapina, podendo ser utilizada a alternativa disponibilizada pela rede pública.

Trata-se de medicamento incorporado ao sistema público de saúde no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), integrando o grupo 1A, cuja aquisição é centralizada pelo Ministério da Saúde e fornecida às secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal, para o tratamento da esquizofrenia. De fato, conforme consta nos autos e observado após consulta ao Sistema de Administração de Medicamentos (AME) da Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, a parte autora já deu entrada ao pedido administrativo da tecnologia pleiteada, o qual encontra-se com o status "incompleto"; diante disso, recomenda-se que a parte autora providencie o envio dos documentos exigidos para a adequada instrução do processo. A ausência desses documentos impede o regular prosseguimento da solicitação e a devida análise técnica e administrativa.

Caso, mesmo após o envio dos documentos requeridos, a parte não apresente os critérios clínicos necessários para o provimento administrativo do item, ressalta-se que estão disponíveis outros medicamentos para o tratamento da esquizofrenia no SUS que poderão ser explorados.

Por fim, é digno de nota que a adição de outro antipsicótico ao tratamento com clozapina em indivíduos com sintomas residuais é controversa (19-23). Embora uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados tenha encontrado benefício para a adição de um antipsicótico de primeira ou segunda geração nesse contexto (14 ensaios, n=612, diferença média padronizada -0,52, IC95% -0,90 a -0,14), quando apenas estudos de alta qualidade foram incluídos, a diferença não demonstrou-se significativa (20). Resultado corroborado por uma meta-análise de tratamentos combinados que demonstrou que nenhum dos agentes quando combinados à clozapina obtiveram resultados superiores ao controle nas medições de redução total dos sintomas (19). Além disso, a associação de antipsicóticos pode potencializar as interações

medicamentosas e aumentar o risco de efeitos adversos. Nesse sentido, a literatura e o PCDT sugerem o uso de antipsicótico em monoterapia, e indicam a possibilidade de otimização da dose de clozapina até 800mg/dia, com fracionamento em mais ingestas ao longo do dia, nos casos de resposta parcial ou ausência de resposta a doses médias. No caso em tela, a dose descrita como em uso da clozapina é considerada média (400mg/dia), e em tese ainda poderia ser otimizada.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. OWEN, Michael J.; SAWA, Akira; MORTENSEN, Preben B. Schizophrenia. The Lancet, v. 388, n. 10039, p. 86–97, jul. 2016. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4940219/. Acesso em: 11 jun. 2025.

2. 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.

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

4. MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia. Portaria nº 364, de 9 de abril de 2013. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2013. 361 p. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt-esquizofrenia-livro-2013-1.pdf. Acesso em: 12 jun. 2025.

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. Am J 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. Can J Psychiatry. 2017;62(9):604–16.

8. HUHN, Maximilian 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. Lancet, Londres, v. 394, n. 10202, p. 939–951, 14 set. 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31303314/. Acesso em: 12 jun. 2025.

9. Haidary HA, Padhy RK. StatPearls. 2022. Clozapine. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535399/

10. Meyer JM, Stahl SM. The clozapine handbook: Stahl's handbooks. Cambridge University Press; 2019.

11. MacKrill K, Petrie KJ. What is associated with increased side effects and lower perceived efficacy following switching to a generic medicine? A New Zealand cross-sectional patient survey. BMJ Open. 2018;8(10):e023667.

12. MacKrill K, Kleinstäuber M, Petrie KJ. The effect of rebranding generic medicines on drug efficacy and side effects. Psychol Health. 2019;34(12):1470–85.

13. Colgan S, Faasse K, Martin LR, Stephens MH, Grey A, Petrie KJ. Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: a systematic review. BMJ Open. 2015;5(12).

14. Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. Ann Pharmacother. 2009;43(10):1583–97.

15. Yang X, Yan Q, Yang L, Li J, Fan X, Chen J, et al. Evaluation of bioequivalence between generic and brand-name clozapine in Chinese schizophrenic patients: A randomized, two-period, crossover study. Int J Clin Pharmacol Ther. 2021;59(8):578-584.

16. Makela EH, Cutlip WD, Stevenson JM, Weimer JM, Abdallah ES, Akhtar RS, et al. Branded versus generic clozapine for treatment of schizophrenia. Ann Pharmacother. 2003;37(3):350-3.

17. Borges NCC, Astigarraga RB, Sverdloff CE, Galvinas PR, Borges BC, Moreno RA. Comparative bioavailability of two oral formulations of clozapine in steady state administered in schizophrenic volunteers under individualized dose regime. Curr Clin Pharmacol. 2012;7(4):241-53.

