Nota Técnica 59478

Data de conclusão: 28/12/2021 16:43:41

Paciente

Idade: 32 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santa Maria/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 59478

CID: F20.9 - Esquizofrenia não especificada

Diagnóstico: Esquizofrenia não especificada

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: 150 mg intramuscular, em dez dias aplicar 100 mg da mesma medicação e fazendo uso contínuo de palmitato de paliperidona 150 mg, de 30/30 dias.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 30 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: As alternativas risperidona, quetiapina, ziprasidona, olanzapina, clozapina, clorpromazina, tioridazina, haloperidol e decanoato de haloperidol estão disponíveis no SUS (8).

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.
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=1420, 4 estudos, RR 0,69 IC95% 0,63-0,75; NNT 5 IC95% 4-6) e na redução de recorrência de episódios psicóticos (n=1918, 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=1638, 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=1680, 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=1332, 3 estudos, RR 1,04 IC95% 0,89-1,21) (11). Ademais, participantes de ambos os grupos apresentaram risco similar de recorrência de sintomas psicóticos (n=1327, 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 (11). Mais recentemente, 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 em processo especificamente o palmitato de paliperidona. Ou seja, a paliperidona de 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. Foram encontrados 18 estudos. Dentre eles, cinco 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) (7,8). 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 não 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.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Prolongar o tempo livre de recaída dos sintomas psicóticos.

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

Conclusão

Tecnologia: PALMITATO DE PALIPERIDONA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Conforme exame das evidências científicas, há múltiplas alternativas medicamentosas para o manejo de esquizofrenia com eficácia e tolerabilidade comparáveis à paliperidona. Dentre elas, opções disponibilizadas pelo SUS. O caso em tela, portanto, não esgotou as alternativas disponíveis. Ademais, não foi observada nenhuma menção à dificuldade de adesão à terapia medicamentosa oral nos documentos juntados aos autos processuais, sugerindo que o uso de antipsicóticos injetáveis, a exemplo da paliperidona, seja necessário.
Por fim, 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 (7).

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. Epidemiol Rev. 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. 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.
6. 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.
7. 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
8. 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
9. Greenberg WM, Citrome L. Paliperidone palmitate for schizoaffective disorder: a review of the clinical evidence. Neurol Ther. 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 Syst Rev. 2008;(2).
12. Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, et al. Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors. Am J Psychiatry. 2017;174(10):927–42.
13. 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.
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 Prefer Adherence. 2015;9:695.
16. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 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. Int Clin Psychopharmacol. 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 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. J Med Econ. 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 K-V, Tracy DK, Bhattacharyya S. A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. Psychiatry Res. 2015;225(1–2):14–30.
22. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. Front Pharmacol. 2013;4:91.

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, a parte autora possui diagnóstico de esquizofrenia. Realizou tratamento prévio com haloperidol e risperidona. Atualmente, em uso de olanzapina e pleiteia tratamento com palmitato de paliperidona, visto ter apresentado efeitos extrapiramidais e sedação excessiva quando em uso de haloperidol.
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 (3).
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 antipsicóticos, com exceção de clozapina, podem ser utilizados no tratamento inicial de esquizofrenia, sem ordem de preferência (4–6). Em caso de falha terapêutica, recomendam uma segunda tentativa com algum outro antipsicótico. Diante da refratariedade apelo menos dois medicamentos, bem como risco alto de suicídio ou de discinesia tardia, sugerem clozapina.