18. BOBO, William V.; STOVALL, Jeffrey A.; KNOSTMAN, Molly; KOESTNER, Jim; SHELTON, Richard C. Converting from brand-name to generic clozapine: a review of effectiveness and tolerability data. American Journal of Health-System Pharmacy, v. 67, n. 1, p. 27–37, jan. 2010. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20044366/. Acesso em: 13 jun. 2025.

19. Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G, et al. Efficacy of 42 Pharmacologic Cotreatment Strategies Added to Antipsychotic Monotherapy in Schizophrenia: Systematic Overview and Quality Appraisal of the Meta-analytic Evidence. JAMA Psychiatry 2017; 74:675.

20. Galling B, Roldán A, Hagi K, et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. World Psychiatry 2017; 16:77.

21. Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, et al. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. JAMA Psychiatry 2019; 76:499.

22. Kane JM, Rubio JM, Kishimoto T, Correll Christoph. Treatment-resistant schizophrenia. UpToDate. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-resistant-schizophrenia

23. Stroup TS, Marder S. Schizophrenia in adults: Maintenance therapy and side effect management. UpToDate. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-adults-maintenance-therapy-and-side-effect-management

24. Galling B, Roldán A, Hagi K, et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. World Psychiatry 2017; 16:77.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme o laudo médico anexado aos autos (Evento 1, LAUDO12, Página 1), datado de abril de 2024 , a parte autora foi diagnosticada com esquizofrenia paranoide em 2018, aos 15 anos de idade, após apresentar sintomas como declínio cognitivo, ansiedade com agitação psicomotora, retraimento social e isolacionismo. Em 2019, após instituído tratamento (não especificado em laudo), apresentou melhora gradativa, porém com sintomas residuais (também não especificados em laudo). Ao final de 2020 teve piora do quadro com alterações no pensamento e no comportamento, incluindo delírios paranóides, além de episódios de agitação psicomotora com heteroagressividade. À época foi realizada adequação farmacológica até estabilização com lurasidona, olanzapina, clozapina, biperideno e clonazepam, tratamento que mantém até o presente momento associado à terapias não farmacológicas. Ainda, em laudo, é relatado que a parte conta com supervisão materna, que apresenta sintomas residuais característicos do transtorno, não encontra-se em capacidade laboral e tem limitações para atividades em grupo. Frente ao exposto, pleiteia acesso judicial ao medicamento de referência do fármaco clozapina, sob alegação de baixa efetividade das versões genérica e similar do produto.
A esquizofrenia é uma síndrome psiquiátrica complexa, comportamental e cognitiva, de natureza heterogênea, cujas causas parecem estar ligadas a alterações genéticas e/ou ambientais que afetam o desenvolvimento cerebral. Caracteriza-se por uma ampla gama de manifestações clínicas, incluindo sintomas positivos (como delírios e alucinações), sintomas negativos (como apatia, retraimento social e empobrecimento da fala) e comprometimentos cognitivos. Esses sintomas resultam de disfunções em diferentes áreas e circuitos cerebrais, destacando-se a neurotransmissão dopaminérgica e possíveis alterações sinápticas (1).
A esquizofrenia está entre as dez doenças médicas mais incapacitantes e, consequentemente, com maior impacto econômico (2). Mundialmente, a prevalência de esquizofrenia é de 1% e a incidência anual de 1,5 novos casos para cada 10.000 habitantes (3). 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). Os antipsicóticos, desde a descoberta da clorpromazina, atuam principalmente pelo bloqueio dos receptores dopaminérgicos D2 (DRD2), sendo eficazes na redução de sintomas positivos da esquizofrenia, como delírios e alucinações (1). Há, atualmente, múltiplos fármacos antipsicóticos disponíveis pelo SUS. Mais precisamente, haloperidol, clorpromazina, decanoato de haloperidol, risperidona, quetiapina, ziprasidona, olanzapina e clozapina (4). Diretrizes nacionais e internacionais indicam que todos os antipsico?ticos podem ser utilizados no tratamento inicial de esquizofrenia, sem ordem de prefere?ncia, à exceção da clozapina, que deve ser reservada para uso após falha terapêutica a pelo menos dois medicamentos (5-7); isso porque, para além dos efeitos adversos comuns aos antipsicóticos (ganho de peso e sedação) esta oferece risco de agranulocitose (forma grave de neutropenia - baixa contagem de neutrófilos no sangue), o que exige monitoramento sanguíneo contínuo durante a vigência do seu uso (8).